

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİDE KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI  
BAZI TÜMÖR MARKERLERİ, AKUT FAZ PROTEİNLERİ,  
SİALİK ASİT VE LİPİT BAĞLI SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşegül ÇEBİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN  
Doç. Dr. Handan MERT

VAN - 2007

T.C.  
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİDE KANSERLİ HASTALARDA TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI  
BAZI TÜMÖR MARKERLERİ, AKUT FAZ PROTEİNLERİ,  
SİALİK ASİT VE LİPİT BAĞLI SİALİK ASİT SEVİYELERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Ayşegül ÇEBİ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI  
DOKTORA TEZİ

Jüri Başkanı  
Prof. Dr. Nihat MERT

Üye  
Prof. Dr. Fatmagül YUR

Üye  
Prof. Dr. İsmail MERAL

Üye  
Doç. Dr. Nezir Yaşar TOKER

Üye  
Doç. Dr. Handan MERT

TEZ KABUL TARİHİ  
08/06/2007

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında hiçbir desteğini esirgemeyen Danışman Hocam Sayın Doç. Dr. Handan MERT'e, yoğun çalışmalarına rağmen yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Nihat MERT'e, Anabilim Dalımızın diğer Öğretim Üyelerine ve Araştırma Görevlilerine, materyalin sağlanmasında emeği geçen Tıp Fakültesi Onkoloji Kliniği Personeline, tezimin laboratuvar çalışmaları sırasında yardımlarını sunan Araştırma Görevlisi Dr. İnci DOĞAN'a, Araştırma Görevlisi Semih YAŞAR'a, Doktora öğrencileri Çağlar ÇELİKEZEN ve Betül APAYDIN'a, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hematoloji, Biyokimya ve Mikrobiyoloji Laboratuvarları personeline, Tıp Fakültesi Personelinden İlhan SONKALAN'a, istatistik analizlerinin yapılmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Sıddık KESKİN, Araştırma Görevlisi Murat BOYSAN, Araştırma Görevlisi Can ATEŞ'e, Mali destek sağlayan YYÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına, ayrıca hayatımın her döneminde bana destek olan aileme teşekkürlerimi sunmayı zevkli bir borç bilirim.

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay .....	II
Teşekkür .....	III
İçindekiler .....	IV
Simgeler ve Kısaltmalar .....	VI
Şekiller .....	VII
Çizelgeler.....	VIII
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Mide Kanseri .....	2
2.1.1. Mide kanseri etiyolojisinde epidemiyolojik bulgular .....	3
2.1.2. Mide kanseri öncülü olan lezyon ve durumlar .....	7
2.1.3. Mide kanseri patogenezinde genetik ve moleküler biyoloji .....	11
2.1.4. Mide kanseri patolojisi .....	18
2.2. Tümör Markerleri .....	24
2.2.1. Karsinoembriyonik antijen (CEA) .....	28
2.2.2. CA 15-3 .....	30
2.2.3. CA 125 .....	32
2.2.4. CA 19-9 .....	34
2.3. Sialik Asit .....	36
2.3.1. Sialik asitin yapısı .....	36
2.3.2. Biyosentezi .....	38
2.3.3. Metabolizması .....	38
2.3.4. Fonksiyonu .....	40
2.3.5. Sialik asit'in kanser ile ilişkisi .....	42
2.3.6. Lipid bağlı sialik asit (LSA) .....	44
2.4. Akut Faz Proteinleri .....	45
2.4.1. CRP .....	46
2.4.2. Fibrinojen .....	47
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	51
3.1. Gereç .....	51

3.1.1. Deney grubunun sağlanması .....	51
3.1.2. Kemoterapi protokolü.....	51
3.1.3. Kan örnekleri .....	52
3.2. Yöntem .....	53
3.2.1. Kullanılan alet ve malzemeler .....	53
3.2.2. Kimyasal maddeler .....	54
3.2.3. Sialik asit analiz metodu .....	54
3.2.4. Lipit bağlı sialik asit analiz metodu .....	55
3.2.5. CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA ölçümü .....	56
3.2.6. CRP ölçümü .....	56
3.2.7. Fibrinojen ölçümü.....	57
3.2.8. İstatistiksel analiz .....	57
4. BULGULAR .....	58
5. TARTIŞMA-SONUÇ .....	68
6. ÖZET .....	85
7. SUMMARY .....	86
8. KAYNAKLAR .....	87
9. ÖZGEÇMİŞ .....	113

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa-feto protein
ALT	: Alanin aminotransferaz
APC	: Adenomatöz polipozis koli
AST	: Aspartat amino transferaz
CA 125	: Karbonhidrat antijen 125
CA 15-3	: Karbonhidrat antijen 15-3
CA 19-9	: Karbonhidrat antijen 19-9
CDK	: Siklin bağımlı kinaz
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CRP	: C-reaktif protein
CT	: Komputerize tomografi
dl	: Desilitre
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
5-FU	: 5-Florourasil
FAP	: Familyal adenomatöz polipozis
FGF	: Fibroblast büyüme faktörü
GGT	: Gama glutamil transferaz
HGF	: Hepatosit büyüme faktörü
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
LSA	: Lipid bağı sialik asit
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
MDA	: Malondialdehit
MED	: Midede epitel displazisi
mg	: Miligram
MH	: Menetrier hastalığı
MR	: Manyetik rezonans
NANA	: N-asetil nöraminik asit
ng	: Nanogram
NO	: Nitrik oksit
PDGF	: Trombositten köken alan büyüme faktörü
pg	: Pikogram
PSA	: Prostat spesifik antijen
SA	: Sialik asit
TNF	: Tümör nekroz faktör
TPA	: Tümör polipeptid antijen
UFT	: Urasil tegafur
USG	: Ultrasonografi

## ŞEKİLLER

Şekil 1. Sialik asidin Haworth formülü .....	37
Şekil 2. Sialik asidin Fischer formülü .....	37
Şekil 3. Sialik asidin biyosentezi .....	39
Şekil 4. Sialik asit kalibrasyon eğrisi .....	55
Şekil 5. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CA 125 düzeyleri .....	59
Şekil 6. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CA 15-3 düzeyleri .....	60
Şekil 7. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CA 19-9 düzeyleri .....	61
Şekil 8. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CEA düzeyleri .....	62
Şekil 9. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait SA düzeyleri .....	63
Şekil 10. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait LSA düzeyleri .....	64
Şekil 11. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CRP düzeyleri .....	65
Şekil 12. Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait Fibrinojen düzeyleri .....	66

## ÇİZELGELER

Çizelge 1. Mide kanserinde saptanan gen değışiklikleri .....	19
Çizelge 2. Tümör markerleri ve ilişkili olduğu kanser türleri .....	26
Çizelge 3. Akut faz proteinleri.....	45
Çizelge 4. Mide kanserli hastalara uygulanan kemoterapi protokolü .....	52
Çizelge 5. Mide kanserli hastalara uygulanan kemoterapi protokolü .....	52
Çizelge 6. Kontrol grubu ile mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tümör markerleri, SA, LSA ve akut faz protein düzeyleri .....	58
Çizelge 7. Mide kanserli bireylerde serum tümör markerleri, SA, LSA ve akut faz proteinlerinin tedavi öncesi ve sonrası değışim oranları ..	67



## 1. GİRİŞ

Ülkeler ve bölgeler arasında görülme oranı bakımından önemli değişiklikler gösteren mide kanseri, prevalansındaki belirgin azalmaya rağmen hala dünyada kanserden ölümlerde ikinci en yaygın sırayı işgal eder. Tüm gastrointestinal malignitelerinin % 47'sini oluşturur. Yaş ile ilişkili olduğu bilinirken Afrika ülkelerinde azlığı dikkat çekicidir. Kırsal alanda kentlerden fazla görülürken, sosyoekonomik düzeyi düşük insanlarda sıkça rastlanılmaktadır.

Mide kanseri sinsi seyreden ve etiyojisi tam olarak anlaşılmayan bir hastalık olduğundan tanıya destek olmak üzere birçok biyomarker veya tümör markeri üzerinde yoğun çalışmalar mevcuttur. Farklı biyokimyasal yapıya sahip enzim, glikoprotein, glikolipid gibi farklı özellikte olan tümör markerleri birçok organ kanserleri için spesifik özellikler gösterir. Tümör markerleri ile hastalık teşhis edilebildiği gibi düzeylerindeki azalma veya artma ile hastalığın prognozu da tahmin edilebilir.

Sunulan bu tez ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrası tümör marker, akut faz protein, sialik asit ve lipid bağlı sialik asit düzeylerini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmak, incelenen markerler ve diğer parametrelerden mide kanserine duyarlı olanları saptamak, tümör biyolojisi ve hekimliği için sialik asit-lipid bağlı sialik asidin önemini değerlendirmek hedeflendi.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Mide Kanseri

Mide kanseri tüm dünyada sık görülen kanserlerinden biridir. Mide kanserinin belirli bölgelerde ve belirli toplumlarda anlamlı olarak daha sık olması etiopatogenezinde çevresel faktörlerin ağırlıklı olarak araştırılmasına yol açmıştır. Bir yandan kanserin gelişmesine neden olan etkiler (çevresel, genetik v.s.) araştırılırken bir yandan da kansere zemin hazırlayan ya da öncülük eden, mide kanserinin erken tanısını sağlayabilecek lezyonlar ayrıntılı olarak tanınmaya ve tanımlanmaya çalışılmıştır.

Mide kanseri ile ilgili araştırmalarda en sık kullanılan histolojik sınıflama Lauren sınıflamasıdır (Lauren, 1965; Göksel, 1998). Lauren Sınıflamasına göre mide kanserleri intestinal tip ve diffüz tip olmak üzere ikiye ayrılır. İntestinal tipi oluşturan hücreler az mün salgırlar ve mün hücre yapılarında sınırlıdır. Tümör çevre dokulardan düzgün sınırlar ile ayrılır. Diffüz tipte ise intestinal tipin tersine mün daha çok görülür ve tümör çevre dokuları infiltrate eder. Taşlı yüzük hücreleri diffüz tipte görülür. İntestinal tip gastrik duvarda ekspansif yayılırken, diffüz tip infiltratif karakterdedir. İntestinal tip mide kanserinin epidemik, diffüz tip kanserin ise endemik olduğu saptanmıştır (Correa, 1986; Gedick ve ark., 1979). Mide kanseri etiopatogenezine ışık tutan çalışmalar epidemiyoloji, beslenme alışkanlıkları, mide mikroçevresindeki değişiklikler temelinde yoğunlaşmaktadır. Yeni bilgiler eski bilgileri kısmen değiştirmekle birlikte intestinal tip kanserin gelişiminde kronik atrofik gastritin, mide içi *mikroçevre* değişikliklerinin ve beslenme alışkanlıklarının rolü günümüzde de geçerliliğini korumaktadır. Mide kanseri çoğu bilinmeyen çok faktörlü ve çok basamaklı bir etiopatogeneze sahiptir (Correa, 1992; Antonioli, 1994). Kronik gastrit biyolojisinde *Helicobacter pylori*'nin (*H. pylori*) tanımlanması (Marshall ve Warren, 1984) ile başlayan süreç, *H. pylori*'nin diğer mide patolojileri ile ilişkisinin de yaygın olarak araştırılmasına yol açmış ve genel karsinogenez bilgileri ile birlikte eski kurgulara yeni boyutlar kazandırarak çevresel faktörlerin mide kanseri etiopatogenezindeki ağırlığını korumasını sağlamıştır.

### 2.1.1. Mide kanseri etiyolojisinde epidemiyolojik bulgular

Uzun yıllardır mide kanseri sıklığının belirli popülasyonlar arasında anlamlı fark gösterdiği bilinmektedir. Japonya, Şili, Kolombiya, İrlanda gibi ülkelerde Afrika ülkeleri veya Hindistan'a göre mide kanseri sıklığı birkaç kat fazladır. Mide kanseri sıklığı Singapur'da yaşayan Çinlilerde aynı şehirde yaşayan Malayalılar'dan; Yeni Zellanda'da yaşayan Maorilerde beyazlardan; Detroit ve Kaliforniya'da yaşayan zencilerde beyazlardan; Meksika'da yaşayan kızılderililerde beyazlardan birkaç kat fazladır (Correa, 1986). Sadece ırk farklılığı bu coğrafik dağılımı ve aynı şehirde yaşayan farklı ırklardaki mide kanseri sıklığı farklılığını açıklayamamaktadır. Çünkü, Rusya, Norveç, Japonya gibi yüksek risk bölgelerinden Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri gibi düşük risk bölgelerine göç eden topluluklarda birinci jenerasyonda orijinal riskin korunduğu, ikinci jenerasyondan itibaren göç eden popülasyondaki mide kanseri riskinin yerel popülasyonun risk düzeyine düştüğü gözlenmiştir (Correa, 1986; Craanen ve ark., 1992). Birçok ülkede sosyoekonomik durum ile mide kanseri sıklığı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Düşük sosyoekonomik düzeydeki topluluklarda risk, yüksek düzeydekilere göre 2,5 kat fazladır. Madencilerde, balıkçılarda, tarım işçilerinde riskin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bazı ülkelerde kırsal alanda mide kanseri riskinin daha yüksek olduğu ve kentleşmeyle birlikte riskin azaldığı bildirilmektedir (Alexander ve ark., 1993). Mide kanseri sıklıkları arasındaki bu farklılık ve değişimler ırk ve coğrafya ile açıklanamadığından beslenme alışkanlıkları üzerinde durulmuştur. Japonya'da pirinç, Galler'de kızarmış yiyecekler, Arnavutluk'ta patates, Finlandiya'da tahıl ürünleri, İrlanda'da tütülenmiş balık suçlanmıştır. Ancak, çeşitli çalışmalarda belirgin farklı sonuçların elde edilmesi araştırmacıları belirli bir besin türünün etkisinden çok besinleri saklama ve pişirme alışkanlıklarındaki farklılıklara ve besinlerdeki koruyucu faktörlerin etkilerine yönlendirmiştir. Diyetle hayvansal yağ ve proteinlerin düşük oranda, kompleks karbonhidratların özellikle tahıllardan elde edilen proteinlerin yüksek oranda olması; taze yeşil ve lifli bitkilerin az olması, çok tuzlu ve çok nitrat alımı midede kanser gelişimini kolaylaştıran faktörler olarak öngörülmüştür (Pisters ve ark., 2005). Bu ekzojen faktörlerin endojen faktörlerle birlikte mide içi mikroçevreyi değiştirerek kanser gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.

### *Midede mikroçevre değişiklikleri ve mide kanseri*

Mide mikroçevre değişikliklerinin temelinde en çok aşırı tuzlu gıda alınması, mide pH'sının yükselmesi (hipoklorhidri), midedeki nitrit ve metabolitlerinin konsantrasyonunda artış üzerinde durulmaktadır. Mikroçevre değişikliklerine yol açan olası ekzojen faktörler ile mide kanseri için öncü olarak düşünölen patolojik durumlar arasında ilişki saptanmıştır. Örneğin, protein malnutrisyonu, aşırı miktarda tuz alınması gibi fiziksel iritanlar, tütölenmiş yiyecekler gibi kimyasal iritanların gastrik atrofi oluşturduğu; nitratlar, safra asitleri, tütölenmiş yiyecekler ve A ve/veya C vitamini eksikliğinin intestinal metaplazi meydana getirdiği; aynı faktörlerin midede epitel displazisine yol açtığı çeşitli epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla öne sürölmüştür (Hill, 1986). Mide florasında bakterilerin artışının nitrit ve N-nitrozo bileşikleri artışı ile doğru orantılı olduğu ve bunun mide kanseri gelişiminde rol oynadığı, nitrit ve N-nitrozo bileşiklerinin mide içi konsantrasyonunda artışın hipoklorhidri ile birlikte olduğu bildirilmiştir (Keighley ve ark., 1984). Çevresel faktörlerin ve otoimmüitenin (pernisiyöz anemi) etkisi ile oluşın atrofik gastrit ya da parsiyel gastrektomi gibi girişimler sonucu hipoklorhidri oluşmakta bu da mide içi anaerobik bakterilerin aşırı üremesine yol açmaktadır. Bu bakterilerin birçoğu nitratları nitritlere çeviren indirgeyiciler üretmektedir. Böylece, mide içi nitrit, N-nitrozo bileşikleri ve safra asitlerinin konsantrasyonunda artışa neden olmakta ve kronik gastrit zemininde displazi ve kanser gelişmektedir (Alexander ve ark., 1993).

### *Mide kanseri etiyolojisinde Helicobacter pylori*

Yüksek riskli toplumlarda en sık görölen mide kanseri tipi intestinal tip kanserdir. Bu tip mide kanserlerinin kronik gastrit, atrofik gastrit, intestinal metaplazi ve displazi gibi mide patolojilerine bağlı olarak geliştiği genel olarak kabul edilen bir olgudur. Yukarıda anlatılan çevresel diyet faktörlerinin karsinogenezdeki etkilerinin *H. pylori* ile arttığı düşünülmektedir. *H. pylori* sadece mide yüzey epitelinin yüzeyindeki mukus içinde bulunmaktadır. İntestinal tip kanser için öncü durum olarak kabul edilen metaplastik epitel yüzeyinde saptanmamakla birlikte, bakteri tarafından üretilen çözünür ürünlerin ve/veya bakterinin oluşturduğu enfeksiyonun karsinogenez basamaklarında rolü olduğuna inanılmaktadır (Correa, 1995).

*H. pylori* mide kanseri ilişkisi ile ilgili ilk bilgiler epidemiyolojik araştırmalardan elde edilmiştir. Mide kanseri riskinin yüksek olduğu toplumlarda *H. pylori* enfeksiyonu da çok sık görülmektedir (Correa ve ark., 1990; Nomura ve ark., 1991). İlerlemiş mide kanseri olan hastaların gastrektomi materyalinde kanser çevresindeki mide mukozasında *H. pylori* sıklığı, mide ülserli ve kronik gastritli mide mukozasındaki *H. pylori* sıklığına yakın bir oradadır (Göksel ve ark., 1992).

Genel karsinogenez bilgileri içinde hücre çoğalması karsinogenez için temel gerekliliklerden biridir. Hücre çoğalması aşırı olduğu zaman DNA herhangi bir karsinogenezin etkisine açık hale gelir. Çoğalma hızının artması, çoğalan hücrelerde beklenilir olan fakat seyrek görülen endojen bölünme hatalarının sıklığını arttırır. Bu hatalar hızlı çoğalan hücrelerde sabitleşir ve sonraki jenerasyonlarda dışa vurulmaya başlar (Preston ve ark., 1990). Bu spontan mutasyonların daha sonra neoplastik transformasyona zemin hazırladığı yaygın olarak kabul edilen bir görüştür. Henüz *H. pylori*'nin karsinojen özellikte toksik veya metabolik bir ürünü saptanmamakla birlikte nucleolar organizasyon regions (NOR), proliferating cell nuclear antigen (PCNA) gibi hücre proliferasyon işaretleyicileri kullanılarak yapılan araştırmalarda *H. pylori* ile enfekte mide mukozasında, enfekte olmayan mukozaya göre epitel proliferasyonunun anlamlı olarak arttığı; bakterinin eradikasyonundan sonra proliferasyonun azaldığı gösterilmiştir (Brenes ve ark., 1993; Correa ve ark., 1994).

*H. pylori*, ürettiği üreaz ile mide lümeninde bulunan reden serbest amonyak üretmektedir. Amonyak mide yüzey epiteli ile yakın komşuluğu olan bakteri çevresinde bol miktarda bulunmaktadır. Amonyanın etkisi ile hücre çoğalmasının uyarıldığı da gösterilmiştir (Tsuji ve ark., 1992). Bu bulgular *H. pylori* varlığında mide epitelinde mitojenik etkinin ve hücre çoğalmasının arttığını desteklemektedir.

*H. pylori* enfeksiyonu olan bireylerde mide sıvısında askorbik asit düzeyinin enfekte olmayan bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu, *H. pylori* eradikasyonundan sonra askorbik asit düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir (Ruiz ve ark., 1994). Askorbik asit başlıca antioksidan maddelerden biri olup DNA'yı oksidatif zararlardan korur ve böylece antikarsinojenik bir rol üstlenir. Kandaki askorbik asit mide lümenine aktif olarak taşınır (Sobala ve ark., 1989). Askorbik asitin okside olmamış formu mide lümeninde nitritler ile reaksiyona girerek, mutajen etkili nitrozo bileşiklerinin oluşmasını engeller. *H. pylori*

enfeksiyonunda mide lümeninde askorbik asit düzeyinin azalması ile mide yüzey epitel zararının yaygınlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır (Ruiz ve ark., 1994; Rood ve ark., 1994). *H. pylori* enfeksiyonu sırasında mide lümeninde askorbik asit konsantrasyonunun azalması, yüksek mide pH'sı ile de anlamlı ilişki gösterdiğinden askorbik asitin salgılanma eksikliği ile değil, mide lümeninde oksidasyonunun artması ile konsantrasyonunun düştüğü öngörülmektedir. Böylece, askorbik asitin mide lümenindeki antioksidan kapasitesi engellenmekte ve mutajen etkili nitrozo bileşiklerinin oluşumu önlenememektedir (Correa, 1995).

*H. pylori* enfeksiyonu ile mide mukozasında bol miktarda lenfosit, plazma hücresi, polimorf çekirdekli lökosit ve monosit infiltrasyonu olur. Polimorf çekirdekli lökositler ve monositler mutajenik potansiyeli olan serbest oksijen radikalleri salgılar. Polimorf çekirdekli lökositler iltihap sırasında mukoza yüzey epiteli içinden lümeneye doğru göç ederken epitel hücreleri ile yakın bir ilişki içindedirler, mide lümenine ulaştıklarında ise dejenere olur ve ölürlür. Bu sırada nitrik oksit, hidroksil radikalleri gibi bol miktarda serbest oksijen radikali açığa çıkar. Onkojenik potansiyeli olan nitrik oksit ve diğer radikaller amino asitleri deamine ederek DNA'da, p53 gibi supresör onkogenlerde mutasyona yol açabilirler (Nguyen ve ark., 1992). Bu etki ile epitel hücrelerinde neoplastik transformasyon, transforme olmuş hücrelerde de invazyon ve metastaz potansiyelini sağlayacak mutasyonlar gelişebilir (Correa, 1995).

Özellikle, midenin intestinal tip adenokarsinomu için geliştirilmiş olan, kronik gastrit ile başlayıp kanser ile sonuçlanan etiopatogenetik kuram (Correa, 1992) içinde *H. pylori* sadece kronik gastriti başlatan, tetiği çeken bir enfeksiyöz ajan olarak kalmamaktadır. *H. pylori*'nin, mide epitel hücrelerinin zarar görmesi, mide epitel hücre proliferasyonu, epitel hücrelerinde DNA'nın mutajenik etkilere açık hale gelmesi, diyetle alınan çevresel etkilerin mutajenik özellik kazanması, onkojenik etkili serbest oksijen radikallerinin üretimi ve artışı, antikarsinojenik koruyucu maddelerin etkisinin azalması gibi birçok basamakta rolü olabilmektedir. Bu bilgiler bir yandan mide kanseri etiopatogenezine yeni açılımlar kazandırırken bir yandan da mide kanserinden korunmada *H. pylori* enfeksiyonunun önlenmesi ve eradikasyonunun önemini vurgulamaktadır.

### 2.1.2. Mide kanseri öncülü olan lezyon ve durumlar

Kanser gelişimine öncülük eden veya kanser gelişimi için gerekli ortamı oluşturan lezyon ve durumları isimlendirmek için değişik terimler kullanılır. Prekanseroz lezyon, öncü lezyon veya premalign lezyon terimi kanser gelişecek lezyonlar için kullanılır ve bu lezyonlar saptandıklarında kesinlikle opere edilmelidir (Correa, 1992). Başka bir deyişle, öncü lezyondan kanser gelişebilir veya gelişmeyebilir ama kanser gelişimi için anlamlı risk oluşturur. Literatürde bu kavramlar karışık kullanılmakla birlikte son yıllarda öncü lezyon ve öncü durum terimleri daha yaygın kullanılır olmuştur.

Aşağıda mide kanseri ile ilişkileri anlatılacak olan kronik atrofik gastrit, pernisyöz anemi, Menetrier hastalığı, intestinal metaplazi, kronik peptik ülser, parsiyel mide rezeksiyonu sonrası geriye kalan mide kısmı, non-neoplastik mide polipleri prekürsör durum; mide adenomları ve ağır epitel displazisi de öncü lezyon olarak değerlendirilmektedir (Sipponen ve ark., 1986).

#### *Multifokal atrofik gastrit*

Multifokal atrofik gastrit genellikle *H. pylori*, aşırı tuz alımı, nitrat alımı, sigara, taze meyve ve sebzeden fakir beslenme ile birlikte ortaya çıkmaktadır (Kono ve Hiroto, 1996; Parsonnet ve ark., 1991). Kanser gelişiminde *H. pylorinin* tek başına rol oynamadığını gösteren çalışmalar vardır. Yüksek riskli grupta *H. pylori* sıklığı % 75'e vardığı halde kanser görülme riski % 5'den azdır. (Peek ve ark., 1995). Multifokal gastrit zemininde gelişen kanser tipi intestinal tiptir ve gelişmekte olan ülkelerde sayılan risk faktörlerinin azalmasıyla birlikte insidansı da düşmektedir.

#### *H. pylori gastriti*

İntestinal tip mide kanseri gelişiminde Dünya Sağlık Örgütü 1994 yılında *H. pylori*'nin karsinogen bir bakteri olduğunu kabul etmiştir (Neubauer ve ark., 1997). *H. pylori* pozitif olan bireylerde mide kanseri riski 3-6 kat daha fazladır. Atrofik gastritlilerin % 15'inde 15 yıl içinde mide kanseri gelişebilmektedir. Bu nedenle atrofik

gastrit prevalansının yüksek olduğu bölgelerde mide kanser prevalansı da yüksektir. *H. pylori* gastrik asit sekresyonunu arttırarak gastrite ve ülserle neden olan bir bakteridir. Hastaların % 1'inde ise, ciddi süperfisyel atrofik gastrit gelişerek asit azlığı olur. Bu yüzeysel gastrit, lökositlerin lamina propria üzerinde birikmesine ve özellikle glandların boyun epitelinin lökositik invazyonuna yol açar. Sonuç olarak hücrelerin DNA'sında hasar oluşmakta ve zamanla mide kanseri gelişmektedir (Wagner ve ark., 1997).

#### *Pernisyöz anemi*

Etiyopatogenezinde otoimmünite, korpus ve fundusu tutan kronik atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin rol aldığı pernisyöz anemili kişilerde midede adenom ve kanser gelişme sıklığı normal topluma oranla 3-4 kez daha sık saptanmıştır. Pernisyöz anemili kişilerde kanser sıklığının artması fundus ve korpusta atrofik gastrit ve intestinal metaplazinin yoğun olmasına bağlanmıştır (Göksel, 1998). Pernisyöz aneminin sık görüldüğü ülkelerde pernisyöz anemili kişilerde mide kanseri prevalansının % 1-3 olduğu tüm mide kanserli kişilerin ise % 2'sinde pernisyöz aneminin eşlik ettiği saptanmıştır (Sjöblom ve ark., 1993). Pernisyöz anemili hastaların taramalarında midede kanser gelişme hızı kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Bu olgunun nedeni pernisyöz anemili hastaların beslenme alışkanlıklarını değiştirmeleriyle açıklanmıştır (Lechago ve Correa, 1993; Schafer ve ark., 1985). Pernisyöz anemili hastalarda kanser riskini artıran faktörün pernisyöz anemi mi yoksa diyet ve çevresel faktörler mi olduğu henüz açıklık kazanmamıştır.

#### *Menetrier hastalığı (Hiperplastik gastropati)*

Menetrier hastalığı (MH), mide yüzey ve foveola epitelinin hiperplazisine bağlı olarak mide pililerinin dev görünüm kazanması, aşırı mukus sekresyonu ile gelişen hipoklorohidri ve hipoalbuminemi ile karakterize bir gastropatidir (Komorowski ve Caya, 1991). Literatürde MH olan kişilerin yaklaşık % 10'unda mide adenokarsinomu bildirilmektedir (Göksel, 1998). Mide kanseri ile birlikte olan MH ile ilgili yayınlarda genellikle her iki durum ya aynı anda tanınmakta ya da kanser 12 ay içinde saptanmaktadır (Göksel ve ark., 1991; Wood ve ark., 1983). MH ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi açıklayabilecek geniş serili prospektif çalışmalar yoktur. On (10) MH'li hastanın sekiz yıllık takibinde dört vakada kanser geliştiği saptanmıştır. MH'de



hem intestinal hem de diffüz tip mide kanseri görülmektedir (Sipponen ve ark., 1986). Genel mide kanseri etiopatogenezinde MH'nin ihmal edilebilir bir risk taşıdığı da öngörülebilmektedir (Antonioli, 1994).

### *İntestinal metaplazi*

İntestinal metaplazi, mide mukozasının histolojik yönden ince barsak veya kalın barsak mukozasına benzeyen bir yapıyla yer değiştirmesidir. Epidemiyolojik çalışmalar da intestinal metaplazi ve mide kanseri arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. İntestinal metaplazi sıklığı mide kanseri sıklığı gibi yaşla doğru orantılı olarak artmaktadır (Filipe ve ark., 1985). Mide kanserinin sık görüldüğü ülkelerde eşleştirilmiş yaş gruplarında yapılan çalışmalarda mide kanseri vakalarında intestinal metaplazi selim mide lezyonu olan vakalara göre daha sık ve mide mukozasında daha yaygın olarak bulunmaktadır (Filipe ve ark., 1985; Sipponen ve ark., 1984). İntestinal metaplazi, intestinal tip kanserli midelerde diffüz tip kanserli midelere göre de daha sıktır ve mukoza da daha yaygın olarak görülmektedir (Özbay ve ark., 1992). Çeşitli toplumlarda intestinal tip mide kanseri sıklığının azalmasına paralel olarak, intestinal metaplazi sıklığı da azalmaktadır.

### *Kronik peptik ülser*

Midede selim bir peptik ülserden kanser gelişmesi üzerinde uzun yıllardır durulmaktadır. Ancak gelişen tanı yöntemleri ile bu lezyonların çoğunun sekonder olarak ülserleşen erken mide kanserleri olduğu gösterilmiştir. En az 9-10 yıllık uzun takiplerin yapıldığı selim mide ülserli hastalarda kanser gelişme riskinin % 1 ve daha düşük oranlarda olduğu görülmüştür (Lee ve ark., 1990). Peptik ülseri ve ağır gastriti olan kişilerde mide kanseri riskinin sadece ağır gastriti olan kişilerden farklı olmadığı saptanmıştır. Peptik ülserde kanser gelişiminin ülser çevresindeki ağır gastrit, intestinal metaplazi yaygınlığı ve intestinal metaplazi tipi ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır (Alexander ve ark., 1993).

### *Parsiyel mide rezeksiyonu sonrası geriye kalan mide kısmı*

Duodenum ülseri, mide ülseri gibi selim lezyonlar nedeniyle yapılan parsiyel gastrektomilerden sonra, kalan mide parçasında kanser riskinin arttığı bilinmektedir.

Ameliyat sonrasında kalan mide bölümünde kanser gelişme riskinin, kontrol grubuna göre iki kat fazla olduğu gözlenmiştir (Offerhaus ve ark., 1988). Parsiyel gastrektomi sonrası kalan mide mukozasında atrofik gastritin çok hızla geliştiği ve kontrol grubuna göre intestinal metaplazinin çok daha sık olduğu bildirilmektedir (Weinstein ve ark., 1985). Postgastrektomik mide kanseri gelişen hastalarda, ilk ameliyatın yapıldığı yaşın ve ameliyat sonrası geçen sürenin en önemli faktörler olduğu vurgulanmaktadır.

#### *Midenin adenomatöz (neoplastik) ve non-adenomatöz (non-neoplastik) polipleri*

Mide de saptanan poliplerin tipleri görünme sıklığına göre fundus bezi tipinde polip, hiperplastik polip ve adenomatöz polip olabilir. Adenomlar midenin diğer epitelyal poliplerine (non-neoplastik) göre daha seyrek görülür. İki (2) cm'den büyük çaptaki adenomlarda karsinom sıklığı daha fazladır. Adenomlar hem karsinom için öncü lezyondur hem de midede karsinom ile birlikte aynı anda görülmeleri sıktır. Bu nedenle midede adenom saptandığında tamamen çıkarılmalı ve eşlik eden başka bir lezyon olup olmadığı araştırılmalıdır. Son yıllarda kalın barsaktakine benzer şekilde midede de yassı adenomlar tanımlanmış ve bunlarda displazi şiddeti ve sıklığının polipoid adenomlara göre daha fazla olduğu saptanmıştır (Nakamura ve ark., 1988; Xuah ve ark., 1991).

#### *Hereditör polipozis sendromları ve mide polipleri*

Familiyal adenomatöz polipozis (FAP) sendromlu ve FAP'in alt gruplarından Gardner sendromlu (GS) hastalarda, takip süresinin artmasıyla pozitif korelasyon gösteren sıklıkta mide ve duodenum polipleri görülmektedir. Midede polipler tek tek olabildiği gibi, mide polipozisi (midede 50 veya daha fazla sayıda polip) şeklinde de görülebilmektedir. Kalınbarsağın hereditör yassı adenom sendromunda da midede fundus bezi tipi polipler ve adenomlar tanımlanmıştır. Bu sendromda da diğer polipozis sendromlarında olduğu gibi mide kanseri için normal popülasyona göre belirgin olarak artmış bir risk tanımlanmamıştır (Lynch ve ark., 1993). Peutz-Jeghers sendromlu hastalarda gastroduodenal adenom veya kanser gelişme riskinin % 2-3 oranında olduğu bildirilmektedir (Göksel, 1998).

### *Midede epitel displazisi*

Değişik nedenlere bağlı hafif derecede displazinin çoğunluğu gerilemekle birlikte, orta ve ağır displazilerde kanser gelişme riski displazinin şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle displazi saptanan olguların periodik endoskopik biyopsilerle izlemi gereklidir. Mide epitel displazisi (MED) direk mide epitelinde veya intestinal metaplazi alanında; makroskopik olarak yassı, çökük veya polipoid lezyonlarda gelişebilir. MED'i epitel hiperplazisinden ayıran başlıca mikroskopik özellikler hücresel atipi, epitel hücrelerinde diferansiyasyon bozukluğu ve mide bezleri/foveola gibi epitelyal yapılarda biçim düzensizlikleridir (Lauwers ve Riddell, 1999).

### *Epstein-Barr virüs enfeksiyonu*

Mide kanserli bireylerde Epstein-Barr virüsü (EBV) antikoru saptanması dikkati çekmiştir. Yapılan bir çalışmada; EBV antikoru pozitif olan sağlıklı kişilerin, EBV negatif olanlara göre mide kanserine yakalanma riski yaklaşık 4 kat fazla bulunmuştur (Levine ve ark., 1995). EBV virüsü ile enfekte mide kanserlerindeki lenfosit ve özellikle aktif T-hücre infiltrasyonu bu kanserlerin lenfomadan ayrımını güçleştirmektedir.

### **2.1.3. Mide kanseri patogenezi genetik ve moleküler biyoloji**

Tüm mide kanserli hastalar içinde az bir oranı kapsasa da, mide kanserinde genetik eğilim ve genetik geçiş tanımlanmıştır. Kan grubu A olan kişilerde normal populasyona göre mide kanseri riskinin 7 kez fazla olduğu bildirilmektedir. Bu kişilerde genellikle diffüz tip mide kanserine rastlanmaktadır (Landis ve ark., 1999). Ailevi kanser sendromu (Mecklin ve ark., 1988) ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu olan aile bireylerinde mide kanseri görülmektedir (Vasen ve ark., 1990).

Moleküler biyoloji açısından patogenezi en iyi aydınlatılmış tümörlerden biri kolorektal kanserlerdir. Herediter adenomatöz polipozis sendromlu hastalarda adenom ve kanser gelişiminde saptanan birçok değişiklik sporadik kolorektal kanserlerde ve midenin özellikle intestinal tip kanserlerinde de görülmektedir. Moleküler biyoloji ile saptanan bu gen ve protein değişiklikleri iki temel mide kanseri tipinin farklı genetik

yollar ile ortaya çıktığını desteklemektedir. Mide karsinogenezinin erken evresinde genetik kararsızlık (instabilite), tümör supresör genlerinin inaktivasyonu ve telomeraz aktivasyonu rol oynarken; mide kanserinin ilerlemesinde onkogenlerin aktivasyonu, büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin aşırı sentezi rol oynadığı görülmektedir. Metastazın gelişmesi için de birtakım genetik değişikliklerin eklenmesi gerekmektedir (Tahara ve ark., 1996).

### *Genetik kararsızlık*

DNA replikasyon hataları ile oluşan mikrosatellit sıralamasındaki somatik mutasyonlar, genetik kararsızlığın dışavurumunu gösterebilir. Az diferansiye mide kanserlerinin % 64'ünde iyi diferansiye mide kanserlerinin ise % 17'sinde mikrosatellit kararsızlığı saptanmıştır (Han ve ark., 1993). Dokuz mikrosatellit işaretleyicisi ile 25 mide kanseri üzerinde yapılan bir araştırmada, iyi diferansiye kanserlerin % 33'ünde, az diferansiye kanserlerin ise % 18'inde CA (sitozin-adenin çifti) tekrar kararsızlığı gösterilmiştir (Tahara ve ark., 1996). İyi diferansiye mide kanserinde öncü lezyon ve durum olarak kabul edilen mide adenomlarında ve intestinal metaplazide de CA tekrar kararsızlığı saptanmış ve mikrosatellit kararsızlığının mide karsinogenezinde erken olaylardan biri olduğu düşünülmüştür. Mide, kolon, safra kesesi gibi birçok primer organ kanserinde birçok lokusta replikasyon hatası sık görülen bir durumdur (Horii ve ark., 1994). DNA yanlış eşleşme (mismatch) tamir genlerindeki germline mutasyonlar büyük bir olasılıkla mide kanserinde de genetik kararsızlığa neden olmaktadır (Tahara ve ark., 1995). Replikasyon hatalarına ek olarak telomer azalması kromozom kararsızlığına yol açabilir (Counter ve ark., 1999). Normal somatik hücrelerde telomerler progresif olarak kısalır. Telomerlerdeki bu kısalma mitotik bir saat gibi görev görür ve hücre bölünmelerini sayar. Telomerlerdeki bu kısalma telomeraz aktivite yokluğu ile doğru orantılıdır (Shay ve ark., 1984). Normal mide mukozasındaki telomer tekrar sıralarının uzunluğu ile karşılaştırıldığında mide kanseri ve intestinal metaplazide telomerler daha kısadır (Tahara ve ark., 1994a). Hücre immortalitesi için telomeraz aktivitesi gereklidir ve bu aktivite mide kanseri primer tümör dokularında, hücre kültürlerindeki tümör hücre dizilerinde ve metastatik tümörlerde saptanmıştır (Tahara ve ark., 1995). Yang ve ark.'nın (2001) yaptığı bir çalışmada mide kanserinin erken dönemlerinde telomeraz enziminin sentezlendiği gösterilmiştir. Oysa normal mide mukozasında telomeraz yoktur. Telomeraz bir

ribonükleoprotein enzimidir. Germline dokularda ve immortal tümör hücrelerinde telomerik DNA tarafından üretilir. Normal somatik hücrelerde baskılanır. Bu yüzden telomeraz reaktivasyonu telomerlerin stabilizasyonunu bozarak tümör hücrelerindeki immortalityi sağlayabilir (Kim ve ark., 1994). İnkomples intestinal metaplazide % 23 oranında, mide adenomlarında % 50 oranında telomeraz aktivitesinin saptanması mide telomeraz reaktivasyonunun mide karsinogenezinin erken döneminde gerçekleştiğini destekler (Hodes, 2001).

### *Tümör supresör genleri*

Mide kanserlerinin % 60'ında p53 geninde mutasyon ve allel kaybı vardır (Tahara, 1993). Mide kanseri hücre dizilerinde ve mide adenomlarında da p53 geninde değişiklikler bulunmuştur (Tohdo ve ark., 1993). İnkomples intestinal metaplazide de hem p53 geninde missens (hatalı anlamlı) mutasyon hem de p53 protein dışı vurumu izlenmiştir (Ochiai, 1995). Tahara ve ark. (1996) intestinal metaplazilerin % 14'ünde p53 geninin 3'-untranslated bölgesinde heterozigozite kaybı (LOH) saptamışlar, aynı bulguyu mide kanserlerinin % 22'sinde gözlemlemişlerdir.

Midenin iyi diferansiye kanserlerinde adenomatöz polipozis koli (APC) geninde allel kaybı ve mutasyon % 50 oranında görülürken, az diferansiye kanserlerde böyle bir bulgu hiç saptanmamıştır (Nakatsuru ve ark., 1992). APC gen mutasyonu midenin taşlı yüzük hücreli kanserlerinde de % 30 oranındadır. İyi diferansiye mide kanserlerinde APC geninde görülen mutasyon tipi ile Familyal Adenomatöz Polipozis sendromunda ve sporadik kolorektal kanserlerde görülen mutasyon tipi farklıdır. Mide kanserlerinde missens mutasyon baskın iken, kolorektal kanserlerde nonsense (anlamsız) mutasyon sık görülmektedir (Tahara ve ark., 1996). İnkomples intestinal metaplazide % 6; mide adenomlarında % 42 oranında APC geninde somatik mutasyon saptanmıştır (Nishimura ve ark., 1995). Aynı midede hem inkomples intestinal metaplazide hem de iyi diferansiye adenokarsinomda APC geninde identik mutasyonların saptanması her iki lezyonun tek bir klonal orijinden olduğunu desteklemektedir (Tahara ve ark., 1996). Bu bulgular iyi diferansiye mide kanseri oluşum sürecinde APC ve p53 gen mutasyonlarının erken evrede rol oynadıklarını göstermektedir.

Hücrelerdeki adezyon molekülleri tümör supresör proteinleri gibi fonksiyon görebilir. E-kaderin geninde oluşabilecek mutasyonlar, kötü diferansiye, diffüz tümörlere zemin oluşturur (Guilford, 1999). Az diferansiye ve skiröz mide kanserlerinde adezyon moleküllerinden E-kaderin, P-kaderin, alfa-katenin sentezinin iyi diferansiye kanserlere oranla anlamlı olarak düşük olduğu gözlenmiştir (Ochiai ve ark., 1994; Yasui ve ark., 1995). Az diferansiye kanserlerin % 50'sinde E-kaderin geninde mutasyon saptanmıştır (Becker ve ark., 1994). Ek olarak, bu tip kanserlerde alfa ve beta katenin genlerinde de anormallik bildirilmiştir (Shimoyama ve ark., 1992). Kaderin ve katenin sentezinin azalması ile invazyon gelişimi arasında kuvvetli bir ilişki olduğu vurgulanmaktadır (Tahara ve ark., 1996). *H. pylori* infeksiyonu E-kaderin proteini kaybı ile yakın ilişki göstermektedir. (Terres ve ark., 1998)

Tümör supresör genlerinden biri olan DCC (deleted in colon cancer) lokusundaki LOH ve bcl-2 geninde LOH, hem kolorektal kanserlerde hem de iyi diferansiye mide kanserlerinde büyük oranda görülmektedir (Ayhan ve ark., 1994).

Bcl-2 geni 18. kromozomda bulunan ve apoptozisi inhibe edici özelliğe sahip bir protoonkogendir. İlk kez foliküler ve diffüz B hücreli lenfomalarda tanımlanmıştır. Gastrointestinal kanalda, bu genin proliferatif zon hücrelerinde immunohistokimyasal pozitifliği saptanmış, ancak bu bulgu proliferasyon yeteneğinin korunmasına bağlanmıştır (Le-Brun ve ark., 1993). Mide epitel displazilerinde ve kronik atrofik gastritlerde bcl-2 nin aşırı sentezi saptanmıştır (Lauwers ve ark., 1994). Böylece doğan displazi, karsinom gelişiminde, erken basamak rolünü oynamaktadır. Mide kanserlerinde bcl-2 sentezi % 18-% 72 arasında değişmektedir İntestinal tip mide kanserlerinde bcl-2 protein sentezi % 88 gibi yüksek bir oran gösterirken, diffüz tipte % 7 gibi bir oranla karşılaşılmaktadır. Bcl-2 mide karsinomunun erken gelişim evrelerinde rol oynasa da tümör ilerlemesi süreciyle çok ilişkili değildir (Lauwers ve ark., 1995).

#### *Hücre siklus düzenleyicileri ve apoptozis*

Siklinler ve sikline bağımlı kinazlar (CDK) ile bunların inhibitörleri hücre çoğalmasını, hücre farklılaşmasını, hücrenin yaşamını ve ölümünü düzenler. Bu hücre siklus düzenleyicilerinin gastrointestinal kanserlerin patogeneğinde önemli rolleri vardır. Mide kanseri dokularının büyük bir kısmında siklin-E ve CDK'nın aşırı

sentezlendiği görülmüştür. Lenf düğümü metastazı yapmış mide kanserlerinde siklin F geninde 3-10 kez arasında değişen amplifikasyonlar bulunmuştur. Mide kanseri hücre dizilerinde gen amplifikasyonu olmasa da çok miktarda siklin-F mRNA'sı ve anormal protein sentezi gözlenmiştir (Akama ve ark., 1995).

Tümör supresör geni olarak kabul edilen 4 farklı CDK inhibitör geni tanımlanmıştır. Bunlar p21 (SD11/WAF1/C1P1) (Noda ve ark., 1994; Harper ve ark., 1993); p27 (KIP 1) (Toyoshima ve Hunter, 1994); p16 (INK4/MTS1/CDK4I) (Serrano ve ark., 1993) ve p15 (INK 4B/MTS 2) (Hannon ve Beach, 1994) genleridir. Organ tümörlerinin çoğunda p16 geninde mutasyonlar ve allel kaybı görülmüştür (Kamb ve ark., 1994). p16 proteini cdk4'e bağlanır ve pRb'yi (retinoblastom proteini) fosforile eden siklin D1/cdk kompleksini inhibe eder (Serrano ve ark., 1993). p16 genindeki delesyonlar ve mutasyonlar p16 proteinin işlevini ve siklin D1 ile ilişkisini etkileyebilir. Bu da anormal hücre siklusu ve anormal hücre çoğalmasına yol açar. Mide kanseri hücre dizilerinde de p16 geninde delesyon veya yeniden düzenlenme görülmüştür (Tahara ve ark., 1996). Bu nedenle, mide kanserlerinde siklinin tümörün gelişmesinde ve ilerlemesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Diğer bir CDK inhibitörü de p21 proteindir, p21 proteini siklin/cdk2 kinaz'ı inhibe eder. Bu inhibisyonda "wild tip" p53 de işlev görür (Noda ve ark., 1994). Bununla birlikte, kas hücrelerinde ve sindirim kanalının diferansiye epitel hücrelerinde p53'den bağımsız bir yol ile p21'in indüklendiği gösterilmiştir (Parker ve ark., 1995). Ayrıca, p53 mutasyonu olan TMK-1 mide kanseri hücre dizilerinde "transforming growth factor" (TGF) beta 1'in p21 sentezini indüklediği, ikincil olarak da CDK2 kinaz aktivitesini baskıladığı, bu olayları takiben siklin A düzeyinin azaldığı ve retinoblastom proteininin fosforile olduğu belirlenmiştir (Tahara ve ark., 1996). TMK1 mide kanseri hücre dizilerinde p27 mRNA ve p27 protein sentezinde IFN-alfa'nın (interferon) belirgin olarak etkili olduğu ve p27 sentezinin de TGF-beta'dan bağımsız olabileceği bildirilmektedir (Tahara ve ark., 1996). TGF-beta 1 mide kanseri hücre dizilerinde apoptotik hücre ölümüne neden olur (Yanagihara ve Tsumuraya, 1992). IFN-alfa'da TMK-1 hücrelerinde p16 gen sentezini indükleyerek apoptozise yol açar. Böylece, TGF-beta 1 ve IFN-alfa mide kanserinde apoptotik hücre ölümünü gerçekleştirerek bir büyüme inhibitörü gibi işlev görürler. Mide kanseri tiplerinde apoptoz sıklığı araştırıldığında, iyi diferansiye kanserlerde az diferansiye kanserlere göre anlamlı olarak yüksek oranda apoptoz saptanmıştır (Kasagi

ve ark., 1994). Gerçekten de, iyi diferansiye kanserlerde bcl-2 geninde sıklıkla LOH; az diferansiye kanserlerde ise bcl-2 proteininin aşırı sentezi olmaktadır (Ayhan ve ark., 1994).

### *Onkogenler ve büyüme faktörleri*

Birçok onkogenin yapı ve fonksiyon değişiklikleri mide kanseri gelişiminde ve tümörün ilerlemesinde etkilidir. Her iki tip mide kanserinde de tirozin-kinaz reseptörlerini kodlayan proto-onkogenler içinde en sık görüleni hepatosit büyüme faktörü (HGF) reseptörünü kodlayan c-met genidir. İlerlemiş mide kanserlerinde özellikle skiröz kanserlerde c-met geninde amplifikasyon sık görülür (Kuniyasu ve ark., 1992). Mide kanserlerinde c-met geninin 7.0 kb ve 6.0 kb kopyalarının sentezi sıklıkla görülen bir bulgudur. Özellikle 6.0 kb kopyası hem tümör dokusunda hem de hücre dizilerinde saptanmıştır (Kuniyasu ve ark., 1993). Tümör hücrelerinde c-met'in aşırı sentezi, stromal hücrelerin ürettiği HGF ile birlikte mide kanseri morfogenezini ve tümörün ilerlemesini etkiler (Tahara ve ark., 1994b). Tümörün parenkimal (epitelyal) hücrelerinin ürettiği büyüme faktörleri veya interlökin-1a (IL-1a) stromal hücreleri aktive ederek bunlardan HGF salgılanmasını sağlar.

HGF bir klondaki tümör hücrelerinin tübüler yapılar oluşturmasını sağlar ve böylece iyi diferansiye mide kanserleri gelişir. Tübüler yapıları oluşturan tümör hücrelerinde E-kaderin ve katenin dışavurumu mevcuttur. Aksine, eğer bir hücre klonunda E-kaderin veya katenin'ler azalmış ise veya hiç üretilmiyorsa bu hücreler belirgin bir yapı oluşturamaz ve stroma içinde dağınık olarak bulunur. Bu da az diferansiye veya skiröz kanserlerin gelişmesine yol açar. TMK-1 mide kanseri hücre dizilerinde de HGF ile birlikte F-ve P-kaderin azlığının tümör hücrelerinde dağılmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular HGF'nin protein düzeyinde E- ve P-kaderin yoluyla, mide kanserlerinde hücre adezyonunu düzenleyen bir faktör olduğunu desteklemektedir (Tannapfel ve ark., 1994).

K-sam geni keratinosit büyüme faktörü için uygun olan hücre reseptörlerini kodlar. Az diferansiye ve skiröz mide kanserlerinde K-sam geninde amplifikasyon olduğu gözlenmiştir (Tahara ve ark., 1996). Skiröz kanserlerde K-sam genindeki amplifikasyon c-met genindeki amplifikasyondan bağımsız olarak ortaya çıkmaktadır.



En az 4 farklı tipte K-sam cDNA'sı tanımlanmıştır. K-sam 1 ve K-sam II cDNA'ları membran bağımlı reseptörleri; K-sam III ve IV ise sekresyon yapan tipte reseptörleri kodlar (Tahara ve ark., 1996). K-sam II sentezi sadece kanser hücre dizilerinde saptanmıştır, sarkom hücre dizilerinde böyle bir dışavurum gözlenmemiştir. Ayrıca, mide kanserlerinin sadece iyi diferansiye tipinde c-erbB2 amplifikasyonu saptanmıştır ve c-erbB2 aşırı sentezinin karaciğer metastazı ile yakın ilişkisi olduğu bildirilmektedir. c-Ki-ras nokta mutasyonu iyi diferansiye kanserlerde % 9–18 oranında görülürken az diferansiye kanserlerde bu bulgu yoktur (Tahara, 1993).

Mide kanser hücrelerinde çok sayıda büyüme faktörünün sentezi vardır. Bunlar; çeşitli barsak hormonları, sitokinler, TGF-alfa, EGF (epidermal büyüme faktörü), amfiregulin, kripto, TGF-beta, trombosit köken alan büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF II), temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF), IL-1 alfa ve IL-6 gibi büyüme faktörleridir (Tahara ve ark., 1994b). Bunların içinde TGF-alfa, EGF, kripto ve EGF ilişkili peptidlerden olan amfiregulin, her iki tip mide kanseri için ortak olan büyüme uyarınlıdır. Gen amplifikasyonu olmaksızın, TGF-alfa ve EGF reseptörlerinde senkronik bir aşırı sentez gözlenebilir. Bu, bir hücrede biyolojik olarak maligniteyi gösteren bir bulgudur (Kitadai ve ark., 1992). Tümör hücrelerinde kriptonun aşırı sentezi ile intestinal metaplazi ve mide kanseri arasında sıkı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Kuniyasu ve ark., 1994). Ayrıca, EGF ile ilişkili büyüme faktörlerine ek olarak, az diferansiye ve skiröz kanserlerde TGF-beta, PDGF, IGF II ve b-FGF aşırı sentezi vardır (Tahara ve ark., 1996).

Birçok mide kanserinde TGF-beta tipi reseptörlerinde azalma görülür ve TGF-beta'yı inhibe eden elemanları bağlayan protein düzeyinde de azalma vardır (Ito ve ark., 1992). TGF-beta reseptör genlerindeki değişiklikler, mide kanserinde hücre üreyişini inhibe edecek olan TGF-beta etkisini ortadan kaldırır. TGF-beta reseptörlerindeki değişiklikler hem EGF ve IL-1 alfa birikimi ile hem de EGF-ilişkili peptid/reseptör kompleksiyle yakın ilişki gösterir. Bu ilişkinin mide kanserinin ilerlemesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir

Genetik kararsızlık, telomeraz aktivitesi, bir hücre adezyon molekülü olan CD44'ün değişik kopyaları, p53 ve c-met genlerindeki değişiklikler her iki kanser tipinde ortak olan özelliklerdir ve erken kanser tanısında önemli yardımcı bulgulardır.

Yine her iki tipte görülen siklin F gen amplifikasyonu, lenf düğümü metastazı ile sıkı bir ilişki gösterir. İnkomplet tip intestinal tip metaplazi ve mide adenomları da p53 mutasyonları, APC gen mutasyonları veya kaybı, telomeraz aktivitesi ve CA tekrar kararsızlığı gösterir. Bu bulgular intestinal metaplazi ve adenomların kanser için öncü lezyonlar olduğunu destekler. Bu süreçte ilk olay, muhtemelen, CA tekrar kararsızlığıdır. Az diferansiye kanserlerin genezinde de genetik kararsızlık ilk basamak olabilir. Kaderin ve kateninlerin mutasyonu veya azalması az diferansiye kanserlerde erken dönemde görülmektedir. Ayrıca, tümör hücrelerinde apoptozis oranı iyi diferansiye tipte anlamlı olarak yüksektir. Az diferansiye tipte de bcl-2'nin aşırı sentezi görülür.

Sonuç olarak, multifaktöriyel etiyojolojiye, çok basamaklı histogeneze sahip mide kanserinin karsinogenezinde birçok moleküler olay mevcuttur. Mide kanserlerinde saptanan birçok gen ve gen ürünleri ile ilişkili değişiklikler, iyi diferansiye ve az diferansiye mide kanseri tiplerinin oluşumunda genetik değişikliklerin farklı yollar izlediğini desteklemektedir (Çizelge 1). Moleküler genetik sahada yapılan ve devam eden çalışmalar ile mide kanserinin genetik temeli daha iyi açıklanacaktır.

#### **2.1.4. Mide kanseri patolojisi**

Mide kanseri terimi midenin tüm habis epitelyal tümörlerini kapsar. Ancak, tıp literatüründe genellikle mide kanseri terimi midenin en sık görülen habis tümörü olan adenokarsinom ile eşdeğer kullanılır. Mide kanserleri diğer organ habis tümörleri gibi histolojik özellikleri temelinde sınıflandırılmaktadır. Günümüzde, mide kanserleri için dünya genelinde kabul görmüş tek bir sınıflandırma biçimi yoktur. Yinede, en genel anlamda mide kanserleri mide duvarındaki yayılım derinliğine göre erken mide kanseri ve ilerlemiş mide kanseri olarak ayrılmaktadır (Morson ve Dawson, 1979). Erken mide kanseri terimi mide kanserinin lenf düğümü tutulumu ve hematojen yayılımı göz önüne alınmaksızın kanserin mukoza ve/veya submukoza içinde sınırlı kaldığı vakalar için kullanılmaktadır. Buradaki erken terimi mide kanseri vakasının erken dönemini tam olarak içermez. Bu nedenle, mukoza içinde sınırlı kalan kanserler için "intra-mukozal kanser" (Esaki ve ark., 1987); mukoza içinde sınırlı kalarak geniş bir yüzeye yayılan kanserler için "yüzeye yayılan kanser" (Kodama ve ark., 1983); 5 mm ve daha küçük

çaplı kanserler için "minute" kanser (Oohara ve ark., 1982); 6 mm ile 10 mm arasında kalan kanserler için "küçük" kanser (Mori ve ark., 1989) gibi terimler de kullanılmaktadır.

**Çizelge 1.** Mide kanserinde saptanan gen değişiklikleri (Göksel, 1998)

Genler ve Değişiklikleri	İyi Diferansiye	Az Diferansiye
	Mide Karsinomu (%)	Mide Karsinomu (%)
Genetik Kararsızlık	33	18
Telomeraz Aktivitesi	100	90
c-met		
amplifikasyon	19	39
6.0kb RNA	50	82
c-erb B2 (amplifikasyon)	20	-
bcl-2 (LOH)	43	-
Siklin-E (amplifikasyon)	33	7
p53 (LOH, mutasyon)	60	76
APC (LOH, mutasyon)	40	60
DCC (LOH)	50	-
E-Kaderin (mutasyon)	-	50
CD44 (anormal kopya)	100	100

Midede de-novo kolorektal kanserlerde de olduğu gibi in situ kanser kavramının olmayışı, yukarıda bahsedilen mukoza içinde sınırlı tüm kanserleri de kapsamayı ve makroskopik özellikleri ile ilerlemiş mide kanserinden farklılıkları açısından erken mide kanseri terimi günlük uygulamada mide kanserinin erken tanı ve tedavisini yönlendiren özelliği ile önemini korumaktadır.

### *Mide kanserinin makroskopik özellikleri*

Mide kanserlerinin makroskopik görünümü için sistematik bir sınıflama ilk kez 1926'da Borrmann tarafından yapılmıştır (Göksel, 1998). İlerlemiş mide kanserleri için bu sınıflamanın değişik uyarlamaları (Ming, 1986) erken mide kanserleri için de tıp literatüründe yaygın olarak Japon Gastroenteroloji ve Endoskopi Topluluğu'nun makroskopik sınıflaması (Ohta ve ark., 1987) kullanılmaktadır.

Borrmann makroskopik olarak 4 tip mide kanseri tanımlamıştır: Tip I (polipoid kanser)'de tümör, mide lümenine uzanan büyük sapsız polip görünümünde bir kitle şeklindedir. Yüzeyinde düzensiz ülser ve erozyonlar olabilir. Mide duvarına derin infiltrasyon nadir olmamakla birlikte makroskopik olarak görülen kitlenin çevresinde mikroskopik olarak kanser yayılımı da sık görülmez. Borrmann Tip II (fungatif karsinom) de tümör çevre mide mukozasından lümenine doğru birkaç santimetre yüksektir. Lümen içine uzanan geniş bir kitle şeklinde olup mide duvarında derine ve yanlara doğru infiltratredir. Borrmann tip III (ülsero-infiltratif kanser)'de tümör 2-8 cm çapında derince bir ülser şeklindedir. Krater ağzı gibi kalkık ve düzensiz kenarları vardır. Mide duvarında derin kanser infiltrasyonu vardır, lezyonun yanlarında da yaygın kanser infiltrasyonu görülür. Bazı vakalarda yanlara doğru olan infiltrasyon sınırlı olup lezyon makroskopik olarak tipik kronik peptik ülser biçiminde olabilir. Borrmann Tip IV (diffüz infiltratif kanser)'de tümör midenin geniş bir kısmını veya tamamını kaplayabilir. Mide duvarı tümörün bulunduğu alanda diffüz bir kalınlaşma gösterir ve esnekliği kaybolur. Mide mukozasının pilileri silinmiş olup yüzeysel ülserler ve lümen kabaran yüzeysel nodüller olabilir. Bu tip mide kanseri mikroskopik olarak hiperplastik gastropatiler ve mide lenfomaları ile benzerlik gösterir. Linitis plastica veya matara mide oluşturan mide kanserleri bu tiptedir.

Borrmann sınıflamasının modifikasyonunda Stout'un tanımladığı yüzeysel yayılan kanser (Göksel, 1998) eklenmiştir. İlerlemiş mide kanserlerinde makroskopik tiplerin görülme sıklığı sırasıyla tip II, tip IV, tip III ve tip I olarak bildirilmektedir (Ming, 1986).

Erken mide kanserleri ise makroskopik olarak 3 tipe ayrılmıştır. Tip I erken mide kanserinde tümör mukozaya yüzeyinden lümenine doğru belirgin bir kabarıklık-çıkıntı

oluşturmaktadır. Bu nedenle, kabarık tümör şeklinde de adlandırılmaktadır. Tip I erken mide kanseri polipoid, modüler veya villöz görünümde olabilir. Yüzeysel tip olarak da adlandırılan tip II erken mide kanserinde tümör mukoza yüzeyinde ya aynı hizada ya biraz kabarık ya da biraz çöktür. Bu nedenle, bu tip kendi içinde 3 alt gruba ayrılır. Tip II a'da tümör lümeneye doğru hafif bir kabarıklık gösterir, yükselmiş olarak isimlendirilir. Tip II b'de tümörün bulunduğu alanda lümeneye doğru kabarıklık ne de bir çöküntü vardır. Tümör yüzeyi ile çevre mukoza yüzeyi aynı hizadadır. Düz tümör olarak adlandırılır. Tip II c'de tümör çevre mukoza yüzeyine göre hafif çöktür, basılmış tümör de denilir. Tip II a ve c de tümörlerin yüzeyden kabarıklık ve basılmışlık düzeyleri çevre mukoza kalınlığında veya daha azdır. Tip III erken mide kanseri kronik peptik ülserle çok benzer (Pisters ve ark., 2005).

#### *Mide kanserinin evrelendirilmesi*

Her kanserde olduğu gibi mide kanserinde de tedavi evreye göre değişmektedir. Hastada mide kanseri tanısı konulduktan sonra yapılacak ilk iş evrelendirme dir. Mide kanserleri radyolojik olarak 3 evrede incelenmektedir.

**1. Lokalize evre:** Kanser midenin içinde olup serozaya taşmamıştır. Ancak serozanın dışında bulunan lenf bezlerinin konglomere (birbirine yapışık) bulky (kitlesel) olmayan tutulumları bu evreye dahildir.

**2. Lokal ileri evre:** Hastada tümör seroza dışına çıkıp çevre organlara (pankreas, kolon vs) infiltre etmiştir. Ancak uzak organlar tutulmamıştır.

**3. Metastatik evre:** Tümör hücreleri kan yoluyla karaciğer, akciğer ve kemik gibi uzak organlara giderek orada kitle oluşturmuştur (Pisters ve ark., 2005).

#### *Klinik semptomlar ve bulgular*

Mide kanserinde en sık bulunan klinik semptomlar ve bulgular aşağıdaki gibi sıralanabilir:

- Halsizlik
- İştahsızlık
- Kilo kaybı

Mide ağrısı

Bulantı, kusma

Anemi

Yukarıdaki yakınmalar genellikle mide kanserine spesifik bulgular değildir. Birçok hastalıkta görülebilir. Ancak herhangi bir kişinin uzun süredir mide şikayetleri varken kilo kaybı ve anemi geliştiğinde şüphelenmek gerekir. Çoğu zaman kilo kaybı ve anemi ile başvuran hastaların ameliyat safhasını aşan evreye kadar geldiği de görülmektedir. Böyle hastalarda önceleri mide duodenum grafisi yapılırdı. Şimdilerde ise ilk değerlendirme aracı olarak endoskopi tercih edilmektedir (Pisters ve ark., 2005).

### *Tanı*

1. Yukarıda tanımlanan klinik semptom ve bulgular ile şüphelenme
2. X ray: (Mide duodenum grafisi): Hastaya radyopak madde oral yolla verilerek bu maddenin midenin içini sıvaması ve doldurulması sağlanır. Bu sırada anterior ve posterior X ray verilerek midenin içindeki imajlar opak madde sayesinde değerlendirilir. Bu yöntem endoskopiden önce sık kullanılmaktaydı. Halen daha az veya nadiren kullanılmaktadır.
3. Endoskopi: Ucunda optik kamera olan bir alet ile ağızdan mideye girilerek midenin içi gözlemlenir. Bu sırada şüpheli lezyondan biyopsi alınarak patolojiye gönderilir. Mide kanserinde kesin teşhis için gerekli olan biyopsi materyali hemen hemen her zaman bu yöntem kullanılarak elde edilir.
4. USG (ultrasonografi), CT (Computerize tomografi), MR (Manyetik Rezonans) ve endoskopik USG, teşhisten ziyade hastalığın yaygınlığını, mide dışına çıkıp çıkmadığını, çıkmışsa uzak organlara mı yayıldığını yoksa sadece çevresel organları mı tuttuğunu belirlemede yani evrelendirmede kullanılan yöntemlerdir.

### *Kesin tanı*

Gönderilen biyopsi materyalinin incelenmesiyle kesin tanı konulur. Patolojide sırayla şu sonuçlar elde edilir:

1. Materyalin malign olup olmadığı,
2. Malign ise
  - a) Farklılaşma derecesi (iyi diferansiye, az diferansiye veya kötü diferansiye)
  - b) Histolojik alt tip: Lauren'e göre intestinal, diffüz veya miks tip
  - c) İmmunohistokimya ile çeşitli protein veya glikoproteinlerin varlığının tespiti
  - d) Moleküler genetik teknikler kullanılarak da hastalık ile ilgili detaylı bilgiler elde edilebilir.

#### *Tedavi*

Tedavi kanserin evresine göre yapılır.

- 1. Radyolojik rezektabl evre (lokalize)'de tedavi:** Evrelendirme için kullanılan CT, MR vb. tetkikler ile hastalığın mide dışına taşmadığı ve karaciğer, mide çevresindeki lenf nodlarının normal olduğu lokalize dönemdeki hastalar için yapılacak en iyi tedavi cerrahidir. Cerrahi sırasında bu hastaların % 10'unun filmlerde gözükmeyen mide dışı tümör bulgularına sahip olduğu anlaşılır.
- 2. Radyolojik lokal ileri evrede tedavi:** Radyolojik olarak uzak metastazın olmadığı ancak mide çevresindeki organlara invazyon minimal asit veya laparotomide ek mide dışı implantların görüldüğü hastalara önce medikal tedavi (kemoterapi) verilerek hastalık lokalize hale getirilir ve sonra lokalize hastalar gibi cerrahiye gönderilir.
- 3. Metastatik evrede tedavi:** Tümörün mide dışına çıktığı, kan yoluyla uzaktaki karaciğer ve akciğer gibi organlara yayıldığı metastatik hastalarda şifa şansı yoktur. Ömürlerini uzatmak ve şikayetlerini rahatlatma amaçlı kemoterapi verilir. Eğer dikkat edilmezse tedaviye cevap vermeyen hastalar kötüye gidebilir (Pisters ve ark., 2005).

## *Tedavide kullanılan kemoterapötikler ve kombinasyonları*

Mide kanserinde en etkili kemoterapötikler:

1. 5FU ve türevleri (UFT, Capecitabine, S1)
2. Cisplatin (CDDP) ve oxaliplatin
3. Doxorubicine ve Epirubicine
4. Docetaxel ve Paclitaxel
5. Irinotecan

En sık kullanılan etkili kombinasyonlar;

1. 5FU ve türevleri + Cisplatin (CDDP) ve oxaliplatin
2. 5FU ve türevleri + Irinotecan
3. Docetaxel ve Paclitaxel + Cisplatin (CDDP) ve oxaliplatin
4. Docetaxel ve Paclitaxel + Cisplatin (CDDP) ve oxaliplatin + 5FU ve türevleri

## **2.2. Tümör Markerleri**

Tümör markerleri, karbonhidrat ya da lipid ağırlıklı proteinler olup, kanda, vücut sıvılarında veya dokularda artmış miktarlarda bulunarak bir kanser tipinin varlığını düşündürebilecek maddelerdir. Bunların kaynağı, ektopik hormon sentezi, onkofetal antijenler ve neoplastik hücrelerin metabolik ürünleri olabileceği gibi tümör gelişimine hastanın yanıtı da olabilir (Hanna ve ark., 1990). Kanser varlığını belirtmek için nitel ya da nicel kimyasal, moleküler biyolojik ya da immunolojik yöntemler kullanılabilir. Tümör markerleri tümör farklılaşma durumunun biyokimyasal veya immunolojik karşılığıdır. Kanser hücreleri, genelde molekül sentezinde değişiklikler yaparak, hücre membranı ve ekstrasellüler sıvıda bunların miktarını değiştirirler (Mevio ve ark., 1989). Tanıda, tümör takibinde ve prognoz tahmininde tümör markerlerinden faydalanılabilir. Özellikle nüks ve ikinci primer tümörlerde önemlidirler (Klapan ve ark., 1993). Diğer tanı



araçlarından, daha erkenden tümör davranışını belirlemek açısından üstündürler. Bu maddeler başka hastalıklar sırasında da kanda artış gösterebilirler ve bu nedenle nonspesifiktirler. Tümör markerlerinin, bugün bazı kanserler için değeri kanıtlanmıştır ve klinik kullanımda yerleri vardır (Çizelge 2). Örneğin, gastrointestinal tümörlerde, meme kanserinde, over kanserlerinde, malign melanomalılarda, germ hücre kökenli testis kanserlerinde ve prostat kanserlerinde klinik kullanımları çok yaygın ve değerlidir. Biyolojik tümör markerleriyle ilgili çalışmalardaki amaç; tedavi sonuçlarını negatif yönde etkileyebilecek yüksek risk faktörlerine sahip bireyleri, güvenilir olarak ayırt edebilecek bir yöntemin geliştirilebilmesidir. Tümör markerlerinin ana görevlerini özetlemek gerekirse;

- Asemptomatik hastalarda, bu markerler yardımıyla hastalığın erken teşhis edilebilmesi sonucu, tedavinin daha az yan etkili ve daha tedavi edilebilir olması sağlanabilir.
- Nüks yada ikinci primer tümör riski olan hastalar tedavi öncesi belirlenebilir. Özellikle bunlar, saptanan prognostik faktörlere göre subgruplara ayrılabilirlerse, daha agresif tedavi planları oluşturulabilir ve yaşamsal beklentileri daha kesin olarak belirlenebilir.
- Hastalık progresyonu ile dinamik olarak değişmeleri nedeniyle, biyolojik markerler tedavi monitörizasyonunda kullanılabilirler, böylece nüksler klinik olarak belirgin hale gelmeden önce saptanabilir (Laçın, 2001).

İdeal bir tümör markeri hem belirlenen kanser türü için özgül hem de küçük tümörlerin erken tanısı ve taraması için duyarlı olmalıdır. Fakat bilinen pek çok tümör markeri tek bir kanser türü için yeterince özgül değil ya da yeterince duyarlı değildir. Pek çoğu aynı doku tipinin değişik tümörlerinde bulunur. Bunlar normal bireyler veya benign tümörlü hastalardan çok kanserli dokularda veya kanser hastalarının kan örneklerinde yüksek seviyede bulunur. Tümör markerleri genellikle ilk tedavi aşaması tamamlanıp sonraki izlenme aşamasında ve izlenecek tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde kullanılırlar. Bununla birlikte, ideal bir tümör markeri tümör tarafından oluşturulmalı ve vücut sıvılarında saptanabilmelidir. Sağlıklı bireylerde ve benign durumlarda bulunmamalıdır.

**Çizelge 2.** Tümör markerleri ve ilişkili olduğu kanser türleri (Perkins ve ark., 2003)

<b>Tümör markerleri</b>	<b>Normal Değer</b>	<b>Primer Tümör</b>	<b>İlişkili olduğu Maligniteler</b>	<b>Benign durumlar</b>
<b>CEA</b>	<2.5 ng/ml (sigara içmeyenlerde) <5 ng/ml (sigara içenlerde)	Kolorektal kanser	Meme, akciğer, mide, pankreas, mesane, baş boyun	Sigara, ülser, pankreatitis
<b>CA 19-9</b>	<37 U/ml	Pankreas kanseri, Safra yolu kanseri	Kolon,özefagus ve hepatik kanserler	Pankreatitis, sarılık, safra hastalıkları
<b>AFP</b>	<5.4 U/ml	Hepatoselüler karsinoma, Nonseminomatoz germ hüç. tümör	Mide ve pankreas kanseri	Sarılık, viral hepatit, gebelik
<b>β-hCG</b>	<5 U/ml	Nonseminomatoz germ hücreli tümör	Nadiren mide barsak kanserleri	Hipogonadol durumlar, Marihuana kullanımı
<b>CA 125</b>	<35 U/ml	Ovaryum kanseri	Endometrial, fallopi tüpü, meme, akciğer, özefagus ve pankreatik kanser	Menstruasyon, gebelik, fibroidler, ovaryum kistleri, pelvik inflamasyon, endometriosis
<b>PSA</b>	<4 ng/ml	Prostat kanser	-	Prostat iltihabı, benign prostatik hipertrofi, prostatik travma
<b>CA 27-29</b>	<38 U/ml	Meme kanseri	Kolon, mide, karaciğer, akciğer, pankreas, over ve prostat kanseri	Meme, karaciğer ve böbrek hastalıkları, ovaryum kistleri
<b>CA 15-3</b>	<58 U/ml	Meme kanseri		

AFP: Alfa feta protein

PSA: Prostat spesifik antijen

β-hCG: insan koryonik gonadotropin beta alt ünitesi

CEA: Karsinoembriyonik antijen

CA: Karbonhidrat antijeni

Bu nedenle tümör markerleri genel popülasyondaki asemptomatik bireylerin bulunmasını sağlayacak kanser taramaları için kullanılabilir. Tümör markerlerinin çoğu normal, benign ve kanserli dokularda mevcuttur ve kanser taraması için özgüllükleri yeterli değildir. Fakat, belli bazı popülasyonlarda, kanser sıklığı yüksek ise tarama maliyet açısından uygundur. Örneğin, Çin ve Alaska'da AFP (alfa-feto protein) kullanılarak hepatoselüler karsinom taraması verilebilir. Ayrıca, prostat spesifik antijen (PSA) dijital rektal muayene ile birlikte prostat kanserinin erken dönemde saptanmasında kullanılır (Chan ve Stewart, 2005).

#### Tümör Markerlerinin Kullanım Yerleri

1. Genel popülasyon taramaları
2. Hastalık belirtisi olan bireylerin ayırıcı tanısı
3. Kanser klinik sınıflandırması
4. Tümör değerinin belirlenmesi
5. Hastalık ilerlemesinin prognostik belirteci
6. Tedavi başarısının yorumlanması
7. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi
8. Kanser metastazının tespit edilmesi
9. Tümör kitlesinin radyoimmünoanalizasyonu
10. İmmünoterapi yönünün belirlenmesi

Tümör markerlerinin karakteristikleri açısından sınıflamaları yapılacak olursa;

1. Tümör dokusundan kaynaklanan makromoleküller
  - a) Tümör hücre yüzeyinden kopan glikoproteinler
  - b) Tümör hücre enzimleri
  - c) Tümör tarafından salgılanan tümör bağlantılı antijenler
2. Organizmanın tümöre cevabının olduğu süreçte oluşan serum protein değişiklikleri
3. tRNA yapımı ve yıkımı sürecinde meydana gelen değişikliklere bağlı ortaya çıkan düşük moleküler ağırlıklı bileşikler
4. Hormonlar
5. Kollajen doku yıkımı ürünleri (hidroksiprolin, ferritin vb) (Gareayaghi, 1994).

### 2.2.1. Karsinoembriyonik antijen (CEA)

Yapısında % 45–55 oranında karbonhidrat ihtiva eden bir onkofetal glikoprotein olan CEA, 300 kD ağırlığındadır. Gold ve Freeman tarafından 1965 yılında kolon adenokarsinom hücrelerinin ekstratında keşfedilmiştir. 641 aminoasitten oluşan tek zincirli bir polipeptid olan CEA, N terminal pozisyonda lizin taşır. Değişik varyantlara ayrılmak için kullanılan izoelektrik fokuslama ile CEA heterojenitesi gösterilmiştir (Bates ve Longo, 1987).

CEA birbiriyle bağlantılı geniş bir hücre yüzeyi glikoproteinleri ailesini kapsar. CEA proteinlerini 19. kromozom üzerinde bulunan yaklaşık 10 gen kodlar. CEA ailesinde 36 farklı protein tanımlanmıştır. Major proteinler, CEA ve “Nonspecific cross-reacting antigen” (NCA) 50’dir. CEA, NCA 50 ve immünglobulin G’nin gama ağır zincirinin bölge yapısı çok benzemektedir. Bu nedenle CEA, immünglobulin gen süper ailesinin bir parçasıdır (Chan ve Stewart, 2005).

Normal mukozal hücrelerde ve embriyonik dokularda belirli bir seviyede sentezlenirken, adenokarsinomda özellikle de kolorektal kanserde aşırı sentezlenir (Eissa ve Shoman, 1998).

Sağlıklı populasyonda CEA’nın üst sınırı sigara içmeyenlerde 3 µg/l ve sigara içenlerde 5 µg/l’dir. Ölçülen CEA düzeyi yöntem bağımlı olduğu için, değerler aynı yöntem ile çalışılan değerler ile karşılaştırılmalıdır. Yöntemler değiştiğinde izlenmekte olan bireyler hem eski hem de yeni yöntemler ile paralel olarak test edilmelidir (Chan ve Stewart, 2005).

CEA düzeyleri bazı benign durumlarda da artar; bunlar arasında siroz (% 45), pulmoner amfizem (% 30), rektal polip (% 5), benign meme hastalığı (% 15) ve ülseratif kolit (% 15) sayılabilir.

CEA düzeyleri çoğu kanser olgusunda artar. Kolorektal (% 65), akciğer (% 45), mide (% 50), meme (% 40), pankreas (% 55), over (% 25) ve uterus (% 40) kanserleri CEA’nın artış gösterdiği kanserlerdir. Ayrıca metastatik hastaların % 100’ünde CEA düzeyi çok yüksektir. Benign hastalıklarda izlenen artışlar (yani, yanlış pozitif sonuçlar)

ile CEA oluşturmeyen tümörler (yani, yanlış negatif sonuçlar) nedeniyle CEA testinin tarama amacı ile kullanılması önerilmemektedir (Yasasever, 1998).

CEA testi klinik evrelemeye yardımcı olarak kullanılabilir. Üst referans değerlerinin 5 ile 10 katı CEA artışı kolon kanseri varlığını kuvvetle düşündürmeli fakat diğer kanserlerle bağlantılı olabileceği de unutulmamalıdır. Kolon kanserinde CEA düzeyleri evreleme ile ilişkilidir. CEA düzeyleri Duke A evresindeki kolorektal kanserlilerin % 28'inde, Duke B evresindeki bireylerin ise % 45'inde artmıştır. Tedavi öncesi CEA düzeyleri metastaz gelişimi için prognostik iken, yüksek CEA düzeyleri metastaz geliştirme olasılığı ile bağlantılıdır. Bulgular CEA'nın invazyon ve metastazı artıran bir hücrel adezyon molekülü olduğunu düşündürmektedir (Chan ve Stewart, 2005).

Gastrointestinal kanserlerde ameliyat sonrası nüksün erken tanısında 5 ng/ml'den yüksek CEA değerleri dikkatle izlenmelidir. Kolorektal tümörün çıkarılmasından sonra yüksek olan serum CEA düzeyi 3 hafta ile 3 ay içinde normale dönmektedir (Yasasever, 1998).

Başarılı bir ilk tedavi sonrası CEA düzeyleri düşer. Remisyonda, CEA düzeyleri sabit kalır. Artan CEA düzeyleri hastalığın nüksü anlamına gelir. CEA artışından klinik olarak nüksün belirlenmesine kadar yaklaşık 5 ay geçer. Hastalığın kötüye gittiğini onaylamak için yapılacak kontrol laparotomisi ile olguların % 90'ı saptanır. Metastatik kolon kanserinin izleminde, CEA tedavinin izlenmesi ve hastalığın klinik gidişini izlemek faydalıdır. Meme kanserinde CEA yerini CA 15-3 gibi daha özel belirteçlere bırakmıştır. Akciğer kanserinde CEA küçük hücreli akciğer kanseri haricindeki kanserlerde (artmış CEA'sı olan bireylerin % 65'den fazlasında) ve akciğer kanseri izleminde yararlıdır (Chan ve Stewart, 2005).

Amerikan Klinik Onkoloji Topluluğu, operasyon geçirmiş evre II ve III (lenf nod pozitif) hastaların, 2 yıl içinde her 3 ayda bir, nüksü test etmek için serum CEA seviyelerini ölçmeyi önermektedir. Eğer anormal bir sonuç elde edilirse test tekrarlanmalı ve tekrarlanan test sonucunda yükselmiş değer tekrar bulunursa hastalığın nüks ettiği kanısına varılarak, potansiyel nüks edecek bölgeleri görüntülenmelidir (Perkins ve ark., 2003).

Serum CEA seviyesi primer mide kanserli hastaların yaklaşık üçte birinde yüksektir (Nakane ve ark., 1994). Mide kanser markeri olarak CEA'nın sensitivitesi çok yüksek olmamakla birlikte serumda meydana gelen artış, genelde evrelemeyi belirlemede kullanılmaktadır. CA 19-9 gibi diğer tümör markerleri ile birlikte kombine edildiğinde tek başına kullanılmasına göre daha güvenilir sonuç vermektedir (Ikeda ve ark., 1995; Kodera ve ark., 1995; Pectasides ve ark., 1997). Özellikle tedaviyi takipte mide kanserli hastalarda son yıllarda sıkça kullanılmaktadır (Aiko ve ark., 2006; Qian ve ark., 2005; Cetin ve ark., 2005; Caponetti ve ark., 2002; Hiramatsu ve ark., 2005; Oremek ve ark., 2003a; Mihmanlı ve ark., 2004).

### *Karbonhidrat Belirteçler*

Karbonhidrat ilişkili tümör belirteçleri ya tümör yüzeyindeki antijenlerdir veya tümör hücresi tarafından salınırlar. Bu antijenlere karşı monoklonal antikolar geliştirilmiştir. Bu belirteçler klinik olarak yararlı tümör belirteçlerinin yeni bir jenerasyonudur. Karbonhidrat belirteçler, enzimler ve hormonlar gibi doğal olarak salınan belirteçlerden daha özgün olma eğilimindedirler. Karbonhidrat belirteçler; yüksek molekül ağırlıklı müsinler veya kan grubu antijenleridir. Karbonhidrat antijeni "CA" olarak kısaltılır.

CA 15-3, CA 549 ve CA 27.29 testleri meme epitelyumu tarafından üretilen ve yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein müsin olan "episiyalini" saptarlar. Dolaşımdaki episiyalin antijeni heterojen bir moleküldür. CA 15-3, CA 549 ve CA 27.29 yöntemleri episiyalin molekülü yüzeyinde benzer ama ayrı epitoplara tanınmaktadır. Yani bu testlerin sonucunda farklılıklar olabilir ama her üçü de meme kanseri belirteci olarak yararlıdır.

### **2.2.2. CA 15-3**

CA 15-3 ölçümü için iki antikor kullanılır. Birincisi zar ile zenginleştirilmiş karaciğer metastazlı insan meme kanseri ekstresine karşı geliştirilmiş mürin monoklonal antikor (MAb) DF3'tür. İkinci antikor (115D8) insan sütü yağ globulini zarına karşı geliştirilmiştir. Dolaşımdaki DF3 reaktif antijeni heterojen bir molekül olup molekül ağırlığı 300-450 kD arasındadır. Bu molekülün geni kromozom 1 q'da lokalizedir. DF3

antikoru peptid çekirdekdeki 20 aminoasitlik bir tekrar dizisini tanır. Epitopun tanınması glikasyondan etkilenir. Sağlıklı bireylerde CA 15-3 konsantrasyonunun üst sınırı 25 kU/l dir. (1 kU/l=1000 U/l) bu düzeyde 1050 normal kişinin % 5.5 inde, meme kanserlilerin % 23'ünde ve metastatik meme kanserlilerin % 60'unda artmış CA 15-3 değerleri görülür. Artmış CA 15-3 değerlerine diğer malignitelerde de rastlanır. Bunlar arasında pankreatik (% 80), akciğer (% 70), meme (% 69), over (% 64), kolorektal (% 63) ve karaciğer (% 28) kanseri sayılabilir. Bunlara ek olarak daha az sıklıkta olmakla birlikte benign hastalığı olan bireylerde de CA 15-3 artabilir (örneğin benign karaciğer hastalığı % 42 ve benign meme hastalıkları % 16).

CA 15-3, artış sıklığı oldukça düşük (% 23) olduğu için primer meme kanseri tanısı için kullanılmamalıdır. CA 15-3'ün metastatik meme kanserli hastalarda tedavinin ve hastalık ilerlemesinin izleminde kullanılması çok yararlıdır. Anlamlı değişiklik için % 25 fark kabul edildiğinde % 90 hastada hastalığın ilerlemesi % 78 hastada ise regresyonu ile ilişkilidir. Değişiklik olmaması hastalığın stabilitesi ile % 60 ilişkilidir. CA 15-3 metastatik meme kanserinde duyarlılığı ve özgüllüğü nedeniyle CEA'nın yerini almıştır (Chan ve Stewart, 2005).

Ovaryum kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda CA 15-3'ün serum seviyesinin sağlıklı bireylere göre yükseldiği gösterilmiştir (Sorak ve ark., 2007; Skates ve ark., 2007; Tserkezoglou ve ark., 2006).

Meme kanserini takipte sıkça kullanılan CA 15-3 gastrointestinal sistem kanserleri için pek sık kullanılmamakla birlikte ovaryum, meme ve kolondan türevlenen kanser türlerini değerlendirmede de kullanılmaktadır (Bon ve ark., 1996). Prostat, karaciğer, kolon ve meme olmak üzere kanser teşhisi koyulmuş 200 hastada yapılan çalışmada CA 15-3 seviyesi kemik metastazı yapmış olanlarda yüksek bulunmuştur (Oremek ve ark., 2003b). Ayrıca kemik metastazlı başka bir hasta grubunda yapılan incelemede CA 15-3 markeri serumda yükselme göstermiştir (Chigira ve Shinozaki, 1990).

### 2.2.3. CA 125

CA 125, over ve endometrium kanserleri için kullanılan bir belirteçtir. CA 125 over monoklonal bir antikör olan OC 125 tarafından tanınan büyük molekül ağırlıklı (>200 kD) bir glikoproteindir. Karbonhidrat içeriği % 24 olup, epitelyal over tümörleri ile mülleryen kanal kökenli diğer patolojik ve normal dokular tarafından sentezlenir. Fizyolojik fonksiyonu bilinmemektedir.

OC 125, seröz papiller over kistadenokanseri olan bir hastanın hücre dizisine (OVCA 433) karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikördür. OC 125 klonu OVCA 433 hücre dizisiyle reaktivitesi ve aynı hastanın B lenfositleri ile reaksiyona girmemesi nedeniyle seçilmiştir. Primer epitelyal invaziv over kanseri olan kadınların serumlarında CA 125 ölçmek için kullanılacak immunoradyometrik bir yöntem "Food and Drug Administration" tarafından onaylanmıştır.

Sağlıklı popülasyonda CA 125 üst sınırı 35 kU/l'dir. Endometrial, pankreatik, akciğer, meme, kolorektal ve diğer gastrointestinal tümörler gibi over harici tümörlerde de CA 125 artışı olur. CA 125 endometrial kanserin prognozunu belirlemede yararlıdır. Ayrıca menstrual siklusun foliküler fazı ile siroz, hepatit, endometriozis, perikardit ve erken gebelik gibi benign durumlarda da artar. CA 125 ileri endometriozis olgularını değerlendirilmesinde yardımcı iken asemptomatik popülasyonda over kanseri taraması için yararlı değildir. CA 125 over kanserini diğer malignitelerden ayırmak için kullanılmaz (Chan ve Stewart, 2005).

Over kanserinde CA 125, evre 1 hastalığı olan bireylerin % 50'sinde, evre 2 hastalığı olan bireylerin % 90'ında, evre 3 ve 4 hastalığı olan bireylerin % 90'ından fazlasında artmış bulunur. Artan CA 125 düzeyleri tümör boyu ve evrelendirilmesiyle ilişkilidir. Palpe edilebilir over kitlesi olan kadınlarda CA 125 benign ve malign durumları birbirinden ayırmada yararlıdır. Bu ayırım benign ve malign kitlelere uygulanacak cerrahi girişimlerin sınırlarının farklılığından dolayı önemlidir. Yapılan bir çalışmada palpe edilebilir alt abdominal kitlesi olan 100 olguya diagnostik laparotomi yapılmış ve 23 olguda malignite bulunmuştur. Eşik değer olarak 35 kU/l kabul edildiğinde malign hastalık için duyarlılık % 78, özgüllük % 95, pozitif öngörü değeri



% 82 ve negatif öngörü değeri % 91 olarak bulunmuştur. Tümör farklılaşması CA 125 düzeyi üzerine etkili değildir (Riedinger, 2007).

Preoperatif CA 125 değerinin 65 kU/l den az olmasının 5 yıllık sağ kalım ile bağlantısı (% 42), 65 kU/l den fazla olmasının bağlantısına (% 5) göre daha yüksektir. Postoperatif CA 125 değerleri ve azalma hızı sağ kalım öngörüsünde yararlıdır. CA 125' in normal yarı ömrü 22 gündür. Yapılan bir çalışmada CA 125 yarı ömrü 32 gün olan hastaların kemoterapi cevapları, yarı ömrü 9 gün olanlara göre daha kötü olmuştur (Chan ve Stewart, 2005).

CA 125 ilk tedavi sonrası kanser hastalarının hastalık kalıntılarını saptamada yararlıdır. Tekrar laparatomisi öncesi CA 125'in tümör saptamada duyarlılığı % 50 ve özgüllüğü % 96'dır. Kemoterapi sonrası CA 125 düzeyleri hastalık prognozunu belirlemeyi sağlar. İlk döngü kemoterapi sonrası CA 125 düzeyinde 10 katlık azalma iyileşmeyi belirtir. Üç (3) kemoterapi döngüsü sonrası sürekli artan CA 125 düzeyleri kötü prognoz anlamına gelir.

Nüks metastazın saptanmasında CA 125 düzeyleri % 75 doğrulukla kullanılır. CA 125 artışında nüksün klinik olarak saptanmasına kadar geçen süre yaklaşık 3-4 aydır. Artan CA 125 düzeyleri olguların % 80-90'ında hastalığın ilerlemesi veya regresyonuyla ilişkilidir (Chan ve Stewart, 2005).

En çok jinekolojik kanserlerde önemli olan CA 125 gastrointestinal kanserleri tespitinde pek sık kullanılmaz. Bununla birlikte, CA 125 gastrointestinal yoldan orijinlenen Krukenberg tümörlü 5 hastanın serumunda ölçülmüş ve hastaların % 80'inde yükselme göstermiştir (Sugimoto ve ark., 1985). Son yapılan araştırmalar CA 125'in peritoneal yayımlı kanser türlerini izlemeye kullanılabilen bir tümör markeri olduğunu göstermektedir (Takahashi, 2004). Keza, Portekiz'de görülen bir vakada 30 yaşındaki bir bayan hastada nadir görülen primer peritoneal sınırlı tümör olgusuna rastlanmış ve CA 125 seviyesinin yükseldiği belirtilmiştir (Couto ve ark., 2007). Non-jinekolojik kanser olgularında yapılan araştırmalarda ovaryum metastazı durumunda da CA 125 markerinin yükseldiği bildirilmiştir (Kikkawa ve ark., 2002). Serum CA 125 artışı mide kanserli hastalarda tanı için çok yaygın olmamakla birlikte hastalığın prognozunda ve tedavi aşamasında diğer tümör markerleriyle birlikte değerlendirmeye

alınmaktadır (Lai ve ark., 2002; Caponetti ve ark., 2002; Yamao ve ark., 1999; Takahashi, 2004).

#### 2.2.4. CA 19-9

Çokça kullanılan bir tümör markeri olan CA 19-9 kolorektal ve pankreas kanserleri için kullanılan bir belirteçtir. Pankreas kanserli hastalarda tırorepatik cevabı takip için kullanılan değerli bir markerdir. Bununla birlikte, CA 19-9 tarayıcı marker olarak sınırlı bir değere sahiptir. CA 19-9 kanser küçük veya asemptomatik durumdayken normal seviyede kalabilirken, bazı benign durumlarda ise serum seviyesi yükselebilir. Diğer araştırma yapılan markerlerde teşhis doğruluğu için benzer sorunlar vardır. Bu konu ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (Abrams ve ark., 1999).

İnsanların yaklaşık olarak % 10-15'i Lewis antijen durumundan dolayı CA 19-9'u salgılamazlar. Bu karbonhidrat antijeni bir glikolipid olup özel olarak ifade etmek gerekirse sialile lakto-N-fukopentoz II-gangliosid, LE<sup>a</sup> kan grubu antijeninin sialile bir türevidir ve Le<sup>xa</sup> olarak ifade edilir. Antijenin ekspresyonu için Lewis gen ürünü olan 1,4- fukozil transferaz gereklidir. CA 19-9 normal insan pankreatik ve bilier kanal hücreleriyle gastrik, kolonik, endometrial ve tükruk epitellerinden sentezlenir. Serumda müsin yüksek moleköl ağırlıklı (200-1000 kD) glikoprotein kompleksi olarak bulunur. Genotipik olarak Le<sup>a-b-</sup> olan bireyler (yaklaşık % 5) CA 19-9 eksprese etmezler. İnsan kolon kanseri hücre dizisi SW-1116 kullanılarak CA 19-9'a karşı monoklonal antikor geliştirilmiştir.

Hem tutucu hem de sinyal antikoru olarak CA 19-9 antikoru kullanan immunoradyometrik yöntem mevcuttur. Kalibrasyon eğrisi 0-120 kU/L arasındadır. Üst referans limiti 37 kU/L'dir. 1500 sağlıklı kan bankası vericilerinden % 99'unda CA 19-9 bu düzeyin altındadır. Bu düzeyin üzerinde (<37 kU/L ) artmış değerlere pankreatik (% 80), hepatobilier (% 67), gastrik (% 40-50), hepatoselüler (% 30-50), kolorektal (% 30), meme (% 15) kanserli bireylerde rastlanılır. Pankreatit ve diğer benign gastrointestinal hastalığı olan bireylerin bazılarında (% 10-20) 120 kU/L'nin üzerinde artışlar görülür. CA 19-9 düzeyleri pankreatik kanser evreleri ile ilişkilidir. Eşik değeri 37 kU/L kabul edildiğinde, rezeke edilebilir pankreas tümörü olanların % 67'si ve rezeke edilemeyen pankreas tümörü olanların % 87'si bu değerin üzerinde değerlere

sahiptir. Eşik değeri 1000 kU/L'ye yükseltildiğinde, rezeke edilemeyen tümörlerin % 35'i ve rezeke edilebilirlerin sadece % 5'inin CA 19-9 değeri yüksek bulunur. CA 19-9 pankreatik ve kolorektal kanserlerin izleminde yararlıdır. Artmış düzeyleri radyografi ve klinik belirtilerden 1-7 ay önce nüksü belirtebilir. Ne yazık ki, pankreas kanserinin etkin bir tedavisi olmadığı için hastalığın kötü gidişatının erken tanısı için yararlı olmayabilir (Chan ve Stewart, 2005).

Kolon kanserine karşı monoklonal antikor tarafından tanınan bir tümör ilişkili antijen olan CA 19-9 normal endoservikal bezlerde bulunmamakla birlikte erken safhalı invaziv endoservikal karsinomlarda ve frakly invaziv karsinomlarda gösterilmiştir. Müsin ve seröz ovaryum karsinomlarında CA 19-9 sentezlenir fakat dağılımı homojen değildir. Bununla birlikte, CEA ve CA 125 gibi diğer markerlerle birlikte ovaryum kanserlerini takipte kullanılan bir parametredir. Pankreas, safra ve kolon orijinli gastrointestinal kanserlerde kuvvetli pozitiflik gösteren CA 19-9, mide kanseri çoğunlukta olan bir hasta grubunda yapılan çalışmada CEA ile birlikte kemoterapiyi takipte ve evrelemede faydalı olabileceğine dair veriler bulunmaktadır (Szymendera, 1986; Motoyoma ve ark., 1990).

Japonya'da yayınlanan bir vaka raporunda, çoklu karaciğer metastazlı mide kanserli 59 yaşındaki bir bayan hastada yapılan kombine kemoterapiyi takipte CA 19-9 kullanılmış ve diğer kullanılan parametrelere paralel olarak anlamlı sonuçlar elde etmişlerdir (Meguro ve ark., 2007). Başka bir vakada ise yine karaciğer metastazlı mide kanserli 74 yaşındaki bir erkek hastada CA 19-9 ve CEA kombine uygulanan kemoterapiyi izlemede kullanılmış ve başarı elde edilmiştir (Takahashi ve ark., 2006). Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma ve incelenen pek çok mide kanserli vakada, özellikle de metastaz aşamasında uygulanan kemoterapiyi değerlendirmede, CA 19-9 diğer bazı markerler ile birlikte kullanılmaktadır (Mizutani ve ark., 2006; Su ve ark., 2007; Choi ve ark., 2006; Jiang ve ark., 2006).

## 2.3. Sialik Asit

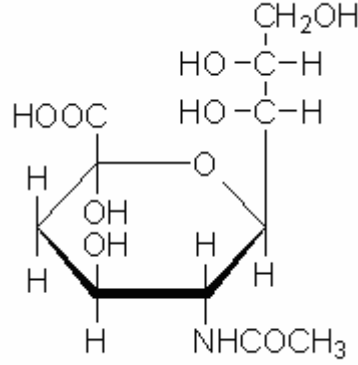
### 2.2.1. Sialik asitin yapısı

Sialik asit adı ilk kez 1957’de Blix, Gottschalk ve Klenk tarafından kullanılmıştır. Sialik asit doğada yaygın olarak memelilerde bulunmakla beraber, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis* gibi patojenik bakterilerde ve virüslerde de görülmektedir. *Drosophila*’nın larvasında da polisialik asit bulunmaktadır. Hücrede golgi aygıtı membranı gibi hücre içi membranların yüzeyinde ve hücre yüzeyinde sialoglikokonjugatlar bulunduğu bildirilmiştir (Traving ve Schauer, 1998).

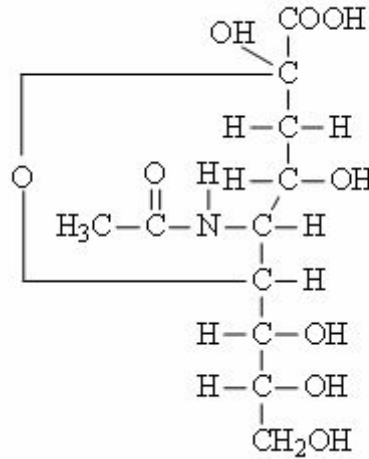
Otuzdan fazla nöraminik asit türevi olmasına rağmen sialik asit olarak da bilinen N-asetil nöraminik asit (NANA =Neu5Ac) insanlarda en yaygın olanıdır. Negatif yüklü 9 karbonlu monosakkarit olan sialik asitin 5. karbonundaki amino grubunun asetillenmiş hali N-asetil nöraminik asit olarak isimlendirilmektedir. Ayrıca 2. karbondaki bir keto, 3. karbondaki ise bir deoksi grubu vardır (Şekil 1 ve 2). Asimetrik karbon atomu içerdiği için optikçe aktif (Uslu, 1990; Waters ve ark., 1992) olan sialik asitin molekül ağırlığı 309, pK değeri 2.6’dır. Sialik asit glikoprotein ve glikolipidlerin karbonhidrat zincirlerinin indirgenmemiş uçlarına bir  $\alpha$ -glikozidik bağ ile bağlanmıştır (Schauer, 1982). Nöraminik asit tabiatta yalnız başına bulunmaz. Asit veya alkali solüsyonda serbest amino gruplarıyla halkalaşarak moleküller arası Schiff bazı oluşturur. Bu da asidik ortamda indirgenmediğinde kırmızı-kahve rengi bileşik meydana gelir. Sonra da humik asit denilen çözünmeyen bir maddeyi oluşturmak üzere yükseltgenir. Bu reaksiyon amino grubu bloke edildiğinde veya glikozidik bağlar oluştuğunda meydana gelmez (Uslu, 1990).

Memelilerde sialik asitlerin dağılımı çok farklılık gösterir. Submaksiller müninlerde bulunan nöraminik asit maymunlarda, N-glikolil nöraminik asit domuzlarda, 9-O-asetil nöraminik asit ise sıgırların müninlerinde baskındır. İneklerde 14 farklı nöraminik asit vardır. Doğada hiçbir şeker bu kadar modifiye değildir (Schauer, 1982). Sialik asit vücudumuzda gerçekleşen pekçok olayda görev almaktadır ve tek bir fonksiyonu yoktur. Tersine yer aldığı biyolojik olaylarda çoğunlukla bağlandığı moleküle göre

çeşitli fonksiyonlarda görev alır. Bu moleküller çoğunlukla oligosakkarit zincirleri, protein ve lipid kalıntılarıdır.



**Şekil 1.** Sialik asitin Haworth formülü (Traving ve Schauer, 1998)



**Şekil 2.** Sialik asitin Fisher formülü (Traving ve Schauer, 1998)

Sialik asidin hücre membranlarının ve glikoproteinlerinin yapılarının korunması, hücre hücre etkileşmeleri, membran transportu, membran reseptörlerinde bağlayıcı molekül görevi, kan glikoproteinlerinin görev ve yapılarındaki etkisi, glomerüllerin bazal membranlarında geçirgenliğin düzenlenmesi, konakçı-patojen etkileşmelerinde tanınmayı belirleyici etkisi gibi daha pek çok görevi mevcuttur (Pönniö ve ark., 1999a).

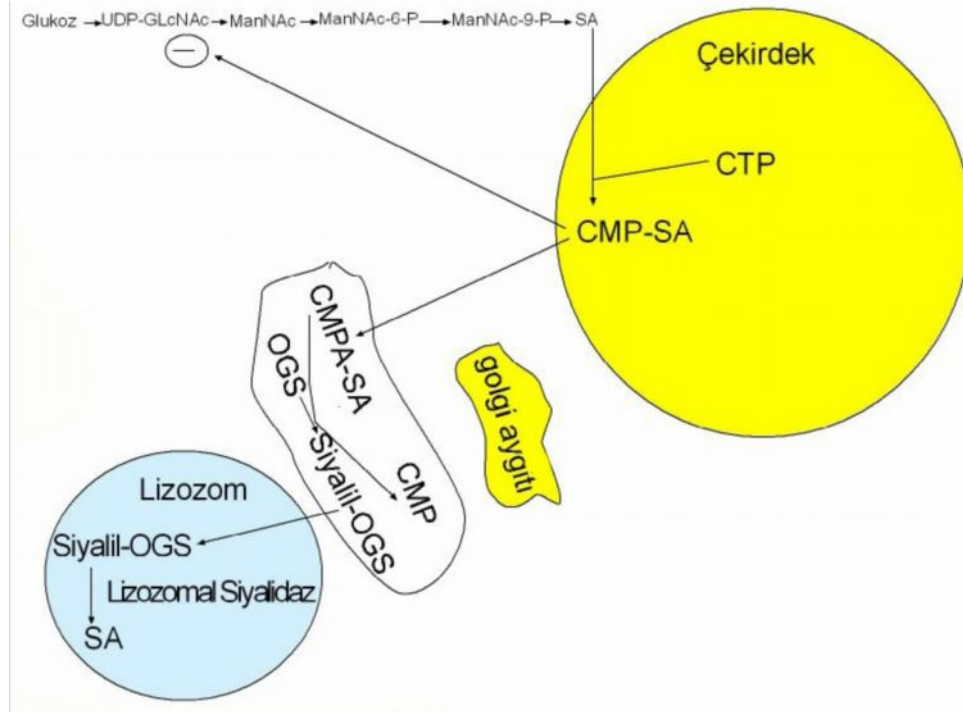
### 2.3.2. Biyosentezi

NANA sentezini gerçekleştiren enzimler ilk defa sıçan karaciğerinde ve sığır tükrük bezlerinde tanımlanmıştır. Doku homojenize edildiğinde NANA sentezinde görev alan enzimler süpernatantta bulunmuştur. Sentez sitoplazmada olmaktadır ve glukoz öncüdür (Şekil 3) (Uslu, 1990, Schauer, 1982). Glukozdan heksokinaz enzimi ile glukoz-6-fosfat, izomeraz enzimi ile fruktoz-6-fosfat oluşur. Ara kademelerden sonra oluşan glukozamin-6-fosfat asetil-CoA ile asetillenerek N-asetil glukozamin-6-fosfatı verir. Bu madde mutaz enzimi ile N-asetil glukozamin-1-fosfata, epimeraz enzimi ile N-asetil mannozamin-6-fosfata dönüşür. N-asetil glukozamin-6 ve 1-fosfatlar diyetle alınan glukozaminlerin kinazlar tarafından fosforilasyonu ile de meydana gelir. N-asetil glukozamin-1-fosfat, UDP (üridin difosfat)-N-asetil glukozamin fosforilaz tarafından, UTP (üridin trifosfat) varlığında, UDP-N-asetil glukozamine (UDP-GlcNAc) çevrilir. Bu madde de UDP-N-asetil glukozamin epimeraz enziminin,  $NAD^+$  varlığında, etkisi ile UDP-N-asetil galaktozamini oluşturur. UDP-N-asetil glukozaminden oluşan N-asetil mannozamin (ManNAc) fosforillenerek N-asetil mannozamin-1-fosfatı verir. Sitidin-monofosfat (CMP) SA bu adımı geribildirim inhibisyonuyla engelleyebilir (Traving ve Schauer, 1998). Daha sonra 6-fosfata dönüşen bu madde fosfoenol piruvat ile ekivalan olarak aldol kondensasyonuna katılır. Reaksiyon NANA-aldolaz tarafından katalizlenerek N-asetil nöraminik asit-9-fosfat oluşur. Bu madde hidroliz olur ve N-asetil nöraminik asit ve Pi verir. Sialik asitin glukokonjugatlarla birleşmesi taşıyıcı olarak CMP kullanılarak golgi aygıtında gerçekleşir. Sialoglukoprotein ve sialoglukolipidlerin yıkımı lizozomlarda meydana gelir (Özen, 2001).

### 2.3.3. Metabolizması

Dokularda ve vücut sıvılarında çok az miktarda serbest sialik asit bulunmaktadır. Bu çözülmüş sialik asitin direk bir biyolojik rolü belirlenmemiştir. Aksine, sialik asitin glikoprotein ve glikolipidler üzerindeki ve hücre membranlarının dışındaki external pozisyonundan dolayı bağlı sialik asit hücre biyolojisinde önemlidir (Schauer, 2000). Sialik asit hücre membranlarının ve glikoproteinlerin konformasyonunun stabilizasyonuna katılır. Yapısında sialik asit bulunan glikokonjugatlar lizozomlar içinde

asidik ortamda nöraminidazlar tarafından hidroliz edilmektedir (Sönmez ve ark., 1999). Oluşan serbest sialik asitler sitozole taşıyıcı-aracılı sistemle geçmektedir. Sialik asit bazı endoglikosidaz ve proteinazların aktivasyonuna engel olabilir. Dahası, sialik asit ya tanıma bölgelerini maskeler ya da bir reseptör proteinin tanınmasına izin veren biyolojik bir hedef olabilir. Sialik asitin negatif yüklü olması, hücrelerin ve moleküllerin geri itilmesi ve çekilmesinde görev aldığı anlamına geldiği gibi, pozitif yüklü moleküllerin transportu ve bağlanmasında da yer alan bir bileşik olduğu anlamına gelir (Crook ve ark., 1996; Schauer, 2000). Sialik asitin glomeruluslardaki bazal membranın geçirgenliğinde de katkısı vardır (Crook ve ark., 1996).



**Şekil 3.** Sialik asitin biyosentezi (Romppanen, 2003)

Sialik asidin normal serum düzeyleri 60-70 mg/dl, renal atılımı ise 50-60 mg/L olarak bulunmuştur. Serbest sialik asit serum düzeyleri 0.18-0.80 mg/L gibi çok düşük düzeylerde (Özen, 2001). Serbest sialik asidin idrardaki miktarı total sialik asit miktarının % 30-50'si kadardır. Normal insan idrarındaki sialik asitler glikoproteinlerin yıkımı sonucu oluşan oligosakkarid ve glikopeptidlere bağlı olarak bulunur (Waters ve ark., 1992).

Sialidazlar sialoglukokonjugatların ve sialooligosakkaridlerin katabolik metabolizmalarında yer alan enzimdir. Tek substratları nöraminik asidin kendisi olmaması sebebiyle genelde sialidazlar olarak adlandırılırlar. Sialidazlar pH 4.5-5.5 arasında substrata spesifiktirler. Sialik asidin ihtiva ettiği N-asetil ve N-glikol gruplarına göre enzim aktivitesi değişiklik gösterir. Sialidaz sadece glikozidik bağları parçalarken genelde lizozomlarda bulunurlar ancak golgide ve plazma membranında da enzim aktivitesine rastlanmaktadır. Sialo-glukokonjugatların ve sialo-oligosakkaridlerin  $\alpha$ -glikozidik bağlı sialil gruplarının enzimatik hidrolizinden siyalidazlar sorumludur. Sialo-glukokonjugatlar ve sialo-oligosakkaridler hücrelerin ve vücut sıvılarının vazgeçilmez parçalarıdır (Traving ve Schauer, 1998).

Lizozomdan tranportu sağlayan sistemin otozomal resesif geçişli eksikliğine “Finnish Depo Hastalığı” denir (Seppala ve ark., 1990; Sillanauake ve ark., 1999). Bu hastalığın diğer adı “Salla Hastalığı”dır. Salla hastalığında idrar sialik asit düzeyleri normal popülasyon ile kıyaslandığında 2-16 kez yüksek bulunmaktadır. Bu hastalığın daha ciddi fakat daha seyrek görülen çeşidi ise “İnfanıl Serbest Sialik Asit Depo Hastalığı (ISSD)”dır. İdrardaki serbest sialik asit düzeyleri 10-200 kez daha fazladır.

Sialil transferazlar glikozil transferaz enzim grubuna dahil olmaktadır (Singer ve ark., 1988). üç gruba ayrılırlar. Bu enzimler granüllü ve düz endoplazmik retikulumda ve golgi aygıtının membranında bulunmaktadır. Sialil transferaz aktivitesi mitokondrinin dış membranında bulunarak bu organelin yapısını korumaktadır. Sialik asidin karbonhidratlara transferi sırasında 2→3, 2→4, 2→6, 2→8, 2→9 gibi çeşitli  $\alpha$ -glikozidik bağları kurmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu enzimlerin substrata özgü olmadığı (oligosakkarit, glikoprotein veya glikolipit) fakat transfer hızında ve diğer kinetik özelliklerinde önemli farklar olduğu görülmüştür. Enzim, sialik asidin bağlandığı molekülün cinsine, tabiatına, yerine ve şeker kalıntısına göre spesifiktir (Traving ve Schauer, 1998; Özen, 2001).

#### **2.3.4. Fonksiyonu**

Sialik asitin yapısal farklılığı onun biyolojik fonksiyonlarının çeşitliliğini yansıtır. Büyüklüğü ve hidrofilik karakteri ve negatif yüklü olmasından dolayı bu şeker çevresine



karşı fizikokimyasal etkiler gösterir. Bununla birlikte ana görevi hücre ve moleküler tanımadır.

Negatifliğinden dolayı sialik asit  $Ca^{++}$  gibi pozitif yüklü moleküllerin taşınması ve bağlanması da dahil hücre ve moleküller arasında itme ve çekme görevini üstlenir. Örneğin eritrosit ve trombositlerin yüzeyindeki negatif yüklü sialik asitler sayesinde birbirlerini iterek pıhtılaşmayı engellerler. Bununla birlikte, sinir uçlarında fonksiyonel bir  $Ca^{++}$  deposu oluşturarak membran stabilitesine yardımcı olan sialik asit aynı zamanda itici elektrostatik gücüyle hücre dayanıklılığına katkıda bulunur (Selhep, 1993). Bu çalışmalar sialik asidin elektronegatif yükünün sinir hücrelerinin aktivitesinde de önemli rol oynadığını vurgulamaktadır.

Sialik asidin hücre yüzeyinde oluşturduğu negatif yük sayesinde ferritin, seruloplazmin gibi katyon taşıyan proteinler görevlerini yapabilmektedirler. Desialize olmuş moleküllerin katyonlara bağlanabilme özellikleri kaybolmaktadır. Dell ve ark. (1999)'nın yaptığı bir çalışmada ise desialize edilen sperm hücrelerinin zona pellusidayı geçemediği görülmüştür.

İltihabi durumlarda bakterinin kolonizasyonu konak hücre üzerindeki sialik asitin örtü görevini üstlenmesiyle engellenmeye çalışılır. Göz ve mukoza epiteli yüzeyi gibi mukoz maddelerin koruyucu fonksiyonuna da katkısı vardır (Gorog ve Pearson, 1985).

İmmün sistem kendini ve kendisi olmayan yapıları sialik asitin kalıbına göre ayırt edebilir. Kan grubu maddelerindeki gibi antijenik bir belirleyiciliği temsil eder. Hormon ve sitokinler gibi çoğu endojen maddenin reseptörleri için gerekli bir komponenttir. Ayrıca, toksinler (kolera toksini, vb), virüsler (influenza vb), bakteriler (E. coli, vb) ve protozoa (*Trypanosoma cruzi*) gibi çoğu patojenik ajan, konak hücreye sialik asit içeren reseptörler ile bağlanırlar. Sialik asit taşıyan moleküllerin diğer bir önemli grubu da lektinlerdir.

Schwann hücre miyelin proteini (SMP), miyelin ilişkili glikoprotein (MAG), CD33, CD22, Sialoadezin gibi sialoadezin ailesinin üyeleri selektin içerirler. Selektinlerde şeker bağlanmasından sorumlu bölgeler bulunur. Selektinlerin beyaz kan hücrelerinin endotele bağlanması (yuvarlanma=rolling) sırasında rolü vardır. Bu bağlanma işini de endotel hücreleri üzerinde lokalizasyonu sayesinde başarmaktadır. Selektinler, lökosit

yüzeyindeki sialil Lewis (Le)<sup>x</sup> ve sialil Le<sup>a</sup> yapısındaki sialik asitleri tanırlar. Bu moleküller tümör hücreleri üzerinde de buldukları için tümör metastazında da rol oynayabilirler. Sialik asitler bazı membran glikolipitleri ile ilişkilidir, özellikle de gangliozidlerle bağlantılıdır. Bunlar sinapslarda bol bulunur gangliozidler suda çözünmedikleri için serumda lipoproteinlerle taşınır (Zeller ve Marchase, 1992).

İmmün sistemin B hücrelerinde CD22 sentezlenmektedir. İmmunoglobulin süper ailesinin bir üyesi olan CD22, B hücrelerini ve diğer B hücrelerine ve T hücrelerine, nötrofil, monosit veya eritrositlere bağlanmada görev almaktadır. CD22 ligandı dallanmış N bağlı oligosakkaritlere  $\alpha$ -2,6 bağlantısında sialik asit ile bağlıdır.

Sialoadezin, kemik iliği, dalak ve lenf nodlarındaki makrofajlarda bulunmaktadır. Lenfotik dokularda, lökositlerin trafiğinde kemik iliğinde miyeloid hücrelerin gelişmesi için önemli olduğu düşünülmektedir (Traving ve Schauer, 1998).

Sialik asidin hücre yaşam süresi ile olan ilişkisi bazı araştırmacılar tarafından incelenmiştir. Bu konu ile ilgili olarak sialidaz ile inkübe edilen eritrositlerin fizyolojik aktivitesi sonlanmıştır (Traving ve Schauer, 1998).

### **2.3.5. Sialik asitin kanser ile ilişkisi**

Tümör hücrelerindeki anormal glikozilasyon süreci karbonhidrat yapılarının biyosentezine katkıda bulunurlar. Bundan dolayı, malign ve transforme hücrelerin yüzeylerindeki sialik asitin seviyesi artmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda hücre biçimi, yapışkanlığı ve büyüme oranının hücrenin sialik asit içeriğine etki ettiğini gösterilmiştir (Yogeeswaran, 1983). Bazı çalışmalarda ise total sialik asit içeriğinin, yüksek metastatik hücrelerin metastatik olmayan hücrelerle karşılaştırıldığında arttığı gözlenmiştir (Yogeeswaran ve Salk, 1981). Bununla birlikte bazı çalışmalarda total hücre sel sialik asit içeriği yükselmezken, yüksek metastatik özelliğe sahip olan hücrelerde nörominidaz-salınabilir sialik asit miktarının önemli derecede arttığı görülmüş ve metastatik olmayan hücrelerle kıyaslandığında galaktoz ve N-asetilgalaktozamin gruplarının sialilasyonunun derecesinin de arttığı gösterilmiştir (Yogeeswaran ve ark., 1979; Kloppel ve Morre, 1980).

Sialilasyonun artması malignant hücrelerin immunojenik bölgelerini değiştirmelerine yardımcı olurken makrofaj ve lenfositler tarafından öldürülen ve bağlanan hücrenin dış membranının onarılabilmesi için hücre membranının negatif yükünü artırır (Yogeeswaran, 1983; Schauer, 2000). Hücre aktivasyonu, transformasyonu ve malignitenin büyümesi hücre yüzeyindeki bazı moleküllerin kendiliğinden dökülmesine sebep olur ve artış gösterir. Büyümekte olan hücrelerde, karbonhidrat sentezinin oranı büyümeyen hücrelerle karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur (Kaplan ve Moskowitz, 1975). Sonuç olarak bu dökülme süreci normal hücrelerin büyüme periyotları ve aktivasyonlarıyla ilişkili normal bir olaydır. Fakat kanser hücrelerinde membrana ait moleküllerin dökülmesi devamlı ve çok hızlı bir şekilde meydana gelmektedir (Yogeeswaran, 1983). Bununla birlikte bu mekanizmanın çok kompleks olmasının yanında, farklı tip kanser ve hasta populasyonlarında farklı miktarlarda total sialik asit seviyelerinin oluşmasına neden olmaktadır (Schutter ve ark., 1992; Patel ve ark., 1994).

Gastrointestinal ve meme kanserlerinde serumdaki sialil transferaz düzeyi artar. Kanserine ortaya çıkışıyla artan sialil transferaz düzeyleri cerrahi sonrası veya kemoterapi sonrası azalmaktadır. Enzim düzeylerinin tedavi sonrasında tekrar artışı metastatik durumu yansıtmaktadır (Berry ve ark., 1992). Stewart ve ark. (1982)'nin yaptığı bir çalışmada, serum sialil transferaz seviyelerinin meme kanserinde kemoterapiye verilen yanıtı ve tümör yükündeki azalmayı yansıttığını belirtmişlerdir. Birçok çalışma sialil transferaz düzeyinin tanı ve tedavideki önemini göstermektedir. Kemoterapinin etkinliğinin izlenmesinde sialil transferaz enzim aktivitesi önemli bir parametre olarak kullanılabilir.

Çoğu kanser türünde yapılan çalışmalar sialik asit artışının kanser tipine özgü olmadığını göstermiştir. Ayrıca çeşitli araştırmalarda total sialik asit düzeylerinin habis olmayan pek çok patolojide de benzer şekilde yükselmesi kendisinin kesin bir tümör teşhis parametresi olarak kullanımını kısıtlamıştır. Buna karşın, pekçok araştırmacı devamlı total sialik asit takibinin kanserli hastalarda tedavi sırasında, tümör progresyon ve regresyonunu takip etmede faydalı olduğunu belirtmektedir. Sialik asit düzeyindeki yükselme tümörün evresi ve hacmi ile ilişkili olduğundan evrelendirmede ve prognozun takibinde önemli bir veri olarak klinik kullanımda yaygınlaşmıştır (Plucinski ark., 1986;

O’Kennedy ve ark., 1991; Turner ve ark., 1985; Ayyıldız, 1987; Mevio ve ark., 1991; Kökoğlu ve ark., 1987; Narayanan, 1999; Voigtmann ve ark., 1989).

Son yapılan çalışmalar alkoliklerde serum sialik asit konsantrasyonunun yükselebileceğini göstermiştir (Pönniö ve ark., 1999b; Sillanauake, 1999). Yine serum sialik asit seviyelerinin bakteriyel enfeksiyon (Seider ve ark., 1992) ve romatoid artrit durumlarında yükseldiği rapor edilmiştir (Stefenelli ve ark., 1985). Serum sialik asit düzeylerindeki bu artış karaciğerdeki akut faz proteinlerinin post-translasyonel süreci ve biyosentezindeki değişiklikler yoluyla meydana gelmektedir (Traving ve Schauer, 1998).

### **2.3.6. Lipid bağlı sialik asit (LSA)**

Organizmada sialik asit, lipid bağlı (LSA), proteine bağlı ve serbest olarak bulunur, bunların hepsi ise total sialik asit (TSA) seviyesi ile ifade edilir. Kansersiz hastalarda sialik asit ilişkili maddelerin serumda arttığına dair pek çok çalışma vardır. 1958’de Winzler proteine bağlı sialik asidin kansersiz hastalarda yükseldiğini gösterdi (Laçin, 2001) Lipid ilişkili sialik asidin, tedaviye dirençli meme ve kolorektal kansersiz hastalarda kullanımı ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (Dnistrian ve ark., 1982). Serum LSA artışı, malign melanomalarda, jinekolojik kanserlilerde, akciğer kanserlerinde, nöral karsinomlularda da bildirilmiştir (Laçin, 2001). Baş boyun kansersiz hastalarda yapılan bir çalışmada LSA seviyesinin tümör yaygınlığı ile orantılı olarak arttığını ve nüks görülen hastaların % 78’inde yüksek seviyeler tespit ettikleri belirtilmiştir (Fischer ve Egg, 1990). Ayrıca baş boyun kanserlerinde yapılan, daha önceki çalışmaların bazıları, proteine bağlı sialik asidin, LSA ya da serbest sialik aside göre daha kötü prognozu olduğunu savunmaktadır (Bhatavdekar ve ark., 1988).

Serumda LSA’nın, primer akciğer kansersiz ve metastatik kansersiz hastalarda daha iyi bir belirteç olabileceği bildirilmiştir. Hücreler neoplastik değişime uğradığından gangliosid miktarında artış gözlenmesi serum LSA düzeyinin yükseliş nedenini açıklayabilir. Ayrıca, serum LSA düzeylerinin, metastazı olmayan epidermoid veya adenokarsinomlu hastaları ayırmada önemli olduğu bildirilmektedir (İşbilir ve ark., 2002).

## 2.4. Akut Faz Proteinleri

Akut faz proteinleri, akut inflamasyona yanıt olarak artan sitokinlerin etkisiyle çoğunlukla karaciğerden salgılanan çeşitli proteinlerdir. Bunlar arasında CRP, fibrinojen, haptoglobin, komplemanlar, seruloplazmin, ferritin ve serum amiloid A sayılabilir (Çizelge 3). Bu akut faz proteinleri, inflamatuvar durumlarda arttığından pozitif akut faz proteinleri olarak da adlandırılırlar. İnflamatuvar durumlarda serumdaki seviyeleri azalan albumin, transferrin, transtiretin gibi akut faz proteinlerine ise negatif akut faz proteinleri denir (Dinarello, 1992). C-reaktif protein ve  $\alpha$ 1-antitripsin ilk yükselen akut faz proteinleridir.  $\alpha$  1-asit glikoprotein 12 saat içinde yükselir, onu  $\alpha$ 1-antitripsin, haptoglobin, C4 ve fibrinojen izler, en son C3 ve seruloplazmin yükselir (Apple ve Hendersson, 1999).

**Çizelge 3.** Akut Faz Proteinleri (Dinarello, 1992)

<b>(+) Akut Faz Proteinleri</b>	
CRP	Ferritin
SAA(serum amiloid-A)	Fosfolipaz A2
Haptoglobin	Plazminojen aktivatör inhibitörü
$\alpha$ 1-asit glikoprotein	$\alpha$ 2-Makroglobulin
$\alpha$ 1-proteaz inhibitörü	Hemopeksin
Fibrinojen	Pankreatik sekretuar tripsin inhibitörü
Seruloplazmin	İnter- $\alpha$ proteaz inhibitörü
Kompleman(C3,C4)	Mannoz bağlayan protein
C-1-esteraz inhibitörü	Lipopolisakkarit bağlayan protein
C4b-bağlayan protein	Fibronektin
<b>(-) Akut Faz Proteinleri</b>	
Albumin	Transtiretin
Transferrin	A2-HS glikoprotein

Akut faz proteinlerinin büyük bir kısmı oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asit kalıntıları içeren glikoproteinlerdir (Taniuchi ve ark., 1981) ve akut miyokard infarktüsünde bazı inflamasyona duyarlı proteaz inhibitörü moleküllerinin artması ile ilgili çalışmalar da bulunmaktadır (Rennie, 1976). Buna ek

olarak hiperkoagülabilité, koagülasyon ve koagülasyon sisteminde merkezi protein olarak görev yapan plazma fibrinojeninin rolü klinik ve deneysel deliller ile belgelenmiştir. Aterosklerotik plaklar fibrinojen ve fibrinojenin yıkım ürünlerinden zengindir (Henschen ve McDonagh, 1986; Schwartz ve ark., 1988). Fibrinojen, fibrinonektin ve trombin hücre proliferasyonunda görev alır (Ross, 1997).

#### **2.4.1. C-Reaktif Protein (CRP)**

*Streptococcus pneumoniae*'nin hücre duvarındaki C polisakkarite bağlanabilen bir madde ilk kez 1930 yılında akut hastalığı olan bireylerin serumlarında tanımlandı. Daha sonra bu maddenin bir protein olduğu gösterildi ve C-reaktif protein ismi verildi. İnflamasyon hastalıklarında artacak olan ilk akut faz proteindir. Beş alt birimden oluşur ve primer olarak karaciğerden sentezlenir.

CRP,  $Ca^{++}$  varlığında pek çok bakteri, mantar ve protozoada bulunan polisakkariti değil aynı zamanda fosforilkolin, lesitin gibi fosfotidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonları bağlama yeteneğine sahiptir.  $Ca^{++}$  yokluğunda ise CRP histonlar gibi polikasyonları bağlar. Kompleks oluştuğunda ise CRP C1q'dan başlamak üzere klasik kompleman yolunu aktive eder. Antikorlar gibi, opsonizasyon, fagositoz ve bakteri veya virüs gibi istilacı organizmaların parçalanmasını başlatır. CRP aynı zamanda potansiyel olarak toksik hasarlı dokunun salıverdiği otojen maddeleri de tanıma görevine sahiptir. Bu maddeleri bağlar ve detoksifiye eder. Yani kandan temizlenmesini sağlar. CRP'nin kendisi opsonizasyondan sonra katabolize olur (Mold ve ark., 1999)

CRP dolaşımdaki sitokin fonksiyonlarını yansıtan sistemik inflamasyonun bir belirtecidir. Sentezi esas olarak makrofajlardan salgılanan interlökin 6 ve interlökin 1 tarafından uyarılır. Ancak antikor yapısında değildir. Ayrıca amiloid yapısında bulunan p komponenti ile benzerliği vardır. CRP uzun yıllar boyunca semi kantitatif olarak aglütinasyon yöntemi ile değerlendirilmiş, ancak son yıllarda nefelometrik yöntem ile kantitatif olarak ölçülebilmektedir. Kardiyovasküler risk tahmini için kullanılabilir (Schultz ve Arnold, 1990)

En duyarlı akut faz proteinlerinden biri olan CRP'nin plazma düzeyi miyokard infarktüsünde, inme, travma, kararsız angina pectorisde, inflamasyon, cerrahi, neoplastik proliferasyon sonrası artar. Özellikle CRP artışı infarktüsün 6-12. saatlerinde başlar ve normal serum düzeyinin 200 katına kadar çıkabilir.

CRP akut faz proteininin belirlenmesi;

1. Organik hastalıkların taranmasında
2. İnflamatuvar hastalığın aktivitesinin değerlendirilmesinde
3. Sistemik lupus eritematozus (SLE), lösemi veya cerrahi sonrası araya giren enfeksiyonların saptanması,
4. Bakteriolojik inceleme için örnek alımının güç olduğu neonatal sepsis ve menenjitin takip edilmesinde klinik olarak önem taşımaktadır.

Sağlıklı bireylerde ısrarla seyreden yüksek CRP seviyesi ateroskleroz ve osteoartrit gibi subklinik patolojilerin göstergesidir.

Yapılan bazı çalışmalarda CRP, non-Hodgkin lenfoma, pankreas kanseri, baş boyun kanseri, böbrek kanseri, mezotelioma ve kolorektal kanserlerde kanserin aktifleştiğini ve metastazı gösteren bir marker olarak kullanılabilceği gösterilmiştir (Child ve ark., 1978; Legouffe ve ark., 1998; Tartour ve ark., 1997; Nakano ve ark., 1998; Inoue ve ark., 2000; Masuda ve ark., 1998; Wechsel ve ark., 1999; Barber ve ark., 1999; Zaloudik ve ark., 1999).

Vücutta meydana gelen enfeksiyona yanıtta ortaya çıkan sitokinlerden birisi olan IL-6'nın direk uyarımıyla karaciğer hücresinden sentezlenen CRP, kanserli hastalarda yapılan çalışmalarda kanser prognozunun kötüleşmesi ve metastaz aşamasında IL-6 ile birlikte değerlendirilmiştir. Bu çalışmalar sonucunda, IL-6 ve CRP arasında çeşitli kanser türlerindeki ilişkisi gösterilmiştir (Ljunberg ve ark., 1997; Wu ve ark., 2000; Iijima ve ark., 2000; Nikiteas ve ark., 2005)

#### **2.4.2. Fibrinojen**

Fibrinojen molekül ağırlığı 340.000 dalton olan ve karaciğerde sentezlenen (1.7–5 g/gün) bir glikoproteindir. Plazmada 200–400 mg/dl arasında bulunur. Genetik

polimorfizmden dolayı kişiden kişiye değişirse de yarı ömrü 3–5 gündür (Hantgan, 1987). Fibrinojen heterotrimer yapıda alfa, beta ve gama polipeptitlerinden oluşmaktadır. Üçlü oluşumun ikili kısmı negatif yük taşıyarak kümeleşmeyi engelleyen N terminal bölgelerin son kısmıyla bağlantı kurarlar (Doolittle, 2003).

Trombin fibrinojen üzerine etki ederek 4 Arg-Gly bağının ayrılmasına neden olur ve bu şekilde 4 küçük peptid alfa ve beta zincirinin son kısmından uzaklaştırılır. Bu işlem yumuşak pıhtı kümeleşmesini sağlayan fibrindeki negatif yükleri azaltır ve daha sonra transglutaminasyon reaksiyonu (faktör XI-IIa) ile çapraz ilişkiye girerek sert pıhtı oluşturur. Fibrinojen karaciğerde sentezlenir ve karaciğer hastalıklarında dolaşımdaki konsantrasyonu azalır (Doolittle, 2003). Diğer akut faz proteinlerine benzer olarak fibrinojenin plazma düzeyi IL 1 ve IL 6 tarafından düzenlenir ve TGF-beta ile azalır (Fey ve Fuller, 1987; Hassan ve ark., 1992) Patolojik durumlarda kapillerlerin geçirgenliği arttığında, fibrinojen doku sıvısına sızar ve pıhtılaşma süreci başlar. Trombin proteolitik kapasitesi olan protein yapısında bir enzimdir. Trombin her fibrinojen molekülünden dört düşük molekül ağırlıklı peptidleri ayırır ve bunun sonucunda fibrin monomeri oluşur. Birçok fibrin monomer molekülleri polimerizasyona uğrayarak pıhtı retikulumunu oluşturur (Guyton ve Hall, 1991).

Son basamakta eriyebilir bir plazma proteini olan fibrinojen aktif trombin tarafından ağ yapısındaki fibrine dönüştürülür. Trombosit kümeleri pıhtılaşma sisteminin son ürünü olan fibrin tarafından stabilize edilir ve sağlam bir trombüs yapısı oluşur. Fibrinojen intrinsik ve ekstrinsik olmak üzere iki ayrı yoldan aktifleştirilir. İntrinsik yol özetle yüzey teması ile ekstrinsik yol ise doku hasarı neticesinde aktif hale gelir. Her iki yol faktör X seviyesinde birleşerek ortak bir yoldan ilerler (Doolittle, 2003).

Fibrinojen, trombüs oluşumunda merkezi rolü üstlenir ve tromboz miyokard iskemisini belirleyen ana etkidir. Daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalar yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisini göstermiştir (Ernst ve Resch, 1993). Yüksek fibrinojen düzeyleri kardiyovasküler hastalık için majör risk faktörüdür (Ernst, 1990).



Fibrinojen (Faktör I) yapısal olarak disülfid köprüleri ile kovalent bağlarla bir arada tutulan büyük bir ikili moleküldür. Simetrik yarı moleküllerin her biri  $A\alpha$ ,  $B\beta$  ve  $\gamma$  adını alan üç değişik polipeptid zincirini içeren bir küme oluşturur. İki yarı molekül merkezi amino terminal bölgede anti paralel bir tarzda zincirler arası üç disülfid köprü ile birbirine bağlanır. Bunlardan ikisi  $\gamma$  zincirleri diğeri ise  $\alpha$  zinciri arasındadır.  $B\beta$  ve  $\gamma$  zincirleri asparajin bağlı kompleks oligosakkaritler taşırlar. Bu zincirlerin üçü de karaciğerde sentezlenir. İlişkili olan genlerin üçü aynı kromozom üzerinde bulunur. İnsanlarda bu kromozomların ifadeleri birbirleri ile uyumlu olacak tarzda düzenlenir. 6 adet zincirin amino terminal bölgeleri bir takım disülfid bağları tarafından birbirleri ile yakın konumda tutulurken buna karşılık karboksi terminal bölgeleri birbirlerinden açılarak asimetrik olarak uzanmış bir molekül yapısının gelişmesine yol açmaktadır. Zincirlerin amino terminal uçlarında yer alan sırası ile fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B olarak isimlendirilmiş bölümleri tirozin sülfatın yanı sıra aspartat ve glutamat kalıntılarının varlığı nedeniyle aşırı negatif yükler taşır. Bu negatif yükler plazmada fibrinojenin çözünürlüğüne katkıda bulunur. Aynı zamanda fibrinojen moleküllerinin elektrostatik olarak birbirlerini uzaklaştırmalarına neden olarak agregasyonu engellemeye yardımcı olur (Murray, 1993).

Endotelde meydana gelen inflamasyon sonucunda IL-6 ve IL-1 $\beta$  gibi sitokinlerin arttığı gözlenir, bununla birlikte fibrinojenin yapımını artıran TNF- $\alpha$ 'nın da miktarı artmaktadır (Mendal ve ark., 1997). IL-6 insanda bulunan major koagülan özellikte bir sitokindir ve sigara içen kişilerde miktarı yükselmiştir Sigaranın CRP düzeyini artırıcı etkisi olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Bir akut faz proteini olan ve IL-6'nın etkisiyle artan CRP monositlerde doku faktörünün artışına neden olur ve doku faktörü trombüs ile sonuçlanan koagülasyon kaskadını başlatır. Katekolaminler de trombus oluşumuna katkıda bulunur. Sigaranın etkisiyle artan katekolaminler, fibrinojen sentezini uyarıcı etki yapar (Stouthard ve ark., 1996).

Plazma fibrinojen düzeyini ölçmek için birçok farklı yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler arasında Gravimetrik metod referans olarak değerlendirilmektedir. Buna rağmen Clauss clotting metodu plazma fibrinojen düzeylerini ölçmede güvenilir bir yöntem olarak önerilmektedir. Bu yöntemde fibrinojenin fibrine dönüşü esas alınarak

ölçüm gerçekleştirilir. Ancak fibrin yıkım ürünleri sonucu etkileyebilmektedir (Von Clauss, 1957).

Yapılan son çalışmalarda fibrinojen  $\gamma$ 'nın pankreas kanserli olgularda iyi bir tümör markeri olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir (Bloomston ve ark., 2006). Özefagus kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ise plazma fibrinojen seviyesinin yüksek olmasının kanser metastazı ve tümörün ilerlemesiyle yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (Takeuchi ve ark., 2006). Metastatik mide kanserli hastalarda metastazın belirlenmesi açısından plazmadaki fibrinojen seviyesinin yüksek bulunmasının (hiperfibrinojenemi) fibrinojenin bir tümör markeri olacağına işaretlerini vermektedir (Yamashita ve ark., 2005).

Biyokimyasal temeli tam çözülememekle birlikte, trombosit sayısı ve agregasyonunun artışına kanser hücrelerinin diseminasyonu (dağılma) ve tümör anjiyogenezisinin neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca, akciğer kanserlerinde sıklıkla pıhtılaşma sisteminde sistemik aktivasyon oluşabilmektedir. Bunların sonucunda, akciğer kanserli hastalardaki bazı araştırmalarda plazma fibrinojen, antitrombin III gibi pıhtılaşma faktörleriyle birlikte D-dimer düzeyi de yüksek bulunmuştur (Ferrigno ve ark., 2001; Roselli ve ark., 2003; Taguchi ve ark., 1997). Yapılan bir çalışmada, plazmanın yanı sıra tümör dokusundan alınan örneklerde de D-dimer ve pıhtılaşma faktörleri düzeyinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Pavey ve ark., 1999). Hemostatik sistem ile tümör biyokimyası arasında spesifik bir ilişki olabileceği yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır. Pek çok önemli hemostatik bozukluklar kanser hastalarında tanımlanmaktadır. Çoğu tümör hücresi, hem tümör stromasının hem de hematojen metastazların oluştuğu koagülasyon kaskadının bozulmasıyla sonuçlanan lokal aktivasyonları tetikleyen güçlü bir prokoagulan aktiviteye sahiptir. Dolayısıyla, trombosit-fibrin-tümör agregatları endotelial adezyon ve metastatik potansiyel ile ilişkili olabilir (Guida ve ark., 2003).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Gereç**

##### **3.1.1. Deney grubunun sağlanması**

Bu tez çalışmasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Bölümü'ne başvurup mide kanseri tanısı konulan, yaşları 45–76 arasında değişen, 33 erkek ve 15 kadın, toplam 48 hastadan alınan kan örnekleri kullanıldı. Kontrol grubu da yaşları 35–64 arasında değişen 12 erkek ve 8 kadın olmak üzere toplam 20 sağlıklı bireyden oluşturuldu. Endoskopik biyopsi ile hastaların tümüne mide adenokarsinomu tanısı konuldu. Evrelendirme; akciğer grafisi, batin bilgisayarlı tomografisi, biyokimya, hemogram ve gerektiğinde MR (manyetik rezonans) kullanılarak yapıldı. Lokalize evre aşamasında olan hastalar cerrahi tedaviye uygun görüldüklerinden çalışma dışı bırakıldı. Lokal ileri ve metastatik hastalar sistemik kemoterapiye aday olduklarından çalışmaya dahil edildi. Tedaviye başlanmadan önce her hasta bilgilendirilerek ve izin alınarak ikişer tüp kan alındı (antikoagülsüz ve sodyum sitratlı tüp). Sonra hastalara aşağıda detayı verilen cisplatin ve fluorourasil tabanlı kemoterapi intravenöz veya oral olarak başlandı (Çizelge 4 ve 5). Kemoterapi protokolüne uygun bir şekilde iki veya üç haftada bir 3–4 defa verildikten sonra klinik, radyolojik ve laboratuvar cevapları değerlendirildi.

Klinik cevapta hastanın şikayetleri (kilo kaybı, iştah, karın ağrısı vs.), radyolojik cevapta tümörün bulunduğu organlardaki iki boyutlu büyüklüğü ve laboratuvar cevapta ise tanı esnasındaki normalden farklı olan bazı parametrelerin 3–4 kür kemoterapi sonrası değişimlerine göre; hastalar cevaplı veya cevapsız olarak değerlendirildi. Kemoterapi gördükten sonra hayatta kalan hastalardan araştırılacak parametrelerin değişimini tespit için tekrar kan örnekleri alındı.

##### **3.1.2. Kemoterapi protokolü**

Hastalara cisplatin–5FUFA (5 Fluorouracil-Folinik asit) 14 günde bir veya cisplatin-UFT (urasil tegafur) 21 günde bir verildi. Tüm hastaların bu kemoterapiye

cevabı 3-4 kür sonra klinik, radyolojik olarak araştırıldı. Hastalara uygulanan kemoterapi Çizelge 4 ve 5’ de gösterildi.

**Çizelge 4.** Mide kanserli hastalara uygulanan kemoterapi protokolü.

İlaç	Total Doz	Verilecek Günler**	Veriliş şekli
<b>Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup></b>	*	D1-2	1000 ml izotonik içinde 2 saatte infuzyon
<b>Folinik asid 20-35 mg/m<sup>2</sup></b>	*	D1-2	150 ml içinde 30 dk’da infuzyon
<b>Flourouracil 400 mg/m<sup>2</sup> iv bolus+1000 1500 mg/m<sup>2</sup> iv infuzyon</b>	*	D1-2	Bolus dozundan sonra infuze edilecek doz % 5 Dekstroz 500 cc içinde 3-4 saat infuze edilecek

\* Hastaların vücut yüzey ölçümü boy ve kilo oranlarına bakılarak hesaplandı. Metrekare başına düşen ilaç dozu mg bazında orantı kurularak toplam doz ayarlaması yapıldı.

\*\*Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup> ; 2 gün üst üste/Folinik asit 30 mg/ m<sup>2</sup> ; 2 gün üst üste/5FU 1000 mg/ m<sup>2</sup> ; 2 gün üstüste 14 günde bir

**Çizelge 5.** Mide kanserli hastalara uygulanan kemoterapi protokolü.

İlaç	Total Doz	Verilecek Günler**	Veriliş şekli
<b>Cisplatin 60-75mg/m<sup>2</sup></b>	*	D1-2	1000 ml izotonik içinde 2 saatte infuzyon
<b>UFT tablet 300mg/m<sup>2</sup></b>	*	D1-14	Sabah akşam tok karına alındı

\* Hastaların vücut yüzey ölçümü boy ve kilo oranlarına bakılarak hesaplandı. Metrekare başına düşen ilaç dozu mg bazında orantı kurularak toplam doz ayarlaması yapıldı.

\*\*Cisplatin 60mg/m<sup>2</sup> D1/UFT 300mg/m<sup>2</sup> D1-14 (21 günde bir)

### 3.1.3. Kan örnekleri

Antikoagülsüz tüplere alınan kan örnekleri 2500 rpm’de 10 dk santrifüj edilerek serum elde edildi. Serumlar ependorf tüplere konularak -20 C°’de analizler yapılincaya kadar saklandı.

Fibrinojen tayini için sodyum sitratlı tüplere alınan kan örnekleri, 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı.

### **3.2. Yöntem**

#### **3.2.1. Kullanılan alet ve malzemeler**

Spektrofotometre; Boeco S-22 UV/Vis

Otomatik su ısıtıcısı; Boehringer-Mannheim Precitherm PFV

Soğutmalı santrifüj; Heraeus Sepatech Minifuge RF

Vorteks; MS2 Minishaker

Hassas terazi; Bosch S 2000

Sıcak su banyosu; BM 101 Nüve

Nefolometre cihazı; Dade Behring marka BN II. Model

Otoanalizör; Immulite

STA Compact cihazı

Otomatik pipet; Socorex micropipette

Otomatik pipet; Socorex macropipette

Derin dondurucu; Uğur

Vakumlu tüp

Ependorf tüp

Plastik santrifüj tüpleri

PTZ (protrombin zamanı) tüpleri

### 3.2.2. Kimyasal maddeler

Kloroform (Merck)

Metanol (Merck)

Fosfotungstik asit (Merck)

n-Butil asetat (Riedel de Haen)

Butil alkol (Merck)

Hidroklorik asit (Merck)

p-Dimetilaminobenzaldehit (Merck)

N-asetil nörominik asit (NANA)% 97 ACROS 42278

Tümör marker kiti (Immulite 2000 DPC, LosAngeles, USA)

hsCRP kiti (Dade Behring)

Fibrinojen tayin kiti (Fibrinogen-5)

Rezorsinol (Merck)

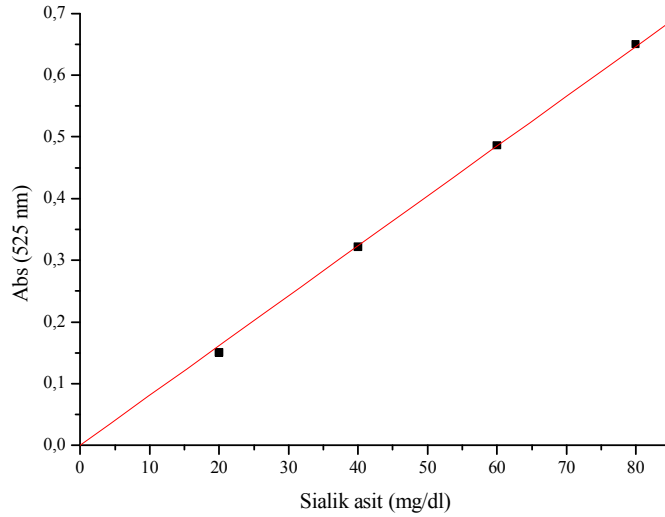
Bakır Sülfat (Merck)

### 3.2.3. Sialik asit analiz metodu

**Prensip:** Sialik asit, % 5'lik perklorik asit ile ısıtılınca salınır, soğutma ve santrifügasyon işleminden sonra Erlich ayracı ile oluşturulan renk şiddeti 525 nm'de okunur.

**Erlich ayracı:** 5 g p-dimetilamino benzaldehit 50 ml % 37 HCl içinde eritildi ve 100 ml'ye bidistile su ile tamamlandı (Katapodis ve ark., 1982; Sydow, 1985).

**Standart sialik asit çözeltisinin hazırlanması:** Sentetik NANA'dan 10 mg alınarak 5 ml bidistile su içinde eritildi. Bundan 20, 40, 60, 80 mg/dl olacak şekilde çalışma standartları hazırlandı. Hazırlanan bu çalışma standartlarının absorbansları okunarak sialik asit kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 4). Numuneler bu sialik asit kalibrasyon eğrisi ile karşılaştırılarak hesaplandı (Gerbaut ve ark., 1973).



**Şekil 4.** Sialik asit kalibrasyon eğrisi.

**Yapılışı:** 0.2 ml serum ve 1.5 ml % 5 HClO<sub>4</sub> karışımı 100 C<sup>o</sup>'de 5 dk inkübasyona tabi tutuldu. Soğuduktan sonra 2500 rpm'de 4 dk santrifüj edildi. Temiz süpernatantın 1 ml'si başka bir tüpe alındı üzerine 0.2 ml Erlich ayıracı ilave edildi. 15 dk 100 C<sup>o</sup>'de su banyosunda ısıtıldı. Tüpler soğutulduktan sonra üzerine 1 ml distile su ilave edildi. Daha sonra 525 nm'de spektrofotometrede OD'si mikroküvet kullanılarak okundu.

### 3.2.4. Lipit bağlı sialik asit analiz metodu

**Rezorsinol ayıracı:** Rezorsinol 0.2 g alındı ve 10 ml distile suda eritildi. 80 ml HCl (% 37) ve 0.25 ml 0.1 M CuSO<sub>4</sub> eklendi ve hacim 100 ml distile su ile tamamlandı (Gottschalk ve Drzenick, 1972; Whitehouse ve Lilliken, 1963).

**Yapılışı:** Serumdan 44.7 µl ile 150 µl distile su karışımı 5 sn vorteks kullanılarak karıştırıldı. Buz üzerinde 3 ml kloroform-metanol (2:1 v/v) ilave edildi. Vorteks ile 30 sn karıştırdıktan sonra 0.5 ml bidistile soğuk su ilave edildi ve oda sıcaklığında 5 dk 2500 rpm’de santrifüj edildi. Üstteki süpernatantın 1 ml’si başka bir tüpe aktarıldı. Üzerine 50 µl fosfotungstik asit (1 g/ml) ilave edildi, 5 dk 2500 rpm’de santrifüj edildi, süpernatant kısmı emdirilerek uzaklaştırıldı. Daha sonra 1 ml distile su koyup dipte katı partikül kalmayınca kadar karıştırıldı, rezorsinol ayırıcından 1 ml ilave edildi. Tüpler karıştırılıp, 15 dk kaynar su banyosunda, hemen ardından da 10 dk su ve buz banyosunda tutuldu. Buzlu soğuk tüplere 2 ml butil asetat-butil alkol (85:15 v/v) ilave edildi. Oda ısısında tüpler vorteks kullanılarak karıştırıldı. Daha sonra 2500 rpm’de 5 dk santrifüj edildi. Mavi ekstraktın spektrofotometrede 580 nm’deki OD’si okundu. Numunelerin lipit bağlı sialik asit düzeyi kalibrasyon eğrisi yardımıyla hesaplandı (Katapodis ve ark., 1982; Dnistrian ve ark., 1982).

$$\text{LSA (mg/dl serum)} = \frac{(X) \cdot (100000)}{(Y) \cdot (44,7) \cdot (1000)}$$

X=örnek için standart eğriden çıkarılan µg NANA

Y= 1 ml süpernatant/ tüm süpernatant hacmi

(bu deneyde Y değeri 1.00/1.30 olarak bulunmuştur)

Bütün hastaların LSA seviyelerini tespit etmek için bu yöntem kullanıldı.

### **3.2.5. CA 125, CA 15–3, CA 19–9, CEA ölçümü**

CA 125, CA 15–3, CA 19–9 ve CEA tümör markerlerinin serumdaki tayini Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında, Immulite marka otoanalizörde chemiluminescent immunoassay yöntemiyle ve Immulite 2000 DPC, LosAngeles, USA ticari kiti kullanılarak yapıldı (Nisellbaum ve ark., 1988).

### **3.2.6. CRP ölçümü**

**Prensip:** İnsan CRP’sine spesifik, monoklonal antikorlarla kaplı polistiren partikülleri, CRP içeren örneklerle karıştırıldığında agrege olur. Bu agregatlar örnekten



geçirilen bir ışık demetinin dağılmasına yol açar. Dağılan ışığın şiddeti örnekteki ilgili proteinin konsantrasyonuyla orantılıdır. Sonuç konsantrasyonu, bilinen bir standart ile karşılaştırma yapılarak değerlendirilir.

CRP ölçümü için serum kullanıldı. Dade Behring marka BN II. Model Nefolometre cihazı ile hsCRP kiti kullanılarak ölçüm yapıldı (Baudner ve ark., 1993; Whicher ve ark., 1994).

### **3.2.7. Fibrinojen ölçümü**

**Prensip:** Fazla trombin varlığında dilüe edilmiş plazmanın pıhtılaşma zamanı doğrudan plazmadaki fibrinojen seviyesine bağlıdır.

**Yapılışı:** Sodyum sitratlı tüplere toplanan kan numuneleri 3000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Clauss Kloting metoduna göre plazmadaki fibrinojen seviyesinin kantitatif tayinine yönelik olarak STA Compact cihazında dondurulmuş, kuru, spesifik bir heparin inhibitörü içeren insan kalsiyum trombini olan “fibrinojen tayin kiti” kullanılarak ölçüm yapıldı (Von Clauss, 1957).

### **3.2.8. İstatistiksel analiz**

Hasta grubunda kemoterapi öncesi ve sonrası değerler arasındaki farklar, parametrik olmayan, tekrarlı ölçüm metodu olan Wilcox testiyle analiz edildi. Kontrol grubuyla hasta grubundaki bireylerin tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki kan değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldı. Hasta bireylerden kemoterapi öncesi ve sonrasında alınan kan değerlerinin kontrol grubundan farkları, bağımsız gruplarda kullanılan ve parametrik olmayan bir istatistik yöntem olan Mann Whitney-U kullanılarak analiz edildi. Analizlerin sonuçları değerlendirilirken istatistik olarak önemlilik düzeyi % 95 olarak alındı (Sümbüllüoğlu ve Sümbüllüoğlu, 2002).

#### 4. BULGULAR

Kontrol grubu ile kemoterapi alan mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası dönemlerine ait incelenen tümör markerleri (CA 125, CA 15-3, CA 19-9 ve CEA), SA, LSA ve akut faz proteinlerinin (CRP, fibrinojen) düzeyleri Çizelge 6'da gösterildi.

**Çizelge 6:** Kontrol grubu ile mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası tümör markerleri, SA, LSA ve akut faz protein düzeyleri

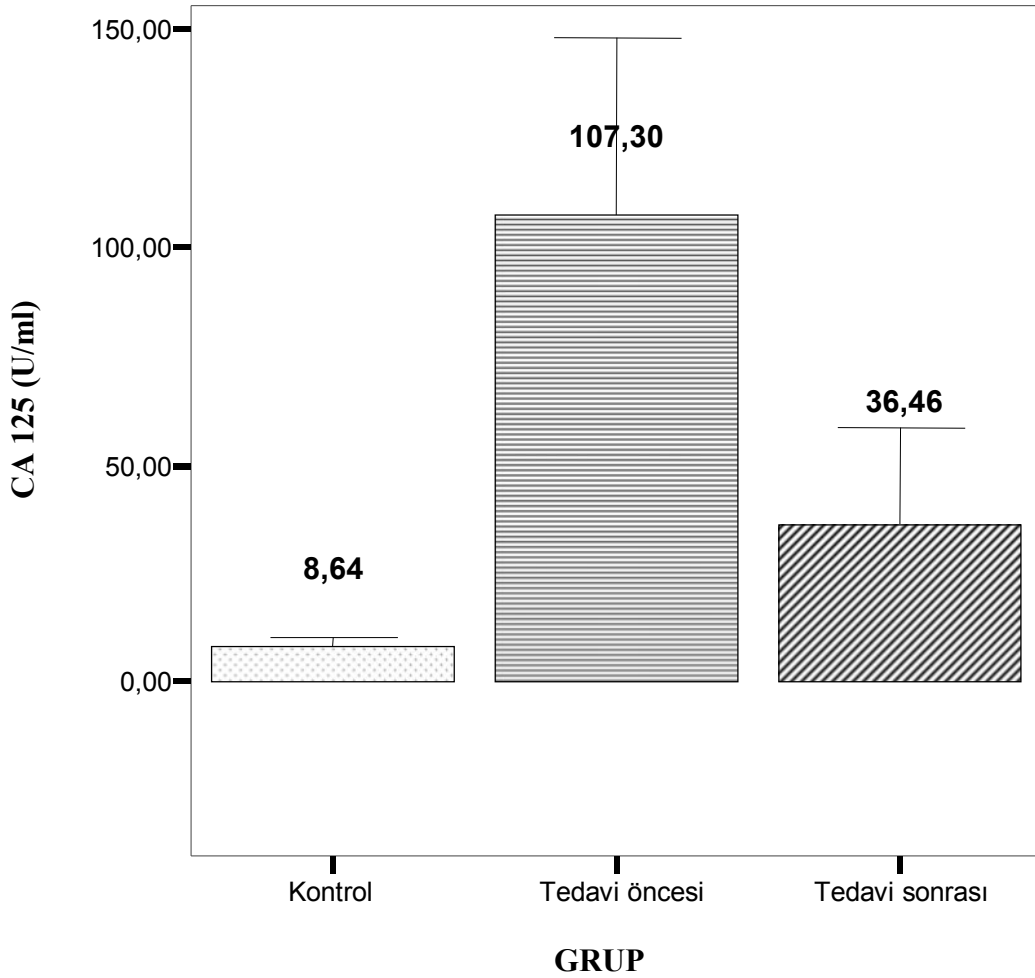
	Kontrol	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	A	B	C
	(n=20)	(n=48)	(n=24)			
	X±SD	X±SD	X±SD			
CA 125 (U/ml)	8.64 ± 4.45	107.30 ± 140.11	36.46 ± 51.45	p<0.001	p<0.05	p<0.01
CA 15-3 (U/ml)	21.65 ± 11.96	65.74 ± 76.47	34.00 ± 43.05	p<0.01	p=0.494	p<0.01
CA 19-9 (U/ml)	21.52 ± 7.78	295.86 ± 382.85	100.18 ± 278.05	p<0.05	p=0.054	p<0.05
CEA (ng/ml)	2.77 ± 1.60	108.57 ± 162.21	20.20 ± 42.22	p<0.001	p<0.01	p<0.01
SA (mg/dl)	73.75 ± 7.57	199.60 ± 7.64	87.67 ± 13.19	p<0.001	p<0.001	p<0.001
LSA (mg/dl)	27.47 ± 2.91	41.89 ± 5.98	31.06 ± 3.64	p<0.001	p<0.01	p<0.001
CRP (mg/l)	2.37 ± 1.45	86.03 ± 2.16	57.04 ± 75.45	p<0.001	p<0.001	p=0.054
Fibrinojen (mg/dl)	303.50 ± 58.22	469.42 ± 131.10	379.04 ± 114.39	p<0.001	p<0.01	p<0.01

A. Kontrol grubu ve tedavi öncesi grubu değerleri arasında yapılan Mann Whitney U testi sonuçları

B. Kontrol grubu ve tedavi sonrası grubu değerleri arasında yapılan Mann-Whitney U testi sonuçları

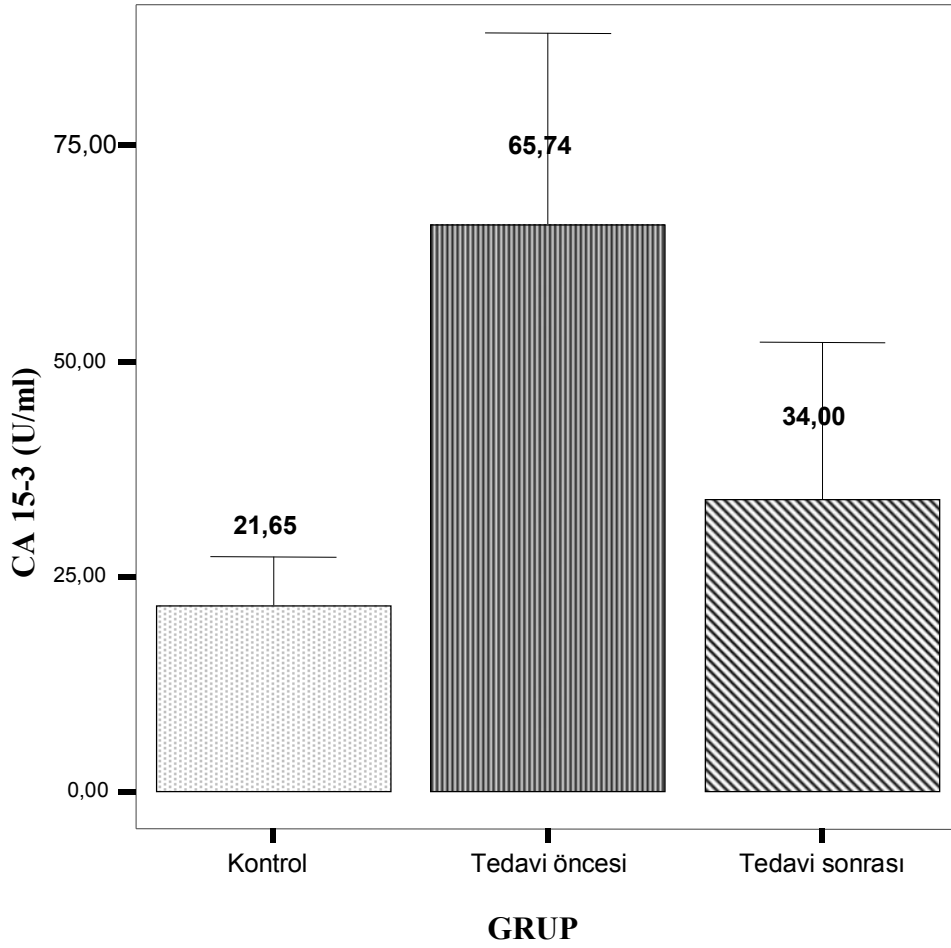
C. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubu değerleri arasında yapılan Wilcox testi sonuçları

Mide kanserli hastalarda serum CA 125 düzeyi tedavi öncesinde 107.30 U/ml iken, tedavi sonrasında 36.46 U/ml'ye düştüğü ( $p<0.01$ ) saptandı. Kontrol grubunun 8.64 U/ml olan serum CA 125 düzeyi mide kanserlilerin tedavi öncesi ve tedavi sonrası CA 125 düzeylerine göre istatistiksel olarak sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.05$  düzeyinde önemle düşük olduğu bulundu (Şekil 5).



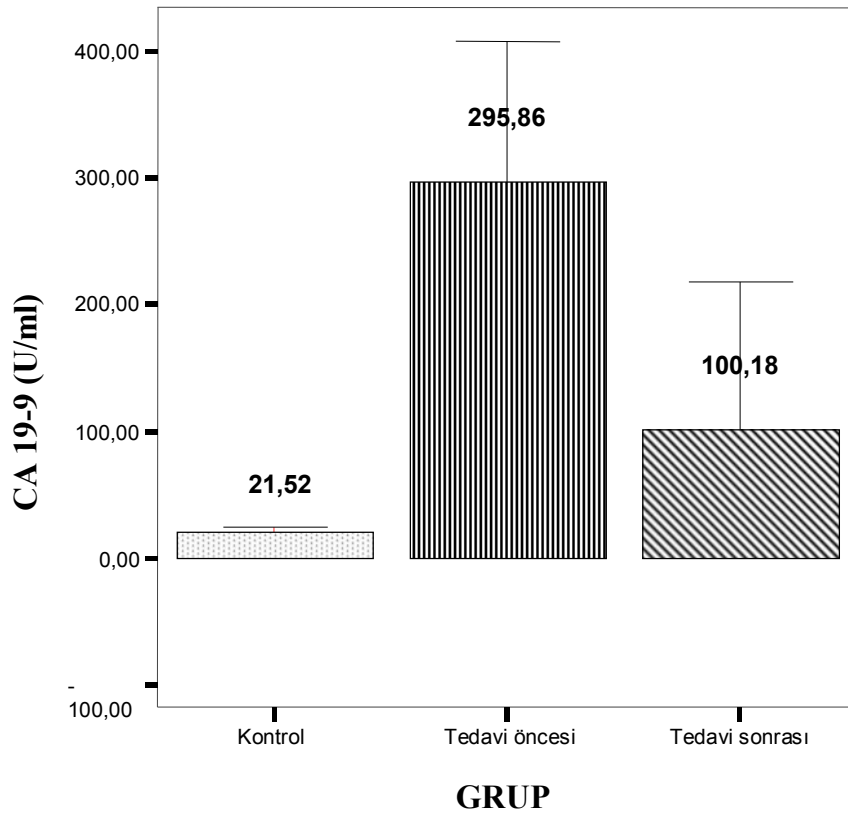
**Şekil 5:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CA 125 düzeyleri.

Mide kanserli hastalarda tedavi öncesindeki serum CA 15-3 seviyesi kontrol grubuna göre yüksek iken (65.74-21.65 U/ml;  $p<0.01$ ), kemoterapi sonrasında tespit edilen 34.00 U/ml'lik seviye kontrol grubuna yaklaşılarak kemoterapi öncesine göre istatistiksel olarak  $p<0.01$  düzeyinde önemle düşüş gösterdi (Şekil 6).



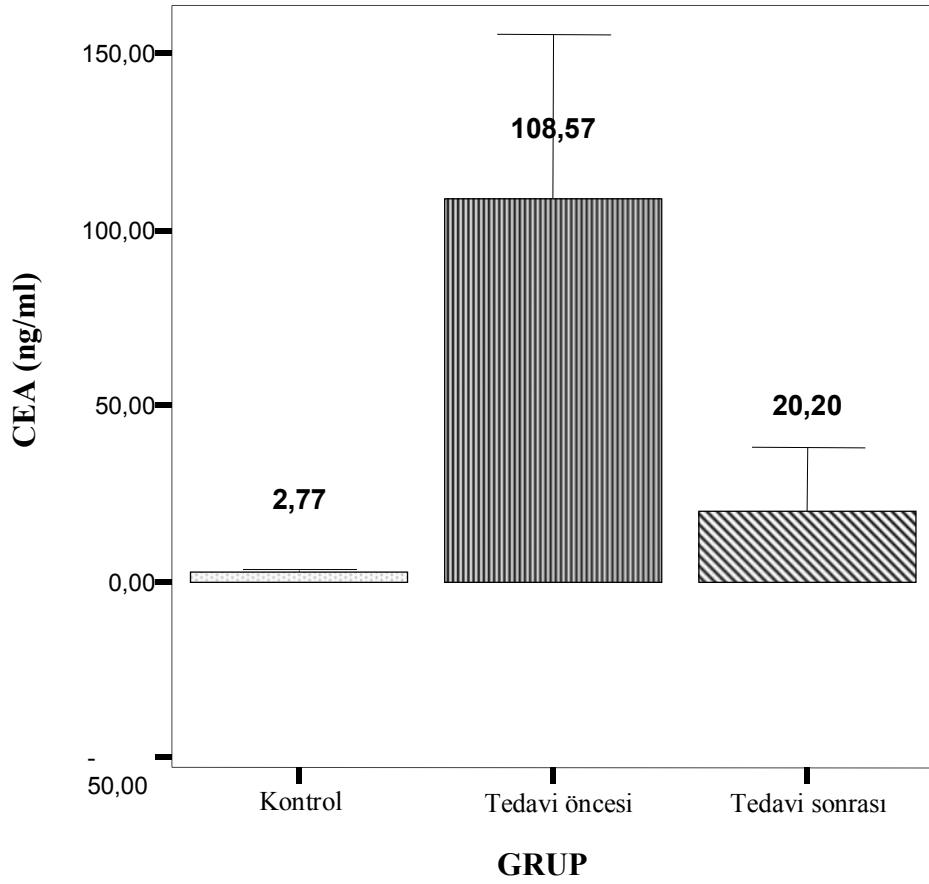
**Şekil 6:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CA 15-3 düzeyleri.

Serum CA 19-9 düzeyi mide kanserli hastalarda kemoterapi öncesinde kontrol grubuna göre önemli derecede yüksek iken (295.86-21.52 U/ml;  $p<0.05$ ) kemoterapi sonrası bu değer 100.18 U/ml'ye düşerek kemoterapi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ) (Şekil 7).



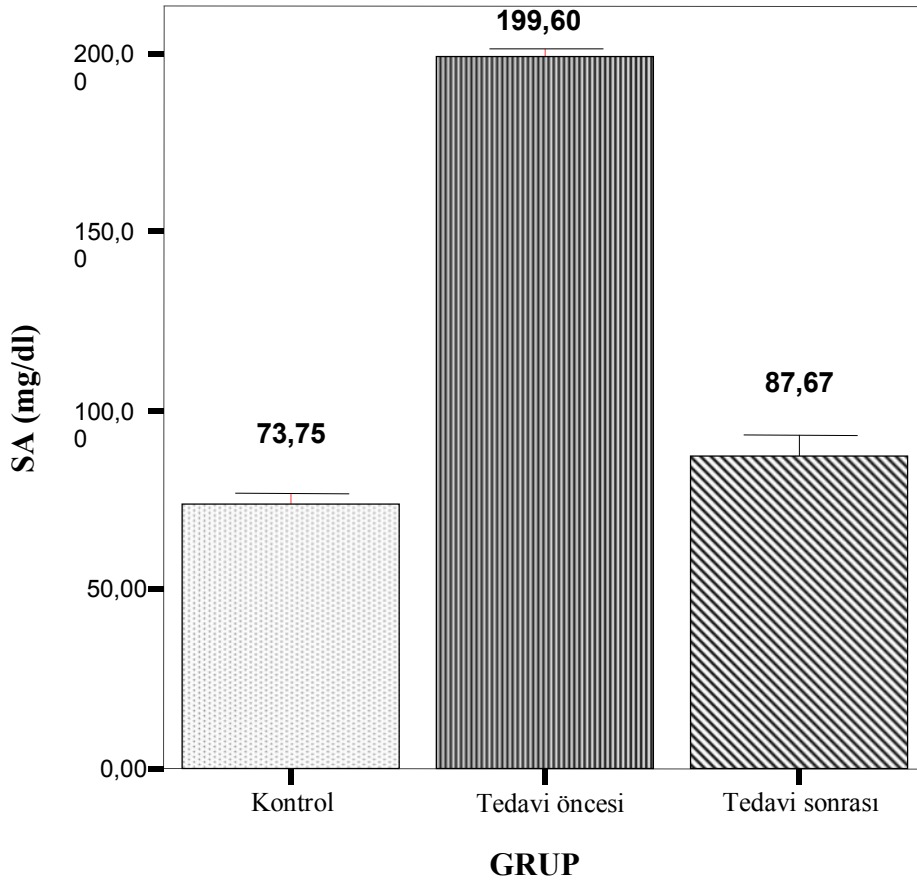
**Şekil 7:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CA 19-9 düzeyleri.

Tedavi öncesi ve sonrası CEA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$  düzeyinde önemle yüksek bulundu. Tedavi sonrası serum CEA düzeyi (20.20 ng/ml) tedavi öncesine göre (108.57 ng/ml)  $p<0.01$  düzeyinde istatistiksel önemle düşük olduğu saptandı (Şekil 8).



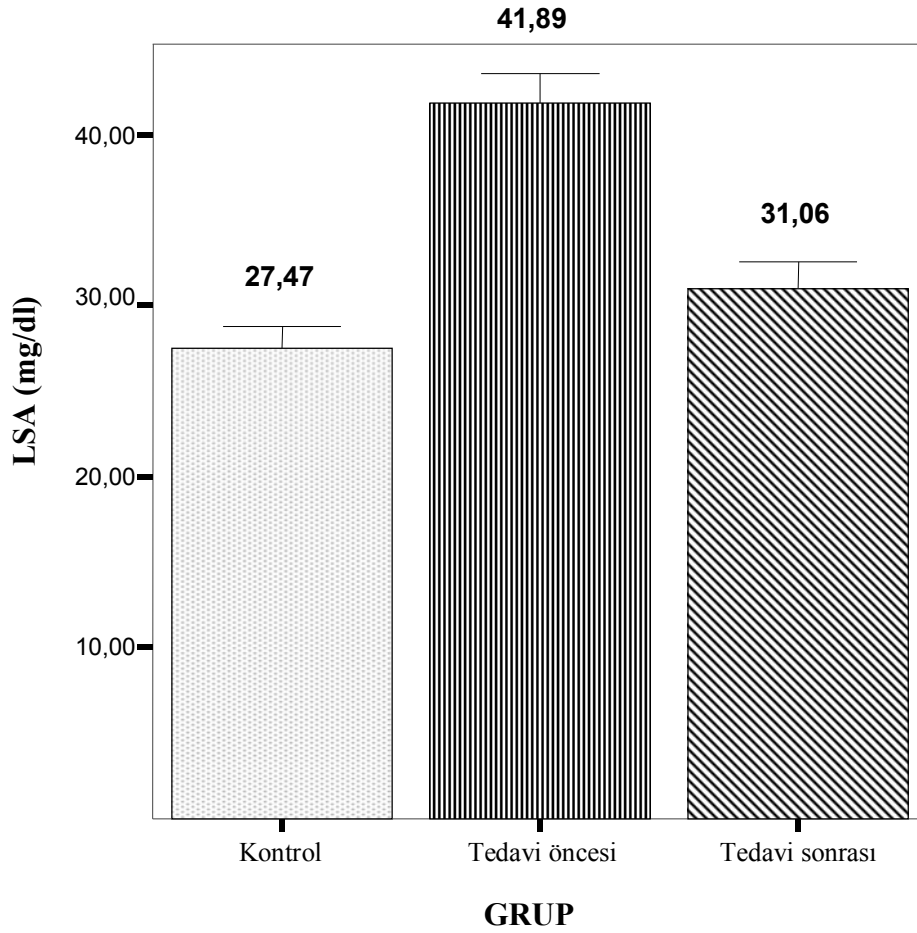
**Şekil 8:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CEA düzeyleri.

Serum SA düzeyleri tedavi öncesinde kontrol grubuna göre  $p<0.001$  önemle yükseldiği (199.60 mg/dl–73.75 mg/dl) tespit edildi. Tedavi sonrası saptanan düzey (87.67 mg/dl), tedavi öncesine göre istatistiksel önemle düşüş gösterirken ( $p<0.001$ ) kontrol grubuna göre  $p<0.001$  düzeyinde önemle yüksek olduğu bulundu (Şekil 9).



**Şekil 9:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait SA düzeyleri.

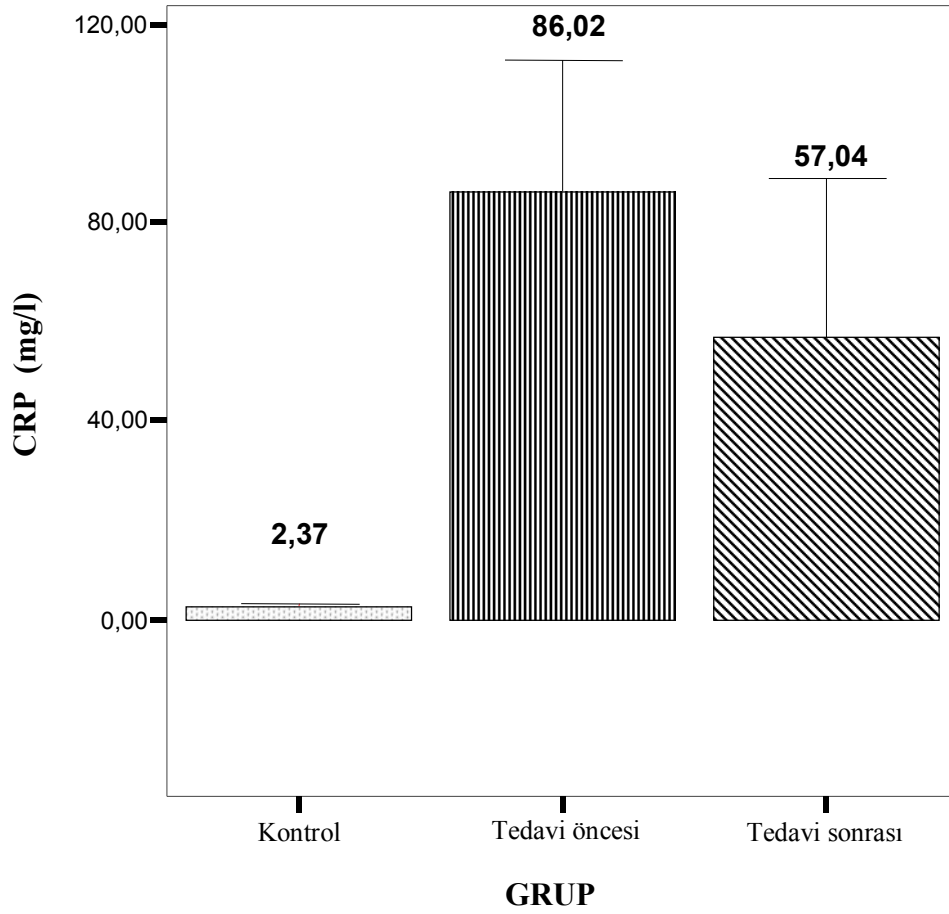
Serum LSA düzeyi ise kemoterapi öncesi kontrol grubuna göre istatistik olarak  $p<0.001$  düzeyinde önemle artış gösterdi (41.89 mg/dl–27.47 mg/dl). Kemoterapi sonrasındaki LSA seviyesi (31.06 mg/dl) kemoterapi öncesine göre anlamlı olarak düştüğü ( $p<0.001$ ), kontrol grubuna göre ise yüksek seviyede kaldığı tespit edildi ( $p<0.01$ ) (Şekil 10).



**Şekil 10:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait LSA düzeyleri

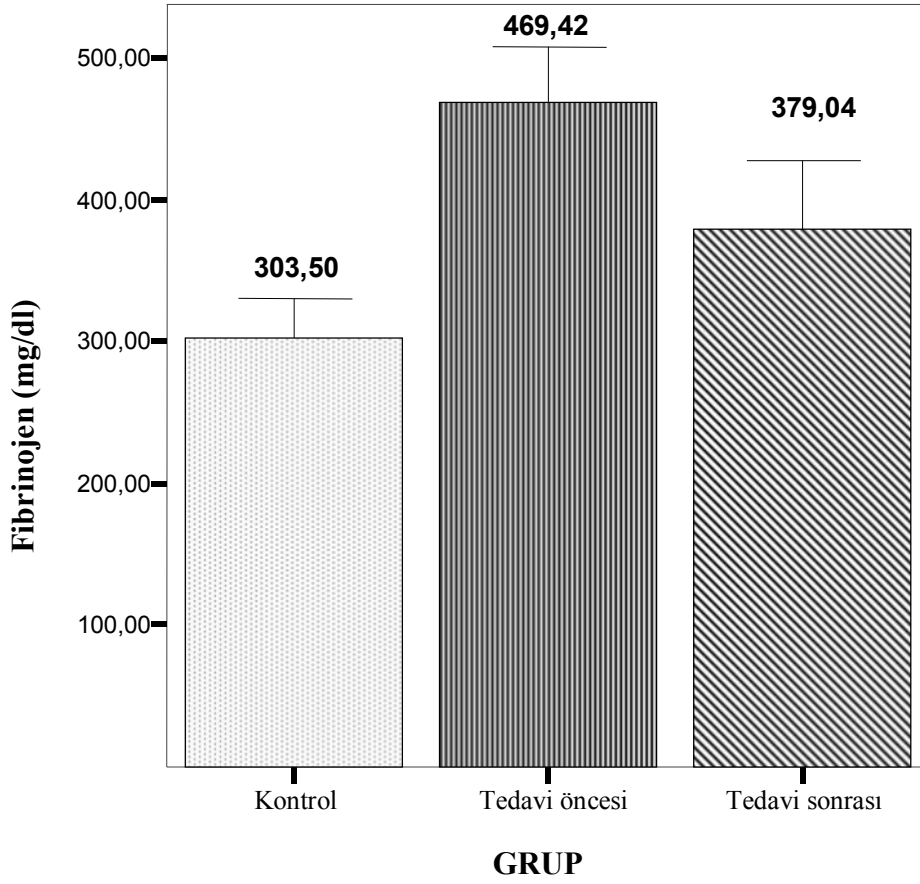


Akut faz proteinlerinden biri olan CRP, tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre büyük artış gösterdi (86.03 mg/l- 2.37 mg/l;  $p<0.001$ ). Tedavi sonrasında 57.04 mg/l seviyesine düşmesine rağmen kontrol grubuna göre istatistiksel olarak  $p<0.001$  düzeyinde önemle yüksek olduğu görüldü. Tedavi öncesi ve sonrası arası fark istatistiksel olarak önemli değildi ( $p=0.054$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait CRP düzeyleri.

Diğer bir akut faz proteini olan fibrinojen seviyesi tedavi öncesi ve sonrası grup arasında anlamlı fark gösterdiği saptandı ( $p<0.01$ ). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası fibrinojen seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$  düzeyinde önemle yüksek olduğu bulundu (Şekil 12).



**Şekil 12:** Kontrol ile mide kanserli hastaların tedavi öncesi ve sonrasına ait fibrinojen düzeyleri.

CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, SA, LSA, CRP ve fibrinojen düzeylerinin kontrollere göre artış ve tedavi sonrası azalış oranları Çizelge 7’de gösterildi.

**Çizelge 7:** Mide kanserli bireylerde serum tümör markerleri, SA, LSA ve akut faz proteinlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişim oranları.

	Kontrol ve tedavi öncesi değişim	Tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişim
<b>CA 125</b>	+12.42	-2.94
<b>CA 15–3</b>	+3.04	-1.93
<b>CA 19–9</b>	+13.75	-2.95
<b>CEA</b>	+39.20	-5.38
<b>SA</b>	+2.77	-2.28
<b>LSA</b>	+1.52	-1.32
<b>CRP</b>	+36	-1.5
<b>Fibrinojen</b>	+1.56	-1.22

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Genellikle lipid içerikli karbonhidrat ve/veya protein olan tümör markerleri, malign karakterli tümörlerin varlığında, ilerlemesinde miktar olarak kan ve diğer vücut sıvılarında değişim gösterebilir. Bunların hakiki pozitif veya negatiflik oranları ne kadar % 100'e yakınsa onun belirleyicilik ve güvenilirliği de o kadar yüksektir. Tümör markerlerinin asıl kullanım amacı, prognoz ve kanser gelişmesini tespit iken tedavi cevabını bekleme anında da kullanılabilir. Bir tümör markerinin klinik teşhislerde kullanımdan önce bu konu üzerinde çok miktarda çalışma yapılması gereklidir. Rasyonel bir markerin keşfini takiben uygun bir ölçüm sistemi geliştirilip klinik değerlendirme yapılmalıdır (Hammond, 2002).

Dünyada sık görülen kanser türlerinden biri olan mide kanserinin, bir çok hazırlayıcı faktör tarafından oluşumu tetiklenir. Van ve yöresinde mide kanser vakaları en çok tespit edilen olgulardır. Bu konuda ilgili birimler tarafından yoğun çalışmalar yapılmaktadır (Tuncer ve ark., 2003). Mide ve özefagus kanserine yakalanmada sigara içme, gastroözefagal reflü, şişmanlık, düşük sebze-meyve tüketimi risk olarak değerlendirilir (Chan ve ark., 2003).

Yamamoto ve ark. (2004) peritonal yayılma gösteren mide kanserlerinde prognostik önemi olan markerleri tespit etmek için 229 mide kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada CEA, CA 125, CA 19-9 gibi tümör markerlerini ölçmüşlerdir. CEA'nın CA 125 ve CA 19-9'dan daha iyi derecede peritonal yayılımı teşhis ve tahmin ettiğini saptamışlardır.

Mihmanlı ve ark. (2004) tümör markerlerinden CEA ve CA 19-9'un mide kanseri vakalarında prognostik önemini araştırdıkları çalışmalarında 2002-2003 yılları arasında primer mide kanseri tanısıyla ameliyat edilen 36 hastada, preoperatif olarak bu markerleri saptamışlardır. CEA artışlarına 35 hastadan 10 tanesinde (% 28.6), CA 19-9 yükselmelerine ise 31 hastadan 9 tanesinde (% 39), her ikisinin artışına ise 31 hastadan 3 tanesinde (% 9.6) rastlamışlardır. CEA düzeyi normal olan hastaların yaşayabilme oranları, yüksek olanlardan daha fazla iken, CEA'nın prognozda prediktör özelliğe

sahip ve CEA-CA 19-9'un mide kanserlilerde değerlendirilmesi gerekli parametreler olduğu saptanmıştır.

Oremek ve ark. (2003a) serum tümör markerlerinden CEA, CA 19-9, CA 72-4'ün mide kanserli hastalarda etkilerinin değerlendirildiği çalışmalarında, 40 mide kanserli, 12 pankreatit ve 40 mide ülserli hastayı denek olarak kullanmışlardır. CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün sensitivitelelerini sırasıyla % 47.5, % 68 ve % 76 olarak saptarlarken, fosfotidil etanolaminin fosfolipid kısmının yükseldiğini, mide kanserli hastalarda bu tümör markerlerinin bir arada kullanılmasının prognozda önemli olduğunu belirlemişlerdir.

Hiramatsu ve ark. (2005) yoğun lenf nodülü metastazı olan mide kanserli 71 yaşındaki bir bayanda, mide ameliyatından 3 hafta sonra başlangıçta 7.028 ng/ml olan CEA'nın 2.832 ng/ml'ye, 726 U/ml olan CA 19-9'un 281 U/ml'ye düştüğünü saptamışlardır. CEA ve CA 19-9 düzeylerini 6 ay sonra 2.9 ng/ml-16 U/ml, 1 yıl sonra ise 3.7 ng/ml-16 U/ml olarak saptamışlardır.

Mide kanserli 66 yaşındaki bir bayan hastada paclitaxel verilmesinin başlangıçta yüksek olan CA 19-9 düzeyini 6 hafta sonra normal düzeye indirdiği saptanmıştır. Hastalıkta 70 mg/m<sup>2</sup> paclitaxel'in tedavide etkili olduğu, tümör markerinin de buna bağlı olarak azaldığı vurgulanmıştır (Yokoyama ve ark., 2005).

Caponetti ve ark. (2002) ilerlemiş mide kanserli 25 hastada kemoterapinin CEA, CA 19-9 ve CA 125 üzerine etkisini inceledikleri çalışmalarında, kemoterapiden 6 hafta sonra ve 12 hafta sonrasında tümör marker değerlerini saptamışlar, yaşlı hastalarda tümör markerlerinin hastayı izlemede önemli parametreler olduğunu bildirmişlerdir.

Mide öz suyunda CA 19-9 ve CEA düzeylerinin mide kanserinin teşhisinde kullanılabilme olasılığı üzerindeki bir diğer çalışmada ise Duraker ve ark. (2002) 139 mide kanserli, 54 gastroduedonal ve 46 sağlıklı kontrolde tümör marker düzeylerini incelemişlerdir. Tüm gruplarda ortalama CA 19-9 ve CEA önemli düzeyde yüksek iken, CA 19-9 gruplar arasında farklılık göstermemiş, mide kanserli bireylerde mide öz suyu CA 19-9 düzeyi kontrollerden yüksek olarak saptanmışlardır. Mide öz suyu CEA ve CA 19-9 düzeyleri 320 ng/ml ve 440 U/ml eşik değerinde ölçülerek, mide öz suyu

markerlerinin mide kanserinde diagnostik ve prognostik önemi olmadığına karar vermişlerdir.

Yamao ve ark. (1999) ise CEA, CA 19-9 ve CA 125 düzeylerini kemoterapiye cevaptaki önemini araştıran çalışmalarında, 26 ileri düzeyde kanserli hasta kullanmışlar, kemoterapiden önce tümör markerlerinin yüksek olduğunu, markerlerin ilerlemiş mide kanserinde, kemoterapiye cevapta ve hastalığın prognozunda kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Tachibana ve ark. (1998) kolorektal kanser için iyi bir marker olan CEA'nın mide kanserinde saptanan yükselişinin iyi bir marker olarak mide kanseri vakalarında da kullanılması olasılığı üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 196 rezeke edilebilir mide kanserli hasta kullanmışlardır. 196 hastanın cerrahi rezeke edilebilir karakterli 29'unda CEA düzeyi 5.2-570 ng/ml, erken evreli mide kanserine sahip 7 kişide pozitif CEA, ileri düzeydeki kanserli 22 kişide yüksek CEA düzeyleri saptanmıştır. Preoperatif dönemde rezeke edilebilir mide kanserlerinde serum CEA düzeylerinin tamamen evre ve prognostik bilgileri için prediktör olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür.

Tas ve ark. (2001) küratif gastrektomi olmuş 35 hastada CEA, CA 19-9 düzeylerini ölçerek, 24 hastada en azından bir tane markerde yüksek değeri (% 68.6) saptamışlardır. 20 hastada CA 19-9, 12 hastada CEA yükselirken, bu yükselişin klinik önem gösterdiğine işaret etmişlerdir.

Uehara ve ark. (1985) mide ve kolorektal kanserde CEA'nın önemini vurgulayan çalışmalarında kolorektal kanserde CEA'yı teşhiste önemli, mide kanserinde ise CEA'yı zayıf produktivitesi ile önemsiz görmüşlerdir.

Kolorektal kanserli hastaların erken teşhis ve etkili olarak gözlenmesi için ideal tümör marker arayışlarına bir örnek Feng ve ark. (2005) tarafından yapılan çalışmadır. Burada 52 kolorektal kanserli hastada ve 62 sağlıklı bireyde CEA, CA 19-9, Ca 125 ve AFP düzeyleri incelenmiştir. Ayrıca üriner nükleosidlerin kolorektal kanserlilerde yüksek olduğunu, analitik yöntem olarak kullanılan elektrokemilüminisans tekniğinin hassas olduğunu, üriner nükleosid düzeyinin tedaviden sonra 40 kolorektal kanserli vakada azaldığını bildirmişlerdir.

Takahashi (2004) gastrointestinal kanserler üzerindeki genel değerlendirmesinde, mide adenokarsinom ve lenf metastazlı durumlarda CEA, CA 19-9'un nispeten yüksek sensitiviteye sahip olduğunu, AFP'nin mide kanserinin karaciğer metastazında, CA 125'in peritoneal yayılmada hassas olduğunu, CEA ve CA 19-9'un kolon kanserinde; CA 72-4'ün NCC-ST439'nun ise ilerlemiş vakalarda hassas markerler olduğunu belirtmiştir. Ayrıca CEA ve/veya CA 19-9'un mide kanserinde kanserin nüks olasılığını operasyon sonrası gözlemede önemli ve incelenen tüm markerlerin preoperatif düzeyde yüksek oluşuna dikkat çekmiştir.

Massacesi ve ark. (2003) klinikte yaygın olarak kullanılan, kemoterapiye cevabı ve prognozu tahminde kullanılan tümör markerlerinin klinik önemini tartışmışlardır. Bu amaçla CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 125 düzeylerini 38 meme kanserli, 12 gastrointestinal non-kolorektal kanserli ve 10 akciğer kanserli toplam 60 bireyde saptamışlardır. CA 15-3 ve CEA'nın meme kanserlerinde, CEA ve CA 19-9'un gastrointestinal kanserlerde, CEA'nın ise akciğer kanserinde iyi bir prediktör olabileceğini vurgulamışlardır.

Kikkawa ve ark. (2002) ovaryum metastazlı non-jinekolojik kanserlerde preoperatif bulguların faydalı prognostik indikatörler olup olmadığını araştırmışlardır. CEA düzeyi, mide kaynaklı olanlarda, barsak kökenli olanlara göre daha düşük iken CA 125 sadece hayatta kalabilmeyi etkileyen marker olarak dikkati çekmiştir. CEA'nın primer ovaryum kanserini jinekolojik kökenli olmayan ovaryum kanserlerinden ayırmada kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Lai ve ark. (2002) mide kanserlilerde nüks için prognostik faktör olarak bazı tümör markerlerinin önemini araştırmışlardır. 196 mide kanserli bireyde CEA, CA 72.4, CA 19-9, TPA (tümör polipeptid antijen), CA 125 düzeyleri perioperatif olarak ölçülmüş; CEA % 31.4, CA 19.9 % 16.1, CA 125 % 6 sensitiviteye sahip olarak bulunmuş, bu markerlerin tümörlülerde önemli olarak yükseldiği bildirilmiştir.

Maeda ve ark. (1997) jejunumda müsinoz adenokarsinomlu 73 yaşındaki bir kadında CEA, CA 19-9, CA 125 seviyelerini sırasıyla 871.9 ng/ml, 1048.2 ng/ml ve 444.7 U/ml olarak saptamışlardır.

Taniguchi ve ark. (1997) mide kanserli kişilerde HGF, CEA, CA 19-9, CA 125 düzeylerini 89 sağlıklı, 104 mide kanserli ve 15 nüks mide kanserli bireyde ölçmüşlerdir. Kanserli olan bireylerde HGF'nin diğer tümör markerlerinden daha yüksek olduğunu, HGF ile diğer markerler arasında korelasyon bulunmadığını bildirirken, HGF'nin mide kanserinin progresyonunda rolü olduğunu ve mide kanseri için iyi bir marker olabileceğini bildirmişlerdir.

Mealy ve ark. (1996) 58 özefagus kanserli hastada CEA, CA 19-9, CA 125 düzeylerini ölçmüşler, CEA ve CA 19-9'un önemli düzeyde artışını saptamışlardır. Markerlerin bireysel sensitivite % 10-32 arasında değişirken, kombine sensitivite % 64-80 arasında hesaplanmıştır. Sonuç olarak özefagus kanserinde marker sensitivitesinin düşük olduğu vurgulanmıştır.

van Dalem ve Kessler (1996) 23 farklı laboratuarda 4266 serum örneğinde CEA, CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, CA 125, sitokeratin 19 ve AFP gibi markerleri enzim immunosistem yöntemiyle ölçmüşlerdir. Mide kanserli bireylerde CEA'nın CA 19-9 ve CA 72-4'e göre daha duyarlı olduğu saptanırken, mide kanserinin IV. evresinde CA 72-4, CA 19-9'dan daha hassas olarak tespit edilmiştir.

Webb ve ark. (1995) 377 adet kolorektal kanserli kişide tümör markerlerinin prognostik önemini tartışan çalışmalarında 342 CEA, 150 CA 125, 76 CA 19-9 analizini yapmışlar, AFP, CA 19-9 ve  $\beta$ HCG'nin prognostik önemi olmadığını buna karşın CEA, CA 125'in ilerlemiş kanserde kemoterapi öncesinde düşük prognoz gösterdiğini bildirmişlerdir.

Harada ve ark. (1994) 52 mide kanserli hastada tümör markerlerinin pozitif etkilerini araştırmışlar, pozitiflik oranlarını CEA % 9.6, AFP % 2.3, CA 19-9 % 25, CA 125 % 8.1 olarak saptamışlardır. 2H6 antijeni ise mide kanserinin I ve II evrelerinde % 65.4 pozitiflik ile çok önemli olarak yükselmiştir. Sonuç olarak 2H6 antijeninin mide kanserinin erken safhaları için kullanışlı bir marker olabileceği söylemişlerdir.

Buna paralel olarak Perng ve ark. (1994) c-erbB-2 onkoproteininin mide kanseri vakalarında diagnostik önemini araştıran çalışmalarında, 35 mide kanseri, 13 hepatoma, 13 kolon kanseri, 8 akciğer kanseri, 22 malign olmayan hasta ve sağlıklı bireyi denek



olarak kullanmışlardır. Mide kanserinde c-erbB-2 onkoproteini % 34.4, CEA % 25, CA 125 % 6.3, TPA % 28.1 oranlarında normalden farklı düzeyde bulunmuş olup bu onkoproteinin yeni bir tümör markeri olabileceğini bildirmişlerdir.

Tsavaris ve ark. (1993) 111 ilerlemiş kolon kanserli vakalarda CEA, AFP, CA 125 ve CA 19-9 düzeylerini tedavi sırası ve sonrasında takip etmişlerdir. CEA (>5 ng/ml) incelenen hastaların % 82'sinde artarken, AFP (>15 ng/ml) % 0, CA 125 (>384 U/ml) % 37, CA 19-9 (>30 U/ml) ile % 64 oranlarında artış göstermiştir. Tedaviye cevapta en iyi CEA gösterge olurken, onu CA 19-9 takip etmiştir.

Benzer çalışma Yedema ve ark. (1992) tarafından yapılmış olup, ovaryum ile kolorektal adenokarsinomları ayırımında tümör markerlerinin önemini araştırmışlardır. Bu çalışmada, CA 125, CA 15-3, CA 19-9 ve CEA ölçülmüştür. Ovaryum kanserlerinde CA 125 % 94 sensitiviteye sahipken, CA 125 ve CEA kombinasyonları ovaryum ve kolorektal orijini ayırmada kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Imamura ve ark. (1990) ilerlemiş mide kanserine sahip 25 hastada kombine kemoterapiyi uygulayıp, CEA, CA 19-9, TPA ve CA 125'in tedavi öncesi ve sonrası düzeylerini ölçmüşlerdir.

İtalya'da yapılan bir çalışmada (Tocchi ve ark., 1998), 59 mide kanserli 47 gastritli ve 40 sağlıklı bireyde CA 19-9, CA 72-4 ve CEA düzeyine bakılmış, CEA ve CA 19-9'un tanısal değerlerinin az olmasına rağmen prognostik değerlerinin önemli olduğu vurgulanmıştır.

Takashima ve ark. (2005) da 62 yaşında mide kanserli olan, total gastrektomi olmuş bir erkekte 5 FU kemoterapi işlemini uygulamışlardır. Başlangıçta 13.5 ng/ml'ye yükselen CEA, 6. dozda normale dönmüş olup, kombine kemoterapinin iyi sonuç verdiği bildirmişlerdir.

İlerlemiş mide kanserli 290 hastada serum ve immunohistokimyasal tümör markerlerinin prognostik değerini saptamak için yapılan bir çalışmada, serum örnekleri 5FU kemoterapisinden önce alınarak 237 adet CEA, 164 AFP, 165  $\beta$ HCG, 64 CA 19-9, 104 CA 125 ölçümü yapılmıştır. Kötü prognoz CEA  $\geq$  5 mg/l,  $\beta$ HCG  $\geq$  4 U/l, CA 19-9  $\geq$  35 U/ml, CA 125  $\geq$  350 U/l düzeylerinde saptanmış, yüksek serum  $\beta$ -HCG ve CA 125

düzeylerinin tümörün yayılmasını ve şiddetli durumu yansıttığını, prognozun kötü olduğunu bildirdiğini vurgulamışlardır (Webb ve ark., 1996).

Sunulan bu çalışmada dört farklı tümör markeri (CA 125, CA 15-3, CA 19-9 ve CEA) analizleri mide kanserlilerde tedavi öncesi ve sonrasında ölçülerek sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Yukarıda bildirilen literatür bilgilerinde de görüldüğü gibi tümör marker düzeyleri kanserlilerde kemoterapi öncesinde yüksek olarak saptandı.

Nitekim CA 125 düzeyi kontrollerde 8.64 U/ml iken tedavi öncesinde 107.30 U/ml'ye yükselirken, kemoterapiyi takiben yine yüksek olarak 36.46 U/ml'ye düştü. Çizelge 6'da görüldüğü gibi gruplar arası ortalama değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

CA 15-3 düzeyleri kontrol-tedavi öncesi ve tedavi sonrası sırasıyla 21.65-65.74-34.00 U/ml değerleri ile yine önemli değişim gösterdi. Meme kanseri için önemli ve spesifik bir marker olan CA 15-3 mide kanserlilerde de anlamlı değişim gösterdi.

CA 19-9 markeri ise yukarıdaki sıraya uygun olarak 21.52-295.86-100.18 U/ml olarak ölçülmüştür. Görüldüğü gibi CA 19-9 düzeyi kanserli bireylerde oldukça yüksek olarak saptandı.

CEA ise 2.77-108.57-20.20 ng/ml düzeyleri ile diğer üç markere benzer şekilde artış gösterdi. Burada 4 markerin kanserli bireylerde yüksek iken kemoterapiyi takiben azalması yapılan tedavinin etkinliğini, prognoza yönelik olumlu gelişmelerin olduğunu, buna bağlı olarak da hastanın yaşam süresinin uzadığına işaret edebilir.

Çizelge 7' de görüldüğü üzere CA 125 düzeyi kanserli bireylerde 12.42 kat artarken tedaviyi takiben 2.94 kat azaldı. En çarpıcı değişim CEA oranlarında olmuştur. Zira kanserli hastalarda sağlıklı bireylere göre 39.20 kat yükselme saptanırken tedavi sonrası 5.38 kat azalma hesaplandı. Bu çizelgenin verilmesindeki amaç, incelenen markerlerin hepsinin mide kanserinde artışının görülmesidir. Meme tümörleri için spesifik olan CA 15-3'deki diğer markerlere göre saptanan düşük orandaki artış bunun mide kanseri için çok değerli olmadığını göstermektedir. En önemlileri CEA, CA 19-9 ve CA 125 olarak değerlendirilebilir.

Tümör hücrelerinin normal hücrelere göre farklı yüzey özelliklerine sahip olduğu, bununda kısmen sialoglikokonjugatlardan kaynaklandığı, hücrelerin davranış ve metastaz özelliklerini etkilediği, malign hücre yüzeyinde bulunan sialik asit düzeyinin metastazla ilgili olabileceği bildirilmiştir (Yogeeswaran, 1983). Birçok araştırmacı total ve lipid bağlı sialik asit düzeyinin farklı kanser türlerinde yükseldiğini saptamıştır (Dwivedi ve ark., 1990; Shamberger, 1986). Sialik asitlerin hücresele adezyonda gerekli olduğu, taşıdıkları negatif yükleri ile trombosit, kanser hücreleri ve eritrositlerdeki elektrostatik itmeyi gerçekleştirdikleri bilinmektedir (Calatroni ve ark., 1984).

Serum TSA ve LSA yükselişini sentez hızının artmasından veya hücre yüzeyindeki glikokonjugatların yapısındaki sialik asitlerin kendiliğinden salınmasından kaynaklanabilir (Singhal ve Hakomori, 1990). Ayrıca, sialik asitin tümör hücrelerini veya tümör spesifik antijenleri gizleyip, bunları immünolojik saldırıdan koruyup malign hücrelerde gözlenen invazyon ve metastaz özelliklerini artırdığı öne sürülmüştür (Thomas, 1996). Sialik asit artışının bir diğer nedeni de sialik asitlerden zengin  $\alpha$ -1 asit glikoproteini ve  $\alpha$ -1 asit antitripsin gibi akut faz proteinlerinin artan atılımı olabilir (Weiss ve ark., 1979).

Plazma sialiltransferaz aktivitesi kolon kanseri dahil birçok hastalıkta artış göstermiştir. Berge ve ark. (1982) bu aktivitenin sadece metastaz varlığında anlamlı olarak arttığını bildirmişlerdir. Neoplastik dönüşümlerde hem TSA hem de LSA düzeyleri yükselmiştir. Erbil ve ark (1985) kolorektal kanserli hastaların % 32'sinde metastazlı olanların ise % 87'sinde LSA-TSA artışına işaret etmişlerdir. Sialik asit düzeyinin marker olabilirliği konusunda Krasnodebski (1998) % 55.2 gibi düşük duyarlılığa sahip olması nedeniyle olumsuz görüş bildirirken, metastazdaki düzey artışları sialik asitin metastaz varlığını desteklediğini ortaya koymaktadır.

Tümörün büyüklüğü, hastalığın evresi, metastaz derecesi ile serum sialik asit düzeyi arasında pozitif ilişki bulunmuş, yüksek serum sialik asit düzeyinin kötü prognoza işaret ettiği kanısına varılmıştır (Shamberger, 1984; Shamberger, 1986).

Vankatesan ve ark. (1998) glikoprotein metabolizmasının malignansi durumunda önemli düzeyde değiştiğini bildirmişler, kanserli dokulardaki glikokonjugatların sialilasyonunun derecesini sialiltransferaz aktivitesini ölçerek kontrol

edilebileceğini vurgulamışlardır. Gerçektende bu enzimin aktivitesi yükselmiştir. Kanserli hastalarda glikoproteinlerin karbonhidrat bileşimi konusunda lektin bağlama çalışmaları önemlidir (Lis ve Sharon, 1986). Plucinsky ve ark. (1986) kanserli bireyleri TSA ve LSA ve TSA/total protein değerlerinin yükselmesini saptayarak TSA/TP oranının iyi bir tümör marker olabileceğine işaret etmişlerdir. Kanserlilerde sialik asitin kendisi yerine onun farklı formlarıyla birlikte değerlendirilmesinin uygun olabileceği kanaati yaygındır (Feijoo ve ark., 1997). Akciğer kanserinde, kolorektal kanserlerde ve diğer kanser tiplerinde sialik asit düzeylerindeki artışa paralel olarak plazma sialil transferaz enzim aktivitesinde artış gözlemlenmiştir (Ganzinger ve Deutsch, 1980; Lileng ve ark., 1993, Shimada ve ark., 1995). Zaten kanserde sialik asidin artışını yorumlamak için sialiltransferaz aktivitesi, TSA, LSA düzeylerini beraber yorumlamak gerekmektedir (Ganzinger ve Deutsch, 1980). Sialil transferazın antikanser tedavisini yorumlamak ve görmek için çok iyi bir biomarker olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Akçay ve ark. (2001) laringeal kanserde TSA düzeyini kontrollere göre önemli düzeyde yükselmiş bulurken, LSA'nın hastalığın evrelerinde, metastaz derecesinde ve nüks olayında arttığı (Bhatavdekar ve ark., 1988), TSA'nın ise malign melanom (Ros-Bullon ve ark., 1999), kolorektal kanser (Feijoo ve ark., 1997), mide kanseri (Tewarson ve ark., 1993) gibi farklı kanserlerde artışı rapor edilmiştir.

Kanser epitel hücreleri kullanarak yapılan doku kültürü çalışmalarında hücre yüzeyindeki glikokonjugatların ekspresyonundaki farklılıklarının hücre farklılaşması ve malign transformasyonda önemli olduğu gösterilmiştir (Quaroni ve ark., 1979).

Dnistrian ve Schwartz (1981) 62 normal sağlıklı ve 125 farklı kansere sahip bireylerde LSA ve CEA düzeylerini ölçmüşler, LSA düzeyini sağlıklı grupta ortalama 160 mg/l olarak saptarken, kanserli grubun genel ortalamasını 283 mg/l olarak bulunmuştur. Ayrıca, CEA düzeyleri de kontrol-kanser gruplarında ortalama 1.0–105.2 mg/l olarak bildirmiştir. Normallerde LSA düzeyi 116–197 mg/l aralığında ve hiç yükselme göstermemişken, kanserlilerde 125 hastanın 97'sinde yükselerek değer 112–624 mg/l aralığında seyretmiştir. Aynı araştırmacılar LSA'yı lösemi, lenfoma, melanoma ve Hodgkin hastalığı için kullanılabilir bir marker olarak önermekte, CEA ile birlikte akciğer kanseri tanısında kullanılabileceğine, meme kanserinde ise kullanışsız olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Katopodis ve ark. (1982) insan kanserlerinin tespitinde LSA'nın önemini vurgulayan öncül çalışmalarında, LSA'nın klinik önemi olabilecek bir parametre olduğunu bildirmişlerdir.

Raval ve ark. (2003) 225 meme kanserli bireyde sialik asit, sialiltransferaz ve sialoprotein değişimlerini saptamışlar, tedavi edilmemiş meme kanserinde 3 parametreyi artmış olarak bulmuşlar, yüksek sialik asit düzeyleri ile zayıf prognoz ilişkisine vurgu yapmışlardır. Malign dokularda da sağlıklı dokulara göre yükselmiş SA ve sialiltransferaz düzeyleri ölçülmüştür.

Son yıllarda özellikle Katapodis ve ark.'nın (1982) çalışmasını takip eden birçok araştırmada TSA, LSA düzeyleri kullanılarak kanser çalışmalarına bu yeni parametreler katılmıştır. Gerçekten TSA, LSA, TSA/TP gibi klinik biyokimyasal bulgular birçok hastalığın gelişmesi, teşhisi için anahtar veriler olmuştur. Sunulan bu çalışmada görüldüğü gibi SA ve LSA düzeyleri kanserli olgularda artış gösterirken (73–199 mg/dl, 27.47–41.89 mg/dl) kemoterapiyi takiben anlamlı azalmalar bulundu. SA'nın mide kanserli hastalardaki artışı 2.72 kat iken, kemoterapiyi takiben 2.28 kat azalma, LSA'da ise aynı sırayla 1.52 kat artma ve 1.32 arasında azalma saptandı.

Mide kanserlerindeki SA ve LSA artışı yukarıda bildirilen literatürlerle uyum içerisinde olup SA ve LSA'nın malign olaylarda artışı dikkatle gözlemlenmelidir. Serum SA ve LSA artışları çeşitli hastalıklarda yükseldiğinden, spesifik olarak artışların tümörü işaret edemeyeceği, diğer bazı marker ve akut faz proteinleri ile birlikte yorumlanması gerekmektedir. Ancak tümör geliştikten sonra Raval ve ark.'nın da (2003) bildirdiği gibi sialik asit değerlerine hastalığın prognozu amacıyla başvurulmalıdır. Zira yüksek SA düzeyleri zayıf-kötü prognoza işaretler. Zaten araştırmacılar tümör sialik asit ilişkisini detaylı olarak bildirmişlerdir. Bu çalışma da kanser araştırmalarına biomarker ve parametre açısından destek olan geniş perspektifli bir görünümüdür.

Tsavaris ve ark. (2005) mide kanserli hastalarda CRP, transferrin gibi akut faz proteinlerinin serum seviyelerini saptamak için yaptıkları çalışmalarında CRP, seruloplazmin, retinol bağlayıcı protein gibi parametreleri sağlıklı kontrollerden önemli düzeyde yüksek bulmuşlardır.

İlhan ve ark. (2004) mide kanserli hastalarda evrelere göre oksidatif metabolitlerdeki muhtemel değişiklikleri incelemek için yaptıkları çalışmalarında 42 preoperatif kanserli ve 23 sağlıklı birey kullanmışlardır. CRP, IL-6, MDA ve NO'nun kanserli hastaların değerlendirilmesinde, hastalığı tanımlamada yardımcı olamayacağını, vasküler endotelial büyüme faktörünün kanseri teşhis ve evrelemede kullanılabilecek parametre olduğuna karar vermişlerdir.

Mide kanserlerinde nadiren rastlanılan portal ven trombozlarının tedavisi sırasında dalak çıkarma işleminden sonra CRP, AST, ALT düzeylerinde hafif artış saptanmıştır (Fujitani ve ark., 2003).

Hardt ve ark. (2003) tumor M2-piruvat kinazın mide kanseri vakalarında marker olarak kullanılabileceğini saptayan çalışmalarında, 68 mide kanserli 60 sağlıklı kişi incelenmiş, mide kanserinde M2-PK'nın % 70.6, CA 19-9'un % 55.4, CEA'nın % 53.3 sensitif olduğunu, M2-PK'nın CRP ile korelasyonu olmadığını belirtmişlerdir.

Fukata ve ark. (2000) mide metastazlı karaciğer kanserinde CRP düzeyini 11.6 mg/dl olarak saptamışlar, gastrektomiye takiben CRP düzeyinin azaldığını bildirmişlerdir.

Iijima ve ark. (2000) mide ve özefagus kanserli bireylerde operasyon öncesi ve sonrası CRP, IL-6, orosomukoid gibi parametreleri ölçmüşlerdir. CRP, IL-6 düzeylerinde artış saptanırken, IL-6'nın CRP artışından önce şekillendiğine dikkat çekmişlerdir.

Sand ve ark. (1997) mide kanserlilerde total gastrektomiye takiben yaptıkları enteral ve parenteral besleme sırasında CRP düzeylerini 6. günde parenteral gruptan yüksek olarak bulmuşlardır (64–32 g/l).

Ueki ve ark. (1996) mide kanserlilerde üriner ulinastatin (UTI) ve serum CRP düzeylerini ölçmüşler, UTI'nin operasyondan sonra artışa geçerek 3. günde maksimum düzeye ulaştığını, bunun CRP ile ilişkili olarak seyrettiğini vurgulamışlardır.

Wu ve ark. (1996) IL-6 düzeyinin mide kanserinde hastalık durumunu yansıtması ile ilgili araştırmalarında 218 kanserli 85 kontrol kullanmışlardır. IL-6'yı

kanserlilerde yüksek (10 pg/ml) kontrollerde düşük (2.5 pg/ml) olarak saptarlarken, CRP ile orta derecede bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir.

Chan ve ark. (2005) 32 mide kanserli D2 gastrektomi ve intraperitoneal kemoterapi alan hastada postoperatif ileusu engellemek için yaptıkları çalışmada, CRP düzeylerini kontrollerde, incelenen diğer gruplara göre oldukça düşük olarak saptamışlardır.

Wieland ve ark.'nın (2003) yaptıkları çalışmalarda Hodgkin lenfomalı pediatrik ve adölesan hastaların tedaviyi takiben tümör cevabını değerlendirmek için CRP'nin önemli bir biomarker olduğunu belirtmişler, tedaviden sonra CRP'nin yüksek kalmasının metastazı gösterdiğini bildirmişlerdir.

Yapılan bir çalışmada 153 mide kanserli hastada ameliyat öncesi CRP ile beraber transferrin,  $\alpha$ -2 makroglobulin, seruloplazmin,  $\alpha$ -1 asit glikoprotein, retinol bağlayıcı protein ve prealbumin seviyesine bakılmış, CRP düzeyinin belirgin şekilde sağlıklı kontrollerden yüksek olduğu tespit edilmiş, diğerlerinde bir fark bulunmamıştır. Bu da CRP'nin diğer akut faz proteinlerinden enfeksiyona karşı daha duyarlı olduğunu göstermiştir (Tsavaris ve ark., 2005).

Prognozu kötü olan kanser ile sistemik iltihabın ilişkisi vardır. Fakat bunun nedeni açık değildir. Sağlıklı kontrollerin normal mukozası ve mide kanserli hastaların tümör dokusu sitokinlerinin mRNA'larına bakılarak sitokin ekspresyon dereceleri araştırılmıştır. Aynı zamanda serum sitokin ve CRP düzeyleri de incelenmiş, sonuçta IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  düzeylerinin doku ve serum seviyesinin arttığı gözlenmiştir. Bununla birlikte, hem kronik yangının hem de sistemik yangının göstergesi olan CRP'nin hastaların yaşam süresinin azalması ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir (Deans ve ark., 2006).

Bu çalışmada incelenen 3 grupta (kontrol, tedavi öncesi ve tedavi sonrası) CRP düzeyleri sırasıyla 2.37 – 86.03 – 57.04 mg/l olarak bulundu. CRP'nin mide kanserli hastalarda yükselmesinin önemli nedeni IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$ 'nın enfeksiyona yanıt olarak ilk aşamada ortaya çıkıp karaciğerden CRP sentezini uyarmasıdır. CRP sentezinin major uyarıcısı ise IL-6'dır. Gerçekten de sağlıklı kontrollere göre mide

kanserli bireylerde 36 kat artış gözlenmiş, kemoterapiyi takiben saptanan değer 1,5 kat azaldı. Nitekim, Iijima ve ark. (2000) tarafından da belirtildiği gibi mide kanserli bireylerde IL-6 artışı CRP'den önce görülmüştür. Ayrıca, akut faz proteinlerinden yangıya en çabuk ve en yüksek düzeyde yanıt veren CRP'dir. Yangıdan 8-12 saat sonra serumda seviyesi yükselirken yarılanma ömrü 19 saattir (Nozoe ve ark., 1998; Koenig ve ark., 1999). Daha önce yapılan çalışmalarda CRP non-Hodgkin lenfoma, pankreas kanseri, baş boyun kanseri, böbrek kanseri, mezotelioma ve kolorektal kanserlerde kanserin aktifleştirdiğini gösteren bir marker olarak gösterilmiştir (Child ve ark., 1978; Legouffe ve ark., 1998; Tartour ve ark., 1997; Nakano ve ark., 1998; Inoue ve ark., 2000; Masuda ve ark., 1998; Wechsel ve ark., 1999; Barber ve ark., 1999; Zaloudik ve ark., 1999).

Yüksek plazma fibrinojen düzeyi genellikle malign hastalıklarda tespit edilmiştir. Fakat Di Micco ve ark (2001) 11 non-metastatik mide kanserinde de fibrinojen seviyesinin yükseldiğini göstermiştir. Fibrinojen düzeyi ile kanser metastazları arasındaki ilişki tam olarak incelenmemiştir. Son yıllarda plazma fibrinojen düzeyleriyle tümör büyüklüğü, invazyonun derinliği ve metastazı arasındaki ilişkiyi anlamak için çalışmalar yapılmıştır (Lee ve ark., 2004a). Hiperfibrinojeneminin kanserin yayılması sonucu olduğuna dikkat çekilirken, fibrinojen düzeyinin düşmesi de metastaz azlığına bir işarettir. Örnek olarak fibrinojen eksikliği olan farelerde lenfatik ve hematojenik metastaz oldukça azalmıştır. Bu fibrinojenin metastazdaki önemini gösterir (Palumbo ve ark., 2000). Yamashita ve ark. (2005) 649 opere olmuş mide kanserli kişide CEA, CRP ve fibrinojen düzeylerini ölçmüşler ve önemli derecede metastazı vurgulayan sonuçlar elde etmişlerdir. Sonuç olarak, hiperfibrinojeneminin lenfatik sistem metastazını gösterdiğini, operasyon öncesi plazma fibrinojen düzeyinin, metastaz için prediktör olduğunu belirtmişlerdir.

Abbasiano ve ark. (1991) 312 mide kanserli hastada GGT, fibrinopeptid A, CEA, TPA düzeylerini ölçmüşler, CEA'nın 224 vakada arttığını ve ortalama değerinin metastazlı olgularda yüksek olduğunu, GGT'nin 105 metastazlı hastada artarken, 222 metastaz yapmayan kişide normal düzeyde bulunduğunu, fibrinopeptid A'nın bütün hastalarda yükseldiğini, metastazlı olgularda daha yüksek ortalama değere sahip olduklarını saptamışlardır.



Abbasiano ve ark. (1990) 12 mide kanserli, 14 kalın barsak neoplazili hastalar üzerindeki çalışmalarında fibrinojen, pıhtılaşma faktörleri gibi hematolojik parametreleri incelemişlerdir. Neoplastik olgularda düşük heparin düzeyi saptanmış olup, hastalığın takibi, etkili tedavisi ve prognozunda beta tromboglobulin, fibrinojen, fibrinopeptid A'nın önemli olabileceği vurgulanmıştır.

Gando ve ark. (1989) mide kanseri cerrahisi sonucunda yara iyileşmesi, kan pıhtılaşması ve fibrinoliz üzerinde yaptıkları çalışmada mide kanserinde koagülasyon aktivitesinde intravasküler fibrinolitik aktivitede artış saptamışlardır.

Tsujinaka ve ark. (1988) mide kanserli bireylerde operasyon sırasında anormal kanamaların olmaması için fibrinojen düzeyinin % 60 mg'ın üstünde olmasını tavsiye etmektedirler.

Takahashi ve ark. (1986) malign sıvılarda fibrinojen yıkımlanma ürünlerinin 1200-3000 µg/ml olduğunu, antikanser tedavi sonucunda bunun 500 µg/ml'ye düştüğünü, peritondaki fibrinolitik aktivitenin tümörün kendisinden daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.

Asanuma ve ark. (1986) 126 mide kanserli, ülserli ve safra taşına sahip hasta üzerindeki çalışmalarında postoperatif dönemde fibrinojen düzeyini 560 mg/dl'ye yükselmiş olarak bulmuştur.

Meada'nın (1984) yaptığı çalışmada immunofloresan teknikle 49 mide kanserli ve 5 ülserli vakada plazma proteinlerini incelemiş, fibrinojenin mide kanserinde stromada bulunduğunu bildirmiştir.

Yamamura (1984) 95 mide kanserlide hematolojik bozuklukları inceleyen çalışmasında trombosit, fibrinojen, trombosit yığılmasını artmış olarak saptarken, plazminojen ve antitrombin III düzeyinde düşme bulmuştur. Total mide rezeksiyonundan sonra fibrinojen aktivitesinde düşüş gözlenmiştir.

Brajerzki ve ark. (1975) mide ülserli ve mide kanserli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada plazma fibrinojen düzeyini ölçmüşler, ülserli vakalarda artış saptanmazken kanserli vakaların % 67'sinde oldukça yüksek artış bulunmuştur.

Lee ve ark.'nın (2004a) preoperatif plazma fibrinojen düzeyi ile mide kanserli bireylerde tümörün yayılması arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarında, 354 mide kanseri ameliyatı geçiren kişinin plazma fibrinojen düzeyleri incelenmiştir. Fibrinojen düzeyi mide kanserinin erken evrelerinde ilerlemiş duruma göre daha düşük, lenf metastazı olanlarda ve uzak metastazlarda yüksek olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak plazma fibrinojen düzeyinin mide kanserinin ilerleme durumu hakkında klinik olarak önemli ve kullanışlı bir marker olduğuna karar vermişlerdir.

Wang ve ark. (2004) mide kanserinin diağnoz ve prognozunda kullanılabilcek yeni moleküler markerler ile ilgili araştırmalarında 6 mide kanserli kişideki 2D elektroforez ile analizlerini yaparak anneksin V, karbonik anhidraz, prohibitin, fibrin beta ve fibrinojen gibi 5 tümör-spesifik protein noktalarını bulmuşlardır. Bunların mide kanserlerinde prognoz ve diağnozda kullanılabilcek yeni moleküler markerler olarak değerdendirme alınabileceğini vurgulamışlardır.

Lee ve ark. (2004b) erken safhada mide kanserine sahip 35 hastada yaptıkları çalışmada mide rezeksiyonlarını submukozal fibrinojen enjeksiyonlarını takiben EMR ile yapmışlardır. 35 lezyonda fibrinojen enjeksiyonlarının EMR tamamlanması için kolay, güvenilir ve uygun bir teknik olduğunu belirtmişlerdir.

Kanserde venöz tromboemboliye oldukça sık rastlanılmaktadır. 11 metastaz yapmış mide kanserli ve 20 sağlıklı bireyde fibrinojenin de dahil olduğu bir dizi pıhtılaşma ile ilgili kan parametreleri incelenmiş olup mide kanserlilerde fibrinojen düzeyinin kontrollere göre yüksek olduğu (% 505–336 mg) saptanmıştır. Fibrinojenin yüksekliği ve trombin oluşması ile non-metastatik kanserlilerde tromboz riski yüksek görünmektedir (Di Micco ve ark., 2001).

Mide kanserlilerde hemorajik değışiklikleri saptamak için yapılan bir çalışmada 63 mide kanserli 30 sağlıklı kontrol üzerinde fibrinojen, trombosit, hematokrit gibi bir dizi hematolojik parametre incelenmiş, tüm parametrelerin kanserlilerde kontrollere göre yüksek olduğu saptanmıştır (Wu ve ark., 2000).

Ho ve ark.'nın (2000) yaptığı bir çalışmada ise içinde tümör olgusu taşıyan 50 venöz trombozlu hastada antitrombin, protein C, fibrinojen ve bir seri pıhtılaşma

faktörüne bakılmış ve malign durumlarda venöz trombozun doğuştan gelen birtakım faktör eksiklikleriyle ilgili olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Polonya’da yapılan diğer bir çalışmada tromboziz eğilimi olan 61 kanser hastasının (malign melanoma, mide kanseri ve meme kanseri) fibrinojen dahil diğer pıhtılaşma faktörlerine ve ürünlerine bakılmış, tüm kanser gruplarında  $\alpha$ -2 antiplazmin seviyesi düşük,  $\alpha$ 1-antitripsin seviyesi ise yüksek bulunmuştur. Kan pıhtılaşmasının ve fibrinolizinin malignansilerde sistemik olarak aktif hale geldiği savunulmuştur (Wojtukiewicz ve ark., 1998).

Mide kanserli hastalarda Japon bir ekibin yaptığı çalışmada hastaların tümör dokusunun içine OK-432 denilen bir streptococcal preparat ve fibrinojen ile birlikte operasyon öncesi lokal immünoterapi amaçla enjekte edilmiştir. OK-432 ve fibrinojen enjekte edilen hastaların sadece OK-432 veya hiç madde verilmeyen hastalara göre dalaktaki T hücreleri ve HLA-DR, CD-25 ve Leu M3 gibi immün sistem öğelerinin yükseldiği gözlenmiştir. Bu değerlerden mide kanserli hastalarda dalağa ait antitümör bağışıklığının OK-432 ve fibrinojen ile yükseldiği sonucuna varılmıştır (Wakasugi ve ark., 1997).

Polonya’da yapılan bir çalışmada ise mide kanserli 12 vakadan elde edilen cerrahi rezeksiyonu yapılmış parçalarda fibrinojen dağılımı immünohistokimyasal olarak incelenmiş anjiogenez bölgelerinde ve tümörün konak olduğu bölgelerde fibrin II (desfibrinopeptid B-tip fibrin) ağırlıklı olarak gözlenmiştir. Mide kanser dokusunda fibrinolitik sistem de dahil olmak üzere koagülasyon reaksiyonlarının daha ileri çalışmalar yapılarak tam olarak belirlenmesi gerektiği sonucuna varılmıştır (Wojtukiewicz ve ark., 1996).

Bu çalışmada akut faz proteinlerinden önemli biri olan, CRP gibi hızlı yükselmese de tümör biyokimyasında oldukça sık çalışılan fibrinojen düzeyi mide kanserli hastaların tedavi öncesi grupta diğer iki gruba göre anlamlı yükselme göstererek artmıştır. Mide kanserli bireylerde fibrinojen düzeyi kontrole göre 1.56 kat artarken, kemoterapi sonrası 1.22 kat azalmıştır. Fibrinojenin laboratuarda ölçüm değer aralığı 300–400 mg/dl olduğundan kemoterapi sonrası değişim normal sınırlar içinde bulunmaktadır. İncelenen literatür bilgilerine bakıldığında fibrinojen düzeyinde

gözlenen artış literatür bulgularıyla uyum içinde görülmektedir. Mide kanserlilerde fibrinojen düzeyi kanserin ilerlemesi hakkında klinik bir parametre olarak kullanılırken, tedaviye cevap verip vermediği de ölçümlerle incelenebilir. Nitekim, Wang ve ark. (2004) kanserin diağnoz ve prognozunu takipte diğerk bazı parametreler gibi fibrinojeni de önermektedir. Sunulan bu çalışmada da mide kanserli hastalarında fibrinojen düzeyi artışı diğerk markerlere eşdeğerk bir önemde görülmektedir.

Sonuç olarak, Van ve yöresinde yaygın bir şekilde görülen mide kanseri vakaları detaylı olarak incelendi. Çalışma kapsamına alınan CA 125, CA 15-3, CA 19-9 ve CEA gibi tümör markerlerinin hepsinde belirgin bir artış saptandı. SA ve LSA düzeyleri de mide kanserli bireylerde kontrollere göre çok anlamlı bir şekilde arttı. Akut faz proteinlerinden CRP ve fibrinojende ise yine önemli artışlar gözleendi. Değışim oranları hesaplandığında CEA artışı yaklaşık 40 kat, CRP de ise 36 kat olarak bulundu. Bu çalışma ile seçilen tüm parametrelerin mide kanserlilerde net artışı gözlenirken, tümör markeri olarak SA ve LSA' nın da dikkate alınmasının yerinde olacağı, CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinlerinin tümör biyokimyasında diağnoz ve prognoz için vazgeçilmez parametreler olarak değerklendirilmesi gerekliliği önemle vurgulanmıştır.

## ÖZET

**Çebi A, Mide kanserli hastalarda tedavi öncesi ve sonrası bazı tümör markerleri, akut faz proteinleri, sialik asit ve lipid bağlı sialik asit seviyelerinin değerlendirilmesi, Y.Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Doktora Tezi, Van, 2007.** Dünyada kanserden ölüm vakalarında ikinci sırada bulunan mide kanserinin teşhis ve prognozunda tümör markerlerini saptamak önemlidir. Bu amaçla Y.Y.Ü. Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Onkoloji Kliniğine gelen ve mide kanseri tanısı konmuş 20 sağlıklı kontrol, 33 erkek ve 15 kadından oluşan 48 adenokarsinomlu, toplam 68 kişi çalışma materyali olarak kullanıldı. Kontrollerden ve kanserli olanların tedavi öncesi ve kemoterapiyi takiben alınan kan örneklerinde tümör markerlerinden CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, sialik asit, lipid bağlı sialik asit, CRP ve fibrinojen düzeyleri ölçüldü. Grupların ortalamaları ve farklılıklar istatistiksel olarak hesaplandı. CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, sialik asit, lipid bağlı sialik asit, CRP ve fibrinojen düzeylerinin kontrol grubu ile tedavi öncesi grup arasındaki farklılığın önemi sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  iken kontrol ile tedavi sonrasında bu önem  $p<0.05$ ,  $p=0.494$ ,  $p=0.054$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$  olarak saptandı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası yine aynı parametrelerin karşılaştırılmalarında  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.054$ ,  $p<0.01$  önem dereceleri bulundu. Sonuç olarak incelenen tüm parametreler kanserli hastalarda artış gösterirken yapılan kemoterapiyi takiben değerlerin önemli düzeyde azaldığı saptandı. Buna göre CEA, CA 19-9 ve CA 125 düzeyleri mide kanserinde çok anlamlı artarken, CEA'nın mide kanserlilerdeki yaklaşık 40 kat artışı dikkati çeker niteliktedir. Sialik asit düzeyindeki yükselme, CRP'nin mide kanserlilerdeki 36 kat artışı, fibrinojenin değişmesi ve kemoterapiyi takiben azalmaları tümörün gelişmesi ve prognozu açısından önemli fikir verdi.

**Anahtar kelimeler:** Akut faz proteinleri, mide kanseri, sialik asit, tümör markerleri

## SUMMARY

**Çebi A, Evaluation of levels of some tumor markers, acute phase proteins, sialic acid and lipid bound sialic acid before and after treatment in stomach cancer patients, Yuzuncu Yıl University, Institute of Health Sciences Ph.D Thesis in Department of Biochemistry, Van, 2007.** Tumor markers are very important to diagnose and to follow prognosis in stomach cancer which is in the second row from cancer death all around the world. Presented study was carried out on patients diagnosed with stomach cancer in Oncology Clinic of Y.Y.U. Faculty of Medicine Research Hospital. 20 healthy controls, 33 male and 15 female total 48 patients with stomach adenocarcinoma totally 68 subjects were used as research materials. Blood samples were taken from all patients before and after chemotherapy and from controls, and analyzed for CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, sialic acid, lipid bound sialic acid, CRP and fibrinogen. Average values and differences between three groups were estimated statistically. The statistical importances of CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, sialic acid, lipid bound sialic acid, CRP and fibrinogen differences between control and before chemotherapy cancer group were  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$  were respectively between control and after chemotherapy were  $p<0.05$ ,  $p=0.494$ ,  $p=0.054$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ , respectively. The comparison of some parameters at before and after chemotherapy had been shown  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.054$ ,  $p<0.01$  statistical importance respectively. As conclusions, all analyzed parameters had increases in cancer group before chemotherapy. They all were declined significantly after chemotherapy. Increases of CEA, CA 19-9, CA 125 were determined but surprisingly 40 fold increase in CEA level was estimated. Also increases of sialic acid, lipid bound sialic acid and 36 fold increases of CRP, changes of fibrinogen levels in gastric cancer patients were important for the diagnosis and prognosis.

**Key words:** Acute phase proteins, sialic acid, stomach cancer, tumor markers

## KAYNAKLAR

Abbasciano V, Graziano L, Arcudi D, Tassinari D, Nielsen I, Sartori S (1991). CEA, GICA, TPA, fibrinopeptide A, Gamma-GT and gastric cancer. A contribution to the rationalization of a combined assay. *Recenti Prog Med*, 82: 517-9.

Abbasciano V, Guerra S, Reali MG, Guglielmini C (1990). Pre and post surgery activation of blood coagulation in gastric and large bowel cancers: Diagnostic, therapeutic and prognostic hints. *Oncology*, 47: 261-6.

Abrams RA, Grochow LB, Chakraverthy A, Sohn TA, Zahurak ML, Haulk TL, Ord S, Hruban RH, Lillemoe KD, Pitt HA, Cameron JL, Yeo CJ (1999). Intensified adjuvant chemotherapy for pancreatic and periampullary adenocarcinoma: Survival results and observations regarding patterns of failure, radiotherapy dose and CA 19-9 levels. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 44: 1039.

Aiko S, Yoshizumi Y, Sugiura Y, Ishizuka T, Sakano T, Kumano I, Maehara T (2006). A case of gastric cancer with peritoneal dissemination who achieved five-year survival by successive treatments with TS-1 alone and in combination with other drugs. *Gan To Kagaku Ryoho*, 33(2): 239-42.

Akama Y, Yasui W, Yokozaki H, Kuniyasu H, Kitahara K, Ishikawa T, Tahara E (1995). Frequent amplification of the cyclin E gene in human gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res*, 86(7): 617-21.

Akcaay F, Taysi S, Uslu C, Doğru Y, Gümüştekin, K (2001). Levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 and total sialic acid in serum of patients with laryngeal cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 31: 584-588.

Alexander HR, Kelsen DP, Teper JE (1993). Cancer of the stomach. In: *Cancer, Principles and Practise of Oncology*, 4th ed, De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. JB Lippincott Co, Philadelphia.

Antonioli DA (1994). Precursors of gastric carcinoma. A critical review with a brief description of early (curable) gastric cancer. *Hum Pathol*, 25: 994-1005.

Apple FS, Hendersson AR (1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. (In: Burtis CA, Ashwood ER, editors.) Philadelphia: W B Saunders, 630-7 Company

Asanuma Y, Sugai K, Akutsu Y, Mori K, Koyama K, Ovada Y, Sato T (1986). Coagulation studies in patients after abdominal surgery. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 87: 307-14.

Ayhan A, Yasui W, Yokozaki H, Seto M, Ueda R, Tahara E (1994). Loss of heterozygosity at the bcl-2 gene locus and expression of bcl-2 in human gastric and colorectal carcinomas. *Jpn J Cancer Res*, 85(6): 584-91.

Ayyıldız M (1987). Kanserli hastalarda serum sialik asit ve CEA değerleri. Şişli Etfal Hastanesi Biyokimya Servisi, İstanbul.

Barber MD, Powell JJ, Lynch SF (1999). Two polymorphisms of tumor necrosis factor gene do not influence survival in pancreatic cancer. *Clin Exp Immunol*, 117(3): 425-429.

Bates SE, Longo DL (1987). Use of tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol*, 14(2): 102-38.

Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S (1993). The certification of a matrix reference material for immunochemical measurement of 14 human serum proteins. CRM 470. Brussels: Community Bureau of Reference, Commission of the European Communities. BCR Information, Reference Materials. 1993 report EUR 15243 EN (ISSN 1018-5593): 1-172.

Becker KF, Atkinson MJ, Reich U (1994). E-cadherin gene mutations provide clues to diffuse type gastric carcinomas. *Cancer Res*, 54: 3845-3852.

Berge PG, Wilhelm A, Schriver H, Wüst G (1982). Serum-sialyltransferase activity in cancer patients. *Klin Wochenshr*, 60: 445-449.

Berry CN, Lloyd KG, Louisot P (1992). Effects of S-carboxymethyl-L-cysteine on pulmonary sialyltransferase activity in vitro, in healthy and in sulphur-dioxide-induced bronchitic rats. *Fundam Clin Pharmacol*, 6: 29-35.

Bhatavdekar JM, Vora HH, Patel DD (1988). Serum sialic acid forms as markers for head and neck malignancies. *Neoplasma*, 35: 425-34.

Bloomston M, Zhou JX, Rosemurgy AS, Frankel W, Muro-Cacho CA, Yeatman TJ (2006). Fibrinogen  $\gamma$  Overexpression in Pancreatic Cancer Identified by Large-scale Proteomic Analysis of Serum Samples. *Cancer Res*, 66(5): 2592-2599.

Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J (1996). Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol*, 174: 107-14.

Brajerski W, Sikorska K, Bisztyga A, Ilenda M (1975). Blood fibrinogen level in peptic ulcer and gastric carcinoma. *Pol Med Sci Hist Bull*, 15: 557-60.



Brenes F, Ruiz B, Correa P, Hunter F, Rhamakrishnan T, Fontham E, Shi TY (1993). *Helicobacter pylori* causes hyperproliferation of the gastric epithelium. Pre- and post-eradication indices of proliferation cell nuclear antigen (PCNA). *Am J Gastroenterol*, 88: 1870-1875.

Calatroni A, Cordaro V, Salpietro C, Barberi I (1984). Erythrocyte membrane sialic acid in new-born infants. *Acta Haematol*, 71(3):198-203.

Caponetti R, Caponetti T, Vici P (2002). Changes in tumor markers CEA, CA 19-9 and CA 125 in monitoring of response to chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer. *Clin Ter*, 153(6): 373-5.

Cetin B, Atalay C, Aslan S, Babacan B, Hatipoğlu C, Akinci M, Cetin A (2005). Peritoneal carcinoembryonic antigen level for predicting locoregional and distant spread of gastric cancer. *Surg Today*, 35(11): 919-24

Chan AO, Wong WM, Lam SK, Wong BC (2003). Prevention of gastric cancer. *Chinese Journal of Digestive Diseases*, 4: 100-104.

Chan DC, Liu YC, Chen CJ, Yu JC, Chu HC, Chen FC, Chen TW, Hsieh HF, Chang TM, Shen KL (2005). Preventing prolonged post-operative ileus in gastric cancer patients undergoing gastrectomy and intra-peritoneal chemotherapy. *World J Gastroenterol*, 11(31): 4776-81.

Chan DW, Stewart S (2005). Tumor Markers. In: Burtis CA, Ashwood ER. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Saunders Company, 5th ed. pp: 403.

Chigira M, Shinozaki T (1990). Diagnostic value of serum tumor markers in skeletal metastasis of carcinomas. *Arch Orthop Trauma Surg*, 109(5): 247-51.

Child JA, Cooper EH, Ilingworth S (1978). Biochemical markers in Hodgkin's disease and non-Hodgkin lymphoma. *Recent results Cancer Res*, 64: 180-189

Choi SR, Jang JS, Lee JH, Roh MH, Kim MC, Lee WS, Qureshi W (2006). Role of serum tumor markers in monitoring for recurrence of gastric cancer following radical gastrectomy. *Dig Dis Sci*, 51(11): 2081-6.

Correa P (1986). Epidemiology of gastric cancer, in Filipe MI, Jass JR(eds): *Gastric Carcinoma*. Edinburgh, London, Melbourne, New York, Churchill Livingstone.

Correa P (1992). Human gastric carcinogenesis. A multistep and multifactorial process-First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*, 52: 6735-6740.

Correa P (1995). *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*, 19: 37-43.

Correa P, Ruiz B, Shi TY, Janney A, Sobhan M, Torrado J, Hunter F (1994). *Helicobacter pylori* and nuclear organizer regions in the gastric antral mucoza. *Am J Clin Pathol*, 101: 656-660.

Correa P, Fox J, Fontham E, Ruiz B, Lin YP, Zavala D, Taylor N, Mackinley D, de Lima E, Portilla H (1990). *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. Serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risk. *Cancer*, 66: 2569-2574.

Counter CM, Avilion AA, LeFeuvre CE, Stewart NG, Greider CW, Harley CB, Bacchetti S (1999). Telomere shortening associated with chromosome instability is arrested in immortal cells which express telomerase activity. *EMBO J*, 11(5): 1921-9.

Couto D, Motal F, Silva T, de Oliveira C (2007). Primary peritoneal borderline tumour: report of an unusual case. *Eur J Gynaecol Oncol*, 28(1): 54-6.

Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GN (1992). Time trends in gastric carcinoma. Changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol*, 87: 572-579.

Crook MA, Couchman S, Tutt P (1996). Plasma fibrinogen and its relationship to plasma sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 7: 586-589.

Deans DA, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KC (2006). Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: A marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*, 95(11): 1568-75.

Dell A, Morris HR, Easton RL, Patankar M, Clark GF (1999). The glycobiology of gametes and fertilization. *Biochem Biophys Acta*, 1473: 196-205.

Di Micco P, Romano M, Niglio A, Nozzolillo P, Federico A, Petronella P, Nunziata L, Di Micco B, Torella R (2001). Alteration of haemostasis in non-metastatic gastric cancer. *Dig Liver Dis*, 33(7): 546-50.

Dinarelli CA (1992). The acute phase response. *Cecil Textbook of Medicine*. 286: 1571-1573.

Dnistrian AM, Schwartz MK (1981). Plasma lipid bound sialic acid and carcinoembryonic antigen in cancer. *Clin Chem*, 27: 1737-1739.

Dnistrian AM, Schwartz MK, Katopodis N, Fracchia AA, Stock CC (1982). Serum lipid-bound sialic acid as a marker in breast cancer. *Cancer*, 50(9): 1815-9.

- Doolittle RF (2003). Structural basis of the fibrinogen—fibrin transformation: contributions from X-ray crystallography. *Blood Reviews*, 17: 33-41.
- Duraker N, Çelik AN, Gençler N (2002). The prognostic significance of gastric juice CA 19-9 and CEA levels in gastric carcinoma patients. *Eur J Surg Oncol*, 28(8): 844-9.
- Dwivedi C, Dixit M, Hardy RE (1990). Plasma lipid-bound sialic acid alterations in neoplastic diseases. *Experientia*, 46(1): 91-4.
- Eissa S, Shoman S (1998). *Tumor Markers*. Published by Chapman and Hall, Lippincott-Raven Publishers Inc, London, UK.
- Erbil KM, Jones JD, Klee GG (1985). Use and limitations of serum total and lipid-bound sialic acid concentrations as markers for colorectal cancer. *Cancer*, 55(2): 404-9.
- Ernst E (1990). Plasma Fibrinogen- An Independent cardiovascular risk factor. *J Intern Med*, 227(6): 365-72.
- Ernst E, Resch KL (1993). Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A metaanalysis and review of the literature. *Ann Intern Med*, 118: 956–963.
- Esaki Y, Hirokawa K, Yamashiro M (1987). Multiple gastric cancers in the aged with special reference to intramucosal cancers. *Cancer*, 59: 560-565.
- Feijoo C, Paez de la Cadena M, Rodriguez-Berrocal FJ, Martinez-Zorzano VS (1997). Sialic acid levels in serum and tissue from colorectal cancer patients. *Cancer Lett*, 112: 155-60.
- Feng B, Zheng MH, Zheng YF, Lu AG, Li JW, Wang ML, Ma JJ, Xu GW, Liu BY, Zhu ZG (2005). Normal and modified urinary nucleosides represent novel biomarkers for colorectal cancer diagnosis and surgery monitoring. *J Gastroenterol Hepatol*, 20(12): 1913-9.
- Ferrigno D, Buccheri G, Ricca I (2001). Prognostic significance of blood coagulation tests in lung cancer. *Eur Respir J*, 17: 667-73.
- Fey GH, Fuller GM (1987). Regulation of the acute phase gene expression by inflammatory mediators. *Mol Biol Med*, 4: 323–328
- Filipe MI, Potet F, Bogomoletz WV, Dawson PA, Fabiani B, Chauveinc P, Fenzy A, Gazzard B, Goldfain D, Zeegen R (1985). Incomplete sulphomucin-secreting intestinal metaplasia for gastric cancer. Preliminary data from a prospective study from three centres. *Gut*, 26: 1319-1326.

Fischer F, Egg G (1990). N-Acetyl neuraminic acid (sialic acid) as a tumor marker in head and neck cancer. HNO, 38: 361-363.

Fujitani K, Nishiyama A, Tsujinaka T, Hirao M, Hasuike Y, Takeda Y (2003). Portal vein thrombosis after splenectomy for gastric malignant lymphoma. Gast Cancer, 6(4): 250-4.

Fukata T, Fukino S, Hayashi E, Okada K, Tamai N, Nakashima H (2000). A case of G-CSF-producing large cell carcinoma of the lung with gastric metastasis. Kyobu Geka, 53(9): 798-803.

Gando S, Kamiya K, Makise H, Tedo I, Nakanishi Y (1989). Wound healing blood coagulation and fibrinolysis during operations involving gastric cancer surgery. Nippon Geka Gakkai Zasshi, 90: 59-63.

Ganzinger U, Deutsch E (1980). Serum sialyltransferase levels as a parameter in the diagnosis and follow-up of gastrointestinal tumors. Cancer Res, 40: 1300-4.

Gareayaghi C (1994). Poliaminler Karbonhidrat antijenleri ve siyalik asitin kanser vakalarında tedavi takip parametresi olarak değerlendirilmesi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Biyokimya Anabilimdalı, Doktora tezi.

Gedick P, Bechtelsheimer H, Wallfrat RM (1979). Premalignant lesions of the stomach. Isr J Med Sci, 15: 405-409.

Gerbaut L, Rey E, Lombart C (1973). Improved automated determination of bound NANA in serum, Clinical Chemistry, 19(11): 1285-1287.

Gorog P, Pearson JD (1985). Sialic acid moieties on surface glycoproteins protect endothelial cells from proteolytic damage. J Pathol 146: 205-12.

Gottschalk A, Drzenick R (1972). Neuraminidase as a structural analysis: Glycoproteins, their composition structure and function. 2nd Ed. 402-447. Elsevier, PublishingCo, Amsterdam.

Göksel S (1998). Mide kanserinde etiyoloji ve patogenez. 183, (Alınmıştır) Sindirim Sistemi Kanseri. Topuz E, Aykan F, Demir C. 1. Baskı, İÜ Onkoloji Enstitüsü Yayınları, İstanbul.

Göksel S, Filizel F, Aksoy F (1991). Menetrier hastalığı. Türk patoloji Dergisi, 7: 39-41.

Göksel S, Filizel F, Çokerler Ö (1992). Helicobacter pylori-mide karsinomu ilişkisi. Türk Patoloji Dergisi, 8: 40-43

Guida M, Ravaioli A, Sileni VC, Romanini A, Labianca R, Freschi A, Brugnara S, Casamassima A, Lorusso V, Nanni O, Ridolfi R, IMI (2003). Fibrinogen: a novel predictor of responsiveness in metastatic melanoma patients treated with bio-chemotherapy: IMI (italian melanoma inter group) trial. *J Trans Med*, 1(1): 13.

Guilford P (1999). E-cadherin down regulation in cancer: fuel on the fire. *Mol Med Today* 5(4): 172-177.

Guyton AC, Hall JE (1991). Hemostasis and blood coagulation, *Textbook of Medical Physiology*, 10. ed. WB Saunders Company, Philadelphia, P92.

Hammond EH (2002). Quality control and standardization for tumor markers. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, Chan DW, Schwartz MK, editors. *Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications*. Washington, DC: AACC Pres, P25-32.

Han HJ, Yanagisawa A, Kato Y, Park JG, Nakamura Y (1993). Genetic instability in pancreatic cancer and poorly differentiated type of gastric cancer. *Cancer Res*, 53(21): 5087-9

Hanna EYN, Papay FA, Gupta MK (1990). Serum tumor markers of the head and neck cancer: current status. *Head Neck*, 12: 50-59.

Hannon GJ, Beach D (1994). p15INK4B is a potential effector of TGF-beta-induced cell cycle arrest. *Nature*, 371(6494): 257-61.

Hantgan RR, Francis CW, Scheraga HA, Marder VJ (1987). Fibrinogen structure and physiology in "Hemostasis and Thrombosis-basic principles and clinical practise", Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, Philadelphia: JB. Lippincott Company, 269-288.

Harada H, Tsukada Y, Karasawa Y (1994). Evaluation of tumor-associated antigen (2H6 antigen) in detecting early stages of gastric cancer. *Clin Chim Acta*, 228(2): 101-12.

Hardt PD, Toepler M, Ngoumou B, Rupp J, Kloer HU (2003). Measurement of fecal pyruvate kinase type M2 (tumor M2-PK) concentrations in patients with gastric cancer, colorectal cancer, colorectal adenomas and controls. *Anticancer Res*, 23(2A): 851-3.

Harper JW, Adami GR, Wei N, Keyomarsi K, Elledge SJ (1993). The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*, 75(4):805-16.

Hassan J, Chelucci C, Peschle C, Sorrentino V (1992). Transforming growth factor b (TGF-b) inhibits expression of fibrinogen and factor VII in a hepatoma cell. *Thromb Haemost*, 67(4): 478-83.

Henschen A, McDonagh J (1986). Fibrinogen, fibrin and factor XIII. In: Zwaal RFA, Hemker HC, eds. *Blood Coagulation*. Amsterdam: Elsevier Science Pub Co, 171–241.

Hill MJ (1986). Etiology and micro-environment of gastric cancer, in filipe MI, Jass JR (eds). *Gastric Carcinoma*. Edinburgh, London, Melbourne, NewYork, Churchill Livingstone.

Hiramatsu K, Mizukami Y, Momiyama M, Suzuki M, Nimi K, Nagashima T (2005). Stage IV gastric cancer patient who underwent palliative gastrectomy showing complete response to induction therapy with methotrexate plus 5-fluorouracil and secondary treatment with oral TS-1. *Gan To Kagaku Ryoho*, 32(8): 1163-6.

Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, Yu TJ (2000). Causes of venous thrombosis in fifty Chinese patients. *Am J Hematol*, 63 (2), 74-8.

Hodes R (2001). Molecular targeting of cancer: telomeres as targets. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(14): 7649-51.

Horii A, Han HJ, Shimada M, Yanagisawa A, Kato Y, Ohta H, Yasui W, Tahara E, Nakamura Y (1994). Frequent replication errors at microsatellite loci in tumors of patients with multiple primary cancers. *Cancer Res*, 54(13): 3373-5.

Iijima S, Shiba K, Kimura M, Nagai K, Iwai T (2000). Changes of alpha1-acid glycoprotein microheterogeneity in acute inflammation stages analyzed by isoelectric focusing using serum obtained postoperatively. *Electroph*, 21(4): 753-9.

Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, Mori M, Kamakura T, Minagawa S, Tateishi H, Sugimachi K (1995). Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncol*, 52(6): 483-6.

Ilhan N, Ilhan N, Ilhan Y, Akbulut H, Kucuksu M (2004). C-reactive protein, procalcitonin, interleukin-6, vascular endothelial growth factor and oxidative metabolites in diagnosis of infection and staging in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 10(8): 1115-20.

Imamura Y, Yasutake K, Yoshimura Y, Oya M, Matsushita K, Tokisue M, Ohno S, Masuda T (1990). The changes in tumor markers such as serum CEA, CA 19-9, TPA and CA 125 in the chemotherapy of patients with advanced gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 17(8): 1501-7.

Inoue T, Hashimura T, Iwamura H (2000). Multivariate analysis of prognostic analysis of prognostic determinants after surgery for renal cell carcinoma at Himeji National Hospital. *Hinyokika Kyo*, 46(4): 229-234.

Ito M, Yasui W, Nakayama H, Yokozaki H, Ito H, Tahara E (1992). Reduced levels of transforming growth factor-beta type I receptor in human gastric carcinomas. *Jpn J Cancer Res*, 83(1): 86-92.

İşbilir ŞS, Süer-Gökmen S, Çağlar T, Hatipoğlu ON, Gülen Ş (2002). Akciğer kanserinde serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinde yükselme ve bunun metastaz ile ilişkisi. *Trakya Üniversitesi Tıp fakültesi Dergisi*, 19: 75-79.

Jiang J, Xu N, Wu C, Deng H, Lu M, Li M, Xu B, Wu J, Wang R, Xu J, Nilsson-Ehle P (2006). Treatment of advanced gastric cancer by chemotherapy combined with autologous cytokine-induced killer cells. *Anticancer Res*, 26(3B): 2237-42.

Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, Liu Q, Harshman K, Tavtigian SV, Stockert E, Day RS, Johnson BE, Skolnick MH (1994). A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types. *Science*, 264(5157): 436-40.

Kaplan J, Moskowitz M (1975). Studies on the turnover of plasma membranes in cultured mammalian cells. I. Rates of synthesis and degradation of plasma membrane proteins and carbohydrates. *Biochim Biophys Acta*, 389(2): 290-305.

Kasagi N, Gomyo Y, Shirai H, Tsujitani S, Ito H (1994). Apoptotic cell death in human gastric carcinoma: analysis by terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUTP-biotin nick end labeling. *Jpn J Cancer Res*, 85(9): 939-45.

Katapodis N, Hirshaut Y, Geller N, Stock CC (1982). Lipid associated dialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res*, 42: 5270-5275.

Keighley MRB, Youngs D, Poxon V, Morris D, Muscroft TJ, Burdon DW, Barnard J, Bavin PM, Brimblecombe RW, Darkin DW (1984). Intragastic N-nitrosation is unlikely to be responsible for gastric cancer developing after operations for duodenal ulcer. *Gut*, 25: 238-245.

Kikkawa F, Shibata K, Ino K, Nomura S, Kajiyama Hi Suzuki T, Kawai M, Mizutani S (2002). Preoperative findings in non-gynecologic carcinomas metastasizing to the ovaries. *Gynecol Obstet Invest*, 54(4): 221-7.

Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR, Harley CB, West MD, Ho PL, Coviello GM, Wright WE, Weinrich SL, Shay JW (1994) Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*, 6(5193): 2011-5.

- Kitadai Y, Yasui W, Yokozaki H, Kuniyasu H, Haruma K, Kajiyama G, Tahara E (1992). The level of a transcription factor Sp1 is correlated with the expression of EGF receptor in human gastric carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun*, 189(3): 1342-8.
- Klapan I, Katic V, Vula F, Sabolovic D, Cuk V (1993). Lipid-bound sialic acid prostoglandin E and histaminin head and neck cancer. *Eur J Cancer*, 29(6): 839-845.
- Kloppel TM, Morre DJ (1980). Characteristics of transplantable tumors induced in the rat by N-2-fluorenylacamide: elevations in tissue and serum sialic acid. *J Natl Cancer Inst*, 64(6): 1401-11.
- Kodama Y, Inokuchi K, Soejima K, Matsusaka T, Okamura T (1983). Growth patterns and prognosis in early gastric carcinoma. Superficially spreading and penetrating growth types. *Cancer*, 51: 320-326.
- Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T, Kito T (1995). Incidence, diagnosis and significance of multiple gastric cancer. *Br J Surg*, 82(11): 1540-3.
- Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, Hutchinson WL, Pepys MB (1999). C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*, 99(2): 237-42.
- Komorowski RA, Caya JG (1991). Hyperplastic gastropathy. Clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol*, 15: 577-585.
- Kono S, Hiroto T (1996). Nutrition and stomach cancer. *Cancer Caus Contr*, 7: 41-55.
- Kökoğlu E, Uslu E, Uslu İ, Hatemi H, Urgancıoğlu İ (1987). Tiroid kanserlerinde serum sialik asit düzeylerinin marker olarak önemi. *İstanbul Tıp Fakültesi 9. Kurultayı Bildiriler*, 147-153.
- Krasnodebski IW (1998). Usefulness of biochemical tumor markers (CEA, CA 19-9, ferritin, and sialic acid) in diagnosis and prognosis of colonic neoplasms. *Wiad Lek*, 51: 132-141.
- Kuniyasu H, Yasui W, Kitadai Y, Yokozaki H, Ito H, Tahara E (1992). Frequent amplification of the c-met gene in scirrhus type stomach cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 189(1): 227-32.
- Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Akagi M, Akama Y, Kitahara K, Fujii K, Tahara E (1994). Frequent loss of heterozygosity of the long arm of chromosome 7 is closely associated with progression of human gastric carcinomas. *Int J Cancer*, 59(5): 597-600.



Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H, Kitadai Y, Tahara E (1993). Aberrant expression of c-met mRNA in human gastric carcinomas. *Int J Cancer*, 55(1): 72-5.

Laçin M (2001). Baş boyun epidermoid karsinomalı hastalarda ferritin, LSA,CEA, Yassı hücreli karsinoma, Antijen (SCC) ve CYFRA 21-1'in tümör markeri olarak değerinin araştırılması. Gazi Üniversitesi, KBB AD, Uzmanlık Tezi, Ankara.

Lai IR, Lee WJ, Huang MT, Lin HH (2002). Comparison of serum CA 72-4, CEA, TPA, CA 19-9 and Ca 125 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Hepatogastroenterol*, 49(46): 1157-60.

Landis SH, Murray T, Bolden S,Wingo PA(1999) Cancer statistics. *Cancer J Clin*, 49: 78-80.

Lauren P (1965). The two histologicalmain types of gastric carcinoma: Diffuse and so called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*inav, 64: 31-49.

Lauwers GY, Riddell RH (1999), Gastric epithelial dysplasia, *Gut*, 45: 784-790

Lauwers GY, Scott GV, Hendricks J (1994) Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial displasia. *Cancer*, 73: 2900-2904.

Lauwers GY, Scott GV, Karpeh MS (1995) Immunohistochemical evaluation of bcl-2 protein expression in gastric adenocarcinomas. *Cancer*, 75: 2209-2213.

Le Brun DP, Warnke RA, Cleary ML (1993) Expression of bcl-2 in fetal tissues suggests a role in morphogenesis. *Am J Pathol*, 142: 743-753.

Lechago J, Correa P (1993). Prolonged achlorhydria and gastric neoplasia. Is there a causal relationship? *Gastroenterol*, 104: 1554-1557

Lee JH, Ryu KW, Kim S, Bae JM (2004a). Preoperative plasma fibrinogen leveles in gastric cancer patients correlate with extent of tumor. *Hepatogastroenterol*, 51(60): 186-3.

Lee S, Iida M, Yao T, Shindo S, Okabe H, Fujishima M (1990). Long-term follow-up of 2529 patients reveals gastric ulcers rarely become malignant. *Dig Dis Sci*, 35: 763-768.

Lee SH, Cho WY, Kim HJ, Kim HJ, Kim YH, Chung IK, Kim HS, Park SH, Kim SJ (2004b). A new method of EMR: submucosal injection of a fibrinogen mixture. *Gastrointest Endosc*, 59(2): 220-4.

- Legouffe E, Rodriguez C, Picot MC (1998). C reactive protein serum level is valuable and simple prognostic marker in non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 31(3-4): 351-357.
- Levine PH, Stemmermann GN, Lennette ET, Hildesheim A, Shibata D, Nomura A (1995). Elevated antibody titers to Epstein-Barr virus prior to the diagnosis of Epstein-Barr associated gastric adenocarcinoma. *Int J Cancer*, 60: 642-644.
- Lileng R, Erikstein BK, Funderud S, Lilleng R, Tved K, Nesland JM (1993). CDW75 antigen expression in breast cancer. *Pathol Res Pract*, 189: 394-398.
- Lis H, Sharon N (1986). Lectins as molecules and as tools. *Ann Rev Biochem*, 55: 35-67.
- Ljunberg B, Grankvist K, Rasmuson T (1997). Serum Interleukin -6 in relation to acute-phase reactants and survival in patients with renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*, 33(11): 1794-1798.
- Lynch HT, Smyrk TC, Lanspa SJ, Jenkins JX, Lynch PM, Cavalieri J, Lynch JF (1993). Upper gastrointestinal manifestations in families with hereditary flat adenoma syndrome. *Cancer*, 71: 2709-2714.
- Maeda T, Iwasaki M, Hamaya M, Kameya S (1997). A case of primary mucinous adenocarcinoma of jejunum. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 98(11): 972-5.
- Marshall BJ, Warren JR (1984). Unidentified curved bacil in the stomach in patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1: 1311-1315.
- Massacesi C, Rocchi MB, Marcucci F, Pilone A, Galeazzi M, Bonsignori M (2003). Serum tumor markers may precede instrumental response to chemotherapy in patients with metastatic cancer. *Int J Biol Markers*, 18 (4): 295-300.
- Masuda H, Kurita Y, Fukuta K (1998). Significant prognostic factors for 5-year survival after curative resection of renal cell carcinoma. *Int J Urol*, 5(5): 418-422.
- Meada M (1984). Distribution of fibronectin and other plasma proteins in gastric cancer tissues: Investigation of mechanisms of desmoplasia of the stroma. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 85: 1454-63.
- Mealy K, Feely J, Reid I, McSweney J, Walsh T, Hennessy TP (1996). Tumour marker detection in oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 22(5): 505-7.
- Mecklin JP, Nordling S, Saario I (1988). Carcinoma of the stomach and its heredity in young patients. *Scand J Gastroenterol*, 23(3): 307-11.

- Meguro E, Kimura T, Noda Y, Matsumoto Y, Irinoda T, Hayakawa Y, Kobayashi M, Takagane A, Hioki J (2007). A case of advanced gastric cancer successfully treated with TS-1/CDDP combination chemotherapy, able to maintain CR for more than two years against multiple liver metastases. *Gan To Kagaku Ryoho*, 34(2): 249-52.
- Mendall MA, Palet P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, Camm AJ, Northfield TC (1997). Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. *Heart*, 78: 273-277.
- Mevio E, Benazzo M, Galioto P, Spriano P, Pizzala R (1989). Use of serum markers in the diagnosis and management of laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol*, 16: 90-92.
- Mevio E, Benazzo M, Galioto P, Spriano P, Pizzala R (1991). Use of serum markers in the diagnosis and management of laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 16(1): 90-2.
- Mihmanlı M, Dilege E, Demir U, Coşkun H, Eroğlu T, Uysalol MD (2004). The use of tumor markers as predictors of prognosis in gastric cancer. *Hepatogastroenterol*, 51(59): 1544-7.
- Ming SC (1986). Classification of gastric carcinoma, in Filipe MI, Jass JD (eds): *Gastric Carcinoma*. London, Churchill Livingstone.
- Mizutani S, Oyama T, Hatanaka N, Uchikoshi F, Yoshidome K, Tori M, Ueshima S, Nakahara M, Nakao K (2006). Unresectable gastric cancer with multiple liver metastases effectively treated with combined paclitaxel and doxorubicin chemotherapy. *Int J Clin Oncol*, 11(6): 471-4.
- Mold C, Gewurz H, Du Clos TW (1999). Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immunopharmacol*, 42: 23-30.
- Mori M, Mori T, Miura H, Kobayashi T, Hosowa T, Orita K, Yamazato A, Yamanaka Y (1989). Effects of gastrectomy and vagotomy on the motility of the gallbladder and Oddi's sphincter. *Nippon Heikatsukin Gakkai Zasshi*, 25(6): 275-7.
- Morson BC, Dawson IMP (1979). *Gastrointestinal Pathology*. 2nd ed, Oxford Blackwell Scientific. Oxford-London, England.
- Motoyama T, Watanabe H, Takeuchi S, Watanabe T, Gotoh S, Okazaki E (1990). Cancer antigen 125, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate determinant 19-9 in ovarian tumors. *Cancer*, 66(12): 2628-35.
- Murray RK (1993). *Harper's Biochemistry*. McGraw-Hill, Inc., USA. P738.

Nakamura K, Sakaguchi H, Enjoji M (1988). Depressed adenoma of the stomach. *Cancer*, 62: 2197-2202.

Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, Hioki K (1994). Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer*, 73(11): 2703-8

Nakano T, Chanabian AP, Shinjo M (1998). Interleukin 6 and its relationship to clinical parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer*, 77(6): 907-912

Nakatsuru S, Yanagisawa A, Ichii S, Tahara E, Kato Y, Nakamura Y, Horii A (1992). Somatic mutation of the APC gene in gastric cancer: frequent mutations in very well differentiated adenocarcinoma and signet-ring cell carcinoma. *Hum Mol Genet*, 1(8): 559-63.

Narayanan S (1999). Sialic acid as a tumor marker. *Annals Clin Lab Science*, 24: 376-84.

Neubauer A, Thiede C, Morgner A, Alpen B, Ritter M, Neubauer B, Wundisch T, Ehninger G, Stolte M, Bayerdorffer E (1997). Cure of *Helicobacter pylori* infection and duration of remission of low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1350-55.

Nguyen T, Brunson D, Crespi J, Penman BW, Wishnok JS, Tannenbaum SR (1992). DNA damage and mutations in human cells exposed to nitric oxide *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 3030-3039.

Nikiteas N, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Danilidis K, Theodoropoulos G, Kostakis A, Peros G (2005). Serum IL-6, TNF- $\alpha$  and CRP levels in colorectal cancer patients: Prognostic implications. *World J Gastroenterol*, 11: 1639-1643.

Nisellbaum JS, Simith CA, Scwartz D, Scwartz MK (1988). Comparison of Roch EIA, Hybritech EIA and Abbott EIA methods for measuring carcinoembryonic antigen. *Clin Chem*, 34(4): 761-764.

Nishimura K, Yokozaki H, Haruma K (1995). Alterations of the APC gene in carcinoma cell lines and precancerous lesions of the stomach. *Int J Oncol*, 7: 587-592.

Noda A, Ning Y, Venable SF, Pereira-Smith OM, Smith JR (1994). Cloning of senescent cell-derived inhibitors of DNA synthesis using an expression screen. *Exp Cell Res*, 211(1): 90-8.

Nomura A, Stemmerman G, Chyou MJ, Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ (1991). *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*, 325: 1132-1136.

Nozoe T, Matsumata T, Kitamura M, Sugimachi K (1998). Significance of preoperative elevation serum c-reactive protein as an indicator for prognosis in colorectal cancer. *Am J Surg*, 176(4): 335-8.

Ochiai A (1995). Genetic changes in gastric cancer and gastric precancerous lesions. *Pathol Clin Med*, 13: 107-111.

Ochiai A, Akimoto S, Kanai Y, Shibata T, Oyama T, Hirohashi S (1994). c-erbB-2 gene product associates with catenins in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 205(1): 73-8.

Offerhaus GJA, Tersmette AG, Tersmette KWF, Tytgat GN, Hoedemaeker PJ, Vandenbroucke JP (1988). Gastric, pancreatic and colorectal carcinogenesis following remote peptic ulcer surgery. Review of the literature with the emphasis on risk assessment and underlying mechanism. *Mod Pathol*, 1: 352-356.

Ohta H, Noguchi Y, Takagi K, Nishi M, Kajitani T, Kato Y (1987). Early gastric carcinoma with special reference to macroscopic classification. *Cancer*, 60: 1099-1106.

O'Kennedy R, Berns G, Moran E, Smyth H, Carroll K, Thornes RD, O'Brien A, Fennelly J, Butler M (1991). A critical analysis of the use of sialic acid determination in the diagnosis of malignancy. *Cancer Lett*, 58(1-2): 91-100.

Oohara T, Tohma H, Takezoe K, Ukawa S, Johjima Y, Asakura R, Aono G, Kurosaka H (1982). Minute gastric cancers less than 5 mm in diameter. *Cancer*, 50: 801-810.

Oremek GM, Sapoutzis N, Lorenz M (2003a). Phospholipids, tumour marker and beta-CrossLaps in diagnosis of gastric carcinoma. *Anticancer Res*, 23(2A): 859-63.

Oremek GM, Weis A, Sapoutzis N, Sauer-Eppel H (2003b). Diagnostic value of bone and tumour markers in patients with malignant diseases. *Anticancer Res*, 23: 987-90.

Özbay G, Göksel S, Uraz S (1992). Mide karsinomu intestinal metaplazi ilişkisi. *Türk Onkoloji Dergisi*, 7: 1259-1267.

Özen N (2001). Erlich asit tümörlü farelerde sialik asit ve sialidaz seviyelerine curcumin etkisinin incelenmesi. *İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul*.

Palumbo JS, Kombrinck KV, Drew AF, Grimes TS, Kiser JH, Degen JL, Bugge TH (2000). Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood*, 96: 3302-3309.

Parker SB, Eichele G, Zhang P, Rawls A, Sands AT, Bradley A, Olson EN, Harper JW, Elledge SJ (1995). p53-independent expression of p21Cip1 in muscle and other terminally differentiating cells. *Science*, 267(5200): 1024-7.

Parsonnet J, Friedman GD, Vandessteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, and Sibley RK (1991). *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 325: 1127-31.

Patel PS, Raval GN, Rawal RR, Patel GH, Balar DB, Shah PM, Patel DD (1994). Assessing benefits of combining biochemical and immunological markers in patients with lung carcinoma. *Cancer Lett*, 82(2): 129-33.

Pavey SJ, Hawson GA, Marsh NA (1999). Alterations to the fibrinolytic enzyme system in patients with non-small cell lung carcinoma. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 10: 261-7.

Pectasides D, Mylonakis A, Kostopoulou M, Papadopoulou M, Triantafillis D, Varthalitis J, Dimitriades M, Athanassiou A (1997). CEA, CA 19-9 and CA-50 in monitoring gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol*, 20(4): 348-53.

Peek R, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, Blaser MJ (1995) Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to Cag A +*Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest*, 71: 1237-1241.

Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG (2003). Serum Tumor Markers. *Am Fam Physician*, 68(6): 1075-82.

Peng CL, Lin HJ; Lee SD (1994). Serum c-erb-B2 oncoprotein in the diagnosis of gastric cancer in comparison with CA 19-9, CEA, TPA, CA 125 and AFP. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 54 (2): 82-6.

Pisters PWT, Kelsen DP, Powell SM, Teper JE. (2005). Cancer of the stomach. P 917. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *CANCER principles and practise of oncology*. 7th edition. LWW Company Philadelphia.

Plucinsky MC, Riley WM, Prorok JJ, Alhadeff JA (1986). Total and lipid-associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer*, 58(12): 2680-5.

Pönniö M, Alho H, Nikkari ST, Olsson U, Rydberg U, Sillanaukee P (1999a). Serum sialic acid in a random sample of the general population. *Clin Chem*, 45: 1842-1849.

Pönniö M, Alho H, Heinala P, Nikkari ST, Sillanaukee P (1999b). Serum and saliva levels of sialic acid elevated in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*, 23: 1060-1064.

Preston SM, Pike MC, Ross RK, Jones PA, Handerson BE (1990). Increased Cell Division as a Cause of Human Cancer. *Cancer Res*, 50: 7415-7421.

Qian HG, Shen J, Ma H, Ma HC, Su YH, Hao CY, Xing BC, Huang XF, Shou CC (2005). Preliminary study on proteomics of gastric carcinoma and its clinical significance. *World J Gastroenterol*, 11(40): 6249-53.

Quaroni A, Kirsch K, Weiser MM (1979). Synthesis of membrane glycoproteins in rat small-intestinal villus cells. Effect of colchicine on the redistribution of L-[1,5,6-<sup>3</sup>H]fucose-labelled membrane glycoproteins among Golgi, lateral basal and microvillus membranes. *Biochem J*, 182(1): 213-21.

Raval GN, Patel DD, Parekh LJ, Patel JB, Shah MH, Patel PS (2003). Evaluation of serum sialic acid, sialyltransferase and sialoproteins in oral cavity cancer. *Oral Dis*, 9(3): 119-28.

Rennie JA, Crawford GP, Ogston D (1976). Changes in protease inhibitors after acute myocardial infarction. *J Clin Pathol*, 29(7): 39-641.

Riedinger JM (2007). Prognostic value of CA125 half-life and early normalization during chemotherapy in advanced ovarian tumors: results of a multicentric French study. *Bull Cancer*, 94(3): 287-95.

Romppanen J (2003). Serum sialic acid in clinical diagnostics. Kuopio University Hospital, Department of Clinical Chemistry, Doctoral Dissertation, Helsinki, Finland.

Rood JC, Ruiz B, Fontham ET, Malcom GT, Hunter FM, Sobhan M, Johnson WD, Correa P (1994). Helicobacter pylori associated gastritis and vitamin C concentration in gastric juice. *Nutr Cancer*, 22: 65-72.

Ros-Bullon MR, Sanchez-Pedreno P, Martinez-Liarte JH (1999). Serum sialic acid in malignant melanoma patients: an ROC curve analysis. *Anticancer Res*, 19: 3619-22.

Roselli M, Mineo TC, Basili S, Mariotti S, Martini F, Bellotti A, Ambrogio V, Spila A, D'Alessandro R, Gazzaniga PP, Guadagni F, Ferroni P (2003). Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) plasma levels in nonsmall cell lung cancer: relationship with coagulation and platelet activation markers. *Thromb Haemost*, 89: 177-84.

Ross R (1997). The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1105-1125.

Ruiz B, Correa P, Fontham ET, Rood JC, Malcom GT, Torrado J, Perez A, Ramakrishnan T, Hunter FM (1994). Ascorbic acid, Helicobacter pylori and Lewis phenotype among blacks and whites in New Orleans. *Cancer Lett*, 83(1-2): 323-9.

- Sand J, Luostarinen M, Matikainen M (1997). Enteral or parenteral feeding after total gastrectomy: Prospective randomised pilot study. *Eur J Surg*, 163: 761-6.
- Schafer LW, Larson DE, Melton LJ, Higgins JA, Zinsmeister AR (1985). Risk of development of gastric carcinoma in patients with pernicious anemia. A population-based study in Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*, 60: 444-448.
- Schauer R (1982). Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids. *Adv Carb Chem Biochem*, 40: 131-234.
- Schauer R (2000). Achievements and challenges of sialic acid research. *Glycoconj J*, 17(7-9): 485-99.
- Schultz DR, Arnold PI (1990). Properties of four acute phase proteins: C-reactive protein, serum amyloid A protein, alpha 1-acid glycoprotein, and fibrinogen. *Semin Arthritis Rheum*, 20(3): 129-47.
- Schutter EM, Visser JJ, van Kamp GJ, Mensdorff-Pouilly S, van Dijk W, Hilgers J, Kenemans P (1992). The utility of lipid-associated sialic acid (LASA or LSA) as a serum marker for malignancy. A review of the literature. *Tumour Biol*, 13(3): 121-32.
- Schwartz CJ, Valente AJ, Kelley JL, Sprague EA, Edwards EH (1988). Thrombosis and development of atherosclerosis: Rokitansky revisited. *Semin Thromb Hemost*, 14: 189-195.
- Seider A, Graf N, Sitzmann FC (1992). Value of serum sialic acid determination in children. *Pediatr Padol*, 27(2): 43-6.
- Selhep H (1993). Sağlıklı insanlarda eritrosit membranı Na-K ATPaz aktivitelere ve siyalik asit düzeylerine yaşlanmanın etkisi. İÜ İstanbul Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
- Seppala R, Renlund M, Bernardini I, Tietze F. (1990) Renal handling of free sialic acid in normal humans and patients with Salla disease or renal disease. *Lab Invest*, 63(2): 197-203.
- Serrano M, Hannon GJ, Beach D (1993). A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature*, 366(6456): 704-7.
- Shamberger RJ (1984). Serum sialic acid in normal and in cancer patients. *J clin Chem Clin Biochem*, 22: 647-51.
- Shamberger RJ (1986). Evaluation of water soluble and lipid soluble sialic acid levels as tumor markers. *Anticancer Res*, 6(4): 717-20.



Shay JW, Wright WE (1984). Telomere shortening may contribute to aging and cancer: A perspective, *Mol Cell Differentiat*, 2: 1-21.

Shimada I, Shoji M, Futu-suya R, Katoh T, Kominato Y, Sakamoto T, Fujikura T (1995). Elavation of ratioof urinary N-acetyl Neoraminalactose to free sialic acid in some advanced cancer patients. *J Gastroentrol*, 30: 21-27.

Shimoyama Y, Nagafuchi A, Fujita S, Gotoh M, Takeichi M, Tsukita S, Hirohashi S (1992). Cadherin dysfunction in a human cancer cell line: possible involvement of loss of alpha-catenin expression in reduced cell-cell adhesiveness. *Cancer Res*, 52(20): 5770-4.

Sillanuake P, Pönniö M, Jaaskelainen IP (1999). Occurence of sialic acid in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Inves*, 29: 413-25.

Singer R, Levinsky H, Sagiv M, Zukerman Z, Shoenfeld A, Allalouf D (1988). Sialyl transferase in human semen. *Arch Androl*, 20(2): 147-51.

Singhal A, Hakomori S (1990). Molecular changes in a carbohydrate antigens associated with cancer. *Bioassays*, 12: 223-30.

Sipponen P, Kekki M, Siurala M (1986). Precancerous conditions, in Filipe MI, Jass (eds). *Gastric carcinoma*. Edinburgh, London, Melbourne and New York, Churchill Livingstone.

Sipponen P, Kekki M, Siurula M (1984). Age related trends of gastritis and intestinal metaplasia in gastric carcinoma patients and in controls representing the population at large. *Br J Cancer*, 49: 521-530.

Sjöblom SM, Sipponen P, Jarvinen H (1993). Gastroscopik follow-up of pernicious anemia patients. *Gut*, 34: 28-32.

Skates SJ, Horick NK, Moy JM, Minihan AM, Seiden MV, Marks JR, Sluss P, Cramer DW (2007). Pooling of case specimens to create standard serum sets for screening cancer biomarkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 16(2): 334-41.

Sobala GM, Schorah CJ, Sanderson M, Dixon MF, Tompkins DS, Godwin P, Axon AT (1989). Ascorbik acid in the human stomach. *Gastroenterol*, 97: 357-363.

Sorak M, Arsenijević S, Lukić G, Arsenijević N, Ristić P, Pavlović S, Popović S, Baskić D (2007). Relationship of serum levels of tumor markers with tissue expression of gene products in ovarian carcinoma. *J Buon*, 12(1): 99-104.

Sönmez H, Sür S, Güngör Z, Baloğlu H, Kökoğlu E (1999). Tissue and serum sialidase levels in breast cancer. *Cancer Lett*, 136: 75-78.

Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P (1985). Serum sialic acid in malignant tumors, bacterial infections, and chronic liver diseases. *J Cancer Res Clin Oncol*, 109(1): 55-9.

Stewart JF, Rubens RD, Hoare S, Bulbrook RD, Kessel D (1982). Serum sialyltransferase levels in patients with metastatic breast cancer treated by chemotherapy. *Br J Cancer*, 46: 208-12.

Stouthard JML, Levi M, Hack CE, Veenhof CH, Romijn HA, Sauerwein HP, van der Poll T (1996). Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans. *Thromb Haemost*, 76: 738-742.

Su Y, Shen J, Qian H, Ma H, Ji J, Ma H, Ma L, Zhang W, Meng L, Li Z, Wu J, Jin G, Zhang J, Shou C (2007). Diagnosis of gastric cancer using decision tree classification of mass spectral data. *Cancer Sci*, 98(1): 37-43.

Sugimoto Y, Endo K, Sakahara H, Nakajima K, Abe M, Torizuka K, Konishi I, Fujii S, Mori T (1985). Sequential measurement of serum CA 125 levels in Krukenberg's tumor. *Gan No Rinsho*, 31(15): 1893-7.

Sümbüllüoğlu K, Sümbüllüoğlu V (2002) *Biyoistatistik*, 10. Baskı Hatioğlu Yayınları, Ankara.

Sydow G (1985). A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochim Acta*, 44(11-12): 1721-3.

Szymendera JJ (1986). Clinical usefulness of three monoclonal antibody-defined tumor markers: CA 19-9, CA 50, and CA 125. *Tumour Biol*, 7: 333-42.

Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, Kinugaza S, Kotoh T, Dhar DK, Kohno H, Nagasue N (1998). Serum CEA as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J Am Coll Surg*, 187(1): 64-68.

Taguchi O, Gabazza EC, Yasui H, Kobayashi T, Yoshida M, Kobayashi H (1997). Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax*, 52: 563-5.

Tahara E (1993). Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 119(5): 265-72.

Tahara E, Kuniyasu H, Yasui W (1994a). Abnormal expression of growth factors and their receptors in stomach cancer. *Gann Monogr Can Res*, 42: 163-173.

Tahara E, Kuniyasu H, Yasui W, Yokozaki H (1994b). Gene alterations in intestinal metaplasia and gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 1: 97-102.

Tahara E, Semba S, Tahara H (1996). Molecular biological observations in gastric cancer. *Semin Oncol*, 23(3): 307-15.

Tahara H, Kuniyasu H, Yokozaki H, Yasui W, Shay JW, Ide T, Tahara E (1995). Telomerase activity in preneoplastic and neoplastic gastric and colorectal lesions. *Clin Cancer Res*, 1(11): 1245-51.

Takahashi M, Yoshida K, Kano K, Machida T, Nakamura Y, Miura Y, Miura N, Kano S (1986). Relation between fibrin/fibrinogen degradation products in malignant fluids and the fibrinolytic activity of the peritoneum. *Gan No Rinsho*, 32: 1945-9.

Takahashi T, Fujisaki M, Hirahata S, Maeda D, Tokura H, Ohyama T, Irino T (2006). A case of advanced gastric cancer with multiple liver metastases successfully treated with TS-1/low-dose CDDP/lentinan combination chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho*, 33(13): 2061-3.

Takahashi Y (2004). Gastrointestinal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*, 31(8): 1275-9.

Takashima T, Nakata B, Komoto M, Nomura S, Sawada T, Ohira M, Ishikawa T, Hirakawa K (2005). A case of gastric cancer with peritoneal recurrence which developed during adjuvant administration of TS-1 showing complete response by weekly docetaxel regimen. *Gan To Kagaku Ryoho*, 32(7): 1041-4.

Takeuchi H, Ikeuchi S, Kitagawa Y, Shimada A, Oishi T, Isobe Y, Kubochi K, Kitajima M, Matsumoto S (2006). Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Gastr and Hepatol*, 10: 1440-1746.

Taniguchi T, Kitamura M, Arai K, Iwasaki Y, Yamamoto Y, Igari A, Toi M (1997). Increase in the circulating level of hepatocyte growth factor in gastric cancer patients. *Br J Cancer*, 75(5): 673-7.

Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyomato Y, Doi K, Baba S, Uchida Y, Tsukada Y, Sugimori T (1981). A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci*, 27: 91-102.

Tannapfel A, Yasui W, Yokozaki H, Wittekind C, Tahara E (1994). Effect of hepatocyte growth factor on the expression of E- and P-cadherin in gastric carcinoma cell lines. *Virchows Arch*, 425(2): 139-44.

Tartour E, Deneux L, Mosseri V (1997). Soluble interleukin -2 receptor serum level as a predictor of locoregional control and survival for patients with head and neck carcinoma: Results multivariate prospective study. *Cancer*, 79(7): 1401-1408.

Tas F, Akyan F, Aydiner A, Yasasever A, Topuz E (2001). Measurement of serum CA 19-9 may be more valuable than CEA in prediction of recurrence in patients with gastric cancer. *Am J Clin Onc*, 24 (2): 148-149.

Terres AM, Pajares JM, OToole D, Ahern S, Kelleher D (1998). *H. Pylori* infection is associated with down regulation of E-cadherin, a molecule involved in epithelial cell adhesion and proliferation control. *J Clin Pathol*, 51(5): 410-412.

Tewarson SL, Mittal VP, Singh M, Gupta GP (1993). Serum sialic acid-an important cancer marker. *Indian J Cancer*, 30: 125-31.

Thomas P (1996). Cell surface sialic acid as a mediator of metastatic potential in colorectal cancer. *Cancer J*, 9: 1-6.

Tocchi A, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, Cianetti A, Vannini P (1998). The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA 19.9 and CA 72.4 in patients with gastric cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 124(8): 450-5.

Tohdo H, Yokozaki H, Haruma K, Kajiyama G, Tahara E (1993). p53 gene mutations in gastric adenomas. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol*, 63(3): 191-5.

Toyoshima H, Hunter T (1994). p27, a novel inhibitor of G1 cyclin-Cdk protein kinase activity is related to p21. *Cell*, 78(1): 67-74.

Traving C, Schauer R (1998). Structure, function and metabolism of sialic acids. *Cell Mol Life Sci*, 54(12): 1330-49.

Tsavaris N, Kosmas C, Kopterides P, Tsikalakis D, Skopelitis H, Sakelaridi F, Papadoniou N, Tzivras M, Balatsos V, Koufos C, Archimandritis A (2005). Retinol binding protein, acute phase reactants and *H. Pylori* infection in patients with gastric adenocarcinoma. *World J Gastroenterol*, 11: 7174-7178.

Tsavaris N, Vonorta K, Tsoutsos H, Kozatsani-Halividi D, Mylonakis N, Papagrigoriou D, Koutsiouba-Kazakou P, Kosmidis P (1993). CEA, AFP, CA 19-9 and Ca 125 in advanced colorectal cancer (ACC). *Int J Biol Markers*, 8(2): 88-93.

Tserkezoglou A, Kontou S, Hadjieleftheriou G, Apostolikas N, Vassilomanolakis M, Sikiotis K, Salamalekis E, Tseke P, Magiakos G (2006). Primary and metastatic ovarian cancer in patients with prior breast carcinoma. Pre-operative markers and treatment results *Anticancer Res*, 26(3B): 2339-44.

Tsuji M, Kawano S, Tsuji S, Nagano K, Ito T, Hayashi N, Fusamoto H, Kamada T, Tamura K (1992). Ammonia, a possible promoter in helicobacter-related gastric carcinogenesis. *Cancer Lett*, 65: 15-18.

Tsujinaka T, Kambayashi J, Kang J, Sakon M, Mori T (1988). Intraoperative management of a dysfibrinogenemic patients with gastric cancer. *Jpn J Surg*, 18: 43-6.

Tuncer İ, Topçu N, Uğraş S, Türkdoğan MK, Kotan Ç, Kösem M (2003). Vangölü havzasında gastrointestinal kanserlerin dağılımı:1002 olgunun analizi. *T Klin J Gastroenterohepatol*, 14: 161-166.

Turner GA, Skillen AW, Buamah P, Guthrie D, Welsh J, Harrison J, Kowalski A (1985). Relation between raised concentrations of fucose, sialic acid, and acute phase proteins in serum from patients with cancer: choosing suitable serum glycoprotein markers. *J Clin Pathol*, 38(5): 588-92.

Uehara K, Miyamoto Y, Izuo M, Shiozaki H, Aiba S, Matsumoto H (1985). Significance of CEA in gastric and colorectal cancer. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*, 86(4): 435-42.

Ueki M, Yokon S, Taie S, Nogaya J, Komatsu H, Ogli K (1996). Changes of urinary uric acid and serum CRP after elective surgery for gastric cancer. *Masui*, 45: 933-6.

Uslu E (1990). Diabette eritrosit membranı serum sialik asit değerlerinin önemi. İÜCerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya AD, Uzmanlık Tezi, İstanbul.

van Dalen A, Kessler AC (1996). A multicentre evaluation of tumour marker determinations using the automatic Enzymun-Test Systems ES 300 and Es 600/700. *Eur J Clin Chem Biochem*, 34(4): 377-84.

Vasen HF, Offerhaus GJ, den Hartog Jager FC, Menko FH, Nagengast FM, Griffioen G, van Hogezaand RB, Heintz AP (1990). The tumour spectrum in hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 24 kindreds in the Netherlands. *Int J Cancer*, 46(1): 31-4.

Venkatesan N, Punithavathi D, Chandrakasan G (1998). Glycoprotein composition in cyclophosphamide induced lung fibrosis. *Biochim Biophys Acta*, 1407: 125-134.

Voigtmann R, Pokorny J, Meinshausen A (1989). Evaluation and limitations of the lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer*, 64(11): 2279-83.

Von Clauss A (1957). Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur bestimmung des fibrinogen. *Acta Haematol*, 17: 237-246.

Wagner S, Beil W, Westermann J, Logan RP, Bock CT, Trautwein C, Bleck JS, Manns MP (1997). Regulation of gastric epithelial cell growth by *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol*, 113: 1836-1847.

Wakasugi T, Takeda T, Monden T, Katsumoto Y, Sakita I, Nagaoka H, Fukunaga M, Tomita N, Kobayashi T, Shiozaki H, Shimano T, Monden M (1997). Augmentation of splenic antitumor immunity by local immunotherapy in gastric cancer patients. *Biotherapy*, 10(2): 99-106.

Wang KJ, Wang RT, Zhang JZ (2004). Identification of tumor markers using two dimensional electrophoresis in gastric carcinoma. *World J Gastroenterol*, 10(15): 2179-83.

Waters PJ, Lewry E, Pennock AC (1992). Measurement of sialic acid in serum and urine: Clinical applications and limitations. *Ann Clin Bioch*, 29: 625-637.

Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O'Brien M, Bensted J (1995). The prognostic value of CEA, beta HCG, AFP, CA 125, Ca 19-9 and C-erb B-2, beta HCG immunohistochemistry in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*, 6(6): 581-7.

Webb A, Scott-Mackie P, Cunningham D, Norman A, Andreyev J, O'Brien M, Bensted J (1996). The prognostic value of serum and immunohistochemical tumor markers in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*, 32: 63-68.

Wechsel HW, Feil G, Lahme S (1999). Control of hepatic parameters in renal cell carcinoma by interleukin-6. *Anticancer Res*, 19(4A): 2577-2581.

Weinstein WM, Buch KL, Elashoff J, Reedy T, Tedesco FJ, Samloff IM, Ippoliti AF (1985). The histology of the stomach in symptomatic patients after gastric surgery. A model to assess selective patterns of gastric mucosal injury. *Scand J Gastroenterol*, 109: 77-89.

Weiss JF, Morantz RA, Bradley WP, Chretien PB (1979). Serum acute phase proteins and immunoglobulins in patients with gliomas. *Cancer Res*, 39: 542-4.

Whicher JT, Ritchie RF, Johnson AM, Baudner S, Bienvenu J, Blirup-Jensen S, Carlstrom A, Dati F, Ward AM, Svendsen PJ (1994). New international reference preparation for proteins in human serums (RPPHS). *Clin Chem*, 40(6): 934-8.

Whitehouse MV, Lilliken F (1963). Isolation and determination of neuraminic (sialic) acid, method of the biochemical analysis. Ed, Glick D, Interscience Publishers, Vol XIII, 199-220, NewYork.

Wieland A, Kerbl R, Berghold A, Schwinger W, Mann G, Urban C (2003). C –Reactive Protein as Tumor Marker in Pediatric and Adolescent Patients with Hodgkin Disease *Med Pediatr Oncol*, 41(1): 21-5.

- Wojtukiewicz MZ, Rucinska M, Kloczko J, Dib A, Galar M (1998). Profiles of plasma serpins in patients with advanced malignant melanoma, gastric cancer and breast cancer. *Haemostasis*, 28 (1): 7-13.
- Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Jaromin J, Kloczko J, Bielawiec M, Matuszewska EA (1996). Immunohistochemical demonstration of fibrin II in gastric cancer tissue. *Pol J Pharmacol*, 48(2): 229-32.
- Wood GM, Bates C, Brown RC, Losowsky MS (1983). Intramucosal carcinoma of the gastric antrum complicating Menetrier's disease. *J Clin Pathol*, 36: 1071-1075.
- Wu CW, Wang SR, Chao MF, Wu TC, Lui VY, P'eng FK, Chi CW (1996). Serum IL-6 levels reflect disease status of gastric cancer. *Am J Gastroenterol*, 91: 1417-22.
- Wu S, Zheng D, Lin Q (2000). Clinical study on hemorrheologic changes for metastatic state of gastric cancer and its relationship with syndrome-type in traditional Chinese medicine. *Zhongguo Zhong*, 20(8): 583-5.
- Xu ZX, Ambe K, Enjoji (1991). Depressed adenoma of the stomach revisited: histologic, histochemical and immunohistochemical profiles. *Cancer*, 67: 2382-2389.
- Yamamoto M, Baba H, Kakeji Y, Endo K, Ikeda Y, Toh Y, Kohnoe S, Okamura T, Maehara Y (2004). Prognostic significance of tumor markers in peritoneal lavage in advanced gastric cancer. *Oncology*, 67(1): 19-26.
- Yamamura T (1984). Hematological disorders in patients with gastric cancer. *Nippon Geka Gakkai Nasshi*, 85: 675-85.
- Yamao T, Kai S, Kazami A, Koizami K, Handa T, Takemoto N, Maruyama M (1999). Tumor markers CEA, CA 19-9 and Ca 125 in monitoring of systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 29(11): 525-6.
- Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H (2005). Hyperfibrinogenemia is a Useful Predictor for Lymphatic Metastasis in Human Gastric Cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 35(10): 595-600.
- Yanagihara K, Tsumuraya M (1992). Transforming growth factor beta 1 induces apoptotic cell death in cultured human gastric carcinoma cells. *Cancer Res*, 52(14): 4042-5.
- Yang SM, Fang DC, Luo YH, Lu R, Battle PD, Liu WW (2001). Alterations of telomerase activity and terminal restriction fragment in gastric cancer and its premalignant lesions. *J Gastroenterol Hepatol*, 16(8): 876-882.

Yasasever V (1998). Sindirim sistemi kanserlerinde tümör belirleyiciler. In: Topuz E, Akyan F, Demir C. Sindirim Sistemi kanserleri. 1. baskı. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları. Sayfa: 40.

Yasui W, Kuniyasu H, Akama Y (1995). Expression of E-cadherin, alfa and beta catenins in human gastric carcinomas: Correlation with histology and tumor progression. *Oncol Rep*, 2: 111-117.

Yedema CA, Kenemans P, Wobbes T, Thomas CM, Bon GG, Mulder C, Voorhorst FJ, Verstraeten AA, Van Kamp GJ, Hilgers J (1992). Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol*, 13 (1-2): 18-26.

Yogeeswaran G (1983). Cell surface glycolipids and glycoproteins in malignant transformation. *Adv Cancer Res*, 38: 289-350.

Yogeeswaran G, Salk PL (1981). Metastatic potential is positively correlated with xcell surface sialylation of cultured murine tumor cell lines. *Science*, 212: 1514-1516.

Yogeeswaran G, Sebastian H, Stein BS (1979). Cell surface sialylation of glycoproteins and glycosphingolipids in cultured metastatic variant RNA-virus transformed non-producer BALB/c 3T3 cell lines. *Int J Cancer*, 24: 193-202.

Yokoyama K, Tazawa Y, Suzuki I, Aoki Y, Shiramatsu K, Kobayashi J, Morishima Y, Kobayashi N, Toyuda Y, Fukada T, Horiguchi K, Yamamoto K, Nakano M, Miyazaki M (2005). A case of non-curatively resected scirrhous gastric cancer successfully treated over 2 years with weekly administration of paclitaxel. *Gan To Kagaku Ryoho*, 32(3): 385-7.

Zaloudik J, Lauerova L, Janakova L (1999). Significance of pretreatment immunological parameters in colorectal cancer patients with unresectable metastases to the liver. *Hepatogastroenterol*, 46: 220-227.

Zeller CB, Marchase RB (1992). Gangliosides as modulators of cell function. *Am J Physiol*, 262: 1341-55.



## ÖZGEÇMİŞ

Ayşegül Çebi; Samsun'da 28.01.1977 tarihinde doğdu. İlk ve orta öğrenimini Samsun'da tamamladıktan sonra, 19 Mayıs Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü'nden 1998 yılında mezun oldu. 1999 yılında 19 Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Moleküler Biyoloji ABD'da Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı ve 2002 yılında yüksek lisansını tamamladı. 2003 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ABD'da Okutman olarak göreve başladı. Aynı yıl Yüzüncü Yıl Üniversitesi Veteriner Fakültesi Biyokimya ABD'da doktora eğitimine başladı.