

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR

**GENETİK CYP1A1, GSTM1 POLİMORFİZMİ VE  
SERUM ESER ELEMENTLERİ İLE KOLOREKTAL  
KANSER RİSKİ İLİŞKİSİ**

(Doktora Tezi)

**Arzu AY**

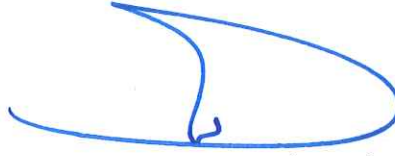
**Referans no: 10054289**

EDİRNE-2015

T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğü

ONAY

Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Anabilim Dalı doktora programı çerçevesinde ve Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR danışmanlığında doktora öğrencisi Arzu AY tarafından tez başlığı "Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanser Riski İlişkisi" olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı 19/02/2015 tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından "Doktora Tezi" olarak kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
JÜRİ BAŞKANI

Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR  
ÜYE



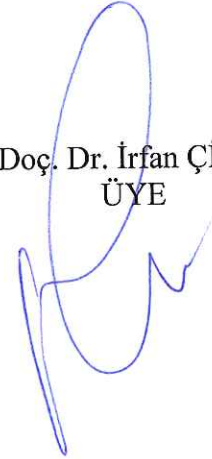
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER  
ÜYE



Prof. Dr. Zafer KOÇAK  
ÜYE



Doç. Dr. İrfan ÇİÇİN  
ÜYE



Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Doç. Dr. Tammam SİPAHİ  
Enstitü Müdürü

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOFİZİK ANABİLİM DALI  
DOKTORA PROGRAMI**

Tez Yöneticisi  
Doç. Dr. Tefvik GÜLYAŞAR

**GENETİK CYP1A1, GSTM1 POLİMORFİZMİ VE  
SERUM ESER ELEMENTLERİ İLE KOLOREKTAL  
KANSER RİSKİ İLİŞKİSİ**

**(Doktora Tezi)**

**Arzu AY**

**Destekleyen Kurum: TÜBAP-2013/14**

**Tez No :**

EDİRNE-2015

## TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde, bilgi, deneyim ve katkılarını benden esirgemeyen, tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Tevfik GÜLYAŞAR'a, değerli emekli hocam Prof. Dr. Seralp ŞENER'e, çalışmalarımnda her türlü desteğini esirgemeyen Biyofizik AD Başkanı değerli hocam Doç. Dr. Tammam SİPAHİ'ye, hasta materyalini sağlamamda yardımcı olan Medikal Onkoloji AD Başkanı Doç. Dr. İrfan ÇİÇİN'e, Hemotoloji BD Başkanı Prof. Dr. Muzaffer DEMİR'e, çalışmamızın istatistiksel analizleri için Biyoistatistik AD Başkanı Prof. Dr. Necdet SÜT'e, projemizin gerçekleşmesinde desteklerinden dolayı TÜBAP'a, Arş. Gör. Dr. Metin BUDAK'a, Dr. Nevra ALKANLI'ya ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan ve emeklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen aileme ayrı ayrı teşekkürü bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>GENEL BİLGİLER</b> .....	3
<b>KANSER VE KANSERİN OLUŞUM MEKANİZMASI</b> .....	3
<b>KALIN BAĞIRSAK ANATOMİSİ</b> .....	5
<b>KOLONUN FİZYOLOJİSİ VE ELEKTROLİT, SUYUN EMİLİMİ VE</b> <b>SEKRESYONU</b> .....	9
<b>GLUTATYON</b> .....	9
<b>SİTOKROM P450 ENZİM AİLESİ</b> .....	14
<b>VÜCUTTAKİ ELEMENTLERİN SINIFLANDIRILMASI</b> .....	17
<b>OKSİDATİF STRES</b> .....	21
<b>SERBEST RADİKALLER</b> .....	21
<b>LİPİT PEROKSİDASYONU KİMYASAL YOLU VE ETKİ MEKANİZMASI</b> ..	22
<b>KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ</b> .....	25
<b>KOLOREKTAL KANSER ETİYOLOJİSİ</b> .....	26
<b>KOLOREKTAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ</b> .....	26
<b>TÜMÖR YAYILIMI VE METASTAZ</b> .....	31
<b>KOLOREKTAL KANSER SINIFLANDIRILMASI</b> .....	32
<b>KOLOREKTAL KANSERİN EVRELENDİRİLMESİ</b> .....	32
<b>KOLOREKTAL KANSERİN BAŞLICA BELİRTİLERİ</b> .....	33
<b>KOLOREKTAL KANSER TARAMA TESTLERİ VE TANIDA KULLANILAN</b> <b>YÖNTEMLER</b> .....	34
<b>KOLOREKTAL KANSER KORUYUCU FAKTÖRLERİ</b> .....	36
<b>KOLOREKTAL KANSERİN TEDAVİ ŞEKİLLERİ</b> .....	36
<b>GEREÇ VE YÖNTEMLER</b> .....	39
<b>BULGULAR</b> .....	62
<b>TARTIŞMA</b> .....	85
<b>SONUÇLAR</b> .....	93
<b>ÖZET</b> .....	97

<b>SUMMARY</b> .....	<b>98</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>100</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b> .....	<b>110</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	<b>114</b>
<b>EKLER</b>	

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>Cu</b>	: Bakır
<b>CYP1A1</b>	: Sitokrom P450 1A1
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EDTA</b>	: Etilendiamin Tetraasetik Asit
<b>Fe</b>	: Demir
<b>GST</b>	: Glutasyon S-Transferaz
<b>HCl</b>	: Hidroklorik Asit
<b>KRK</b>	: Kolorektal Kanser
<b>MDA</b>	: Malondialdehit
<b>OD</b>	: Optik Dansite
<b>PAH</b>	: Polisiklik Aromatik Hidrokarbon
<b>ppb</b>	: Parts Per Billion
<b>ppm</b>	: Parts Per Million
<b>RT-PZR</b>	: Gerçek Zamanlı-Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>Se</b>	: Selenyum
<b>SOR</b>	: Süperoksid Radikalleri
<b>TBA</b>	: Tiyobarbitürik Asit
<b>TCA</b>	: Triklorasetik Asit
<b>UV</b>	: Ultraviyole
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>Zn</b>	: Çinko

## GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK), günümüzde bireylerin yaşam kalitesini etkileyen ciddi morbidite ve mortaliteye neden olan en yaygın kanserlerden biridir (1).

Kalın bağırsakta görülen bütün tümörler KRK kapsamına girmektedir. KRK adenokarsinomu en sık gözlenenidir. KRK'lar kolon mukozasını kaplayan epitel hücrelerden köken almaktadırlar. Kolon döşeyici epitelyum hücrelerinin yaşam süreleri kısadır. Bu hücreler mukozadaki kript yapılarının tabanına yerleşmiş kök hücrelerinden olgunlaşarak yaşam sürelerini tamamlayınca sıklıkla mukozal yüzeyde apoptozisle ölürler (2).

KRK özellikle gelişmiş ülkelerde önemli bir sağlık problemidir, genetik ve çevresel faktörler ile gelişen multifaktöriyel bir hastalık olup erişkinlerde tüm kanserlerin % 10'unu oluşturmaktadır (3, 4). Asya ve Afrika'da sıklık batıya oranla daha düşüktür, ancak Doğu Avrupa ve Japonya'da son yıllarda belirgin bir artış gözlenmektedir. Amerika'da ise insidans ve mortalite oranları siyah ırkta daha yüksektir (5). KRK, dünya genelinde kanser ölümlerinde erkeklerde prostat kanserinden sonra ikinci sırada görülürken kadınlarda meme ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırada yer almaktadır (6, 7).

KRK, her yıl yaklaşık bir milyon yeni vakayla dünyada tanınan ve bu vakaların neredeyse yarısının hastalık nedeniyle hayatlarını kaybettiği bir kanser türüdür (5).

Polimorfik P450 (CYP) enzim süper ailesi, ilaçlar, toksinler ve kanserojen birçok iç ve dış kaynaklı maddelerin biyo-dönüşümü ile ilgili en önemli bir sistemdir. CYP1A1 sitokrom P450 süper ailesine ait bir proteindir. CYP polimorfizmleri insan vücudunda xenobiyotik etkilerini anlamada yardımcı olan genetik bilgiler sağlar. Aromatik hidrokarbonların aktivasyonu metabolizmasına katılır (8).



Glutasyon S-Transferaz (GST) enzimlerinin detoksifikasyon metabolizmasında önemli görevlere sahip olması nedeniyle, bu enzimleri kodlayan lokuslarda oluşan mutasyonların enzim aktivitesini değiştirmesi sonucu, bireylerde kanser riskinin artabileceği düşünölmektedir. Bu enzimin ilaçlar, yiyecek bileşenleri ya da yiyecek katkı maddeleri ile vücuda alınan toksik ve kanserojenik bileşiklere karşı dokuları koruduğu ileri sürölmektedir. Bu enzim ailesinin bir üyesi olan GST ailesine ait enzimleri kodlayan pek çok gen polimorfiktir. GST ailesinde bulunan sitozolik enzimler primer yapılarına göre 5 sınıfa ayrılırlar. Bunlar  $\alpha$ ,  $\mu$ ,  $\Pi$ ,  $\theta$ ,  $\delta$ 'dır. 1. kromozomun kısa kolu üzerinde (1p13 bölgesinde) GST  $\mu$  sınıf enzime ait beş sınıf gen (M1-M5) tespit edilmiştir. Bunlardan GSTM1 genine ait enzim, sigara dumanında bulunan karsinojenlerden, benzo [ $\alpha$ ] pirenin hidroksilat metabolitleri ve epoksid bileşikler gibi polisiklik aromatik hidrokarbonların detoksifikasyonunda rol alan izoenzimdir (9).

CYP1A1 ve GSTM1 genleri oksidatif stresi tolare etmeye çalışan genlerdir (8). Bu genlerdeki genetik varyasyonlar-polimorfizmler genlerin davranışlarını ve özelliklerini değiştirebilmektedir. Bu genlerin eksikliği pek çok kanser için genetik yatkınlığa sebep olmaktadır.

Eser elementler vücutta denge halinde buldukları zaman birçok yaşamsal olayda görev almaktadırlar. Biyolojik sistemlerde enzim bileşeni veya hücrelerin içinde gerçekteşen kimyasal reaksiyonlarda katalizör olarak görev yapan eser elementlerin yetersiz miktarda veya fazla miktarda alımında bu elementlerin vücut direncini bozarak çeşitli kanser türlerini de içeren birçok hastalığa neden olduğu bilinmektedir. Deoksiribonökleik asit (DNA)'yı oksidatif hasarlardan koruyan enzim sistemlerinde eser elementler kritik rol oynar (10, 11).

Çalışmamızı KRK üzerine, serum eser elementleri ve gen polimorfizmlerinin etkileri konusunda sınırlı sayıda bilgi olması nedeniyle bu spesifik konuyu CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile eser elementlerin (Fe, Cu, Zn, Se) KRK gelişimi üzerine olası etkilerini belirlemeyi amaçladık. KRK'lı hastalarda bu parametrelerin klinik açıdan değerlendirilmesinin erken tanı için önemli olabileceğini düşünmekteyiz.

## **GENEL BİLGİLER**

### **KANSER VE KANSERİN OLUŞUM MEKANİZMASI**

Kanser, günümüzde dünyada bireylerin yaşam kalitesini etkileyen ölümlerin en yaygın sebeplerinden biri olup, her yıl 10 milyondan fazla insan bu hastalıktan etkilenmektedir. Kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sırada yer almaktadır (1).

Gelişmiş ülkelerde, bireylerin yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte kendi sağlık sorunlarıyla ilgili bilinçlenmeleri ve tanı metotlarının gelişmesiyle daha erken evrelerde de kanser tanısı konulabilmektedir. Bu durum gelişmekte olan ülkelerde, erken tanı metotlarının eksikliği, çevresel karsinojenlere maruz kalma ve özellikle de sigara kullanımıyla birlikte bazı risklerin artmasıyla kanser insidansını arttırmakta ve kanserden ölümleri birinci basamağa taşımaktadır. Kanser çeşitleri kişilerin yaşlarına ve cinsiyetlerine, yaşanılan ülkeye göre değişiklik göstermektedir (12). Hücrelerin büyümesi ve çoğalması belirli bir düzen içerisinde olup hücreler doku ve organlarda görevlerini normal olarak yapmaktadırlar. Bu hücreler anormal bir şekilde büyümeye ve çoğalmaya başlarsa kanser ortaya çıkar ve bu durum DNA'da hasara neden olur. Kanser diğer organ ve dokulara yayılması özelliğiyle çok aşamalı ve hem çevresel hem de kalıtsal faktörlerden kaynaklanan kompleks bir hastalıktır. Tedavisinde önemli gelişmeler olmasına rağmen kanser yaşamı tehdit eden ve tüm hastalıklar arasında en korkulanıdır (13, 14).

Bir günde insan DNA'sında 10000 mutasyon oluşmaktadır. Bağışıklık sistemi ise her milisaniyede bir vücut sistemini tarayıp bulduğu kanserli hücreleri yok eder (15).

Kanser hücrelerine dönüşen normal hücreler genomun hasara uğramasına sebep olan birçok mutasyonları gerektirmektedir. Genomdaki bu hasar, DNA replikasyonunda oluşan hataların sonucunda ya da metabolizma sırasında oluşan serbest radikallerin bazı DNA

bazılarına saldırması gibi sebeplerden kaynaklanabilmektedir. DNA hasarı, iyonize radyasyon, ultraviyole (UV) radyasyon ve kimyasal karsinojen gibi ajanların etkileşimiyle de gerçekleşebilmektedir. DNA'nın birçok hasar onarım mekanizması vardır. Ancak DNA onarım mekanizmasının işlevsiz ya da yetersiz kaldığı durumlarda onarılamayan bu hasarlar, mutasyon adı verilen DNA dizisindeki kalıcı değişiklikleri oluşturmaktadır (16).

### **Kanser Hücrelerinin Genel Özellikleri**

Sınırsız çoğalma yeteneği (ölümsüzlük), serum ve onun içerdiği çoğalma faktörlerine fazla gereksinim duymama ve transforme edici nitelikli çoğalma faktörü sentezleyip, salgılama gibi çoğalmayla ilgili özellikleri vardır. Kontakt inhibasyondan yoksun olma, benzer hücreler arasındaki ilgi düşüklüğü, katı yüzeylere az bağlanma eğilimi, düşük lektin derişimlerinde bile topaklaşma ve çevrelerine plazminojen aktifleştiricisi proteaz salgılama gibi yüzeylerine ve çevrelerine ilişkin özellikleri bulunmaktadır.

Aktin mikofilamentlerden yoksun olarak hücre iskeletine ait özellikleridir.

Ve Warburg etkisi metabolik özellikleri arasındadır (17).

Kanserin gelişimindeki tümöre sebep olabilecek genler ilk defa Hübner ve Todaro tarafından 1969 yılında onkogen olarak tanımlanmıştır (17).

Kanser hücrelerinin özelliklerinin ortaya çıkmasında ön planda yer alan onkogenler ve tümör baskılayıcı genler vardır. Proto-onkogenler normal hücre faaliyetleri sürdüren genlerdir. Proto-onkogenler nokta mutasyonları, kromozomal translokasyonlar, yeniden düzenlenmeler, gen amplifikasyonları ve hipometilasyonları gibi herhangi bir etkenle mutasyona uğradıkları zaman işlev kazanımı geçirerek onkogene dönüşmekte ve bu şekilde hücrelerin kontrolsüz çoğalmasına neden olarak ilerleyen süreçte kanserleşmeye sebep olmaktadır. Onkogenler de genel olarak büyüme faktörleri ve reseptörleri, transkripsiyon faktörleri, GTP bağlayan proteinler, serin/treonin kinazlar, reseptör olmayan tirozin kinazlar, sitoplazmik proteinler benzeri gen gruplarında yer almaktadır (16).

Tümör baskılayıcı genler hücrede poliferasyonu baskılayan ve programlı hücre ölümünün (apoptozis) indüklenmesinde karsinogenezde tetikleyici rol alan genlerdir. Bu genlerin kaybı ya da inaktive olması durumunda hücre proliferasyonunda artma, hücre ölüm sürecinde aksamalar gibi problemler gözlenmektedir. Bu genlerde oluşan mutasyonlar işlev kaybını ortaya çıkarmaktadır. Onkogenlerin tam tersine tümör baskılayıcı genler hücre büyümesini inhibe edebilirler (16).

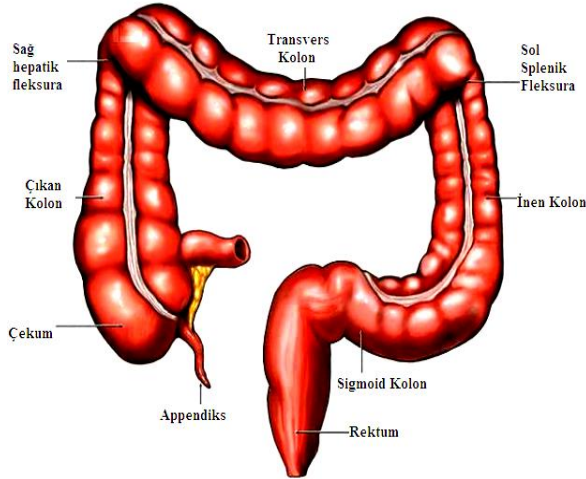
Koruyucu genler hücre büyümesini doğrudan inhibe eden ya da hücre ölümünü doğrudan yönlendirip direkt olarak tümör gelişimi üzerinde sınırlayıcı özellikleri bulunan

genler olarak tanımlanmaktadır. Bu genin her iki kopyasının da inaktive olması durumunda tümörün oluşumu gerçekleşir. Baskıcı genler olarak da isimlendirilen tümör baskılayıcı genler proliferasyonu doğrudan baskılamayan fakat genetik dengesizliği önlemekle sorumlu olan genlerdir. Koruyucu genlerde ortaya çıkan bir işlev kaybı mutasyonu, genomu mutasyonlara açık hale getirmektedir (16).

Kanser oluşumu tek basamakta gerçekleşmez ve sadece gelişme sürecini başlatmak kansere neden olmaz. Kanser meydana gelmesindeki ilk basamak olan gelişim sürecinde bağımsız prekarsinojenlerin bir kısmı üretilir. Bu üretilen prekarsinojenler çoğaldıkları alanlardan diğer bölümlere yayılmazlarsa ya da bağışıklık sisteminin aktifliğine bağlı olarak yıkılacak olurlarsa kanser hücresi oluşmayacaktır. Kanser meydana gelişindeki yayılma süreci ise prekarsinojen hücrelerin hızlı bir şekilde yeniden çoğalıp membrandaki yüzey özelliklerinin malignite özelliğine dönüşmesi şeklinde gerçekleşmektedir (18).

## KALIN BAĞIRSAK ANATOMİSİ

Kalın bağırsak; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur (19) (Şekil 1).



Şekil 1. Kalın bağırsağın bölümleri (20)

Yaklaşık 120-200 santimetre (cm) uzunluğundadır ve ileoçekal valvten anüse kadar uzanan gastrointestinal sistem (GİS) uzunluğunun yaklaşık olarak 1/5'ini teşkil eder. Kalın bağırsak periton içinde ve retroperitoneal alanda mide, duodenum, ince bağırsaklar, böbrekler, üreterler ve mesaneye komşudur. İnce bağırsaklardan farklı olarak longitudinal kas liflerinin yoğunlaşmasıyla oluşan tenyalar, yağ dokusundan meydana gelen yaprak biçimindeki periton örtülü yağ parçacıkları ve sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan

boğumlar mevcuttur. Duodenum önünden geçen dikey planla sağ ve sol olmak üzere iki bölüme ayrılır. Sağ kolon; çekum, apendiks, çıkan kolon, fleksura hepatica ve transvers kolon başlangıcına kadar olan bölümden, sol kolon ise transvers kolon distali, fleksura lienalis, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan meydana gelir. Kolon kapağı, terminal ileumla kolon arasındaki geçiş yerindeki kapaktır. Bauhin kapağı ya da ileoçekal valv de denilmektedir. Alt ve üst dudaktan oluşan kolon kapağı çift kat mukoza ve sirküler kaslardan oluşmaktadır. Bu valv büzme görevi görerek içeriğin ileumdan çekuma hızla boşalmasına ve reflüye engel olur. Terminal ileum, ileoçekal valvte posteromedial sınırdaki çekuma eklenir (19).

### **Çekum**

Çekum, kalın bağırsağın başlangıcı olan mezenteri olmayan geniş kör bir yapıda olup tüm yüzeyleri peritonla örtülüdür. Uzunluğu 4–8 cm, çapı yaklaşık 7,5–8,5 cm'dir ve kolonun en geniş yeridir. Sağ iliak çukurda intraperitoneal yerleşmiştir. Üzerinde apendiksin yapıldığı yerden tenya mezokolika, tenya libera, tenya omentalis adlarını alan üç tenya başlar. Kolonun çapı sigmoid kolona doğru giderek progresif olarak küçülür. Sigmoid kolonda çap 2,5 cm'ye düşer ve burası kolonun en dar kısmıdır. Bu çap farklılığı, belirtiler gözlenmeden önce çekum tümörlerin büyük hacimlere ulaşırken, sigmoid tümörlerin daha küçük çaplarda semptomatik hale gelmesinin nedenini açıklar. Daha geniş çapı nedeniyle çekum, distal obstrüksiyonun olduğu durumlarda kolon rüptürünün en sık görüldüğü bölgedir. Çekum iç yan ve arka yüzüne, ileoçekal valvin 2 cm altına apendiks açılır ve uzunluğu 9 cm (2-20) olup kör sonlanan bir yapıdır (19, 20).

### **Çıkan Kolon**

Çıkan kolon yaklaşık 12–20 cm uzunluğunda olup çekumdan karaciğer sağ lobunun alt kısmına kadar uzanır. Burada sola ve biraz öne doğru dönerek hepatic fleksurayı oluşturup transvers kolonla devam eder. Kolonun bu kısmı duodenum ikinci kıtası ön yüzünde yer alır. Çıkan kolon arkada musculus kuadratus lumborum ve sağ böbrek alt kısmı ile komşudur. Kolon burada karın arka duvarına told fasyasıyla tutunmuştur. Çıkan kolon retroperitoneal olup ön ve yan tarafları periton ile örtülüdür. Doğrultusu aşağıdan yukarıya ve önden arkaya doğru eğiktir (19-21).

### **Transvers Kolon**

Transvers kolon, kalın bağırsağın en hareketli, en uzun kısmı olup ortalama 40-50 cm uzunluğundadır ve tamamı peritonla çevrilidir (21). Sağ kolon köşesinden başlayıp, batını sağdan sola dolaşarak, dalak önünde sol kolon köşesini oluşturup (splenik fleksura) aşağı

döner. Alt ve üst olarak iki parçaya ayırır. Bu ayırma da mezosuyla pankreas ve sol böbrek kapsülüne asılmasıyla gerçekleşir. Bu oluşum da enfeksiyonun batın içi yayılımı durumundan önemli bir bariyer meydana getirir. Transvers kolon ön-üst kısmına yapışan omentum majus ince bağırsakları önden örterek aşağıya pelvise doğru uzanır. Gastrokolik ligaman mide ile kolon arasındadır. Mide arka yüz ve pankreasa ulaşabilmek için bu bağ açılır (19, 22, 23).

### **İnen Kolon**

İnen kolon, yaklaşık 25-30 cm uzunluğunda olup, burada kolonun en kalın kas tabakası ve en dar lümeni mevcuttur ve splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar devam eder. Çıkan kolona göre daha derinde ve kolonun ön ve her iki yan yüzü peritonla kaplı olup retroperitoneal yerleşimlidir. Arkada sol böbrek alt kısmı musculus kuadratus lumborum ve musculus psoas majör ile komşudur. Sol üreter inen kolonun medialinde seyreder (19, 20).

### **Sigmoid Kolon**

Sigmoid kolon, S biçiminde olup inen kolonun devamıdır. Yaklaşık 40 cm uzunluğunda olup rektosigmoid köşeden sonra rektum olarak devam eder. Bütün yüzeyleri peritonla kaplıdır. Sigmoid kolonun uzun bir mezosu bulunur. Mezosu ile ters v şeklinde batın arka duvarına tutunur. Komşu olduğu organlar ise üreter, iliak arter, mesane, kadında uterus, sakral pleksus, piriform kasıdır (19-21).

### **Rektum**

Rektum, üçüncü sakral vertebra hizasından başlayıp kuyruk sokumunun alt kısmındaki anorektal ringe kadar uzanan kolonun en son kısmıdır. Rektosigmoid bileşke intraperitoneal yerleşimlidir. Kolonun diğer bölümlerinde olan tenya ve boğumlar burada kaybolup yağ parçacıkları ve mezokolon da burada bulunmamaktadır. Arkada sakrumun konkavlığına uygun bir şekilde aşağıya doğru uzanır. Ampulla ise daha geniş olan alt kısmıdır. Rektumun 1/3 üst kısmı peritonla örtülü olup 2/3 alt kısmı ekstraperitonealdir. Rektum, yaklaşık 12–15 cm uzunluğunda ve sigmoid kolonla sakrum eğilimini izleyen anal kanal arasında uzanır. Rektumun proksimali, yaklaşık olarak sakral promontoriumun seviyesinde longitudinal bir kas tabakasını şekillendirmek üzere birleşen kolonun tenya kolileri düzeyi olarak tanımlanır. Rektum üç keskin kavis içermektedir; proksimal ve distal kavisler sola doğru konveks, orta kavis ise sağa doğru konveks şekildedir. Bu katlantılar lümen içinde sol üst (4–7 cm), sağ orta (8–10 cm) ve sol alttaki (10–12 cm) Huston valvlerine denk gelmektedir. Dördüncü sakral cisim seviyesinde başlayarak sakrumu örten ve sinirlerle damarların üzerinden geçen, rektumun arkasında uzanan Waldeyer fasyası yoğun bir rektosakral fasyadır. Ekstraperitoneal

rektumun önünde erkekte rektovezikal septum ve kadında rektovajinal septum olarak bilinen Denonvillier fasyası bulunur (19-21).

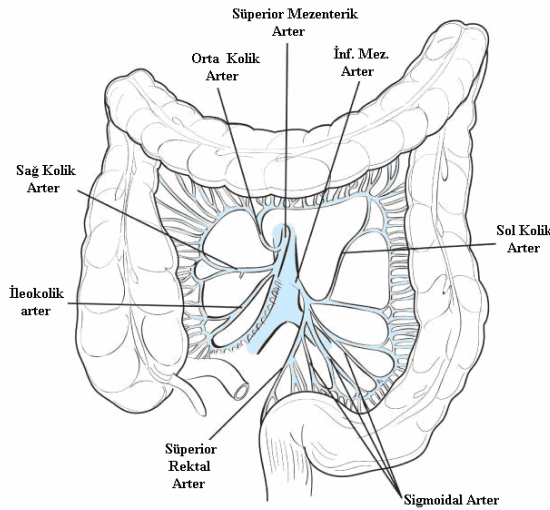
### **Anal Kanal**

Anal kanal, ortalama 4 cm uzunluğunda olup, pelvik diyaframdan başlar ve anal sınırda sonlanır. Anatomik anal kanal anal sınırdan dentat sınıra kadar uzanırken pratikte cerrahi anal kanal ise anal sınırdan puborektalisin rektal tuşe ile palpe edilebilen sirküler alt sınırını oluşturan anorektal halkaya dek uzanan bir yapı olarak tanımlanır. Dentat sınırın 1,5-2 cm üzerinde anorektal halka vardır. Anodermal ve perianal deri arasındaki birleşme yeri anal sınırdır. Dentat sınır anal sınırın 1,5-2 cm üzerinde yerleşmiş gerçek bir mukokutanöz bileşkedir (19).

Anal kanal birlikte anal sfinkter mekanizmasını meydana getirdikleri internal ve eksternal bir sfinkter tarafından sarılmıştır. İnternal sfinkter rektumun iç sirküler düz kasının devamından oluşur. İstemsiz bir kastır ve dinlenme halindeyken kasılıdır. Eksternal sfinkter U şeklinde üç halkadan oluşan subkutanöz, süperfisial ve derin olmak üzere çizgili, istemli bir kastır. (23).

Embriyolojik olarak çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun yarısı orta bağırsaktan (midgut), transvers kolonun sol yarısı, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve anüs ise alt bağırsaktan (hindgut) köken alırlar (19, 24).

Gelişiminin erken dönemlerinde orta bağırsağın uzaması dorsal mezenterin oluşmasına ve bu oluşumun karın arka duvarına asılmasına sebep olur (25). Kalın bağırsağın arteriyel beslenmesinde görev alan arterler Şekil 2'deki gibidir.



**Şekil 2. Kalın bağırsağın arteriyel beslenmesi (26)**

## **KOLONUN FİZYOLOJİSİ VE ELEKTROLİT, SUYUN EMİLİMİ VE SEKRESYONU**

Kolonun çok fazla görevi vardır. Başlıca görevleri; sindirim atıklarının depolanması, su-elektrolit emilimi, taşıma ve salgılamadır. Su-elektrolit emilimi kolonun ilk yarısında, sindirim atıkları depolanması da kolonun ikinci yarısında gerçekleşmektedir. Bu fonksiyonlar nöral, hüneral ve muskuler yapıların lokal ve santral seviyelerdeki yakın koordinasyonuyla sağlanmaktadır (27).

Kolonun geniş lümeni, proksimalde ileoçekal kapak, distalde anal sfinkterler arasında kapalı tutularak en önemli işlev olan emilim gerçekleştirilir. Her gün kolona ortalama 500-1000 (mililitre) ml kimus miktarı gelir ve bu miktarın % 90'ı su olup bunun büyük bir miktarı emilir. 180 ml ise feçesle atılmaktadır (25).

İyonların çoğu emildiğinden bir günde ortalama 1 mEq az sodyum klorür iyonu feçesle kaybedilir. Kolonun proksimal yarısında kalın bağırsaktaki emilimin büyük kısmı kalın bağırsağın mukozasında gerçekleşir. Sodyum emiliminde doğan elektriksel potansiyel de klorun emilimine neden olur. Kalın bağırsak epitelyum hücreleri arasındaki bağlantılar ince bağırsaktakinden çok daha sıkıdır. Bu yapı, iyonların bu sıkı bağlantılarından geriye emilmesini sağlar, yani daha büyük konsantrasyon gradyanına karşı aktif bir emilim gerçekleşir. Ayrıca, ince bağırsağın distal bölümü ile kalın bağırsak mukozasından bikarbonat iyonları aktif olarak sekrete edilir ve eş zamanlı olarak aynı miktarda klorür iyonları ile değişimli transport işlemi yardımıyla aktif olarak emilir. Sodyum ve klor iyonlarının aktif emilimi kalın bağırsak mukozasından osmotik gradyan yaratarak, suyun da emilimine neden olur. Sakaroz ve laktoz da kolondan emilmektedir. Oysa distal kolonun başlıca fonksiyonu depolamayla ilgili olduğundan kolonun bu kısmına depo kolonu adı da verilmektedir (24).

İntestinal sistemde bakteri florasının en yoğun olduğu bölümler kolon ve rektumdur. Kolondaki bakteriler, organizma için gerekli olan K, B12, tiamin, riboflavin gibi vitaminlerin, karbonhidratların ve proteinlerin sentezinde görev alırlar (28).

### **GLUTATYON**

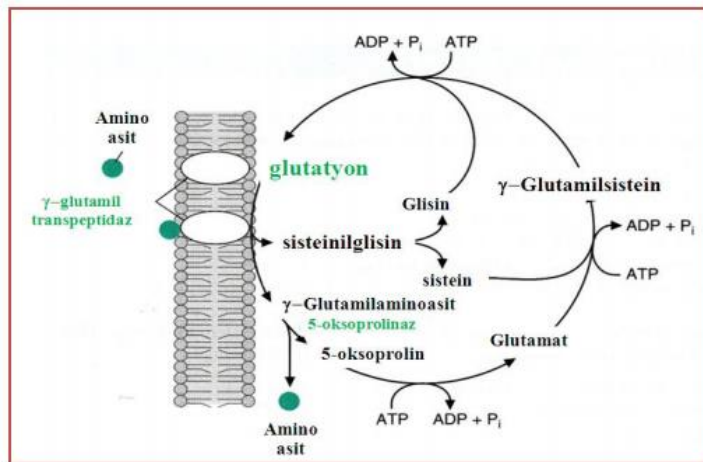
Önemli bir indirgeyici ajan ve antioksidan olan glutatyon (y glutamil sisteinil glisin), glutamik asit, sistein ve glisinden meydana gelmektedir. Karaciğerde genetik bilgiye gerek olmadan sentezlenen bir tripeptittir. İlk defa 1888'de ortaya atılıp, yapısı 40 sene sonra açıklanmıştır. Glutatyon (GSH), vücutta birçok hücrede yüksek konsantrasyonda bulunur. İntreselüller konsantrasyonu daha yüksektir. Bütün memeli hücrelerinde fazla miktarda



sentezlenir. Hücrenin oksido-redüksiyon dengesini devam ettirerek hücrelerin iç ve dış kaynaklı oksidanlarının zararlı etkilerini azaltmaktadır (29).

SH sisteinin sülfidril grubunu ifade eder ve molekülün alışveriş yapan bölümüdür. GSH, proteinlerdeki SH gruplarının korunmasında ve bazı reaksiyonlarda koenzim olarak görev alır. Amino asitlerin transportunda, protein ve DNA sentezinde de önemli görevleri bulunmaktadır (30).

Glutasyon iki farklı şekilde bulunur. Bunlardan birincisi dokularda birbiriyile dengede bulunan, indirgenmiş GSH ve okside glutasyon (GSSG)'dır. Selenyum içeren glutasyon peroksidaz enzimiyle intrasellüler GSH, GSS G'ye dönüştürülür (31). GSH üretiminin ilk aşamasında glutamat ve sisteinden  $\gamma$ -glutamilsistein sentetaz enzimiyle  $\gamma$ -glutamilsistein üretilir, ikinci aşamada, glutasyon sentetaz enzimi ile glisin ve  $\gamma$ -glutamil-sisteinden GSH üretilir (Şekil 3). GSH, negatif feed-back ile glutamilsistein oluşum hızını azaltıp kendi sentezini de denetler. GSH'ye, eritrositlerin normal hücre yapısının korunması ve hemoglobindeki demirin ferro durumunda kalması için de ihtiyaç olduğu düşünülmektedir. İndirgenmiş GSH, hücre içerisinde normal şartlarda oksitlenmiş formun 500 katı daha fazla miktarda bulunur ve hücreyi oksidatif hasarlara karşı korur. Hücre veya organizmada stres yaratan birçok faktörün süperoksit radikaller oluşumunu hızlandırarak, lipit peroksidasyonuna sebep olmaktadır. Oksidan stres, süperoksit radikallerin oluşturduğu oksidatif hasardır. Hücre içerisinde süperoksit radikal oluşumunu takiben GSH ile düzeyleri azaltılmakta ve hücre oksidan strese bağlı hücre hasarına karşı korunmaktadır. Süperoksit radikalleri detoksifikasyonu ile glutasyon, indirgenmiş formundan oksitlenmiş dimer formuna dönüşmektedir. Ayrıca GSH yabancı bileşiklerin detoksifikasyonu ve amino asitlerin membranlardan transportunu da sağlar (32).



Şekil 3.  $\gamma$ -glutamil döngüsü (33)

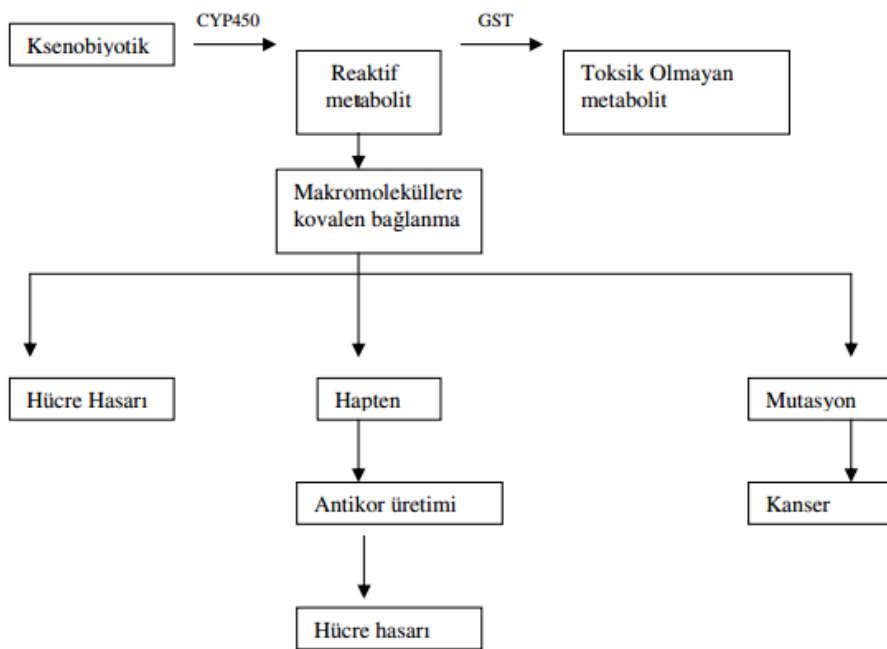
### Glutasyon Peroksidaz

Glutasyon Peroksidaz (GSH-P<sub>x</sub>)'ler, hücre sitozolinde tetramerik yapıda olup merkezinde 4 tane selenyum bulunmaktadır. Hidrojen peroksitin indirgenmesinden sorumludur ve selenosistein içeren enzimlerdir. GSH-P<sub>x</sub> redükte glutasyonu (GSH) yükseltirken hidrojen peroksiti H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'yi de suya çevirir ve böylece membran lipitlerini ve hemoglobini oksidan strese karşı korur. GSH-P<sub>x</sub>'in fagositik hücrelerin zarar görmesini engelleme ve eritrositlerdeki en güçlü antioksidan madde olma gibi fagositik hücrelerde önemli görevleri bulunmaktadır. GSH-P<sub>x</sub> aktivitesindeki azalma H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin artışına ve şiddetli hücre hasarına yol açar. Düşük konsantrasyonlardaki H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, öncelikle GSH-P<sub>x</sub> tarafından temizlenir (32).

### Glutasyon S-Transferaz

Glutasyon S-Transferaz (GST), GSH'la ksenobiyotiklerin reaksiyonunu katalizleyerek homeostasisi sağlayan çok işlevli bir enzim olarak tanımlanmaktadır. İlk defa 1961 yılında Booth ve arkadaşları tarafından GST'lerin ve onların merkaptürik asit biyosentezindeki rolleri tanımlanmıştır (29).

Ksenobiyotik metabolizmasında GSH hücre hasarını önler. Bu da faz I enzimlerince meydana getirilen reaktif türlerin GSH'la konjugasyona girmesi ve sonuçta hücre makromolekülleri (DNA, RNA, protein) ile bağlanmasını engellemesiyle gerçekleşmektedir (Şekil 4) (29).



Şekil 4. Bir ksenobiyotiğin metabolizması (29)

Ksenobiyotiğin reaktif türleri, bir proteine bağlanıp onu değişikliğe uğratıp antijenik özelliğini değiştirebilir. Ksenobiyotik bir haptten hücreyi hasara götürebilir. Tek başına antikor sentezini uyarmayan bir molekül gibi davranarak antikorla birleşir. GST'ler elektrofilik ksenobiyotikleri inaktive ederek vücuttan atılmak üzere konjugasyonunu sağlayan dimerik enzimlerdir. GSH konjugasyonu elektrofilik merkezi bulunan bir bileşikle glutatyonun bir tiyoeter bağı oluşturması temeline dayanır (29).

Glutatyon S-Transferaz, elektrofilik merkez içeren bileşiklerle GSH'yi bağlama kabiliyetindedir. Bir C, bir N ya da bir S atomu konjugasyon reaksiyonu için gerekli elektrofilik fonksiyonel grupta olmalıdır. GST aynı zamanda oksidatif stres ürünlerinin, pestisidlerin, çevresel kirlenmelerin ve kemoterapide kullanılan ilaçların detoksifikasyonunda yer alır. Detoksifikasyon oluşumu GSH ve elektrofiller arasında bir bağ oluşumu ana bileşikten daha az reaktif bir konjugat oluşmasıyla gerçekleşir (29).

Sigara kullananların metabolizmalarında özellikle toksik maddelerin atılımı için GST gibi önemli enzimlerin aktif olması gerekmektedir ve ksenobiyotik metabolizması enzimlerinin süper aileleridir. GST enzim grubunun endojen, eksojen toksinlerin ve kanserojenlerin detoksifikasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ksenobiyotiğin reaktif türleri, bir proteine bağlanarak onu değişikliğe uğratıp antijenik özelliğini değiştirebilir (34).

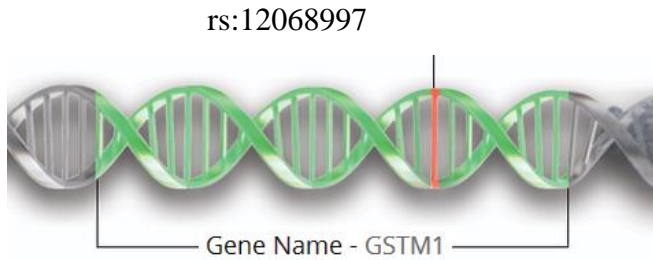
### **Glutatyon S-Transferaz Enzimleri**

Glutatyon S-Transferazlar memelilerde, böceklerde, balıklarda, kuşlarda ve doğada birçok mikroorganizmada bulunur. Başta karaciğer olmak üzere en sık rastlandığı dokular, kalın bağırsak, ince bağırsak, böbrek, akciğer, meme, kas, dalak, testis ve plasenta gibi birçok organın sitozolü ve membranıdır (34).

Glutatyon S-Transferaz genleri tarafından kodlanan GST enzimleri, çevresel kaynaklı kimyasallar ve doğal olarak oluşan birçok metabolitin detoksifikasyonundan sorumlu olup membrana bağlı ve sitozolik olarak iki gruba ayrılmaktadır. Vertebralılarda  $\alpha$  (alfa),  $\mu$  (mü), kapp (K),  $\Pi$  (pi),  $\theta$  (theta),  $\delta$  (sigma) ve zeta (Z) olmak üzere yedi ayrı sınıf sitozolik GST, yapısal farklılıklara dayanılarak tespit edilmiştir.  $\alpha$  kromozom 6'da,  $\mu$  kromozom 1'de,  $\theta$  kromozom 22'de,  $\Pi$  kromozom 11'de, Z kromozom 14'de,  $\delta$  kromozom 4'de, K kromozom 10'da kodlanır. Bir sınıf içinde farklı GST'ler en az % 40, sınıflar arası ise en az % 30 amino asit benzerlikleri gösterirler. Türlerle göre özel sınıflara dayandırılarak yapılan insanlar ve diğer memeliler için sınıflandırma belirtilmiştir (29).

Sitoplazmik GST (cGST)'ler iki aynı alt üniteden homodimerler ya da farklı alt üniteden heterodimerlerden oluşmuşlardır. Mannervik ve arkadaşlarının 1992'de önerdikleri sınıflandırma kullanılmaktadır. İnsanda GST ailesinde bulunan sitoplazmik enzimler primer yapılarına göre  $\alpha$  (alfa),  $\mu$  (mü),  $\Pi$  (pi),  $\theta$  (theta) ve  $\delta$  (sigma)'dır. Bir çizgiyle ayrılan iki rakam alt sınıfları belirtmektedir (29).

İnsanda GST ailesine ait enzimleri kodlayan pek çok gen polimorfiktir. Sınıf  $\mu$  genleri popülasyonda polimorfiktir, aşağı yukarı 5 kb uzunluğundadır ve 8 ekzon içerir. Sınıf  $\theta$  genleri insanda polimorfiktir ve 5 ekzona sahiptir. 1993 yılında Pearson ve arkadaşları tarafından  $\mu$  sınıfı geni haritalanmıştır (29). Birinci kromozomun kısa kolu üzerinde (1p13 bölgesinde) GST  $\mu$  sınıf enzime ait beş sınıf gen (M1-M5) tespit edilmiştir (Şekil 5). Bunlardan GSTM1 genine ait enzim, sigarada bulunan temel karsinojenlerden polisiklik aromatik hidrokarbonların parçalanmasında ve ayrıca doğal olarak oluşan monoholometanların, diklorometanların ve etilen oksitlerin detoksifikasyonunda önemli rol oynayan izoenzimdir. Genetik olarak belirlenen  $\mu$  sınıf enzim eksikliğinin GSTM1 kanser çeşitli formları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (35).



**Şekil 5. GSTM1 geninin yeri**

GST'ler her bir alt birim için katalitik bölgeye sahip globular dimerik proteinlerdir. 23000-29000 dalton moleküler ağırlığındadır. Her bir alt birim 200-240 amino asitten oluşur. Her bir GST altbiriminin polipeptid zinciri kısa bağlayıcı bölgelerce birleştirilen iki domainden meydana gelir. N-terminal domain bir  $\beta$ -sheet ve üç  $\alpha$ -heliks yapısında düzenlenmiş olup aşağı yukarı 80 amino asitten oluşan GSH'nin bağlanma bölgesi (G bölgesi) ve hidrofobik elektrofillerin bağlanmaları için olan H bölgesinden oluşmaktadır. C-terminal domain kalan 5 ya da 6  $\alpha$ -heliks yapısındaki amino asidi içerir (35).

### **Glutasyon S-Transferaz Polimorfizminin Kaynağı**

Sitokrom P450, N-asetiltransferaz ve GST, polimorfik yapıda olan ve çok sayıda maddeyi metabolize edebilme yeteneklerinden ötürü çok fazla ilgi çeken üç gen ailesi olarak bilinmektedir (29).

Polimorfizm toplumda % 1'den daha yüksek oranda bulunan gen seçenekleridir. Genetik mutasyonlar, bir çeşit genetik polimorfizmdir. Polimorfizmler de mutasyonlar gibi bazı DNA bölgelerinde eksilme, artma ve rekombinasyon şeklinde görülse de genomda en çok tek nükleotid polimorfizmi olarak görülürler (36).

Genetik polimorfizm çalışmaları, hastalık riski taşıyan bireylerin ve ilaç tedavisi için yeni hedeflerin belirlenmesine yardımcı olur. Kimyasalları veya karsinojenleri metabolize eden enzim polimorfizmleri, kalıtsal ya da çevresel olarak hastalığın meydana gelmesinde doğrudan etki gösterirken, DNA onarım genlerindeki polimorfizmler dolaylı etki gösterirler. Enzimi kodlayan bölgede polimorfizm meydana gelmişse vücuttaki enzim seviyesi popülasyon içerisinde değişiklik gösterir ve buna bağlı olarak ksenobiyotiklerin detoksifikasyonu da etkilenir bu polimorfik durumları özellikle kanser gibi hastalıklara da yatkınlık sağlar (36).

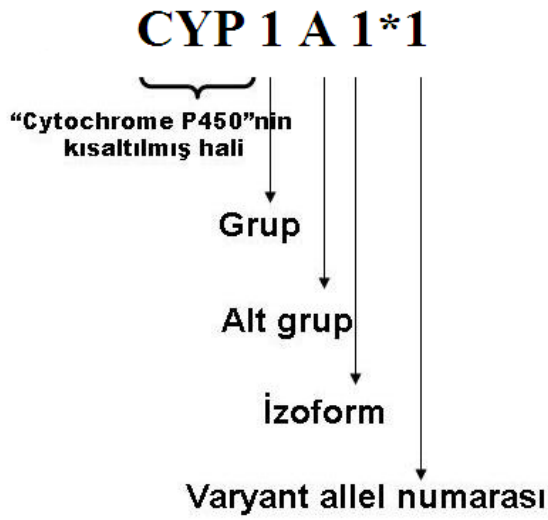
Biyotransformasyon enzimleri kimyasal karsinojenlerin aktivasyonu ya da detoksifikasyonunda yer alırlar. Bu enzimlerde polimorfizmlere neden olan moleküler genetik mekanizmalar olarak biyotransformasyon enzimini kodlayan genin bulunmaması, genin regülatör kısımlarında olan mutasyonlardan dolayı genin kaybolması ya da zarar görmesi, intron-ekzon sınırlarındaki mutasyonlardan dolayı pre-mRNA'nın uçlarının yanlış olarak eklenmesi, proteindeki önemli olmayan amino asitlerin mutasyona uğramış olması ve bunun sonucunda enzimin aktivitesinin değişmesi, proteindeki önemli amino asitlerin mutasyona uğramış olması ve bunun sonucunda inaktif enzimin oluşması gibi farklı biçimlerde modeller öngörülmektedir (29).

### **SİTOKROM P450 ENZİM AİLESİ**

Sitokrom P450 enzim sistemi; ksenobiyotikleri metabolize eder. Dışardan alınan ilaçlar, endüstriyel kimyasallar, pestisidler, petrol ürünleri, alkaloidler vb sitokromlar en çok karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulum duvarları üzerinde bulunur. Tüm dokuda bağırsaklar, akciğerler, böbrek, beyin, lenfositler ve plasenta gibi organlarda da vardır. Bu enzimlerin fizyolojik substratları ise steroidler, yağ asitleri, prostaglandinler, lökotrienler ve biyogen aminlerdir. İlaçlar, bitki toksinleri ve toksik kimyasallar gibi ksenobiyotikler de bu enzimler yardımıyla metabolize edilir (37).

Sitokrom P450 enzimleri,  $Fe^{+3}$  içeren hem proteinleridir. Bu proteinler karbonmonoksit'e bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığın 450 nanometre (nm) dalga boyunda pik gösterdiğinden enzimler 450 sayısını buradan alır. Enzim sistemi böyle keşfedilmiştir (37).

Bu sistemdeki enzimler isimlendirilirken sistemin İngilizceden "Cytochrome P450"nin kısaltılmış şekli olan "CYP" harfleriyle ifade edilirler. Bu harflerden sonra sitokrom P450 ailesinin rakamsal olarak grubu ve daha sonra büyük harfle alt grubu gösterilir. Bu alt grupta yer alan her bir enzim izoformu da ayrı ayrı sayılarla gösterilir (Şekil 6) (37).



**Şekil 6. Sitokrom P450 enzimlerinin isimlendirilmesi (37)**

Sitokrom P450 enzim sistemi üç grupta incelenebilir.

I. Grup: 5'den 52'ye kadar olan sitokrom P450 enzim aileleri bulunur. En korunmuş enzim aileleridir. Endojen substratlara karşı oldukça güçlü bir ilgi gösterirler.

II. Grup: Kendi substratlarına düşük ilgi gösteren 1'den 3'e kadar olan enzim aileleridir. Daha çok ksenobiyotiklerin ve ilaçların metabolizasyonundan sorumludurlar.

III. Grup: Yağ asitleri ve bunlarla ilişkili substratları ve bazı ksenobiyotikleri metabolize eden 52'den 55'e kadar olan enzim aileleridir.

II. grupta yer alan enzimler, biyomonitorizasyonda polimorfizmleri değerlendirilen ve faz I metabolizmasından % 70-80 sorumlu olan enzimlerdir.

Sitokrom P450 enzimleri 55 ayrı gen ailesinden sentezlenen yaklaşık 99 adet izoenzimden oluşup aktif metabolizmada görev alırlar. Bu izoenzimlerin insanda 583 adet polimorfik formu bulunmaktadır (37).

### **Sitokrom P450 1a1**

Sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) geni ksenobiyotik metabolizmasında rol alan CYP1A1 proteinini kodlamaktadır. Sigarada bulunan ve kanserojen özelliği olan polisiklik hidrokarbon kimyasallarının ve serbest radikallerin oluşumundan sorumlu bir proteindir. P450 formları içinde en fazla hidrokarbonlarla indüklenebilen enzim aktivitesine sahip olup 1964 yılında poliaromatik hidrokarbonların (PAH)'ların DNA'ya bağlanmalarıyla kanser ilişkisi gösterilmiştir (37). CYP1A1 proteini toplam 512 amino asitten oluşmaktadır. CYP1A1 başlıca epitelial dokularda anlam kazanan bir enzim olup tanımlanmış 11'den fazla aleli vardır; CYP1A1 \*2A, \*2B, \*2C, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7, \*8, \*9, \*11 (37).

CYP1A1 enzim geninin 7. ekzonunda bir amino asit değişimiyle (izolösinden-valine değişim) enziminin aktivitesinde artma ve bu şekilde de faz I reaksiyonunda hızlanma sonucunda PAH'ların metabolizmasının artmasına neden olmaktadır (38). CYP1A1 (Ariil Hidrokarbon Hidroksiaz Enzimi veya Sitokrom P450) geni 15. kromozomda (15q22-q24) bulunmaktadır ve 7 ekzon, 6 introna sahiptir. Ekzon 7'nin 3' ucunda poliadenilasyon bölgesi bulunmaktadır (39). Çok sayıda ksenobiyotik kimyasalın; 7-etoksiresorufin, teofilin, kafein, 7-etoksikumarin, klorzoksazon ve PAH'ların oksidasyonunu katalizleyip ayrıca 17-östradiyol ve östron gibi endojen moleküllerin de oksidasyonunu katalizler (37).

Farklı sitokrom P450 enzimlerinin ekspresyonunu sağlayan 1000'in üzerinde gen olduğu belirtilmektedir. Sigara dumanındaki ve karsinojenik etkiden sorumlu olan PAH'ların genotoksik etki gösterebilmeleri için metabolitlerine dönüşmesi gerekmektedir. Sitokrom CYP enzim sistemi PAH'lar dahil çok fazla sayıda çevresel kimyasal maddeleri toksik ve karsinojenik metabolitlerine dönüştürür. Bu enzim sisteminin en önemli bileşeni CYP'nin çok sayıda izoenzimi olup her biri farklı gen tarafından ekspres edilmektedir. CYP1 ailesinden CYP1A1 PAH metabolizmasının ilk basamağının bu enzim tarafından katalizlenmesi sonucunda elektrofilik karsinojenik moleküller ortaya çıkar. Örneğin CYP1A1'in önemli görev üstlendiği PAH'lardan biri olan benzo(a)pireni (BaP) güçlü karsinojenik metaboliti olan benzopiren 7,8-dihidrodiol-9,10-epoksite (BPDE) dönüştürmesidir (8).

Beyaz ırk yaklaşık % 10'u yüksek derecede uyarılabilen CYP1A1 enzimine sahiptir ve bu durum sigara içenlerde akciğer kanseri riskini arttırmaktadır. Akciğer kanseri dışında, CYP1A1 genotiplerinin çok sayıda kanserle ilişkili olduğu bulunmuştur (37).

### **VÜCUTTAKİ ELEMENTLERİN SINIFLANDIRILMASI**

Elementler makro ve mikro elementler olmak üzere ikiye ayrılır. Organizmada periyodik cetvelde yer alan makro elementler dışında gereksinimleri makro elementlere göre

daha az olan elementler mikro elementler (eser elementler)'dir. Demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), selenyum (Se), önemli eser elementler arasındadır. Başlıcaları ise; stronsiyum (St), manganez (Mn), iyot (I), flor (Fl), kobalt (Co) ve diğerleridir. Eser elementlerin düzeyleri diğer elementlere göre çok düşük olmasına karşın birçoğu yaşam için önemlidir. Eser elementlerin vücuttaki eksiklikleri önemli bir sağlık problemidir (38).

### **Eser Elementler**

Topraktan bitkilere, bitkilerden hayvan dokularına, buradan da et ve süt ürünlerine geçerek beslenme yoluyla direk insan vücuduna alınan eser elementler vücutta biyolojik materyal içerisinde vücut ağırlığından daha düşük konsantrasyonlarda kilogram başına 50 mg kadar bulunan inorganik elementlerdir. Eser elementlerin vücuttaki toplam miktarı yaklaşık 10 gram (g)'dir. Eser elementler miligram/litre (mg/l) ya da mikrogram/litre ( $\mu\text{g/l}$ ) olarak ifade edilen % 0,01'den daha düşük derişimlerdir (39).

Eser elementler, vücutta çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde büyüme, gelişme görevleri ile hayatın sürekliliği için gerekli olan ve biyolojik sistemlerde enzim bileşeni veya hücrelerin içerisinde gerçekleşen kimyasal olaylarda katalizör görevini üstlenirler. Bu sebeple eser elementlerin az veya çok alınmasının çeşitli kanserleri içeren birçok hastalığa sebep oldukları bilinmektedir. Bunun için belirli miktarlarda alınmaları gerekmektedir (40).

Eser elementlerin bağlanma bölgeleri metalloprotein ve diğer proteinlerle yarışa girer ve onları aktive eder veya enzim reaksiyonlarını durdurur. Hücre zarı geçirgenliğini ve gen ekspresyonunu düzenler, elektron taşır, hormon ve vitamin sentezine katılırlar (41, 42). Örnek olarak antioksidan olarak görev yapmaları, çeşitli enzimlerin kofaktörü olmaları, membranlar için dengeleyici görev yapmaları, hormonların fonksiyonlarına yardımcı olmaları, asimilasyon işlemine katılmaları, insan sağlığı için toksik olan minerallere karşı koruyucu görev yapmaları, çeşitli maddelerin dolaşım sisteminde taşınmasında yardımcı olmaları, yaraların tamiri ve azaltılması işlemine katılmaları ile çalışma ve öğrenme kabiliyetlerini hızlandırmaları verilebilir (43, 44).

### **Elementlerin Vücuttaki Dengesi**

Vücuttaki elementlerin emilimi, atılması, depolanması ve mobilizasyonunu düzenleyen süreçlerin hepsi elementel homeostasisin sürekliliği için gereklidir (38).

Bir elementin vücut tarafından alınan miktarı vücutta daha çok intestinal sistemden emilimine denk gelmektedir. Emilme, beslenme alışkanlıkları, fizyolojik süreçler ve elementlerin kimyasal durumu gibi birçok etkenden etkilenir. Eser elementler vücuttaki her



organda farklı oranlarda bulunur. Örneğin hamilelik, emzirme ve büyüme dönemleri ve bazı özel fizyolojik dönemlerde de elementlerin dokulardaki derişimini değiştirebilmektedir (38).

**Demir:** Demir (Fe) eser elementler arasından en fazla bulunanıdır. Canlıların hayat boyu alması gereken en temel ihtiyaçlarındandır. En yüksek Fe miktarına sahip organlar karaciğer, dalak, böbrek, kalp, iskelet kasları ve pankreastır. Fe, hemoglobin aracılığıyla oksijen ve elektronları taşıy ve hem proteinlerinin üretimi için gereklidir (45).

Kanser oluşum riskiyle artmış Fe miktarının etkili olduğunu ve tümör hücrelerini besleyici olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (11).

Vücuda "hem" ve "nonhem" yapısında alınan Fe'nin her iki yapısının da emilimi birçok faktör tarafından etkilenir. Fe, ferroz ( $Fe^{+2}$ ) ve ferrik ( $Fe^{+3}$ ) durumlar arasında birbirine dönüşme özelliği nedeniyle oksijenasyon, hidroksilasyon ve benzeri diğer birçok metabolik olayı katalize eder. Tahıllardaki ve sebzelerdeki Fe'nin tümü, hayvansal kaynaklı yiyeceklerdeki Fe'nin de beşte üçü nonhem yapısındadır. Hayvansal kaynaklı yiyeceklerdeki geri kalan Fe ise hem yapısındadır. Nonhem Fe büyük organik moleküllere bağlı ( $Fe^{+3}$ ) çok yavaş emilen ferrik Fe'dir. Mide asidi bu yapıyı daha çözünür olan ferros ( $Fe^{+2}$ ) yapısına çevirir. Bazı amino asitler, fruktoz, askorbik asit, sitrik asit ve fumarat gibi diğer maddelerle şelat yaparak çözünürlüğü artırır (46).

Toplam vücut Fe miktarı yaklaşık 3-4 gr'dır ve çoğu eritrosit yapısındaki hemoglobinde bulunur. Erkeklerde toplam 3,45 gr, kadınlarda ise 2,45 gr kadar Fe tüm vücuda dağılmış olarak bulunmaktadır (47).

Demirin emilip taşınması, depolanması ve atılması özel bir sistemle olur. Fe'nin emilimi duodenumdan ve proksimal jejunumdan gerçekleşir. Besinlerle alınan demirin % 90 kadarı non-hem Fe'dir. Non-hem Fe'nin ancak % 5'i emilir. Non-hem Fe'si gıdalarda  $Fe^{+3}$  kompleksler halinde bulunur, emilimi diyetdeki faktörlerden ve kişinin vücudundaki Fe durumundan etkilenir. Hem Fe ise yüksek emilim oranına sahip olup, diyetdeki faktörlerden çok az etkilenir. Hem Fe diyetle alınan Fe'nin % 10 kadarıdır (48). Fe içeren hemoglobin, miyoglobin ve sitokromlar toplam vücut Fe'nin % 70-90'ını içerir. Geri kalan kısım ise ferritin ve hemosiderin olarak karaciğer, dalak ve kemik iliğinde depolanır (49).

Eritrosit yıkımı sonucu ortaya çıkan hem ve hemoglobin hemopeksin ve haptoglobulin tarafından alınır ve tekrar eritrosit yapımında kullanılmak üzere kemik iliğine ya da depolanmak üzere karaciğere taşınır (48).

En önemli Fe kaynağı et, karaciğer ve dalaktır. Bitkisel ve hayvansal ürünlerde de bulunur.

**Bakır:** Bakır (Cu), canlılar için gerekli bir eser element olup çeşitli hücre ve dokularda düşük miktarlarda bulunur. Solüsyon içinde ve canlı organizmada Cu + ve +2 değerlidir. Nötral sulu ortamda Cu iyonu "hidroksit" yapısındadır. Redoks kimyasında moleküler oksijene elektron transfer eder ve böylece elektron transportu ile oksidasyon-redüksiyon tepkimelerine karışır. Cu ortalama 80-100 mg olarak kabul edilmektedir. Canlı organizmalarda gr başına 1-2 mg bulunur (38).

Cu, bağ dokusu metabolizması, kemik gelişimi ve sinir sisteminde 35 fonksiyonunda rol oynayan önemli bir elementtir (50).

Vücutta Cu'nun % 10'u dolaşım sisteminde plazma ve eritrositlerde bulunurken % 90'ı ise dokularda bulunmaktadır. Hemoglobın sentezi için gerekli bir elementtir. Karaciğer, böbrek, beyin, dalak ve kalpte en yüksek oranda bulunur. GSH hücre içi Cu metabolizmasında düzenleyici olarak rol oynar.

Çinko (Zn) gastrointestinal sistem (GİS)'den plazmaya geçtikten sonra ilk önce histidin olmak üzere amino asitlere ve albumine bağlanarak karaciğere taşınır. Plazma Cu seviyesinin % 90'ı seruloplazmine bağlıdır. Karaciğerden safra yoluyla Cu atılımı gerçekleşir. Cu'dan zengin olan besinler ise başta deniz ürünleri olmak üzere fındık, baklagiller ve sakatatlardır (38).

Cu eksikliği kötü beslenen ve uzun süreli inek sütü içen çocuklarda ve sürekli Cu içermeyen total parenteral nutrisyon uygulaması, kronik diyare ya da sekonder intestinal malabsorbsiyon gibi durumlarda da görülmektedir.

**Çinko:** Vücutta demirden sonra en fazla bulunan eser element çinkodur ve doğada serbest hale bulunmaz. İnsan vücudu yaklaşık olarak 1,3-2,5 gr Zn içerir. Yetişkinlerde başta pankreas, karaciğer, böbrekler, akciğer, kas, kemik, göz, endokrin bezler ve prostat olmak üzere bütün doku ve organlara yayılmış haldedir. Kaslarda % 65 oranında, plazmada da 75-120 mikrogram/desilitre ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) olarak bulunur. Kanda bulunan Zn'nin % 80'i eritrositlerde, % 3'ü lökositlerde ve az bir kısmı da trombositlerde mevcutken geri kalan kısmı ise proteinlere bağlı olarak bulunmaktadır (38).

Yaşlara göre Zn gereksinimleri farklıdır. İlk 6 aylık bebeklerde 3 mg, 6-12 aylık bebeklerde 5 mg, 1-10 yaş çocuklarda 10 mg, erişkinde 15 mg, hamilelerde 20 mg ve emziren annelerde 25 mg'dır (51).

Zn, tüm organ, doku ve vücut sıvılarında bulunur ve çok önemli aktivitelere sahiptir. Zn, enzimlerin aktif bölgelerine bağlanır, katalitik bölgelerinde aktif rol oynar, proteinlerin yapısına girer, nükleik asit veya diğer gen düzenleyici proteinlerde yapısal element olarak rol oynar. Redoks aktivitesinin olmaması nedeniyle bağlandığı proteini dayanıklı hale getirir.

Karbonhidrat, protein, lipit, nükleik asit, hem sentezi, gen ekspresyonu, üreme ve embriyogenezde görev alır (38).

Zn kimyasal yapısı itibariyle kendisine atak yapan grubu kolaylıkla alır. Hücredeki serbest konsantrasyonu düşüktür, bundan dolayı yaptığı bağ çok zayıftır (38).

Diyetle alınan Zn'nin % 20-80'inin emildiği varsayılmaktadır. Zn homeostazındaki ana sistem GİS'dir. Zn'nin % 60'ı duodenumdan, % 30'u ileumdan, % 10'u da jejunumdan emilir. Zn alımı az olduğu zaman, pankreastan salınan bir ligand jejunal Zn emilimini artırır ve fekal Zn atılımı azalır (52).

Zn, bitkisel kaynaklardan çok hayvansal kaynaklarda bulunmaktadır (38).

Zn eksikliğinde sindirim bozukluğu hastalıkları, çocuklarda ve gençlerde zeka geriliği, erkekte hipogonadizm, hafif dermatit, iştah kaybı, yaralarda geç iyileşme, karanlığa uyum sağlayamama, mental letarji ve zayıflamış bağışıklık sistem ortaya çıkmaktadır (53).

**Selenyum:** Selenyum (Se) canlıların yaşamı için gerekli olan özellikle beyin ve karaciğer fonksiyonlarında etkili önemli eser elementlerden biridir. Se glutatyon peroksidaz enziminde hücreleri yükseltgenme parçalanmasında koruyan önemli bir role sahiptir. Bu açıdan E vitaminiyle birlikte bir ilişki içinde görev alır. Toprakları Se'den fakir yerlerde diğer Se'den zengin yörelere oranla kalın bağırsak, meme ve akciğer kanserlerinin daha fazla görülmesi Se'nin yararını önemli hale getirmiştir. Se kan hücrelerinin kromozomlarının zarar görmesini önler ve hücrelerin dolayısıyla dokuların yaşlanma sürecini yavaşlatır. Se'nin en iyi kaynakları proteinden zengin yiyeceklerdir. Ağızdan alınan Se % 75-100'ü duodenumdan emilir (38).

Se, periyodik tabloda VI A alt grubunda yer alan bir elementtir ve aynı grupta yer alan sülfür ile kimyasal özellikleri büyük benzerlik gösterir. Se; havada ve suda erimiş olarak, ayrıca toprak ve kayalarda katı halde bulunduğundan buradan da bitkilere, mantarlara, bakterilere ve insanlara geçip daha sonra tekrar doğaya döner (54).

Se elementi toplumda 0,92 ppm ortalama bir değere sahiptir. Se, 1957'de memeli biyokimyasında rolü olduğu tanımlanan bir eser elementtir. Düşük Se miktarının, Keshan hastalığındaki önemi keşfedilinceye kadar insan beslenmesi için gerekli olduğu bilinmiyordu. Bu juvenil kardiyomiyopati hastalığı yaygın olarak Çin'de görülmüş ve pek çok çocuğun ölümüne sebep olmuş ve haftada 0,5-1 mg Se uygulanmasıyla tamamen iyileştirilmiştir. Se karaciğer ve böbrek olmak üzere insanın tüm dokularında bulunmaktadır (54).

Günlük Se'nin 200 µg. kullanımının akciğer, kolon, prostat kanseri riskini azalttığı gösterilmiş olmakla birlikte, deri kanseri riskinde değişme gözlenmemiştir (55).

## **OKSİDATİF STRES**

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızıyla bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge halinde olmasına "oksidatif denge" denir. Bu dengenin bozulması radikallerin oluşum hızında artma veya ortadan kaldırılma hızında bir düşmeyle meydana gelir. Serbest radikal oluşumuyla antioksidan savunma mekanizması arasındaki ciddi dengesizliğe "oksidatif stres" denir. Serbest radikaller farklı makro moleküllerle reaksiyona girerek pek çok farklı ürünler oluşturup doku hasarına neden olurlar (56).

Okside olabilen substrata göre ortamda daha az derişimde bulunan ve bu substratın oksidasyonunu belirgin şekilde geciktiren ya da engel olan madde "antioksidan"dır. Antioksidanların fizyolojik rolü, serbest radikalleri içeren kimyasal tepkimelerin sonucunda hücresele bileşenlere gelebilecek zararı engellemektir (57).

Oksidatif stresin neden olduğu en önemli hastalıklar başta kanser olmakla birlikte inflamasyon hastalıklar, astım, hipertansiyon, diyabet, grip, miyokard enfarktüsü, hepatit, serebral vasküler hastalıklar, ateroskleroz, kronik obstrüktif pulmoner hastalık, pnömoni ve konjestif kalp yetmezliğidir (58).

## **SERBEST RADİKALLER**

Serbest radikaller, atomik yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren, bağımsız olarak bulunan atom ya da moleküllerdir ve oldukça reaktiflerdir. Canlı organizma için önemli olan yapıları, fiziksel ve kimyasal özellikleri, hücresele kaynakları, rol oynadıkları tepkimeler ve etkileriyle farklı klinik durumların patogeneğinde rol oynarlar. Birçok radikalle bu elektronun paylaşılabilmesi eşleşmemiş elektronun kazandırdığı en önemli özelliktir (58, 59). Oksijenden oluşan serbest radikaller reaktif oksijen türevleri (ROT) olarak da isimlendirilirler ve biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikallerdir (60).

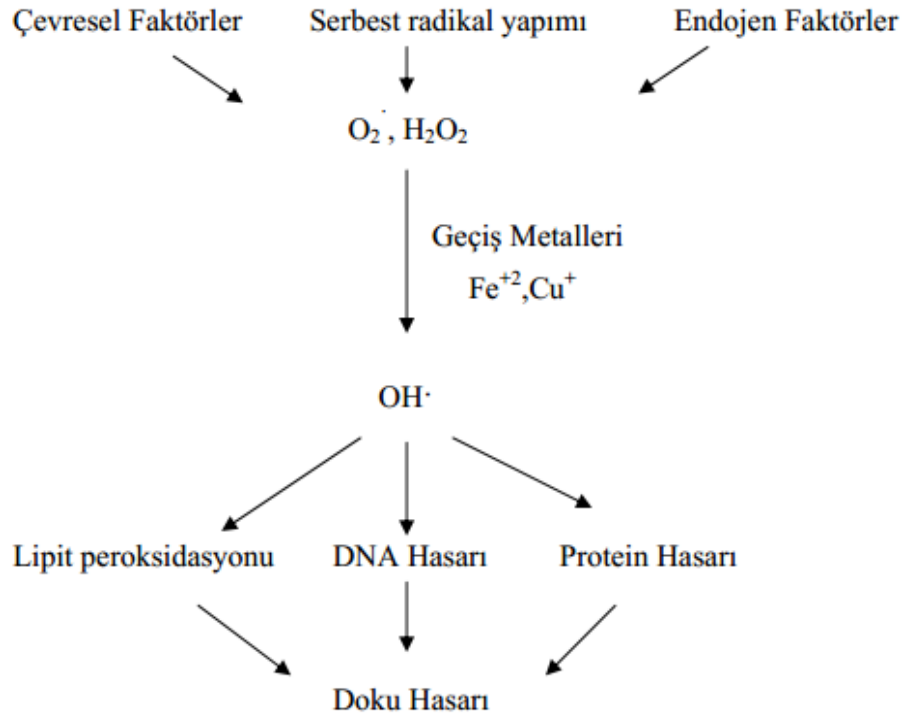
ROT'ların etkisine kolon lümen mukozası sürekli olarak maruz kalmaktadır, bu da okside gıda artıklarından, yüksek seviyede demir iyonlarından, oksidanlardan, toksinlerden, bakterilerden ve safra asitlerinden kaynaklanmaktadır (61).

Dış yörüngelerinde birer elektron taşıyalarda demir, bakır, mangan, molibden gibi geçiş metalleri de radikal karakter göstermezler. Serbest radikal kabul edilen atom ve moleküller için elektron dağılımlarıyla birlikte termodinamik yapıları ve lokal kinetik reaktiviteleriyle değerlendirme yapılır (58).

Hücresele serbest radikaller, sitokrom P450, sitokrom B5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostaglandin sentetaz enzimlerinin reaksiyonları sırasında,

hemoglobin, flavoproteinler, lipit peroksidasyonunda, oksidatif stres yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlarda, elektron transfer zinciri reaksiyonlarında, tiyol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin otooksidasyonu sırasında oluşur (62, 63).

Organizmada oksidatif strese neden olan radikal yapımı, endojen ve çevresel faktörleri içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir (Şekil 7) (58).

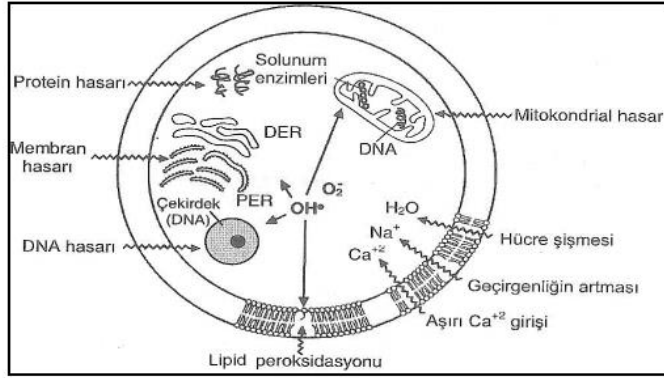


**Şekil 7. Vücuttaki önemli serbest radikaller ve serbest radikal hasarı sonuçları (58)**

### **LİPİT PEROKSİDASYONU KİMYASAL YOLU VE ETKİ MEKANİZMASI**

Lipit peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve membran yapısındaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olaydır. Hücre membranında membran lipit içeriği ve dağılımındaki değişikliklerin göstergesidir (64).

Lipit peroksidasyonu beyinde reaktif oksijen türleri arttığında ya da antioksidan sistem azaldığında, olayın büyüklüğüne göre hücre membranlarında meydana gelir ve membran bütünlüğü bozulur. Serbest oksijen radikallerinin membran lipitleriyle etkileşime girmesi zincirleme reaksiyonlarla süren lipit peroksidasyonunu başlatıp; membran yapısının bozulmasına, permeabilite artışına, hücrenin iyon gradyentinin sürdürülememesine ve doku hasarına neden olabilir (Şekil 8) (65).

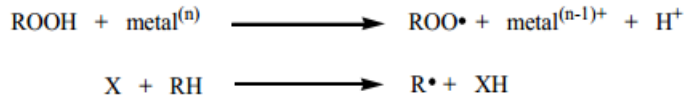


**DER:** Degranüle endoplazmik retikulum, **PER:** Peroksizom, **DNA:** Deoksiribo Nükleik Asit.

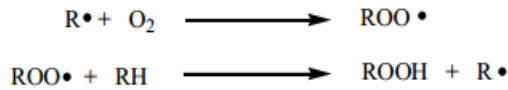
### Şekil 8. Serbest radikallerin neden olduğu hücre hasarı (65)

Poliansatüre yağ asitleri, içerdikleri çift bağlar nedeniyle oksidasyona oldukça duyarlı olduklarından hücre membranları lipit peroksidasyonundan en fazla zarar gören yapıların ilk sırasında yer alırlar. Kimyasal bir proses olan lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin membrandaki doymamış yağ asitlerini etkilemesi ile yani poliansatüre yağ asidi zincirinden bir hidrojen atomu uzaklaştırılmasıyla başlar, bunun sonucunda da yağ asidi zinciri bir lipit radikali özelliği kazanır. Lipit peroksidasyonu bir zincir reaksiyonu halinde başlayarak daha ileri peroksidasyonu başlatacak serbest radikaller için sürekli bir kaynak meydana getirir. Kendi kendini devam ettiren bu zincir reaksiyonların hücre membranına hasarı geri dönüşümsüzdür (Şekil 9) (64).

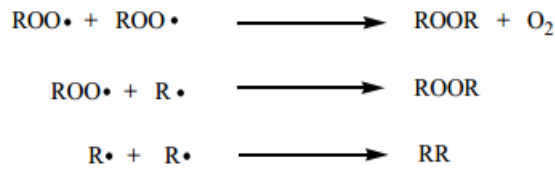
(1) Başlatılma:



(2) İlerleme:

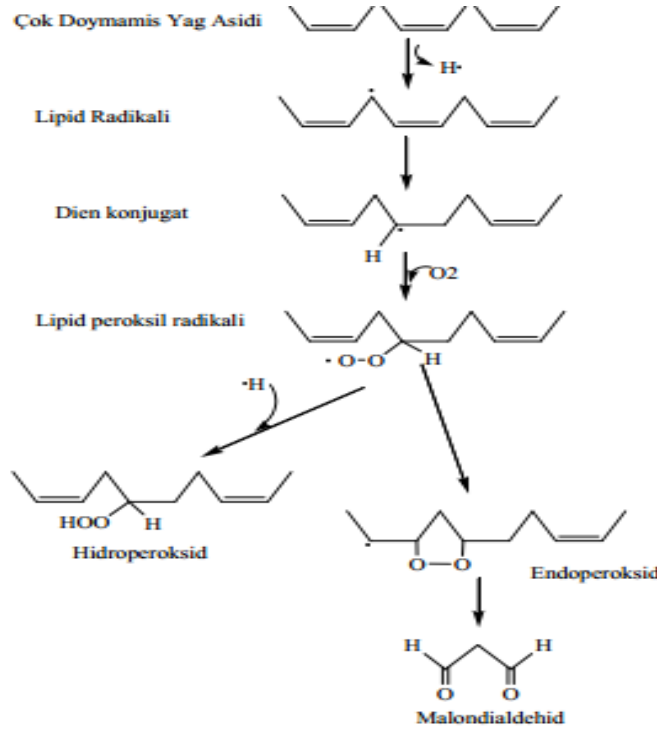


(3) Sonlanma:



### Şekil 9. Lipit peroksidasyonunun zincir reaksiyonları (64)

En sık lipit yapılarla ROT'lar oluşur. Lipit radikali doymamış yağ asitlerinin alil grubundan bir hidrojen çıktığında meydana gelir. Bu lipit radikali oksijenle reaksiyona girip lipit peroksi radikalini oluşturarak diğer lipitlerle zincir reaksiyonunu başlatır ve lipit hiperoksitler oluşur. Lipit peroksidasyonunu ortamdaki demir ve bakır iyonları hızlandırır. Lipit radikaller yüksek derecede sitotoksik ürünlere de dönüşebilir ve bunlar arasında en iyi bilinen ürün malondialdehit (MDA)'dır. MDA da aldehit grubundandır (60) (Şekil 10).



**Şekil 10. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu (64)**

Malondialdehit, üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda oluşur. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişini etkileyerek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar. Bu durum da iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi negatif sonuçlara sebep olur. Ayrıca DNA'nın nitrojen bazlarıyla reaksiyona girebilme özelliği de taşır. Bu nedenle MDA mutajenik, kültür hücreleri için toksik ve karsinojenik özelliğe sahiptir (66).

Hücre membranında oluşan lipit peroksidasyonu, membran lipoproteinlerinin oksidasyonu ve yapısal bütünlüğün bozulmasına neden olarak, anormal iyon girişiyle beraber hücre ölümüne sebep olur. Bu olayı kontrol edilmezse meydana gelen zincir reaksiyonuyla hücre ölümünün yayılması ortaya çıkar (64).

### **Lipit Peroksidasyonunun Patolojik Etkileri**

Lipit peroksidasyonu tepkimeleri sonucunda aldehitler olmak üzere pek çok ürün meydana gelmektedir. Oksidatif hasar da oluşan bu aldehitler yüzünden olmaktadır. Lipit peroksidasyonunun başlıca ürünü olan MDA uzun ömrü ve yüksek reaktivitesiyle hücre içi ve hücre dışındaki protein, nükleik asit gibi biyomoleküllere etki edip geri dönüşümsüz hasarlara neden olmaktadır. Daha fazlası membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna sebep olup deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve diğer membran özelliklerini değiştirir (64).

### **KOLOREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ**

Kanser epidemiyolojisi, tüm kanserlerin insidansının kişiden kişiye, toplumdan topluma ve zaman içinde değiştiğini ve bu değişikliğin çevresel, bireysel genetik faktörler ve sosyal alışkanlıklarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. KRK insidans ve mortalitesi dünya çapında belirgin değişiklik göstermektedir Türkiye kanser haritası incelendiğinde her yıl ortalama 150000 yeni KRK teşhis edilmektedir. 81 ilde KRK taramaları başlatılmış olup beş yüz binin üzerinde kolon kanseri taraması yapılmıştır (67).

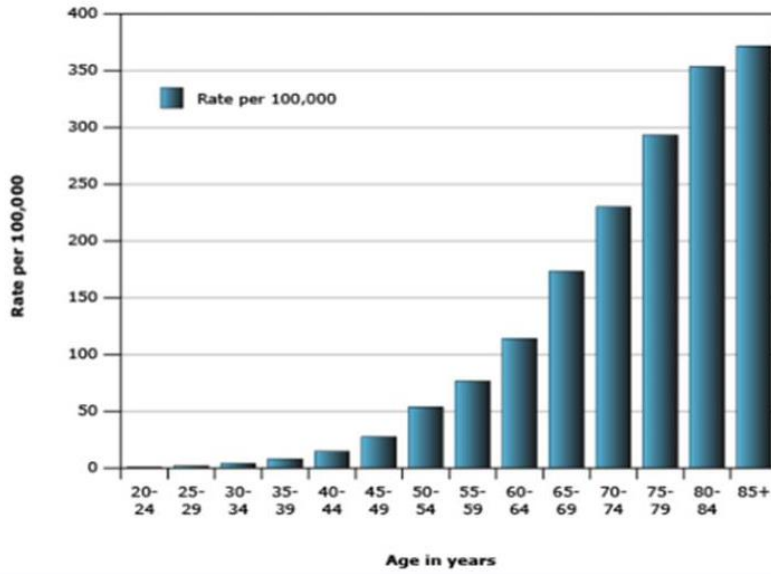
Dünya Sağlık Örgütü'nün 2012 verilerine göre Dünya'da toplam 14,1 milyon yeni kanser vakası gelişmiş ve 8,2 milyon kansere bağlı ölüm ve 5 yıl içinde tanı konulan kanserle yaşayan 32,6 milyon kişi bulunmaktadır. Kanser ölümlerinin yeni kanser vakalarının % 57 (8 milyon), % 65 (5,3 milyon) ve 5 yıllık yaygın kanser vakalarının % 48'i (15,6 milyon dolar) daha az gelişmiş bölgelerde meydana gelmiştir. Dünya genelinde kanserden ölüm oranı giderek artmaktadır ve bu oranın 2030'da 2008'dekinin 2 katına çıkacağı yaklaşık 12 milyon olacağı tahmin edilmektedir (16).

Dünya çapında her yıl yaklaşık bir milyon KRK tanısı konulurken, 500000 hasta KRK nedeniyle kaybedilmektedir (68). KRK hem erkeklerde hem de kadınlarda diğer kanserler arasında üst sıralarda yer almakta olup sürekli artış eğilimi göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde KRK üçüncü sıklıkta görülen kanser tipidir ve bütün kanserlerin yaklaşık % 10'unu oluşturur (69-71).

Hayat boyunca KRK gelişme riski yaklaşık % 6 olup bu oran erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Ortalama kadın ve erkeklerde görülme yaşı 62'dir (72, 73). Yaşam boyunca KRK'nın görülme sıklığı % 2,4-5'dir. Bu oran kişide var olan belli risk faktörleriyle artmaktadır (74).

KRK'nın görülme sıklığı yaş ilerledikçe daha da artmaktadır (Şekil 11).





**Şekil 11. Kolorektal kanser insidansı (75)**

Kolorektal kanser geniş bir coğrafik alanda gözlenirken en sık Batı Avrupa, Kuzey Amerika, Yeni Zelanda, Avustralya gibi endüstriyel ülkelerde görülür. Ayrıca, ülke içinde de görülme sıklığı açısından farklı bölgelerde değişiklik gözlenmektedir. KRK, gelişmişlik ve batılılaşmanın artışıyla çoğalmaktadır (70, 76). Ayrıca, KRK gelişimi açısından kentsel yörelerin kırsal kesime göre daha yüksek riske sahip olduğu ifade edilmektedir (77, 78).

### **KOLOREKTAL KANSER ETİYOLOJİSİ**

Kolorektal karsinomlar genelde displazik adenomatöz poliplerden gelişmektedir (79). KRK'ların çoğunu sağ kolon yerleşimli olanlar oluşturmakla birlikte düşük riskli toplumlarda KRK daha sık görülmektedir. Neoplastik gelişimde çevresel ve genetik etkiler değişik noktalarda faaliyet gösterirler. İyi tanımlanmış bazı kolon kanseri sendromları, genetik eğilimin kolon kanseri patogenezinde önemli rol oynadığını göstermişlerdir (70).

### **KOLOREKTAL KANSER RİSK FAKTÖRLERİ**

KRK'ların çoğunun kesin nedeni bilinmemekle birlikte, bilinen risk faktörleri de bulunmaktadır. Kişinin bir hastalığa yakalanma olasılığını risk faktörü etkiler.

**Yaş:** 20-39 yaşlar arasında KRK sıklığı son derecede düşüktür, 40-50 yaşlar arasında önemli oranlarda artmaya başlar.

Hastalığın tanı yaşı ortalama 60'lı yaşlardır. Ancak, KRK'lar için risk 50-75 yaş arasında değişir. KRK'ya yakalanma olasılığı ilerleyen yaşla beraber artar. KRK tanısı konan kişilerin % 90'ı 50 yaşın üzerindedir.

KRK'da tümöral bağırsak bölgesinin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra 5 yıllık yaşam oranı % 40-60 arasında değişmektedir.

Tümör yinelenmesinin; % 71'i ilk 2 yıl içinde, % 91'i ise 5 yıl içinde olmaktadır (72).

Primer KRK'ların % 95'ini adenokarsinomlar oluştururlar.

% 30'u rektumda,

% 25'i sigmoidde,

% 5-10'u inen kolonda,

% 10-15'i transvers kolonda,

% 25'i de çıkan kolon-çekumda yerleşmektedir (80).

**Kolorektal Polip:** 50 yaş üzerindeki kişilerde kolorektal poliplere daha sıklıkla rastlanmaktadır. Polipler, kalın bağırsağın iç duvarında oluşmakta olup çoğu iyi huyludur ve kansere dönüşmezler. Ancak bazı polipler (örneğin adenomlar) kansere dönüşebilirler. Poliplerin tespiti ve alınması KRK riskini önemli ölçüde azaltır.

**Ailede KRK Hikayesinin Olması:** Daha önceden KRK tanısı konan kişilerde, bu kanser tipi ikinci defa tekrarlayabilir. Önceden yumurtalık, rahim (endometriyum) ya da meme kanseri geçirmiş kadın hastalarda da KRK gelişme riski yükselmektedir. Aile öyküsü olan kişilerin yakın akrabalarında ya da birden fazla yakın akrabada varsa, genç yaşlarda başlamış ise KRK gelişme ihtimali yükselir.

**1- Genetik faktörler:** Bazı genlerdeki değişimler KRK riskini artırır.

Kolorektal kanser son yıllarda giderek hızla artan GİS hastalıklarının önemli bir bölümünü teşkil edip kolon ve rektumda görülen kanserlerdir (81).

Kalın bağırsağın ailesel karsinomlarının çeşitli tiplerinin tanımlanmasıyla bu tümörlerle ilişkili bazı genetik değişiklikler de keşfedilmiştir. Bunu, sporadik KRK'larda oluşan somatik mutasyonların gösterilmesi takip etmiştir, bu genlerin en önemlileri APC, mismatch tamir genleri, P53, k-ras ve DCC'dir. Sporadik KRK multifaktöriyeldir, endojen kaynaklı çok fazla sayıda faktör karmaşık bir şekilde bireyin genetik özellikleriyle etkileşerek hastalığın gelişimindeki riski düzenler (72, 82).

KRK gelişimi açısından aday gen yaklaşımı çalışmalarında incelenen genler şunlardır:

GST (Glutasyon S-transferaz)

DNA tamir enzimlerini şifreleyen genlerdeki polimorfizmlerin de KRK riski ile ilişkili olduğu bilinmektedir.

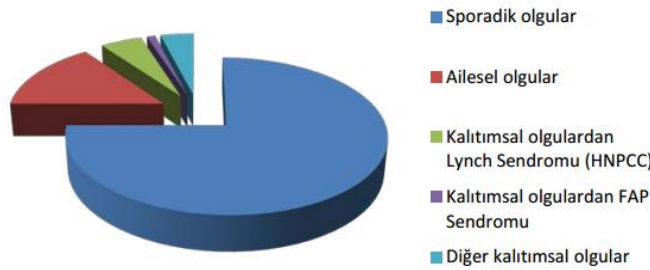
Siklooksijenaz 2 (COX-2) enzimi arasıdonik asit metabolizmasında önemli olan bir enzimdir. COX-2 geni, KRK'ların dahil olduğu bazı epitelyal kökenli tümörlerde yüksek miktarda bulunur ve KRK riskini etkilemektedir (83).

Metiyonin sentaz (MTR) ve metilentetra hidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimleri folat metabolizmasında rol oynar. MTR ve MTHFR genlerindeki polimorfizmler de KRK gelişme riskiyle ilişkilidir (84).

N-asetil transferaz enzimlerini (NAT1 ve NAT2) şifleyen genlerdeki polimorfizmler Tümör büyüme faktörü beta 1 (TGF $\beta$ 1) ile bu molekülün reseptörü olan TGF $\beta$ R2 genlerinde ise sinyal iletiminden sorumlu olan SMAD4 ve SMAD7 genlerindeki polimorfizmler KRK riskine katkıda bulunur (83).

Bazı polimorfizmler ise kalıtsal polip olamayan KRK (HNPCC) fenotipini etkiler. Örneğin, kalıtsal polip olmayan KRK'da tümör gelişme yaşının, insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) geninin promotör bölge polimorfizmleri ile etkilendiği bildirilmektedir (85).

Kolorektal kanserin heterojenitesi Şekil 12'deki gibidir.



**Şekil 12. Kolorektal kanserin heterojenitesi (16)**

**Herediter nonpolipozis kolon kanseri sendromları (HNPCC):** HNPCC, kalıtsal olarak geçen KRK'lar içinde en sık olanıdır. Otozomal dominant olup tüm kolon kanserleri içinde oranı % 2'ye kadar ulaşır. Bu tip kanser olgularında, HNPCC genindeki değişiklikler gözlenmektedir. HNPCC geninde bozulma olan her 4 kişiden 3'ünde KRK gelişir. HNPCC genine bağlı oluşan KRK 40'lı yaşlarda görülmektedir (70, 72, 73).

HNPCC, her yıl tanısı konan kolorektal karsinomların % 10'undan sorumlu olup Lynch family I ve Lynch family II gibi iki sendromdan meydana gelmiştir (70, 73).

**Lynch I sendromu:** Otozomal dominant kalıtım, erken başlangıç gösteren, başlıca sağ tarafta olan sıklıkla birden çok kolon kanseri gösterir (70, 73).

**Lynch II sendromu:** Lynch I sendromuna benzeyip buna ilave olarak endometriyum, meme, over, mide kanserleri gibi, kolon dışı kanserlere eğilim gösterir (70, 73).

HNPCC için tanımlanan Amsterdam kriterlerinde;

- KKR'nın en az üç aile üyesinde olmalıdır.
- Üç aile üyesinden birisi, diğer ikisinin birinci derece akrabası olmalıdır.

- Birbirini takip eden en az iki nesil etkilenmiş olmalıdır.
- Etkilenen aile üyesinin en az birinde 50 yaşından önce KRK gelişmelidir.
- Kanser tanısı patolojik olarak doğrulanmalıdır (70, 73).

HNPCC, APC sendromundan beş kat fazla görülürken Lynch II sendromlu hastaların birinci derece akrabalarında kolon kanser insidansı yedi kat artmıştır. HNPCC hastaları, sporadik kanserli hastalardan daha genç yaşta ortaya çıkmakla birlikte erkeklerde ortalama yaş 39 iken kadınlarda 37'dir (70).

**Muir-Torre sendromu:** Otozomal dominant olup Lynch II sendromuna benzer. Erken yaşta kolon kanseri gelişirken sağ taraf kolon kanseri daha sık gözlenmektedir ve sporadik kolon kanserinden daha iyi prognozu vardır. Bu hastalarda birden çok deri lezyonu ve iç organ kanserleri gelişir (70).

**Ailesel adenomatöz polipozis (FAP):** Otozomal dominant kalıtım gösterir (72).

Nadir görülen bu ailesel hastalıkta kalın bağırsak ve rektumda yüzlerce polip mevcuttur. APC adı verilen özel gendeki değişim polip oluşumuna neden olmaktadır. FAP, eğer tedavi edilmezse ortalama 40'lı yaşlarda KRK'ya dönüşebilmektedir. Sık görülen bir hastalık olmayıp, tüm KRK'ların % 1'inden daha azını oluşturur.

APC tümör süpresör geninde mutasyon vardır (76). Sorumlu olan APC geni 5q21'de lokalize olup hayatın ikinci on yılında daha sık gözlenir.

**Gardner sendromu:** Otozomal dominant geçişli olup ailesel bir durumdur. Kalın bağırsakta adenomatöz poliplerle birlikte kafatası ve mandibulada birden çok osteomlar, deride birden çok keratinöz kistler, özellikle fibromatozis olmak üzere yumuşak doku neoplazilerinin görülür. Kalın bağırsak karsinomu gelişim potansiyeli ise ailesel polipozis kadar yüksektir (72, 86).

**Turcot sendromu:** Otozomal dominant kalıtım gösterip kolorektal adenomatöz poliplerle beraber genellikle glioblastom tipi beyin tümörleri vardır (72, 86).

**Peutz-Jeghers sendromu:** LKB1 gen mutasyonu nedeniyle oluşan otozomal dominant bir sendromdur. Ağır derecede atipi gösteren adenomatöz poliplerin bazılarında KRK gelişirken pankreas, meme, akciğer, over ve uterus kanserleri gelişim riskleri de artış gösterir (72, 86).

**Cowden sendromu:** Otomozal dominant bir hastalıktır. Kolorektal polipler, mukokutanöz lezyonlar (fasial trişilemmoma, akral keratoz ve oral mukozal papillom) ve değişik bölgelerde artmış malignite riskle karakterizedir. PTEN geninde 10. kromozomda lokalize mutasyon vardır (72, 86).

**2- Adenomlar:** Benign glandüler neoplazilerdir. Kolon kanseri gelişiminin işaretçisi olabilirler. Tek ya da birden fazla görülebilir ve bu durumda birden çok olduklarında genetik bir sendromla ilişkili olabilirler. Erkeklerde adenomlar kadınlardan daha meydana gelir. 60-70 yaşları arasında adenom insidansı maksimum olur. Genç yaşlardaki hastalarda sol kolon adenomları sık gözlenirken, 65 yaş üzerinde ise sağ kolonda lokalize olanlar daha sıktır (70).

Makroskopik olarak incelendiğinde;  
pediküllü (saplı),  
sesil (sapsız) ve  
yassı (deprese) olmak üzere üç sınıfta incelenir.

Adenomlar yapılarına göre incelendiğinde;  
tübüler,

villöz ya da tubülovillöz olarak ayrılır. Tubüler adenom % 75'den fazla tubüler yapı, villöz adenom % 50'den fazla 12 villöz yapı, tubülovillöz adenom ise % 25-50 villöz yapı içerir. Villöz adenom minimum olarak görülürken, tubüler adenom ise en sık görülür. Adenomlarda malignite riski; boyut, histolojik yapı ve epitel displazisinin derecesine bağlıdır (70, 76, 86).

Tanısal olarak düşük ve yüksek dereceli displazi, karsinoma insitu, intramukozal karsinom ve invaziv karsinomun tespiti önemli noktalardır (70, 86, 87). Düşük dereceli displazide çok katlı displastik ve silindirik epitel hücreleri bulunmaktadır. Çekirdek içsi ya da oval yapıdadır. Çok katlı çekirdekler epitel yüksekliğinin  $\frac{3}{4}$ 'ünü geçmezler. Yüksek dereceli displazide epitel yüzeyine kadar gelmiş nükleuslar ve nükleositoplazmik oranı artmış hücreler bulunmaktadır. Hücreler silindirikten yuvarlağa dönerler. Yüksek dereceli displaziler metastaz yapmazlar (70, 86).

Kronik ve aktif enflamatuvar hastalıkta oluşan reaktif değişiklikleri displaziden ayırmada bazen patolojik olarak değerlendirmek zor olabilir (70, 72, 88).

**3- Diyete bağlı faktörler:** Bilimsel çalışmalar yüksek yağ oranı (özellikle hayvansal yağlar) içeren ve zengin proteinli gıdalarla beslenenlerde, düşük miktarda kalsiyum ve folat alanlarda, düşük oranda lifli yiyecek tüketenlerde ve az sebze, meyve tüketen kişilerde KRK riskinin arttığını göstermektedir. Hayvansal protein içeren kırmızı et tüketimi kolon kanserinde bağımsız faktör olarak görülmektedir (70, 72, 73, 76).

Düşük oranlı yağ içeren balık, kümes hayvanları gibi ürünlerin tüketimi tavsiye edilmektedir (73, 89). Lifli, yeşil yapraklı sebzeler ve meyveler antioksidan kaynağı olup kanser oluşumunu engellemektedir (70, 72).

**4- Obezite:** Özellikle abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolon kanseri riskini ve kanserden ölümleri arttırmaktadır (70, 89).

**5- Sigara içimi:** Sigara kullanımı, bağırsak poliplerinin oluşumunu ve KRK gelişme riskini artırırken özellikle ilk kullanım yaşının erken olması ve yıllık paket sayısı kanser riskini artırır (70, 76).

**6- Divertikulozis ile ilişkisi:** Sol kolon neoplazilerinde divertiküler hastalığı olanlarda artmış bir insidans vardır. Asya toplumlarında az sıklıkta gözlenirken Batı toplumlarında divertikül ve adenom birlikteliği beklenir (70).

**7- İdiyopatik inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile ilişkisi:** KRK gelişime riski ülseratif kolitte 4,4 kat ve Crohn hastalığı bulunan hastalarda ise 3 kat artmaktadır. Hastalığın süresi ve tutulan bölgenin genişliği de kanser gelişiminde etkilidir (70, 72, 76).

**8- Radyasyon:** Radyasyon KRK'ların çok az bir kısmında etiyolojik bir rol oynamaktadır, servikal, uterus ya da prostat karsinomlarının tedavisi için radyoterapi alan hastalarda rektal kanser daha sık gelişmektedir (70).

**9- Şistozomiyazis:** Şistozoma japonikumla enfekte Çinli hastalarda kolorektal neoplazi insidansı artmıştır (70).

**10- Diğer faktörler:** Üreterosigmoidostomi uygulanan hastalarda kolon kanseri insidansı 500 kat artarken peptik ülser için cerrahi tedavi geçiren hastalarda da KRK gelişme riski artmaktadır. Pernisiyöz anemi, diabetes mellitus, çölyak hastalığı, AIDS hastalığında kolorektal adenokarsinom riski artabilir (70).

## TÜMÖR YAYILIMI VE METASTAZ

Kolorektal tümörlerin çoğu çevre dokulara direkt olarak invazyonla veya lenfatikler ve kan damarlarıyla metastaz yaparak yayılırlar. Karaciğer ve lenf düğümleri de metastatik yayılımın en fazla gözleendiği bölgesel yerlerdir. Az diferansiye alanlar içeren ve yüksek infiltratif büyüme paterni gösteren tümörler lenf düğümü metastazında daha sık görülür. Eğer lenf bezinde tutulum varsa, lenf bezinin yakınındaki dokuların da incelenmesi gerekmektedir. Bu, tümörün lenf düğümü kapsülünü aşarak çevre venlere invazyonunu tespit açısından önemlidir. Lenf düğümünün mikrometastazı; kademeli hematoksilen eosin kesitlerle, immunhistokimyasal olarak sitokeratin ve diğer markerlerin boyanması ile CK19/20 için veya mutant K-ras geni için polimeraz zincir reaksiyonu yöntemiyle tespit edilebilir (72, 90). Karaciğer metastazı kan ise damar invazyonunun yaygın bir göstergesidir (72).

Bunlardan başka sık gözlenen metastaz bölgeleri ise periton, akciğer ve overlerdir. Over metastazının insidansı, kolorektal tümörün rezeksiyonu sırasında postmenopozal

kadınlarda bilateral ooforektomi yapmayı gerektirecek kadar yüksektir. Santral sinir sistemi, kemik, testis, uterus ve oral kavite ise daha az gözlenen metastaz bölgeleridir (28, 72, 90, 91).

## **KOLOREKTAL KANSER SINIFLANDIRILMASI**

### **A- Epitelyal Tümörler**

Adenokarsinoma

Müsinöz Adenokarsinoma

Taş Yüzük Hücreli Karsinoma

Squamöz Hücreli Karsinoma

Adenosquamöz Karsinoma

### **B- Endokrin Tümörler**

Karsinoid Tümörler

### **C- Non-Epitelyal Tümörler**

Leiomyosarkoma

Kaposi Sarkomu

Diğerleri

### **D- Malign Lenfomalar**

### **E- Sekonder Tümörler**

## **KOLOREKTAL KANSERİN EVRELENDİRİLMESİ**

Kolorektal kanserlerin evrelendirilmesinde Dukes sistemi, Astler-Coller sistemi ve TNM sistemi olmak üzere üç sistem bulunmaktadır. Geçmişte en sık olarak modifiye Dukes, 1932 yılında rektal kanserlerin evrelendirilmesinde yeni bir sistem oluşturdu ve bu kolon kanserlerine de uygulandı. Bu sistemde sınıflandırma tümörün derinliği ve lenf tutulumuna göre A, B ve C olarak yapılmıştır (72, 92).

1932 yılında Dukes kendi sınıflandırmasını düzenleyerek C evresini C1 ve C2 şeklinde ayırmıştır. Sistemin anlaşılabilirliğinden dolayı günümüzde de önemini korumaktadır. 1954 yılında Astler ve Coller başka bir evreleme sistemi geliştirmişlerdir. Dukes evrelemesine benzemesiyle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf düğümünün tutulumunu da değerlendirmesiyle farklılık göstermektedir (72, 92).

Daha fazla ayrıntılı fakat prognozla Dukes kadar ilişkili olmayan başka bir evreleme sistemi TNM geliştirilmiştir. TNM; Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)'nin tümör, lenf bezi ve metastaz öğelerini de

gruplandırmasıyla ortaya çıkmıştır. Günümüzde ise en sık olarak TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır (72, 92).

### **KOLOREKTAL KANSERİN BAŞLICA BELİRTİLERİ**

Kolorektal kanserin belirtileri farklı ve özgül değildir.

En sık görülen belirtiler;

Açıklanamayan kansızlık,

Tuvalet alışkanlığında değişme,

İshal, kabızlık ya da tuvalete tam çıkılamadığı hissi,

Rektal kanama,

Dışkının şekil değiştirmesi (çapının her zamankinden daha ince olması),

Karın bölgesinde rahatsızlık (sık gaz sancıları, karın bölgesinde gerginlik ya da kramp gibi rahatsızlıklar),

Aşırı yorgunluk hali,

Mide bulantısı ve kusma.

Önemli derecede kendini belli eden ya da etmeyen belirtilerin olup olmaması ya da tipi, tümörün yeri ve boyutu ile ilişkilidir. KRK yıllarca kendini göstermeden hiçbir belirti de vermeyebilir.

Sağ kolondaki ve çekumdaki kanserler genelde halsizlik, yorgunluk ve demir eksikliği anemisi belirtilerini gösterirler. Sol kolondakiler ise, gizli kanama, dışkılama alışkanlığının değişimi ya da sol alt kadranda kramp şeklinde ağrı gibi belirtilerle de gözlenebilir. Yetişkin bir erkek ya da postmenopozal bir kadında demir eksikliği anemisi oluşursa KRK'dan şüphelenip gerekli tetkikler yapılmalıdır. Kilo kaybı ve ateş KRK'da daha az görülen belirtilerdir (72, 93, 94).

Ortalama hastaların % 5'inde primer tümör sessiz kalabilir ve hastalarda daha ileri safhalarda kemik ağrıları, sarılık, patolojik kırıklar, nörolojik bulgular, tromboflebitler ve deri nodülleri gibi metastaz da gözlenebilir. Sigmoid kolon tümörlerinde; mesanede, inen kolon tümörlerinde; mesanede, transvers kolon tümörlerinde midede, rektum tümörlerinde üretra ya da vajenede fistül gelişimi ortaya çıkabilir (72, 95-97).



## KOLOREKTAL KANSER TARAMA TESTLERİ VE TANIDA KULLANILAN YÖNTEMLER

Kanser tarama testleri, kansere bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmayı hedefler. Belli kanser türlerini klinik öncesi evrede yakalar. Toplumun belli yaş ve cins gruplarına göre kişisel, ailesel risk faktörleri ve medikal öyküleri değerlendirilip hastaların risk grupları sınıflandırılarak öngörülen tarama programları uygulanır. Tüm yöntemlerin avantaj ve dezavantajları belirlenip tarama yöntemi gerçekleştirilir. Önerilen kanser tarama programları meme, serviks, prostat, kolon ve cilt kanserleridir (Tablo 1) (97).

**Tablo 1. Yüksek Riskli Olgularda Kolorektal Kanser Tarama Önerileri (97)**

<b>Ailesel Risk Kategorisi</b>	<b>Tarama Önerileri</b>
<b>1) <math>\geq 60</math> yaşında birinci derece yakınında adenomatöz polip ya da kolorektal kanser olan ya da ikinci derece yakınında KRK olanlar</b>	<b>1) Ortalama risk gibi ancak 40 yaşında başlamalı</b>
<b>2) 2 ya da daha fazla yakınında a kolon kanseri ya da <math>&lt; 60</math> yaşında birinci derece yakınında KRK ya da adenomatöz polip olan bir kişi varsa kolonoskopi</b>	<b>2) 40 yaşında ya da en genç tanı konan bireyin tanı yaşından 10 yıl önce başlayarak her 5 yılda bir</b>
<b>3) KRK olan bir 2. derece ya da 3. derece herhangi bir yakını olanlar b,c</b>	<b>3) Ortalama risk olarak değerlendirilir</b>
<b>4) Gen taşıyanlar ya da FAP için riskli olanlar d</b>	<b>4) 10-12 yaşlarında başlayarak e, yıllık sigmoidoskopi</b>
<b>5) Gen taşıyanlar ya da HNPCK için riskli olanlar</b>	<b>5) 20 -25 yaşında başlayarak ya da ilk tanı konan bireyin tanı yaşından 10 yıl önce başlayarak her 1- 2 yılda bir kolonoskopi</b>
<b>a Birinci derece yakınlar anne-baba, kardeş ve çocukları kapsar</b>	
<b>b İkinci derece yakınlar büyük anne –baba, teyze –hala ve dayı-amcaldır</b>	
<b>c Üçüncü derece yakınlar büyük büyük anne – baba ve kuzenlerdir</b>	
<b>d FAP' ın altgrupları, Gardner Sendromu, bazı Turcot Sendromlu aileler</b>	
<b>e AAPC * de, proksimal kolonik adenomlar sık görüldüğünden kolonoskopi yapılmalıdır.</b>	

### **Gaitada Gizli Kan Testi**

Tarama yöntemi olarak KRK'larda gaitada gizli kan testi (GGKT)'ne bakılmaktadır. Yılda bir GGKT yapılmasıyla KRK mortalitesinde yüksek risk grubundaki bireylerde % 31-57 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Sensitivitesinin % 30-92, spesifitesinin % 90-99 oranında olduğu literatürde bildirilmiştir (98).

### **Karsinoembriyonik Antijen (CEA) ve Karbonhidrat Antijen 19-9 (CA19-9)**

CEA ilk defa 1965 yılında kolon kanserli dokularda ve insan fetus bağırsağında bulunmuştur. KRK'lı hastaların büyük bir kısmında yüksek bulunmuştur. CEA değeri uzun süre sigara içen kişilerde, akciğer, meme, mide, pankreas kanserlerinde ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında yüksek değerde çıkabilir. KRK'lı hastaların izlenmesinde faydalıdır (99).

### **Çift Kontrastlı Baryumlu Kolon Grafisi**

Çift kontrastlı baryum enema tetkikinin 5 yılda bir yapılması önerilmektedir. Sensitivitesi, 1 cm'den küçük poliplerde % 50-80 iken, 1 cm'den büyük poliplerde % 70-90 olarak bildirilmektedir. Tüm kolonu göstermesi, yaygın kullanımı ve yaklaşık büyük poliplerin yarısını gösterebilmesi nedeniyle alternatif yöntemdir (100).

### **Rijit Rektoskopi ve Kolonoskopi**

Kolarektal kanserlerin ortalama % 35-45'lik kısmı tespit edilmektedir. Kolonoskopi rutinde kolonik tümör saptanan hastalarda, tüm kolonu çekuma kadar senkron tümör varlığı açısından değerlendirilip mevcut kitlelerden biyopsi alınarak tümörün patolojisi hakkında ön bilgi elde edilmektedir (99).

### **Transrektal Ultrasonografi (TRUS)**

Transrektal ultrasonografi, rektal kanserlerin preoperatif dönemde evrenmesinde ve lokal rekürrenslerin tespitinde kullanılan perirektal lenf nodlarının belirlenmesinde, kemik pelvis ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonu değerlendirmede önemli bir yer tutan duyarlı bir tekniktir (101).

### **Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi, KRK tümör saptanan hastaların uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi veren bir tekniktir (102).

### **Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)**

Pozitron emisyon tomografisi, pahalı bir teknik olup, BT ve MR'da reddirrens ya da skar dokusu ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılmaktadır (99).

### **KOLOREKTAL KANSER KORUYUCU FAKTÖRLERİ**

Fiziksel egzersiz yapmak

Fazla kalsiyum almak

Folat desteği

Selenyum desteği

Aspirin ve diğer Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Östrojen ve progesteron hormon tedavisi

Sigara ve alkol kullanmamak (16).

Sağlıklı Gıda Tüketimi ve vitamin B6 (piridoksin) desteği (103).

Bu korunma yöntemleri tam olarak KRK gelişimini önlemez. Risk altındaki bireylerin, hiçbir şikayeti olmasa da mutlaka tarama yöntemlerinden yararlanması gerekir.

### **KOLOREKTAL KANSERİN TEDAVİ ŞEKİLLERİ**

Kolorektal kanser tedavisi hastanın genel sağlık durumuna, hastalığın boyutuna, yerleşim yerine, evresine ve diğer faktörlere bağlı olarak çeşitli tedaviler kullanılabilir. KRK'nın önemli tedavi şekli ilk başta cerrahi olmakla birlikte sadece cerrahi tedaviyle hastaların önemli bir bölümünde de cerrahiye takip eden ilk 3 yıl içinde nüksler meydana gelmektedir. Cerrahinin yanı sıra kemoterapi ve radyoterapi de uygulanmaktadır.

#### **Cerrahi Tedavi**

Cerrahi tedavi KRK'ların % 50'sinde kür olarak uygulanan primer tedavisidir. Esas ilke, tümörle beraber proksimal ve distal normal bağırsak bölümünü, vasküler yapıları ve lenf bezlerini içeren bağırsak mezosunu çıkarmaktır. Radikal ve palyatif cerrahi yaklaşımı vardır. Tümörün sağlam bağırsak kısmı ve mezosu ile birlikte genişçe çıkarılırken radikal cerrahide, palyatif cerrahide ise sınırlı rezeksiyon, by-pass ya da kalıcı stoma uygulamalarını içerir. Gelişebilecek cerrahi sınır nükslerinin saptanmasında cerrahi sonrası ilk yılda endoskopi önemlidir (97).

## **Kemoterapi**

Kemoterapi kanser hücrelerini öldüren ilaçların çoğalmasını engelleyip bu hücreleri öldüren ilaçların kullanılması olarak tanımlanır. Kemoterapi cerrahi işleminden sonra ya da hastalığın yayılmasını engellemek amacıyla yeni tümörlerin oluşumunu engellemek için veya tümüyle çıkarılamayan tümörlerin oluşturduğu şikayetleri ortadan kaldırmak için verilir. Bu ek tedavi "adjuvant kemoterapi" olarak isimlendirilmektedir (104, 105).

Kemoterapi sözcüğü ilk olarak Paul Ehrlich tarafından ortaya atılmış olup bu tedavi şeklinde birçok kemoterapi ilacı kullanılmıştır. Bununla beraber I. ve II. Dünya Savaşı'nda İngiltere tarafından gizli gaz programı kapsamında kullanılan alkilleyici ajanlar kemoterapötik ilaçların ilk sınıfını meydana getirirler. Bu ajana II. Dünya Savaşında maruz kalanlarda ilik ve lenfoid hipoplazisi saptanmış olup daha sonraları hematolojik neoplazmlarda bunun gibi ajanlar da direkt uygulanmıştır (107).

Kolorektal kanserde kullanılan kemoterapi ilaçlarından 5-Florourasil (5-FU)'nun 1957 yılında ilk kez keşfinden itibaren sıklıkla kullanılmaktadır (106). Son yıllarda kemoterapi tedavisine ilave edilen 3 sitotoksik ajan: oksaliptatin, irinotekan ve katesitabin ve 3 biyolojik ajan: bevasizumab, cetuximab ve panitumumab bulunmaktadır. Fluoropirimidin temelli kombinasyon metastatik hastalıkta standart tedavidir. Çoğunlukla 5-FU, Lökovorin ve Oksaliptatin kombinasyonu: FOLFOX veya 5-FU, Lökovorin ve İrinotekan kombinasyonu (FOLFİRİ) tedavisi uygulanmaktadır (106).

## **Radyoterapi**

Radyoterapi 19. Yüzyılın son on yılında Röntgen'in X ışınlarını keşfetmesiyle klinik açıdan kanserle savaştaki silahların vazgeçilmezlerinden birisi haline gelmiştir. Radyoterapi, ışın tedavisi ya da radyasyon tedavisi olarak isimlendirilen iyonizan ışın veya atom partiküllerinin kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Radyoterapinin amacı, doğal radyoaktif kaynaklarla çalışan cihazları kullanarak belirli bir organda yerleşmiş kanser hücrelerini yok etmek, tümör yayılım alanına tümörü kontrol edecek miktarda ışını homojen bir şekilde tatbik etmek, tümör çevresindeki normal dokuların ise minimal miktarda ışın almasını sağlayarak bazen de cerrahi öncesi tümörü küçülterek daha kolay alınmasını sağlamak için kullanılan ya da cerrahi ile çıkarılamayan tümörlerde oluşan ağrı gibi diğer belirtileri de gidermekte kullanılan bölgesel bir tedavidir (107).

Elektronlar ve serbest radikallerle DNA sarmalına verilen zarardan iyonize edici radyasyonun temel hücresel etkisini oluşturmaktadır. Serbest radikaller, X ve gama ışınlarının suyla etkileşimi yoluyla veya biyolojik moleküllerde yörüngelerinden atılan hızlı elektronlar

yoluyla oluşturulur. Tek veya çift sarmal kırığı oluşturması şeklinde radyasyon DNA üzerine etki eder. Bunların bazıları endojen sülfhidril bileşimlerin onarıcı faaliyetiyle tamir edilebilip korunabilir. Tümör hücrelerine verilebilecek kalıcı zarar, peroksid üretimine ve oksijenin varlığına bağlıdır (108).

## **GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **GEREÇLER**

“Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanser Riski İlişkisi” başlıklı çalışmamız için ilk olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’na başvuruldu.

Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından Öznur Düzovalı ve arkadaşlarının “Kanserli Türk Çocuklarında Glutasyon S-transferaz, CYP2C9, CYP2C19” adlı çalışmasındaki GSTM1 gen polimorfizmi genotip dağılımları baz alınarak etki büyüklüğü 0,1659 olarak hesaplandı. Bu etki büyüklüğünde  $\alpha=0,05$  hata payı ve % 80 power ile hasta ve kontrol olarak her bir gruptan 143’er bireyin çalışmaya alınmasının uygun olduğu hesaplandı.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 05.12.2012 tarihinde alınmış kararla tez çalışmamız TÜTF-GOKAEK 2012/198 protokol numarasıyla onaylandı (Ek 1).

“Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanser Riski İlişkisi” başlıklı tezimiz Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2013-14 nolu proje numarasıyla desteklendi (Ek 2).

Bu çalışma, 2012-2014 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı ve Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı’na kolorektal kanseri tanısı ile başvurmuş hastalardan oluşan hasta grubu ile ise Trakya Üniversitesi Kan Bankası’na başvuran sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubundan alınmış rutin kanlarla gerçekleştirilmiştir. Çalışmamız Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde Biyofizik Anabilim Dalı, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı, Kan Merkezi ile MedSanTek Laboratuvar Malzemeleri San. Ve Tic. Ltd. Şti. firmasının İstanbul’daki laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Hasta grubu için;

- 1- Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalı'na başvurarak kolorektal kanser tanısı konmuş olanlar,
- 2- Erkek ve kadın 19 yaşından gün almış olan (yetişkin (19-65 yaş) ve yaşlı ( $\geq 65$  yaş)) kişiler çalışmaya alınmıştır.

Kontrol grubu için;

- 1- Kendisi ve ailesinde kanser hastalığı bulunmayanlar,
- 2- Erkek ve kadın 19 yaşından gün almış olan (yetişkin (19-65 yaş) ve yaşlı ( $\geq 65$  yaş)) kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Hasta ve kontrol gruplarını oluşturan bireylere bilgilendirilmiş gönüllü olur formu verilmiştir ve yapılan çalışma hakkında kişiler bilgilendirilerek onayları alınmıştır (Ek 3).

Çalışma kolorektal kanserli hasta grubu için; 165 hasta (71 kadın, 94 erkek) ve sağlıklı grup için 171 kontrol (36 kadın, 135 erkek) olmak üzere toplam 336 kişi ile gerçekleştirildi. Hasta grubunun yaş ortalaması  $57,40 \pm 9,78$  ve kontrol grubunun yaş ortalaması  $52,10 \pm 9,15$  olarak hesaplandı.

### **KAN ÖRNEKLERİNİN ALINMASI**

Hasta ve kontrol gruplarının belirlenmesinin ardından bireylerden düz tüp ve etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA'lı) vakumlu tüplere alınmış kan örnekleri ile çalışmaya başlandı. CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmleri EDTA'lı tüplere alınmış kanlarla, eser element ölçümleri ise düz tüpe alınmış kanlarla gerçekleştirildi. Eser element ölçümleri için düz tüpe alınmış kanlar 5000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılıp çalışma gününe kadar  $-20\text{ C}^\circ$ de saklandı. Lipit peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA'nın ölçümü için de EDTA'lı tüplere alınmış kanlar 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildi ve plazması ayrılarak  $-20\text{ C}^\circ$ de çalışma gününe kadar saklandı.

Hasta ve kontrol gruplarından EDTA'lı tüplere alınmış rutin kan örneklerinden DNA'lar Invitrogen DNA saflaştırma kiti kullanılarak izole edildi. İzole edilen DNA'ların saflığı ve kalitesine bakıldı. DNA'nın saflığı 260 nm ile 280 nm dalga boylarındaki optik yoğunluk değerleri Nanodrop cihazıyla ölçülerek nanogram/mikrolitre (ng/ $\mu$ l) olarak belirlendi ve ayrıca % 0,8'lik agaroz jel elektroforezinde 110 voltta yürütülerek kontrol edildi.

Elde edilen DNA'lardan CYP1A1 ve GSTM1 polimorfizmlerini belirlemek için Applied Biosystems 7500 fast Gerçek-zamanlı PZR cihazı kullanıldı ve polimorfizmler saptandı.

**CYP1A1 Gen Polimorfizmleri:**

C461A polimorfizmi için rs:1799814,

T1101C polimorfizmi için rs:1048943,

A5360C polimorfizmi için rs:2606345.

Rs numaralarına göre gerekli primerler kitle birlikte istendi.

**GSTM1 Gen Polimorfizmi:**

Rs:112778559 ve rs: 12068997 numaralarına göre primerler kitle birlikte istendi.

5'-GAACTCCCTGAAAAGCTAAAGC-3' (Forward)

5'GTTGGGCTCAAATATACGGTGG-3' (Reverse)

Daha sonra demir, bakır ve çinko ölçümü için serum örnekleri üzerine distile su ilave edilerek hacim 6 ml'ye tamamlandı. Eser element ölçümleri için Titrisol standart solüsyonundan çözeltiler hazırlandı, blank olarak distile su kullanıldı. Alette her elemente özgü özel dalga boyuna ait lambayla her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı stil aralığı modları seçilip Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'nde (Shimadzu AA-6800) standart çözeltiler ölçülerek her bir elementin konsantrasyon-kalibrasyon grafikleri çizildi ve her bir grubun serum örneklerinden Fe, Cu, Zn düzeyleri belirlendi. Selenyum ölçümü için 10 ppm, 20 ppm, 40 ppm ve 80 ppm standart çözeltiler hazırlandı. Konsantrasyon-kalibrasyon eğrisi çizildi. Paladyum stoğu ve miks hazırlandıktan sonra mixten 800 µl alınıp 200 µl serum (x5) ilave edildi. Se ölçümleri gerçekleştirildi.

Kan örnekleri kullanılarak lipit peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile reaksiyonu sonucu oluşan pembe renk 535 nm dalga boyunda spektrofotometik yöntemle ölçüldü.

535 nm'de okunan absorbans değerleri;

Sonuç=[(absorbans)/(1.56x10<sup>5</sup>)]x14 formülüyle bulundu.

**KİMYASAL MALZEMELER**

Agaroz (Sigma)

Borik Asit (Sigma)

Etanol % 100 (Promega)

Etidyum Bromit (Invitrogen)

Etilendiamin Tetraasetik Asit (EDTA) (Invitrogen)

Purelink Genomic DNA Kit (Invitrogen)

Proteinaz K (BioBasic)



Sodyum Dodesil Sülfat (SDS) (Sigma)  
Taqman SNP Assay MTO, Human SM (Life Technologies)  
Te Buffer pH 8.0 500ml (Life Technologies)  
Tf, Taqman GT Master Mix (Life Technologies)  
Trisma Base (Sigma)  
Ultrapure DNASE/RNASE-FREE (Invitrogen)

## **ÇÖZELTİLER**

### **10X Tris Borik Asit EDTA (TBE) Çözeltisi (1 litre) pH: 7,4**

60,5 gr Tris  
30,85 gr Borik Asit  
3,72 gr Na<sub>2</sub> EDTA . 2H<sub>2</sub>O

### **Deoksiribonükleik Asit İzolasyonunda Kullanılan Çözeltiler**

Elution Buffer  
Etanol  
Proteinaz K: 20 mg/ml  
PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer  
RNase A  
Wash Buffer 1  
Wash Buffer 2

### **Eser Elementlerin ve MDA Analizde Kullanılan Kimyasallar**

Demir Standart Stok Çözeltisi  
Bakır Standart Stok Çözeltisi  
Çinko Standart Stok Çözeltisi  
Selenyum Standart Stok Çözeltisi  
Hidroklorik Asit (HCl)  
Nitrik Asit  
Paladyum  
Tiyobarbitürik Asit (TBA)  
Triklorasetik Asit (TCA)  
Triton-X

## **KULLANILAN CİHAZLAR**

Agaroz elektroforez tankı (MINICELL PRIMO EC 320, Cleaver Scientific)

Applied Biosystems 7500 fast Real Time PCR (Life Technologies)  
Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Shimadzu AA-6800)  
Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (Shimadzu ASC-6600 Auto Sampler)  
Buzdolabı No Frost (Beko)  
Derin Dondurucu (Beko)  
Dijital Fotoğraf Makinesi (Kodak EasyShare 2330)  
Güç Kaynağı (EC-105, Cleaver Scientific MP-300V)  
Etüv (Heraeus)  
Kuartz Küvetler  
Manyetik Karıştırıcı (Nüve)  
Mikrodalga fırın (VESTEL)  
Nanodrop (Allsheng Nano-200)  
Otoklav (Nüve)  
Otomatik Mikro Pipetler (Socorex, Thermo Scientific)  
pH Metre (Hanna)  
Santrifüj (Hettich EBA)  
Spektrofotometre (Shimadzu UV-1208)  
Terazi (Sartorius)  
Vorteks (VELP Scientifica)  
Su Banyosu

## **YÖNTEMLER**

### **Deoksiribonükleik Asit Elde Edilmesi**

Deoksiribonükleik asit (DNA) molekülü 260 nm'de maksimum absorpsiyon verdiği için DNA konsantrasyonunun belirlenmesinde bu değer kullanılmaktadır (109).

DNA molekülü için 1 optik yoğunluğun 50 µg/ml'ye karşılık geldiği bilinmektedir.

DNA miktarları aşağıdaki formül kullanılarak saptanmıştır.

$$\text{DNA } (\mu\text{g/ml}) = 260 \text{ nm'deki optik yoğunluğu (OD)} \times \text{sulandırma oranı} \times \text{katsayı}$$
  
(DNA için 50) (91).

260nm ve 280 nm'deki (OD<sub>260</sub> ve OD<sub>280</sub>) değeri 1,8-2,0 arasında olmalıdır. OD<sub>260</sub>/OD<sub>280</sub> oranı bu değerler arasında ise UV skaladaki absorpsiyon nükleik asitlerden kaynaklanmaktadır. Bu oran 1,80'den düşük olduğunda protein ve diğer UV absorbe edenlerden, 2'den fazla olduğunda ise örneğin kloroform ya da fenol ile kontamine olmuş

olabileceğinden söz edilmektedir. Nükleik asit saflığının belirlenmesinde kullanılan diğer oran da OD<sub>260</sub>/OD<sub>230</sub> olup bu oranın daha az hassasiyeti vardır (36).

### **Invitrogen DNA İzolasyon Protokolü**

- 1) 200µl kan+20µl proteinaz K eklendi.
- 2) Örneğe +20µl RNase A ekle, vorteksle ve 2 dakika bekletildi.
- 3) 200µl PureLink Genomic Lysis/Binding Buffer eklendi ve vortekslendi (homojen oluncaya kadar).
- 4) 55<sup>0</sup>C'de 10 dakika bekletildi.
- 5) 200µl etanol eklendi, 5 saniye vortekslendi.
- 6) Örneği kolona konuldu.
- 7) 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 8) 500µl Wash Buffer 1 ekle ve 10000 g'de 1 dakika santrifüj edildi.
- 9) 500µl Wash Buffer 2 ekle ve 10000 g'de 3 dakika santrifüj edildi.
- 10) Kolon steril ependorfa alındı.
- 11) 200µl Elution Buffer eklendi ve 1 dakika oda sıcaklığında bekletildi.
- 12) 10000 g'de 1 dakika maksimum hızda santrifüj edildi.

Bu işlemlerden sonra saf DNA elde edildi (110).

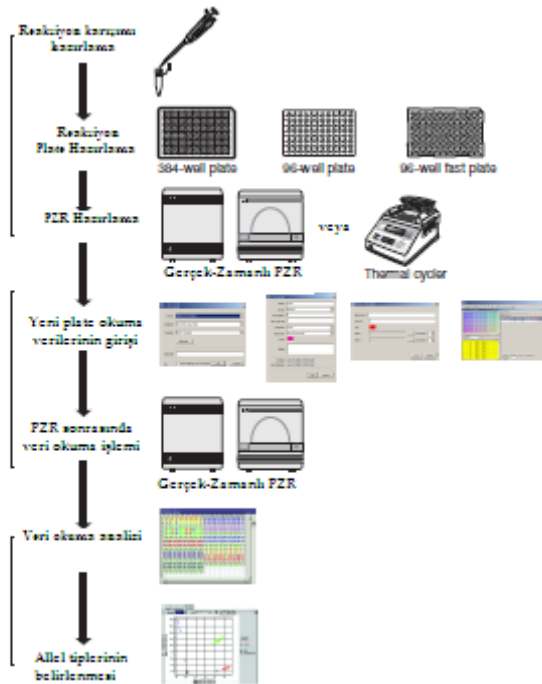
### **Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu Yöntemi**

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) son yıllarda sıcaklık döngülerini sağlamak amacıyla kullanılan cihazların hassas ölçüm aletleriyle birleştirilmesiyle birlikte Gerçek Zamanlı PZR'nin gelişmesine neden olmuştur. Gerçek Zamanlı PZR'de ürünlerin analizi reaksiyon esnasında yapıldığı için agaroz jel elektroforezi ve DNA'nın mor ötesi ışık altında görüntülenmesi işlemine gerek kalmamaktadır. PZR'ye göre tüpler açılmadığı için de kontaminasyon riski yoktur.

Nükleik asit çoğalmasıyla eş zamanlı olarak artış gözlenen floresans sinyalin ölçülmesiyle, kısa sürede sonuç verebilen bir PZR yöntemidir. Gerçek Zamanlı PZR ürünlerinin kalitatif ve kantitatif analizlerinde, diziyeye özgün olmayan floresan boyalar ya da diziyeye özgün problar kullanılmaktadır. Üç tane ticari tipi bulunmaktadır. LightCyler, TaqMan ve iCycler'dır. Bu yöntem, DNA sarmalına bağlanarak floresan ışımaya yapan özel boylarla ya da yıkıma bağlı sinyal oluşturan prob diziler aracılığı ile amplifikasyon miktarının tespit edilmesini sağlamaktadır. Problar, hedef ampikonlar üzerinde birbirine yakın yere bağlanmakta ve işaretli uçlar yan yana gelmektedir. İki boyanın yan yana gelmesiyle açığa

çıkan enerji, ikinci prob üzerindeki alıcı boyayı etkileyerek floresans oluşumuna yol açmaktadır. FRET (Fluorescence resonance energy transfer) enerji transferi sonucunda oluşan floresans miktarı, ortamdaki hibridizasyonun derecesine yani PZR döngüsünce oluşan ampliconların miktarına bağlı olarak artmaktadır. TaqMan sisteminde, 5' ve 3' uçlarından floresans veren (florokrom) maddelerle işaretli prob kullanılmaktadır. Probun 5' ucunda raportör floresans veren madde, 3' ucunda ise baskılayıcı florokrom madde bulunmaktadır. Prob, tek sarmal hale getirilen hedef molekül üzerinde, primerlerin bağlanma bölgesinin arasında kalan yere bağlanır. Probla hedef molekül arasındaki hibridizasyon devam ettiği sürece raportör florokromun sinyal oluşturması, 3' uçtaki baskılayıcı florokrom (quencher) tarafından engellenmektedir. Primerlerin hedef nükleik asite bağlanmasını takiben başlatılan primer uzaması probun bağlandığı noktaya kadar geldiğinde, sentezin devam edebilmesi için Taq DNA polimeraz enzimi 5'→3' nükleaz aktivitesini kullanarak probu 5' uçtan yıkmaya başlar. Böylece raportör florokrom serbest hale geçer ve sinyal oluşturur. Her siklusta üretilen amplicon miktarına paralel olarak sinyal şiddeti de artmaktadır (111, 112).

Ayrıca floresan veren problemler kullanılarak hedef nükleik asitteki mutasyonlar saptanabilmektedir (113). Genotipleme akış şeması Şekil 13'de, Gerçek Zamanlı-PZR'nin çalışma prensibi ve Gerçek Zamanlı-PZR'yle tek nükleotit değişimlerinin belirlenmesi Şekil 14'deki gibidir.



Şekil 13. Genotipleme akış şeması



**Döngü: CYP1A1 rs1799814 ve CYP1A1 rs1048943 İçin:**

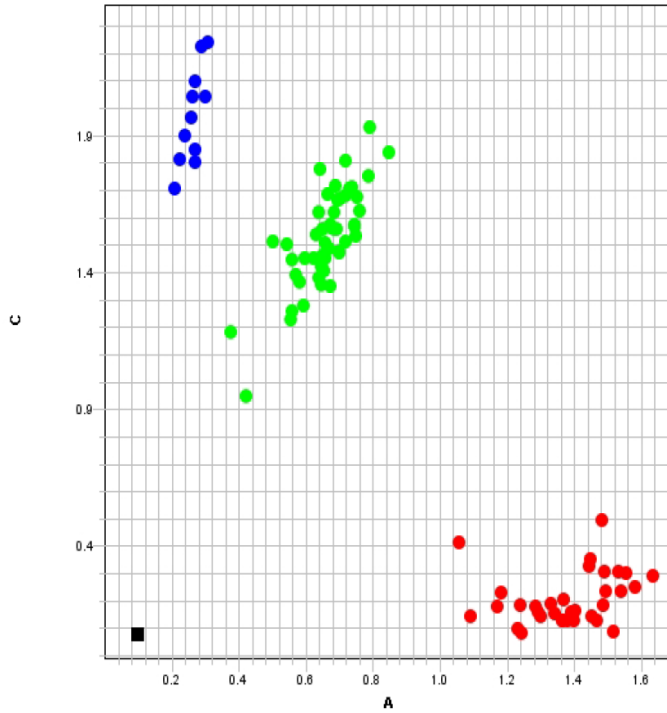
**Başlangıç :** 60°C , 1 dakika  
95°C , 10 dakika

92°C , 15 saniye  
60°C , 90 saniye  
Okuma

} 50 Döngü

**Sonlanma** 60°C , 1 dakika

CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin alel dağılımları ve reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 ve GSTM1 için Gerçek Zamanlı-PZR sonuçları Şekil 15-29 arasında verilmiştir.

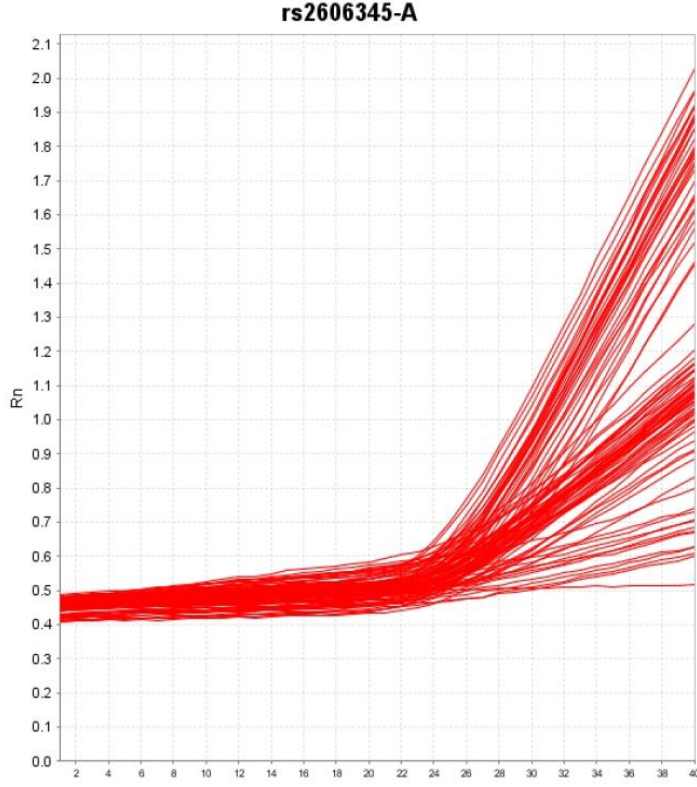


**Şekil 15. CYP1A1 (rs:2606345) gen polimorfizmi alel dağılımları.**

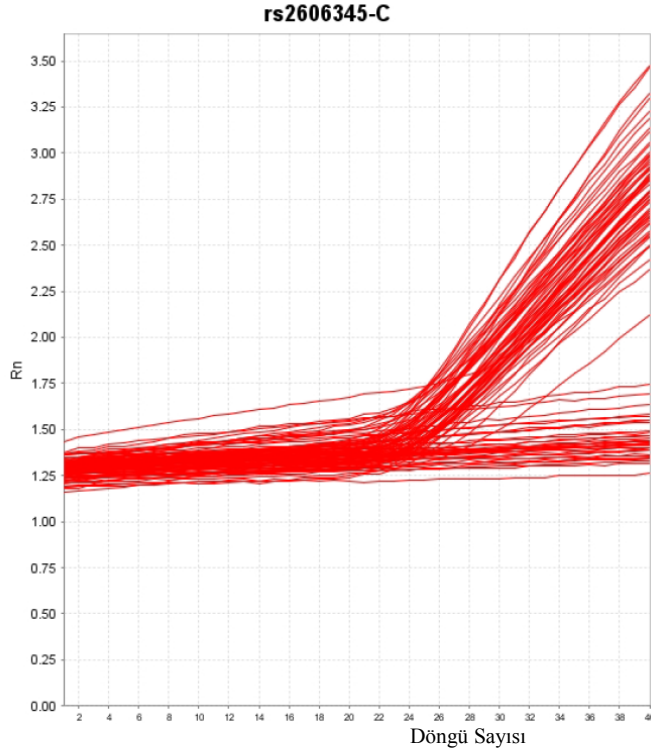
Homozigot kırmızı AA aleli

Homozigot mavi CC aleli

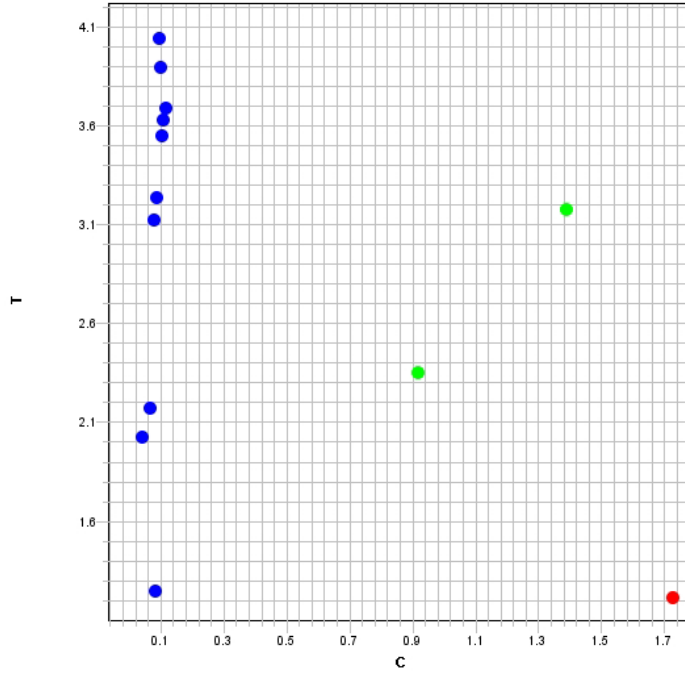
Heterezigot yeşil AC aleli



**Şekil 16. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:2606345) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (A aleli için).**



**Şekil 17. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:2606345) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (C aleli için)**

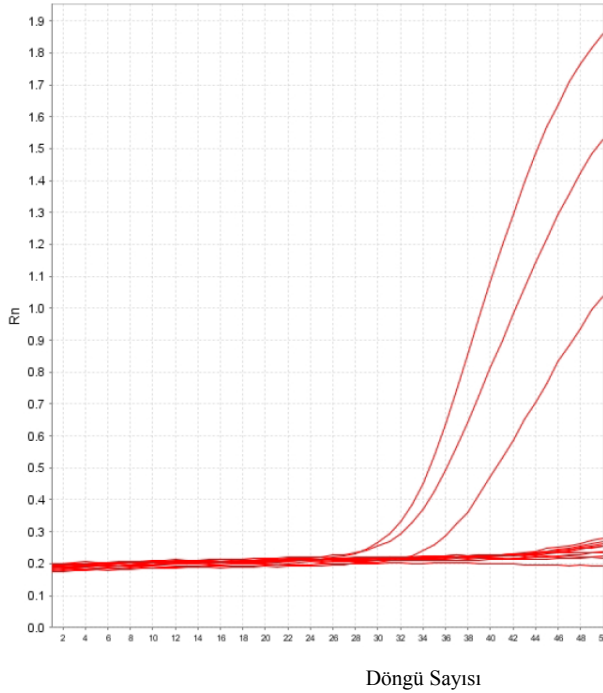


**Şekil 18. CYP1A1 (rs:1048943) gen polimorfizmi alel dağılımları.**

Homozigot kırmızı CC aleli

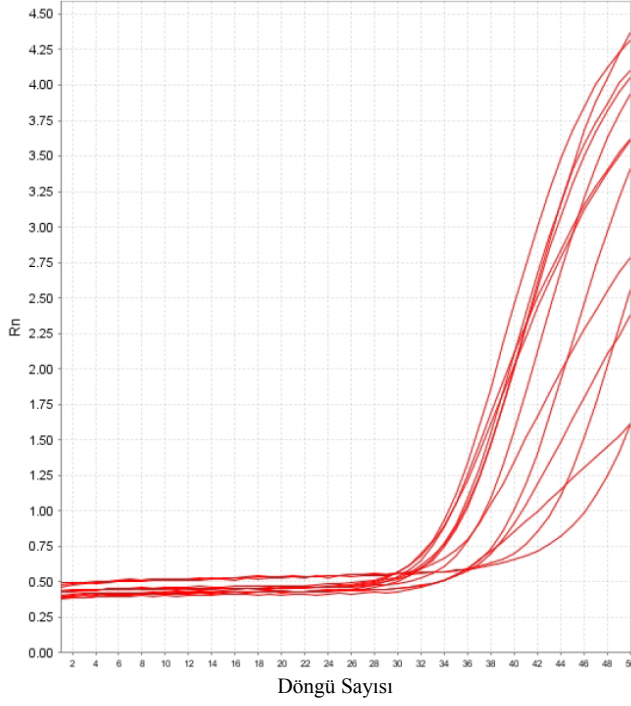
Homozigot mavi TT aleli

Heterezigot yeşil CT aleli

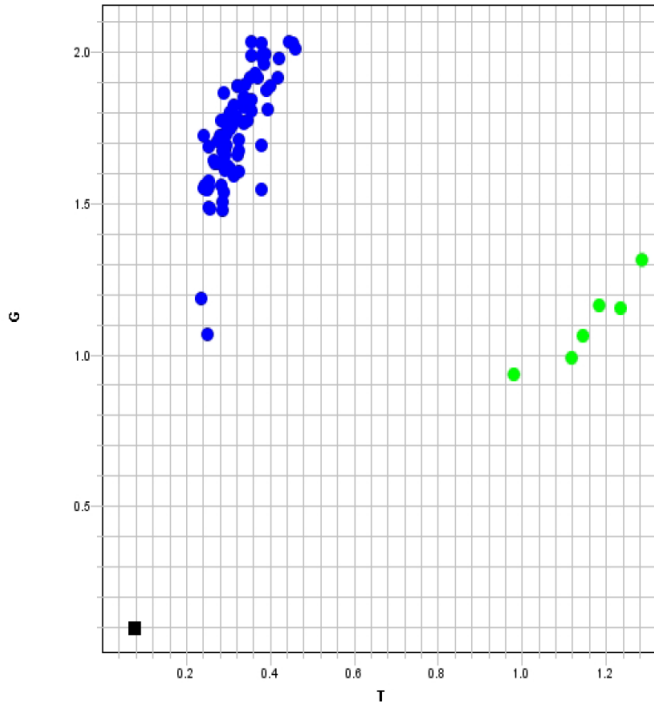


**Şekil 19. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1048943) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (C aleli için).**





**Şekil 20. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1048943) için gerçek zamanlı PZR sonucu (T aleli için).**

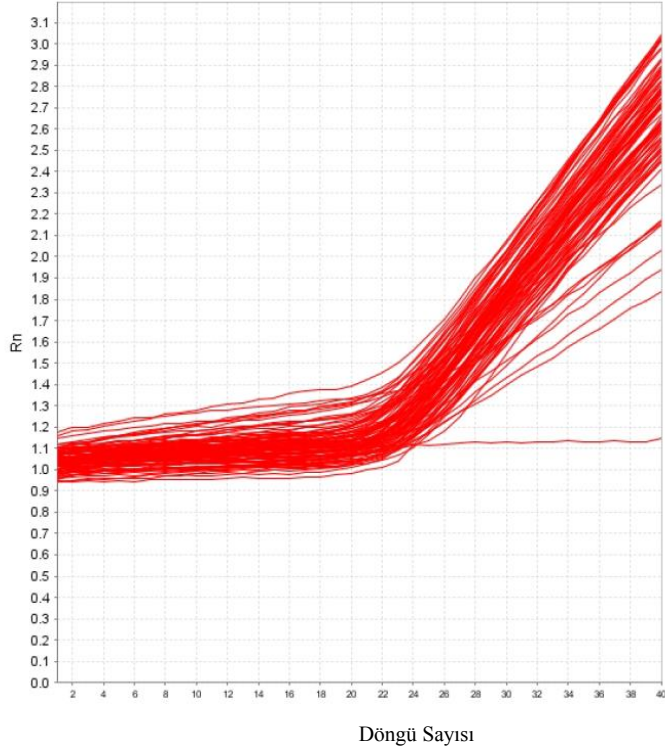


**Şekil 21. CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizmi alel dağılımları.**

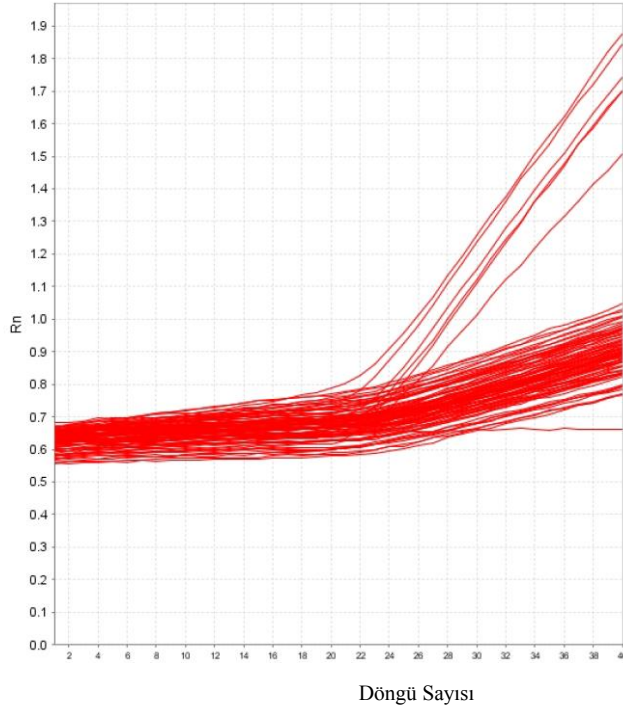
Homozigot kırmızı TT aleli

Homozigot mavi GG aleli

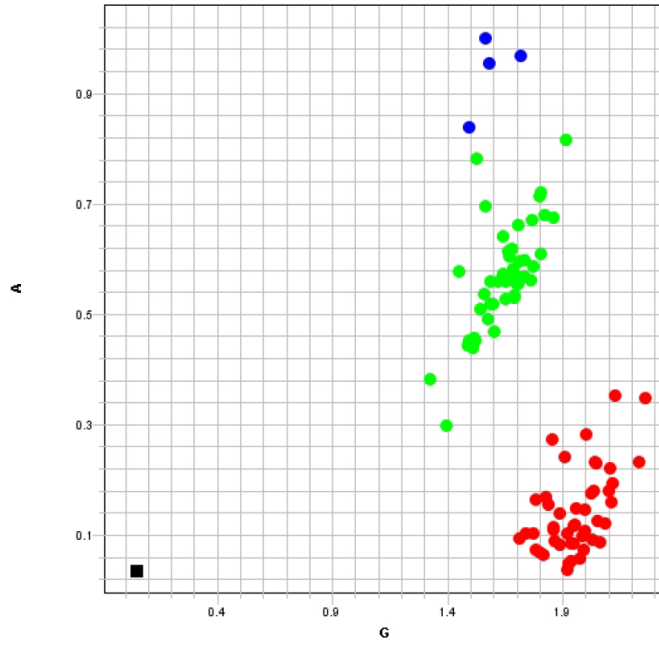
Heterezigot yeşil TG aleli



**Şekil 22. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1799814) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (G aleli için).**



**Şekil 23. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1799814) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (T aleli için).**

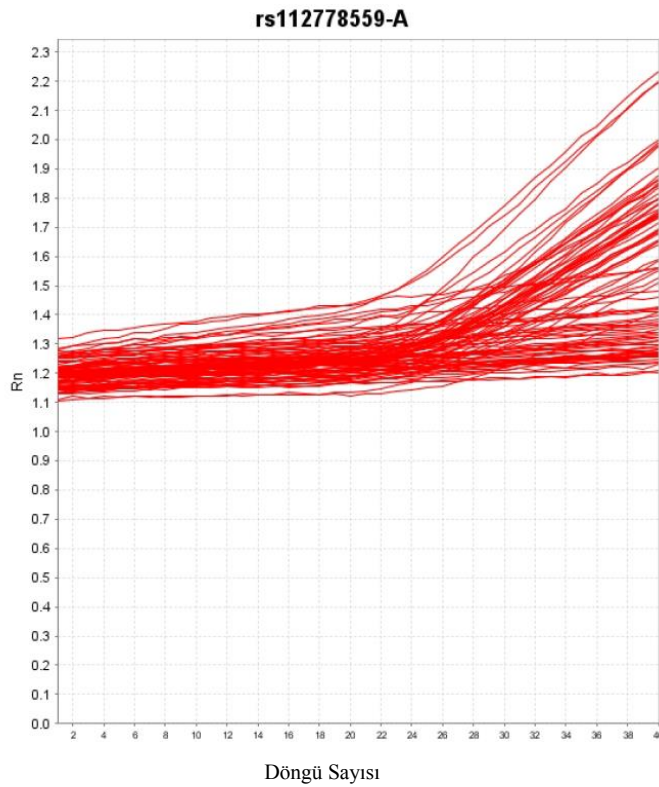


**Şekil 24. GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizmi alel dağılımları.**

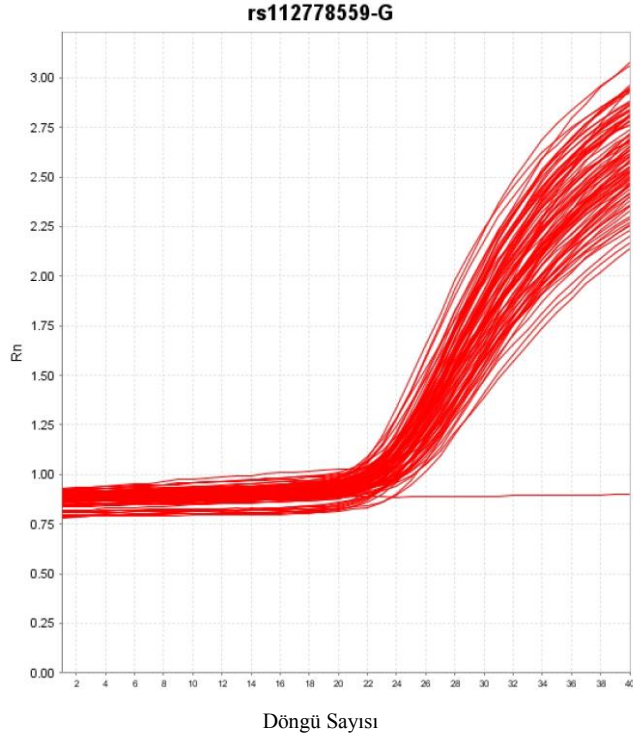
Homozigot kırmızı GG aleli

Homozigot mavi AA aleli

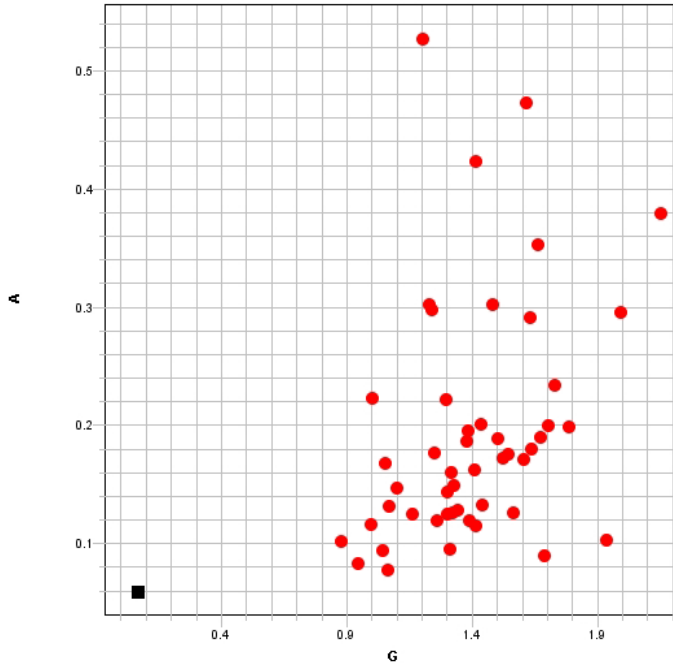
Heterozigot yeşil GA aleli



**Şekil 25: Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:112778559) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (A aleli için).**



**Şekil 26. Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:112778559) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (G aleli için).**

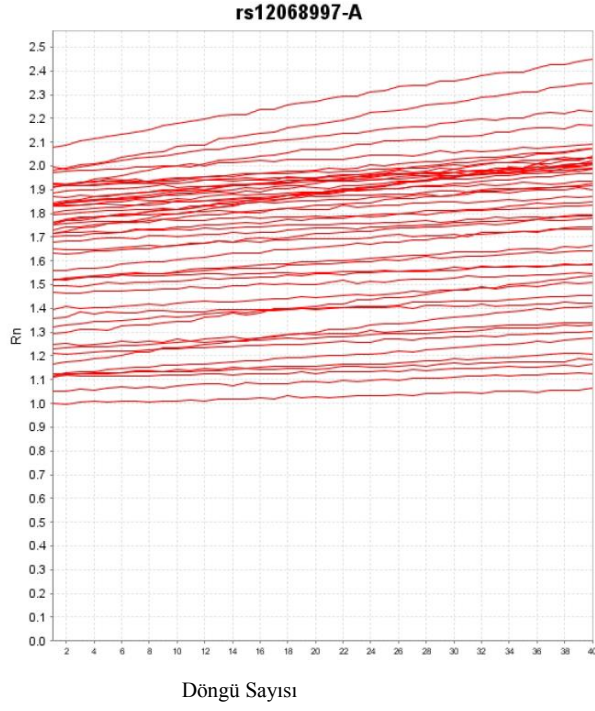


**Şekil 27. GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmi alel dağılımları.**

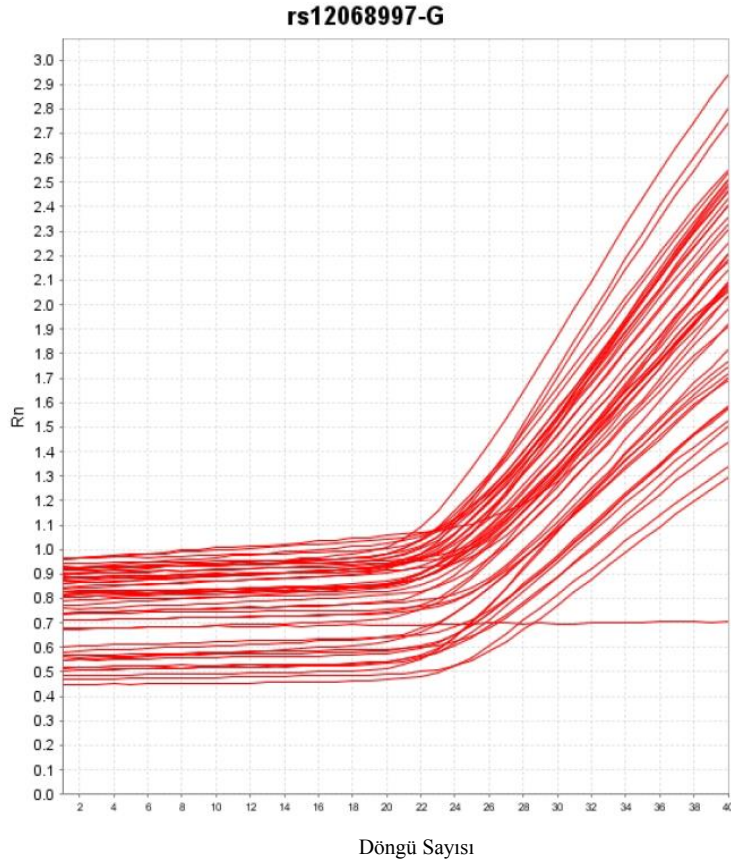
Homozigot kırmızı GG aleli

Homozigot mavi AA aleli

Heterozigot yeşil GA aleli



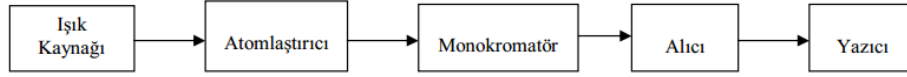
**Şekil 28. Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:12068997) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (A aleli için).**



**Şekil 29. Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:12068997) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (G aleli için).**

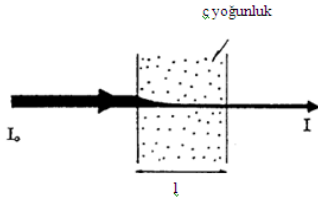
### Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'nde Eser Element Tayini

Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi (AAS), gaz halindeki ve temel enerji düzeyinde atomların, UV ve görünür bölgedeki ışığı absorblaması ilkesine dayanmaktadır. AAS analiz edilecek elementin absorblayacağı ışığı yayan ışık kaynağı, örnek çözeltisinin atomik buhar haline getirildiği atomlaştırıcı, çalışılan dalga boyunu diğer dalga boylarından ayırıştırılmasına yarayan monokromatör, ışık şiddetinin ölçüldüğü dedektör, sinyal işleyicisi ve göstergeden oluşmaktadır (Şekil 30). Işıma şiddetindeki azalma ortamda absorbsiyon yapan elementin derişimi ile doğru orantılıdır. AAS'de metallerin çoğu ile az sayıda ametal analiz edilir. AAS'de element, elementel hale dönüştürüldükten sonra buharlaştırılır ve kaynaktan gelen ışın demetine maruz bırakılır.



Şekil 30. Atomik absorbsiyon spektrofotometresinin genel şeması.

Belli yoğunluktaki ışık temel durumdaki atomlara verildiğinde bu ışığın bir kısmı atomlar tarafından absorbe edilir. Absorbsiyon oranı atomik yoğunluğa göre belirlenir. Işık  $I_0$  yoğunluğunda yollandığında  $c$  yoğunluklu  $l$  yolunu geçer (Şekil 31).

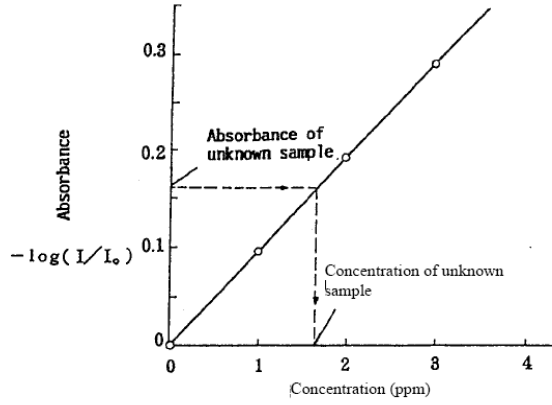


Şekil 31. Atomik absorbsiyon çalışma prensibi

Işık emilir ve yoğunluğu zayıflamış  $I$  elde edilir.  $I$  ve  $I_0$  arasında Lambert-Beer's yasasına göre absorbsiyon değerinde;

$$I = I_0 \cdot e^{-k/c}$$

Bu formül de absorbansın atom yoğunluğuyla orantılı olduğunu gösterir. Absorbans kalibrasyon grafiği, örneğin; 0.5, 1.0, 2.0 konsantrasyonlarında verilen çözeltiler üzerinden çizilir ve lineer doğru şeklinde kalibrasyon grafiği elde edilir (Şekil 32) (115).



**Şekil 32. Kalibrasyon grafiği**

Atomik absorpsiyon spektrofotometresi eser miktardaki metallerin ppm, ppb düzeyde nicel analizi için kullanılmaktadır. Öncelikle analizi yapılacak örneğin çözeltisi hazırlanır. Hangi metalin analizi yapılacak ise, cihaza o metalin oyuk katot lambası takılır. Metal analizini gerçekleştirmek amacıyla AAS’de metal çözeltisi içeren numune alevin içerisine yükseltgen gaz karışımı ile birlikte püskürtülür ve atomize edilir.

Monokromatörden gelen bir ışık demeti aleve yönlendirilir ve alev içerisinde atomlarına ayrılmış olan element tarafından absorbe edilen ışık miktarı dedektör tarafından belirlenir. Her element için karakteristik olan dalga boyunda absorbe edilen enerjinin miktarı numune içerisindeki elementin konsantrasyonuyla orantılıdır. Çözelti aleve püskürtüldüğü zaman ilk olay, damlacıkların kuruması yani çözücünün buharlaşmasıdır. Buharlaşma sonucu oluşan katı parçacıklar, alev sıcaklığının etkisiyle çeşitli değişikliklere uğrarlar. Organik bileşikler yanarken inorganik maddeler buharlaşır veya birbiriyle ve alev gazları ile tepkimeye girerler. Çözeltideki taneciklerin buharlaşmasından sonra oluşan gaz moleküller, ısısal ayrışma ile atomlarına ayrılırlar. Alev içinde, analiz elementinin atomlarından başka CO<sub>2</sub>, CO, C, H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, OH, NO, N<sub>2</sub> gibi birçok yanma ürünü de oluşur.

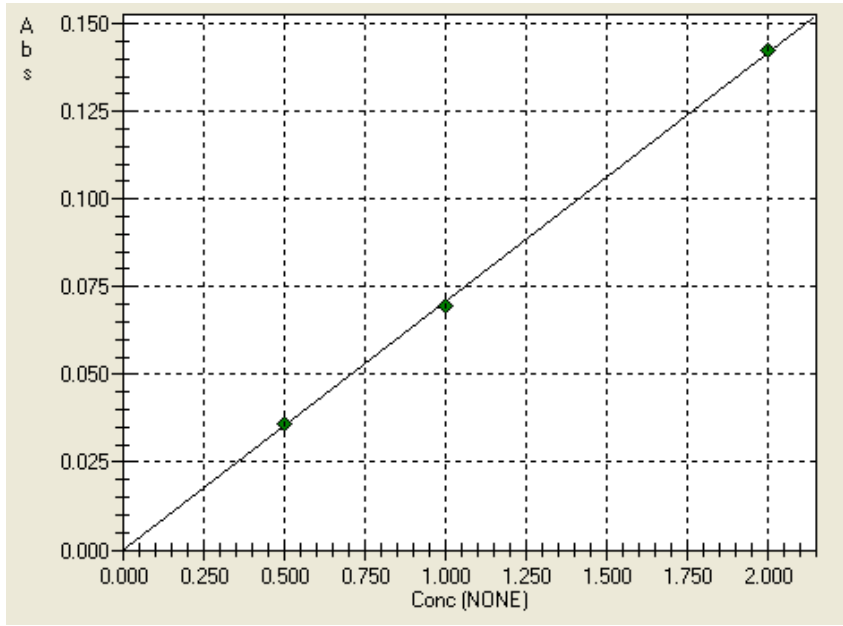
### **Serumda Eser Element Düzeyinin Belirlenmesi**

Eser element tayini için ayrılan serumların -20 C<sup>0</sup>’den alınarak oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Daha sonra serum örneklerinin üzerine bidistile su ilave edilerek toplam hacim 7 ml’ye tamamlandı ve vorteksle homojen olması sağlandı.

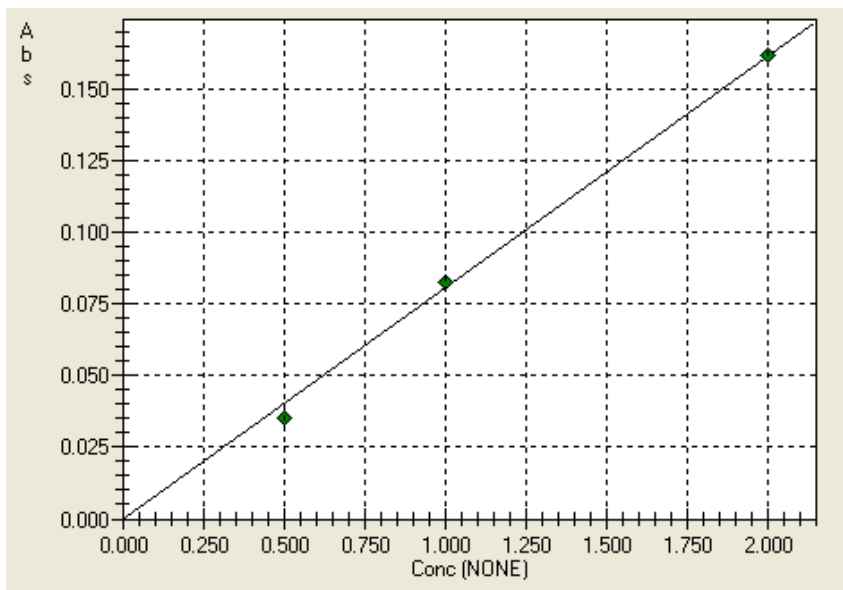
Eser element ölçümleri için Titrisol 1000±0.002 mg (Merck) standart stok solüsyonundan demir, bakır ve çinko için 0,5, 1, 2 ppm (mg/l)’lık standart çözeltiler hazırlandı.

Blank olarak distile su kullanıldı. Her elemente ait özel dalga boyuna ışık veren HCL (Hollow Cathod Lamp) lambaları ile yine her elemente uygun hava-asetilen gaz karışımı stil aralığı, HCL ve BGC (Back Ground Correction) modları seçildi.

Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi'ne (Shimadzu AA-6800) standart çözeltiler verilmek suretiyle her bir element için konsantrasyon-kalibrasyon grafikleri çizildi (Şekil 33-35). Her grubun serum örneklerinden Fe, Cu ve Zn düzeyleri belirlendi.

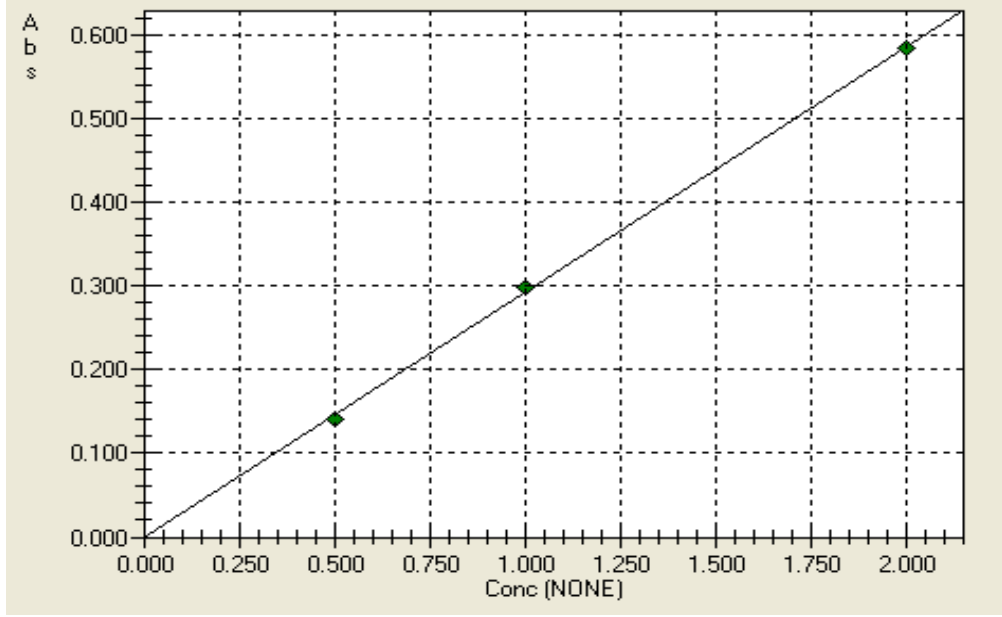


Şekil 33. Demir kalibrasyon grafiği



Şekil 34. Bakır kalibrasyon grafiği





**Şekil 35. Çinko kalibrasyon grafiği**

### **Grafit Fırın**

AAS'de elektrotermal atomlaştırıcı grafit fırındır. Grafit fırın, 2-3 cm uzunluğunda ve 0,5-0,8 cm iç çapında boru şeklinde grafitten yapılmış bir tüptür. Fırın uçlarına uygulanan düşük gerilim (10 V) ve yüksek akımda (400 A) ısıtılır. Her iki yanına bağlanmış direnç telleri ile ısıtma yapılır. Grafitin yanmaması için ortamdan sürekli olarak bir asal gaz ya da azot geçirilir. Özellikle ağır metal elementlerinin analizinde ppb düzeyine kadar inilebildiği için daha fazla tercih edilmektedir. Alevli sistemlere göre daha pahalı olmasına karşın daha avantajlıdır. Alevsiz atomlaştırıcılarda örnek daha uzun süre atomlaşma ortamında kalır ve aleve göre daha az örnek gerekir (116).

İlk defa 1970'lerde piyasada görülen elektrotermal atomlaştırıcılar, genel olarak kısa sürede tüm numunenin atomlaştırılması ve optik yolda atomların ortalama kalma sürelerinin bir saniye veya daha fazla olması nedeniyle, duyarlılıkta artış sağlar. Elektrotermal atomlaştırıcılarda, grafit bir kapsülde önce numunenin birkaç mikrolitre ( $\mu\text{l}$ )'si kurutulur ve sonra kül edilir. Kül edildikten sonra, yaklaşık 2000 °C'ye yükselen sıcaklığa neden olan akım, hızla birkaç yüz ampere artırılır; numunenin atomlaşması birkaç milisaniye (ms)'den saniye (sn)'lere kadar değişen periyotta gerçekleşir. Atomlaşan taneciklerin absorpsiyon ve floresansları ısıtılmış yüzeyin hemen üzerindeki bölgede ölçülür (116).

### **Selenyum Ölçüm Protokolü**

100 ppm Se stoğundan 1 ppm ve daha sonra 1 ppm'den 1000 ppb hazırlandı.

1000 ppb'den 10 ppb, 20 ppb, 40 ppb ve 80 ppb standart çözeltiler hazırlandı.

10 ppb Se standart çözeltisi için;

1000 ppb.  $x=10$  ppb. 50 ml

$x=0.5$  ml Se alınır dH<sub>2</sub>O su ilave edilerek 50 ml'ye tamamlandı

20 ppb Se standart çözeltisi için;

1000 ppb.  $x=20$  ppb. 50 ml

$x=1$  ml Se alınır dH<sub>2</sub>O su ilave edilerek 50 ml'ye tamamlandı.

40 ppb Se standart çözeltisi için;

1000 ppb.  $x=40$  ppb. 50 ml

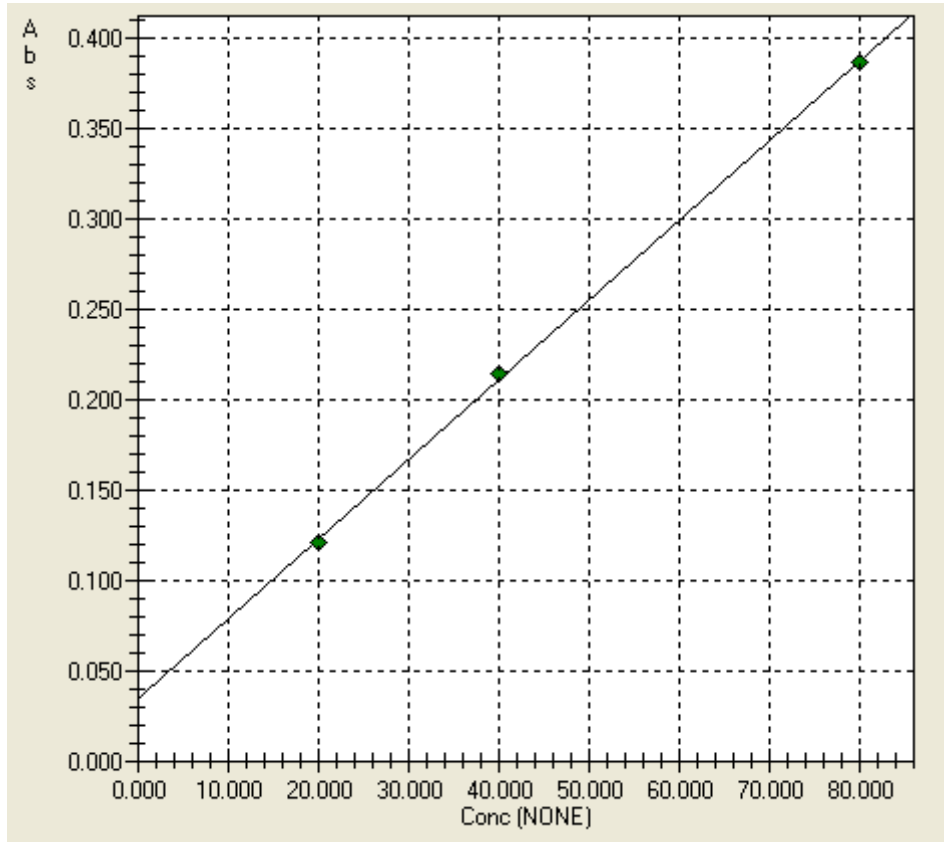
$x=2$  ml Se alınır dH<sub>2</sub>O su ilave edilerek 50 ml'ye tamamlandı.

80 ppb'lik Se standart çözeltisi için;

1000 ppb.  $x=80$  ppb. 50 ml

$x=4$  ml Se alınır dH<sub>2</sub>O su ilave edilerek 50 ml'ye tamamlandı.

Standartlar okutuldu Se kalibrasyon grafiği elde edildi (Şekil 36).



Şekil 36. Selenyum kalibrasyon grafiği

## **ÖRNEK HAZIRLAMA**

Önce miks hazırlandı.

50 µl Triton 100 ml'lik balon jöjeye konuldu.

Üzerine 1ml Nitrik asit ilave edilir. dH<sub>2</sub>O ilave edilip 100 ml'ye tamamlandı.

Daha sonra karışımdan 800 µl alıp+200 µl serum (x5) ilave edildi

15 µl'lik karışıma+5 µl paladyum (%'10 luk)

## **Paladyum Stok Hazırlama**

1000 ppm. x=10 ppm.100 ml

x=1 ml

Paladyum stok çözeltisinden 0,5 ml alıp 50 ml'ye tamamlandı.

## **Plazmada Malondialdehit Ölçüm Yöntemi**

Kan örnekleri kullanılarak lipit peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA ölçümü Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi.

Plazmada MDA ölçümü için;

%75'lik Tiyobarbitürik Asit (TBA)

%30'luk Triklorasetik Asit (TCA)

5 Molarlık Hidroklorik Asit (HCl) çözeltileri hazırlandı.

Kimyasallardan 1.5 ml TBA, 1ml TCA ve 0.1 HCl cam tüplere konuldu ve 37 C°'lik su banyosunda 15 dakika inkübasyona bırakıldı.

Hasta ve kontrol gruplarının her biri için tek tek tüplerin içerisine 2 ml serum eklendi. Tüpler 100 C°'lik su banyosunda 15 dakika bekletildi.

Tüpler soğutulduktan sonra 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

Santrifüj edilen tüplerin üst kısmındaki pembe renkli sıvı alındı.

Alınan sıvı küvetlere konularak spektrofotometrede 535 nm'de absorbansı okundu.

Bu yöntem, lipit peroksidasyonunun bir ürünü olan MDA'nın TBA ile reaksiyona girmesi sonucu oluşan pembe rengin 535 nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle ölçülmesi prensibine dayanmaktadır (nmol/ml). Plazma MDA düzeyleri tiyobarbitürik asit reaktif maddeleri (TBARS) Yagi ve arkadaşlarının (117) (1994) metodunun modifikasyonu ile değerlendirildi.

## **Elde Edilen Değerlerin Hesaplanması:**

535 nm’de okunan absorbans değerleri;

Sonu=[(absorbans)/(1.56x10<sup>5</sup>)]x14 formülüyle bulundu.

## **İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Çalışmamızda elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20.0 (Statistics Package of Social Science) (Lisans No:10240642) istatistik programıyla yapılmıştır. CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmleri genotip dağılımlarının KRK’lı hasta ve kontrol grupları arasında Hardy Weinberg dağılımına uygunluğu test edildi ve Mann Whitney U testi kullanıldı. Eser elementler (demir, bakır, çinko, bakır/çinko, selenyum) ve malondialdehit (MDA) düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırılmalarında Mann Whitney U, gruplar arasında yaş ve vücut kitle indeksi değerlerinin karşılaştırılmasında Student t testi, gruplar arasında aile kanser öyküsü, hipertansiyon, diyabetes mellitus, kolesterol, sigara ve alkol kullanımı karşılaştırılmasında Ki-kare (Pearson, Yates, Fisher testlerinden uygun olanı) testi kullanıldı. Ayrıca CYP1A1 ile GSTM1 genotip dağılımları, demir, bakır, çinko, bakır/çinko oranı, selenyum ve MDA düzeyleri; gruplar arasında karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Bulunan sonuçlar sayı (yüzde) ya da ortalama ± standart sapma olarak ifade edildi. İstatistik anlamlılık olarak p<0,05 kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan kolorektal kanserli hasta grubu ve kontrol grubunun yaş, boy, kilo ve vücut kitle indeksi bulguları istatistiksel olarak Student t testine göre incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının bulguları**

Hasta ve kontrol bulguları	Hasta grubu (n=165)	Kontrol grubu (n=171)	p
Yaş	57,40 ± 9,78	52,10 ± 9,15	<0,001
Boy (m)	1,66 ± 0,09	1,69±0,08	<0,001
Kilo (kg)	74,51 ± 14,85	83,33 ± 15,33	<0,001
VKİ(kg/m <sup>2</sup> )	27,00 ± 5,23	28,97 ± 4,96	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi.

Student t testi.

Hasta ve kontrol grubunda aile kanser öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon, kolesterol, sigara ve alkol kullanımı incelendi ve bu iki grup ki-kare testiyle karşılaştırıldı (Tablo 3-8).

**Tablo 3. Hasta ve kontrol grupları arasında aile kanser öyküsünün karşılaştırılması.**

Aile kanser öyküsü	Hasta grubu (n=165)	Kontrol grubu (n=171)	Toplam (n=336)	p
Yok	127 (%77,0)	146 (% 85,4)	273 (% 81,2)	0,048
Var	38 (23,0)	25 (14,6)	63 (% 18,8)	
Toplam	165 (% 100)	171 (%100)	336 (% 100)	

Ki-kare testi.

**Tablo 4. Hasta ve kontrol grupları arasında diyabetes mellitus karşılaştırılması.**

<b>Diyabetes Mellitus</b>	<b>Hasta grubu (n=165)</b>	<b>Kontrol grubu (n=171)</b>	<b>Toplam (n=336)</b>	<b>p</b>
<b>Yok</b>	140 (% 84,8)	157 (% 91,8)	297 (% 88,4)	0,046
<b>Var</b>	25 (% 15,2)	14 (% 8,2)	39 (% 11,6)	
<b>Toplam</b>	165 (% 100)	171 (% 100)	336 (% 100)	

Ki-kare testi.

**Tablo 5. Hasta ve kontrol grupları arasında hipertansiyon karşılaştırılması.**

<b>Hipertansiyon</b>	<b>Hasta grubu (n=165)</b>	<b>Kontrol grubu (n=171)</b>	<b>Toplam (n=336)</b>	<b>p</b>
<b>Yok</b>	117 (% 70,9)	139 (% 81,3)	256 (% 76,2)	0,026
<b>Var</b>	48 (% 29,1)	32 (% 18,7)	80 (% 23,8)	
<b>Toplam</b>	165 (% 100)	171 (% 100)	336 (% 100)	

Ki-kare testi.

**Tablo 6. Hasta ve kontrol grupları arasında kolesterol karşılaştırılması.**

<b>Kolesterol</b>	<b>Hasta grubu (n=165)</b>	<b>Kontrol grubu (n=171)</b>	<b>Toplam (n=336)</b>	<b>p</b>
<b>Yok</b>	147 (% 89,1)	156 (% 91,2)	303 (% 90,2)	0,510
<b>Var</b>	18 (% 10,9)	15 (% 8,8)	33 (% 9,8)	
<b>Toplam</b>	165 (% 100)	171 (% 100)	336 (% 100)	

Ki-kare testi.

**Tablo 7. Hasta ve kontrol grupları arasında sigara kullanımı karşılaştırılması.**

<b>Sigara Kullanımı</b>	<b>Hasta grubu (n=165)</b>	<b>Kontrol grubu (n=171)</b>	<b>Toplam (n=336)</b>	<b>p</b>
<b>Yok</b>	92 (% 55,8)	108 (% 63,2)	200 (% 59,5)	<0,001
<b>Var</b>	73 (% 44,2)	63 (% 36,8)	136 (% 40,5)	
<b>Toplam</b>	165 (% 100)	171 (% 100)	336 (% 100)	

Ki-kare testi.

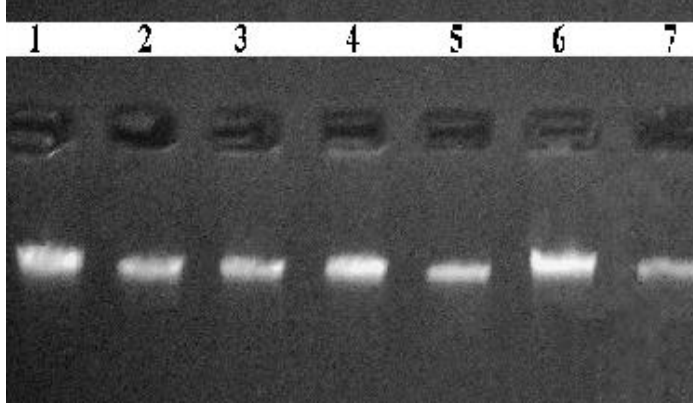
**Tablo 8. Hasta ve kontrol grupları arasında alkol kullanımı karşılaştırılması.**

<b>Alkol Kullanımı</b>	<b>Hasta grubu (n=165)</b>	<b>Kontrol grubu (n=171)</b>	<b>Toplam (n=336)</b>	<b>p</b>
<b>Yok</b>	97 (% 58,8)	116 (% 67,8)	213 (% 63,4)	<0,001
<b>Var</b>	68 (% 41,2)	55 (% 32,2)	123 (% 36,6)	
<b>Toplam</b>	165 (% 100)	171 (% 100)	336 (% 100)	

Ki-kare testi.

## DNA İzolasyonu

Hasta ve kontrol gruplarından alınmış rutin kanlardan izole edilen DNA'lar % 0,8'lik agaroz jelde yürütülerek oluşan bantlar UV ışık altında gözlemlendi (Şekil 37).



**Şekil 37. Hasta ve kontrol DNA örneklerinin % 0,8'lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.**

## CYP1A1 VE GSTM1 GEN POLİMORFİZMLERİ

DNA'lar % 0,8'lik agaroz jelde yürütüldükten sonra KRK'lı hasta ve kontrol gruplarının CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmleri için özgün taqman propları kullanılarak Gerçek Zamanlı-PZR işlemi gerçekleştirildi.

## CYP1A1 GEN POLİMORFİZMLERİ İÇİN GENOTİP DAĞILIMLARI

### CYP1A1 A5360C (rs:2606345) Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

CYP1A1 A5360C (rs:2606345) polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; KRK'lı hasta (164 kişi) ve kontrol grubunda (168 kişi) toplamda 332 kişi bulunmaktadır. KRK'lı hasta grubunda AA genotipinin görüldüğü 58 (% 48,7) hasta, AC genotipinin görüldüğü 86 (% 50,9) hasta ve CC genotipinin görüldüğü 20 (% 45,5) hasta bulunmuştur. Kontrol grubu için ise AA genotipinin görüldüğü 61 (% 51,3) kişi, AC genotipinin görüldüğü 83 (% 49,1) kişi ve CC genotipinin görüldüğü 24 (% 50,6) kişi bulunmuştur. KRK'lı hasta ve kontrol grubunda AA, AC ve CC genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testi kullanılarak yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 A5360C (rs:2606345) polimorfizmi genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p=0,801$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9. Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizmi genotip dağılımları.**

		Hasta grubu (n=164)	Kontrol grubu (n=168)	Toplam (n=332)	p*
<b>CYP1A1 A5360C (rs:2606345)</b>	<b>AA</b>	<b>n</b>	58	61	119
		<b>% CYP1A1 A5360C (rs:2606345) içinde</b>	% 48,7	% 51,3	% 100
		<b>% grup içinde</b>	% 35,4	% 36,3	% 35,8
	<b>AC</b>	<b>n</b>	86	83	169
		<b>% CYP1A1 A5360C (rs:2606345) içinde</b>	% 50,9	% 49,1	% 100
		<b>% grup içinde</b>	% 52,4	% 49,4	% 50,9
	<b>CC</b>	<b>n</b>	20	24	44
		<b>% CYP1A1 A5360C (rs:2606345) içinde</b>	% 45,5	% 50,6	% 100
		<b>% grup içinde</b>	% 12,2	% 14,3	% 13,3
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	164	168	332	0,801
	<b>% CYP1A1 A5360C (rs:2606345) içinde</b>	% 49,4	% 50,6	% 100	
	<b>% grup içinde</b>	% 100	% 100	% 100	

AA: Adenin-Adenin; AC: Adenin-Citozin; CC: Citozin-Citozin.

\*: Mann Whitney U testi.

CYP1A1 A5360 (rs:2606345) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg uygunluğu test edildi (Tablo 10, 11).

**Tablo 10. Hasta grubunun alel dağılımı**

Hasta Alel Dağılımı	A	C
Hasta Sayısı (n=328)	202	126
Frekans	0,6159	0,3841
HW p	0,1655	

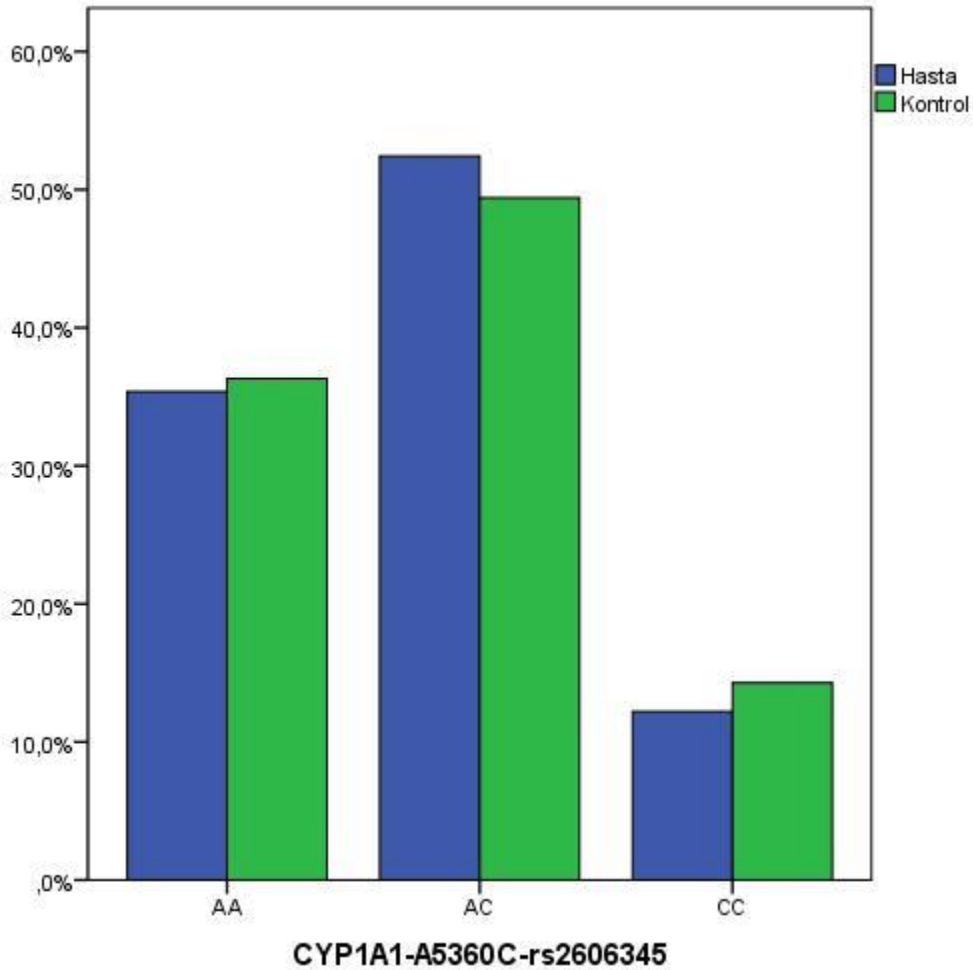


**Tablo 11. Kontrol grubunun alel dağılımı.**

<b>Kontrol Alel Dağılımı</b>	<b>A</b>	<b>C</b>
<b>Kontrol Sayısı (n=336)</b>	205	131
<b>Frekans</b>	0,6101	0,3899
<b>HW p</b>	0,6181	

CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizminin hasta ve kontrol gruplarında Hardy-Weinberg testine göre uygun bulundu ( $p>0,05$ ). Bu yüzden CYP1A1 A5360A (rs:2606345) gen polimorfizmi hastalığa sebep olmamaktadır.

CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizminin hasta ve kontrol grupları için ortalama ve standart sapma Şekil 38’de gösterilmiştir.



**Şekil 38. CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.**

### CYP1A1 T1101C (rs:1048943) Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

CYP1A1 T1101C (rs:1048943) polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; KRK'lı hasta (139 kişi) ve kontrol grubunda (147 kişi) toplamda 286 kişi bulunmaktadır. KRK'lı hasta grubunda CC genotipinin görüldüğü 0 (% 0,0) hasta, CT genotipinin görüldüğü 11 (% 50,0) hasta ve TT genotipinin görüldüğü 128 (% 48,7) hasta bulunmuştur. Kontrol grubu için ise CC genotipinin görüldüğü 1 (% 100,0) kişi, CT genotipinin görüldüğü 11 (% 50,0) kişi ve TT genotipinin görüldüğü 135 (% 51,3) kişi bulunmuştur. KRK'lı hasta ve kontrol grubunda CC, CT ve TT genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi. İstatistiksel olarak Mann Whitney testine göre hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 T1101C (rs:1048943) polimorfizmi genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,618) (Tablo 12).

**Tablo 12. Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 T1101C (rs:1048943) gen polimorfizmi genotip dağılımları**

			Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam	p*
CYP1A1 T1101C (rs:1048943)	CC	n	0	1	1	0,618
		% CYP1A1 T1101C (rs:1048943) içinde	%0,0	%100	%100	
		% grup içinde	%0,0	%0,7	%0,3	
	CT	n	11	11	22	
		% CYP1A1 T1101C (rs:1048943) içinde	%50,0	%50,0	%100	
		% grup içinde	%7,9	%7,5	%7,7	
	TT	n	128	135	263	
		% CYP1A1 T1101C (rs:1048943) içinde	%48,7	%51,3	%100	
		% grup içinde	%92,1	%91,8	%92,0	
Toplam	n	139	147	286		
	% CYP1A1 T1101C (rs:1048943) içinde	%48,6	%51,4	%100		
	% grup içinde	%100	%100	%100		

CC: Citozin-Citozin, CT: Citozin-Timin, TT: Timin-Timin.

\*: Mann Whitney U test.

CYP1A1 T1101C (rs:1048943) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg uygunluğu test edildi (Tablo 13, 14).

**Tablo 13. Hasta grubunun alel dağılımı.**

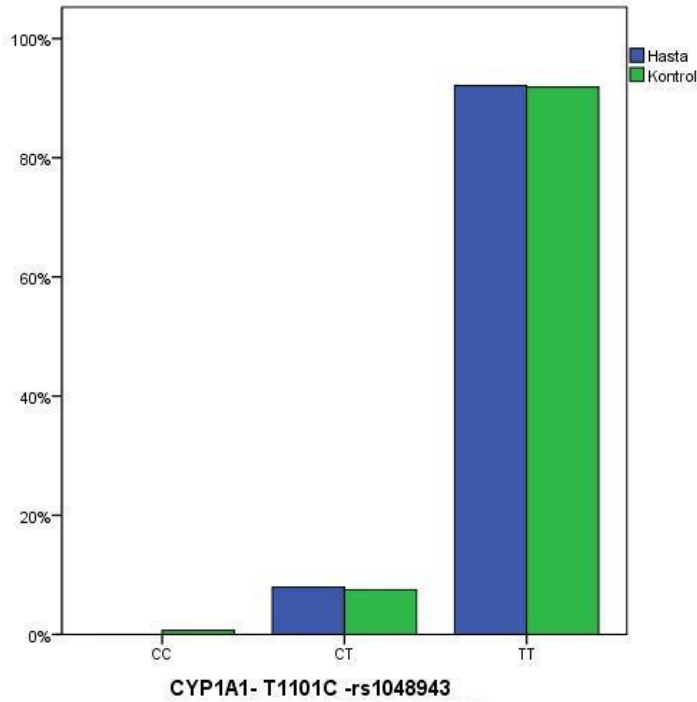
Hasta Alel Dağılımı	C	T
Hasta Sayısı (n=278)	11	267
Frekans	0,0396	0,9604
HW p	0,627	

**Tablo 14. Kontrol grubunun alel dağılımı.**

Kontrol Alel Dağılımı	C	T
Kontrol Sayısı (n=294)	13	281
Frekans	0,0442	0,9558
HW p	0,164	

CYP1A1 T1101C (rs:1048943) hasta ve kontrol gruplarında Hardy-Weinberg testine göre uygun bulundu ( $p>0,05$ ). Bu yüzden CYP1A1 T1101C (rs:1048943) gen polimorfizmi hastalığa sebep olmamaktadır.

CYP1A1 T1101C (rs:1048943) gen polimorfizminin hasta ve kontrol grupları için ortalama ve standart sapma Şekil 39'da gösterilmiştir.



**Şekil 39. CYP1A1 T1101C (rs:1048943) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.**

### CYP1A1 (rs:1799814) Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

CYP1A1 (rs:1799814) polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; KRK'lı hasta (145 kişi) ve kontrol grubunda (154 kişi) toplamda 299 kişi bulunmaktadır. KRK'lı hasta grubunda GG genotipinin görüldüğü 132 (% 48,9) hasta, TG genotipinin görüldüğü 13 (% 44,8) hasta ve TT genotipinin görüldüğü 0 hasta bulunmuştur. Kontrol grubu için ise GG genotipinin görüldüğü 138 (% 51,1) kişi, TG genotipinin görüldüğü 16 (% 45,2) kişi ve TT genotipinin görüldüğü 0 kişi bulunmuştur. KRK'lı hasta ve kontrol grubunda GG, TG ve TT genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 (rs:1799814) polimorfizmi genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,701) (Tablo 15).

**Tablo 15. Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizmi genotip dağılımları.**

		Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam	p*
CYP1A1 (rs:1799814)	GG	n	132	138	270
		% CYP1A1 (rs:1799814) içinde	%48,9	%51,1	%100
		% grup içinde	%91,0	%89,6	%90,3
	TG	n	13	16	29
		% CYP1A1 (rs:1799814) içinde	%44,8	%55,2	%100
		% grup içinde	%9,0	%10,4	%9,7
Toplam	n	145	154	299	
	% CYP1A1 (rs:1799814) içinde	%48,5	%51,5	%100	
	% grup içinde	%100	%100	%100	

GG: Guanin-Guanin, TG: Timin-Guanin.

\*: Mann Whitney U testi.

CYP1A1 (rs:1799814) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg uygunluğu test edildi (Tablo 16, 17).

**Tablo 16. Hasta grubunun alel dağılımı.**

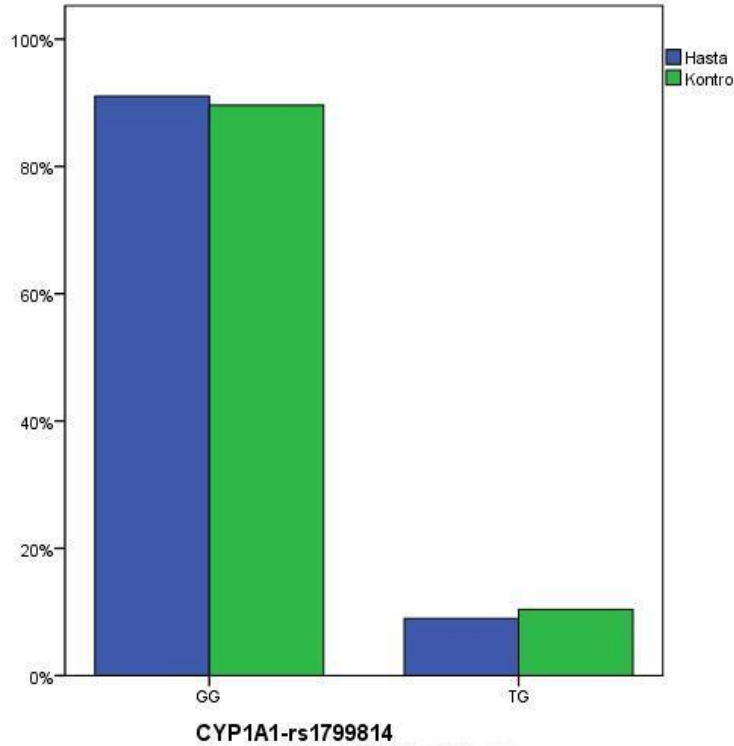
Hasta Alel Dağılımı	G	T
Hasta Sayısı (n=290)	277	13
Frekans	0,9552	0,0448
HW p	0,572	

**Tablo 17. Kontrol grubunun alel dağılımı.**

Kontrol Alel Dağılımı	G	T
Kontrol Sayısı (n=308)	292	16
Frekans	0,9481	0,0519
HW p	0,496	

CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizmi hasta ve kontrol gruplarında Hardy Weinberg testine göre uygun bulundu ( $p>0,05$ ). Bu yüzden CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizmi hastalığa sebep olmamaktadır.

CYP1A1 T1101C (rs:1799814) gen polimorfizminin hasta ve kontrol grupları için ortalama ve standart sapma Şekil 40'da gösterilmiştir.



**Şekil 40. CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.**

## GSTM1 GEN POLİMORFİZMLERİ İÇİN GENOTİP DAĞILIMLARI

### GSTM1 (rs:112778559) Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

GSTM1 (rs:112778559) polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; KRK'lı hasta (164 kişi) ve kontrol grubunda (170 kişi) toplamda 334 kişi bulunmaktadır. KRK'lı hasta grubunda AA genotipinin görüldüğü 6 (% 60,0) hasta, GA genotipinin görüldüğü 70 (% 47,6) hasta ve GG genotipinin görüldüğü 88 (% 49,7) hasta bulunmuştur. Kontrol grubu için ise AA genotipinin görüldüğü 4 (% 40,0) kişi, GA genotipinin görüldüğü 77 (% 52,4) kişi ve GG genotipinin görüldüğü 89 (% 50,3) kişi bulunmuştur. KRK'lı hasta ve kontrol grubunda AA, GA ve GG genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmedi. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:112778559) polimorfizmi genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,729) (Tablo 18).

**Tablo 18. Hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizmi genotip dağılımları.**

			Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam	p*
<b>GSTM1 (rs:112778559)</b>	<b>AA</b>	<b>n</b>	6	4	10	0,729
		<b>% GSTM1 (rs:112778559) içinde</b>	%60,0	%40,0	%100	
		<b>% grup içinde</b>	%3,7	%2,4	%3,0	
	<b>GA</b>	<b>n</b>	70	77	147	
		<b>% GSTM1 (rs:112778559) içinde</b>	%47,6	%52,4	%100	
		<b>% grup içinde</b>	%47,7	%45,3	%44,0	
	<b>GG</b>	<b>n</b>	88	89	177	
		<b>% GSTM1 (rs:112778559) içinde</b>	%49,7	%50,3	%100	
		<b>% grup içinde</b>	%53,7	%52,4	%53,0	
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	164	170	334		
	<b>% GSTM1 (rs:112778559) içinde</b>	%49,1	%50,9	%100		
	<b>% grup içinde</b>	%100	%100	%100		

AA: Adenin-Adenin, GA:Guanin-Adenin, GG: Guanin-Guanin.

\*: Mann Whitney U testi.

GSTM1 (rs:112778559) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg uygunluğu test edildi (Tablo 19, 20).

**Tablo 19. Hasta grubunun alel dağılımı.**

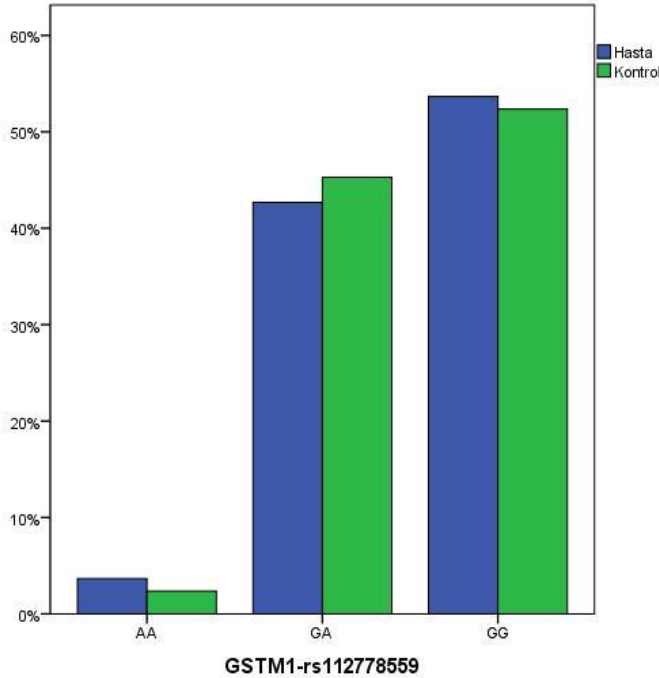
Hasta Alel Dağılımı	A	G
Hasta Sayısı (n=328)	82	246
Frekans	0,25	0,75
HW p	0,0767	

**Tablo 20. Kontrol grubunun alel dağılımı.**

Kontrol Alel Dağılımı	A	G
Kontrol Sayısı (n=340)	85	255
Frekans	0,25	0,75
HW p	0,0067	

GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizmi hasta grubunda Hardy-Weinberg testine göre uygun bulunurken ( $p>0,05$ ), kontrol grubunda uygun bulunmadı ( $p<0,05$ ).

GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizminin hasta ve kontrol grupları için ortalama ve standart sapma Şekil 41’de gösterilmiştir.



**Şekil 41. GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.**

### GSTM1 (rs:12068997) Polimorfizmi İçin Genotip Dağılımları

GSTM1 (rs:12068997) polimorfizmi için genotip dağılımları incelendiğinde; KRK'lı hasta (135 kişi) ve kontrol grubunda (88 kişi) toplamda 223 kişi bulunmaktadır. KRK'lı hasta grubunda AA genotipinin görüldüğü 0 (% 0,0) hasta, GA genotipinin görüldüğü 0 (% 0,0) hasta ve GG genotipinin görüldüğü 135 (% 62,2) hasta bulunmuştur. Kontrol grubu için ise AA genotipinin görüldüğü 2 (% 100,0) kişi, GA genotipinin görüldüğü 4 (% 100,0) kişi ve GG genotipinin görüldüğü 82 (% 37,8) kişi bulunmuştur. KRK'lı hasta ve kontrol grubunda AA, GA ve GG genotipleri karşılaştırıldığında önemli bir fark görülmüştür. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:12068997) polimorfizmi genotipleri bakımından anlamlı bir fark bulunmaktadır (p=0,009) (Tablo 21).

**Tablo 21. Hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmi genotip dağılımları.**

			Hasta grubu	Kontrol grubu	Toplam	p*
<b>GSTM1 (rs:12068997)</b>	<b>AA</b>	<b>n</b>	0	2	2	0,009
		<b>% GSTM1 (rs:12068997) içinde</b>	%0,0	%100,0	%100	
		<b>% grup içinde</b>	%0,0	%2,3	%0,9	
	<b>GA</b>	<b>n</b>	0	4	4	
		<b>% GSTM1 (rs:12068997) içinde</b>	%0,0	%100,0	%100	
		<b>% grup içinde</b>	%0,0	%4,5	%1,8	
	<b>GG</b>	<b>n</b>	135	82	217	
		<b>% GSTM1 (rs:12068997) içinde</b>	%62,2	%37,8	%100	
		<b>% grup içinde</b>	%100,0	%93,2	%97,3	
<b>Toplam</b>	<b>n</b>	135	88	223		
	<b>% GSTM1 (rs:12068997) içinde</b>	%60,5	%39,5	%100		
	<b>% grup içinde</b>	%100	%100	%100		

AA: Adenin-Adenin, GA:Guanin-Adenin, GG: Guanin-Guanin.

\*: Mann Whitney U testi.



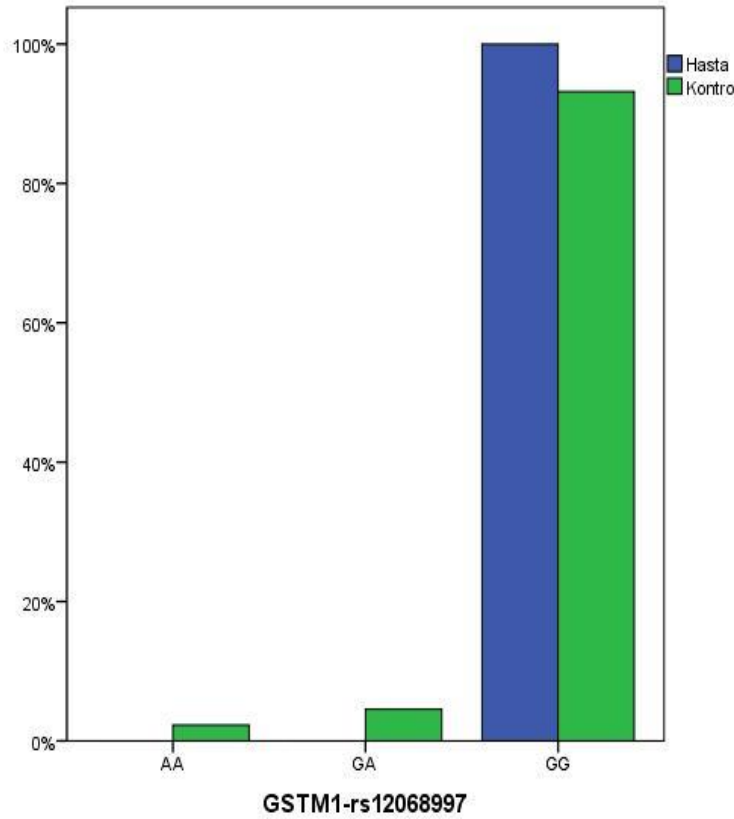
GSTM1 (rs:12068997) için istatistiksel olarak Hardy-Weinberg uygunluğu test edildi (Tablo 22).

**Tablo 22. Kontrol grubunun alel dağılımı.**

Kontrol Alel Dağılımı	A	G
Kontrol Sayısı (n=176)	8	168
Frekans	0,0455	0,9545
HW p	<0,001	

GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmi kontrol grubu göre Hardy-Weinberg testine göre uygun bulunamadı ( $p<0,05$ ).

GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin hasta ve kontrol grupları için ortalama ve standart sapma Şekil 42’de gösterilmiştir.



**Şekil 42. GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.**

## ESER ELEMENT DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ

### Demir, Bakır, Çinko Ve Bakır/Çinko Düzeylerinin Belirlenmesi

KRK'lı hasta ve kontrol gruplarından alınmış rutin kanların serumlarından eser element düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi kullanılarak belirlendi. Hasta grubu (165 hasta) ve kontrol grubu (171 kişi) olmak üzere toplamda 336 kişi ile çalışıldı. Demir (Fe) elementi için 80-180 µg/dl değerleri, bakır (Cu) elementi için 70-140 µg/dl değerleri, çinko (Zn) elementi için 75-120 µg/dl değerleri normal kabul edildi. Cu ve Zn oranları (Cu/Zn) belirlendi. İki grup arasında Cu, Zn ve Cu/Zn arasında önemli bir fark bulunmuştur. Fe düzeyi için hasta ve kontrol grupları istatistik olarak değerlendirildiğinde KRK'lı hasta grubunda yüksek çıkmıştır fakat anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0,271). İstatistik olarak hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında Cu düzeyleri (p=0,000), Zn düzeyleri (p=0,000) ve Cu/Zn oranları (p=0,000) için KRK'lı hasta grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Cu, Fe, Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranları Tablo 23'te verilmiştir.

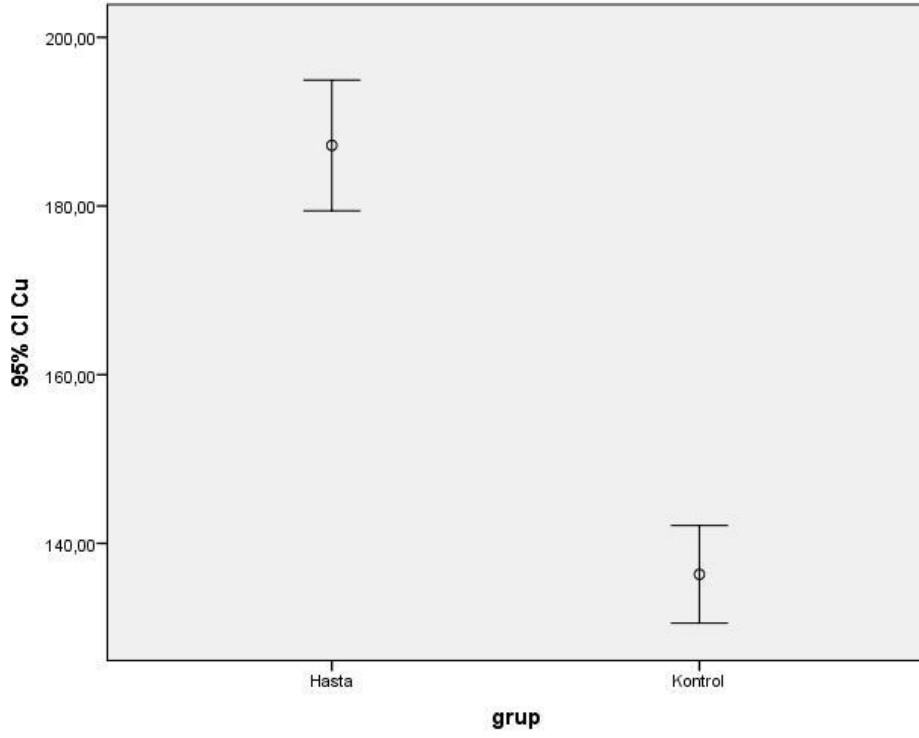
**Tablo 23. Hasta ve kontrol gruplarının bakır, demir ve çinko düzeyleri, bakır/çinko oranlarının karşılaştırılması.**

Hasta ve kontrol grupları bulguları	Toplam n=336		p*
	Hasta grubu (n=165)	Kontrol grubu (n=171)	
<b>Cu (µg/dl)</b>	187,18 ± 50,41	136,32 ± 38,32	<0,001
<b>Fe (µg/dl)</b>	158,76 ± 86,03	148,94 ± 81,06	0,271
<b>Zn (µg/dl)</b>	135,88 ± 33,37	123,08 ± 42,58	<0,001
<b>Cu/Zn</b>	1,48 ± 0,57	1,24 ± 0,53	<0,001

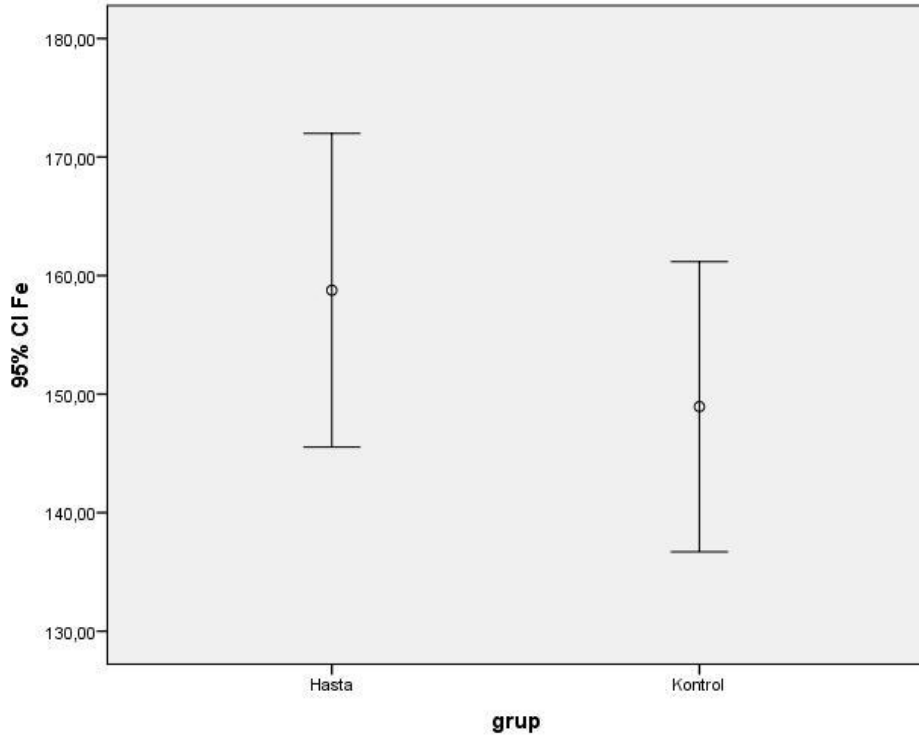
Cu:Bakır, Fe:Demir, Zn:Çinko.

\*: Mann Whitney U testi.

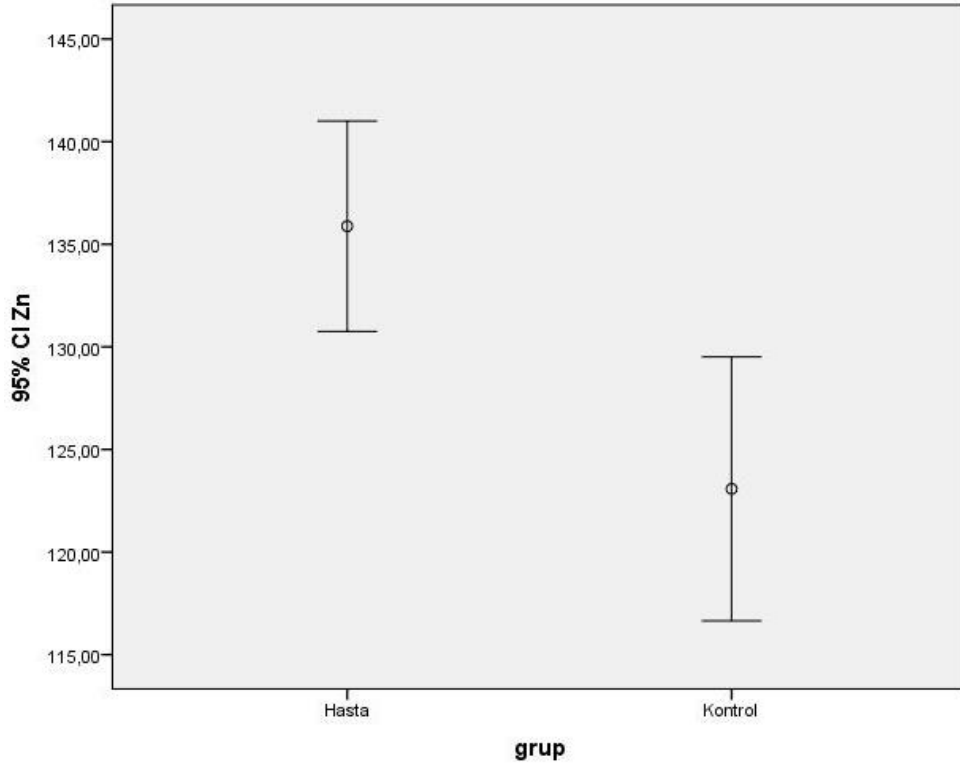
Hasta ve kontrol grupları ortalamasının Cu, Fe ve Zn düzeyleri ve Cu/Zn oranları için % 95 güven aralığı grafikleri Şekil 43- 46'da verilmiştir:



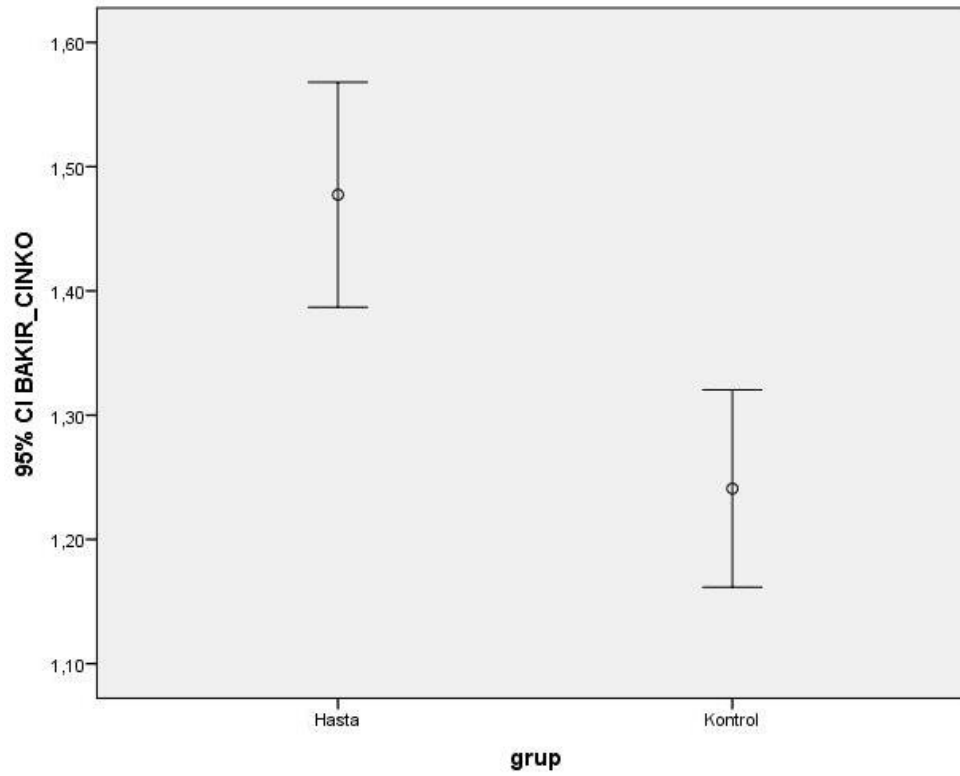
**Şekil 43. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Cu düzeyi için % 95 güven aralığı grafiği.**



**Şekil 44. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Fe düzeyi için % 95 güven aralığı grafiği.**



Şekil 45. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Zn düzeyi için % 95 güven aralığı grafiği.



Şekil 46. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Cu/Zn oranı için % 95 güven aralığı grafiği.

### Selenyum Düzeyinin Belirlenmesi

Kolorektal kanserli hasta ve kontrol gruplarından alınan rutin kanların serumlarından selenyum (Se) düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi grafit fırın kullanılarak belirlendi. Hasta grubu (165 hasta) ve kontrol grubu (171 kişi) toplamda 336 kişi ile çalışıldı. Selenyum düzeyi için  $70 \pm 20$  ng/ml değerleri arası normal kabul edildi. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre değerlendirildiğinde Se düzeyleri KRK'lı hasta grubunda anlamlı düşük bulundu ( $p=0,000$ ). Hasta ve kontrol grupları için Se düzeyleri Tablo 24'te verilmiştir.

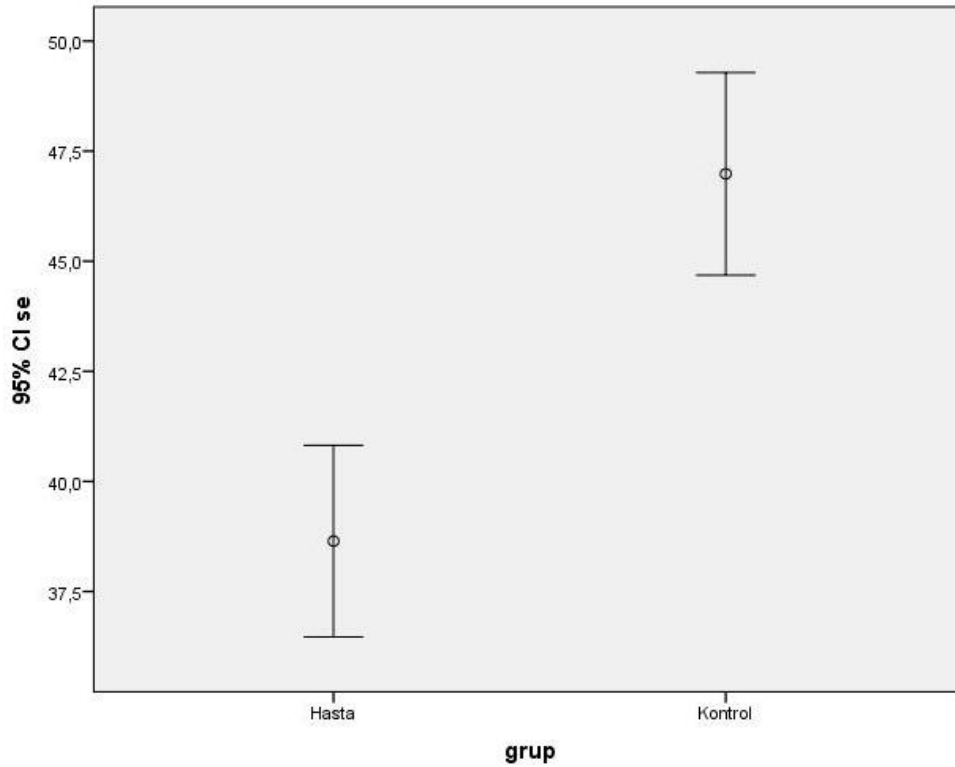
**Tablo 24. Hasta ve kontrol gruplarının selenyum düzeyleri**

	Toplam n=336		P
	Hasta grubu (n=165)	Kontrol grubu (n=171)	
Se (ng/ml)	$38,64 \pm 14,11$	$46,99 \pm 15,06$	<0,001

Se:Selenyum

Mann Whitney U testi.

Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Se düzeyi için % 95 güven aralığı grafiği Şekil 47'deki gibidir.



**Şekil 47. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Se düzeyi için % 95 güven aralığı grafiği.**

### Malondialdehit Düzeyinin Belirlenmesi

Kolorektal kanserli hasta ve kontrol gruplarından rutin alınmış EDTA'lı kanlar 3500xg'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra bu örneklerin plazmaları ayrıldı. Hasta grubu (165 hasta) ve kontrol grubu (171 kişi) toplamda 336 kişi ile çalışıldı. İstatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre değerlendirildiğinde MDA düzeyleri KRK'lı hasta grubunda anlamlı yüksek bulundu (p=0,000). Hasta ve kontrol grupları için MDA düzeyleri Tablo 25'de verilmiştir.

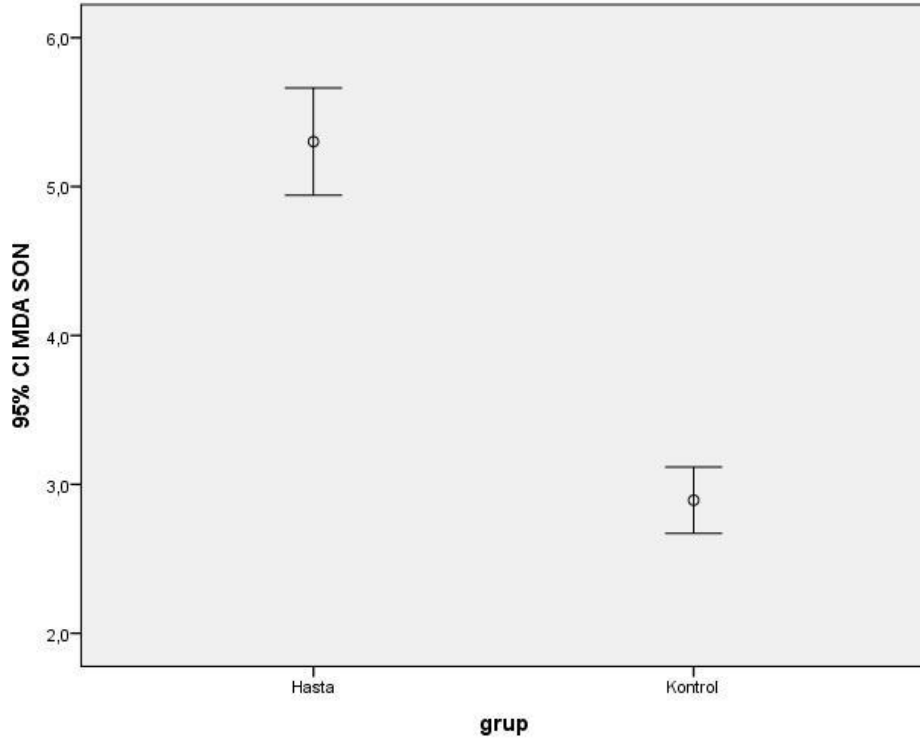
**Tablo 25. Hasta ve kontrol gruplarının Malondialdehit (MDA) düzeyleri**

Hasta ve kontrol grupları bulguları	Toplam n=336		p*
	Hasta grubu (n=165)	Kontrol grubu (n=171)	
MDA nmol/ml	5,30 ± 2,35	2,89 ± 1,47	<0,001

MDA: Malondialdehit.

\*Mann Whitney U testi.

Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının MDA düzeyi için % 95 güven aralığı grafiği Şekil 48'deki gibidir.



**Şekil 48. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının MDA için % 95 güven aralığı grafiği.**

**CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile Fe, Cu, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA düzeylerinin karşılaştırılması**

**CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizmi için:** Hasta ve kontrol grubu arasında CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizminin genotipleri AA, AC ve CC'yle Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Mann Whitney U testiyle yapılmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir (Tablo 26).

**Tablo 26. CYP1A1 A5360C (rs:2605345) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması**

CYP1A1 A5360C (rs:2606345)		Hasta Grubu	Kontrol Grubu	p*
AA	<b>Cu</b>	n=58 182,39±59,82	n=61 136,97±44,77	<0,001
	<b>Fe</b>	n=58 156,46±65,54	n=61 135,56±54,87	0,114
	<b>Zn</b>	n=58 139,89±35,75	n=61 123,97±40,81	0,008
	<b>Cu/Zn</b>	n=58 1,41±0,65	n=61 1,21±0,48	0,079
	<b>Se</b>	n=58 37,28±14,39	n=61 44,07±15,78	0,024
	<b>MDA</b>	n=58 5,15±2,09	n=61 2,96±1,40	<0,001
AC	<b>Cu</b>	n=86 186,55±45,53	n=83 136,98±34,05	<0,001
	<b>Fe</b>	n=86 151,56±79,85	n=83 150,50±95,60	0,765
	<b>Zn</b>	n=86 135,40±31,75	n=83 121,81±42,68	0,003
	<b>Cu/Zn</b>	n=86 1,47±0,53	n=83 1,27±0,55	0,009
	<b>Se</b>	n=86 39,02±15,53	n=83 49,17±14,43	<0,001
	<b>MDA</b>	n=86 5,52±2,51	n=83 2,98±1,51	<0,001
CC	<b>Cu</b>	n=20 202,64±39,65	n=24 136,22±36,67	<0,001
	<b>Fe</b>	n=20 197,34±143,64	n=24 171,83±81,03	0,697
	<b>Zn</b>	n=20 127,83±33,21	n=24 123,07±47,73	0,465
	<b>Cu/Zn</b>	n=20 1,70±0,62	n=24 1,27±0,58	0,017
	<b>Se</b>	n=20 41,00±16,00	n=23 46,83±14,67	0,223
	<b>MDA</b>	n=20 4,91±2,38	n=24 2,57±1,54	<0,001

AA: Adenin-Adenin; AC: Adenin-Citozin; CC: Citozin-Citozin, **Cu**: Bakır, **Fe**: Demir, **Zn**: Çinko, **Se**: Selenyum, **MDA**: Malondialdehit.

\*: Mann Whitney U testi.

**CYP1A1 (rs:1048943) Gen polimorfizmi için:** Hasta ve kontrol grubu arasında CYP1A1 (rs:1048943) gen polimorfizminin genotipleri CC, CT ve TT'yle Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Mann Whitney U testiyle yapılmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir (Tablo 27).

**Tablo 27. CYP1A1 (rs:1048943) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması.**

<b>CYP1A1 (rs:1048943)</b>		<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p*</b>
<b>CT</b>	<b>Cu</b>	n=11 181,35±41,67	n=11 128,41±38,25	0,009
	<b>Fe</b>	n=11 113,48±61,37	n=11 146,38±76,36	0,224
	<b>Zn</b>	n=11 116,37±24,53	n=11 132,08±44,22	0,577
	<b>Cu/Zn</b>	n=11 1,64±0,56	n=11 1,12±0,57	0,045
	<b>Se</b>	n=11 37,72±14,63	n=11 46,21±13,29	0,178
	<b>MDA</b>	n=11 3,75±1,56	n=11 1,92±1,18	0,016
<b>TT</b>	<b>Cu</b>	n=128 185,89±49,58	n=135 132,59±32,96	<0,001
	<b>Fe</b>	n=128 166,57±88,55	n=135 148,90±81,53	0,057
	<b>Zn</b>	n=128 139,22±32,38	n=135 123,78±43,53	<0,001
	<b>Cu/Zn</b>	n=128 1,43±0,57	n=135 1,20±0,50	<0,001
	<b>Se</b>	n=128 38,28±13,41	n=134 45,88±14,79	<0,001
	<b>MDA</b>	n=128 5,16±2,18	n=135 2,97±1,50	<0,001

**CT:** Citozin-Timin, **TT:** Timin-Timin, **Cu:** Bakır, **Fe:** Demir, **Zn:** Çinko, **Se:** Selenyum, **MDA:** Malondialdehit.

\*Mann Whitney U testi.

**CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizmi için:** Hasta ve kontrol grubu arasında CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizminin genotipleri GG, TG ve TT'yle Cu, Fe, Zn, Cu/Zn,



Se ve MDA düzeylerinin istatistiksel olarak karşılaştırılması Mann Whitney U testiyle yapılmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir (Tablo 28).

**Tablo 28. CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması**

<b>CYP1A1 (rs:1799814)</b>		<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p*</b>
<b>GG</b>	<b>Cu</b>	n=132 187,18±48,96	n=138 132,45±38,30	<0,001
	<b>Fe</b>	n=132 162,39±86,41	n=138 143,91±73,92	0,060
	<b>Zn</b>	n=132 138,28±33,65	n=138 123,20±42,32	<0,001
	<b>Cu/Zn</b>	n=132 1,45±0,58	n=138 1,20±0,51	<0,001
	<b>Se</b>	n=131 38,11±13,66	n=135 45,69±14,44	<0,001
	<b>MDA</b>	n=132 5,10±2,11	n=138 2,93±1,52	<0,001
<b>TG</b>	<b>Cu</b>	n=13 176,92±40,72	n=16 140,88±38,24	0,016
	<b>Fe</b>	n=13 149,83±92,15	n=16 200,04±113,07	0,174
	<b>Zn</b>	n=13 133,15±21,82	n=16 141,17±52,05	0,661
	<b>Cu/Zn</b>	n=13 1,38±0,41	n=16 1,15±0,56	0,161
	<b>Se</b>	n=13 40,96±13,17	n=16 50,89±14,34	0,072
	<b>MDA</b>	n=13 4,43±2,33	n=16 2,44±1,42	0,010

**GG:** Guanin-Guanin, **TG:** Timin- Guanin, **Cu:** Bakır, **Fe:** Demir, **Zn:** Çinko, **Se:** Selenyum, **MDA:** Malondialdehit.

\*: Mann Whitney U testi.

**GSTM1 (rs: :112778559) gen polimorfizmi için:** Hasta ve kontrol gruplarının GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizminin AA, GA ve GG genotiplerine göre Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA değerleri istatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre karşılaştırılmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir (Tablo 29).

**Tablo 29. GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması**

<b>GSTM1 (rs:112778559)</b>		<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p*</b>
<b>AA</b>	<b>Cu</b>	n=6 196,31±56,23	n=4 148,65±26,06	0,201
	<b>Fe</b>	n=6 166,06±87,77	n=4 267,94±258,17	0,670
	<b>Zn</b>	n=6 138,80±36,05	n=4 121,78±24,11	1,000
	<b>Cu/Zn</b>	n=6 1,47±0,46	n=4 1,24±0,20	0,394
	<b>Se</b>	n=6 41,52±17,81	n=4 48,55±7,26	0,286
	<b>MDA</b>	n=6 3,99±2,06	n=4 3,59±1,12	0,831
<b>GA</b>	<b>Cu</b>	n=70 180,49±46,55	n=77 134,21±32,06	<0,001
	<b>Fe</b>	n=70 160,86±78,54	n=77 153,30±78,74	0,525
	<b>Zn</b>	n=70 132,42±30,63	n=77 128,96±45,03	0,297
	<b>Cu/Zn</b>	n=70 1,45±0,53	n=77 1,18±0,52	<0,001
	<b>Se</b>	n=70 40,81±15,48	n=76 48,14±14,74	0,003
	<b>MDA</b>	n=70 5,57±2,39	n=77 2,58±1,47	<0,001
<b>GG</b>	<b>Cu</b>	n=88 191,62±53,13	n=89 137,94±43,61	<0,001
	<b>Fe</b>	n=88 156,81±92,75	n=89 138,55±64,44	0,254
	<b>Zn</b>	n=88 138,78±35,38	n=89 118,12±40,94	<0,001
	<b>Cu/Zn</b>	n=88 1,49±0,64	n=89 1,30±0,54	0,044
	<b>Se</b>	n=88 36,73±12,53	n=87 45,90±15,63	<0,001
	<b>MDA</b>	n=88 5,21±2,32	n=89 3,16±1,44	<0,001

AA: Adenin-Adenin, GA:Guanin-Adenin, GG: Guanin-Guanin. Cu: Bakır, Fe: Demir, Zn: Çinko, Se: Selenyum, MDA: Malondialdehit.

\*: Mann Whitney U testi.

**GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmi için:** Hasta ve kontrol gruplarının GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin AA, GA ve GG genotiplerine göre Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA değerleri istatistiksel olarak Mann Whitney U testine göre karşılaştırılmıştır. Ortalama±standart sapma değerleri verilmiştir (Tablo 30).

**Tablo 30. GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması.**

<b>GSTM1 (rs:12068997)</b>		<b>Hasta Grubu</b>	<b>Kontrol Grubu</b>	<b>p*</b>
<b>GG</b>	<b>Cu</b>	n=135 185,98±50,45	n=82 137,64±31,04	<0,001
	<b>Fe</b>	n=135 160,17±89,65	n=82 158,51±96,11	0,741
	<b>Zn</b>	n=135 133,79±33,77	n=82 124,52±45,67	0,008
	<b>Cu/Zn</b>	n=135 1,49±0,59	n=82 1,24±0,47	<0,001
	<b>Se</b>	n=134 38,58±14,56	n=79 48,30±14,96	<0,001
	<b>MDA</b>	n=135 5,34±2,36	n=82 2,85±1,29	<0,001

**GG:** Guanin-Guanin, **Cu:** Bakır, **Fe:** Demir, **Zn:** Çinko, **Se:** Selenyum, **MDA:** Malondialdehit.

\*: Mann Whitney U testi.

## TARTIŞMA

Serum eser elementler ve genetik polimorfizmin kolorektal kanser (KRK) üzerine etkileri konusunda çok sınırlı sayıda bilgi bulunmaktadır. Dolayısıyla yaptığımız bu çalışmanın bazı güçlükleri ve sınırlamaları bulunmaktadır. Ulusal düzeyde ilk defa serum eser elementleri ve CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile kombinasyonunu KRK'lı hastalar üzerine önemli çeldirici faktörleri göz önünde bulundurarak yapmaya çalıştık.

KRK genetik ve çevresel faktörler ile gelişen multifaktöriyel ve çok basamaklı bir hastalıktır. Kolon ve rektumda görülen gastrointestinal sistemin önemli bir bölümünü teşkil eden bu hastalık her yıl dünyada bir milyon yeni vakayla karşılaşılmaktadır ve bu vakaların da yaklaşık yarısı hayatını kaybetmektedir (3-5).

Karsinojenlerin çoğu, sitokrom P450 bağımlı monooksijenazlarla metabolize edilir. Sitokrom P450 1A1 (CYP1A1) geni ksenobiyotik metabolizmasında rol alan CYP1A1 proteinini kodlamaktadır. CYP1A1 başlıca epitelyal dokularda önemli olan bir enzimdir. CYP1A1, polisiklik aromatik hidrokarbonları (PAH) metabolize eder. CYP1A1 geni 15q22-q24' de yer almaktadır ve 7 ekzon, 6 intron içerir CYP1A1'in tanımlanmış 11'den fazla aleli vardır (37). CYP1A1 T1101C (rs 1048943) gen polimorfizminin değişik varyantları bulunmaktadır. Bunlar T>G, T>C ve T>A'dır. T'nin C'ye dönüşmesi esnasında genin protein dizisinde izolösin462lösün dönüşümü proteinin görevini değiştirebilir.

Glutasyonlar geniş çaplı ksenobiyotik metabolizmasında açığa çıkan reaktif kanserojen bileşiklerin detoksifikasyonunda görev alan ve DNA hasarına karşı dokuları koruyan enzimlerdir. GST'ler membrana bağlı ve sitozolik olmak üzere iki grupta incelenmektedirler. Vertebralılarda yapısal farklılıklara dayanarak sitozolik GST alfa, mü, kappa, pi, sigma, theta ve zeta olmak üzere 7 sınıf tespit edilmiştir. Bir sınıf içinde farklı GST'ler en az % 40, sınıflar

arası ise en az % 30 amino asit benzerlikleri gösterirler (29). GSTM1 genindeki polimorfizmler enzim aktivitesinin azalmasına neden olmaktadır (35).

CYP1A1 ve GSTM1 genleri oksidatif stresi tolare etmeye çalışan genlerdir (8).

Polimorfizm, kişisel farklılıkların ortaya çıkmasıyla birlikte populasyon ve etnik kökenlere göre farklılıklar gösterdiği için yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Bazı araştırmacılar CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin KRK'yla ilişkili olduğu yönünde, diğerleri ise KRK ile ilişkilerinin olmadığı yönünde bilgi vermişlerdir.

Sachse ve arkadaşlarının (118) İngiltere'de (2002) 490 KRK'lı hasta 593 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada CYP1A1 gen polimorfizminin KRK riskini artırdığını belirtmişlerdir.

Hamachi ve arkadaşlarının (119) Japonya'da (2013) 455 KRK'lı erkek ve 1052 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada CYP1A1 (rs 4646903), CYP1A1 (rs 1048943), GSTM1, GSTT1 ve NQO1 C609T gen polimorfizmlerinin KRK üzerine bir etkisinin olmadığını fakat CYP1A1 (rs 1048943) ve NQO1 C609T gen polimorfizmlerinin kombinasyonunun sigara kullanımına bağlı olmaksızın KRK riskini azalttığı yönünde görüş bildirmişlerdir.

Slattery ve arkadaşlarının (120) Kaliforniya ve Utah'da (2004) 820 rektum kanserli hasta, 1036 kontrol grubu ve 1026 kolon kanserli hasta ve 1185 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada CYP1A1 gen polimorfizminin kolon ve rektum kanseriyle ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir.

Ishibe ve arkadaşlarının (121) Kanser Epidemiyoloji'de yayınlanan (2000), beyaz ırklı 212 KRK'lı erkek hasta ve 221 kişilik kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada sigara içen veya kırmızı etle beslenen kişilerde CYP1A1'in KRK ile bir etkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Little ve arkadaşlarının (122) İskoçya'da (2006) 189 kolon, 75 rektum kanserinden oluşan 264 hasta grubu ve 408 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada CYP1A1 gen polimorfizminin KRK ile bir ilişkisinin bulunmadığını rapor etmişlerdir.

Nisa ve arkadaşlarının (123) Japonya'da (2010) 685 KRK'lı hasta 778 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada CYP1A1 (rs 4646903), CYP1A1 (rs 1048943) ve GSTT1 gen polimorfizmlerinin KRK ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır.

Landi ve arkadaşlarının (124), KRK riski ile faz I ve faz II metabolizma enzimleri polimorfizminin karşılaştırıldığı çalışmalarında, CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfizmlerinin risk oluşturmadığını CYP1B1 ve CYP1A1 genlerinin KRK'larda aromatik amin

metabolizmasının karsinojenik etkilerinden bahsetmişler ve KRK etiyojisinden sorumlu tutulduklarını ifade etmişlerdir.

Yukarıda incelediğimiz çalışmalarda görüldüğü gibi yalnızca gen polimorfizmlerinin kombinasyonları incelenmiş ve farklı populasyonlarda birbirleriyle örtüşmeyen sonuçlar bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda, polimorfizmlerin genotip kombinasyonlarını ayrı ayrı inceledik.

Çalışmamızda KRK'lı ve kontrol gruplarında CYP1A1 A5360C (rs:2606345), CYP1A1 T1101C (rs:1048943), CYP1A1 (rs:1799814) polimorfizmleri için genotip dağılımları istatistiksel olarak incelendiğimizde anlamlı sonuçlar bulamadık ( $p>0,05$ ). CYP1A1 gen polimorfizmleri ile KRK arasında ilişki kurulamadı. Bulgularımız Sachse ve ark. 2002'de İngiltere'de beyazlarda CYP1A1 polimorfizminin KRK riskini artırdığı yönündeki çalışmaları ve Hamachi ve ark. 2013'de Japon erkeklerde CYP1A1 ve NQO1 C609T gen polimorfizmlerinin sigara kullanımına bağlı olmaksızın KRK riskini azalttığı yönünde yaptıkları çalışmalarla çelişmektedir. Yine Nisa ve ark. ile Landi ve ark. CYP1A1 ile KRK arasındaki ilişkiden söz etmişlerdir. Buna karşın çalışmamız, Slattery ve ark. Kaliforniya ve Utah'da (2004), Ishibe ve ark. Kafkas erkeklerde (2000), Little ve ark. larının İskoçya'da (2006) yaptıkları çalışmalarındaki CYP1A1 gen polimorfizminin KRK ile bir ilişkisinin bulunmadığını yönündeki görüşleriyle uyumludur.

Little ve arkadaşlarının (122) İskoçya'da (2006) 189 kolon, 75 rektum kanserinden oluşan 264 hasta grubu ve 408 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada GSTM1 ve GSTT1 gen polimorfizmlerinin KRK ile bir ilişkisinin bulunmadığını rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda GSTM1 (rs:112778559) polimorfizmi genotipleri açısından istatistiksel olarak incelendiğimizde anlamlı bir fark bulunamadı ( $p<0,05$ ). Çalışmamız Little ve ark. nın yaptıkları çalışmayla uyum göstermektedir

Marenne ve arkadaşlarının (125) İspanya'da (2012) GSTM1 (rs 12068997) gen polimorfizminin 773 mesane kanserli hasta ve 759 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada GSTM1 (rs12068997) gen polimorfizminin mesane kanserli hastalarda ilişkili bulmuşlardır.

Çalışmamızda KRK'lı hasta ve kontrol grubunda GSTM1 (rs:12068997) polimorfizminin GG genotipleri arasında ise yapılan istatistiksel incelemede hastalığa neden olabileceği şeklinde anlamlı bir fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ). Çalışmamız Marenne ve ark. nın GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmiyle yaptıkları çalışmayla uyum göstermektedir.

Eser elementler organizmada çeşitli biyolojik olayların düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (11). İnsan serumundaki eser elementler Fe, Zn, Cu, Se hayvansal ve bitkisel yiyeceklerden ve çevreden alınır. Bu eser elementlerin bazı kanser türleri ile ilişkili

olabileceği düşünülmektedir. Hücre zarı geçirgenliğini, gen ekspresyonunu düzenler, elektron taşımaya yardımcı olur, hormon ve vitamin sentezine katılır (12, 13). Çeşitli enzimlerin kofaktörü, antioksidan, membranlarda dengeleyici görev yapmalarının yanı sıra hormonların fonksiyonlarına ve çeşitli maddelerin taşınmasına yardımcı, metalloenzim ve metalloproteinlerin yapısal bileşeni olmaları ile çalışma ve öğrenme yetilerinin hızlandırılmasında yer almaktadırlar (116, 118).

Eser elementler yetersiz ya da aşırı olarak alındıklarında vücut direncini bozarak zararlı etkiler gösterebilirler (119).

Bazı kanser türlerinde eser elementler ile yapılan çalışmalar bulunmaktadır.

Tanboğa ve ark. (126) Türkiye’de (2014) 35 KRK’lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları bir çalışmada hasta grubunda bakır seviyesinde artış gözlemlenmiştir. Çakmakçı ve ark. 62 hasta üzerinde göğüs, akciğer, gastrointestinal sistem, jinekolojik kanserlerde hasta grubunda serum seruloplazmin aktivitesi ve total bakır konsantrasyonunda anlamlı bir artış olduğunu gözlemlenmiştir. Gastrointestinal sistemin yakın ve uzak organ metastazları ile bakır konsantrasyonları arasında farklılık olduğunu saptamışlar. Milde ve ark. (127) Çek Cumhuriyeti’nde (2001) yaptıkları çalışmada serumda Cu düzeyi KRK’lı hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır. Seven ve ark. (40) 23 meme kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada Cu düzeylerini malign meme kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda KRK’lı hasta ve kontrol grupları arasında serum Cu düzeyleri, hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Çakmakçı ve ark. nın göğüs, akciğer, gastrointestinal sistem, jinekolojik kanserlerde, Tanboğa ve ark. nın, Seven ve ark. nın buldukları sonuçlarla çalışmamızdaki sonuçlar uyum göstermektedir. Ancak Milde ve ark. nın yaptıkları çalışmayla uyumlu değildir.

Çakmakçı ve ark. 62 hasta üzerinde göğüs, akciğer, gastrointestinal sistem, jinekolojik kanserlerde serum Zn konsantrasyonları ve seruloplazmin aktivitesi arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Zn konsantrasyonu ise sadece akciğer kanserlerinde düşük bulunurken diğer kanserlerde yüksek bulunmuştur. Seven ve ark. (40) 23 meme kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada Zn düzeylerini malign meme kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Tanboğa ve ark. (126) Türkiye’de (2014) 35 KRK’lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada hasta grubunda çinko düzeyinde belirgin bir azalma olduğunu belirtmişler.

Yaptığımız çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında Zn düzeyleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında KRK’lı grupta yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Burada belirtmek isteriz ki

KRK'lı grup ile kontrol grupları arasında serum Zn düzeyleriyle fazla çelişmemektedir. Ancak yinede KRK'lı grupta Zn düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Bulgularımız yapılan bir çok çalışma ile uyum gösterirken, Tanboğa ve ark. nın yaptıkları çalışmayla uyum göstermemektedir.

Milde ve arkadaşlarının (127) Çek Cumhuriyeti'nde (2001) yaptıkları çalışmada KRK'lı hasta grubunda serumda Fe ve Mn düzeylerini yüksek bulmuşlardır. Seven ve ark. (40) 23 meme kanserli hastayla yaptıkları bir çalışmada Fe düzeylerini malign meme kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda KRK'lı hasta grubunda serum Fe düzeyi yüksek bulurken istatistiksel olarak incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenemedi ( $p>0,05$ ). Elde edilen sonuçlar Milde ve ark. ve Seven ve ark. nın yaptıkları çalışmalarla uyum göstermektedir.

Tanboğa ve arkadaşlarının (126) Türkiye'de (2014) 35 KRK'lı hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı bir çalışmada Cu/Zn oranında hasta grubunda daha yüksek bulunmuş olup istatistiksel olarak bir anlamlılık bulunamamıştır.

Çalışmamızda Cu/Zn oranı için hasta ve kontrol grupları istatistiksel olarak incelendiğinde KRK'lı grupta anlamlı derecede yüksek olarak bulundu ( $p<0,05$ ). Elde edilen sonuçlar Tanboğa ve ark. yaptıkları çalışmanın sonuçlarıyla uyum göstermektedir.

Navarro-Alarcon M ve arkadaşlarının (128) İspanya'da (1998) yaptığı bir çalışmada gastrointestinal, jinekolojik, hematolojik ve akciğer kanseri malignite grubundaki toplamda 59 hastanın Se düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre karşılaştırdıklarında Se düzeyleri tüm gruplarda anlamlı derecede düşük olduğunu bulmuşlardır. Marcin R Lener ve arkadaşlarının 169 KRK'lı hasta ve 169 sağlıklı kontrol arasında yaptıkları çalışmada düşük Se düzeyinin KRK riskini artırdığını bulmuşlardır. Milde ve arkadaşlarının (127) Çek Cumhuriyeti'nde (2001) KRK'lı hasta grubunda Se düzeyi önemli derecede düşük bulmuşlardır.

Çalışmamızda serum Se düzeyleri için hasta ve kontrol grupları istatistiksel olarak incelendiğinde KRK'lı grupta anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Elde ettiğimiz sonuçlarda bulduğumuz KRK'lı grupta düşük Se düzeyi için yapılan diğer çalışmalarla uyum göstermektedir.

Lipit peroksidasyonu, hücrenin yapısının ve bütünlüğünün bozulmasında ve kanser gibi birçok hastalığa neden olan oksidatif stresin en önemli sonuçlarından biridir. Lipit peroksidasyonunun bir ürünü olan malondialdehit birçok hastalıkta ve karsinogeneziste önemli bir rol oynamaktadır.



Erata ve ark. (129) Türkiye’de (2004) yaptıkları KRK’lı hastalarda malign dokularındaki MDA düzeyinin daha yüksek olduğunu, Bayraktar ve ark. (130) Türkiye’de (2007) MDA düzeylerinin kolon kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı bir artış olduğunu, Skrzydlewska ve ark. (131) (2005) KRK hastalarında MDA düzeyinin tümöral dokuda sağlam dokuya göre arttığını göstermişlerdir. Rainis ve ark. (61) KRK’lı hastalarda MDA seviyelerini inceledikleri bu çalışmada kolonik tümör dokusunda sağlam dokuya göre MDA düzeyinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bhagat ve ark. (132) plazma MDA seviyesini kolorektal kanserli hastalarda daha yüksek bulmuşlardır. Leung ve ark. cerrahi şansı olmayan olguların cerrahi olarak tedavi edilebilenlere göre plazma antioksidan düzeylerinin düşük, MDA düzeyinin ise yüksek olduğunu ve ileri evre tümör olgularının cerrahi şansının olmaması nedeniyle lipid peroksidasyonunun tümör evresiyle birlikte artmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Seven ve ark. (40) 23 meme kanserli hastalar ile yaptıkları bir çalışmada MDA düzeyleri benign meme kanserli hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır.

Çalışmamızda lipid peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (TBARS) için hasta ve kontrol grupları istatistiksel olarak incelendiğinde KRK’lı grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce yapılan çalışmalarla uyum göstermektedir.

Serum eser elementler (Fe, Cu, Zn, Se) ve CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin beş farklı bölgedeki genotipleri ile kombinasyonu;

İlk olarak I. CYP1A1 A5360C (rs:2605345) AA, AC ve CC, II. CYP1A1 (rs:1048943) CT ve TT ve III. CYP1A1 (rs:1799814) polimorfizminin GG ve TG genotiplerine sahip olan hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişkilerini inceledik.

I. II.ve III.bölge CYP1A1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile serum Cu düzeyleri arasında hasta grubunda daha yüksek Cu olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. CYP1A1 gen polimorfizmleri KRK ile ilişkili olarak bulunmamasına karşın serum Cu düzeyleri ile hastalık arasında anlamlı farklar gözlemledik. Ancak bu bölgeler ile serum Fe düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı. Burada hem polimorfizm hem de Fe elementi ile KRK arasında ilişki kurulamadı.

\*I. bölgenin AA ve AC, II. bölgenin TT ve III. bölgenin GG genotipleri ile serum Zn düzeyleri arasında KRK’lı grupta daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. Bu üç bölgenin polimorfizmlerinin KRK ile ilişkisi saptanamamıştı. I. bölgenin CC, II. bölgenin CT, III. bölgedeki TG genotipleriyle Zn arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. Bu bölgeler için serum Zn ve polimorfizmler açısından hastalık ilişkisi bulunmadı.

Cu/Zn oranlarını incelediğimizde; I. bölge AA ve III. bölgenin GG genotipi ile Cu/Zn oranları arasında fark bulunmadı. \*Buna karşın, I. bölgenin AC ve CC, II. bölgenin CT ve TT ve III. bölgenin GG genotipleri ile Cu/Zn oranları arasında KRK'lı grupta daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. I., II., III. bölgeler için polimorfizm ile hastalık açısından bir fark gözlenmemesine karşın yukarıda belirtildiği gibi bu bölgelerin bazı genotiplerine sahip hasta gruplarında Cu/Zn oranları anlamlı derecede yüksek bulundu.

Se, serbest radikaller ile in vivo üretilmiş olan hidrojen peroksiti elimine eden glutatyon peroksidazı (GPx) içeren birçok enzim sisteminin anahtar bir bileşenidir (133). Se düzeyleri I. bölgenin AA ve AC, II. bölgenin TT ve III. bölgenin GG genotipleri ile Se düzeyleri için kontrol grubunda daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. Se defansif enzimlerin yapısında bulunmaları nedeniyle çeşitli kanser türleri üzerine yapılan çalışmalarla uyumlu olacak şekilde KRK'lı hastalarda daha düşük düzeyde bulundu.

Fakat I. bölge CC, II. bölgenin CT ve III. bölgenin TG genotipleri ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

İkinci olarak da I. GSTM1 (rs 11278559) GG, GA ve II. GSTM1 (rs 12068997) polimorfizminin GG genotiplerine sahip olan hasta ve kontrol grupları arasındaki ilişkilerini inceledik.

I. ve II. bölge polimorfizmlerinin genotipleri ile serum Cu düzeyleri arasında hasta grubunda daha yüksek Cu olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. I. bölge gen polimorfizmi KRK ile ilişkili olarak bulunmamasına karşın serum Cu düzeyleri ile hastalık arasında anlamlı farklar gözlemledik. II. bölge GG genotipi hem hastalıkla risk faktörü olabileceği hem de serum Cu düzeyleriyle hasta grubunda daha yüksek olarak anlamlı bulundu. Ancak bu bölgeler ile serum Fe düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı. Burada KRK için hem polimorfizm hem de Fe elementi arasında ilişki kurulamadı.

\*I. ve II. bölgenin GG genotipleri ile serum Zn düzeyleri arasında KRK'lı grupta daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. I. bölge polimorfizminin KRK ile ilişkisi saptanamamasına rağmen polimorfizm ile serum Zn düzeyleri arasında ilişki bulundu. II. bölgenin GG genotipleriyle serum Zn arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı. I. bölge için serum Zn ile polimorfizmler açısından hastalık ilişkisi bulunmazken II. bölge için serum Zn ile polimorfizm arasında hastalıkla ilgili ilişki saptandı.

Cu/Zn oranları, Se düzeyleri ve MDA'yı incelediğimizde; I. bölgenin GA, GG ve II. bölgenin GG genotipi ile Cu/Zn oranları arasında KRK'lı grupta daha yüksek olacak şekilde anlamlı bulundu. I. bölge için KRK'da polimorfizm genotipleri açısından bir risk faktörü oluşturmadığı fakat Cu/Zn oranları, Se düzeyleri ve MDA'nın genotiplerin hastalıkla ilişkili

olduğu gözlemlendi. II. bölge hem polimorfizm ile hem de Cu/Zn, serum düzeyleri ve MDA ilişkilendirildiğimizde bu bölgenin GG genotiplerine sahip hasta gruplarında KKK ile ilişki saptandı.

Buraya kadar yazdığımız serum eser elementler (Fe, Cu, Zn, Se) ve CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin beş farklı bölgedeki genotipleri ile kombine etmeye çalıştığımızda; çeşitli kanser türlerinde farklı bölgelerin polimorfizmleri anlamlı farklılık gösterebilir ya da göstermez ancak eser elementler bu polimorfizmlere sahip hasta kontrol grupları arasında önemli derecede anlamlı farklar olduğunu bize göstermektedir.

Kolorektal kanserli hasta grubu ve kontrol grubu, demografik özellikler bakımından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı çıkmasına rağmen hasta ve kontrol gruplarının polimorfizmler ve eser elementler olarak ayrı ayrı istatistiksel olarak karşılaştırıldığında anlamlı sonuç elde edilemedi ( $p>0,05$ ). Dolayısıyla hasta ve kontrol grupları arasında tablo 2’de görülen anlamlı farkın yapılan çalışma açısından önemli parametreler olmadığını ve çalışmamızı etkilemediğini söyleyebiliriz.

Çalışmamızın farklı polimorfizmler ve eser elementler ile ilişkilendirilmesi, Jin ve ark. (134) tarafından 2010 yılında Çin’de yapılan çalışma ile benzerlik göstermektedir.

Bizim çalışmamız ile birlikte yapılan diğer çalışmaların sonuçlarında görüldüğü gibi CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin kanser üzerindeki etkileri açısından çok farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu genetik çalışmalardaki çeşitliliğin etnik farklılıklardan veya hasta ve kontrol grupları için farklı seçim kriterlerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Kolorektal kanserli hastalarda CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmlerinin eser elementlerle ilişkilendirilmesiyle ilgili az sayıdaki çalışmaların daha da artırılması hastalığın klinik açıdan değerlendirilmesinde ve erken tanısı içinde önemli olacağını düşünmekteyiz.

## SONUÇLAR

“Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanser Riski İlişkisi” başlıklı çalışmamızın sonuçları aşağıda sunulduğu gibidir. Çalışmamızı 165 kişi KRK’lı hasta grubu ve 171 sağlıklı kişide kontrol grubu olmak üzere planladık. Hasta grubunun 71’i kadın, 94’ü erkek ve kontrol grubunun 36’sı kadın, 135’i erkek kişilerden oluşmaktadır. Hasta grubunun yaş ortalaması 57,40±9,78 ve kontrol grubunun yaş ortalaması 52,10±9,15 olarak hesaplandı.

Çalışmaya alınan KRK’lı hastaların ve kontrol gruplarının cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (vki) ve klinik bulguları değerlendirildi. Hasta ve kontrol grupları aile kanser öyküsü, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kolesterol durumları ile sigara ve alkol kullanımları göz önünde bulundurularak istatistiksel olarak ki-kare testi ile değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grupları kolesterol düzeyleri bakımından incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Ancak bu iki grup hipertansiyon ve diyabet hastalıklarına göre değerlendirildiğinde ( $p<0,05$ ), aile kanser öyküsüne göre ( $p<0,05$ ), sigara ve alkol kullanımına göre değerlendirildiğinde ise ( $p<0,05$ ) olmak üzere hastalık aleyhinde risk faktörleri olabilecekleri söylenebilir.

CYP1A1 için 3 farklı polimorfizm ve GSTM1 için iki farklı polimorfizmin genotip frekansları Hardy-Weinberg dağılımına uygunluğu test edilerek Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde aşağıdaki dağılımlar elde edildi.

KRK’lı hasta ve kontrol gruplarında CYP1A1 A5360C (rs:2606345), CYP1A1 T1101C (rs:1048943), CYP1A1 (rs:1799814) polimorfizmleri için genotip dağılımları istatistiksel olarak incelendiğinde anlamlı bir sonuç elde edilemedi ve p değerleri sırasıyla

( $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ) bulundu. GSTM1 (rs:112778559) polimorfizmi genotipleri açısından istatistiksel olarak incelendiğinde de anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

\*Buna karşın, KRK'lı hasta ve kontrol grubunda GSTM1 (rs:12068997) polimorfizminin GG genotipleri arasında ise yapılan istatistiksel incelemede hastalığa neden olabileceği şeklinde anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ).

Çalışmamızda eser elementlerle (Cu, Fe, Zn, Se ve Cu/Zn oranı) hasta ve kontrol gruplarını istatistiksel olarak Mann Whitney U testi ile incelediğimizde aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

\*Serum Zn ve Cu düzeyleri, KRK'lı grupta anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ). Bununla birlikte serum Fe düzeyiyle ilgili olarak KRK'lı ve kontrol grupları arasında ise anlamlı bir farklılık gözlenemedi ( $p>0,05$ ).

\*Cu/Zn oranı ve lipit peroksidasyonun son ürünü olan malondialdehit (TBARS), için hasta ve kontrol grupları istatistiksel olarak incelendiğinde KRK'lı grupta anlamlı derecede yüksek, ancak serum Se düzeyleri bakımından ise KRK'lı grupta anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ).

Çalışmamızı yalnızca polimorfizm ya da yalnızca eser element çalışmalarından ayıran “gen polimorfizmi ile eser elementlerin kombinasyonu” şeklinde ifade edebileceğimiz sonuçlarımızın değerlendirilmesi aşağıda verilmiştir.

CYP1A1 için üç farklı polimorfizmleri ve GSTM1 için iki farklı polimorfizmlerinin genotip dağılımları ile eser elementler (Fe, Cu, Zn, Se, Cu/Zn oranı) ve MDA arasında Mann Whitney U testi ile değerlendirildiğinde aşağıdaki sonuçlar elde edildi.

I. CYP1A1 A5360C (rs:2605345) gen polimorfizminin AA, AC ve CC, II. CYP1A1 (rs:1048943) polimorfizminin CT ve TT ve III-CYP1A1 (rs:1799814) polimorfizminin GG ve TG genotiplerine sahip olan hasta ve kontrol grupları arasında;

I. II. ve III. bölge CYP1A1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile serum Cu düzeyleri arasında hasta grubunda daha yüksek Cu olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. Bunlar sırasıyla, I. ( $p<0,05$ ), II. ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ) III. bölge için ise ( $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ). Ancak bu bölgeler ile serum Fe düzeyleri arasında iki grup arasında anlamlı farklılıklar bulunmadı.  $p$  değerleri sırasıyla I. ( $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ,  $p>0,05$ ), II. ( $p>0,05$  ve  $p>0,05$ ) ve III. bölge için ( $p>0,05$  ve  $p>0,05$ ) olarak bulundu.

\*I. bölgenin AA ve AC genotipleri ile serum Zn düzeyleri arasında KRK'lı grupta daha yüksek Zn olacak şekilde farklar bulundu ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ). Ancak, CC genotipiyle Zn arasında ise anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). II. bölgenin CT genotipi ile Zn düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). \*Buna karşın, TT genotipiyle Zn düzeyleri

karşılaştırıldığında hasta grupta Zn daha yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). III. bölgenin GG genotipiyle Zn düzeylerini incelediğimizde hasta grupta Zn anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Buna karşın, TG genotipi ile Zn değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

I. II. ve III. bölge CYP1A1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile Cu/Zn oranları hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında; I. bölgenin AA genotipi ile Cu/Zn oranları arasında fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). \*Buna karşın, AC ve CC genotipleri ile Cu/Zn oranları bakımından incelendiğinde KRK'lı grupta daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ). II. bölgenin CT ve TT genotipleriyle Cu/Zn oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklar bulundu ve p değerleri sırasıyla ( $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ). III. bölgenin GG genotipiyle Cu/Zn oranları karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak, TG genotipiyle Cu/Zn oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

I. II. ve III. bölge CYP1A1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile serum Se düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında; I. bölgenin AA ve AC genotipleri ile Se düzeyleri için kontrol grubunda daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu ( $p<0,05$  ve  $p<0,05$ ). Fakat CC genotipiyle Se düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). II. bölgenin CT genotipi ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ancak, TT ile Se düzeyleri arasında hasta grubunda daha düşük olacak şekilde anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ). III. bölgenin GG genotipi ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulundu ( $p<0,05$ ). Ancak, TG ile Se düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

I. II. ve III. bölge CYP1A1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile MDA değerleri, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında; I. bölgenin AA, AC ve CC, II. bölgenin CT ve TT ve III. bölgenin GG ve TG genotipleri ile MDA değerleri arasında hasta grupta daha yüksek olarak anlamlı farklar bulundu ( $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ,  $p<0,05$ ).

I. GSTM1 (rs:112778559) ve II. GSTM1 (rs:12068997), gen polimorfizminin AA, GA ve GG genotiplerine sahip olan hasta ve kontrol grupları arasında; I. ve II. bölge GSTM1 gen polimorfizmlerinin genotipleri ile serum Cu, Zn, Se, Fe düzeyleri ile Cu/Zn oranları ve MDA arasındaki ilişkiler;

Bunlar sırasıyla I. bölge için, AA genotipi ile serum Cu düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Ancak, GA ve GG genotipleri ile Cu karşılaştırıldığında, serum Cu düzeyleri KRK'lı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). AA ve GA genotipleri ile serum Zn düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$  ve  $p>0,05$ ). \*GG genotipi ile serum Zn arasında ise KRK'lı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). AA genotipiyle Se düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Buna karşın GA ve

GG genotipleri ile Se arasında ise kontrol grubunda anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. ( $p < 0,05$  ve  $p < 0,05$ ). AA GA ve GG genotipleri ile serum Fe düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ,  $p > 0,05$  ve  $p > 0,05$ ). AA genotipi ile Cu/Zn oranları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ). \*GA ve GG genotipleri ile Cu/Zn oranları arasında ise KRK'lı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$  ve  $p < 0,05$ ). AA genotipiyle MDA değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). \*Buna karşın, GA ve GG genotipleri ile MDA değerleri arasında KRK'lı grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ).

\*GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin GG genotipiyle Cu, Zn, Cu/Zn Se ve MDA değerleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklar bulundu. p değerleri Cu, Se ve MDA için  $p < 0,05$ , Zn için  $p < 0,05$  Cu/Zn oranı için ise  $p < 0,05$  bulunmuştur. GG genotipiyle Fe değerleri karşılaştırıldığında hasta ve kontrol arasında anlamlı bir fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Yaptığımız bu çalışmanın çıkarımlarını aşağıdaki şekilde sunabiliriz;

-KRK'lı grup için, hipertansiyon ve diyabet hastalıkları ile sigara ve alkol tüketimleri ve aile kanser öyküsü hastalık aleyhine risk faktörleri olabileceklerini,

-GSTM1 (rs:12068997) polimorfizminin GG genotiplerine sahip kişilerin KRK'ya yakalanma risklerinin daha fazla olabileceğini,

-Serum Cu, Zn, Se düzeyleri ile Cu/Zn oranının kanser hastalıklarında izlenmesi gereken parametreler olduğunu,

-Kanser riski taşıyan kişilerde hastalığa yakalanmadan gen polimorfizmi ile eser elementleri birlikte değerlendirerek (belirteç gibi) klinik açıdan önlemler alınmasına önemli katkılar sunabileceğini söyleyebiliriz.

## ÖZET

Trakya Bölgesi'ndeki kolorektal kanserli hastalar üzerinde yaptığımız çalışmada CYP1A1, GSTM1 gen polimorfizmlerinin eser elementlerle (demir, bakır, çinko, selenyum) ilişkisinin olası etkilerini belirlemeyi amaçladık.

Çalışma 165 kolorektal kanserli hasta ve 171 sağlıklı kontrol grubundan oluşturuldu. CYP1A1 ve GSTM1 gen polimorfizmleri için Gerçek Zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu kullanıldı, serum eser element düzeyleri Atomik Absorbsiyon Spektrofotometresi ile plazmada lipit peroksidasyonu ise spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi.

Hipertansiyon, diyabet, sigara, alkol tüketimi ve aile kanser öyküleri hastalık aleyhinde risk faktörleri olabilir.

Bu çalışmada GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmindeki GG genotipleri kolorektal kanserli hastalar için genetik risk oluşturabilir.

Kolorektal kanserli grupta serum çinko, bakır düzeyleri, bakır/çinko oranı ve malondialdehit anlamlı derecede yüksek ve serum selenyum düzeyleri düşük bulundu.

CYP1A1'in (rs:2605345), (rs:1048943) ve (rs:1799814) ile GSTM1'in (rs:11278559), (rs:12068997) polimorfizmlerinin genotipleri ile serum bakır, çinko, bakır/çinko oranları hasta grubunda daha yüksek olacak şekilde anlamlı farklar bulundu. Ancak bu genotipler ile serum demir düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Serum selenyum düzeyleri kolorektal kanserli grupta anlamlı derecede düşük bulundu.

Bulgularımıza göre CYP1A1 veya GSTM1 genotipleri, serum eser elementlerin (bakır, çinko, selenyum, bakır/çinko) düzeyleri arasındaki ilişkiyi önemli ölçüde değiştirebilir ve bu kolorektal kanserin ilginç patogenezini gösterebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal Kanser, CYP1A1, GSTM1, Eser Elementler, Malondialdehit.



## **ASSOCIATION OF CYP1A1, GSTM1 GENE POLYMORPHISMS AND SERUM TRACE ELEMENTS WITH COLORECTAL CANCER**

### **SUMMARY**

We aimed to determine the possible effects of the relationship between trace elements (iron, copper, zinc, selenium) of CYP1A1, GSTM1 gene polymorphisms in the study we carried out on patients with colorectal cancer in Trakya Region.

The study was consisted of 165 patients with colorectal cancer and 171 control group with healthy. Real Time Polimerase Chain Reaction method was used for CYP1A1 and GSTM1 gene polymorphisms, serum trace element levels were evaluated by Atomic Absorption Spectrophotometer, lipid peroxidation in the plasma were assessed by spectrophotometric method .

Hypertension, diabetes, smoking, consumption of alcohol and family cancer history may be negative risk factors for the disease.

In this study, GG genotypes in GSTM1 (rs:12068997) gene polymorphism may constitute a genetic risk for patients with colorectal cancer.

In patient with colorectal cancer, serum zinc, copper levels, copper/zinc ratio and malondialdehyde were found as significantly high and serum selenium levels were found low.

CYP1A1 (rs:2605345), (rs:1048943) and (rs:1799814) polymorphisms and (rs:11278559), (rs:12068997) polymorphisms genotypes of GSTM1 and serum copper, zinc, copper/zinc rates were found significantly high especially in patient group.

But no relationship was found between these genotypes and serum iron levels. Serum selenium levels were found significantly low in colorectal cancer group.

According to our results, CYP1A1 or GSTM1 genotypes, and relationship between levels of serum trace elements (copper, zinc, selenium, copper/zinc) may change considerably and this may show strange pathogenesis of colorectal cancer.

**Key words:** Colorectal Cancer, CYP1A1, GSTM1, Trace Elements, Malondialdehyde

## KAYNAKLAR

1. Tavassoli E, Reisi M, Javadzad SH, Gharli pour Z, Gilasi HR, Ghasemi S et al. The effect of education on the improvement of fruits and vegetables consumption aiming to preventing colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2014;7(2):94-100.
2. Kuzu I, Kuzu A. Kolorektal kanser patolojisi histopatolojik rapor, evreleme ve prognostik faktörler. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (Editörler) Genel Cerrahi'de. İstanbul: Seçil Ofset Matbaacılık ve A. S. Ltd. Şti; 2010; s.117-145.
3. Buyukdogan M, Boruban MC, Artac M, Demirel S. Frequency of Cytochrome 450 (CYP2C9 and CYP2C19) Genetic Polimorphisms in Patients with Colorectal Carcinoma. *International Journal of Hematology & Oncology* 2009;19(3):134-9.
4. Kaya S. Kolorektal kanserli hastalarda survivin ekspresyonunun sağkalım ve histopatolojik değişkenlerle ilişkisi (tez). İstanbul; Kartal Dr.Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği; 2008.
5. Dobrucalı A. Kolorektal kanserde epidemiyoloji, sınıflama ve etyopatogenez. Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Ajans plaza Ltd. İstanbul: 2003; s.395-412.
6. Javadzade SH, Mostafavi F, Hasanzade A, Reisi M, Shahnazi H, Sharifirad GH. Factors associated with the fecal occult blood testing for colorectal cancer screening based on health belief model structures in moderate risk individuals, Isfahan, 2011.
7. Kaya S, Eskiocak S, Tezel HA, Soylu AR, Ümit HC, Özdemir S ve ark. Kolorektal kanserli olgularda oksidatif ve nitrozatif stres. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2012;10(2):57-63.
8. Bozina N, Bradamante V, Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity, and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol* 2009;60(2):217-42.

9. Arslan S, Budak M, Bardakcı S. GSTM1 polimorfizmi ile primer beyin tümörleri arasındaki ilişkinin araştırılması. Cumhuriyet Üniv Fen Bil Derg 2005;26(1):1-10.
10. Aras NK, Ataman OY. Trace element analysis of food and diet. The Royal Society of Chemistry Cambridge, 2006 UK.
11. Çelen İ, Şenol F, Müezzinoğlu T. Prostat kanserinde eser elementlerin rolü. Üroonkoloji Bült 2011;10(2):27-32.
12. Sarmış S. Endometrium, over ve serviks kanser tanısı alan ve almayan kadınlarda risk faktörlerinin belirlenmesi (tez). Kıbrıs: Yakın Doğu Üniversitesi; 2010.
13. Ekmekçi A, Konaç E, Önen Hİ. Gene polymorphism and genetic susceptibility to cancer. Marmara Medical Journal 2008;21(3):282-95
14. Yeşilbakan Usta Ö, Akyol Durmaz A, Çetinkaya Y, Altın T, Ünlü D. Kemoterapi tedavisi alan hastaların tedaviye bağlı yaşadıkları semptomlar ve yaşam kalitesine olan etkisinin incelenmesi, Ege Üniversitesi Hemşirelik Yüksek Okulu Dergisi 2005;21(1):13-31.
15. Kutukız M. Bir uzman sistem yardımıyla kanser hücrelerinin belirlenmesi (tez). Elazığ:Fırat Üniversitesi; 2014.
16. Çığlıdağ Düngül D. Sporadik kolorektal kanser vakalarında genom ebadında tek nükleotit polimorfizm profilinin belirlenmesi ile yeni genetik yatkınlık genlerinin ve kanserin gelişmesinde etken olan genlerin belirlenmesi (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2011.
17. Bermek E, Nurten R, Tiryaki D, Gökçe Biyofizik Ders Notları. İstanbul, 1997; s.611-4.
18. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. N Engl J Med 2000;343(2):78-85.
19. Fakıoğlu D. Kolon anastomozlarında emilebilir cerrahi bariyer film kullanımının anastomoz güvenliği üzerindeki etkisi (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
20. Canca OY. Kolorektal poliplerin ve kitlelerin saptanmasında çok kesitli bilgisayarlı tomografi kolonografinin tanısasal etkinliği (tez). İstanbul: Haydarpaşa Numune Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2009.
21. Keith L Moore. Clinically Oriented Anatomy Second Edition. Editor John N. Gardner. Printed in the United States of America.1985.p 245-7.
22. Kodner IJ, Robert D. Colon, Rectum and Anus, Principles of Surgery. Schwartz. 1999; p.1284-90.
23. Demirca B. Kronik anal fissür tedavisinde lateral internal sfinkterotomi ve topikal diltiazemin karşılaştırılması (tez). İstanbul: Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2005.

24. Akın T. Rektum ve rektosigmoid kanserlerin tedavisinde laparoskopik cerrahinin perioperatif ve erken dönem onkolojik sonuçları ile yaşam kalitesine etkisi (tez). İstanbul:Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
25. Ağaçhan AF. Selektif östrojen beta reseptör ekspresyonunun kolorektal adenokarsinomları ile ilişkisi (tez). İstanbul: Dr. Lütfü Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2008.
26. Dikme H. Aşağı bölge rektum kanserinde yapılacak anterior rezeksiyon uygulamalarında koruyucu ileostomili ve ileostomisz vakaların karşılaştırılması (tez). İstanbul: Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
27. Menteş B, İrkörücü O. Kolon rektum ve anal bölge hastalıkları. K Alemdaroğlu, T Akçal, D Buğra (editörler). İstanbul; Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği; 2004. s. 31-7.
28. Romolo JL. Embryology and anatomy of the colon. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract 1996;4:3-16.
29. Ekinci M. Bronşiyal astımlı çocuklarda glutatyon-s-transferaz gen polimorfizminin bir risk faktörü olarak belirlenmesi (tez). İstanbul:Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
30. Ziegler DM. Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. Ann Rew Biochem 1985;54:2229-305.
31. Arrick BA, Nathan CF. Glutathion metabolism as a determinant of the therapeutic efficacy. Cancer Res 1984;44:4224-32.
32. Altıok M. Trinitrobenzensülfonik asit ile oluşturulan deneysel kolit modelinde progesteronun etkileri (tez). İstanbul:Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2009.
33. Koza M. Asetaminofen ile uyarılan karaciğer ve böbrek toksisitesi üzerinde katekinlerin koruyucu etkisinin incelenmesi (tez). Ankara: Başkent Üniversitesi; 2010.
34. Arı F, Dere E. Benzen'in karaciğer glutatyon s-transferaz enzim aktivitesine in vitro etkisi. Cumhuriyet Üniv. Fen-Edebiyat Fakültesi Fen Bilimleri Dergisi 2003;24(1):76-81
35. Koç S. Glutatyon s-transferaz genindeki delesyonların (gstt1 ve gstm1) koroner arter hastalığı ve akut miyokart infarktüsü ile ilişkisi (tez). Adana:Çukurova Üniversitesi; 2008.
36. Özkan K. Akciğer kanserli hastalarda nqo1 gen polimorfizminin araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2008.
37. Zamanı AG, Yıldırım A. Evaluation of Cytochrome P450 Expression as a Biomarker. Tıp Araştırmaları Dergisi; 2014;12(1):37-42.
38. Fotherby MD. Putter JF, Reproducibility of ambulatory and clinic blood pressure measurement in elderly hypertensive sub-jects, J Hypert 1993;11:573-9.
39. Gökçek M. Kuşburnu meyvesinde bulunan eser elementlerin diferansiyel puls polarografisi ile tayini (tez). Ankara:Gazi Üniversitesi; 2006.

40. Seven A, Erbil Y, Seren R, İnci F, Gülyavaş T, Barutçu ÜB et al. Breast cancer and Bening disease patients evaluated in relation of oxidative stress. *Cancer Biochem. Biophys* 1998;16:333-45.
41. Moore AB, Shannon J, Chen C, Lampe JW, Ray RM, Lewis SK et al. Dietary and stored iron as predictors of breast cancer risk: a nested case-control study in Shanghai. *Int J Cancer* 2009;125:11107.
42. Hughes S, Samman S. The effect of zinc supplementatio in humans on plasma lipits, antioxidant status and thrombogenesis. *J Am Coll Nutr* 2006; 25:285-91.
43. Copius-Peereboom JW. General aspectsof trace elements and health. *The Science of the Total Environment* 1985;42:1-27.
44. Reusser ME, Mc Carron DA. Micronutrient effects on blood pressure regulation. *Nutrient Review* 1994;52:367-75.
45. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 3rd edition. USA: Academic Press 2000; 33-47.
46. Ünal S, Yetgin S. Demir eksikliği anemisi. *Sosyal pediatri. Katkı dergisi* 2003;25(3):327-45.
47. Andrews NC. Iron Metabolism: Iron deficiency and iron overload. *Ann Rev Genom and Hum Genet* 2000;1:75-98.
48. Ülkü B. Demir eksikliği anemisi: Klinik hematolojinin ABC'si. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Anemiler Sempozyumu, İstanbul, 2001.
49. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology* 3rd edition. USA: Academic Press, 2000; 33-47.
50. Bukhari AQS, Ahmad S, Mirza M. The Role of trace elements in health and disease, *International Conference on Elements In Health And Disease Karachi, Hamdard University* 1987; s.116-26.
51. Saner S. Beslenme ve beslenme bozuklukları; besin gereksinimleri. In: Neyzi O, Ertuğrul T, eds. *Pediatric-Cilt 1*. 3rd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002;167-82.
52. Halsted JA, Smith JC, Irwin MI. A conspectus of research on zinc requirements of man. *J Nutr* 1997;104:345-78.
53. Agil A, Fuller CJ, Jialal I, Susceptibility of plasma to ferrous iron/hydrogen peroxide-mediated oxidation: demonstration of a possible Fenton reaction, *Clin Chem* 1995;41:220-5.
54. Günaldı M. Kan selenyum düzeyi ve glutatyon peroksidaz aktivitesinin akut miyokart enfarktüsü gelişimi üzerine etkisi (tez). İstanbul:Okmeydanı Eğitim Ve Araştırma Hastanesi; 2009.

55. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress- induced cancer. *Chemico\_Biological Interactions* 2006;160:1-40.
56. Altan N, SD A, Koca C. Diabetes mellitus and oxidative Stress. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry - Turk J Biochem]* 2006;31(2);51-6.
57. Young I.S, Woodside J.V. Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol*, 2001; 54:176-86.
58. Antmen ŞE. Beta talasemide oksidatif stres (tez). Adana; Çukurova Üniversitesi; 2005.
59. Ögüt S, Polat M, Alanoğlu EG. Kan bağışçılarının kanlarındaki malondialdehit ve redükte glutasyon seviyeleri. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg.* 2011;18(4):128-31.
60. Gülbahar Ö. Protein oksidasyonunun mekanizması, önemi ve yaşlılıkla ilişkisi. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2007;10(1):43-8.
61. Rainis T, MaorI, Lanir A, Shnizer S, Lavy A. Enhanced oxidative stress and leucocyte activation in neoplastic tissues of the colon. *Dig Dis Sci* 2007;52(2):526-30.
62. Halliwell B and Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* Newyork: Oxford University Press Inc 2007; 55-79.
63. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.
64. Gökpınar E. Maraş otunun (ağız otu) tükürük adenozin deaminaz, ksantin oksidaz aktiviteleri ile total sialik asit ve malondialdehit düzeylerine etkisinin araştırılması (tez). Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2008.
65. Yıldırım SE. Yaşlanma biyokimyası. Onat T, Emerk K, Yıldırım SE. (Editörler). *İnsan biyokimyası'nda.* Ankara: Palme Yayıncılık; 2002; s.665-74.
66. Tsuzuki T, Tokuyama Y, Igarashi M, Miyazawa T. Tumor growth suppression by alpha-eleostearic acid, a linolenic acid isomer with a conjugated triene system, via lipid peroxidation. *Carcinogenesis* 2004; 25:1417-25.
67. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1990;113:373.
68. Winawer SJ, Sherlock P. Best practice and research clinical gastroenterology. *Colorectal cancer screening,* 2007;21(6):1031.
69. Lee M, Han WS, Kim OK, Sung SH, Cho MS, Lee SN. Prognostic value of p16INK4a and p14ARF gen hypermethylation in human colon cancer. *Pathol Res Pract* 2006;202:415-24.
70. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, Listrom MB, Rilke FO. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999; 909-1068.

71. John KW, Shichun Z, Amalia L, Maria JL, Corita G, Margaret RW. Aberrant methylation of p16INK4a in anatomic and gender-specific subtypes of sporadic colorectal cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 1999;8:501-6.
72. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004; p. 776-855.
73. Christine A. Iacobuzio-D, Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: *Gastrointestinal and Liver Pathology*. Churchill Livingstone Elsevier, 2005; p. 367-94.
74. Edwards BK, Ward E, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer* 2010; p. 116:544.
75. Degado JM. Colon Cancer Screening & Prevention. 2012. <http://delgadomd.com/colon-cancer-screening/>
76. Figen D. Kolorektal karsinomda sınıflama ve prognostik faktörler. Türk Patoloji Derneği Mezuniyet sonrası Eğitim Toplantısı Gastrointestinal Sistem Patolojisi Günleri, İstanbul. 2005; p. 47-56.
77. Corman ML. Carcinoma of the Colon. In: Corman ML (Ed.) *Colon & Rectal Surgery*. 5th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005; p. 767-903.
78. Gordon PH. Malignant Neoplasms of the Colon. In: Gordon PH, Nivatvongs S (Eds.) *Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus*. 3rd Ed. 489-643, Informa Healthcare USA Inc., 2007.
79. Anne B B, Clive A. Colorectal cancer. Clinical review. *BMJ*, 2007;335:715-8.
80. Küpelioglu A. Kolorektal kanserde histopatoloji. *T Klin J Surgery* 2004;1(9):25-7.
81. Büyükdoğan M. Kolorektal Kanserde Genetik Ve Etiyolojik Faktörler. *Selçuk Tıp Derg* 2009;25(3):171-80.
82. Redston M. *Surgical Pathology of the GI tract, Liver, Biliary tract, and Pancreas*. 1 st ed: Saunders, 2004; p. 441-72.
83. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal kanser etyolojisi ve predispozitif faktörler. *Güncel Gastroloji*: 2007; p. 11.
84. Taşcıoğlu N. Taheri S, Saatçi Ç, Özkul Y. Gastrointestinal sistem kanserlerinde metilentetrahidrofolat redüktaz geni 677C→ T polimorfizminin incelenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi (Journal of Health Sciences)*, 2006;15(1)41-5.
85. Yılmaz Ö, Koruk İ, Çayır K, Koruk M, Yılmaz A. Kolorektal kanser tanısında insülin benzeri büyüme faktörü-1 (igf-1) ve insülin benzeri büyüme faktör bağlayıcı protein-3 (IGFBP-3)'ün kullanılabilirliği. *Uluslararası Hematoloji-Onkoloji Dergisi*. 2009; s. 1,19,23-7.



86. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. The gastrointestinal tract. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7 th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders Company, 2005; 857- 69.
87. O'Brien MJ, Winawer SJ, Zauber AG, Gottlieb LS, Sternberg SS, Diaz B. The national polyp study. Patient and polyp characteristics associated with high-grade dysplasia in colorectal adenomas. Gastroenterology 1990;98:371-9.
88. Lisa Y. Pre-cancerous lesions of the colon: Problems in the diagnosis of dysplasia June, 2007. 21st European Congress of Pathology, Istanbul. 2007; 346-8.
89. Ströhle A, Maike W, Hahn A. Nutrition and colorectal cancer. Med Monatsschr Pharm, 2007;30:25-32.
90. Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. Vol 1, 1st ed: Saunders, 2003; 749-852.
91. Crawford JM, Kumar V:Robbins Temel Patoloji. In Çevikbaş U. Ağız Boşluğu ve Gastrointestinal Sistem. 7. ed, istanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2003; 563-590.
92. Hamilton Sr, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System. In:Hamilton SR, Aaltonen LA. Tumours of Colon and Rectum. 1 st ed, Lyon, France:IARC Press; 2000; 103-43.
93. Liu C, Crawford JM. The gastrointestinal tract. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N. (Eds.) Robbins and Cotran: Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2005; p.798-877.
94. Ensari A. İnce ve kalın barsak Hastalıkları. Mocan Kuzey G, Özdamar ŞO, Zergeroğlu S. (Editörler). Temel patoloji'de. Ankara: Güneş Kitabevi; 2007; s.427-44.
95. Cooper HS. Intestinal neoplasm. In: Mills SE, Carter D, Greenson JK, Oberman HA, Reuter V, Stoler MH (Eds.) Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004; p.1543-95.
96. Smith HR, Mettlin CJ, Cancer Detection, American cancer Society's clinical oncology, American cancer Society 2001.
97. Aydın Buyruk B. Cerrahi tedavi sonrası adjuvan kemoterapi alan ve almayan evre ii kolon kanserli hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin ve sağkalımlarının karşılaştırılması (tez). Ankara: Başkent Üniversitesi; 2010.
98. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. Surg Clin N Am 2002; 82: 943-57.
99. Özdal A, Karahasanoğlu T. Kolon kanserinde klinik, in: Alemdaroğlu K, ed. Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları. İstanbul 2003; p.413-25.
100. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. Gastroenterology 1997;112:17- 2.

101. Kaneko K, Hasokawa K. Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography for preoperative rectal cancer staging estimation. *Jpn J Clin Oncol* 1996;26:30-5.
102. Gazelle GS, Gaa J, Sami S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Asist Tomogr* 1995;19:87-91.
103. Köksal F. Kolorektal karsinogeneziste mikro RNA'nın rolü (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2011.
104. Chu E, Vincent T, DeVita Jr. *Cancer Principles&Practice of Oncology*. Vincent T, DeVita, Jr, Hellman, S, Rosenberg, SA(Ed). 6th edition. 2001; p.289.
105. Pamir A. *Tıbbi Onkoloji Kitabı*. İçli F(Ed). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antip Yayınları 2005; p.145.
106. Aktaş SH. Kemoterapinin kolon kanseri, meme kanseri ve mide kanserinde vegf düzeylerine etkisinin in vivo ve in vitro incelemesi (tez). Ankara: Ankara Üniversitesi; 2010.
107. Darendeliler E. Radyoterapinin Akut ve Kronik Yan Etkileri. Tapuz E, Aydın A. *Klinik Onkoloji Temel İlkeler ve Hemşirelik Bakımı*. 4. Baskı, İstanbul: Bilimsel ve Teknik Yayınları Çeviri Vakfı, 1997; p.25-7.
108. Kayama T, Yoshimoto T, Fjimoto S. Intratumoral oxygen pressure in malignant brain tumor. *J Neurosurgery* 1991;74:55-9.
109. Ay A. Hipertansiyonlu hastalarda anjiyotensinogen m235t/t174m gen polimorfizminin araştırılması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi; 2007.
110. Life Technologies (US). *PureLink Genomic DNA Isolation Protocol of Invitrogen Medical Research Corporation*. New York: 2012.
111. Holland PM, Abramson RD, Watson R. and Gelfand DH. Detection of specific polymerase chain reaction product by utilizing the 5'-3' Exonuclease Activity Of *Thermus Aquaticus* DNA Polymerase. *Proc Natl Acad Sci* 1991;88:7276-80.
112. Livak KJ, Flood SJA, Marmaro J, Giusti W, Deetz K. Oligonucleotides with fluorescent dyes at opposite ends provide a quenched probe system useful for detecting PCR product and nucleic acid hybridization. *Gen Res* 1995;4:357-62.
113. Morris T, Robertson B, Gallagher M. Rapid Reverse Transcription-PCR detection of hepatitis C virus RNA in serum by using the TaqMan fluorogenic detection system. *J Clin Microbiol* 1996;34:2933-6.
114. Dündar Yenilmez E. Anne kanında fetal nükleik asitlerle prenatal tanı uygulaması (tez). Adana: Çukurova Üniversitesi; 2010.
115. Sprague, S, Slavin W, Determination of iron, copper and zinc in blood serum byr an atomic absorption method requiring only dilution. *At Absorp Newslett* 1965; p.228-33.
116. Kamalak F. Kahramanmaraş bölgesindeki akarsu ve kaynak sularındaki kurşun, kadmiyum ve bakırın birlikte çöktürme/özenleştirme ve alev atomik absorpsiyon

spektrometresiyle tayini (tez). Kahramanmaraş: Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi; 2006.

117. Yagi K. Lipit peroxides and related radicals in clinical medicine. Armstrong D (Ed), Free Radicals in Diagnostic Medicine. Plenum Press New York 1994; p.1-15.
118. Sachse C, Smith G, Wilkie MJ, Barrett JH, Waxman R, Sullivan F et al. A pharmacogenetic study to investigate the role of dietary carcinogens in the etiology of colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2002;23:1839-49.
119. Hamachi T, Tajima O, Uezono K, Tabata S, Abe H, Ohnaka K et al. CYP1A1, GSTM1, GSTT1 and NQO1 polymorphisms and colorectal adenomas in Japanese men. *World J Gastroenterol* 2013;19(25):4023-30.
120. Slattery ML, Samowitz W, Ma K, Murtaugh M, Sweeney C, Levin TR et al. CYP1A1, cigarette smoking, and colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 2004;160:842-52.
121. Ishibe N, Stampfer M, Hunter DJ, Hennekens C, Kelsey KT. A prospective study of cytochrome P450 1A1 polymorphisms and colorectal cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:855-6.
122. Little J, Sharp L, Masson LF, Brockton NT, Cotton SC, Haites NE et al. Colorectal cancer and genetic polymorphisms of CYP1A1, GSTM1 and GSTT1: a case-control study in the Grampian region of Scotland. *Int J Cancer* 2006;119:2155-64.
123. Nisa H, Kono S, Yin G, Toyomura K, Nagano J, Mibu R et al. Cigarette smoking, genetic polymorphisms and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *BMC Cancer* 2010;10:274.
124. Landi S, Gemignani F, Moreno V. A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphism and risk of colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics* 2005;15:535-46.
125. Marenne G, Real XF, Rothman N, Rodríguez-Santiago B, Pérez-Jurado L, Kogevinas M et al. Genome-wide CNV analysis replicates the association between GSTM1 deletion and bladder cancer: a support for using continuous measurement from SNP-array data. *BMC Genomics* 2012;13:326.
126. Tanboğa B, Akkuş, MA. Kolorektal kanserlerde serum bakır, çinko ve seruloplazmin oranlarının prognostik değerleri. *Konuralp Tıp Dergisi* 2014;6(1):32-5.
127. Milde D, Novák O, Stuka V, Vysloul K, Machálek J. Serum levels of selenium, manganese, copper, and iron in colorectal cancer patients. *Biol Trace Elem Res* 2001;79(2):107-14.
128. Navarro-Alarcon M, de la Serrana HL, Perez-Valero V, Lopez-Martinez C. Serum selenium levels as indicators of body status in cancer patients and their relationship with other nutritional and biochemical markers. *Sci Total Environ* 1998;212(2-3):195-202.
129. Erata GO, Kanbağlı O, Durlanık O, Bulut T, Toker G, Uysal M. Induced oxidative stress and decreased expression of inducible heat shock protein 70 (ihsp70) in patients with colorectal adenocarcinomas. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(2):74-8.

130. Bayraktar MR, Harputluoğlu M, Bayraktar NM. Kolon kanserli hastaların serum c-reaktif protein ve malondialdehit düzeylerinin incelenmesi. *T Klin J Med Sci* 2007;27:13-5.
131. Skrzydlewska E, Sulkowski S, Koda M, Zalewski B, Kanczuga-Koda L, Sulkowska M. Lipit peroxidation and antioxidan status in colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(3):403-6.
132. Bhagat SS, Ghone RA, Suryakar AN, Hundekar PS. Lipit peroxidation and antioxidant vitamin status in colorectal cancer patients. *Indian J Physiol Pharmacol* 2011;55(1):72-6.
133. Zhuo P, Diamond AM. Molecular mechanisms by which selenoproteins affect cancer risk and progression. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790(11):1546-54.
134. Jin Y, Zhang C, Xu H, Xue S, Wang Y, Hou Y et al. Combined effects of serum trace metals and polymorphisms of CYP1A1 or GSTM1 on non-small cell lung cancer: A hospital based case-control study in China. *Cancer Epidemiology* 2011;35:182-7.

## ŞEKİLLER LİSTESİ

ŞEKİLLER	Sayfa
Şekil 1. Kalın Bağırsağın Bölümleri (20).....	5
Şekil 2. Kalın Bağırsağın Arteriyel Beslenmesi (26).....	8
Şekil 3. $\gamma$ -glutamil Döngüsü (33).....	10
Şekil 4. Bir Ksenobiyotiğin Metabolizması (29).....	11
Şekil 5. Sitokrom P450 Enzimlerinin İsimlendirilmesi (37).....	13
Şekil 6. Vücuttaki Serbest Radikaller ve Serbest Radikal Hasarı Sonuçları (58).....	15
Şekil 7. Serbest Radikallerin Neden Olduğu Hücre Hasarı (65).....	22
Şekil 8. Lipit Peroksidasyonunun Zincir Reaksiyonları (64).....	23
Şekil 9. Lipit Peroksidasyonunun Kimyasal Yolu (64).....	23
Şekil 10. Kolorektal Kansere İnsidansı.....	24
Şekil 11. Kolorektal Kansere İnsidansı (75).....	28
Şekil 12. Kolorektal Kansere Heterojenite (16).....	28
Şekil 13. Genotipleme Akış Şeması.....	45
Şekil 14. Gerçek Zamanlı-PZR'ın çalışma prensibi ve gerçek zamanlı-PZR'yle tek nükleotit değişimlerinin belirlenmesi.....	46
Şekil 15. CYP1A1 (rs:2606345) Gen Polimorfizminin Alel Dağılımları.....	47
Şekil 16. Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:2606345) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (A aleli için).....	48

<b>Şekil 17.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:2606345) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (C aleli için).....	48
<b>Şekil 18.</b> CYP1A1 (rs:1048943) Gen Polimorfizminin Alel Dağılımları .....	49
<b>Şekil 19.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1048943) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (C aleli için).....	49
<b>Şekil 20.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1048943) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (T aleli için).....	50
<b>Şekil 21.</b> CYP1A1 (rs:1799814) Gen Polimorfizminin Alel Dağılımları .....	50
<b>Şekil 22.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1799814) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (G aleli için).....	51
<b>Şekil 23.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin CYP1A1 (rs:1799814) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (T aleli için).....	51
<b>Şekil 24.</b> GSTM1 (rs:112778559) Gen Polimorfizminin Alel Dağılımları .....	52
<b>Şekil 25.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:112778559) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (A aleli için).....	52
<b>Şekil 26.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:112778559) için gerçek zamanlı- PZR sonucu (G aleli için).....	53
<b>Şekil 27.</b> GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmi alel dağılımları.....	53
<b>Şekil 28.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:12068997) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (A aleli için).....	54
<b>Şekil 29.</b> Reaksiyon grubundaki örneklerin GSTM1 (rs:12068997) için gerçek zamanlı-PZR sonucu (G aleli için).....	54
<b>Şekil 30.</b> Atomik Absorbsiyonunun Genel Şeması.....	55
<b>Şekil 31.</b> Atomik Absorbsiyon Çalışma Prensibi.....	55
<b>Şekil 32.</b> Kalibrasyon Grafiği.....	56
<b>Şekil 33.</b> Demir Kalibrasyon Grafiği .....	57
<b>Şekil 34.</b> Bakır Kalibrasyon Grafiği.....	57
<b>Şekil 35.</b> Çinko Kalibrasyon Grafiği.....	58
<b>Şekil 36.</b> Selenyum Kalibrasyon Grafiği.....	59
<b>Şekil 37.</b> Hasta ve kontrol DNA örneklerinin % 0,8'lik agaroz jelde yürütülmesi, UV ışık altındaki görüntüsü.....	64
<b>Şekil 38.</b> CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.....	66

Şekil 39. CYP1A1 T1101C (rs:1048943) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı.....	68
Şekil 40. CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı .	70
Şekil 41. GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki Dağılımı .....	72
Şekil 42. GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin hasta ve kontrol arasındaki dağılımı .....	72
Şekil 43. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Cu düzeyi için %95 güven aralığı grafiği.....	75
Şekil 44. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Fe düzeyi için %95 güven aralığı grafiği.....	76
Şekil 45. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Zn düzeyi için %95 güven aralığı grafiği.....	76
Şekil 46. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Cu/Zn oranı için %95 güven aralığı grafiği.....	77
Şekil 47. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının Se düzeyi için %95 güven aralığı grafiği.....	77
Şekil 48. Hasta ve kontrol gruplarının ortalamasının MDA düzeyi için %95 güven aralığı grafiği.....	79

## TABLolar

	Sayfa
<b>Tablo 1:</b> Yüksek Riskli Olgularda Kolorektal Kanser Tarama Önerileri (98) .....	34
<b>Tablo 2:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Bulguları .....	62
<b>Tablo 3:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında Aile Kanseri Öyküsünün Karşılaştırılması.....	62
<b>Tablo 4:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında Diyabetes Mellitus Karşılaştırılması.....	63
<b>Tablo 5:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında Hipertansiyon Karşılaştırılması .....	63
<b>Tablo 6:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında Kolesterol Karşılaştırılması .....	63
<b>Tablo 7:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında Sigara Kullanımı Karşılaştırılması.....	63
<b>Tablo 8:</b> Hasta Ve Kontrol Grupları Arasında Alkol Kullanımı Karşılaştırılması.....	63
<b>Tablo 9:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 A5360C (rs:2606345) gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	65
<b>Tablo 10:</b> Hasta Grubunun Alel dağılımı. ....	65

<b>Tablo 11:</b> Kontrol grubunun alel dağılımı.....	66
<b>Tablo 12:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 T1101C (rs:1048943) gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	67
<b>Tablo 13:</b> Hasta grubunun alel dağılımı .....	68
<b>Tablo 14:</b> Kontrol grubunun dağılımı.....	68
<b>Tablo 15:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 (rs:17998814) gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	69
<b>Tablo 16:</b> Hasta grubunun alel dağılımı .....	69
<b>Tablo 17:</b> Kontrol grubunun alel dağılımı.....	70
<b>Tablo 18:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:112778559) gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	71
<b>Tablo 19:</b> Hasta grubunun alel dağılımı .....	72
<b>Tablo 20:</b> Kontrol grubunun alel dağılımı.....	72
<b>Tablo 21:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizmi genotip dağılımları.....	73
<b>Tablo 22:</b> Kontrol grubunun alel dağılımı.....	74
<b>Tablo 23:</b> Hasta ve kontrol gruplarının bakır, demir ve çinko düzeylerinin, bakır/çinko oranlarının karşılaştırılması .....	75
<b>Tablo 24:</b> Hasta ve kontrol gruplarının selenyum düzeylerinin karşılaştırılması.....	78
<b>Tablo 25:</b> Hasta ve kontrol gruplarının malondialdehit düzeylerinin karşılaştırılması .....	79
<b>Tablo 26:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 A5360C (rs:2605345) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe,Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile Karşılaştırılması.....	80
<b>Tablo 27:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 (rs:1048943) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması.....	81
<b>Tablo 28:</b> Hasta ve kontrol grupları arasında CYP1A1 (rs:1799814) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması.....	82
<b>Tablo 29.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:1127785589) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması.....	83
<b>Tablo 30.</b> Hasta ve kontrol grupları arasında GSTM1 (rs:12068997) gen polimorfizminin genotiplerinin Cu, Fe, Zn, Cu/Zn, Se ve MDA ile karşılaştırılması.....	84



## ÖZGEÇMİŞ

**Arzu AY**

**Doğum Tarihi:** 20. 01. 1978

### EĞİTİM:

**1984 – 1988** Samsun, 23 Nisan İlköğretim Okulu

**1990 – 1991** Kars, Gazi Kars Ortaokulu

**1992 – 1994** Eskişehir, Atatürk Lisesi

**1996 – 2001** Edirne, Trakya Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü

**2004 – 2007** Edirne, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Yüksek Lisansı

**2001 – 2014** Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi İşletme Lisans Programı

**2009-** Edirne, Trakya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyofizik Doktora

**2014-** Anadolu Üniversitesi Açıköğretim Fakültesi Sağlık Kurumları İşletmeciliği Ön Lisans Programı

### YAYINLAR :

#### Uluslararası Hakemli Dergi Makaleleri:

**Basak Ay A, Sipahi T, Ustundag S, Ozgen Z, Budak M, Sen S, Sener S,** “Association of Angiotensinogen T174M and M235T Gene Variants with Development of Hypertension in Turkish Subjects of Trakya Region”. Biotechnol. & Biotechnol. Eq. (ISI), 984-989 pp., 2008.

Sipahi T, Budak M, Şen S, **Ay A.** “Association between ACE Gene insertion (I) / deletion (D) polymorphism and primary hypertension in Turkish patients of Trakya Region”. *Biotechnol & Biotechnol Eq.* 2006. 20; (2); 104 -108

**Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (*Proceedings*) basılan bildiriler:**

**Basak Ay A,** Sipahi T, Ustundag S, Budak M, Ozgen Z, Sen S, Sener S, 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri CD (P-71)" bildiri kitapçığındaki "Association of a Glu298Asp gene polymorphism in the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene with Hypertension in Turkish Patients", 101-102 pp., Diyarbakır, 2009.

Sipahi T, Dasdag S, **Basak Ay A,** Sener S, 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri CD (P-70)" bildiri kitapçığındaki "Investigation of the Risk of Having Gene Mutations in Workers of High Voltage Power Lines", 101 pp., Diyarbakır, 2009.

Alkanli N, Sipahi T, K. Okman T, **Basak Ay A,** Yukcu F, Sener S. “The association of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Gene Polymorphism and Preeclampsia in the Turkish Women”, *2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress*, Diyarbakır, Bildiri Özetleri CD (P-72), p:102, 2009.

Gulyasar T, Sipahi T, Cakina S, Ozer K, **Basak Ay A,** 2nd International Biophysics Congress and Biotechnology at GAP & 21st National Biophysics Congress konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri CD (P-62)" bildiri kitapçığındaki "Determination of Some Trace Element Levels in Arda, Meric and Tunca River", 96-97 pp., Diyarbakır, 2009.

**Ay A,** Alkanli N, Sipahi T, Cicin I. “Investigation of The Role of MTHFR A1298C Gene Polymorphism in Colorectal Cancer” 3rd International Molecular Biology and Biotechnology Congress, International University of Sarajevo Bosnia and Herzegovina p: 32 June 02-06, 2014

**Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler:**

Sipahi T, Budak M, **Ay A,** Şen S, Şener S: Esansiyel Hipertansiyonlu Hastalarda ACE Gen Polimorfizminin Araştırılması. XVII. Ulusal Biyofizik Kongresi 7-9 Eylül 2005 Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İzmir.

**Ay A,** Sipahi T, Budak M, Üstündağ S, Şen S, Şener S, 19.Ulusal Biyofizik Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Hipertansiyonlu Hastalarda Anjiyotensinojen M235T/T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması", 28 pp., Konya, Türkiye, 2007.

**Başak Ay A,** Sipahi T, Üstündağ S, Aksoy A, Özgen Z, Palabıyık O, Şen S, Şener S, XX.Ulusal Biyofizik Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Endotelial Nitrik Oksit Sentetaz Gen Polimorfizminin Hipertansiyon ile İlişkisi", 24-25 pp., Mersin, Türkiye, 2008.

Özkan K, Sipahi T, Özen A, Koçak Z, **Başak Ay A,** Gülyasar T, Şener S, XX.Ulusal Biyofizik Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Akciğer Kanseri Hastalarda NQO1 Gen Polimorfizminin Araştırılması", 48-49 pp., Mersin, Türkiye, 2008.

**Başak A.A**, Sipahi T, Alkanlı N, Yükçü F, Kılıç Okman T, Şener S. “eNOS İtron 4 VNTR Polimorfizminin Trakya Bölgesindeki Kadınlarda Görülen Preeklampsi ile İlişkisi”, 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 40-41, 2010.

Alkanlı N, Sipahi T, Kılıç Okman T, **Başak A.A**, Yükçü F, Şener S. “Anjiyotensin II Tip 1 Reseptör Gen Polimorfizminin Türk Kadınlarda Görülen Preeklampsi İle İlişkisi”, 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 57-58, 2010.

Yükçü F, Sipahi T, Ekiz Bilir B, **Başak A.A**, Alkanlı N, Güldiken S. “Tip II Diabetes Mellitus’lu Hastalarda Matriks Gla Proteininin G-7A Gen Polimorfizminin Araştırılması” 22. Ulusal Biyofizik Kongresi, Aydın, Bildiri Özetleri Kitabı, sf: 58-59, 2010.

**Başak A.A**, Sipahi T, Şener S, 23. Ulusal Biyofizik Kongresi konferansı dahilinde "23. Ulusal Biyofizik Kongresi Kongre Özet Kitapçığı" bildiri kitapçığındaki "İskemik İnmeli Hastalarda Anjiyotensinojen T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması", 75 pp., Edirne, Türkiye, Eylül 2011.

**Başak A.A**, Sipahi T, Alkanlı N, Güldiken B, Şener S. “Migren Hastalarında Anjiyotensinojen T174M Gen Polimorfizminin Araştırılması” 24. Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, Bildiri Özetleri Kitabı, sf:52, 2012.

Alkanlı N, Sipahi T, **Başak A.A**, Kılıç Okman T, Şener S. “Anjiyotensinojen T174M Polimorfizminin Trakya Bölgesinde Yaşayan Türk Kadınlarda Görülen Preeklampsi ile İlişkisi” 24. Ulusal Biyofizik Kongresi, İstanbul, Bildiri Özetleri Kitabı, sf:96, 2012.

Alkanlı N, Sener S, **Ay A**, Kılıç Okman T, Sipahi T. “Anjiyotensinojen M235T Polimorfizminin Trakya Bölgesinde Yaşayan Türk Kadınlarda Görülen Preeklampsi ile İlişkisi” XXV. Ulusal Biyofizik Kongresi Özet Kitapçığı, 24-27 Eylül, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Eylül 2013.

**Ay A**, Sipahi T, Alkanlı N, Güldiken B, Şener S. ”Migrenli Hastalarda Anjiyotensinojen M235T Gen Polimorfizminin Araştırılması”. XXV. Ulusal Biyofizik Kongresi Özet Kitapçığı s.91, 24-27 Eylül, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon, Eylül 2013.

Daşdağ S, Sipahi T, **Ay A**, Ünlü A, Budak M, “Yüksek Gerilim Hatlarında Çalışanlarda BRCA1, BRCA2 Gen Mutasyonları ve P53’ün Gen Polimorfizminin Araştırılması”. II. Elektromanyetik Alanlar ve Etkileri Sempozyumu. 8-9 Kasım 2013. Yıldız Teknik Üniversitesi, İstanbul, Kasım 2013.

Alkanlı N, **Ay A**, Sipahi T, Güldiken B, Çelebi C. “Alfa-Kalsitonin Gen İlişkili Peptid -624 T/C Gen Polimorfizminin İskemik İnme ile İlişkinin Araştırılması”. XXVI. Ulusal Biyofizik Kongresi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi s.52, 9-12 Eylül, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Eylül 2014.

**Ay A**, Alkanlı N, Sipahi T, Gülyaşar T, Çiçin İ. “Kolonrektal Kanserin Metilentetrahidrofolat Redüktaz C677T Gen Polimorfizmi ile İlişkinin Araştırılması”. XXVI. Ulusal Biyofizik Kongresi Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi s.52, 9-12 Eylül, Gaziosmanpaşa Üniversitesi, Tokat, Eylül 2014.

## **EKLER**

Ek 1

T.C. TRAKYAÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOKAEK 2012/198				
	PROTOKOL ADI	Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanseri Riski İlişkisi				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Seralp ŞENER				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ					
	DESTEKLEYİCİ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24/03	Tarih:05.12.2012				
	Üniversitemiz Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Seralp ŞENER'in sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Doktora Öğrencisi Arzu AY'ın tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödendiği koşullarda gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
ETİK KURUL BİLGİLERİ						
ÇALIŞMA ESASI		Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOKAEK Yönergesi				
ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ Başkan	Tıbbi Farmakoloji	T.Ü.T.F. Farmakoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hasan ÜMİT Başkan Yardımcısı	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK Üye	Çocuk Sağ. ve Hast.	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. F. Nesrin TURAN Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR Üye	Tıbbi Biyoloji	T.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA Üye	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma Arzu VARDAR Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Burcu TOKUÇ Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Koray ELTER Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Cengiz TUĞLU Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Recep YAĞIZ Üye	Kulak, Burun ve Boğaz Hastalıkları	T.Ü.T.F. K.B.B. Hast. A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Atakan SEZER Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Berkan DEMİRAL Üye		T.Ü. İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	E	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Avukat Baki KURNAZ Üye		T.Ü. - Rektörlüğü	K	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Recep YAĞIZ  
Dekan a.  
Dekan Yardımcısı

## Ek 2

**RAKYA ÜNİVERSİTESİ**  
**BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ SÖZLEŞMESİ**

**PROJE NO : 2013/14**  
**PRJ NİTELİĞİ : Doktora**

### 1- PROJE BAŞLIĞI

Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi ve Serum Eser Elementleri ile Kolorektal Kanser Riski İlişkisi

### 2- PROJE PERSONELİ

	Adı ve Soyadı	Unvanı	Telefon ( İş )
Proje Yöneticisi :	Seralp ŞENER	Prof. Dr.	Tel: 2357641-1551
Araştırmacılar :	Arzu AY	Arş. Gör.	Cep Tel: 543 234 87 03
	Tevfik GÜLYAŞAR	Doç. Dr.	Fax:
	İrfan ÇİÇİN	Doç. Dr.	
	Tammam SİPAHİ	Doç. Dr.	
	Zafer KOÇAK	Prof. Dr.	
	Nevra ALKANLI	Dok. Öğr.	

### 3- PROJE BÜTÇESİ

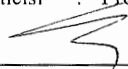
Teçhizatın Tanımı : Detay listesi ektedir.		Fiyatı (TL)
<b>Ekonomik Kod</b>		
	03.2 Tüketime Yönelik Mal ve Malzeme Alımları	20.040,00 TL
	03.3 Yolluklar	
	03.5 Hizmet Alımları	
	03.7 Menkul Mal, Gayrimaddi Hak Alım, Bakım ve Onarım Giderleri	4.915,00 TL
	06.1 Mamul Mal Alımları	
<b>TOPLAM ÖDENEK</b>		<b>24.955,00 TL</b>

### 4- PROJENİN GELİŞİMİ :

1. Projenin Kabul Tarihi: 22.01.2013	4. I. Rapor Tarihi : 05.08.2013	Sonuç : ..... (+/-)
2. Projenin Başlama Tarihi : 04.02.2013	5. II. Rapor Tarihi : 04.02.2014	Sonuç : ..... (+/-)
3. Projenin Bitiş Tarihi: 04.02.2015	6. III. Rapor Tarihi : 04.08.2014	Sonuç : ..... (+/-)
4. Projenin Süresi: 24 Ay	7. IV. Rapor Tarihi :	Sonuç : ..... (+/-)
	8. Sonuç Raporu Tarihi: 04.02.2015	Sonuç : ..... (+/-)

5- İLGİLİ BÖLÜM VE FAKÜLTE : Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı

### 6- PROJENİN UYGULANMASI :

1. Bu proje 2547 sayılı YÖK Kanununun 4684 sayılı Kanunla değişik 58. maddesi gereğince, Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma Projeleri Hakkında Yönetmelik ve Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uygulama Yönergesi çerçevesinde yürütülmüştür.		
2. Proje süresinde ve harcama fasıllarında Rektörlük onayı alınmadan değişiklik yapılamaz.		
3. Proje Yöneticisi her 6 ayın sonunda gelişme raporunu, Bölüm Başkanlığı ve ilgili Dekanlık veya Enstitü Müdürlüğü aracılığı ile Rektörlüğe iletmekle yükümlüdür.		
4. Projelerden alınan teçhizat tüm öğretim üyelerinin kullanımına açıktır.		
5. Bir ay geçtiği halde gelişme raporu verilmemiş veya süresi bitmiş olup süre uzatımı talebinde bulunulmamış projeler iptal edilir. Bakiye ödenek, BAP Komisyonu tarafından kabul edilecek yeni projelere tahsis edilir veya diğer projelere aktarılır.		
Proje Yöneticisi :	Adı ve Soyadı : Prof. Dr. Seralp ŞENER	İmza :  Tarih : 05.02.2013

Komisyon Başkanı

İN

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Bu araştırmanın yürütülmesi, Trakya Üniversitesi Girişimsel olmayan klinik araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.12.2012 tarih ve 2012/198 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Araştırmaya katılmaya karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır.

Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici (Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri) tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun ve araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız ya da araştırmaya katılmaya gönüllü oluktan sonra soracağınız sorular varsa 0-542-6860833 numaralı cep telefonundan Arzu AY'a başvurabilirsiniz.

### 1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. **Araştırmanın bilimsel adı:** Genetik CYP1A1, GSTM1 Polimorfizmi Ve Serum Eser Elementleri İle Kolorektal Kanseri Riski İlişkisi
- b. **Araştırmanın anlaşılabilir basit adı:** Kalınbağırsak kanseri olan hastalarda kanserle ilgili gendeki oluşan değişikliğin çinko, bakır, demir ve selenyum düzeylerindeki ilişkisinin araştırılması.
- c. **Sorumlu Araştırmacının adı ve görev yeri:** Prof. Dr. Seralp ŞENER  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı
- d. **Araştırmanın içeriği:** Sizden polikliniğe başvurduğunuzda alınmış kan örneklerinden 5ml kan alınacaktır. Bu kan örnekleri Biyofizik Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda çeşitli yöntemlerle incelenecektir ve demir, bakır, çinko ve selenyum düzeyleri ölçülecektir.  
Sonuçlar değerlendirilecektir.
- e. **Araştırmanın amacı:** Sağlıklı kişiler ve kalınbağırsak kanseri olan hastalardaki gen değişiminin dağılımının demir, bakır, çinko ve selenyum düzeylerindeki ilişkinin kanser hastalığında etkili olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.
- f. **Araştırmanın niteliği (Klinik, Laboratuvar, Epidemiyolojik - Tez çalışması vb...):** Araştırmamız klinik, laboratuvar ve doktora tez çalışması niteliğine sahiptir.
- g. **Araştırmanın başlama tarihi ve öngörülen süresi:** 7.Ocak.2013 (2 Yıl).
- h. **Araştırmaya katılması beklenen gönüllü sayısı:** 143 Hasta/143 Kontrol.
- i. **Katılımcının araştırmaya dahil edilme nedeni:** Hasta grubu için; Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalı'na başvurarak kalınbağırsak kanseri tanısı almış olmak, emziren ve hamile olmamak, erkek ve kadın 19 yaşından gün almış olan yetişkin ve yaşlı kişiler.  
Kontrol grubu için; kendisi ve ailesi kanser hastası almamış olmak, erkek ve kadın 19 yaşından gün almış olan yetişkin ve yaşlı kişiler,
- j. **Araştırmada uygulanacak yöntemler:** Sizden alınmış olan kan içerisinden alınan kan örneklerinden demir, bakır, çinko ve selenyum düzeyleri ölçülecektir. Daha sonra bu kandan DNA'lar çıkarılacak ve Biyofizik Anabilim Dalı'nda çeşitli yöntemler kullanılarak bu DNA'lardan hastalığa olan yatkınlığınız belirlenecektir.  
Sonuçlar değerlendirilecektir.

## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

**k.Uygulama Sırasında Karşılaşabileceğiniz Riskler ve Rahatsızlıklar:** Uygulama sırasında karşılaşılabilecek herhangi bir risk veya rahatsız edici bir durum bulunmamaktadır. Araştırmaya bağlı rutin kanlardan çalışılacağı için sizlere hiçbir zarar söz konusu değildir.

**2.Gönüllü İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:** Sizler için çalışmamızda gende oluşan değişikliklerin kalınbağırsak kanserindeki etkisinin belirlenmesi ve demir, bakır, çinko ve selenyum düzeyleri arasındaki ilişkinin kanser gelişimindeki ilişkisinin ortaya çıkarılmasıdır. Bir ilişkisi bulunursa toplumda bu kişilerin önceden belirlenip erken dönemlerde gereken önlemlerin alınmasına yönelik çalışmaları organize edilebilmesini ve tanısının saptanmasında yardımcı bilgiler sağlamaktır.

**3.Araştırmaya Seçenek Olan Diğer Girişimler:** Bulunmamaktadır.

**4.Zararların Tazmini ve Araştırma Konusundaki Diğer Soruların Cevaplandırılması:**

a. Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile bir hasta olarak hakları konusunda bilgi almak için bağlantı kurulacak kişinin adı-soyadı, ünvanı, görev yeri ve telefon numarası.

Araştırma Görevlisi Arzu AY, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı, 0-542-6860833

**5.Araştırma Giderleri ve Bütçesi:** Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (TÜBAP) tarafından karşılanacaktır.

**6.Gönüllülük, Çalışmayı Reddetme ve Çalışmadan Çekilme Hakkı, Çalışmadan Çıkarılma:**

Sizlere çalışma hakkında bilgi verildikten sonra gönüllü olma, çalışmaya katılmayı reddetme veya katıldıktan sonra çalışmadan çekilme haklarınız bulunmaktadır. Çalışmaya katılıp katılmamanız tanı ve tedavinizi hiçbir şekilde etkilemeyecektir. Araştırmacı da çeşitli nedenlerle kişileri araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel olarak kullanılacaktır.

**7.Kimlik bilgilerinin ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?** Sizlerin kimlik bilgileri kullanılmayacak, protokol numaraları ile numaralandırılacak çalışma süresince veya sonrasında kimlik bilgileri hiçbir şekilde hiçbir yerde basılı, yazılı veya sözlü olarak kullanılmayacaktır. Elde edilen veriler, yalnızca sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacıların ulaşabileceği biçimde, bilgisayarda şifreli olarak dosyalanacak; çıktılar da kilit altında tutulacaktır.

**8.Araştırma sonunda gönüllülere bilgi verilecek mi?** Araştırma sonucunda sizlere herhangi bir bilgi verilmeyecektir ancak sonuçlar hakkında bilgi almak isterseniz araştırmacıya ulaşabilecekler ve bilgi alabileceklerdir.

## GÖNÜLLÜNÜN ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile bana anlatıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.



## BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan çekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumun şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmali nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

### ***Gönüllünün; (El yazısı ile)***

*Adı- Soyadı:*

*İmzası:*

*Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):*

.....  
.....

*Tarih:*

### ***Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)***

*Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:*

*İmzası:*

*Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):*

.....  
.....

*Tarih:*

### ***Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)***

*İmzası:*

*Tarih:*