

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**VİNCA MAJOR'UN KANSERLİ MİDE VE KOLON
DOKULARINDA VE BUNLARIN KOMŞULUKLARINDA
ADENOZİN DEAMİNAZ VE KSANTİN OKSİDAZ (ADA VE XO)
ENZİM AKTİVİTELERİ ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Dr. Süleyman BÜBER

**TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İlker DURAK**

**ANKARA
2014**

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı : Dr. Süleyman BÜBER	Tarih: 29/11/2014
Anabilim/Bilim Dalı : Tıbbi Biyokimya	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. İlker DURAK	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Vinca Major'un kanserli mide ve kolon dokularında ve bunların komşuluklarında adenozin deaminaz ve ksantin oksidaz (ADA ve XO) enzim aktiviteeleri üzerine olan etkilerinin araştırılması.	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	
<input type="checkbox"/> Reddine	
<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. H. Serdar ÖZTÜRK

Tıbbi Biyokimya Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. İlker Durak

Tıbbi Biyokimya Anabilim/Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Erdiğ DEVRİM

Tıbbi Biyokimya Anabilim/Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Tıpta uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarımın her aşamasında rehberliği, tecrübesi ve bilgi birikimi ile uzmanlık eğitimime yön veren değerli tez danışmanı hocam Prof. Dr. İlker Durak'a, tez çalışmamda ve akademik faaliyetlerde daima rehberliklerine başvurduğum değerli hocalarım Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. H. Serdar Öztürk'e, Anabilim Dalımızın değerli öğretim üyeleri Sayın Prof. Dr. Kadirhan Sunguroğlu'na, Sayın Prof. Dr. Serenay Elgün Ülkar'a, Sayın Prof. Dr. Aslıhan Avcı'ya, Sayın Prof. Dr. B. İmge Ergüder'e ve Sayın Prof. Dr. Erdiñç Devrim'e;

Tez çalışması sırasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Cerrahi Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hilmi Kocaoğlu'na;

Beni yetiştiren, eğitimime yön veren ve bugünlere gelmemi sağlayan, hep yanımda olup destek olan anneme, babama, kız kardeşime ;

Benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarım Dr. Ebru Gürleyik'e, Dr. Neriman Sevinç'e, Dr. Şebnem Korkmaz'a, Dr. Oğuz Han Edebal'a, Dr. Özkan Özer'e, Dr. Seda Bahsi'ye, Dr. Pınar Koyuncu'ya, Dr. Metin Genç'e, Dr. Bedia Akosman'a ve Dr. Ömer Yavuz'a;

Anabilim Dalımızın değerli çalışanları Ömer Savran, Sema Öztürk, Nurdan Torunoğlu, Nurhan Gödelekoğlu, Kadime Kızılırmak ve Hidayet Arslan'a ;

Uz. Dr. Esra Elmalı'ya, Uz. Dr. Zihni Karaeren'e ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Araştırma ve Uygulama Hastanesi Merkez Laboratuvarı çalışanlarına;

Teşekkürlerimi, saygılarımı ve şükranlarımı sunarım.

Dr. Süleyman BÜBER
Ankara - 2014

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Vinca Major	3
2.1.1. Vinca Major'un Yapısı.....	3
2.1.2. Vinca Major'un Medikal Kullanımı	4
2.1.3. Vinka Alkaloidleri.....	6
2.1.3.1. Vinka Alkaloidlerinin Kimyasal Yapısı.....	6
2.1.3.2. Vinka Alkaloidlerinin Etki Mekanizması	6
2.1.3.3. Vinka Alkaloidlerinin Metabolizması.....	7
2.1.3.4. Vinka Alkaloidlerinin Toksisitesi.....	8
2.1.3.5. Vinka Alkaloidlerinin Moleküler Farmakokinetiği	8
2.2. Mide Kanseri	9
2.2.1. Mide Kanseri Tarihçesi	9
2.2.2. Mide Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi.....	9
2.2.3. Mide Kanseri Risk Faktörleri	10
2.2.4. Mide Kanseri Kliniği.....	12
2.2.4.1. Belirti ve Bulgular.....	12
2.2.4.2. Tanısal Çalışmalar	12
2.2.5. Mide Kanserinde Prognoz.....	14
2.3. Kolon Kanseri.....	15
2.3.1. Kolon Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi	15
2.3.2. Kolon Kanseri Etiyolojisi.....	17
2.3.2.1.Risk Faktörleri	17
2.3.2.2. Koruyucu Faktörler	20

2.3.3. Kolorektal Kanseri Kliniği	21
2.3.3.1. Belirti ve Bulgular.....	21
2.3.3.2. Tarama ve tanıda kullanılan yöntemler.....	22
2.3.4. Kolorektal Kanserde Prognoz.....	23
2.4. Pürin Metabolizması.....	25
2.4.1. Adenozin Deaminaz (ADA)	26
2.4.2. Ksantin Oksidaz (XO).....	27
2.4.2.1. XO ve Organizmadaki Rolü.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Gönüllü Seçimi	32
3.2. Dokuların Saklanması, Homojenat Oluşturulması ve Ekstre Hazırlanması	32
3.3. Deneilerde Kullanılan Gereçler	33
3.4. Tümörlü ve Tümörsüz Dokularda Ölçümü Yapılan Parametrelere Ait Metodlar	34
3.4.1. Lowry Yöntemi (Protein Miktarı Tayini)	34
3.4.2. ADA Aktivitesi Ölçüm Yöntemi.....	35
3.4.3. XO Aktivitesi Ölçüm Yöntemi	38
3.5. İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	51
ÖZET.....	52
SUMMARY	54
KAYNAKLAR.....	56
EKLER.....	70
Ek 1. Etik Kurul Onayı	70
Ek 2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	72

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAPC: ‘Attenué’ adenomatozis polipozis koli

ABC transporter: ATP bağlayıcı kaset taşıyıcı proteinler

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ADA: Adenozin deaminaz

ASR: Yaşa göre standardize edilmiş risk

BT: Bilgisayarlı tomografi

cagA: Sitotoksin bağlantılı gen

C. roseus: Catharantus roseus

CEA: Karsinoembriyonik antijen

COX2: Siklooksijenaz 2

CuSO₄5H₂O: Hidrate bakır sülfat

dk: Dakika

DNA: Deoksiribonükleik asit

DM: Diabetes mellitus

EPIC: Avrupa Prospektif Çalışma Enstitüsü

EUS: Endoskopik ultrasonografi

EDTA: Etilendiamintetraasetik asit

F: Faktör

Fe: Demir

FAP: Familial adenomatozis polipozis koli

GGKT: Gaitada gizli kan testi

GİS: Gastrointestinal sistem

gr: Gram

HLA: Human lenfosit antijen

HPLC: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi

HGPRT: Hipoksantin guanin fosforibozil transferaz

H₂O: Su

HCl: Hidroklorik asit

IARC: Uluslararası Kanser Araştırma Merkezi

IU: İnternasyonal ünite

LOO[•]: Lipit peroksil radikali

LOOH: Lipit hidroperoksit

Li₂SO₄: Lityum sülfat

mm: Milimetre

ml: Mililitre

mIU: Miliinternasyonal Ünite

mM: Milimolar

MRI: Magnetik Rezonans Görüntüleme

NAD: Nikotinamid adenin dinükleotid

NaOH: Sodyum hidroksit

Na₂MoO₄·2H₂O: Sodyum molibdat

Na₂WO₄·2H₂O: Sodyum tungstat

(NH₄)₂SO₄: Amonyum sülfat

OD: Optik dansite

Ort: Ortalama

O₂^{•-}: Süperoksit radikali

OH[•]: Hidroksil radikali

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

RNA: Ribonükleik asit

Sd: Standart sapma

T.C: Türkiye Cumhuriyeti

TRUS: Transrektal Ultrasonografi

TGF- β 1: Transforme edici büyüme faktörü beta 1

μ l: Mikrolitre

μ mol: Mikromol

VKİ: Vücut kitle indeksi

V.major: Vinca major

V.minor: Vinca minör

V. rosea: Vinca rosea

XDH: Ksantin dehidrogenaz

XO: Ksantin oksidaz

XOR: Ksantin oksidoredüktaz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Vinca major bitkisi görünümü	3
Şekil 2.2: Vinca rosea'dan oluşan çeşitli indol alkaloidleri.....	5
Şekil 2.3: Vinkristin ve vinblastinin kimyasal yapısı	6
Şekil 2.4: Türk erkeklerinde kolorektal kanser insidans ve mortaliteleri	16
Şekil 2.5: Türk kadınlarında kolorektal kanser insidans ve mortaliteleri	16
Şekil 2.6: Pürin yıkım basamakları.....	26
Şekil 2.7: Lipid peroksidasyonu basamakları.....	30
Şekil 3.1: Lowry protein kalibrasyon grafiği	35

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 3.1: Protein ölçüm yöntemi (Lowry Metodu) protokolü.....	35
Tablo 3.2: ADA aktivitesi ölçümü deney protokolü-1	36
Tablo 3.3: ADA aktivitesi ölçümü deney protokolü-2	37
Tablo 3.4: XO aktivitesi ölçümü deney protokolü	38
Tablo 4.1: Çalışmada mide ve kolon dokusunda ölçümü yapılan ADA aktiviteleri	40
Tablo 4.2: Normal doku ve tümör dokusunda ADA aktiviteleri (Vinca major ekstresi uygulanmamış).....	41
Tablo 4.3: Vinca major ekstresi kullanılan ve kullanılmayan mide ve kolon dokularında ADA aktiviteleri.....	42
Tablo 4.4: Mide ve kolon dokularındaki XO aktiviteleri.....	43
Tablo 4.5: Normal doku ve tümör dokusunda XO aktiviteleri (Vinca major ekstresi uygulanmamış).....	44
Tablo 4.6: Vinca major ekstresi kullanılan ve kullanılmayan mide ve kolon dokuların XO aktiviteleri	45

1. GİRİŞ

Bitkisel ajanlar, alternatif ve tamamlayıcı tıpta en çok kullanılan ürünlerdendir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen veriler diyetle alınan kırmızı üzümdeki resveratrol, soyadaki genistein ve zerdeçaldaki curcumin gibi bitkisel bileşenlerin kanseri önleyici özellikleri olduğunu göstermiştir (1).

Vinca Major (Cezayir menekşesi) Apocynaceae ailesinden bir bitkidir. Genel olarak Akdeniz bölgesinde Portekiz'den Türkiye'ye kadar yetişmektedir. Aynı zamanda Kuzey Afrika'da da yetişen bu bitki medikal olarak kullanılmaktadır. Bu bitki türü Vinca rosea'nın alt türüdür (2,3,4). Şimdilerde Catharantus roseus diye de bilinen Vinca rosea bitkisinden 100'den fazla terpen indol alkaloidi üretilmektedir. Bunlar Vinka alkaloidleri olarak adlandırılmaktadır. Vinka alkaloidlerinden en önemlileri antikanser etkili olan vinkristin ve vinblastin, antihipertansif etkiye sahip olan ajmalisin ve sedatif etkili olan serpenjindir (5,6).

Mide kanseri dünyada en sık görülen 4. kanser olup, mortaliteye baktığımızda ise 2. sırada yer almaktadır. Her yıl 930.000 yeni mide kanseri vakası saptanmakta ve yine her yıl mide kanserine bağlı 700.000 kişi hayatını kaybetmektedir (7). Yakın zamana kadar en ölümcül kanserlerden olan mide kanseri insidansı son yıllarda özellikle Japon ve batı toplumlarında dramatik olarak azalmıştır. Bu çarpıcı azalmanın nedeni olarak, kesin olmamakla birlikte, modern gıda saklama ve soğutma tekniklerinin geliştirilmesi gösterilmektedir. Meyve ve sebzelerin taze kullanılması da yine bir başka koruyucu yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Kolon kanseri ise 2008 Global Kanser Araştırma Derneği verilerine göre dünyada erkeklerde 3. ve kadınlarda 2. en sık görülen kanser olup, 1,2 milyonun üzerinde yeni vakadan yaklaşık 608.700 kişinin ölümü ile sonuçlanan, mortalitesi son derece yüksek bir kanserdir. Kolorektal kanser insidansları ülkeler arasında yaklaşık 10 kata kadar değişmekle birlikte en yüksek insidans hızları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da iken, en düşük insidans hızları dünya genelinde Afrika ile Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır (9). Bu farklılıklar o ülkelerde yaşayan

insanların genetik özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi çevresel faktörlerle de açıklanabilir (9).

Çalışmamızda fitoterapide bir çok kullanımı olan Vinca major'un etkisi araştırılmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvuran ve opere olan 20 mide kanserli ve 11 kolon kanserli hastanın aydınlatılmış onamı alınarak kanserli dokuları ve bunlara komşu normal dokuları alınmıştır. Bu dokularla hazırlanan homojenatlarda ise bir gruba homojenata eşit hacimde distile su eklenerek kontrol grubu hazırlanmıştır. Diğer grupta ise homojenata eşit hacimde Vinca major ekstresi kullanılmıştır.

Bu çalışmada amaç, Vinca major'un DNA metabolizmasında ve hücre proliferasyonunda rolü olan enzimler üzerindeki etkisi gözlenerek, olası antikanser mekanizması varsa aydınlatmaktır.

Bu yüzden homojenatlar ve ekstre gruplarında normal kolon dokusu, tümörlü kolon dokusu, normal mide dokusu ve tümörlü mide dokusunda Vinca major ekstre kullanılan grupta ve distile suyla hazırlanan kontrol grubunda protein miktarı, ADA ve XO enzim aktiviteleri ölçümleri yapıp, istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Vinca Major

2.1.1. Vinca Major'un Yapısı

Vinca rosea, Apocynaceae ailesinden bir bitki türü olup yapraklarına göre Vinca major ve Vinca minör şeklinde temel olarak ikiye ayrılmaktadır. Vinca rosea, *Catharanthus roseus* olarak da bilinmektedir. V. major yaklaşık 2-3 cm uzunluğunda koyu yeşil yaprakları ve 0,5-2 cm uzunluğunda sapa sahip bir bitkidir. Her bir yaprağın dalları ve bitkinin sapı arasında düzenli çiçeklere sahiptir. Bu tür Vinca minörle çok benzer özelliklere sahip olup yaprakları daha geniş yapıdadır. Çiçek boyları hemen hemen aynıdır. V. rosea koyu yeşil yaprakları Cezayir menekşesi rengi çiçekleri ile diğer türlerden ayrılabilir (2).



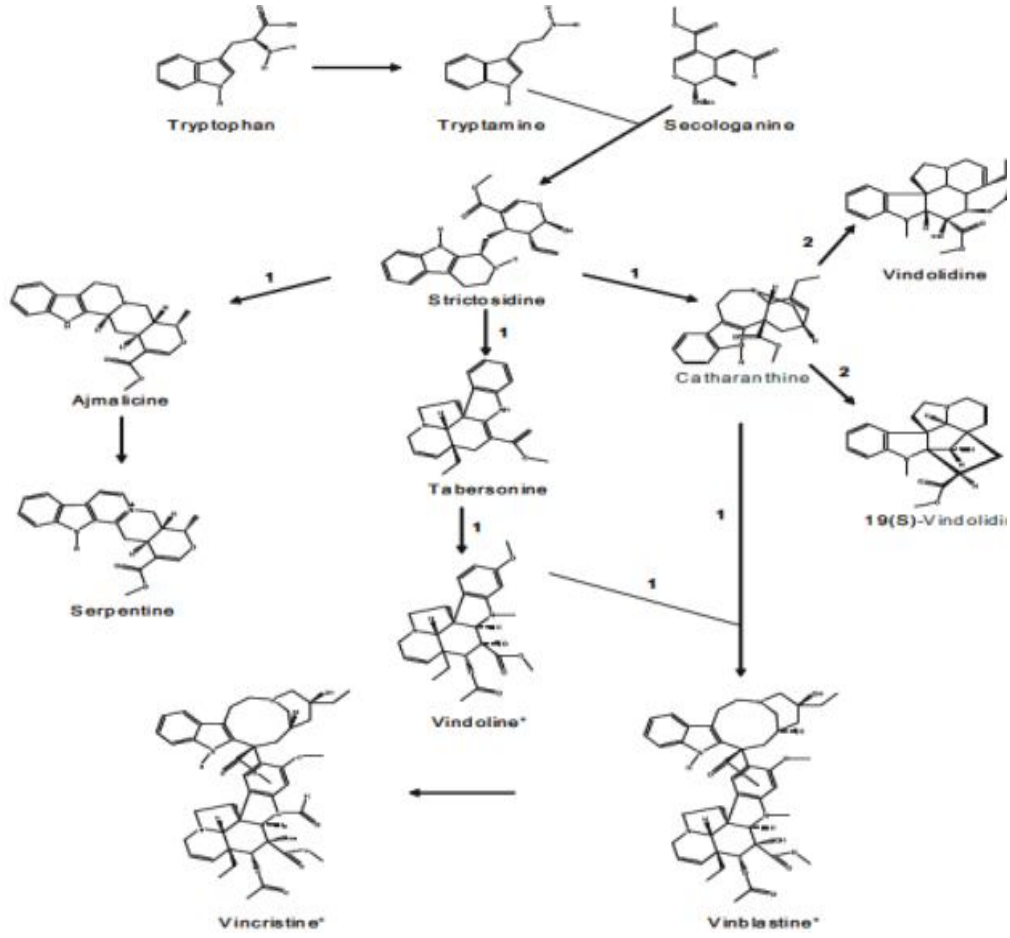
Şekil 2.1: Vinca major bitkisi görünümü. Koyu yeşil yapraklara ve Cezayir menekşesi rengi çiçeklere sahip bir bitkidir. Stearn, (1973)'den alınmıştır.

Vinca major zor kış şartlarına ve kuru sıcak havaya karşı dayanıksız olup genel olarak nemli bölgelerde bulunmaktadır. Genel olarak Akdeniz bölgesinde Potekiz'den Türkiye'ye kadar bulunmaktadır. Ayrıca Kuzey Afrika'da da yetişen ve medikal olarak kullanılan bir bitki türüdür (3,4).

2.1.2. Vinca Major'un Medikal Kullanımı

Vinca rosea (Catharantus roseus) Madagaskar *periwinkle* ya da Cezayir menekşesi olarak bilinen Apocynaceae ailesine ait bu bitki türünün milattan önce 2. yüzyıla kadar uzanan bir tarihi vardır. V. rosea yaprakları 1910'lu yıllardan itibaren medikal olarak kanama kontrolü, yara yeri iyileşmesi gibi durumlarda kullanılmış olup, diş ağrısı için de gargara şeklinde kullanılmıştır (10).

Şimdilerde Catharantus roseus diye de bilinen Vinca rosea bitkisinden 100'den fazla terpen indol alkaloidi üretilmektedir. Bunlar Vinka alkaloidleri olarak adlandırılmaktadır. Vinka alkaloidlerinden en önemlileri antikanser etkili olan vinkristin ve vinblastin, antihipertansif etkiye sahip olan ajmalisin ve sedatif etkili olan serpenjindir (5,6).



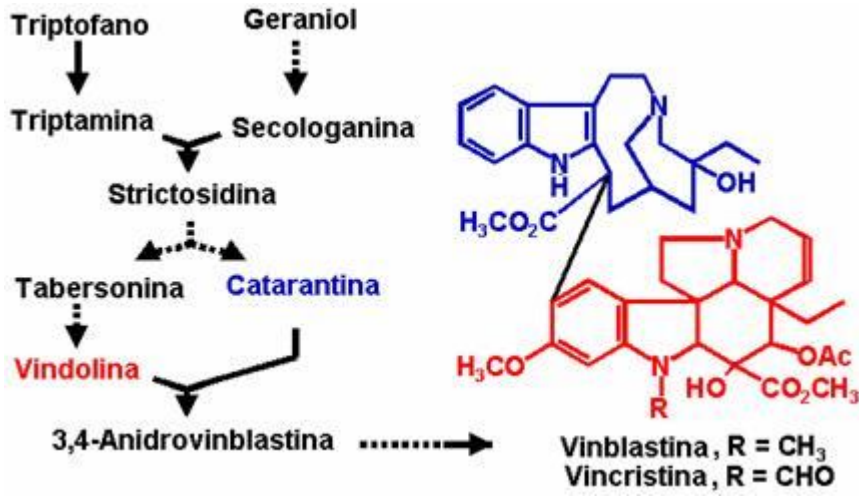
Şekil. 2.2: *Vinca rosea*'dan oluşan çeşitli indol alkaloidleri. Vinkristin, Vinblastin, Serpenjin ve Ajmalasin bunlardan bazılarıdır. Van Der Heijden ve ark. (5)'dan alınmıştır.

Batı Hindistan'da ve Filipinler'de oral hipoglisemik ajan olarak ve diyabetik komplikasyonlarda bu bitkinin kullanımı mevcuttur (11,12). Yapılan hayvan çalışmalarında *C. roseus* taze yaprak suyunun alloksan ile diyabet oluşturulmuş tavşanlarda kan şekerini azalttığı bildirilmiştir. *C. roseus* dalları ve yapraklarının streptozotisin ile indüklenmiş diyabetik ratlarda da hipoglisemik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir (13,14).

2.1.3. Vinka Alkaloidleri

2.1.3.1. Vinka Alkaloidlerinin Kimyasal Yapısı

Vinka alkaloidleri vindolin halkası ve katarantin halkası arasında karbon karbon bağıyla oluşan asimetrik dimerik yapı oluşturan genel bir kimyasal yapısı vardır. Bu şekilde vinkristin ve vinblastin üretilebilir. Vindezin, vinorelbin ve vinpocetin ise semisentetik türevlerdir (15).



Şekil 2.3: Vinkristin ve vinblastinin kimyasal yapısı. Noble RL (15)'den alınmıştır.

2.1.3.2. Vinka Alkaloidlerinin Etki Mekanizması

Birçok hastalıkta kullanılan *Vinca rosea* (*Catharantus roseus*) bitkisi temel olarak kanser kemoterapisinde kullanılan bir ajandır. Vinka alkaloidleri taksan grubu antineoplastikler gibi mitozun M fazında etki göstermektedir. Bu yüzden döneme özgü ilaçlar grubunda adlandırılmaktadır. Antimitotik ajanlar içerisinde değerlendirilen vinka alkaloidlerinin temel etkileri mitoz bölünmenin M fazında mitoz iğciklerinin oluşmasının engellenmesi yoluyla olmaktadır. Tübülün proteininin polimerizasyonunu inhibe ederek mikrotübüllerin depolimerizasyonuna sebep olmaktadır. Bu sayede kromozomlar hücre içinde dağılır. Başka bir bitkisel antkanser ajan olan paklitaksel ise (*taxus baccata* bitkisinden üretilmektedir) tübülün

protein polimerizasyonunu stimüle ederek etki göstermekte ve mikrotübül oluşumunu artırmaktadır. Bu şekilde fonksiyonel olmayan mikrotübül sentezi olmaktadır (16,17).

Vinka alkaloidleri mikrotübüllere bağlanarak mitotik bloğa yol açmaktadır, aynı zamanda apoptozda da rol almaktadır. Vinkristin ve bununla bağlantılı semisentetik türevlerinin tübülün proteinlerinde oluşturduğu inhibisyon neticesinde mikrotübüller destabilize hale gelmektedir. Hücrelerin vinka alkaloidlerine maruz kalması ise p53 ve cdk1A üretimi ile sonuçlanmakta, aynı zamanda protein kinaz aktivitelerinde de hızlı değişikliklere yol açmaktadır. Protein kinazlar ise fosforilasyon yoluyla direkt ve indirekt olarak bcl-2 inaktivasyonunu sağlamaktadır. Bcl2 fosforilasyonunu takiben bax genininde heterodimerik yapı oluşturma yeteneği kaybolmaktadır. Bcl2 fonksiyonlarının azalıp p53 ve p21'deki yükselmeler apoptozu artırmaktadır. Vinka alkaloidleri aynı zamanda apoptozda rol alan kaspaz-2 , kaspaz-3 ve kaspaz-8'i de aktive ederek apoptoza katkıda bulunmaktadır (18,19).

2.1.3.3. Vinka Alkaloidlerinin Metabolizması

Vinka alkaloidleri geniş bir dağılım hacmine, hızlı total plazma klirensine ve uzun bir yarı ömre sahiptir. Enjeksiyon sonrası karaciğerde metabolize edilir. Doz ayarlaması yapmak gerektiğinde karaciğer fonksiyon testleri kontrol edilmelidir. Temel olarak gayta ile atılım gösteren vinka alkaloidleri farmakokinetik açıdan bakıldığında doz ve zaman, kişiler arası ufak değişiklikler gösterebilir. Vinka alkaloidleri ile ilgili çalışmaların sayısı muhtemelen uygulanan düşük dozlarda analitik ölçüm yapımının zorluğu nedeni ile diğer antikanser ilaçlardan daha azdır (20).

2.1.3.4. Vinka Alkaloidlerinin Toksisitesi

Vinka alkaloidlerinin temel toksik etkisi trombosit sayısını düşürmesidir. Bunun sebebi trombositlerin bol miktarda tübülüne sahip olmasıdır.

Bunun yanı sıra;

- Hematolojik
- Nörolojik
- Gastrointestinal
- Endokrin
- Dermatolojik
- Kardiyovasküler
- Pulmoner toksik etkiler de gözlenir.

Ayrıca vinka alkaloidleri el ve ayak parmaklarında karıncalanma, kabızlık, kas güçsüzlüğü enjeksiyon yerinde ağrı gibi yan etkilere de neden olabilir. Bunun yanı sıra geçici saç kaybı ve kemik iliği baskılanması da vinka alkaloidlerinin yan etkileri arasındadır (20).

2.1.3.5 Vinka Alkaloidlerinin Moleküler Farmakokinetiği

Vinka alkaloidleri için direnç meknizmaları genel olarak tübülün molekülündeki değişiklikler ve tübülün proteininin ekspresyonuna bağlı gelişmektedir. ABC transporter proteinleri de vinka alkaloidlerinin direncinde rol oynar. Tümör direnci, kistik fibrozis, bakteriyel çoklu-ilaç direnci ve insanda görülen bir dizi kalıtsal hastalıkla ilişkileri olduğu bulunan ABC-taşıyıcılar, ATP hidrolizinden sağladıkları enerjii değişik maddelerin hücre membranlarından geçişini sağlamak üzere kullanılırlar. Ökaryotlardaki esas işlevleri molekülleri plazma membranının dışına veya endoplazmik retikulum, mitokondri ve benzeri membrana bağlı organellerin içine taşımaktır. ABC taşıyıcılar çoklu-ilaç direnci gelişmesinde temel bir rol oynarlar (21).

2.2. Mide Kanseri

2.2.1. Mide Kanseri Tarihçesi

Dr. Cruveilhier, 1835 yılında midenin selim ve habis tümörlerini tanımlayınca kadar, mide kanseri ile ilgili ciddi bir bilgiye rastlanmamaktadır. 1881 yılında Viyanalı cerrah Theodor Billroth mide kanserli hastasına subtotal gastrektomi rezeksiyonu ve gastroduodenostomi ameliyatını ilk kez başarıyla yaptı (22,23).

Türk Cerrahlardan M. Kemal Öke 1925 yılında pilor tümörü için gastrektomi olgusunu yayınladı. Mide kanserinin makroskopik sınıflandırılması ilk olarak Borrmann tarafından 1926 yılında yapıldı ve halen bu sınıflandırma kullanılmaktadır (24,25).

2.2.2. Mide Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi

Mide kanseri dünyada en sık görülen 4. kanser olup, mortaliteye baktığımızda ise 2. sırada yer almaktadır. Her yıl 930.000 yeni mide kanseri vakası saptanmakta ve yine her yıl mide kanserine bağlı 700.000 kişi hayatını kaybetmektedir (7). Yakın zamana kadar en ölümcül kanserlerden olan mide kanseri insidansı son yıllarda özellikle Japon ve batı toplumlarında dramatik olarak azalmıştır. Bu çarpıcı azalmanın nedeni kesin olmamakla birlikte modern gıda saklama ve soğutma tekniklerinin geliştirilmesi olarak gösterilmektedir. Meyve ve sebzelerin taze kullanılması da yine bir başka koruyucu yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (8).

Farklı coğrafi bölgelerde geniş bir insidans dağılımı gösteren mide kanserinin yaşa göre standardize edilmiş (ASR) risk sınıflaması yapıldığında Japonya, Kore, Çin, Brezilya, Şili, Kostarika gibi ülkelerde 100.000'de 20'nin üzerinde oranla yüksek riske sahip olduğu, 100.000'de 10-20 risk faktörü ile İtalya, İngiltere, Almanya, Hollanda ve Türkiye gibi ülkelerin orta derecede riske sahip olduğu, Amerika, Kanada, İsveç, Danimarka, Mısır ve Hindistan gibi ülkelerin ise 100.000'de 10'un altı risk ile düşük derecede riske sahip alanlar olduğu görülmektedir (26).

Ülkemizde ise erkeklerde her yıl 100.000'de 9.6, kadınlarda ise 100.000'de 5.7 olgunun mide kanseri olması beklenmektedir. Bu anlamda her yıl 130 bin civarında yeni olgunun görülmesi beklenmektedir (27). Türkiye'de mide kanseri tüm kanserler içinde erkeklerde ve kadınlarda 2. en sık görülen kanserdir. Mide kanseri, kansere bağlı ölümlerde ülkemizde erkeklerde 2. kadınlarda ise 3. sırada yer almaktadır. Türkiye'de saptanan kanserlerin erkeklerde % 7.4,'ü kadınlarda % 6'sı mide kanseridir. Türkiye'de mide kanserinden ölüm oranı erkeklerde 4.3/100.000, kadınlarda 2.5/100.000 dir (28).

2.2.3. Mide Kanseri Risk Faktörleri

H. Piloni enfeksiyonu: 1994'te IARC (International Agency for Research on Cancer) adlı çalışma grubu H. pilori'yi gastrik kanserin primer risk faktörlerinden olarak tanımladı (29). H. pilori'nin mide kanseri riskini artırdığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (30). H. pilori'nin çeşitli virulans faktörleri kanser gelişimde rol oynamaktadır. Bunlardan birisi CagA olup gastrik kanser olgularının % 60-70'inde saptanmıştır (31). Bir başka toksisite edici ajan ise VacA dır. İran'da yapılan çalışmada VacA'nın kanser riskini artırdığını, fakat başka bir antijenik determinant olan Dup A'nın kanserle ilişkili olmadığı belirtilmektedir (32-34).

Atrofik gastrit: Mide kanserinin özellikle intestinal tipi için iyi bilinen risk fatörlerinden birisi olan atofik gastrit mide mukozasındaki kronik inflamasyon sonucu glandların kaybıyla ilerleyen bir durumdur. Kronik atrofik gastrit önce intestinal metaplaziye daha sonrada displaziye yol açarak mide kanseri etiyojisinde karşımıza çıkmaktadır. İntestinal metaplazide gastrik kolumnar epitel, intestinal tip epitel morfolojisi göstermektedir. Gerek atrofik gastrit, gerekse intestinal metaplazi ikisi de mide kanserinin artan riski için tartışmasız risk faktörleri olarak ele alınmaktadır (35-37).

Sigara içme: Sigara içenlerde mide kanseri riski sigara içmeyenlere kıyasla 2 kat daha fazla saptanmıştır (38). Avrupa Prospektif Çalışma Enstitüsü (EPIC)

çalışmasına göre mide kanserlilerde sigara içenlerde tahmini risk % 18 olarak hesaplanmıştır (39).

Tuz ve tuzlu yiyecekler: Yüksek miktarda diyetle tuz alımı da mide kanseri için risk faktörlerindedir. Ekolojik, vaka kontrol ve kohort çalışmalarından elde edilen önemli veriler sonucu bazı geleneksel tütsülenmiş ve tuzlanmış yiyeceklerin alımının güçlü bir şekilde kanserle ilişkili olduğu saptanmıştır (40). 24 ülkede median idrar sodyum düzeylerine göre yapılan ekolojik çalışmada yüksek tuz miktarının mide kanseri için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (41). Karsinogenezin altında yatan mekanizma tam olarak açıklanamamıştır. Hayvan çalışmalarında histolojik kesitlerde tuzun yüksek miktarda alımı ile paryetal hücre kaybı, intestinal metaplazi ve gastrik epitel hiperplazisi gösterilmiştir (42,43). H. pilori ile infekte epitelyal hücrelerde tuzun oluşturduğu hiperosmotik stresin IL-1 beta indüksiyonu yaparak kanser riskinin artışına katkıda bulunduğu da rapor edilmektedir (44). Yapılan bir çalışmada yüksek miktarda tuzun sinerjistik bir etkiyle mide mukozasında indüklenebilir nitrik oksit seviyesini ve siklooksijenaz 2 (COX2) seviyesini artırdığı gösterilmiştir (45).

Mide kanserinin oluşmasında neden olduğu düşünülen diğer iki madde nitrit ve nitratlardır. Nitratlar kurutulmuş tahıllarda ve gıda koruyucularında bulunmaktadır. Nitritler gıdalar ile alınmakla birlikte genellikle nitratlardan oluşmaktadır. Nitritler amin ve amidler ile birleşerek nitrozamin ve nitrozamidleri meydana getirirler. Bu maddelerin artışının hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (46).

Bu maddelerin hayvanlarda kanserojen olduğu gösterilmiştir. Midenin hipo veya aklorhidri durumunda nitrit yapan bakterilerde artış olduğu gözlenmiştir. Kömür madeni işçileri, kauçuk ve asbest ile yakın temas çalışanlarında mide kanseri insidansında normal popülasyona göre çok küçük bir artış olduğu bildirilmiştir (47). C vitamini, reaktif oksijen metabolitlerini süpürücü etki gösterir ve böylece oksidatif DNA hasarını azaltır (48). Soyalı gıdalar ile beslenmenin de mide kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Genetik faktörlerin de mide kanserindeki rolü araştırılmıştır. Mide kanseri kan grubu A olanlarda sık olduğu gözlenmiştir (49,50).

2.2.4. Mide Kanseri Kliniği

2.2.4.1. Belirti ve Bulgular

Gastrik adenokanserler hastalığın erken döneminde özgün belirtiler göstermezler. Hastalar genelde hafif epigastrik rahatsızlık veya hazımsızlığı kansere yormadıklarından önemsemezler ve tanı incelemesinden önce benign hastalık bulgusuyla 6-12 hafta tedavi alırlar. Hızlı kilo kaybı, iştahsızlık ve kusma genelde ilerlemiş hastalığın belirtisidir. Bu özellikler basitçe kısmen tıkaçıcı (mekanik veya fizyolojik) bir lezyonun varlığına bağlıdır. Epigastrik ağrı benign ülser ağrısına benzer ve yemekle azalır, ancak anjinayı taklit edebilir. Disfaji genelde kardiya veya gastroözofageal bileşke tümörlerine bağlıdır. Antral tümörler mide çıkışındaki tıkanmaya bağlı belirtilere neden olabilir. Nadir de olsa, transvers kolonu tutan büyük tümörler kolon obstrüksiyonu ile başvurabilir. Hastaların % 30 kadarında fizik muayenede kitle ele gelebilir. Hastaların % 10'u bir ya da iki metastatik hastalık bulgusu gösterebilir. En sık görülen uzak metastaz bulguları ele gelen supraklaviküler lenf nodu (Virchow nodu), sol aksiler lenf nodu (Irish nodülü), rektal muayenede ele gelen kitle (Blummer shelf), periumblikal kitle (Sister Mary Joseph nodülü), over veya pelvisde palpabl kitle (Krukenberg tümörü), asit veya karaciğerde kitledir. En çok görülen hematojen yayılım bölgesi karaciğerdir, ayrıca tümör sıklıkla periton boşluğu yüzeyine doğrudan yayılabilir. Gastrointestinal kanama genellikle okülttür, ender olarak masif halde görülebilir. İleri evre mide kanserli olgularda ender de olsa paraneoplastik sendrom benzeri klinik tablo ortaya çıkabilir. Dermatomiyozit, akantozis nigrikans, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve arteriyel veya venöz tromboza neden olan kronik intravasküler koagülopati (Trousseau's Sendromu) görülebilir (51,52).

2.2.4.2. Tanısal Çalışmalar

1) Üst Gastrointestinal Sistem (GİS) Endoskopisi ve Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Tümörün büyüklüğü, tipi, obstrüksiyona yol açıp açmadığını belirlemek için üst GİS endoskopisi yapılır. Bazı seçilmiş hastalarda özofagogastroskopi, lazer

ablasyon, stentleme, dilatasyon gibi palyatif işlemlerde kullanılabilir. Tümörün invazyon derinliği evre ve prognozla direkt ilişkilidir. EUS ile tümörün invazyon derinliği net olarak ortaya konabilir. EUS tümör ile fibrotik doku arasında ayrımı net yapamadığından bu bir dezavantajdır. EUS ile evreleme oranları % 75 civarındadır (53).

2) Bilgisayarlı Tomografi (BT): Yeni tanı almış tüm mide kanserlerinde abdominopelvik BT şarttır. Gereksiz laparatomilerin engellenmesinde faydalıdır. Uzak metastaz ve asit saptanmasında rolü tartışılmazdır. Üst mide kanserlerinde göğüs BT önem kazanır. BT'nin de kısıtlı olduğu durumlar vardır ve özellikle 5 mm'nin altındaki metastazları saptanmada etkinliği azdır. Erken evre mide kanseri tespitinde BT'nin yeri yoktur. Helikal BT ile % 66-77'lere varan oranda evreleme imkanı doğmuştur. Lenf nodu tutulumunu belirlemedeki oranı % 25-86 arasındadır (53).

3) Laparoskopi ve Laparoskopik Ultrason: BT'nin etkisiz kaldığı durumlarda laparoskopi evrelemede tamamlayıcı rol oynar. Laparoskopi esnasında tüm peritoneal yüzey ve karaciğer gözlemlenir. Nodal evreleme her hasta için şart olmamakla beraber yapılacaksa küçük omentumun açılması gerekliliği doğar. Periton ve KC'de metastazı saptanan hastaların ortalama yaşam süresi 3-9 ay arasındadır. Bu hastaların palyatif rezeksiyondan fayda görmeleri olası görülmemektedir. Laparoskopinin diğer bir kullanım alanı da irrezektabl görülen hastaları neoadjuvan tedavi sonrası operabilitesinin saptanmasıdır. M.D. Anderson Kanser Merkezi BT ile saptanamayan metastazların % 23-37 ek getiri ile laparoskopik evrelemelerde saptandığını belirtmiştir. Bu hastaların % 2'sinden azı laparotomiye gitmektedir. Bu veriler doğrultusunda ABD Kanser Birliği lokorejyonel mide kanserli hastalarda operasyon öncesinde laparoskopik evrelemeyi önermiştir. Laparoskopik ultrason, ek teknik teçhizat ve cerrahi deneyim gerektirdiğinden ve henüz tek başına helikal BT ve laparoskopi üzerine etkinliği tespit edilmediğinden, rutin uygulanmamaktadır (53).

4) Peritoneal Sitoloji: Periton sıvısının analizi ile gizli 'karsinomatozis peritonei' hali tespit edilebilir. Bu yüzden bazı ekoller preop dönemde periton sıvısını analiz eder. Pek çok seride pozitif peritoneal sitolojisi olan hastanın prognozunun büyük metastazları olan hastalarla eş olduğu (3-9 ay) saptanmıştır. Bazı ekoller pozitif sitolojinin inoperabilite kriteri olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmuştur. Bazı ekoller ise bu tarz hastaların neoadjuvan tedaviye gitmesi ve sonrasında tekrar değerlendirmeye tabi tutulması gerektiğini savunmuştur (53).

5) Lenfatik Haritalama: Lenfatik disseksiyonun prognoz üstüne olan etkinliği tespit edildikten sonra sentinel lenf nodu çalışmaları hız kazanmıştır. Ancak melanom ve meme kanserlerinin tersine atlayıcı (skip) metastazların mide kanserinde % 15'ler oranına çıkması bu çalışmaları etkisiz kılmıştır (53).

6) Diğer Çalışmalar: Florodeoksiglukoz üzerine metabolik etkinlik üzerinden çalışan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) çalışmaları mide kanserinde evreleme aracı olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu teknik ile BT'de saptanamayan özellikle abdomen dışı metastazlar ve neoadjuvan tedavinin etkinliği saptanabilir. PET'in en önemli dezavantajı pahalı bir yöntem olmasıdır. Ek olarak PET'in diğer evreleme araçlarına bir üstünlüğü tespit edilememiştir.

Mide kanserli hastaların sadece % 30'unda karsinoembriyonik antijen (CEA) yüksekliği izlenir. Erken evre mide kanserlerinde genelde CEA normal seviyelerde olduğundan bir tarama aracı olarak kullanılmamaktadır. Ancak CEA'nın nüks tümörlerde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede etkinliği ispatlanmıştır (53).

2.2.5. Mide Kanserinde Prognoz

Mide kanseri, yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren batı toplumlarında rezektabilite oranlarının artmasına ve insidansının azalmasına rağmen, halen kansere bağlı ölümlerin önemli nedenlerindedir. Postoperatif mortalite oranlarının % 14'ten % 6'ya düşmesine rağmen özellikle batı ülkelerinde prognoz kötüdür.

Kötü yaşam süreleri, teşhiste gecikme, lokal ve bölgesel nüksle ilişkilidir. Erken mide kanserleri ve Japonya'dan gelen sonuçlar hariç tutulursa 5 yıllık yaşam süresi % 25-40'dır (36). Yaşam süresi kötü olmakla birlikte mide kanserli olgularda tedavi sonrası yaşam süresi ile ilişkili çok sayıda faktör vardır. Yaşam süresinde belirgin bir düzelmenin olmamasının nedeni ise hastaların büyük çoğunluğunun geç dönemde (evre III ve evre IV) teşhis edilmesidir (54,55).

2.3. Kolon Kanseri

2.3.1. Kolon Kanseri İnsidans ve Epidemiyolojisi

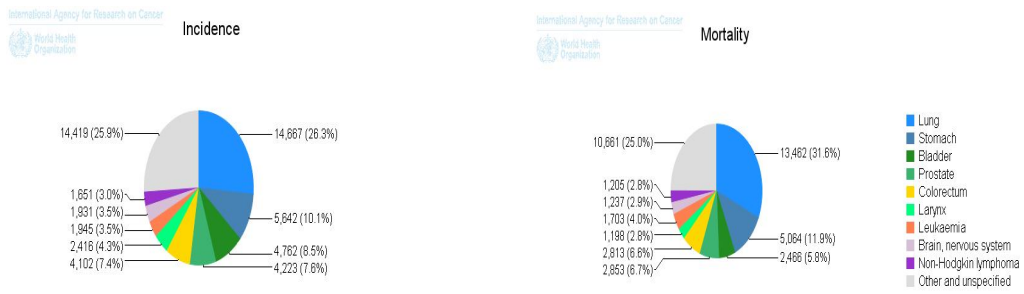
Kolon kanseri 2008 global kanser araştırma derneği verilerine göre erkeklerde 3. ve kadınlarda 2. en sık görülen kanser olup 1,2 milyonun üzerinde yeni vakadan yaklaşık 608.700'ü ile sonuçlanan son derece öldürücü bir kanserdir. Kolorektal kanser insidansları ülkeler arasında yaklaşık 10 kata kadar değişmekle birlikte en yüksek insidans hızları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'da iken, en düşük insidans hızları dünya genelinde Afrika ile Güney-Orta Asya'da bulunmaktadır. Bu farklılıklar o ülkelerde yaşayan insanların genetik özelliklerinden kaynaklanabileceği gibi çevresel faktörlerle de açıklanabilir (9).

Yapılan bir araştırmada düşük sosyoekonomik düzeyin de % 30 kolorektal kanser riskini artırdığı gösterilmiştir (56). Yine düşük sosyoekonomik düzeyin erken kolorektal kanser tarama oranlarını azalttığı için de kanser riskini artırdığı söylenebilir (57).

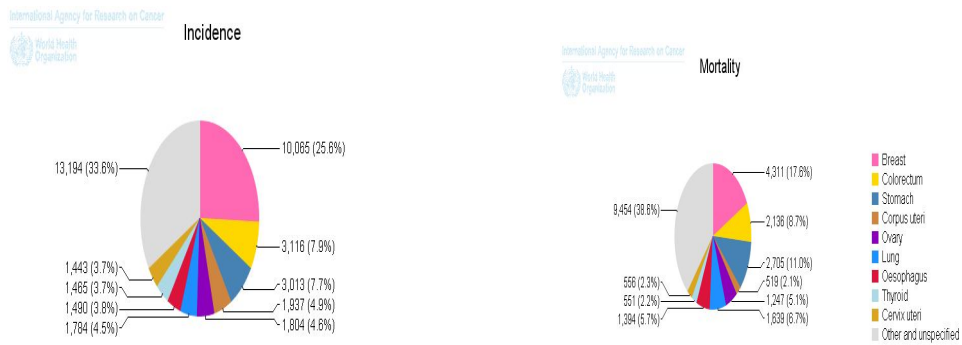
T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı'nın yaptığı istatistiklere göre ülkemizde kolorektal kanser, akciğer kanseri ve meme kanserini takiben 3. sırada yer almaktadır. Görülme sıklığı % 7.7 dir. Hastaların % 59'u erkek, % 41'i kadındır. Erkek/Kadın oranı 1.44'dür. Erkeklerde kolorektal kanser, akciğer ve mide kanserinden sonra 3. sırada yer alırken, kadınlarda meme, deri, mide ve over kanserini takiben 5. sırada yer almaktadır. Multifaktöryel nedenlerle gelişen kolorektal kanserlerin tanı konma yaşı ortalama 62'dir. Kolorektal kanserler için

hastalığa yakalanma yaşı 50-75 yaş arasında değişir. Yaş ilerledikçe kolorektal kanser gelişme riski artar (58).

IARC 2008 verilerine bakıldığında ise ülkemizde kolorektal kanser erkeklerde insidans ve mortalite 5. kadınlarda ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada olduğu görülecektir (59,60).



Şekil 2.4: Türk erkeklerinde kolorektal kanser insidans ve mortaliteleri. IARC 2008 (59).



Şekil 2.5: Türk kadınlarda kolorektal kanser insidans ve mortaliteleri. IARC 2008 (60).

1980'lerin ortalarından itibaren dünyanın birçok yerinde kolorektal kansere bağlı ölümlerde dramatik bir şekilde azalma tespit edilmekte ve bu azalmanın nedenleri de kolon poliplerinin kolonoskopi esnasında tanınması, erken tanı yöntemleri ve daha etkili kemoterapi yöntemlerinin geliştirilmesi ile açıklanabilir (61- 63).

2.3.2. Kolon Kanseri Etiyolojisi

2.3.2.1. Risk Faktörleri

Kolorektal kanserlerde çevresel ve genetik risk faktörleri bulunmaktadır. Genetik duyarlılık riski en çok artıran nedenlerden olmasına rağmen kolorektal kanser sıklığına bakıldığında sporadik kanserlerin familial kanserlere oranla daha fazla olduğu gözlenmektedir. Risk faktörleri de kendi arasında kolorektal kanser için tarama önerilenler ya da önerilmeyenler şeklinde ayrılabilir (64).

Kolorektal kanserde olası risk faktörleri şunlardır:

1) Mutlaka kolorektal kanser taraması yapılması gereken risk faktörleri: Herediter kolorektal sendromlar, ailede kolon kanseri hikayesi, sporadik kolon polipleri (adenomatoz polipler), inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi risk faktörüne dahil olan kişilerin mutlaka kolorektal kanser açısından tarama yaptırmaları gerekmektedir.

2) Kolorektal kanser taraması önerilen risk faktörleri: Siyah ırk, akromegali ve renal transplantasyon.

3) Herhangi bir tarama önerisi bulunmayan risk faktörleri: Diabetes Mellitus ve insülin rezistansı, androjen kullanımı, alkol, obezite, kolesistektomi gibi faktörlerdir.

Herediter kolorektal sendromlardan başlıcaları FAP (Familial adenomatozis polipozis koli) ve varyantları olan Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, total kolorektal kanserli hastaların % 1'inden azını oluşturmaktadır. Tipik olarak FAP

çocukluk çağında 100'lerce poliple başlar ve ilerleyen yaşlarla birlikte tedavi edilmemiş vakalarda 45 yaşında yaklaşık % 90 oranında kanserleşir. Yine FAP'ın bir başka formunda ise polip sayısı daha az olup, daha geç kanserleşme meydana gelmektedir (yaklaşık 54 yaş civarı). Bu duruma da AAPC (Attenuated adenomatous polyposis coli) denmektedir. FAP ve AAPC 5. kromozomda lokalize olan APC gen mutasyonu ile meydana gelmektedir. Fakat aynı genin farklı bölgelerinde meydana gelen bu mutasyon oluşan klinik durumların farklılık göstermesine neden olmaktadır (65).

Lynch Sendromu, FAP'dan daha yaygın görülen ve tüm kolon adenokanserlerin % 3-5'ini oluşturan otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Lynch Sendromu mismatch repair geni olarak tatif edilen hMLH1, hMSH2, hMSH6, veya PMS2. genlerinde meydana gelen defektlerle ortaya çıkar (66).

HNPCC olarak da bilinen (Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer) Lynch Sendromu herhangi bir polip olmaksızın ortaya çıkan ve daha çok sağ kolonu tutan kolorektal kanserle karakterizedir. Ortalama tanı konma yaşı 48 olan bu kanserde bazen 20'li yaşlarda da tanı alan hastalar vardır (67). Lynch Sendromu'nda kolon kanseri dışında endometrium, over, mide, renal pelvis ve üreter kanserleri de görülebilmektedir (68). Adenom eğer 1 cm'den büyükse ve histolojik olarak villöz ya da tubulovillöz bir yapıya sahip ise 3.5 - 6.5 kat risk artışı saptanmaktadır. 1 cm altı ve tübüler yapıdaki adenomlarda ise önemli bir risk artışı yoktur (69).

Aile hikayesi de yine önemli bir risk faktörüdür. Bir tane birinci derece akrabasında kolon kanseri olan kişiler gen popülasyona göre 2 kat daha fazla risk altındadır. Eğer iki tane birinci derecede akrabada kolon kanseri bulunursa risk daha da fazla artar. Aile üyelerinde adenomatoz polip, adenom veya kanser saptanan bu bireylerde 40 yaş altında kolonoskopi mutlaka yapılmalıdır (70-73).

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından özellikle uzun süreli ülseratif kolitte risk artışı saptanmıştır. 10 yıldan uzun süreli ülseratif kolit hastalarında kanser riski her yıl % 2 artmaktadır. Ayrıca Crohn Hastalığı'nda da ülseratif kolit kadar yeterli veri

olmamasına rağmen özellikle kolon mukozasının 3'te 1'inden fazlası tutulmuşsa kolon kanseri riski artmaktadır (74,75).

Siyahi bireylerde kolon kanseri riski beyaz ırktan olan kişilere göre daha fazladır. Yapılan bir araştırmada bu risk % 20 olarak belirtilmiştir. Ayrıca kolon kanserine yakalanma yaşı da daha erken olarak belirtilmektedir (76). Akromegali de kolonik adenom ve kolon kanseri riskini artırmaktadır. Akromegali hastalarında oluşan kanserler daha çok proksimal kolon ve splenik fleksura bölgesinde meydana gelmekte ve multiple adenom şeklinde bir histopatolojik yapıya sahip olmaktadır (77,78).

Diabetes mellitus (DM) ve insulin rezistansı da kolon kanseri riskini artırmaktadır. Bu durumun olası mekanizması insülinin kolondaki mukoza ve tümör hücrelerindeki büyüme faktörlerini etkilemesidir (79-81). 14.916 erkek üzerinde yapılan kohort çalışmasında insulin-like growth faktör (IGF-I) ve IGF binding protein-3 (IGFBP-3) plazma konsantrasyonlarının kolon kanser ile ilişkili olarak belirtilmiş. IGF-1 seviyesi yüksek olanlar IGF-1 seviyesi düşük olanlarla kıyaslandığında relatif risk 2.51 olarak bulunmuş (82), ayrıca IGF-1 seviyelerinden bağımsız c-peptid ve kolon kanseri arasında da ilişkiyi gösteren bir çalışma mevcuttur (83).

Alkol: Birkaç çalışmada alkol ve kolorektal kanser arasında ilişki tespit edilmiştir. Fakat alkol kullanımı kolon kanseri taramasını gerektiren bir risk faktörü değildir (84-86).

Obezitede ise yapılan 2 büyük kohort çalışmasında obez kişilerde kolon kanseri riskinin normal vücut ağırlığı olan (VKİ:18.5-24.9 arası) kişilerden 1.5 kat daha fazla olduğu gösterilmektedir (87,88). Sigara, saplı, adenomatöz ve hiperplastik polip için risk olup, aynı zamanda Lynch sendromu olanlarda olası riski daha da artırmaktadır (89,90).

2.3.2.2. Koruyucu Faktörler

Düzenli fiziksel aktivitenin kolorektal kanserden koruyucu olduğuna dair önemli veriler bulunmaktadır. Bu durumun altında yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamış olup fiziksel aktivite olmadan kilo kaybının kolon kanseri riskini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (91,92).

Diyet: Birçok epidemiyolojik çalışma sebze ve meyveden zengin diyetin kolorektal kanserde koruyucu olduğunu belirtmektedir. Yüksek miktarda sebze meyve tüketenlerde kolorektal kanser ciddi şekilde azalmaktadır (93-95). Günde 800 gramdan fazla meyve ve sebze tüketenlerde, günde 200 gramdan daha az sebze ve meyve tüketenlere kıyasla yapılan çalışmada bu durumun proksimal kolon kanseri riskini azaltıp distal kolon kanseri riskini değiştirmediği belirtilmiştir (96). Bazı araştırmalar kırmızı et, hayvan yağı ve kolesterolün az miktarda tüketilmesinin de koruyucu olabileceğini söylemektedir. Örnek vermek gerekirse 10.000 erkek ve kadında yapılan araştırmada hayvan kolesterolü kullanan grupta kullanmayan gruba göre anlamlı derecede kolon kanseri riski yüksekliği gözlenmiştir (97).

Fiber: Birçok epidemiyolojik çalışmada yüksek miktarda lifli besin tüketiminin de kolon kanserinden koruyucu olduğu söylenmektedir (98). Burkit ve ark., Afrikalı yerliler arasında kolorektal kanser insidansının düşük olmasında, yüksek lifli diyetlerin etken olduğunu ileri sürmüşlerdir. Farelere parenteral yoldan dimetilhidrazin verilip, diyetteki lif oranı artırıldığında, farelerin büyük bir kısmının kanserden korunduğu gösterilmiştir (99,100). Başka bir çalışmaya göre de liften zengin diyet ve sebzelerde, yüksek oranda bulunan inositol hekzofosfat (fitik asit) kolon kanserinin önlenmesinde spesifik bir etkidir (101).

2.3.3. Kolorektal Kanseri Kliniği

2.3.3.1. Belirti ve Bulgular

Kolorektal kanserlerin semptomları çeşitlilik göstermektedir. Rektal kanama, barsak alışkanlığındaki değişiklikler ve karın ağrısı gibi sıklıkla ortaya çıkan semptomların araştırılması sonucu hastalara kolorektal kanser tanısı konulmaktadır. Sağ kolon tümörlerinde, barsak alışkanlığında her hangi bir değişiklik olmaması tipiktir. Ancak mukus sekrete eden büyük çaplı tümörler diyareye neden olabilir. Hastaların bazıları koyu renkli, katran gibi gaita çıkardıklarını ifade etmektedirler. Ancak sağ kolon tümörleri çoğunlukla gaitada gizli kan testi ile tespit edilmektedir (102).

Sağ kolon tümörlerinde defekasyonla birlikte genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı olmaktadır. Hastalardaki kronik kan kaybı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisine neden olabilmektedir. Karın ağrısı, sol kolon lokalizasyonlu kanserlerde ve özellikle alt kadranlarda ortaya çıkmaktadır. Ağrılar kramp tarzında olup, barsak hareketleri ile birlikte artıp, azalabilir. Bu hastalarda sıklıkla barsak alışkanlıklarında değişiklik ve defekasyonla taze renkli kanama şikayetleri ön plana çıkmaktadır. Defekasyon sıklığı tıkanma yaratan tümörlerde azalırken, mukus salgılayan ya da kanamaya neden olan tümörlerde artmaktadır. Transvers kolon tümörlerinde klinik özellikler, tümörün lokalizasyonuna göre değişkenlik göstermektedir. Transvers kolonun sağ tarafına yerleşen tümörler, sağ üst kadran ağrısı ve bulantı gibi biliopankreatik patolojiyi düşündürecek semptomlar verirken, sol tarafına yerleşen tümörler yemek sonrası dolgunluk hissi ve epigastrik ağrı gibi mide patolojilerini taklit eden semptomlar vermektedir (103). Kilo kaybı ve ateş, kolon kanserlerinde daha nadir görülen ve akut olarak ortaya çıkmayan semptomlardır. Diğer bulgularla beraber hastaların yaklaşık % 50'sinde kilo kaybı tespit edildiği bildirilmiştir. Kilo kaybının varlığı kötü prognostik faktörlerden biridir. İleri evre agresif kolon kanserlerinde nadiren septisemi sonucu ateş görülebilmektedir (102).

2.3.3.2. Tarama ve Tanıda Kullanılan Yöntemler

Kolorektal kanserlerde sıklıkla tarama testi olarak gaitada gizli kan testi ve sigmoidoskopi kullanılmaktadır.

Gaitada Gizli Kan Testi (GGKT): Kolorektal kanserlerde tarama metodu olarak kullanılmaktadır. Asemptomatik erken kolorektal kanserlerin saptanmasında oldukça yararlı bir test olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir. Yüksek risk grubundaki bireylere yılda bir GGKT yapılması ile kolorektal kanser mortalitesinde % 31 ile 57 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. GGKT'nin sensitivitesinin % 30–92, spesifitesinin % 90–99 oranında olduğu literatürde bildirilmiştir. GGKT'nin güvenilirliğini artırmak için ardışık 3 kez gaita incelemesi yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (104).

CEA: Kolorektal kanserler için spesifik bir tümör belirleyicisi değildir. Akciğer, meme, mide ve pankreas kanserlerinde de değeri yükselmektedir. Sigara içenlerde CEA yüksek değerlerde çıkabilmektedir. Cerrahi sonrası artmış CEA düzeyi, tümör rekürrensini veya metastaz varlığını düşündürmektedir (105).

Çift Kontrastlı Baryumlu Kolon Grafisi: Kolonun primer tümörleri ile senkron tümörlerin tespit edilmesi için yapılmaktadır. Hasta tarafından tolere edilebilmesinin yüksek olması, tüm merkezlerde uygulanabilme kolaylığı nedeniyle avantajlı bir tetkiktir. Sensivitesi, 1 cm'den küçük poliplerde % 50–80 iken, 1 cm'den büyük poliplerde % 70–90 olarak bildirilmektedir. Poliplerin varlığında tedavi amaçlı kullanılamamaktadır. Lokalizasyonuna göre kolon tümörleri radyolojik görüntü vermektedir. Sol kolon tümörleri baryumlu kolon grafisinde "elma koçanı" şeklinde görüntü oluşturmaktadır (105).

Rijit Rektoskopi ve Kolonoskopi: Rijit rektoskopi tarama testlerinin temelini oluşturmaktadır. 25'lik rijit rektoskop ile kolorektal kanserlerin % 35 ile 45'i tespit edilmektedir. Kolonoskopi tarama testi olarak kullanılmamaktadır. Ancak kolonik tümör saptanan hastalarda, tüm kolonu çekuma kadar senkron tümör varlığı

açısından incelenmesi rutin olarak yapılmaktadır. Mevcut kitlelerden biyopsi alınarak tümörün patolojisi hakkında ön bilgi elde edilmektedir (105).

Transrektal Ultrasonografi (TRUS): Rektal kanserlerin preoperatif dönemde evrenmesinde ve lokal rekürrenslerin tespitinde oldukça duyarlı bir yöntemdir. TRUS perirektal lenf nodlarının belirlenmesinde, kemik pelvis ve levator ani gibi komşu yapılara invazyonu değerlendirmede önemli bir yer tutmaktadır (106).

Bilgisayarlı Tomografi (BT): Kolorektal tümör saptanan hastanın uzak metastazlarının tespiti, kitlenin komşu organlarla ilişkisi ve lenf nodlarının durumu hakkında bilgi vermektedir. Kolorektal kanserli hastaların histolojik sonuçlarıyla karşılaştırıldığında BT'nin sensitivitesi % 60, spesifitesi % 79 olarak bildirilmiştir (107).

PET: Pahalı bir yöntem olup, BT ve MRI'da (Magnetik Rezonans Görüntüleme) rekürrens ya da skar dokusu ayırıcı tanısının yapılmasında kullanılmaktadır (105).

2.3.4. Kolorektal Kanserde Prognoz

Kolorektal kanser prognozunu birçok faktör etkilemektedir. En önemli prognostik faktör tümörün evresidir. Diğer prognostik faktörler ise;

Histolojik grade ve tip: Müsinoz, küçük hücreli ve taşlı yüzük hücreli karsinomlar klasik adenokarsinomdan daha kötü prognaza sahiptir.

Tümör lokalizasyonu: Sol kolon karsinomu daha iyi prognozlu iken rektum yerleşimli karsinomlar daha kötüdür.

Tümör boyutu: Doğrudan prognozla ilgisi vardır. Karaciğer metastazı da tümör boyutu ile orantılıdır.

Lenfatik yayılım: Lenfatik invazyonun artışı düşük sağ kalım ile beraberdir. Lenfatik invazyonun artışı ile tümör grade ve evresi artar. Ayrıca bölgesel tekrar oranı ile de orantılıdır. Lenfatik invazyon hayatta kalım için bağımsız prognostik faktördür. (108,109).

Venöz invazyon: Duvar dışında, kalın duvarlı ven invazyonu, intramural invazyondan kötü prognozludur. Duvar dışı venlerde tümör varlığı ile metastatik hastalıklardan ölenler arasında güçlü uyum vardır. Kan damarı invazyonu ile tümör grade ve evresi artar (108,109).

Perinöral invazyon: Evre III'de perinöral invazyon görülme oranı artmaktadır ve perinöral invazyon olmayan evre III hastalara göre perinöral invazyonlu evre III hastalarda bölgesel tekrar oranı artmıştır (108,109).

Lenf nodu tutulumu: Tümör lenf nodlarına yayıldığında beş yıllık sağ kalım oranı keskin bir şekilde düşmektedir. Tutulan lenf nodu sayısı fazla ise prognoz kötüdür. Altıdan fazla lenf nodu tutulumunda beş yıldan fazla sağ kalım % 10'dan azdır (108-110).

Tıkanma ve perforasyon: Tam tıkanık kalın barsak karsinomlarında, aynı evredeki tıkalı olmayan hastalara göre beş yıllık sağ kalım daha azdır (109,111).

Tümör barsak duvarına yaygın invazyonu neticesinde perforasyon geliştiğinde hasta kötü prognozludur (108,109).

İnvaziv sınırlar: İtici karakterde tümör yayılımı olan hastalar, infiltratif yayılıma göre daha iyi prognozludur (108,109,112).

Peritümoral lenfositik infiltrasyon: Belirgin tümör etrafı lenfositik infiltrasyon sağ kalım süresi üzerine olumlu etki yapar (109).

Reaktif lenf nodları: İmmünolojik reaksiyon sonucu oluşan reaktif lenf nodlarının kolorektal kanserli hastalarda sağ kalımı artırdığı bildirilmiştir (108,109).

Kemik iliğine mikrometastaz: Kemik iliğine metastaz hastalığın yayıldığıının habercisidir. Kemik iliği aspirasyonunda kanser hücrelerinin varlığı hastalıksız dönemi kısaltmaktadır. (109).

Peritoneal ve serozal tutulma: Bölgesel peritoneal tutulum, intraperitoneal tekrarlama veya hastalığın ilerlemesi ile güçlü ilişkilidir (109).

Anjiyogenez: Tümör yayılımı tümör içinde ve içine doğru yeni kan damarları gelişmesine dayanır. Yeni gelişen damarlar, zayıf bazal membranlıdır. Tümör hücreleri bu damarlara kolayca penetre olurlar. Tümör alanındaki vasküler yoğunluk; klinik sonuç tahmininde, tümör agresifliğinde, lenfatik veya venöz invazyonda bağımsız prognostik belirleyicidir (108).

Tümör hücre proliferasyonu: S fazındaki hücrelerin yüksek proliferasyon aktivitesi kötü prognozla bağımsız olarak orantılıdır (108,109).

Hasta yaşı: Gençler, özellikle çocuklar ile çok yaşlılar kötü prognozludur. Bu sonuç genç hastalarda hastalığın hızlı ilerlemesinden kaynaklanabilir. Genç hastalarda yüksek gradeli tümör oranı % 53 civarında iken; yaşlılarda bu oran % 20'dir. Çok yaşlı hastalarda ise sıklıkla acil yaklaşımlar uygulandığından yüksek mortalite oranı vardır. 40 yaş altındaki hastalar yaşlı hastalardan daha iyi prognozludur (108,109).

Cinsiyet: Prognoz kadınlarda erkeklere göre daha iyidir.

Serum CEA seviyesi: CEA seviyesi >5.0 ng/ml, prognozla ters ilişkilidir. Tümörün evresinden bağımsızdır (108). Hepatik metastazın taramasında çok duyarlı bir biyolojik parametredir. Hastalığın tekrarında önemli bir belirleyicidir (113). Ayrıca serum CEA, CA19-9, CA 242, CA 72-4 ve β hCG yüksekliği de kötü prognoza işaret eder (114). Serum villin seviyesi klinik seyir ve kolorektal kanserin tekrarının takibinde ve karaciğer metastazında faydalıdır.

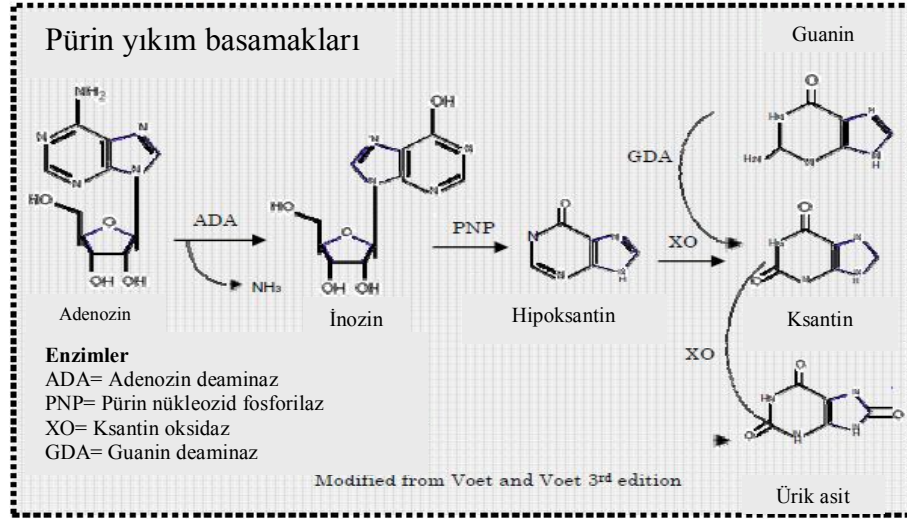
HLA-DR ekspresyonu: HLA-DR ve HLA-A ekspresyonu gösteren tümörlerin daha iyi prognozlu olduğu gösterilmiştir (108).

18q kromozomunun alellik kaybı: Bu değişiklik güçlü negatif prognostik önemdedir (108). TGF- β 1 mutasyonu: Yüksek sınırlarda mikrosatellit instabilitesi ile TGF- β 1 iyi prognoz göstergesidir.

2.4. Pürin Metabolizması

Ribonükleozid ve deoksiribonükleozid fosfatlar (nükleotidler) bütün hücreler için esansiyel maddelerdir. Bu maddeler olmadan DNA ve RNA sentezlenemez. Bunların sonucunda protein sentezi de yapılamaz ve hücre proliferasyonu sağlanamaz. Ayrıca bazı karbonhidratların, lipidlerin ve proteinlerin sentezinde nükleotidler ara ürünlerin aktifleşmesi sonrası taşıyıcı olarak görev yapabilmektedir. Bazı esansiyel koenzimlerin yapısal bileşenleridir, ek olarak nükleotidler enerji taşıyıcısı olarak da hücre içinde görev almaktadırlar. Ara metabolizmada birçok enzimin aktivasyon ve inhibisyonunu düzenleyerek anahtar rol oynamaktadır. Nükleotidlerde bulunan pürin ve primidinler de novo sentez yoluyla elde edilebilir ve diyetle bulunan daha önce sentezlenmiş bazlar bu şekilde tekrar kullanılmış olurlar (115). Bu döngü içinde

yapım ve yıkım tepkimeleri belli bir denge halinde ilerlemektedir. ADA ve XO pürin yıkım basamağında rol alarak sağlıklı insanlarda denge halinin oluşturulmasında önem arzeden enzimlerdir. (Şekil 2.6)



Şekil.2.6: Pürin yıkım basamakları

2.4.1. Adenozin Deaminaz (ADA)

ADA pürin metabolizmasının önemli enzimlerinden birisidir. Adenozinden bir amin koparır ve geri dönüşümsüz olarak inozine dönüşümünü sağlar. ADA enziminin ADA1 ve ADA2 olmak üzere 2 tane izoformu bulunmaktadır. ADA1 bir çok hücrede bulunurken ADA2 sadece makrofaj hücrelerinde bulunmaktadır. Bu iki enzimin izoformu makrofajlarda parazitlerin öldürülmesi için kullanılan Adenozin/deoksiadenozin oranını ayarlamaktadır. ADA2 insan kan plazmasında baskın olan enzim formudur ve romatoid artrit, psoriasis, sarkoidoz vb immün sistemi etkileyen hastalıklarda artış gösterir. ADA2 izoformu kanserli olgularda da artış göstermektedir. Toplam ADA enzim düzeyleri HPLC (yüksek performanslı sıvı kromatografisi), enzimatik ve kolorimetrik yöntemlerle ölçülmekte olup, adenozinin inozine dönüşümü sırasında ortaya çıkan amonyağın kolorimetrik olarak ölçülmesine dayanan yöntem bunlar içinde en basitidir (116).

ADA yetmezliği ilk kez 1972 yılında şiddetli kombine immün yetmezliği olan bir çocukta Giblett tarafından tanımlanmış olup bu dönemden sonra neoplastik ve

neoplastik olmayan olgularda ADA enzimi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. ADA aktivitesi özellikle lenfoid dokularda diğer dokulara kıyasla daha yüksek bulunmuş olup, T lenfositlerde B lenfositlerden yaklaşık 10-12 kat daha yüksek konsantrasyonda saptanmaktadır. ADA aynı zamanda T lenfosit maturasyonu için de gereklidir (117).

ADA inhibisyonu sonucu hücre içinde ADA için substrat olan adenozin ve deoksiadenozin artar. Bu substratların artışı ise hücrel immun cevabı inhibe eden 5' nükleotidlerin artışı ile sonuçlanır. 5' nükleotidlerden en önemlisi cAMP'dir. Artan hücre içi deoksiadenozine bağlı olarak deoksi ATP artışı meydana gelmektedir ve deoksi ATP nükleik asit sentezini inhibe edip aynı zamanda S-adenozin homosistein hidrolazında inhibisyonu sağlanarak hücrenin canlılığı ve büyümesi için gerekli metilasyon tepkimelerinin inhibisyonu sağlanmaktadır (118). Ayrıca adenozinle yapılan bir çalışmada, memeli kültür hücrelerine toksik etki gösterip primidin biyosentezini de inhibe ettiği gösterilmiştir (119).

ADA enziminin eksprese olmasını engelleyen mutasyonlar Kombine İmmun Yetmezlik Sendromu ile, enzimin fazla eksprese olmasını sağlayan mutasyonlar ise hemolitik anemi tablolarıyla sonuçlanmaktadır (120). DNA sentezi için proliferen dokularda ADA aktivitesinin yüksek ADA için substrat olan ve aynı zamanda hücre bölünmesi için inhibitör olan adenozinin ise düşük olduğu görülmektedir (117).

2.4.2. Ksantin Oksidaz (XO)

Ksantin oksidaz (XO), ksantin oksido redüktaz grubu bir enzim olup memelilerde karaciğer ve bağırsaklarda yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır (121). Ksantin oksidaz (ksantin oksidoredüktaz) pürin katabolizmasında son basamaklar olan hipoksantin ve ksantine ve ksantin de ürik aside dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Bu enzim vücutta en çok hepatosit sitoplazmasında, vasküler endotel hücrelerde ve meme epitelinde bulunmaktadır (122,123). Ksantin oksidaz oksijen bağımlı bir tepkime olup iskemi durumunda süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) ve hidrojen peroksit (H_2O_2) gibi oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır (124).

Fakat süperoksit ve hidrojen peroksit nispeten inaktif olup her iki bileşik daha reaktif türler olan hidroksil (OH[•]) ve peroksile dönüşebilmektedir. Fizyolojik olarak görev yapan reaktif oksijen türlerinin aşırı artışı ve bunlara karşı vücutta geliştirilen antioksidan savunma mekanizmalarının yetersiz kalması organizma için zararlı sonuçlara neden olabilen oksidatif hasar oluşturmaktadır. Birçok makromoleküler yapı oksidatif hasara açıktır. Örneğin hücre membranı yapısında bulunan bol miktardaki çoklu doymamış yağ asitlerinin oksitlenmesi sonucu hasara uğramakta ve bu hasar sonucunda membran geçirgenliği artmaktadır. Proteinler de serbest radikal hasarına duyarlı bir diğer yapı olup yapısında bulunan bazı aminoasitlerin oksidasyonu ile proteoliz olmaktadır. Reaktif oksijen türleri DNA ile de reaksiyona girerek DNA yapısını bozmakta ve çeşitli mutasyonlara yol açmaktadır (125). Yapılan çalışmalar XO aktivitesinin termal stres, solunum yetmezliği, viral enfeksiyon, hemorajik şok vb. durumlarında arttığını göstermektedir (126).

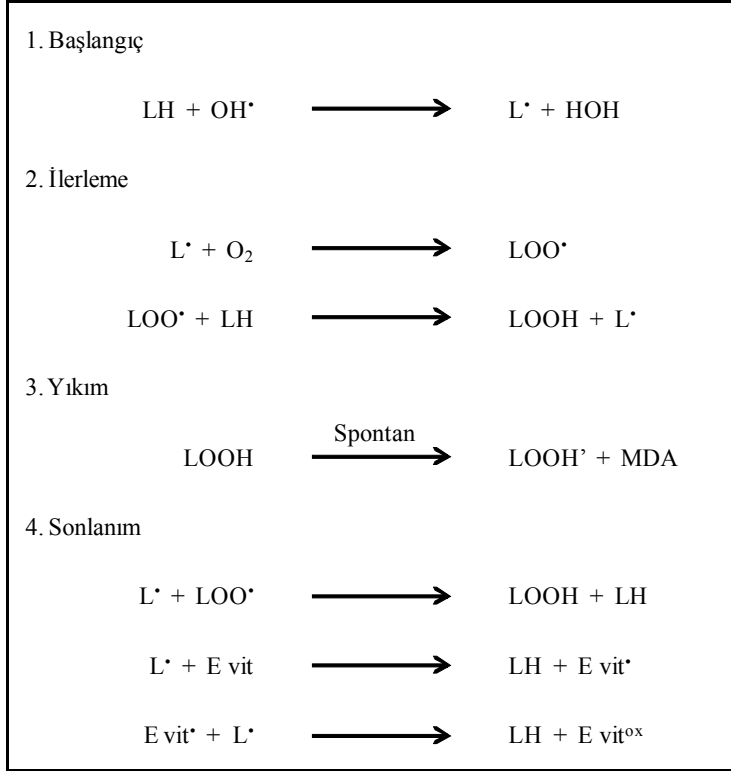
2.4.2.1. XO ve Organizmadaki Rolü

Karsinogen, karsinogenez süreci sırasında kimyasal vb. maddelerin etki gösterebilmesi için, enzim sistemleri tarafından metabolize olması sonucu oluşan kimyasal maddelerdir. Bu kimyasal maddeler metabolizma sonucu radikal (elektrofilik metabolit) oluşturmakta ve bunların da nükleofilik DNA ile reaksiyona girmesiyle DNA üzerindeki etkileri sonucunda onkojenlerin aktivasyonu meydana gelmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda organizmada oluşan serbest radikallerin yaşlanma süreci, Parkinson, Alzheimer, serebrovasküler olaylar, kalp hastalıkları, katarakt, romatid artrit ve kanser oluşumunda rol oynadığı gösterilmiştir. Hem çevresel hem de vücuda giren kimyasal maddelerin metabolizması sonucunda oluşan radikaller genotoksik ve hücre hasarı oluşturucu özellikleriyle karşımıza çıkmaktadır Serbest radikaller doğal ve endüstriyel işlemler sonucunda oluşmaktadır. Organizma tarafından yürütülen mitokondrideki oksidatif fosforilasyon işlemi sırasında, araşidonik asitten tromboksan, lökotrien ve prostoglandin oluşumu sırasında ve inflamatuvar reaksiyonlarda üretilen serbest radikaller aynı zamanda organik maddelerin havada çürümesi, plastiklerin işlenmesi, boyaların kuruması sırasında da

oluşur. Ayrıca sigara, asbest, hava kirliliği, radyasyon, ısı, kemoterapötik ilaçlar gibi pek çok faktör de yine serbest radikal oluşumuna ve hücre hasarına sebep olur (127,128).

Serbest radikal molekül halinde bulunup bir veya daha fazla eşlenmemiş atom içeren her tür maddeye verilen isimdir. Eşlenmemiş elektron bir atomik ya da moleküler orbitali tek başına dolduran elektrondur. Eşlenmemiş elektron serbest radikalleri yüksek derecede reaktif hale getirir. Eşlenmemiş elektron fazlası olan bir serbest radikal, bağlanabileceği bir molekül arar. Oksijen radikali başka bir molekülden elektron alarak diğer molekülün kararlı yapısını bozmaktadır. Serbest radikaller bir seri reaksiyon sonucu hücre hasarı ve ölümüne sebep olabilmektedir. Süperoksit radikali ve bu radikallerin H_2O_2 ile reaksiyonu sonucu oluşan ve süperoksitten daha reaktif olan hidroksil radikalidir. Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasara maruz kalan yapılar arasında proteinler (enzimler, kollajen), nükleik asitler, nörotransmitterler ve membran yapısında bulunan yağ asitleridir. Hücre membranındaki yağ asitleri oksitlendiğinde membran bütünlüğü bozulmakta ve hücre hasara açık hale gelmektedir. Oluşan lipid peroksitler, selüler hasara yol açan ve kan akımını azaltan güçlü kimyasallardır. Oluşan bu hücre hasar neticesinde lizozomal membranlarda harabiyet olmaktadır ve lizozomal membranlardan salınan hidrolazlar sitoplazma içinde yayılarak hücre ölümüne neden olmaktadır (127,128).

Bir dokuda lipid peroksitlerin var olması hücre hasarının nedeni olabileceği gibi bir hastalığın sonucu da olabilmektedir. Örneğin nötrofiller inflamatuvar hastalıklarda ortamda oluşan serbest radikallerin oluşumunu sağlamaktadırlar. Aslında serbest radikallerin doğrudan aktive olmuş fagositler tarafından salınması da vücut savunmasına katkıda bulunmakta ve enfeksiyon ajanlarının yok edilmesini sağlamaktadır. Ayrıca bu radikaller nötrofiller için kemotaktik bir madde üretmek üzere plazma faktörü ile reaksiyona girerek doğrudan akut inflamatuvar cevap oluşumunda rol oynar (129). Serbest radikal saldırısı altında çoklu doymamış yağ asitlerinin atomlarından birisi kolaylıkla ayrılabilir ve meydana gelen yağ asidi radikali biyokimyasal bir trans formunda yeniden yapılan düzenleme ile kararlı hale gelebilir. Ortamda bulunan oksijenin ilavesi ile lipid hidroperoksitler oluşabilir (130).



Şekil.2.7. Lipid peroksidasyonu basamakları.

Vücutta hipoksantinden ve asetaldehitten ksantin oksidaz enzimi ile daima süperoksit üretimi olmaktadır. Bunun dışında hem proteinlerine demir (II) bağlanırken, demir (III) haline dönüştürülür ve süperoksit ($O_2^{\bullet -}$) açığa çıkar. Mitokondriyal e^- taşınması sırasında açığa çıkan süperoksit belki de en önemli mekanizmadır. Sitokrom oksidaz öncesi basamaklarda bazı elektronlar doğrudan oksijene sızarlar.

Süperoksit sulu çözeltilerde, sınılanın aksine çok reaktif değildir. İlginç olarak e^- alıcısı olarak indirgen görev alabilir. Sitokrom c'de demir (III)'ü demir (II)'ye indirger. Nitro blue tetrazoliumu (NBT) formazana indirger. Fizyolojik pH'da sulu çözelti içinde DNA, aminoasitler ve diğer bileşiklerle tepkime hızı çok düşüktür, bazen sıfırdır. Biyolojik sistemlerde yol açtığı toksisitenin ana mekanizması, hidroksil radikali oluşumunu artırmasıdır. Fe (III)'ün süperoksit tarafından indirgenmesi Fenton tepkimesini hızlandırabilir ve süperoksit yardımcı Fenton tepkimesi meydana gelir (131).

Süperoksit radikallerinin enzimatik üretimlerinin keşfi ve aerobik hücrelerde süperoksit dismutaz enzimi varlığının ortaya konması bu radikalın oksijen toksisitesinde majör faktör olabileceğinin öngörülmesine yol açmaktadır (130).

Belli koşullarda süperoksit yapımı sekonder olarak artar ve belirgin hücre hasarı ortaya çıkar. Bu durum en çok belirli bir iskemi periyodunun ardından tekrar doku oksijenlenmesi meydana geldiğinde karşımıza çıkmaktadır. İskemi sonucu oluşan serbest radikal hasarının ana kaynağı ksantin dehidrogenaz (XDH)'dir. Bu enzim pürin bazlarından nikotinamid adenin dinükleotidin (NAD) oksitlenmiş formlara transferini sağlar. Hipoksi esnasında bu enzim hızla ve dönüşümsüz bir mekanizmayla XO'ya dönüşür. XO elektronlarını direkt elektrona transfer ederek süperoksit oluşturur (132,133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gönüllü Seçimi

Bu araştırma kapsamında, kolon ve mide kanseri nedeniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Onkolojisi Bilim Dalı'nda opere edilen 18 yaşın üzerinde toplam 31 hastanın tedavi amacıyla çıkartılan kanserli ve bunlara komşu normal dokuları, hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu (Ek 2) alınarak çalışmaya dahil edildi. Bu araştırma için gerekli izin Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alındı (Ek 1). Araştırma için belirlenen hastaların 20 tanesi mide kanseri tanısı almış olup, bu hastalardan 20 tümörlü doku örneği ve komşuluğundaki 20 normal doku örneği olmak üzere toplam 40 adet mide doku örneği alındı. 11 tane gönüllü ise kolon kanseri tanısı alan hastalardan oluşuyordu. Bu kişilerden de 11 tümörlü doku ve 11 tümöre komşu normal doku örneği olmak üzere 22 adet doku alındı. 18 yaş üstünde kolon veya mide kanseri tanısı almış gönüllüler araştırmaya dahil edildi. Gönüllüler belirlenirken ilaç kullanıp kullanmama durumu, tümör evrelendirilmesi, sigara, alkol kullanımı gibi etkenler gözönünde bulundurulmadı. Yaş dışında çalışmaya dahil edilmeme kriteri yoktu.

3.2. Dokuların Saklanması, Analiz Numunelerinin Oluşturulması ve Ekstre Hazırlanması:

Mayıs 2011 tarihinden itibaren toplanan dokular çalışma gününde kadar -80 °C sıcaklıkta biriktirildi ve çalışma gününe kadar saklandı. Kanserli dokular öncelikle kontrol dokuları ve ekstre uygulanacak dokular olmak üzere, her kanser türü için 2 doku grubuna ayrıldı. Komşuluktaki normal doku grubu içinde kontrol dokuları ve ekstre uygulanacak dokular olarak 1. ve 2. gruplar oluşturuldu. Kontrol grupları bitki ekstresi gruplarına uygulanan ekstrenin hacminde (1/1) saf su eklenerek oluşturuldu. Tüm dokular ağırlıklarının 10 katı hacimde serum fizyolojik içinde homojenize edildi ve çalışmalar bu homojenatların santrifüj edilmesiyle (4000 x g'de 20 dk) elde edilen süpernatantlarla yapıldı. Süpernatantların Lowry yöntemi ile protein miktarları ölçülerek buna uygun seyreltmelerle tüm süpernatantların protein konsantrasyonları eşitlendi. Ekstre uygulanacak doku grupları, Vinca major ekstresiyle *in vitro* oda

sıcaklığında inkübasyona tabi tutuldu. Kanserli dokulara ve bunlara komşu normal doku supernatanlarının inkübe edilmesi planlanan bu bitki ekstresi saf su ile hazırlandı. Bunun için bitkinin öncelikle gölgede kuruması beklendi ve sonrasında da toz haline getirildi. Daha sonra toz halindeki V. major bitkisinden hassas terazi ile 2 gram tartıldı ve üzerine 20 mililitre saf su eklendi. Karışım 3 saat boyunca orbital çalkalayıcıda tutulduktan sonra filtre kağıdından geçirilerek süzüldü. Daha önce yapılan çalışmalardan elde ettiğimiz deneyimlere dayanarak her bitkinin ekstresi direk olarak 1/1 oranında doku homojenatı ile oda sıcaklığında 1 saat inkübe edildi (134,135). Ekstre grubundaki dokular, her doku türü için bitki ekstresi kanserli dokuya ve buna komşu normal dokuya uygulanmak üzere gruplara ayrıldı.

3.3. Deneylerde Kullanılan Gereçler

Sanyo Ultra Low MDF–U4086S derin dondurucu (–80 °C)

Altus AL380 Derin Dondurucu (+4 °C)

Unicam Helios–α UV–Vis Spektrofotometre

Harrier 18/80 soğutmalı santrifüj

Sorvall RMC 14 santrifüj

Sartorius Basic hassas terazi

Whirlmix 20 W vorteks

Çeşitli hacimlerde ayarlanabilir hacimli otomatik pipetler ve cam pipetler

Çeşitli boyutlarda cam ve polipropilen deney tüpleri

Tümörlü ve tümörsüz dokuda ölçümü yapılan belirteçlerin ölçülmesinde kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma–Aldrich ve Merck Kimya şirketlerinden sağlandı.

3.4. Tümörlü ve Tümörsüz Dokularda Ölçümü Yapılan Parametrelere Ait Metodlar

3.4.1. Lowry Yöntemi (Protein Miktarı Tayini):

Mide ve kolon tümörlü ve tümörsüz doku homojenatlarının santrifüj sonrası protein miktarlarının ölçümü bu yöntemle yapılmıştır. Protein miktar tayini sonucu elde edilen değerlerle ADA ve XO enzim aktiviteleri düzenlenmiştir. Spektrofotometrik bir ölçüm yöntemi olan Lowry yönteminin prensibi; fosfomolibdik asit ve fosfotungustik asidin, Cu^{+2} – protein kompleksi ile reaksiyonunun sonrasında oluşan mavi renkli kompleksin ölçümü şeklinde tanımlanabilir (136). Bu tepkimenin gerçekleşmesinde, proteinlerin triptofan ve tirozin içeren bakiyeleri etkilidir.

Lowry yöntemi yapılışı: Analiz örneğinin optik dansitesi (OD), spektrofotometrede, 700 nm dalga boyunda ölçülür ve elde edilen bu sonuç protein konsantrasyonları ile doğru orantılıdır.

Deneyde kullanılan reaktifler:

- A reaktifi: 0,5 gr $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ ile 1 gr sodyum sitratın 100 ml distile suda çözülmesi sonucu elde edilir.
- B reaktifi 0,1 N 1 L NaOH içinde, 20 gr Na_2CO_3 çözülerek elde edilir.
- C reaktifi 1ml A reaktifi ve 50 ml B reaktifi karıştırılarak elde edilir.
- D reaktifi ise 10 ml Folin-Ciocalteu reaktifine 10 ml distile su ilave edilerek hazırlanır.

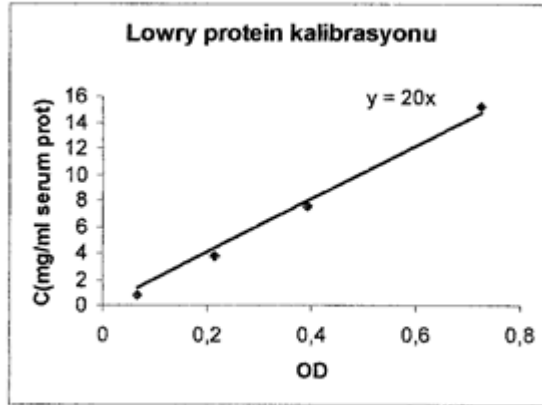
Folin-Ciocalteu reaktifi: 700 ml distile suda, 25 gr sodyum molibdat ($Na_2MoO_4 \cdot 2H_2O$) ve 100 gr sodyum tungstat ($Na_2WO_4 \cdot 2H_2O$) çözülür. Daha sonra 100 ml deşik HCL ve 50 ml fosforik asit (% 85'lik) ilave edilir. 10 saat süreyle hafifi ateşte kaynatılır. Kaynatma işlemini ardından, 150 gr lityum sülfat (Li_2SO_4) ve 50 ml H_2O eklenir. 3 damla brom damlatıldıktan sonra, karışım 15 dakika süre ile kaynatılır. Soğutma işlemin ardından distile suyla 1 litreye tamamlanır.

Tablo 3.1: Protein ölçüm yöntemi (Lowry Metodu) protokolü.

	KÖR	NUMUNE
SÜPERNATAN	—	10 µl
DİSTİLE SU	500 µl	490 µl
C REAKT İFİ	2,5ml	2,5ml

10 dakika oda sıcaklığında inkübasyondan sonra, 0,25 ml D reaktifi numune ve kör tüplerinde ilave edilir. Karışım tekrar 20-30 dakika kadar oda ısısında bekletilir. Sonrasında spektrofotometrede 700 nm dalga boyunda, kör ve numunenin absorbansı distile suya karşı okunur. Bu deney için hazırlanan albümin standartlarının optik dansite değerlerinden yararlanılarak çizilen standart grafiğinden faktör değeri 20 olarak hesaplanmıştır.

Bu durumda protein konsantrasyonu (mg/ml) = (ODnumune-ODkör)x20 formülü ile hesaplanır.



Şekil. 3.1: Lowry protein kalibrasyon grafiği. Bu grafikten faydalanılarak faktör değeri 20 olarak alınmıştır.

3.4.2. ADA Aktivitesi Ölçüm Yöntemi:

Bu yöntemin esası ADA enzimi aracılığı ile adenzinden inozinin oluşumu sırasında açığa çıkan amonyağın fenol nitroprussid ve alkali hipoklorid çözeltisi ile reaksiyon

oluşturması ve meydana gelen mavi rengin absorbansının 628 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır (137).

ADA aktivitesi ölçümünde kullanılan reaktifler:

- Fosfat tamponu (pH: 6,5; 50 mM fosfat): 4.73 gr $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ve 5.62 gr $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ tartılıp distile suda çözülerek hacim 1 litreye tamamlanır.
- Adenozin çözeltisi (2mM): 140 mg adenozin tartılıp, 25 ml fosfat tamponunda (50 mM, pH: 6,5), sıcak su banyosunda çözülerek hazırlanır ve soğutulur.
- Amonyum sülfat stok çözeltisi (15 mM): 1,982 gr anhidroz amonyum sülfat $[(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4]$ tartılıp distile suda çözülerek hacim 1 litreye tamamlanır.
- Amonyum sülfat standart çözeltisi (75 μM): 0.5 ml amonyum sülfat stok çözeltisi kullanılarak 100 ml hacme tamamlanır.
- Fenol nitroprussid çözeltisi: (106 mM fenol ve 0,17 mM sodyum nitroprussid): 10 gr fenol ve 50 mg sodyum nitroprussid tartılarak distile suda çözülür ve hacim 1 litreye tamamlanır.
- Alkali hipoklorid çözeltisi (11 mM NaOCl) ve 125 mM NaOH): 125 ml 1 N NaOH ve 16,4 ml Clorox (% 5) karıştırılır ve hacim distile suyla 1 litreye tamamlanır.

Tablo 3.2: ADA aktivitesi ölçümü deney protokolü-1

	Örnek Tüpü (Numune)	Kör tüpü (Kör)	Standart tüpü (Std)	Standart kör tüpü (StdK)
Adenozin çözeltisi	0,5 ml	0,5 ml	—	—
Örnek (Numune)	25 μl	—	—	—
Standart çözeltisi (amonyum sülfat)	—	—	0,5 ml	—
Fosfat tamponu	—	—	—	0,5 ml
Distile Su	—	—	25 μl	25 μl

Deney tüpleri karıştırıldıktan sonra 37°C su banyosunda 60 dk süre ile inkübe edilir ve tablo 3.3'te gösterilen şekilde devam edilir.

Tablo 3.3: ADA aktivitesi ölçümü deney protokolü-2

	Örnek Tüpü (Numune)	Kör tüpü (Kör)	Standart tüpü (Std)	Standart kör tüpü(StdK)
Fenol nitroprussid	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml
Örnek (numune)	—	25 µl	—	—
Alkali Hipoklorid çözeltisi	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml	1,5 ml

Deney tüpleri karıştırıldıktan sonra 37°C su banyosunda 30 dk süre ile daha inkübe edilir ve 628 nm dalga boyunda distile suya karşı numune ve kör deney tüplerindeki absorbanlar (OD) okunur.

ADA aktivitesi (mIU/mg) = [(NOD-NKOD) / (SOD-SKOD)] x F/ protein konsantrasyonu (mg/ml)

Amonyum sülfat standart çözeltisi 75 µM olup adenozinden inozin oluşumu sırasında 150 µM ürün (amonyak) ortaya çıkarmaktadır. Örnek hacmi 25 mikrolitre iken standart hacmi 500 mikrolitre olduğundan 20 kat sulandırma kullanılmıştır. Toplamda 150*20 = 3000 µM amonyak oluşumu gözlenmiştir. Bu reaksiyon 60 dakika içinde gerçekleştiği için dakikada 3000/60=50 µM ürün oluşmuştur.

1 IU ADA aktivitesi, IU'nun tanımı gereği 1 µmol/dk amonyak oluşmasını sağlayan enzim aktivitesi olduğundan 1 IU/L ADA = 1 mIU/ml ADA = 1 µmol/(dk x L) amonyak oluşumuna karşılık gelmelidir.

ADA aktivitesi (mIU/mg)= [(NOD-NKOD) / (SOD-SKOD)] x F/ protein konsantrasyonu (mg/ml) yukarıda gösterilen hesaplamadan dolayı çalışmada faktör değeri 50 alınmıştır.

3.4.3. XO Aktivitesi Ölçüm Yöntemi:

Ksantin Oksidaz Enzim Aktivitesinin Belirlenmesi:

XO enzimi ksantini yıkıma uğratarak ürik asit meydana getirmektedir. Bu ölçüm yönteminin prensibi XO enzim aktivitesi sonucunda açığa çıkan ürik asidin optik dansitesinin 293 nm dalga boyunda ölçülmesi esasına dayanmaktadır (138).

Bu ölçüm yönteminde kullanılan reaktifler ve hazırlanışları aşağıda belirtilmiştir:

- Fosfat Tamponu (pH 7,5; 50 mM fosfat; 0,5 mM Etilendiamintetraasetik asit [EDTA]): 0,5 g KH_2PO_4 , 3 g Na_2HPO_4 ve 93 mg EDTA (Disodyum tuzu, dihidrat) tartılıp distile suda çözülerek toplam hacim 500 mL'ye tamamlandı.
- Ksantin çözeltisi (2 mM): 7,6 mg katı ksantin tartılarak 100 μL 1 N NaOH yardımıyla 25 mL fosfat tamponunda çözüldü.

Tablo. 3.4: XO aktivitesi ölçümü deney protokolü

FOSFAT TAMPONU	2,8 ml
KSANTİN ÇÖZELTİSİ	0,1 ml
SÜPERNATAN	0,1 ml

Tablo. 3.4'te gösterilmiş olan deney protokolü hazırlandıktan sonra örneklerin optik dansitesi 293 nm dalga boyunda kuvars küvet kullanılarak distile suya karşı oda sıcaklığında 1. ve 20. saat sonunda ölçüldü. 1. ve 20. saatler arasındaki optik dansite farkı ve ürik asitin molar absorpsiyon katsayısından faydalanılarak aşağıdaki formüle göre XO enzim aktivitesi hesaplandı:

$$\epsilon_{\text{ürük asit}}: 10^4 \text{ L} \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1}$$

$$\Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} = \epsilon_{\text{ürük asit}} \times C_{\text{ürük asit}} \times \ell$$

$$C_{\text{ürük asit}} = \Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} / (\epsilon_{\text{ürük asit}} \times \ell)$$

$$C_{\text{ürük asit}} = \Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} / (10^4 \text{ L} \times \text{mol}^{-1} \times \text{cm}^{-1} \times 1 \text{ cm})$$

$$C_{\text{ürük asit}} = \Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} / 10^4 \text{ L/mol} = \Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} \times 10^{-4} \text{ mol/L}$$

$$C_{\text{ürük asit}} = \Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} \times 10^2 \text{ } \mu\text{mol/L}$$

1 IU XO aktivitesi, IU'nun tanımı gereği 1 $\mu\text{mol/dk}$ ürik asit oluşmasını sağlayan enzim aktivitesi olduğundan 1 IU/L XO = 1 $\mu\text{mol}/(\text{dk} \times \text{L})$ ürik asit oluşumuna karşılık gelmelidir.

$$\text{XO (IU/L)} = \Delta\text{OD}_{\text{ürük asit}} \times 10^2 \text{ } \mu\text{mol/L} \times [1/t(\text{dakika}^{-1})] \times 30 \text{ (Seyreltme Oranı)}$$

Tepkime süresi 1140 dakika (1 ve 20. Saatler arası) olduğundan;

$$\text{XO (mIU/mL)} = (\Delta\text{OD}/1140) \times 3000 \text{ olarak hesaplanır.}$$

Protein başına düşen XO aktivitesi ise;

XO aktivitesi (mIU/mg) = $(\Delta\text{OD}/\text{dk}) \times F / \text{protein konsantrasyonu (mg/ml)}$ formülü yardımı ile hesaplanmıştır. Bu deneyde yukarıdaki formülden yararlanılarak faktör 3000 olarak hesaplanmıştır.

3.5. İstatistiksel değerlendirme yöntemleri

Bu çalışmada bulguların istatistiksel analizler SPSS-15 Windows paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak belirtilmiştir. İki bağımlı nonparametrik grup arasında istatistiksel anlamlığı belirlemek için Wilcoxon testi kullanılmıştır. Wilcoxon testi sırasında veriler, ortanca (median), minimum ve maksimum (min-maks) şeklinde ayrıca verilmiştir.

$p < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada ölçümü yapılan mide ve kolon dokularına ait ADA aktiviteleri sonuçları ortalama \pm standart sapma değerleri (ort \pm sd) ile tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1: Çalışmada mide ve kolon dokusunda ölçümü yapılan ADA aktiviteleri.

	ADA aktivitesi (mIU/mg)
Benign mide dokusu (n=20)	102,86 \pm 77,75
Malign mide dokusu (n=20)	98,03 \pm 88,93
Vinca major ekstresi kullanılmış benign mide dokusu (n=20)	47,77 \pm 43,65
Vinca major ekstresi kullanılmış malign mide dokusu (n=20)	63,33 \pm 59,6
Benign kolon dokusu (n=11)	39,98 \pm 21,83
Malign kolon dokusu (n=11)	58,96 \pm 40,56
Vinca major ekstresi kullanılmış benign kolon dokusu (n=11)	19,74 \pm 11,27
Vinca major ekstresi kullanılmış malign kolon dokusu (n=11)	19,65 \pm 9,78

Tablo 4.2’de Vinca major ekstresi kullanılmadan oluşturulan sadece dokuların homojenatlarında normal doku ve tümör dokusu arasında ADA aktivitesi açısından herhangi bir fark olup olmadığını gösterilmektedir. Veriler ortalama \pm standart sapma değerleri (ort \pm sd) ile ortanca, min ve maks değerleri şeklinde verilmiş olup, istatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.2: Normal doku ve tümör dokusunda ADA aktiviteleri (Vinca major ekstresi uygulanmamış).

	Normal dokuda ADA aktivitesi (mIU/mg)	Tümörlü dokuda ADA aktivitesi (mIU/mg)	p
Mide dokusu Ort \pm Sd	102,86 \pm 77,75	98,03 \pm 88,93	0,308
Ortanca (min-maks)	79,30 (12,38-250,14)	77,16 (7,17-272,72)	
Kolon dokusu Ort \pm Sd	39,98 \pm 21,83	58,96 \pm 40,56	0,779
Ortanca (min-maks)	41,13 (7,5-77,98)	47,10 (23,10-136,9)	

Mide dokusundaki sonuçları inceleyecek olursak normal dokuda ADA aktivitesi tümör dokusundan daha yüksekti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak herhangi bir anlam ifade etmiyordu. Kolon dokusunda ise mide dokusunun tersi şekilde normal dokuda ADA aktivitesi tümör dokudan daha düşüktü. Ancak bu sonuçlarda istatistiksel olarak bir anlam ifade etmiyordu (tablo 4.2).

Vinca major ekstresi ile muamele edilmiş dokuların herhangi bir şekilde ekstreye maruz kalmayan dokularla karşılaştırılması ise tablo 4.3’de verilmiştir. Veriler ortalama \pm standart sapma değerleri (ort \pm sd) ile median, min ve maks değerleri şeklinde verilmiş olup, istatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4. 3: Vinca major ekstresi kullanılan ve kullanılmayan mide ve kolon dokularında ADA aktiviteleri.

ADA aktivitesi (mIU/mg)	V.major kullanılmamış	V.major ekstresi kullanılmış	p
Benign mide			
Ort \pm Sd	102,86 \pm 77,75	47,77 \pm 43,65	
Ortanca (min-maks)	79,30 (12,38-250,14)	31,51 (6,24-175,39)	0,000
Malign mide			
Ort \pm Sd	98,03 \pm 88,93	63,33 \pm 59,6	
Ortanca (min-maks)	77,16 (7,17-272,72)	42,91 (1,21-179,77)	0,001
Benign kolon			
Ort \pm Sd	39,98 \pm 21,83	19,74 \pm 11,27	
Ortanca (min-maks)	41,13 (7,5-77,98)	18,06 (5,09-40,07)	0,008
Malign kolon			
Ort \pm Sd	58,96 \pm 40,56	19,65 \pm 9,78	
Ortanca (min-maks)	47,10 (23,10-136,9)	20,71 (8,43-37,40)	0,008

Tablo 4.3’te mide ve kolonda benign ve malign dokuda Vinca major kullanımı sonucu ADA aktivitesinde azalma gözlenmiştir. ($p < 0,05$).

Çalışmada ölçümü yapılan mide ve kolon dokularına ait XO aktiviteleri sonuçları ortalama \pm standart sapma değerleri (ort \pm sd) ile tablo tablo 4.4'de gösterilmektedir.

Tablo 4.4: Mide ve kolon dokularındaki XO aktiviteleri

	XO aktivitesi (mIU/mg)
Benign mide dokusu (n=20)	0,048 \pm 0,046
Malign mide dokusu (n=20)	0,061 \pm 0,046
Vinca major ekstresi kullanılmış benign mide dokusu (n=20)	0,545 \pm 0,290
Vinca major ekstresi kullanılmış malign mide dokusu (n=20)	0,476 \pm 0,344
Benign kolon dokusu (n=11)	0,054 \pm 0,029
Malign kolon dokusu (n=11)	0,073 \pm 0,057
Vinca major ekstresi kullanılmış benign kolon dokusu (n=11)	0,673 \pm 0,337
Vinca major ekstresi kullanılmış malign kolon dokusu (n=11)	1,029 \pm 0,580

Herhangi bir şekilde ekstre uygulanmayan mide ve kolona ait normal ve tümör dokularındaki XO aktiviteleri tablo 4.5’de gösterilmektedir. Veriler ortalama \pm standart sapma değerleri (ort \pm sd) ile ortanca, min ve max değerleri şeklinde verilmiş olup, istatistiksel olarak $p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 4.5: Normal doku ve tümör dokusunda XO aktiviteleri (Vinca major ekstresi uygulanmamış).

	Normal dokuda XO aktivitesi (mIU/mg)	Tümörlü dokuda XO aktivitesi (mIU/mg)	p
Mide dokusu Ort \pm Sd Ortanca (min-maks)	0,048 \pm 0,046 0,031 (0,000-0,125)	0,061 \pm 0,046 0,047 (0,000-0,165)	0,222
Kolon dokusu Ort \pm Sd Ortanca (min-maks)	0,054 \pm 0,029 0,058 (0,013-0,081)	0,073 \pm 0,057 0,045 (0,015-0,170)	0,499

Mide ve kolon dokularında, tümörlü dokuda XO aktivitesi ile normal dokudaki XO aktivitesi arasında anlamlı farklar tespit edilmemiştir. (tablo 4.5.).

Tablo 4.6: Vinca major ekstresi kullanılan ve kullanılmayan mide ve kolon dokularında XO aktiviteleri.

XO aktivitesi (mIU/mg)	V.major kullanılmamış	V.major ekstresi kullanılmış	p
Benign mide Ort ± Sd Ortanca (min-maks)	0,048 ± 0,046 0,031 (0,000-0,125)	0,545 ± 0,290 0,441 (0,225-1,098)	0,000
Malign mide Ort ± Sd Ortanca (min-maks)	0,061 ± 0,046 0,047 (0,000-0,165)	0,476 ± 0,344 0,511(0,136-1,146)	0,003
Benign kolon Ort ± Sd Ortanca (min-maks)	0,054 ± 0,029 0,058 (0,013-0,081)	0,673 ± 0,337 0,739 (0,333-1,189)	0,043
Malign kolon Ort ± Sd Ortanca (min-maks)	0,073 ± 0,057 0,045 (0,015-0,170)	1,029 ± 0,580 0,870 (0,419-2,112)	0,018

Tablo 4.6’da da görüldüğü üzere V. major ile mide ve kolon dokularında hem normal, hem de tümör dokuda belirgin bir şekilde ksantin oksidaz aktivitesi artmaktadır ($p < 0.05$).

5. TARTIŞMA

Mide kanseri görülme sıklığı açısından 4. sırada olmasına karşılık, mortalite açısından 2. sırada yer almaktadır. Her yıl 930.000 yeni mide kanseri vakası saptanmakta ve mide kanseri sebebiyle 700.000 kişi hayatını kaybetmektedir (7).

Kolon kanseri ise 2008 global kanser araştırma derneği verilerine göre erkeklerde 3. ve kadınlarda 2. sırada en sık görülen kanserdir. Her yıl 1,2 milyonun üzerinde yeni vakadan yaklaşık 600.000'i hayatını kaybetmektedir.

Dünyanın birçok yerinde mide ve kolorektal kansere bağlı ölümlerde daha etkili kemoterapötik ilaçların geliştirilmesi ile son yıllarda azalma gözlenmiştir (9, 61). Bazı kanser tiplerinde kemoterapiye ek olarak bitkisel kaynaklı ajanlarla yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir. Bu gibi bitkisel ürünler kemoterapiye bağlı yan etkilerde de azalma yaparak kanserli kişilerde yaşam kalitesini yükseltmiştir (139). Bitkisel ajanlarda bulunan fitokimyasallar özellikle de fenolik maddeler sayesinde bazı kanser tiplerinde azalmanın olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (140).

Vinca major içerdiği 100'den fazla alkaloidi ile medikal tedavide çok önemli bir bitkidir. Bu alkaloidlerden en önemlileri antikanser etkili olan vinkristin ve vinblastin, antihipertansif etkiye sahip olan ajmalisin ve sedatif etkili olan serpenjindir (5,6).

Vinka alkaloidleri temel olarak kanser tedavisinde kullanılırken kanserlerde mitoz içciklerinde mikrotübül sentezini inhibe ederek etki göstermektedir (17). Bunun yanı sıra vinca major'un oksidan/antioksidan parametreler üzerine de etkileri olmaktadır (141).

Prolifere olan hücrelerde DNA sentezi için ADA aktivitesinin yüksek, ADA için substrat ve hücre bölünmesi için inhibtör olduğu bilinen adenozinin ise düşük olduğu görülmüştür (142). Adenozin deaminazın epitel hücre ve monosit diferansiyasyonunda görev aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda anormal ADA aktivitelerinin kanser tiplerinde çeşitlilik gösterdiği ve yüksek ADA

aktivitesinin bir tümör belirteci olabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır (143,144). Birçok çalışmada kanserli dokularda ADA aktivitesi normal dokulara göre artmış bulunurken bazı çalışmalarda da azalmış olarak rapor edilmiştir (145-147).

Meme kanserli hastalarda yapılan çalışmada kanserli olgular kontrol grubuyla kıyaslandığında ADA seviyesinde anlamlı bir yükselme bulunmuştur. Mastektomi sonrasında ise enzim seviyelerinde anlamlı bir düşüş gözlenmiştir (148). Yine başka bir çalışmada ADA aktivitesi ve kanser progresyonu ilişkisi araştırılmıştır. Tümöral dokudaki total ADA seviyesinin kanserli olguların serum ve tümör dokularında yüksek olduğu saptanmıştır. Tümör dokusu ADA aktivitelerinin lenf nodu tutulumu, histolojik evre ve tümör boyutu ile arasında ciddi bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmaların sonucunda meme kanseri tanı ve tedavi takibinde ADA'nın değerli bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (149). Başka bir çalışmada mesane kanseri olgularında lenfosit ve eritrosit ADA aktivitelerinin arttığı tespit edilmiş, artmış lenfosit ADA düzeyleri ise tümörün stage, tümöral rezeksiyonu, hastanın klinik durumu ile ilişkilendirilmiştir (150). Mide kanseri ile ilgili yapılan bir çalışmada da kanserli olgularda ADA aktivitesinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gözlenmiştir (151). Histolojik olarak geniş dağılıma sahip kanser türlerinde metastatik tümörlerde serum ADA seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (152).

Larinks kanseri ve baş boyun kanseri ile ilgili yapılan çalışmalarda serum ADA aktivitesinin normal doku grubuna göre yüksek olduğu saptanmış, fakat preoperatif ve postoperatif değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak radyoterapi sonrası enzim aktivitesinde azalma tespit edilmiştir (153,154). Öte yandan larinks kanserli hastalarda tümör dokusunda yapılan çalışmada ADA aktivitesinin azaldığı bulunmuş, baş boyun kanseri olgularında da düşük lenfosit ADA aktivitesi tespit edilmiştir (155). Bu çalışmalarda düşük ADA aktivitesinin hücrel immün sistem baskılanmasında bir belirteç olabileceği ifade edilmektedir.

Bizim çalışmamızda midede tümöral dokudaki ADA aktivitesinin komşu normal dokuya nazaran daha düşük, kolon dokusunda ise daha yüksek olduğu gözlenmesine rağmen bunlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Dokular

arasında gözlenen bu farklılık doku tipi, tümör evreleri, tedavi süreleri ve kemoterapi ilaçları gibi faktörlerle açıklanabilir. Ancak Vinca major ekstresi kullanımı sonucunda hem normal doku hem de tümöral dokuda ADA aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir. Vinca major hem mide, hem de kolon dokusundaki ADA aktivitesi üzerinde güçlü bir inhibitör etki yapmaktadır.

Bu çalışma başka dokularda farklı ekstrelerle hazırlanan benzer çalışmalarla da uyumluluk göstermektedir. Prostat kanserli olgularda domates suyunun ve mesane kanserli olgularda sarımsak ekstresinin de ADA aktivitesi üzerine güçlü inhibitör etkilerini gösteren çalışmalar mevcuttur (134,135). Bizim çalışmamızda da Vinca major ekstresi kullanımı sonucunda hem normal doku, hem de tümöral dokuda ADA aktivitesinin azaldığı gözlenmektedir (**Tablo 4.3**).

ADA aktivitesinin artışı, organizmada hücrel proliferasyonun artması ile artış gösteren pürin metabolizmasının bir sonucudur. ADA inhibisyonu sonucunda ise hücre içinde ADA için substrat olan adenozin ve deoksiadenozin artar. Artan hücre içi deoksiadenozine bağlı olarak deoksi ATP artışı meydana gelmektedir ve deoksi ATP nükleik asit sentezini inhibe edip (ribonükleotid redüktaz inhibisyonu) aynı zamanda S-adenozil homosistein hidrolazında inhibisyonunu sağlamakta ve bu şekilde hücrenin canlılığı ve büyümesi için gerekli metilasyon tepkimelerinin inhibisyonu sağlanmaktadır. Bu sebepten ADA inhibisyonu kanser hastalığının tedavisinde avantaj sağlamaktadır.

Bu açıdan bakıldığında ADA inhibisyonu yapan vinca major ekstresi mide ve kolon kanseri olgularında bir umut ışığı olabilir. Öte yandan bu inhibisyon kanser hastalığının tedavisinde avantaj sağlasa da normal doku ve hücrelerde immün sistem üzerinde zararlı etkiler oluşturup immün sistemin baskılanmasına yol açabilir. Ancak bu noktada kanser tedavisindeki alternatiflerimizin son derece sınırlı olmasını ve kanserin öldürücü potansiyelini göz ardı etmemek gerekmektedir.

Yapılan hayvan çalışmalarında fare meme dokusunda karsinogenez boyunca XO aktivitesinin azaldığı gözlenmiştir. Hepatoma oluşturulmuş ratlarda da kanser dokularında XO aktivitesinin azaldığı belirtilmiş ve bu durumun kanser hücrelerinde

pürin metabolizması sentez tepkimelerinin katabolik tepkimelere göre daha baskın olduğu şeklinde yorumlanmıştır (156,157). Mide ve meme kanserli olgularda yapılan 2 çalışmada kanserli hücrelerde XO aktivite düzeyinin azaldığı belirtilmiştir. Bu durumun artmış olan katabolik aktivitenin enzim aktivitesinin inhibisyonuna yol açarak (down regülasyon) tümör oluşumunu indükleyen bir tarzda netice verebileceği şeklinde yorumlanmıştır (158,159).

Başka bir çalışmada azalan XO aktivitesinin ve ksantin oksidoredüktaz (XOR) gen ekspresyon kaybının mide kanserli olgularda erken evrede tümör belirteci olduğu savunulmaktadır. Azalan XOR gen aktivasyonu metastaz, tümörün evresi, lenf nodu metastazı, penetrasyonla pozitif ilişkili bulunmuştur (160). Aynı şekilde Cook ve arkadaşları meme kanserli olgularda XOR ekspresyonu kaybının kanser progresyonunu artırdığını iddia etmişlerdir (161). Azalan XOR gen aktivasyonu aksiller lenf nodu tutulumu, tümör büyüklüğü, evresi gibi prognostik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur.

Akciğer kanserli olguların bronkoalveolar lavaj sıvılarında ve plazmalarında XO aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Bu durumun kanserli akciğer hücrelerinde DNA sentezini hızlandıran pürin katabolizmasını azaltmak için geliştirilen bir savunma girişimi olabileceği ifade edilmiştir (162).

35 baş boyun kanserli olguda yapılan serum XO aktivitesi ölçümü sonucunda da kanserli olgularda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış tespit edilmiştir (163). Benzer şekilde mesane dokularında yapılan çalışmalarda da XO aktivitesinde artış saptanmıştır (164). Siyah üzüm ekstresi ile yapılan bir çalışmada da kolon kanserli dokularda XO aktivitesinin arttığı gözlenmiştir (165).

Çalışmalar arasında gözlenen bu gibi farklılıklar tıpkı adenozin deaminaz aktivitesindeki farklılıklarda belirttiğimiz gibi kullanılan farklı kemoterapi ilaçları, tümörün histolojik tipi ve hastalığın evresi gibi çeşitli faktörlerden kaynaklanabilir.

Bizim çalışmamızda ekstre öncesi mide ve kolondaki tümörlü ve tümörsüz dokular arasında XO aktivitesi açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Vinca major ekstresi ise hem kolon hem de mide dokusunda XO aktivitesini anlamlı şekilde artırmaktadır. V. major ekstresi muhtemelen oluşturduğu etki sonucu geri dönüşümsüz olarak ksantin dehidrogenaz enziminin ksantin oksidaz enzimine dönüşümünü aktive ederek XO enzim aktivitesini artırmış olabilir.

Kanserli dokularda XO aktivitesinin azalması hipoksantin artışına neden olacaktır. Artan hipoksantin ise pürin kurtarma yolunda pürin sentezinin ana düzenleyicisi olan hipoksantin guanin fosforibozil transferazın (HGPRT) ana substratı olduğu için bu yolu aktive ederek nükleotid sentezini artıracaktır. Bu durum kanser hücrelerinin proliferasyonunu hızlandırabilmektedir. XO aktivitesinin artırılması ile bu yol engellenerek kanser hücrelerinin proliferasyonuna karşı bir savunma mekanizması ortaya çıkabilecektir. Bu bağlamda XO aktivasyonu, pürin kurtarma yoluna giren hipoksantin miktarını azaltacaktır. Azalan hipoksantine bağlı olarak da tümör hücrelerinde DNA sentezinin azalması kanser tedavisinde yol gösterici olabilmektedir.

Bizim araştırmamız bir ön çalışma olup bu konuyla ilgili daha detaylı çalışmalarla desteklenmeye değerdir. Ancak, Vinca major ekstresi hem ADA aktivitesi üzerindeki inhibitör gücü ve hem de XO aktivitesi üzerindeki aktivatör gücü dolayısı ile mide ve kolon kanseri tedavisinde faydalı olabilecek bir potansiyele sahip gözükmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Mide dokusunda normal doku ve kanserli doku ekstre kullanılmadan önce kıyaslandığında ADA aktiviteleri bakımından anlamlı bir farklılık bulunmazken, V. major ekstresi kullanımı sonucunda her iki dokuda da ADA aktivitesinde anlamlı düşmeler tespit edilmiştir. Bu durum V. major'un hem normal hem de kanserli dokuda ADA aktivitesini düşürdüğünü göstermektedir. Benzer şekilde kolon dokusunda da normal doku ve tümöral dokuda ekstre kullanılmadan önce ADA aktiviteleri arasında istatistiksel olarak anlam ifade eden bir durum yoktur. Ancak V. major ekstresi kullanımı sonucu her iki dokuda da ADA aktivitesi belirgin olarak azalmıştır.

2. Mide dokusunda normal ve kanserli dokuda XO aktiviteleri bakımından ekstre kullanımı öncesi anlamlı fark bulunmazken V. major ekstresi kullanımı sonrası XO aktivitelerinin her iki doku grubunda da anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Benzer sonuçlar kolon dokusu için yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir.

3. V. major ekstresi ADA aktivitesi üzerine yaptığı inhibitör etki ve XO aktivitesi üzerine yaptığı aktivatör etki ile pürin katabolizmasında önemli rol oynamaktadır. Bu bağlamda azalan ADA aktivitesi ve artan XO aktivitesi hücre bölünmesini yavaşlatmaktadır. Bu sonuçlardan yola çıkarak V. major'un mide ve kolon kanserli hastalarda tedavide umut ışığı olabileceği düşünülebilir.

ÖZET

Vinca Major'un Kanserli Mide ve Kolon Dokularında ve Bunların Komşuluklarında Adenozin Deaminaz ve Ksantin Oksidaz (ADA ve XO) Enzim Aktiviteleri Üzerine Olan Etkilerinin Araştırılması

Vinca major içerdği 100'den fazla alkaloidi ile medikal tedavide çok önemli bir bitkidir. Antikanser etkili olan vinkristin ve vinblastin, antihipertansif etkiye sahip olan ajmalisin ve sedatif etkili olan serpenjin Vinca bitkisinden türeyen ilaçlardır. Bunun yanı sıra Vinca major'un oksidan/antioksidan parametreler üzerine de etkileri olmaktadır.

Mide kanseri, görülme sıklığı açısından 4. sırada olmasına karşılık, mortalite açısından 2. sırada yer almaktadır. Her yıl 930.000 yeni mide kanseri vakası saptanmakta ve mide kanseri sebebiyle 700.000 kişi hayatını kaybetmektedir. Kolon kanseri ise 2008 global kanser araştırma derneği verilerine göre erkeklerde 3. ve kadınlarda 2. sırada en sık görülen kanserdir. Her yıl 1,2 milyonun üzerinde yeni vakadan yaklaşık 600.000 i hayatını kaybetmektedir. Dünyanın birçok yerinde mide ve kolorektal kansere bağlı ölümlerde daha etkili kemoterapi ilaçlarının geliştirilmesi ile son yıllarda azalma gözlenmiştir. Bazı kanser tiplerinde kemoterapiye ek olarak bitkisel kaynaklı ajanlarla yapılan çalışmalar olumlu sonuçlar vermiştir.

Çalışmamızda fitoterapide birçok kullanımı olan Vinca major'un etkisi araştırılmak üzere Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'na başvuran ve opere olan 20 mide kanserli ve 11 kolon kanserli hastanın aydınlatılmış onamı alınarak kanserli dokuları ve bunlara komşu normal dokuları alındı.

Çalışmanın sonucunda hem mide hemde kolon dokusunda ADA aktivitesi üzerine Vinca major ekstresi kullanımı ile anlamlı inhibisyon tespit edildi. Bu inhibisyon hem benign hem de malign dokularda mevcut idi.

Çalışmamızın XO üzerine olan etkilerine bakıldığında V. major'un hem mide hem de kolon dokusunda XO aktivitesini arttırdığını saptadık. XO artışı HGPRT enzimi ile pürin kurtarma yoluna giren hipoksantin miktarını azaltarak hücre büyümesinin önlenmesini sağlamaktadır.

Bu sonuçlar ışığında Vinca major kullanımını sonucu oluşan ADA inhibisyonu ve XO aktivasyonu mide ve kolon kanseri tedavisinde umut ışığı olmakla birlikte çalışmamızda kullanılan doku sayısının az olması çalışmamızın sınırlılıklarındandır. Çalışmamız V. Major'un kanser tedavisinde önemli besin desteklerinden biri olabileceğini desteklemektedir.

Anahtar Sözcükler: Adenozin Deaminaz, Mide Kanseri, Kolon Kanseri, Ksantin Oksidaz, Vinca Major.

SUMMARY

Investigation of The Effects of Vinca Major on Adenosine Deaminase and Xanthine Oxidase (ADA and XO) Enzyme Activities in Cancerous and non-cancerous Human Gastric and Colon Tissues

Vinca major is a significant plant in medical treatment with more than 100 alkaloids it contains. Vincristine and vinblastine with cancer inhibitory effects and ajmalicine with antihypertensive effect, serpengine with sedative effect are drugs produced from Vinca plant. In addition, V. Major has effects on oxidant and anti oxidant parameters.

Despite gastric cancer is in the 4th place with regard to occurrence, it is in the 2nd place when mortality is in question. Each year 930.000 new cases of gastric cancer are detected and 700.000 persons die because of stomach cancer. On the other, colon cancer is among the most frequently observed cancer being in the third place for males and 2nd place for females according to the 2008 data of global cancer study association. Six hundred thousands of 1.200.000 new cases of colon cancer each year lose their lives. With development of more effective chemotherapy drugs, a decrease in death due to colorectal cancer has been observed in many parts of the world in the recent years. For some cancer types, natural agents originated from plants have yielded positive results in this regard.

In our study, cancerous tissues and adjacent tissues have been taken from 20 patients with gastric cancer and 11 patients with colon cancer. Patients have been operated in General Surgery Department of Ankara University, Faculty of Medicine after informed approval.

Our results show that the extract from V. major has significant inhibitory potential on ADA activity both in gastric and colon tissues regardless of cancer or not. As to the XO enzyme, we have observed that V. major activated the enzyme significantly. That was important with regard to the salvage pathway activity in cancer process.

Decreased ADA activity and increased XO activities might give rise to selective advantage for the therapy of cancer.

Although small number of samples in the study is an important limitation, our results suggest that V. major might be one of the important food supplements in the cancer therapy.

Key Words: Adenosine Deaminase, Gastric Cancer, Colon Cancer, Xanthine Oxidase, Vinca Major.

KAYNAKLAR

1. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3: 768-80.
2. Stearn WT. *Taksonomy and nomenclature of Vinca* . In W. Taylor (ed.), The Vinca alkaloids. Mariel Dekker Inc, NY, 1973.
3. Lawrence G. *Vinca and catharanthus*. Bailey, 1959: 113-119.
4. Schittler. *Introduction to Vinca alkaloids*. In W. Taylor (ed.), The Vinca alkaloids. Mariel Dekker Inc. NY, 1973.
5. Van der Heijden R, Jacobs DI, Snoeijer W, Hallard D, Verpoorte R. The Catharanthus Alkaloids: pharmacognosy and biotechnology. *Curr. Med. Chem.* 2004; 11: 607–628.
6. Sottomayor M, Ros Barcelo A. The Vinca alkaloids: from biosynthesis and accumulation in plant cells, to uptake, activity and metabolism in animal cells. *Stud Nat ProdChem.* 2006; 33: 813-857.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55: 74 – 108.
8. Matsuzaka M, Fukuda S, Takahashi I, Shimaya S, Oyama T, Yaegaki M, Shimoyama T, Sakamoto J, Nakaji S, Umeda T. The decreasing burden of gastric cancer in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2007; 212: 207 – 219.
9. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90.
10. Peckolt T. Hell- und Nutzpflanzen Brasiliens. *Ber. Deutsch. Pharm. Ges.* 1910; 20: 36-58.
11. Garcia F. A Botany Symposium on Medicinal Plants. In: Proc. Eighth Pacific Science Congress of the National Research Council of the Philippines, WA: 1954; 182: 94.
12. Walker DG, Wright JC. Cytological Alterations in Primary Explant Cultures of Human Neoplasms Exposed to Vincalokoblastine. *Cancer Res.* 1962; 22: 1267, 72.
13. S. Nammi, Boini KM, Lodagala SD, Behara RBS. “The juice of fresh leaves of *Catharanthus roseus* Linn. Reduces blood glucose in normal and alloxan diabetic rabbits,” *BMC Complementary and Alternative Medicine.* 2003; 3: 1-4.

14. S. N. Singh, P. Vats, S. Suri et al., "Effect of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats," *Journal of Ethnopharmacology*. 2001; 76: 269-277.
15. Noble RL. The discovery of the vinca alkaloids--chemotherapeutic agents against cancer. *Biochem Cell Biol*. 1990; 68: 1344-1351.
16. Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 253-265.
17. Islam MN, Iskander MN. Microtubulin binding sites as target for developing anticancer agents. *Mini Rev Med Chem*. 2004; 4: 1077-1104.
18. Wang LG, Liu XM, Kreis W, Budman DR. The effect of antimicrotubule agents on signal transduction pathways of apoptosis: a review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999; 44: 355-361.
19. Haldar S, Jena N, Croce CM. Inactivation of Bcl-2 by phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92: 4507-4511.
20. Rahmani R, Zhou XJ. Pharmacokinetics and metabolism of vinca alkaloids. *Cancer Surv*. 1993; 17: 269-281.
21. Levêque D, Jehl F. Molecular pharmacokinetics of catharanthus (vinca) alkaloids. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47: 579-588.
22. Cruveilhier J. *Anatomie Patologie* 1. cilt Baillere, Paris 1835
23. Billroth T. Uebereinen fall von gelungener rezektion des carcinomatösen pylorus. *Wien med. Wchnschr* 1881.
24. Öke MK. *Gastrectpmi pour tumeur du pylore*. *Gazete medicale d'orient* 1925.
25. Borrmann R, Gewillste des Magens und Duodenumus În Henke F. *Handbuch der speziellen pathologischen anatomie und histologie*, Springer. Berlin 1926: 812-1050.
26. Cancer Incidence in Five Continents 2009: Vol. IX. Available from: URL: www.dep.iarc.fr.
27. Yalcin S. Gastric cancer in Turkey-a bridge between west and East. *Gastrointest Cancer Res*. 2009; 3: 29-32.
28. Türkiye Sağlık İstatistikleri, Türk Tabipleri Birliği Yayınları Birinci Baskı, 2005: 60-61.

29. Schistosomes, Liver Flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Monographs on the Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monograph Vol. 61, World Health Organization Press;1994.
30. The EUROGAST Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet*. 1993; 341: 1359 – 1362.
31. Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, Irvine EJ, Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1636 – 1644.
32. Rhead JL, Letley DP, Mohammadi M, Hussein N, Mohagheghi MA, Eshagh Hosseini M, Atherton JC. A new *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin determinant, the intermediate region, is associated with gastric cancer. *Gastroenterology*. 2007; 133: 926 – 936.
33. Jafari F, Shokrzadeh L, Dabiri H, Baghaei K, Yamaoka Y, Zojaji H, Haghazali M, Molaei M, Zali MR. *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* in relation to *cagA* status and clinical outcomes in Iranian populations. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61: 290 – 293.
34. Mohebbi M, Mahmoodi M, Wolfe R, Nourijelyani K, Mohammad K, Zeraati H, Fotouhi A. Geographical spread of gastrointestinal tract cancer incidence in the Caspian Sea region of Iran: spatial analysis of cancer registry data. *BMC Cancer*. 2008; 8: 137.
35. De Vries AC, Haringsma J, Kuipers EJ. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: 1-15.
36. Kim N, Park RY, Cho SI, Lim SH, Lee KH, Lee W, Kang HM, Lee HS, Jung HC, Song IS. *Helicobacter pylori* infection and development of gastric cancer in Korea: long-term follow-up. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42: 448-454.
37. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*. 1985; 35: 173-177.
38. Sjødahl K, Lu Y, Nilsen TI, Ye W, Hveem K, Vatten L, Lagergren J. Smoking and alcohol drinking in relation to risk of gastric cancer: a population-based, prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007; 120: 128 – 132.
39. González CA, Pera G, Agudo A, Palli D, Krogh V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Berglund G, Simán H, Nyrén O, Agren A, Martinez C, Dorronsoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Quiros JR, Allen N, Bingham S, Day N, Miller A, Nagel G, Boeing H, Overvad K, Tjønneland A, Bueno-De-Mesquita HB, Boshuizen HC, Peeters P, Numans M, Clavel-Chapelon F, Helen I, Agapitos E, Lund E, Fahey M, Saracci R, Kaaks R, Riboli E. Smoking and the risk of gastric cancer in the European

Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003; 107: 629 – 634.

40. Tsugane S. Salt, salted food intake, and risk of gastric cancer: epidemiologic evidence. *Cancer Sci*. 2005; 96: 1 – 6.
41. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, Nichols R, Kesteloot H. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention(ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*. 1996; 25: 494 – 504.
42. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1999; 59: 4823 – 4828.
43. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci*. 2003; 48: 475 – 485.
44. Zhang S, Yanaka A, Tauchi M, Suzuki H, Shibahara T, Matsui H, Nakahara A, Tanaka N. Hyperosmotic stress enhances interleukin-1 beta expression in *Helicobacter pylori* infected murine gastric epithelial cells in vitro. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006; 21: 759 – 766.
45. Toyoda T, Tsukamoto T, Hirano N, Mizoshita T, Kato S, Takasu S, Ban H, Tatematsu M. Synergistic upregulation of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in gastric mucosa of Mongolian gerbils by a high-salt diet and *Helicobacter pylori* infection. *Histol Histopathol*. 2008; 23: 593 – 599.
46. Keighley MRB, Youngs D, Poxon V, Morris DT, Muscroft J, Burdon DW, Barnard J, Bavin PM, Brimblecombe RW, Darkin DW. Intra-gastric N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. *Gut*. 1984; 25: 238-245.
47. Kang SK, Burnett CA, Freund E, Walker J, Lalich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med*. 1997; 31: 713-718.
48. Botterweck A, Van den Brandt P, Goldbohm R. Vitamins carotenoids, dietary fiber, and the risk of gastric carcinoma: Results from a prospective study after 6,3 years of follow-up. *Cancer* 2000; 88: 737-748.
49. Wu AH, Yang D, Pike MC. A meta-analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: The problem of potential confounders. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000; 9: 1051-1058.

50. Aird I, Bentall HH, Roberts JAF. A relationship between cancer of the stomach and the ABO blood groups . *Br. Med. J.* 1953; 1: 799-801.
51. Catalano V, Labianca R, Beretta GD, Gatta G, de Braud F, Van Cutsem E. Gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2005; 54: 209-241.
52. Al-Refaic WB, Abdalla EK, Ahmed SA, Mansfield PF. Gastric cancer. In: Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, editors. *M.D. Anderson Hand Book of Surgical Oncology* . Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 205-240.
53. Feig Barry W, Berger David H, Fuhrman George M, editors. *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*. 4th Ed. Texas: Lippincott Williams&Wilkins 2006: 205-236.
54. Allgayer H, Heiss M, Schildberg W. Prognostic Factors in Gastric Cancer. *Br J Surg.* 1997; 84: 1651-1664.
55. Harrison JD, Fielding JW. Prognostic Factors for Gastric Cancer influencing Clinical Practice. *World J Surg.* 1995; 19: 496-500.
56. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, Graubard BI, Hollenbeck AR, Sinha R. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *Cancer* 2012; 118: 3636-3844.
57. Klabunde CN, Cronin KA, Breen N, Waldron WR, Ambs AH, Nadel MR. Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20: 1611-1621.
58. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser Savaş Daire Başkanlığı Yayın No:582; 2003
59. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#MEN>
60. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#WOMEN>
61. Jemal A, Simard EP, Dorell C, Noone AM, Markowitz LE, Kohler B, Ehemann C, Saraiya M, Bandi P, Saslow D, Cronin KA, Watson M, Schiffman M, Henley SJ, Schymura MJ, Anderson RN, Yankey D, Edwards BK.. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2009, featuring the burden and trends in human papillomavirus (HPV)-associated cancers and HPV vaccination coverage levels. *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 175-201.
62. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, Jemal A, Anderson RN, Ajani UA, Edwards BK. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103: 714-736.

63. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59: 366-378.
64. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2010; 138: 2029-2043.
65. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med.* 1995; 46: 371-379.
66. Chan TL, Yuen ST, Kong CK, Chan YW, Chan AS, Ng WF, Tsui WY, Lo MW, Tam WY, Li VS, Leung SY. Heritable germline epimutation of MSH2 in a family with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006; 38: 1178-1183.
67. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, Baron JA, Giles GG, Leggett BA, Winship I, Lipton L, Young GP, Young JP, Lodge CJ, Southey MC, Newcomb PA, Le Marchand L, Haile RW, Lindor NM, Gallinger S, Hopper JL, Jenkins MA. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut.* 2011; 60: 950-957.
68. Jenkins MA, Baglietto L, Dowty JG, Van Vliet CM, Smith L, Mead LJ, Macrae FA, St John DJ, Jass JR, Giles GG, Hopper JL, Southey MC. Cancer risks for mismatch repair gene mutation carriers: a population-based early onset case-family study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4: 489-498.
69. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med.* 1992; 326: 658-662.
70. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1996; 334: 82-87.
71. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998; 128: 900-905.
72. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology.* 2007; 133: 1086-1092.
73. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012; 156: 703-709.
74. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2010; 138: 746-774.

75. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48: 526–535.
76. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. 2010; 60: 277-300.
77. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P, Duysburgh I, Stevenaert A, Tabarin A, Delwaide J, Schaison G, Belaïche J, Beckers A. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80: 3223-3226.
78. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, Takano K. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med*. 2001; 40: 987-992.
79. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control*. 1995; 6: 164-179.
80. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma 26. *Jpn J Cancer Res*. 1989; 80: 51-59.
81. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*. 1990; 45:372-375.
82. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, Stampfer MJ. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91: 620-625.
83. Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gaziano JM, Stampfer MJ. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 546-553.
84. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011; 22: 1958-1972.
85. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004; 140: 603-613.

86. Mizoue T, Inoue M, Wakai K, Nagata C, Shimazu T, Tsuji I, Otani T, Tanaka K, Matsuo K, Tamakoshi A, Sasazuki S, Tsugane S. Alcohol drinking and colorectal cancer in Japanese: a pooled analysis of results from five cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2008; 167: 1397-1406.
87. Martinez M, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter D, Willett W, Colditz G.. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89: 948-955.
88. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz G, Stamfer MJ, Willet W. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med.* 1995; 122: 327-334.
89. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, Jenkins MA, Win AK, English DR, Walsh MD, Clendenning M, McKeone DM, Walters RJ, Roberts A, Pearson SA, Pavluk E, Hopper JL, Gattas MR, Goldblatt J, George J, Suthers GK, Phillips KD, Woodall S, Arnold J, Tucker K, Muir A, Field M, Greening S, Gallinger S, Perrier R, Baron JA, Potter JD, Haile R, Frankel W, de la Chapelle A, Macrae F, Rosty C, Walker NI, Parry S, Young JP. Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One.* 2010; 5:1-6.
90. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW, LeMarchand L, Lindor NM, Campbell PT, Newcomb PA, Potter JD, Baron JA, Frazier ML, Amos CI. Smoking and colorectal cancer in Lynch syndrome: results from the Colon Cancer Family Registry and the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. *Clin Cancer Res.* 2010; 16: 1331-1339.
91. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009; 100: 611-616.
92. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 1548-1561.
93. Kim YI, Mason JB. Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review. *Nutr Rev.* 1996; 54: 259-279.
94. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93: 525-533.
95. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol.* 1998; 148: 4-16.
96. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE, Cho E, Fraser GE, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Harnack L, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Larsson SC,

- Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Virtanen MJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007; 99: 1471-1483.
97. Järvinen R, Knekt P, Hakulinen T, Rissanen H, Heliövaara M. Dietary fat, cholesterol and colorectal cancer in a prospective study. *Br J Cancer.* 2001; 85: 357-361.
98. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998; 7: 667-671.
99. Burkitt DP, Walker AR, Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and the transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet.* 1972; 2: 1408-1412.
100. Chen WF, Patcfef sky AS, Goldsmith HS. Colonic protection from dimethylhydrazine by a high fiber diet. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 147: 503-506.
101. Graf E, Easton YW. Dietary supression of colonic cancer. Fiber on phytate cancer. 1985; 56: 717-718.
102. Kodner JI, Fry RD, Fiecsman JW, Binnbaum EH, Read TE. *Colon rectum and anus.* Colon cancer. in: Shwartz SI, ed. Principles of surgery 7th edition. New York: McGraw-Hill, 1999: 1265-382.
103. Rolandelli RH, Roslyn JJ. *Colon and rectum.* in: Townsend CM, ed. Sabiston Textbook of Surgery, 6th edition. Philadelphia: WB Saunders 2001; 929-73.
104. Trowbridge B, Burt RW. Colorectal cancer screening. *Surg Clin N Am.* 2002; 82: 943-957.
105. Özdal A, Karahasanoğlu T. *Kolon kanserinde klinik.* Alemdaroğlu K, ed. Kolon, rektum ve anal bölge hastalıkları. İstanbul 2003: 413-25.
106. Kaneko K, Hasokawa K. Diagnostic utility of endoscopic ultrasonography for preoperative rectal cancer staging estimation. *Jpn J Clin Oncol.* 1996; 26: 30-35.
107. Gazelle GS, Gaa J, Sami S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enemaCT. *J Comput Asist Tomogr.* 1995; 19: 87-91.
108. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 2004; 1: 776-855.
109. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, Lantz PE, ListromMB, 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.

110. Vogel C, Kirtil T, Oellig F, Stolte M. Lymph node preparation in resected colorectal carcinoma specimens employing the acetone clearing method. *Pathol Res Pract.* 2008; 204: 11-15.
111. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, Fisher B, Glass A, Lawrence W, Lerner H. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg.* 1983; 198: 743-752.
112. Cianchi F, Messerini L, Palomba A, Boddi V, Periqli G, Puacciani F. Character of the invasive margin in colorectal cancer: does it improve prognostic information of Dukes staging? *Dis Colon Rectum.* 1997; 40: 1170-1175.
113. Eche N, Pichon MF, Quillien V, Gory-Delabaere G, Riedinger JM, Basuyau JP, Daver A. Standards, options and recommendations for tumor markers in colorectal cancer. *Bull Cancer.* 2001; 88: 1177-1206.
114. Louhimo J, Carpelan-Holmström M, Alfthan H, Stenman UH, Järvinen HJ, Haglund C. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2002; 101: 545-548.
115. Champe PC, Harvey R. *Biochemistry.* Lippincott's illustrated series, 1997.
116. Aghae M, Karami-Tehrani F, Salami S, Atri M. Adenosine Deaminase activity in the serum and malignant tumors of breast cancer: the assessment of isoenzyme ADA1 and ADA2 activities. *Clin Biochem.* 2008; 38: 887-891.
117. Russo M, Giancane R, Apice G. Adenosine Deaminase and purine nucleoside phosphorylase activities in peripheral lymphocytes from patients with solid tumors. *Brit j. Cancer.* 1981; 43: 196.
118. Hershfield MS. Apparent suicide inactivation of human lymphoblast S-adenosylhomocysteine hydrolase by 2'-deoxyadenosine and adenine arabinoside. A basis for direct toxic effects of analogs of adenosine. *J Biol Chem.* 1979; 254: 22-25.
119. Ishii K, Green H. Lethality and adenosine for cultured mammalian cells by interference with pyrimidine biosynthesis. *Journal of Cell science.* 1973; 13: 429-439.
120. Durak I, Biri H, Avcı A, Sözen S, Devrim E. Tomato juice inhibits Adenosine deaminase activity in human prostate tissue from the patient with prostate cancer. *Nutr Research.* 2003; 23: 1183-1188.
121. Borges F, Fernandes E, Roleria F. Progress towards the discovery of xanthine oxidase inhibitors. *Curr Med Chem.* 2002; 9: 195-217.
122. Linder N, Rapola J, Raivio KO. Cellular expression of human xanthine oxidoreductase protein in normal human tissues. *Lab Invest.* 1999; 79: 967-974.

123. Vorbach C, Scriven A, Capecchi MR. The housekeeping gene xanthine oxidoreductase is necessary for milk fat droplet enveloping and secretion: gene sharing in the lactating mammary gland. *Genes Dev.* 2002; 16: 3223-3235.
124. Lin JK, Chen PC, Ho CT, Lin-Shiau SY. Inhibition of xanthine oxidase and suppression of intracellular reactive oxygen species in HL-60 cells by theaflavin-3,3'-digallate, (-)-epigallocatechin-3-gallate, and propyl gallate. *J Agric Food Chem.* 2000; 48: 2736-2743.
125. Hearse DJ, Manning AS, Downey JM, Yellon DM. Xanthine oxidase: a critical mediator of myocardial injury during ischemia and reperfusion? *Acta Physiol Scand Suppl.* 1986; 548: 65-78.
126. Nagababu E, Lakshmaiah N. Inhibition of xanthine oxidase-xanthine-iron mediated lipid peroxidation by eugenol in liposomes. *Mol Cell Biochem.* 1997; 166: 65-71.
127. Hassun HM. Oxygen toxicity and mutagenesis in procaryotes. Cohen g. Greenwold RA,eds. *Oxy radicals and Their Scavenger System Vol.1: New York, El sevier Biomedhical*, 1983; 198-206.
128. Brody EJ. The destructive potential of free oxygen radicals. *International Herald Tribune.* 1988: 4-5.
129. Arthur MSP. Oxygen derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroentology.* 1985; 89: 1114-1122.
130. Barry H. Role of iron in oxygen radical reactions methode. *Enzymol.* 1985: 47-56
131. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine.* 3rd ed. Oxford New York: Clarendon Press ; Oxford University Press; 1999.
132. Weisiger RA. Oxygen radicals and ischemic tissue injury. *Gastroenterology.* 1986; 90: 494-496.
133. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand Suppl.* 1980; 492: 153-168.
134. Durak İ, Biri H, Ergüder İB, Devrim E, Şenocak Ç, Avcı A. Effects of garlic and black grape extracts on the activity of adenosine deaminase from cancerous and noncancerous human urinary bladder tissues. *Med Chem Res.* 2007; 16: 259-265.
135. Avcı A, Durak I. *Tomato Juice, Prostate Cancer and Adenosine Deaminase Enzyme.* In: Preedy VR, Watson RR, eds. *Tomatoes and Tomato Products Nutritional, Medicinal and Therapeutic Properties*, Science Publishers, Enfield (NH), ABD, 2008: 457-474.

136. Lowry O, Rosebrough N, Farr L, Randall R Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951; 182: 265–275.
137. Guisti G. Enzyme activities. In: Bergmeyer UH, (editor). *Methods of Enzymatic Analysis.* Weinheim, Bergest: Verlag Chemia, 1974; 1092–1098.
138. Hashimoto S. A new spectrophotometric assay method of xanthine oxidase in crude tissue homogenate. *Anal Biochem.* 1974; 62: 426–435.
139. Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *Journal of Ethnopharmacology.* 2005; 100: 72–79.
140. Middleton JE, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. *Pharmacological Reviews.* 2000; 52, 673–751.
141. Cheruth AJ, Ragupathi G, Paramasivam M, Rajaram P. Responses of antioxidant defense system of *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. to paclitaxel treatment under salinity. *Acta Physiol Plant.* 2007; 29: 205–209.
142. Saracoğlu U, Güven O, Durak I. Adenosine deaminase and 5' nucleotidase activities in saliva from patients with oral and laryngeal cancer. *Oral diseases.* 2005; 11: 323-325.
143. Moriwaki Y, Yamamoto T, Higashino K. Enzymes involved in purine metabolism--a review of histochemical localization and functional implications. *Histol Histopathol.* 1999; 14: 1321-1340.
144. Caiolfa AR, Gill D, Parola AH. Probing the active site of adenosine deaminase by a pH responsive fluorescent competitive inhibitor. *Biophys Chem.* 1998; 70; 41-56.
145. Camici M, Tozzi MG, Allegrini S, Del Corso A, Sanfilippo O, Daidone MG, De Marco C, Ipata PL. Purine salvage enzyme activities in normal and neoplastic human tissues. *Cancer Biochem Biophys.* 1990; 11: 201-209.
146. Durak I, Işık AC, Canbolat O, Akyol O, Kavutçu M. Adenosine deaminase, 5' nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human laryngeal tissues. *Free Radic Biol Med.* 1993; 15: 681-684.
147. Öztürk HS, Karaayvaz M, Kaçmaz M, Kavutçu M, Akgül H, Durak İ. Activities of enzymes participating in purine and free radical metabolism in cancerous and noncancerous colorectal tissues. *Cancer Biochem Biophys.* 1998; 16: 157-168.


148. Walia M, Mahajan M, Singh K. Serum adenosine deaminase, 5'-nucleotidase & alkaline phosphatase in breast cancer patients. *Indian J Med Res.* 1995; 101: 247-249.
149. Aghaei M, Karami-Tehrani F, Salami S, Atri M. Adenosine deaminase activity in the serum and malignant tumors of breast cancer: the assessment of isoenzyme ADA1 and ADA2 activities. *Clin Biochem.* 2005; 38: 887-891.
150. Sufrin G, Tritsch GL, Mittelman A, Murphy GP. Adenosine deaminase activity in patients with carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1978; 119: 343-346.
151. Durak I, Cetin R, Canbolat O, Cetin D, Yurtarslani Z, Unal A. Adenosine deaminase, 5'-nucleotidase, guanase and cytidine deaminase activities in gastric tissues from patients with gastric cancer. *Cancer Lett.* 1994 15; 84: 199-202.
152. Formeister JF, Tritsch GL. Adenosine deaminase levels in blood type A patients with metastatic tumor. *Surgery.* 1976; 79: 111-117.
153. Lal H, Munjal SK, Wig U, Saini AS. Serum enzymes in head and neck cancer III. *J Laryngol Otol.* 1987; 101: 1062-1065.
154. Canbolat O, Akyol O, Kavutcu M, Isik AU, Durak I. Serum adenosine deaminase and total superoxide dismutase activities before and after surgical removal of cancerous laryngeal tissue. *J Laryngol Otol.* 1994; 108: 849-851.
155. Dasmahapatra KS, Hill HZ, Dasmahapatra A, Suarez S. Evaluation of Adenosine deaminase activity in patients with head and neck cancer. *Journal of surgical research* 1986; 40: 368-373.
156. Lewin I, Lewin R, Bray RC. Xanthine oxidase activity during mammary carcinogenesis in mice. *Nature.* 1957; 180: 763-764.
157. Prajda N, Weber G. Malignant transformation-linked imbalance: decreased xanthine oxidase activity in hepatomas. *FEBS Lett.* 1975; 59: 245-249.
158. Durak I, Ormeci N, Akyol O, Canbolat O, Kavutçu M, Bülbül M. Adenosine deaminase, 5'-nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in gastric juices from patients with gastric cancer, ulcer, and atrophic gastritis. *Dig Dis Sci.* 1994 ; 39: 721-728.
159. Alsabti E. Serum xanthine oxidase in breast carcinoma. *Neoplasma.* 1980; 27: 95-99.
160. Linder N, Haglund C, Lundin M, Nordling S, Ristimaäki, A A Kokkola, J Mrena, J-P Wiksten, J Lundin. Decreased xanthine oxidoreductase is a predictor of poor prognosis in early-stage gastric cancer. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 965-971.

161. Cook WS, Chu R, Saksela M, Raivio K, Yeldandi A. Differential immunohistochemical localization of xanthine oxidase in normal and neoplastic human breast epithelium. *Int J Oncol.* 1997; 11: 1013–1017.
162. Akyol O, Gökbulut I, Köksal N, Akin H, Ozyurt H, Yildirim Z. The activities of purine catabolizing enzymes in plasma and bronchial washing fluid in patients with lung cancer and pneumonia. *Clin Biochem.* 2001 ; 34: 251-254.
163. Kalcioğlu MT, Kizilay A, Yilmaz HR, Uz E, Güleç M, Ozturan O, Akyol O. Adenosine deaminase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase activities and malondialdehyde levels in the sera of patients with head and neck carcinoma. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2004; 12: 16-22.
164. Durak I, Perk H, Kavutçu M, Canbolat O, Akyol O, Bedük Y. Adenosine deaminase, 5'nucleotidase, xanthine oxidase, superoxide dismutase, and catalase activities in cancerous and noncancerous human bladder tissues. *Free Radic Biol Med.* 1994;16: 825-831.
165. Durak I, Cetin R, Devrim E, Ergüder IB. Effects of black grape extract on activities of DNA turn-over enzymes in cancerous and non cancerous human colon tissues. *Life Sci.* 2005; 76: 2995-3000.

EKLER

Ek 1. ETİK KURUL KARARI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kanserli karaciğer, kolon, mide ve pankreas dokularında ve bunlara komşu normal dokularda Curcuma longa, Rheum rhabarbarum, vinca major ve Taxus baccata bitki ekstraktlerinin in-vitro etkilerinin araştırılması			
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Erdinç Devrim			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	<input type="checkbox"/>			
	Yüksek Doz Araştırması	<input type="checkbox"/>			
	Diğer ise belirtiniz: Laboratuvar Çalışması				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARAS I <input type="checkbox"/>	


ASLI GİBİDİR
03.03.2013.

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	26.12.2012	3	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe Özet <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	<input type="checkbox"/>		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01-37-13	Tarih: 14 Ocak 2013		
	Yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyasına ait: *Araştırmanın sorumlu araştırmacılarından Araş.Gör. Oğuz Han Edebal'ın uzmanlığını alıp, kurumdan ayrılması nedeniyle araştırma kapsamından çıkarılması yerine Dr.Zahide Esra Durak'ın yetkilendirilmesi, çalışmanın bir kısmı olan Vinca major bitkisi ile ilgili olarak "Vinca major'un kanserli mide ve kolon dokularında ve bunların komşuluklarında adenozin deaminaz ve ksantin oksidaz (ADAVE XO) enzim aktiviteleri üzerine olan etkilerinin araştırılması" adlı başlığı ile Prof.Dr.İlker Durak'ın danışmanı olarak Araş.Gör.Dr.Süleyman Büber'in tezi olması hakkında alınan protokol değişikliği (Protokol değişikliği 3, 26.12.2012) incelenerek uygun bulundu.			
ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu			
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ			

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>M.Melli</i>
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Cihan Yurdaydin</i>
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Mehmet Gürel</i>
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Tanju Özçelikay</i>
Prof.Dr.Nuhan PURALI	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nuhan Purali</i>
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Cem Atbaşoğlu</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Serdar Öztürk</i>
Prof.Dr.Serap SİVRİ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Serap Sivri</i>
Prof.Dr.Muharrem ÖZEN	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Muharrem Özen</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Banu Çakır</i>
Doç.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Güngör Utkan</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyostatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Derya Öztuna</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Nüket Kutlay</i>
Yrd.Doç.Dr.Volkan KAVAS	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	<i>Volkan Kavas</i>
Gülstim ASLAN	Arkeoloji	-	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<i>Gülstim Aslan</i>

ASLI GİBİDİR

06 Ocak 2013

Sayfa 2

Ek 2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Versiyon No: 3

Versiyon Tarihi:28.12.2012

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Çalışmanın adı: Kanserli gastrointestinal sistem ve karaciğer dokularında ve komşuluklarında Curcuma longa, Rheum rhabarbarum, Vinca major, Taxus baccata ve flavonoid içeriği bakımından zengin bazı bitkilerin in-vitro etkilerinin araştırılması

Çalışmanın kolay anlaşılabilir dilde adı: Kanserli karaciğer, bağırsak, mide ve pankreas dokularında hint safranı, ışgın otu, cezayir menekşesi ve porsuk ağacı ve aktif madde bakımından zengin bazı bitki ekstrelerinin canlı organizma dışındaki etkilerinin araştırılması

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Erdiç DEVRİM
Prof. Dr. İlker DURAK
Prof. Dr. Hilmi KOCAOĞLU

Sayın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda "Kanserli karaciğer, bağırsak, mide ve pankreas dokularında hint safranı, ışgın otu, cezayir menekşesi ve porsuk ağacı ve aktif madde bakımından zengin bazı bitki ekstrelerinin canlı organizma dışındaki etkilerinin araştırılması" adında bir araştırma yapılmaktadır.

Bu araştırmanın amacı sindirim sisteminde veya karaciğerde meydana gelen kötü huylu tümörlerde ve tümörün etrafında kalan dokularda "flavonoid" olarak bilinen aktif madde bakımından zengin bazı bitkilerin oksitlenme hasarı belirteçleri ve DNA dönüşüm enzimlerine etkilerinin laboratuvar koşullarında canlı organizma dışında incelenmesidir.

Bu kapsamda sizden tedavi maksadıyla çıkarılan dokuların bir kısmı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında bu araştırmanın amaçlarına ve tıp etiğine uygun olarak incelenecektir. Bu çalışmadan elde edilecek verilerle bazı kanser türlerinin önlenmesi ve tedavisi hakkında yeni bilgilere ulaşılması hedeflenmektedir.

Bu çalışmaya katılmanız zorunlu değildir, tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Bu çalışmaya katılıp katılmamanız size uygulanacak olan tedavi şeklini değiştirmeyecektir. Çalışmaya katılmaya karar vermeniz durumunda size ek bir tedavi uygulanmayacaktır, size normalde uygulanacak olan tedavi şeklinde bir değişiklik olmayacaktır veya sizden çalışmada kullanmak için fazladan doku parçası alınmayacaktır. Çalışmaya katılmaya karar vermeniz halinde size veya sosyal güvenliğinizi sağlayan kuruma herhangi bir ek mali yük getirilmeyecektir. Bu çalışma kapsamında kişisel bilgileriniz gizli tutulacak ve hiçbir şekilde herhangi basılı ve görsel ortamda yayımlanmayacaktır. Bu çalışmaya ilk etapta 30 kişinin katılması öngörülmektedir.

Konu hakkında bu formda belirtilenlerden daha farklı öğrenmek istediğiniz bilgileri bu formu size imzalatan kişiye sorabilirsiniz. Bize ulaşabileceğiniz telefon numarası: Dr. Süleyman BÜBER 0544 370 59 80

OLUR FORMU:

Ben

Yukarıda okumuş olduğum çalışma ile ilgili bilgiler bana sözlü olarak da açıklandı. Çalışma ile ilgili tüm sorularıma tatmin edici cevaplar aldım. Çalışmaya kendi rızamla gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Hastanın Adı soyadı

Tarih

İmza

Doktor Adı Soyadı

Tarih

İmza

Tanıklık Eden

Kurum Yetkilisinin Adı Soyadı

Tarih

İmza

