

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLİ
HASTALARDA KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİMİ
SIKLIĞI**

DR. HAMDİ TANER TURGUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ertuğrul ERTAŞ

DÜZCE-2007

T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANA BİLİM DALI

**GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLİ
HASTALARDA KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİMİ
SIKLIĞI**

DR. HAMDİ TANER TURGUT

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Ertuğrul ERTAŞ

DÜZCE-2007

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince tüm bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşarak eğitimime büyük katkıları olan, ömür boyu örnek alacağım, her zaman saygı duyduğum Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı ve aynı zamanda tez hocam Prof. Dr. Ertuğrul ERTAŞ başta olmak üzere, bizler için büyük özveride bulunarak iyi bir cerrah olmamız için emeklerini esirgemeyen Prof. Dr. Emin GÜRLEYİK, Prof. Dr. Metin AYDIN, Doç. Dr. Ömer GÜNAL, Doç. Dr. Mevlüt PEHLİVAN, Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN ve her türlü sıkıntımızı rahatça paylaşabildiğimiz Op. Dr. Mehmet YAŐAR'a, tezimin hazırlanması aşamasında bana sonsuz destek veren Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Zekeriya İLÇE ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Fatma SILAN'a,

Eđitimimizin eksiksiz olması için bizlere yardımcı olan rotasyon yaptığım bölümlerin değerli Anabilim Dalı Başkanlarına ve öğretim üyelerine,

Okul hayatıma baŐladığım andan Őu ana kadar eğitim ve öğretimimde emeği geçmiş tüm öğretmenlerime,

Çalışma ortamında saygı ve sevgi çerçevesinde beraber çalıştığım ve kardeş olarak gördüğüm değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ahmet ZENGİN, Dr. Arif ASLANER, Dr. Orhan BAT ve kısa sürede olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum Dr. Banu ÇERÇİ, Dr. Ali Kemal TAŐKIN ve Dr. Sami DOĐAN'a

Ekip çalışması içinde yer alan ve hastalarımızın tedavi ve takibi sırasında bizlere yardımcı olan servis sorumlusu Hem. Hacer AK nezdinde tüm hemŐire arkadaşlarım ile personelimize,

Hayatta her zaman bana destek olan, bir ömür sürecek zorlu tıp eğitimimi anlayıŐ ve sabırla karŐılayan anneme, babama ve hayat arkadaşım, eŐim Hale TURGUT'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	2
2.1 Kardeş Kromatid Değişimi	2
2.2 Gastrointestinal Sistem Kanseri	3
3-GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1 Hasta Seçimi	12
3.2 Labotaruvar İncelemeleri	12
4-SONUÇLAR	17
5-TARTIŞMA	23
6-ÖZET	26
7-İNGİLİZCE ÖZET	27
8-KAYNAKLAR	28

SİMGE VE KISALTMALAR

AFP	Alfa fetoprotein
BrDU	BromodeoxyUridin
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CA	Karsinojenik Antijen
CEA	Karsinoembriyojenik Antijen
DNA	Deoksiribonükleik Asit
EGF	Epitelyal Büyüme Faktörü
FAP	Familyal Adenomatöz Polipozis
GİS	Gastrointestinal Sistem
HNPCC	Hereditör non-polipozis Kolorektal Kanser
KKD	Kardeş Kromatid değişimi
MRG	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTI	Mitotik İndeks
RPI	Replikasyon İndeksi

1-GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu genetik bir hastalık olarak kabul edilmekte ve dünyadaki ölümlerin %20'sinden fazlasını oluşturduğu bilinmektedir (1). Gastrointestinal sistem kanserleri ise kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde, erkeklerde akciğer, kadınlarda akciğer ve meme kanserlerinden sonra yer almaktadır (2). Bu hastalığın ortaya çıkmasında kimyasal, fiziksel, viral ve kromozomal düzensizlikler gibi birçok faktör rol oynamaktadır (1).

Kanser genetiği konusunda sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik gibi yöntemlerle yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Sitogenetik olarak yapılan çalışmaların başında duyarlı bir yöntem olan kardeş kromatid değişimi (KKD) analiz yöntemi kullanılmaktadır. Deoksiribonükleik Asit (DNA) hasarının ve indüklenmiş DNA tamirinin gösterilmesinde duyarlı ve kısa zamanda sonuç veren bir yöntem olarak kullanılmaktadır (1,3,4,5).

Son yıllarda sağlıklı ve hasta kişilerde KKD sıklığı ile ilgili çalışmalar yapılmış ve periferik lenfositlerde saptanan bu spontan değişimin sıklığındaki artış kromozomal instabilite sendromlarında (örneğin Bloom sendromu), oral submukoz fibroz, multipl skleroz ve serviks kanserleri, malign melanom, akut lösemiler, malign mezotelyoma ile meme kanseri gibi malign hastalıklarda gösterilmiştir (6,7,8,9,10,11,12,13,14).

Çalışmamızda, gastrointestinal kanser tanısı histolojik olarak konmuş ve KKD'yi etkilediği bilinen kemoterapi veya radyoterapi görmemiş hastalardaki KKD sıklığı ile, hastanın birinci derecede yakın akrabaları ve sağlıklı kontrol grubundaki KKD sıklığının karşılaştırılması amaçlandı.

2-GENEL BİLGİLER

2.1-KARDEŞ KROMATİD DEĞİŞİMİ

Kardeş kromatid değişimi kromozom morfolojisi değişmeksizin, kardeş kromatidler arasında, özdeş segmentlerin simetrik genetik materyal alışverişi sonucu kromatidlerin karşılıklı farklı boyanması olarak tanımlanmaktadır. KKD ilk kez 1957 yılında J. H. Taylor tarafından trityum işaretli bitki kromozomlarının (*Vicia faba* ve *Bellenalia romana*) otoradyografik çalışmalarında tanımlanmıştır (15,16,17,18,19,20,21). 1972 yılında Zakharov ve Egolina, birinci ve ikinci mitotik döngüde, BromodeoxyUridin (BrDU) varlığında spiralizasyon gecikmesine bağlı olarak kardeş kromatidleri arasında değişim içeren pek çok kromozom göstermişlerdir (22,23). KKD alanında çalışan diğer bir araştırmacı olan Latt(1973) insan hücreleri ile çalışıp hazırladığı preparatları bir floresan boya olan bisbenzimidazol (Hoechst 33258) kullanarak boyamış ve preparatlarda KKD rezolüsyonunun daha da arttığını göstererek insan kromozomları için floresan tekniğini tanımlamıştır (22,24,25,26,27).

Mutajen ve karsinogenler kromozom kırığına yol açmayacak konsantrasyonlarda bile KKD sıklığında önemli artışa yol açabilirler. Mutajen ve karsinogen madde aktivitesinin ve kromozomlara olan etkilerinin belirlenmesinde, bazı kalıtsal hastalıkların teşhisinde çok duyarlı olan KKD testi birçok ökaryotik hücrede kullanılmaktadır. Günümüzde KKD'nin incelenmesi için en fazla tercih edilen hücreler lenfositlerdir. Çünkü lenfositler kolayca elde edilebilir, spontan kromozom hatalarını son derece az içerir ve KKD başarıyla gösterilebilir (3,4,5).

KKD oluşumu moleküler düzeyde tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak KKD'nin her kromatid için belli eş bölgelerde olduğu kabul edilen DNA dizilerini içerdiği düşünülmektedir (28, 29). BrdU kullanımı sonucu kardeş kromatidlerden birisi koyu sentromerle, bağlı olduğu diğer sentromer ise açık renk boyanır. Kromatidlerin farklı boyanması kırık ve parça değişimlerinin gözlenmesine imkan tanır. KKD'leri aynı kromatid üzerinde sınırları belirgin zıt boyalı bölgeler halinde görünür. Genelde KKD'lerinin dağılımı kromozom uzunluğunun bir sonucu olarak ortaya çıkar, uzun kromozomlarda daha fazla değişim görülür.

Günümüzde KKD incelemeleri için, BrdU ile kültür tekniği kullanılmaktadır. Radyoaktif madde kullanılmadığı ve daha pratik olduğu için otoradyografiye tercih edilmektedir. BrdU timidinin bir baz analogudur. BrdU bulunan ortamda hücre bu maddeyi DNA'sına katmaktadır. BrdU eklemenin avantajı, Hoechst 33258 boyasının BrdU içeren zincire bağlandığında daha az floresan vererek kromatidlerin soluk renkte görünmesini sağlamasıdır. Mikroskopta floresan yoğun ve mavi yeşil bir renk halinde görülür fakat çabuk solar. BrdU'nun kendisi de KKD'ne yol açtığından hücre kültürüne eklenecek konsantrasyon sonuçları etkilemeyecek kadar küçük ama kromatidleri ayırt edebilecek kadar yüksek olmalıdır. BrdU içeren hücreler ışığa hassas hale geldiğinden kültürler ışıktan korunmalıdır (30).

2.2 GASTROİNTESTİNAL SİSTEM KANSERLERİ

Kanser, tüm dünyada kalp hastalıklarından hemen sonra gelen ölüm sebebini oluşturmaktadır. Gastrointestinal sistem kanserleri ise kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde, erkeklerde akciğer, kadınlarda akciğer ve meme kanserlerinden sonra yer almaktadır (2). Üst gastrointestinal sistem (GİS) kanserleri dünyada ve ülkemizde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerindedir. Tüm kanser ölümlerinin %20'si gastrointestinal kanserlerle oluşmaktadır (31). Kolorektal kanserler, ABD'de genel populasyonda 27-34/100000 görülme oranı, %4 gibi yüksek bir oranda 70 yaşa kadar kolorektal kansere yakalanma riski ve tüm GİS malignensileri arasında %60 görülme sıklığı ile birinci sırayı almaktadır (32,33). Tüm GİS malignensilerinin yaklaşık olarak %10'unu oluşturduğu bildirilen mide kanseri 3. sıklıkta bulunmaktadır (33,34). Özefagus kanserinin ise tüm dünyada değişik bölgelerde değişik oranlarda (85/100.000' den 500/100.000) görüldüğü bildirilmektedir (35). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) görülen tüm kanserlerin %1'ini özefagus kanserleri oluştururken yine kanser nedeni ile ortaya çıkan ölümlerin de %1.8'ini özefagus kanserleri oluşturmaktadır (36). Özefagus kanserlerinin tüm GİS kanserlerinin %4.5'ini oluşturduğu bildirilmektedir (37). Tüm bu bulgular American Cancer Society tarafından 2007 yılı için öngörülen oranlarla uyum göstermektedir (38).

2.2.1-Özefagus Kanseri

Özefagus kanseri geç belirti veren, özefagus boyunca hızla yayılan, hastaların hekime geç başvurduğu, çoğunluğu inkürabl dönemde teşhis edilen bir hastalıktır. Cerrahi tedaviyi takiben yaklaşık olarak %12 ile 22 arasında 5 yıl sürvi bildirilmektedir (39,40). Hastalığın sık görüldüğü ülkelerde taramalar sonucunda erken evrede tanı konulan olgulara uygulanan küratif lenfadenektomili operasyonlarda sürvinin uzadığı görülmüştür (41).

İnsidans

Özefagus kanserinin görülme sıklığı coğrafi olarak büyük değişiklikler gösterir. Kuzeydoğu Çinden ortadoğuya uzanan kanser kuşağında insidansı dünyanın diğer bölgelerinden çok yüksektir. Batı ülkelerinde 100.000’de 20 civarında insidans uzak doğuda 100.000’de 100 civarındadır. Çin’in Honan eyaletinde 10.000’de 160 olan insidans, Kazakistan’ın Guriev bölgesinde 100.000’de 540’dır (42,43). Ülkemizde Doğu Anadolu’da daha sık görülür. Sık görüldüğü bölgelerde en sık squamöz hücreli kanser görülürken, batı ülkelerinde adenokarsinom oranı artmaktadır.

Etyoloji

Hastalığın insidansındaki bölgesel farklılıklarda lokal çevresel ve gıdasal karsinojenler rol oynar. Skuamöz hücreli kanserin etyolojisinde: fazla miktarda tütün ve alkol kullanımı, N-nitrosaminler, çinko ve molibden gibi mineral eksiklikleri, akalazya, avuç içinin ve ayak tabanının hiperkeratozisi ile karakterize olan tylosis, kostik darlıklar, çöliak hastalığı, Plummer-Winson sendromu ve insan papilloma virüsüdür. Skuamöz hücreli kanser sosyoekonomik düzeyi düşük kesimde daha sık görülür. Özefagus adenokarsinomunun risk faktörleri gastroözofageal reflü ve Barrett özefagusu varlığıdır. Barrett özefaguslu olgularda kanser riski normal popülasyona oranla 30-40 kez artmıştır. 1 yıl sonunda 100 Barrett özefaguslu hastalardan 1 tanesinde kanser gelişir (42,43).

Evrelendirme

Özefagus kanserinin evrelendirilmesi tedavi planlanmasında önemlidir. Bilgisayarlı tomografi (BT), magnetik rezonans görüntüleme (MRG), endosonografi, mediastinoskopi, torakoskopi ve laparoskopik yöntemlere rağmen intraoperatif değerlendirmeden önceki evrelendirme kesin değildir. Bu rağmen ameliyat öncesi dünyada yaygın olarak kullanılan TNM evreleme sistemidir (Tablo 1)(44). TNM sınıflandırmasına göre; T invazyon derinliğini gösterir, N bölgesel lenf bezlerinin durumunu gösterir. Bölgesel lenf bezleri primer tümörün bölgesindeki lenf bezleridir, M ile uzak yayılma belirtilir.

Primer Tümör

- TX Primer tümörün değerlendirilememesi
- T0 Primer tümörün belirtisi yok
- TİS Karsinoma in situ
- T1 Lamina propria veya submukozaya invaze tümör
- T2Muskularis propriaya invaze tümör
- T3 Adventisyaya invaze tümör
- T4 Komşu yapılara invaze tümör

Bölgesel Lenf Bezleri

- NX Bölgesel nodların değerlendirilememesi
- N0 Bölgesel lenf bezi metastazı olmaması
- N1 Bölgesel lenf bezi metastazı

Uzak Metastaz

- M0 Uzak metastaz yok
- M1 Uzak metastaz

Tablo-1 Özefagus Kanseri için TNM sınıflaması

Günümüzde kullanılan Kansere Karşı Uluslararası Birliğin (UICC) 1988 yılındaki evrelendirmesine göre özefagus kanseri, bölgesel nodal ve uzak metastaz yokluğunda tümör in situ iken Evre 0, tümör lamina propria veya submukozayı invaze ettiğinde Evre I, tümör muskularis propria ve adventisyayı invaze ettiğinde Evre IIA, sadece bölgesel lenf bezlerinde metastaz olduğunda, muskularis propriayı invaze edecek derinlikte olan tümörler (T 1,2) Evre IIB, Adventisyayı invaze eden bölgesel lenf bezlerinde metastazı olan tümörler ile komşu yapılara invaze olan tümörler Evre III, Uzak metastazı olan tümörler Evre IV olarak değerlendirilmektedir (Tablo 2)(42).

Tablo-2 Özefagus kanserinin TNM evrelendirmesi

Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre IIA	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Evre IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Evre III	T4	Herhangi bir N	M0
Evre IV	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

UICC'nin evreleme sistemi hastanın takip ve tedavisi sırasında değişik dönemlerde uygulanabilir ;

1. *Klinik evrelendirme (cTNM)*: Tedavi öncesi yapılan evrelendirmedir. Tanı metodları ile yapılan bu evrelendirmeye biopsi materyalinin histopatolojik değerlendirilmesi de ilave edilmelidir.

2. *Patolojik evrelendirme (pTNM)*: Rezeksiyon sırasında lenfatik drenaj sistemindeki tüm lenf bezi istasyonlarındaki lenf bezlerinin belirlenerek rezeke edilmesi ile özofajektomi sırasında elde edilir.

3. *Tedavi sonrası evrelendirme (rTNM)*: Operasyon sonrası belirlenen evrelendirmedir.

4. *Postmortem evrelendirme (pTNM)*: Otopside yapılan evrelendirmedir.

Tedavi öncesi evrelendirmede bir yanılma payı mevcuttur, bu nedenle her olguda operasyondaki evrelendirmeden sonra kesin davranış şekli belirlenmelidir (44) .

2.2.2-Mide Kanseri

Mide kanserleri halen önemli bir sağlık problemi ve cerrahi sorun olarak karşımıza çıkmaya devam etmektedir. Longmire tarafından, 1930'dan beri Amerika Birleşik Devletler'de mide kanseri insidansında hızlı bir düşüş başladığı ve 1984'ten beri de mide kanserine bağlı ölümlerin bir plato oluşturduğu bildirilmiştir (45). Mide kanserlerinin ülkemizdeki durumuna bakılırsa; 1995 yılında yapılmış bir çalışmada Türkiye'de erkek ve

kadınlarda kanser vakalarının görüldüğü organa göre dağılımı incelendiğinde mide kanserlerinin ikinci sırada olduğu görülmektedir (46).

İnsidans ve Epidemiyoloji

Mide kanseri insidansı ülkeler arasında değişiklik göstermektedir. Japonlarda hastalık epidemik boyutlardadır ve görülme sıklığı 70/100.000'dir. 75 yaş sınırında bu oran %11 seviyelerine çıkmaktadır. Buna karşılık Uganda gibi bazı Orta Afrika ülkelerinde belirgin olarak düşüktür. Birleşik Devletler'de yaşa bağlı olarak, hastalıktan ölüm oranları, 100.000 erkekte; 1935'te 28, 1967'de 9.7 ve 1986'da 8.2 olarak saptanmıştır. Bu düşüş, ırk ve cinsiyet farkı göstermediği gibi, erken tanı, daha iyi tedavi ve tanı imkanlarındaki gelişmelerden bağımsız olarak gerçekleşmiştir. Birçok ülkede hastalık insidansı düşmekle birlikte Polonya'da ve Japon erkeklerinde hastalık insidansı azalmamıştır. Mide kanseri yaş ile sıkı ilişkilidir. Sıklıkla 5. ve 7. dekatlar arasında ve düşük sosyoekonomik gruplarda ortaya çıkar. Hastalığın insidansının yüksek olduğu ülkelerde hastalık daha erken yaşlarda pik yapar ve daha düşük risk alanlarında da görülür. Genel olarak erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (47,48,49).

Etyoloji

Hastalığın ailevi olduğuna dair deliller vardır, ancak hastaların yalnızca %4'ünde aile öyküsü vardır. 1953'te Aird, A kan grubu ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. A grubunda, 0 grubu hastalara göre relatif risk 1-2 kat daha fazladır. Hastalığın etyolojisinde birçok gıda maddesi rol oynayabileceği, özellikle süt, hayvansal protein ve vitaminlerden fakir, nişastadan zengin düşük kaliteli diyetler, ileri derecede tuzlu salamuralar, tütsülenmiş et ve balıklar hastalık oluşumundan sorumlu tutulmuştur. Tütsülenmiş etlerin içerdiği benzopiren ve polisiklik hidrokarbonların karsinojen olduğu gösterilmiştir (47). Yüksek protein diyetleri ile gıda koruyucu olarak veya su ile alınan nitrat ve nitritler, gastrointestinal bakteriler ile nitrozaminlere dönüştürülür. Atrofik gastrit ve buna eşlik eden aklorhidri de nitrozamin oluşumuna zemin hazırlar (50,51). Oluşan bu nitrosaminlerin de mide mukozası için karsinojenik olduğu gösterilmiştir (52). Ayrıca sigara içimi, içilen sudaki çinko ve kurşun ile atmosferdeki talk ve asbestoz da hastalığın etyolojisinde rol oynamaktadır (47,53). Yakın zamanda mide kanserinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonu ile birlikte görüldüğü saptanmıştır (54,55). Bu etkinin EGF (epitelyal growth factor) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. İntestinal tip mide kanser ile *H.pylori* enfeksiyonu arasındaki ilişkinin daha güçlü olduğunu savunulmaktadır. Kronik atrofik gastrit de mide kanseri için predispozandır. Kronik atrofik gastritte mukozadaki glandüler morfoloji parsiyel veya komplet olarak ortadan kalkar ve yerini bağ dokusu alır. İntestinal metaplazide midede glandüler mukozanın yerini

barsak mukozasına benzer bir mukoza alır. Mide mukozasının intestinal metaplazisi mide kanseri ile sıklıkla birlikte, epidemiyolojik çalışmalarda mide kanseri insidansının yüksek olduğu popülasyonlarda, intestinal metaplazi insidansının da yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak, mukozal atrofi ve intestinal metaplaziler çok yaygın fenomenlerdir, insidansları yaşla birlikte artar ve özellikle yaşlı popülasyonda sık görülür. İntestinal tip mide kanserler; mide mukozasının bir dizi mutasyonu ile oluşmaktadır ve histopatolojik değişiklikler daha hayatın ilk dekadında başlamaktadır. İlk lezyon atrofik gastrittir, bunu mukozanın ilerleyici intestinal metaplazisi, daha sonra displazi ve sonuçta da kanser basamakları izler. Tubulovillöz ya da villöz yapıdaki adenomatöz polipler de premaligndir. Malign değişiklik sıklığı poliplerin büyüklüğü ve çokluğu ile doğru orantılıdır, sıklıkla 2 cm'den büyük poliplerde risk yüksektir. Mide kanseri için çıkarılmış dokuların %34'ünde adenomatöz polipler, çıkartılan poliplerin %20'sinde ise ciddi displazi ile beraber insitu karsinom saptanmaktadır. Benign peptik ülser nedeniyle yapılan ameliyattan sonra da kalan midede kanser geliştiği bildirilmiştir. Bu kanserlere 'Güçük Kanseri' de denir, çünkü bu kanserler Billroth I ve II gastrektomilerden sonra daha sık gelişirler. Ameliyattan sonra geçen süreye bağlı olarak risk artar, 25 yıl sonra olgularda riskin 6 kat arttığı saptanmıştır. Genel olarak, gastrektomilerden sonra uzun dönemlerde mide kanseri gelişme riski yaklaşık %3-10 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Menetrier hastalığında da mide kanseri riskinin arttığı bildirilmektedir (47).

Evrelendirme

Tüm neoplazilerde olduğu gibi mide kanserleri içinde üniform nitelikte ve tedavi sonuçlarını karşılaştırmaya müsait bir evrelendirme sistemi gereklidir. Bu amaçla en sık TNM sınıflandırması kullanılmaktadır (Tablo 4)(56,57,58).

Tablo-4 Mide kanserinde TNM sınıflaması ve evrelendirme

Primer	Tümör
T _{is}	Karsinoma İn Situ
T ₁	Lamina Propria veya submukoza invazyonu
T ₂	Muskularis Propria invazyonu
T ₃	Serozaya yayılan komşu organları tutmayan tümör
T ₄	Komşu yapıların invazyonu

Bölgesel	Lenf	Nodu	Metastazı
N ₀		Yok	
N ₁		Primer tümörün kenarına 3 cm uzaklıktaki perigastrik lenf nodları metastazı	
N ₂		Primer tümör kenarına 3 cm'den uzak perigastrik lenf nodlarıyla beraber sol gastrik, kommon hepatik, splenik veya çölyak arter lenf nodlarına metastaz	

Uzak	Metastaz
M ₀	Uzak metastaz yok
M ₁	Uzak metastaz var

Evre	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
1	T ₁	N _{0-N1}	M ₀
	T ₂	N ₀	M ₀
2	T ₁	N ₂	M ₀
	T ₂	N ₁	M ₀
	T ₃	N ₀	M ₀
3	T ₂	N ₂	M ₀
	T ₃	N _{1-N2}	M ₀
	T ₄	N _{0-N1}	M ₀
4	T ₄	N ₂	M ₀
	T ₁₋₄	N ₁₋₂	M ₁

2.2.3-Kolorektal Kanser

Kolorektal kanserler, erkeklerde akciğer ve prostat, kadınlarda ise akciğer ve meme kanserinden sonra en sık görülen kanserlerdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2007 yılında yeni 153.000 kolorektal kanser olgusu saptanacağı ve yaklaşık 52.000 kişinin bu hastalık nedeniyle öleceği tahmin edilmektedir (38).

Etyoloji

1. *Coğrafya:* Hastalığın dünyadaki dağılımı bölgeler arasında farklılıklar gösterir. Kuzey Amerika ve Yeni Zelanda'da sıkken, Afrika ve Orta Amerika'da daha az görülür (59).

2. *Yaş:* Kolorektal kanser görülme sıklığı 40 yaşından itibaren artar. ABD'de 93-95 yılları arasında yapılan bir taramada 40 yaş altındaki hastalarda kolorektal kanser görülme oranı %0.05-0.06 iken aynı oran 40-60 yaş arası %0.6-0.8 ve 60-80 yaş arasında %3-4 olarak bulunmuştur (60).

3. *Aile hikayesi ve genetik:* Ailede kolorektal kanser bulunması bir diğer risk faktörüdür. Birinci derece bir akrabada kolorektal kanser bulunmasıyla risk 1.7 kat artarken, ikiden fazla kolorektal kanser bulunduğu risk 2.7 kat ve 45 yaş altı akrabalarda kolorektal kanser varlığında 5.3 kat artar (61). Kolorektal kanser gelişme riski familial adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC)'de yüksektir (62). HNPCC'de kolorektal kanserli hastanın en az üç akrabasında da kolorektal kanser vardır ve bu hastaların en az biri 50 yaş altında olup en az biri birinci derece akrabadır ve bu durum en az iki nesilden beri devam etmektedir (Amsterdam Kriterleri)(63). HNPCC'nin FAP'den farkı polipler yoktur ya da çok azdır. %20 senkron, %35 metakron tümör vardır.

4. Şişmanlık, yağdan zengin ve posalı yiyeceklerden fakir beslenme bilinen risk faktörleridir (64,65).

5. Kolorektal kanserle ilişkili diğer durumlar:

- Adenomatöz polipler başta olmak üzere, hamartomatöz ve juvenil polipozis sendromlarında da kolorektal kanser riski artar (66,67).
- Kolorektal kanser saptanan hastalarda senkron veya metakron lezyon gelişme riski yüksektir.
- İnflamatuar barsak hastalıklarında kolorektal kanser insidansı artar (68,69).
- Meme, over ve uterus kanserlerinde kolorektal kanser gelişme riski iki kat artmıştır (70).
- Üreterosigmoidostomi ve pelvik radyasyon uygulanması risk faktörleri arasındadır (71,72).

- Kolorektal kanserlerin %75'i ise hiçbir risk faktörü bulunmayan sporadik kanser olgularından oluşur (73).

Evrelendirme

Evrelemede amaç; hastalığın yayılım derecesini saptamak bu şekilde tedavinin planlanması ve prognoz açısından tahminde bulunabilmektir. Bu amaçla en sık kullanılan sistemler TNM ve Dukes sistemleridir (74).

Dukes Evrelendirmesi

Evre A	Yayılım sadece mukozada
Evre B	Tüm duvar tutulumu mevcut, lenf ganglionu yok
Evre C	Tüm duvar tutulumu mevcut, lenf ganglionu var
Evre D	Uzak metastaz var

TNM Klinik Sınıflaması

T- Primer tümör

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor.
T0	Primer tümör yok.
Tis	Carcinoma in situ.
T1	Tümör submukozaya yayılmış.
T2	Tümör muscularis propria'ya yayılmış.
T3	Tümör subserozaya veya peritonla kaplı olmayan perikolik veya perirektal dokulara geçmiş.
T4	Tümör visseral peritonu (seroza) geçmiş ve komşuluk yolu ile diğer organları tutmuş.

N- Regional lenf nodulleri

Nx	Regional lenf nodulleri değerlendirilemiyor.
N0	Regional lenf nodullerine yayılım yok.
N1	1 -3 perirektal veya perikolik lenf nodulünde metastaz var.
N2	4 veya daha fazla pararektal veya perikolik lenf nodulünde metastaz var.
N3	Vasküler yapılar boyunca herhangi bir lenf nodulünde metastaz var.

M- Uzak metastaz

Mx	Uzak metastaz varlığı değerlendirilemiyor.
M0	Uzak metastaz yok.
M1	Uzak metastaz var.

3-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1- HASTA SEÇİMİ

Çalışma Mayıs 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında, Düzce Üniversitesi Etik Kurulundan izin alındıktan sonra histolojik olarak gastrointestinal sistem kanseri tanısı konulan ve/veya tedavi edilen 22 hastada yapılmıştır. Her hasta çalışma hakkında bilgilendirilerek, onamları alındı. Bu 22 hastanın 15 tanesinden (2 özefagus, 6 mide, 6 kolon ve 1 rektum kanseri) periferik lenfosit kültürü elde edilebildiği için bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, sigara içme ve alkol kullanma durumları ve tümör markerları(Alfa fetoprotein-AFP, Karsinoembriyjenik antijen-CEA, Karsinojenik antijen(CA)125, CA19-9, CA15-3) kayıt altına alındı. Çalışmaya dahil edilen 15 hastanın 1. derece yakınlarından da bilgilendirilmiş onam sonrası kan alınarak periferik lenfosit kültürü elde edilmeye çalışıldı. Hasta yakını grubunda 13 kültürde üreme elde edilebildi. Hasta yaş, cinsiyet ve sigara-alkol kullanım oranlarına uygun olmak şartıyla 15 sağlıklı gönüllüden onam alındıktan sonra kontrol grubu oluşturuldu.

3.2- LABORATUVAR İNCELEMELERİ

3.2.1- Kültür;

1) Hastanemiz genel cerrahi servisinde çalışmaya katılan olgulardan, Na-heparinli enjektörlere alınan 2 ml venöz kan çalışmada kullanıldı.

2) Kültür vasatı olarak Chang Medium MF (Irvine Scientific) + Phytohaemagglutinin M (PHA-M) (Biological Industries) kullanıldı (100 ml chang medium MF + 2 ml phytohaemagglutinin).

3) 14 ml'lik falkon tüplere 5'er ml olarak medyum koyulan kültür tüplerine, ilk iki damlası atılmak kaydı ile, 8'er damla hasta kanı ile ekim yapıldı. Her hasta için biri KKD çalışması diğeri Giemsa Tripsin G (GTG) bantlı analiz için olmak üzere 2'şer kültür kuruldu.

4) Tüpler 37.5 °C de ki inkübatörde 72 saat kültüre edildi.

5) Ekim yapıldıktan sonraki 24. saatte I. tüplere BrDU solüsyonu eklendi. (50 mikrolitre/tüp).

-BrDU solüsyonu hazırlanması:

10 mg BrDU + 0,05 mg Floxuridine (FudR)+ 10 ml dH₂O

6) BrDU eklenmesinden sonra tüplerin ışıktan etkilenmemesi için alüminyum folyo ile sarılarak 46,5 saat daha 37,5 °C'de inkübatörde bekletildi.

7) Ekim yapıldıktan sonraki 70,5'uncu saatte her iki tüpe 90'ar mikrolitre Colcemid solüsyonu (Biological Industries) eklendi.

8) Ekim yapıldıktan sonraki 72. saatte her iki tüp için aynı şekilde Harvest işlemine geçildi.

3.2.2- Harvest

BrDU eklenmiş tüpler harvest sırasında da alüminyum folyoya sarılı olarak çalışıldı.

1) Kültür tüpleri 2000 devirde 5 dk. santrifüj edildi.

2) Süpernatant atıldı.

3) Pellet üzerine 6 ml 37 °C sıcaklıktaki KCl çözeltisi eklendi. (560mg KCl+ 100ml dH₂O)

4) Tüp 30 dk 37 °C'de bekletildi.

5) 30. dk'da tüplere 1 ml fiksatif (Carnoy's fiksatif: 3 metanol + 1 asetik asit) eklendi (prefiksasyon).

6) Prefiksatif eklenen tüpler 2000 devirde 5 dk santrifüjlendi.

7) Süpernatant atıldı.

8) Pellet üzerine 5 ml fiksatif eklenip pipetaj yapıldıktan sonra tüpler tekrar 2000 devirde 5 dk santrifüjlendi.

9) Süpernatant atılarak pellet üzerine 5 ml fiksatif eklenen tüpler yayma işlemi yapılana kadar -20 °C'de saklandı.

3.3.3-Yayma

1) -20 °C'de saklanan tüpler oda ısısına getirildikten sonra 2000 devirde 5 dk santrifüjlendi

2) Süpernatant atıldı, pellet üzerine yoğunluğuna göre tüplere 0,5 ile 1 cc arasında fiksatif eklenerek pipetaj yapıldı.

3) 24 °C ve %60 nem içeren ortamda önceden temizlenmiş, rodajlı lam üzerine 3 ml'lik pastör pipetleriyle 0,5 metre yüksekten iki damla pellet damlatılarak yayma yapıldı.

5) Lenfosit yoğunluğu ve metafaz varlığı bu safhadan sonra mikroskopta kontrol edildi. Her kültürden 5'er lama yayma yapıldı.

4) Yayma yapılan lamalar 75 °C'de 2,5 saat kurutulduktan sonra boyama işlemine geçildi.

3.3.4- KKD Boyama

Bu aşama karanlık odada gerçekleştirilmiştir.

1) Kuruyan lamaların üzerine birkaç damla Heusch 33258 solüsyonu (150mikrogram/ml) damlatılıp, lamelle kapatıldıktan sonra 10-15 dakika karanlıkta, oda sıcaklığında bekletildi.

2) Preparatlar distile suda çalkalandı ve oda sıcaklığında kurumaya bırakıldı.

3) Lamalar üzerine birkaç damla 2xSSC (pH:7,0) damlatılıp lamelle kapatıldıktan sonra 1,5 saat 30 cm mesafeden siyah ışığa (GE black light, F20 T12-BLB) maruz bırakıldı.

4) Preparatlar distile suda yıkandı ve daha sonra 65 °C'deki 2xSSC solüsyonunda 1,5 saat bekletildi.

5) Preparatlar distile su ile çalkalandı ve fazla su kurutma kağıdı ile camlardan uzaklaştırıldı.

6) Preparatlar taze hazırlanmış %2'lik giemsa solüsyonunda 15 dk boyanmaya bırakıldı.

7) Çıkarılan preparatlar distile suda çalkalanıp kurutulduktan sonra ışık mikroskobu ile 100'lük objektifte KKD, Mitotik indeks ve Replikasyon indeksi açısından değerlendirildi.

-Boyama işleminde kullanılan solüsyonların içeriği:

1) Hoescht 33258 solution (150 mikrolitre/ml):

1.5 mg Hoescht 33258 + 10 ml distile su

2) 2xSSC (2x saline sodium citrate) solüsyonu:

Sodium chloride (NaCl) 17,5 g

Sodium citrate , 2 hydrate (Na₃C₆H₅O₇.2H₂O) 8.8g

Distile su (d H₂O) 1L

3) %2 lik Giemsa solusyonu:

98 cc gurr buffer + 2 cc stok Giemsa-azur eosin methylene blue solution (Merck)

4) Gurr buffer:

1 adet buffer tablets GURR (Gibco)+ 100 cc d H₂O

3.3.5-GTG Bantlama:

Kültür sırasında GTG bantlı analiz için ayrılan lamlar 30 dakika 37 °C'de ardından 2 saat 72 °C'de bekletilerek kurutuldu.

6 Şale hazırlandı.

1. Tripsin solüsyonu (100 ml PBS + 20 mg Tripsin (Biological Industries))

2. PBS (1015,6 mg Na₂HPO₄, 8000 mg NaCl, 200 mg KCl, 200 mg KH₂PO₄, 1 litre distile su)

3. Giemsa solüsyonu (96 ml Gurr Buffer solüsyonu içinde 4 ml Giemsa)

4,5,6. Distile su serisi

Lamlar yaymadaki yoğunluğa göre ayarlanan değişen sürelerde (20-60 sn) Tripsin solüsyonunda bekletildi, PBS solüsyonunda yıkanarak reaksiyon durduruldu. Giemsa solüsyonunda 4 dakika boyandı, distile su serisinden geçirilerek yıkandı. Oda sıcaklığında kurutulduktan sonra 100'lük objektifte immersiyon altında incelendi. Her hastadan 20 metafaz analiz edildi.

3.3.6-KKD Analiz:

Replikasyon evreleri kromatidlerin boya alması değerlendirilerek saptandı. Replikasyon sırasında BrDU alan kromatid açık renk, almayan kromatid koyu renk boyandığından; her iki kromatidi koyu renk boyanan metafazlar R1, her iki kromatidi de açık boyananlar R3, bir kromatidi koyu diğeri açık renk boyananlar R2 olarak değerlendirildi.

Replikasyon İndeksi(RPI) : $R1+(R2 \times 2)+(R3 \times 3)/R1+R2+R3$ formülüyle hesaplandı.

R2 evresindeki 20 metafaz kardeş kromatid değişimlerini hesaplamak için kullanıldı. Metafaz başına kardeş kromatid değişimi sayıldı ve ortalamaları alınarak her hastanın KKD değeri hesaplandı. Aşırı kırık (metafaz başına 50 den fazla) olan hastalarda bu durum ayrıca not edildi.

Mitotik indeks(MTI) : metafaz/metafaz+lenfosit sayısı ile hesaplandı (75).

3.2.7- İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler ise Spearman's korelasyon analizi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4- SONUÇLAR

Çalışma Mayıs 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde 15 hasta, 13 hasta yakını ve 15 kontrol grubu olmak üzere toplam 43 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların yaşları 19 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama yaş $53,84 \pm 15,63$ 'dür. Cinsiyetlere göre dağılımlara bakıldığında ise 23 erkek olgu (% 53,5), 20 kadın olgu (%46,5) mevcuttu. Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı Tablo 6'da gösterilmektedir.

Tablo-6 Demografik özelliklerin gruplara göre dağılımı

	Hasta Olgular (n=15)	Hasta Yakınları (n=13)	Kontrol Grubu (n=15)	Toplam (n=43)
Yaş (yıl)	62,33±15,09	37,85±8,99	59,20±9,52	53,84±15,63
Cinsiyet	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkek	8 (%53,3)	7 (%53,8)	8 (%53,3)	23 (%53,5)
Kadın	7 (%46,7)	6 (%46,2)	7 (%46,7)	20 (%46,5)
Sigara	6 (%40,0)	6 (%50,0)	5 (%33,3)	17 (%40,5)

Grupların yaşlara göre dağılımına bakıldığında hasta olguların yaş ortalamasının $62,33 \pm 15,09$; hasta yakınlarının $37,75 \pm 9,38$ ve kontrol grubu olgularının ise $59,20 \pm 9,52$ olduğu görülmektedir. Hasta yakınları grubunun yaşları hasta ve kontrole göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p: 0,001; p:0,001; p<0,01). Hasta grup ile kontrol arasında ise anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Grupların cinsiyetlere göre dağılımları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05).

Gruplara göre sigara kullanım oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemektedir (p>0,05).

Çalışmamızda KKD oranları hasta grubunda ortalama 16.06, hasta yakınları grubunda 5.23 ve kontrol grubunda 3.51 olarak bulundu. Her olgu için MTI ve RPI değerleri hesaplandı. MTI düzeyi hasta grubunda ortalama 5.4, hasta yakınlarında 7.15 ve kontrol grubunda 9.0 bulundu. RPI ortalamaları ise hasta grubunda 1.39, hasta yakınlarında 1.70 ve kontrol grubunda 2.04 olarak hesaplandı (Tablo7, Şekil 6).

Grupların KKD düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardır ($p<0,01$). Hasta grubu olguların KKD düzeyleri hasta yakınları grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,024$; $p<0,05$). Hasta olguların KKD düzeyleri kontrol grubundan ise ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p:0,001$; $p<0,01$). Hasta yakınları ile kontrol grubunun KKD düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p:0,062$; $p>0,05$).

Grupların MTI düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardır ($p<0,01$). Hasta grubu olguların MTI düzeyleri hasta yakınları grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,044$; $p<0,05$). Hasta olguların MTI düzeyleri kontrol grubundan da ileri düzeyde anlamlı düşük olarak bulunmuştur ($p:0,002$; $p<0,01$). Hasta yakınları ile kontrol grubunun MTI düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p:0,053$; $p>0,05$).

Grupların RPI düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık vardır ($p<0,01$). Hasta grubu olguların RPI düzeyleri hasta yakınları grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p:0,003$; $p<0,01$). Hasta olguların RPI düzeyleri kontrol grubundan ise ileri düzeyde anlamlı düşük olarak bulunmuştur ($p:0,001$; $p<0,01$). Hasta yakınları ile kontrol grubunun RPI düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p:0,596$; $p>0,05$).

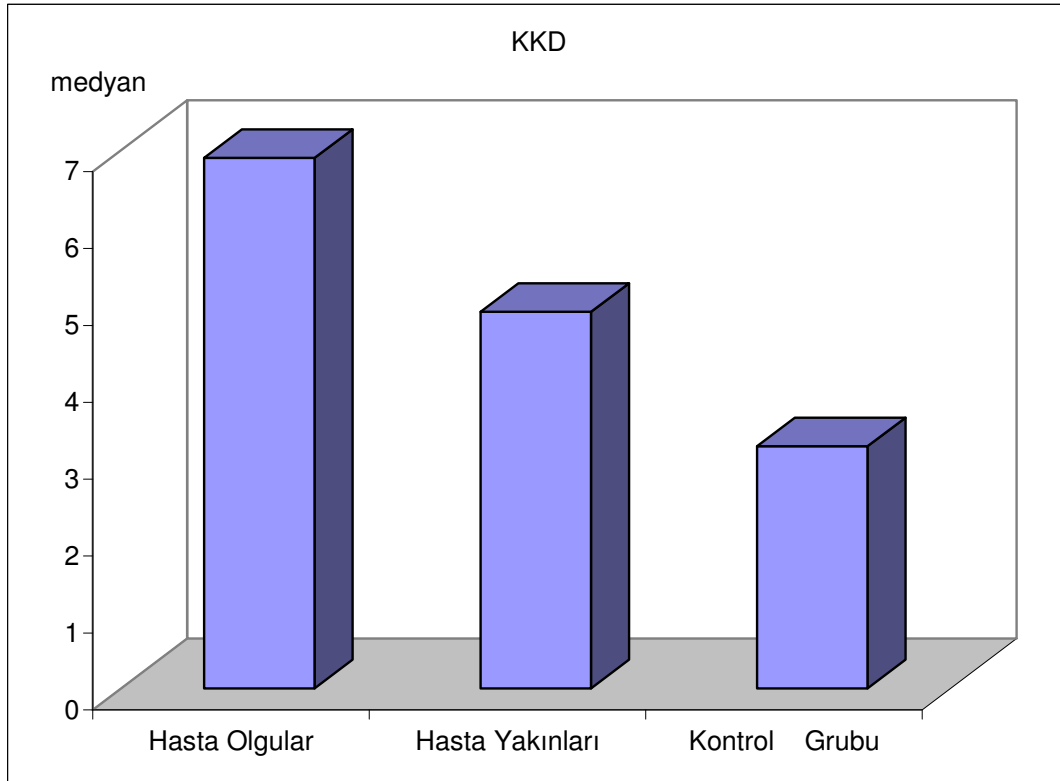
Tablo-7 KKD, MTI ve RPI düzeylerinin gruplara göre değerlendirmesi

	Hasta Olgular	Hasta Yakınları	Kontrol Grubu	<i>P</i> ⁺
KKD	16,06±22,37	5,23±2,64	3,51±1,58	0,001**
MTI	5,40±3,13	7,15±2,15	9,00±2,26	0,002**
RPI	1,39±0,35	1,70±0,21	2,04±1,13	0,001**

⁺Kruskal Wallis Test

*******p*<0,01 ileri düzeyde anlamlı

Şekil-6 KKD ölçümlerinin gruplara göre dağılımı



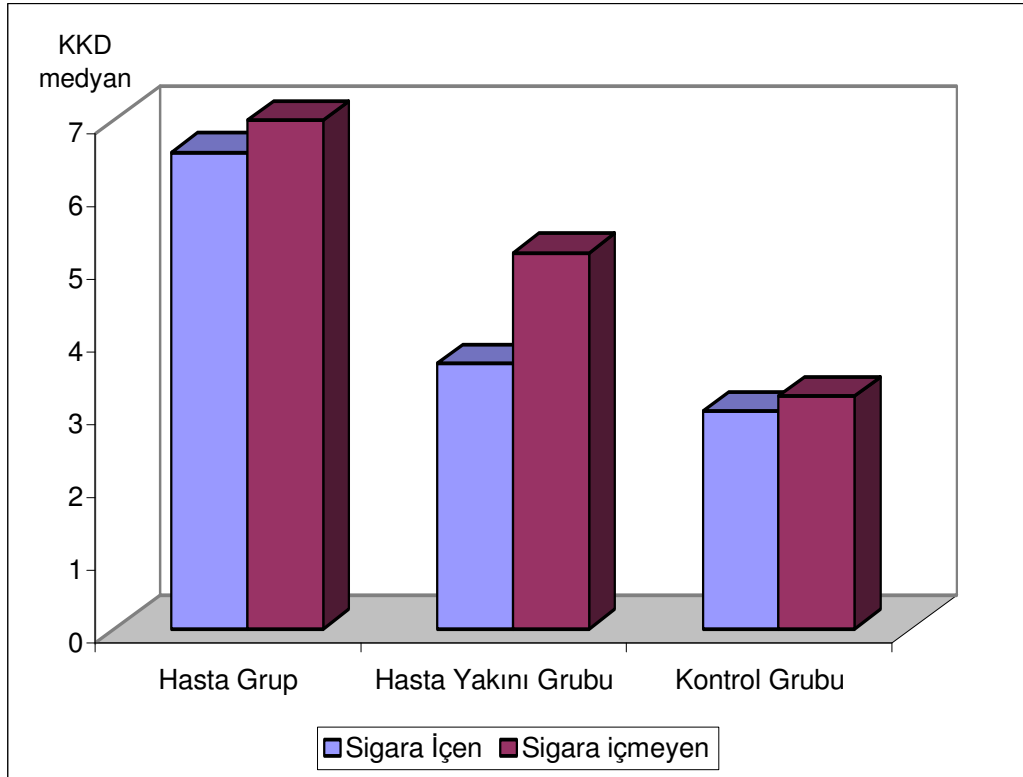
Sigara içen hasta grubunda median KKD düzeyi 6,55 iken, sigara içmeyen hastalarda bu değer 6.99 idi. Gruplarda sigara kullanımının KKD düzeylerindeki etkileri istatistiksel olarak değerlendirildiğinde;

Hasta grubunda; sigara içen olgularda KKD düzeyi içmeyenlere göre daha düşük bulunmasına rağmen KKD düzeylerindeki bu farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Hasta yakınları grubunda da; sigara içen olgularda KKD düzeyi içmeyenlere göre daha düşük bulunmasına bu farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kontrol Grubunda ise sigara içme durumuna göre KKD değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Şekil-7 Grupların sigara kullanımına göre KKD düzeyleri
medyan değerlerinin dağılım grafiği



Tablo-8 KKD düzeyinin gruplarda sigara kullanımına göre değerlendirmesi

	KKD düzeyi				<i>P</i> ⁺
	Sigara İçen		Sigara içmeyen		
	Ort±SD	Median	Ort±SD	Median	
Hasta Grup	8,35±5,96	6,55	27,62±32,82	6,99	0,479
Hasta Yakını Grubu	4,31±2,45	3,65	6,21±2,92	5,17	0,262
Kontrol Grubu	3,47±1,59	2,99	3,59±1,74	3,20	0,806

⁺Mann Whitney U test

Hasta grubunda KKD düzeyleri ile hastaların tümör markerleri karşılaştırıldı(Tablo 9).

Sigara içen hastalarda KKD ile AFP arasında negatif yönde iyi düzeyde ilişki görülmesine rağmen bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Negatif yönlü olması KKD arttığında AFP düzeyinin düşüş gösterdiğini söylemektedir. Burada korrelasyon katsayısının yüksek olup da sonucun anlamlı bulunmamasına sigara içen olgu sayısının azlığı sebep olmaktadır.

KKD ile CEA düzeyleri ve Ca 125 düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

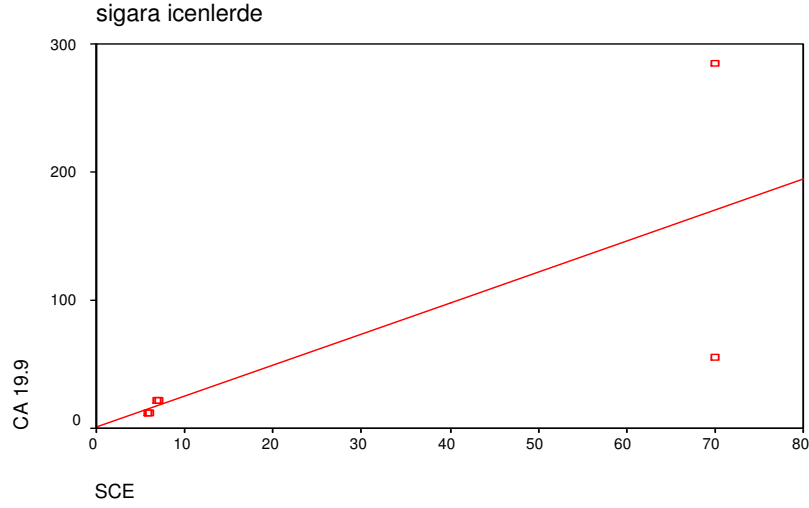
KKD ile Ca 19.9 arasında pozitif yönde çok iyi düzeyde ve istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir ilişki mevcuttur ($p<0,01$). Sigara içen hastalarda KKD düzeyi arttıkça Ca 19.9 düzeyi de artış göstermiştir.

KKD ile Ca 15.3 ölçümleri arasında negatif yönde, iyi düzeyde fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir ilişki vardır ($p>0,05$).

Sigara içmeyen hasta grubunda; KKD düzeyi ile AFP, CEA, Ca 125, Ca19.9 ve Ca 15.3 ölçümleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tüm hasta grubunda; KKD düzeyi ile AFP, CEA, Ca 125, Ca19.9 ve Ca 15.3 ölçümleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Şekil-8 Sigara içen olgularda KKD ile Ca 19.9 ilişkisi



Tablo-9 Hasta grubu olgularda KKD ile tümör belirteçleri arasındaki ilişki

	KKD	AFP	CEA	CA 19.9	CA 15.3	CA 125
SİGARA İÇENLER						
HASTA 1	6.90	1.70	2.60	21.90	18.00	12.40
HASTA 2	70.00	1.30	6.40	55.50	13.40	10.00
HASTA 3	5.95	1.50	8.00	12.20	24.40	6.00
HASTA 4	7.08	3.20	1.30	21.90	35.70	10.00
HASTA 5	70.00	1.00	12.80	285.00	14.60	286.00
HASTA 6	5.81	2.00	2.60	12.10	18.40	10.20
SİGARA İÇMEYEN						
HASTA 1	10.87	1.00	1.30	2.50	21.40	4.10
HASTA 2	7.37	2.70	18.90	6.50	12.60	10.00
HASTA 3	3.90	1.00	6.20	2.50	17.50	8.10
HASTA 4	5.89	2.70	528.00	59.50	25.00	60.90
HASTA 5	8.87	2.20	3.20	34.00	18.30	3.60
HASTA 6	6.11	0.50	3.40	40.38	17.89	126.90
HASTA 7	22.90	1.30	0.91	4.80	19.90	103.00
HASTA 8	2.76	1.70	3.10	9.50	32.20	9.60
HASTA 9	6.55	3.19	20.81	43.30	10.80	3.70

5-TARTIŞMA

Kanser sebebi kesin olarak açıklanamamış bir hastalıktır. Genel olarak multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilir. Ancak son zamanlarda genetik değişikliklerin kanser etyolojisinde ana neden olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Yani kanser, son yıllarda yapılan çalışmalar sonucu genetik bir hastalık olarak kabul edilmekte ve kanserin dünyadaki ölümlerin %20'sinden fazlasını oluşturduğu bilinmektedir (1). Gastrointestinal sistem kanserleri ise kanser ölümlerinin ilk üç sırası içerisinde, erkeklerde akciğer, kadınlarda akciğer ve meme kanserlerinden sonra yer almaktadır (2). Bu hastalığın ortaya çıkmasında kimyasal, fiziksel, viral ve kromozomal düzensizlikler gibi birçok faktör rol oynamaktadır (1). Bazı ailesel gastrointestinal kanser sendromlarında (kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser ve Bloom sendromu gibi) genetik değişiklikler ve mutasyonlar, protoonkogenler ve tümör süpresör genleri tanımlanmıştır. Bunların başlıcaları P53, EPHB2, beta-TrCP, K-ras, APC gen, DPC4, MADR2, hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve 2 genleridir (76,77,78,79,80,81).

Kanser genetiği konusunda sitogenetik, moleküler sitogenetik ve moleküler genetik gibi yöntemlerle yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Sitogenetik olarak yapılan çalışmaların başında duyarlı bir yöntem olan kardeş kromatid değişimi analiz yöntemi kullanılmaktadır (1,3,4,5). Mutajen ve karsinojenler kromozom kırığına yol açmayacak yoğunluklarda bile KKD sıklığında önemli artışa yol açabilirler. Kromozom hasarlarını inceleme metotları içinde oldukça duyarlı bir test olarak kullanılan kardeş kromatid değişimi tekniği ile fiziksel ve kimyasal ajanların mutajenik potansiyellerinin saptanabileceği yaygın bir görüş halini almıştır (3,4,5,82,83,84). Günümüzde KKD'nin incelenmesi için en fazla tercih edilen hücreler lenfositlerdir. Çünkü lenfositler kolayca elde edilebilir, spontan kromozom hatalarını son derece az içerir ve KKD başarıyla gösterilebilir (3,4,5).

KKD'nin yaşla birlikte arttığıda bazı araştırmacılar tarafından gösterilmiştir. Ayrıca cinsiyete göre KKD frekansının bayanlarda daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (3,85). Çalışmamızda grubların cinsiyete göre dağılımında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı. Hasta grubuyla kontrol grubu yaş ortalamaları da benzerdi.

Yapılan çalışmalarda sigaranın KKD'yi arttırdığı çalışmalar olmakla beraber etkilemediğini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (82,84,86,87). Çalışmamızda sigara

içenlerle içmeyenler arasında KKD açısından belirgin istatistiksel fark saptanmadı. Bu sonuç çalışmamızda KKD oranlarındaki farklılığın sigara içiminden bağımsız olarak gerçekleştiğini göstermiştir.

Kanser gelişimine yatkın kişilerin hücrelerinde spontan ve mutajenlerle karşılaşma sonucu KKD sıklığında artış olduğu gösterilmiştir. Bu artış serviks kanserleri, over kanserleri, malign mezotelyoma, malign melanom, akut lösemiler ve meme kanseri gibi malign hastalıklarda gösterilmiştir (6,7,8,9,10,11,12,13,14).

Ülkemize bu konuda Öztürk ve arkadaşları ile Çefle ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda meme kanserli hastalar, 1. derece hasta yakınları ve kontrol grubuyla yapılan kontrollü çalışmada KKD kontrol grubuna göre hastalarda ve hasta yakınlarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hasta ve hasta yakınları arasında ise anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (1,88).

Literatür araştırması yapıldığında KKD ve gastrointestinal sistem tümörleriyle ilgili yapılan bir çalışma bulunmadı. Biz çalışmamızda gastrointestinal sistem kaynaklı tümörü olan hastaları, onların 1. derece akrabaları ve kontrol gruplarıyla karşılaştırdık. Hasta seçiminde KKD'ni arttırdığı bilinen kemoterapi veya radyoterapi uygulanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Bizim çalışmamızda grupların KKD düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılıklar vardır ($p < 0,01$). Hasta grubu olguların KKD düzeyleri hasta yakınları grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p:0,024$; $p < 0,05$). Hasta olguların KKD düzeyleri kontrol grubundan ise ileri düzeyde anlamlı yüksek olarak bulunmuştur ($p:0,001$; $p < 0,01$). Hasta yakınları ile kontrol grubunun KKD düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktur ($p:0,062$; $p > 0,05$).

Bizim çalışmamızda da Çefle ve arkadaşlarının meme kanserli hastalarda yaptığı çalışmaya benzer şekilde, hasta olguların KKD düzeyleri kontrol grubundan ileri düzeyde, hasta yakınları grubundan da anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Hasta yakınları gurubumuzun KKD oranlarının kontrol gurubuna göre daha yüksek olması bu kişilerin de hasta gurubuyla benzer genotoksik etkenlere maruz kalabileceğini veya genotoksik etkenlere karşı kalıtılmış duyarlılığa (DNA tamir mekanizması bozuklukları veya hücre siklus kontrolünde bozukluğa sebep olan genetik bozukluklar gibi) sahip olabileceklerini düşündürmektedir. Hasta yakını gurubumuzun hasta ve kontrol guruplarına göre daha genç olması KKD'nin kontrol gurubuna göre yüksekliğinin henüz anlamlı düzeyde olmamasını açıklayabilir. Hasta yakınlarının KKD oranlarının prospektif olarak takip edilmesi genotoksisiteye maruziyeti ve kanseri erken tespitte yol gösterici olabilir. Ancak hasta

seçimindeki dışlama kriterleri nedeniyle hasta ve hasta yakını guruplarımızın sayısı çok büyük olmayıp, bu konuda yorum yapabilmek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Mitotik indeks ve replikasyon indeksi sonuçlarımız ise kanserli hastalarda artmış DNA hasarına bağlı olarak hücre kültüründe çoğalmanın azaldığını göstermektedir. Bu değerler KKD ye ters orantılı olarak değişim göstermiştir.

Tümör markerleri ile KKD arasında bir bağlantı olup olmadığı araştırıldığında yalnızca sigara içen hasta gurubunda CA19.9'un KKD ile doğru orantılı bir şekilde istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği (şekil 8); AFP ve CA15.3'ün ise KKD ile ters orantı gösterdiği ancak bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. KKD ile CEA düzeyleri ve CA 125 düzeyleri arasında pozitif yönde orta düzeyde bir ilişki görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sigara içmeyen hasta grubunda ise KKD sıklığı ile tümör marker değerleri arasındaki ilişki anlamlı değildir.

Sonuç olarak, KKD, gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda oluşmuş DNA hasarının gösterilmesinde anlamlıdır. Ancak sonuçların gerek genetik danışma gerekse hasta yakınlarının risklerin belirlenip takiplerinde kullanılabilmesi için hasta yakınlarıyla yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verebilir. Yapılacak bu çalışmalar sonucunda da bu değişikliklerin risk altındaki kişilerin taranmasında veya hastalığın erken tanısında kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

6-ÖZET

Giriş - Amaç: Kanser sebebi kesin olarak açıklanamamış bir hastalıktır. Genel olarak multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilir. Ancak son zamanlarda genetik değişikliklerin kanser etyolojisinde ana neden olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Genetik çalışma yöntemlerinden biride kardeş kromatid değişimidir. Çalışmamızda gastrointestinal sistem kanserli hastalarda kardeş kromatid değişimi değişikliklerinin gösterilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Mayıs 2005-Haziran 2006 tarihleri arasında Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde tanı konulan ve/veya tedavi edilen 15 gastrointestinal sistem kanserli hasta, 13 hasta yakını ve 15 kontrol grubu olmak üzere toplam 43 olgu üzerinde yapılmıştır. Hastalardan Na-heparinli enjektöre 2 ml venöz kan alınarak aynı gün genetik laboratuvarına ulaştırıldı ve sırayla kültür, harvest, yayma ve kardeş kromatid değişimi boyama ve analiz işlemleri uygulandı. Sonuçlar yaş, cinsiyet, kardeş kromatid değişimi, mitotik indeks, replikasyon indeksi ve sigara içimi açısından değerlendirildi.

Bulgular: Ortalama kardeş kromatid değişimi oranları hasta grubunda 16.06, hasta yakınları grubunda 5.23 ve kontrol grubunda 3.51 olarak bulundu. Hasta grubu ile hasta yakınları ve kontrol grubundaki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,01$).

Mitotik indeks düzeyi hasta grubunda ortalama 5.4, hasta yakınlarında 7.15 ve kontrol grubunda 9.0 bulundu. Mitotik indeks düzeyleri arasında hasta grubu değerleri hasta yakınları ve kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0,05$, $p<0,01$).

Ortalama replikasyon indeksleri hasta grubunda 1.39, hasta yakınlarında 1.70 ve kontrol grubunda 2.04 olarak hesaplandı. Replikasyon indeksleri arasında da hasta grubu olguların değerleri hasta yakınları ve kontrol grubundan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ($p<0,01$). Kardeş kromatid değişimi, mitotik indeks ve replikasyon indeksi değerlerinin yaş, cinsiyet ve sigara içiminden bağımsız olarak değiştiği saptandı.

Sonuç: Kardeş kromatid değişimi, gastrointestinal sistem kanseri olan hastalarda oluşmuş DNA hasarının gösterilmesinde anlamlıdır. Ancak sonuçların gerek genetik danışma gerekse hasta yakınlarının risklerin belirlenip takiplerinde kullanılabilmesi için hasta yakınlarıyla yapılacak daha geniş katılımlı çalışmalar istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verebilir. Yapılacak bu çalışmalar sonucunda da bu değişikliklerin risk altındaki kişilerin taranmasında veya hastalığın erken tanısında kullanılabilir bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kardeş kromatid değişimi, gastrointestinal sistem, kanser

7-ABSTRACT

Purpose: Cancer is a disease whose cause has not been identified for certain yet. It is generally regarded as a multifactorial disease. However, recent studies have documented that genetic alterations are the primary cause of cancer etiology. One of the genetic study methods is the Sister-Cromatid Exchanges. In our study, we aimed to demonstrate varieties of Sister-Cromatid Exchanges in patients with gastrointestinal carcinoma.

Methods: We analyzed data from a cohort of 43 cases; 13 patient's family members, 15 control group and 15 patients with gastrointestinal carcinoma who were diagnosed and received treatment in Duzce University Medical School Hospital between May 2005 and June 2006. 2 ml blood was collected by Na heparinized enjectors from patients and forwarded the same day directly to the genetic labratory, and applied successively; culture, harvest, smear, Sister-Cromatid Exchange painting and analyses. We further evaluated the influence of age, sex, Sister-Cromatid Exchange, mithotic index, replication index and smoking on the results.

Results: The average Sister-Cromatid Exchange rates were found as 16,06 for patient group, 5,23 for patients' family members group, and 3,51 for control group. The changes between patient group and the other two groups were statistically meaningful ($p < 0,01$).

Mithotic index levels were found as 5,4 for patient group, 7,15 for patient's family members group, 9.0 for control group. Mithotic index values of patient group were found as meaninfully lower than control group and patient's family members group ($p < 0,05$, $p < 0,01$).

The average replication indexes were calculated 1,39 for patient group, 1,70 for patients's family members group, 2,04 for control group. Replication index values of patient group cases were found significantly lower than patients's family members group and control group ($p < 0,01$). Sister-Cromatid Exchange, mithotics index and replication index values were confirmed to be differring independant of age, sex and smoking.

Conclutions: Sister-Cromatid Exchange is meaningfull in revealing the DNA damage in patients with gastrointestinal carcinoma. However, this study is not sufficient for genetic consultation and in determining the risk for patients's family members, futher studies are needed and may provide meaningful statistical data. We conclude that such further studies may provide us a method applicable to early diagnosis of the disease or in scanning the risky population

Key Words: Sister-Cromatid Exchange, gastrointestinal system, carcinomas

8-KAYNAKLAR

1. Öztürk A. Meme Kanserli Olguların Lenfosit Hücrelerinde Kardeş Kromatid Değişim Sıklığı. Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Antalya, 1995
2. Daly JM, Beratgnolli M, DeCosse JJ, Morton DL. Oncology In: Schwarts SI, ed. Principles of Surgery. International ED. New York: Mc Graw Hill Company 1999, pp:297-301
3. Landi S., Frenzilli G., Millilo C.P. et all. Spontaneous sister chromatid Exchange and chromosome aberation frequency in humans: the familial effect. Mutation Research 1999; 444:337-345
4. Pitaque M., Carbonell E., Lapene N. et all. SCE analysis in peripheral blood lymphocytes of a group of filling station attendants . Mutation Research 1997; 390:153-159
5. Tanrıverdi N. Kardeş Kromatid Değişimi (SCE). Çukurova Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Fizyoloji Ana Bilim Dalı, Doktora tezi Adana, 1991
6. Chagnati R.S.K, Schongerg S., German J. A many-fold increase in sister chromatid exchanges in Blomm's Syndrome lymphocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 71 1974:4508-4512
7. Ghosh P.K., Madhavi R., Guntur M. Et al. Sister Chromatid Exchanges in Patients with Oral Submucous Fibrosis. Cancer Genet. Cytogenet 1990; 44:197-201
8. Senecal-Quevillon M., Duquette P., Richer C.L. Analysis of Sister Chromatid Exchanges in Familial and Sporadic Multipl Sklerozis. Mutation Res 1986;161:65-74
9. Baltacı V, Kayıkcıoğlu F, Alpas I, Zeyneloğlu H, Haberal A. Sister chromatid exchange rate and alkaline comet assay scores in patients with ovarian cancer, Gynecol Oncol. 2002 Jan; 84(1): 62-66.
10. Atalay F, Baltacı V, Alpas I, Savas I, Atıkcın S, Balcı S. Sister chromatid exchange rate from pleural fluid cells in patients with malignant mesothelioma, Mutat Res. 2000 Feb 16; 465(1-2): 159-163.
11. Dhillon V.S., Kler R.S., Dhillon I. Chromosome instability and sister chromatid Exchange SCE studies in patients with carcinoma of cervix uteri. Cancer Genet. Cytogenet 1996;86:54-57

12. Illeni M.T., Rovini D., Grassi C., et al. Sister Chromatid Exchange analysis in familial groups of malignant melanoma patients. *Cancer Genet Cytogenet* 1991;53:237-246
13. Tuna M., Artan S., Gezer S., Sayli B.S., Basaran N. Sister chromatid Exchange analysis in acute leukemia patients. *Cancer Genet. Cytogenet* 1995;79:86-88
14. Dhillon V.S., Bhasker R., Kler R.S., Husain S.A. Sister Chromatid Exchange SCE studies in breast cancer patients; a follow-up study. *Cancer Genet. Cytogenet* 1995;80:115-117
15. Taylor J.H.: Sister Chromatid Exchanges in tritium labeled chromosomes. *Genetics*, 1958, 43:515-529
16. Sinyth, Dr. And Evans H.J.: Mapping of sister chromatid exchanges in human chromosomes using, G banding and autoradiography. *Mutation Research*, 1976, 35:139-154
17. Taylor J.H., Woods R.S., Hughes W.L. The organization and duplication of chromosomes as revealed by autoradiographic studies using tritium-labelled thymidine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1957;43:122-127
18. Painter B.R., A replication model for S.C.E. *Mutation Research*, 1980;70:337-341
19. Shafer A.D. Alternate replication bypass mechanisms for sister chromatid exchange formation. *Sister Chromatid Exchange* , 1982;67-98
20. Sharma T., Das B.C., Culture media and species-related variations in the regurement of 5-Bromo Deoxuridine for differential sister chromatid staining. *Mutation Research*, 1981, 81: 357-364
21. Tice R.R., Challet J., Schenider E.L., Evidence Derived from Sister Chromatid Exchanges of Restricted Rejoining of Chromatid Subunits, *Natura*, 1975, Vol. 256;642-644
22. Wolff S., Sister Chromatid Exchange. *Annual Review of Genetics*, 1977, 11:183-201
23. Zakharov and Egolina N.A.: Differential Spiralization along mammalian mitatic chromosomes. *Chromosoma (Berl.)*, 1972, 38:341-365
24. Latt S.A., Loveday K.S. Characterization of sister chromatid Exchange induction by 8-methoxypsoralen plus near UV light. *Cytogenet. Cell Genet* 1978; 21:184-200
25. Block A.W. Sister choromatid Exchange methodology. *Sister chromatid Exchange*. 1982, 13-32
26. Cortes F., Anderson H.G. Analysis of S.C.E. in *Vicia Faba* chromosomes by a simple Flouroscent Plus Giemza Technique *Hereditas* 1987; 107:7-13

27. Nishi Y., Hasegawa M.M., Ohkawa Y., Inut N. Mouse peritoneal Lymphocytes, a new Target for Analyzing Induction of SCE on in vivo Exposure to a Genotoxic agent. *Cancer Research* July 1986; 46:3341-3347
28. Wolff S., Bodycote J., Painter R.B. Sister chromatid Exchanges induced in Chinese hamster cells by U.V. irradiation at different stages of cell cycle: the necessity for cell to pass through S.Mutat.Res 1974; 25:73-81
29. Kato H. Evidence that the replication point is the site of sister chromatid exchange. *Cancer Genet. Cytogenet* 1980; 2:69-77
30. Ockey C.H. Methyl methane-sulphonate (MMS) induced SCEs are reduced by the BrdU used to visualize them. *Chromosoma* 1981; 84:243-256
31. Blot WJ. The epidemiology of cancer. In: Wyngaarden, Smith, Bennett, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company 1992; 1:1027-32
32. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In Zuidema GD ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia WB Saunders Company, 1996 (4): 124-139
33. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Etiology, Epidemiology and potential prevention of the gastrointestinal cancer. In.Wanebo HJ ed. *Surgery for Gastrointestinal Cancer* . Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997, pp:3-22
34. Hanks J, Jones RS, Minasi JS. Tumors of the stomach and the duodenum. In.Zuidema GD ed. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia:WB Saunders Company 1996(2), pp: 88-96
35. Robert BL, Miller JI. Esophagectomy for cancer. In:Hunter JG, Pellegrini CA, eds. *Surg Clin North America: Surgery of the Esophagus*: WB Saunders 1997(77), pp: 1169-1195.
36. Boring CC, Spires TS, Tang T, Montgomery S. Cancer Statistics. *J Clin Cancer* 1994; 7: 285-289
37. Yong PC, Davis S: Incidence of cancer of the esophagus in the U.S by histologic type. *Cancer* 1998; 61: 612-618
38. <http://www.cancer.org/downloads/STT/CAFF2007PWSecured.pdf>
39. Earlam R,Cunha-Melo JR. Oesophageal squamous cell carcinoma I: a critical review of surgery. *Br J Surg* 1980;67:381-390.
40. King RM, Pairolero PC, Trastek VF. Ivor Lewis esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus: early and late functional results. *Ann Thorac Surg* 1987; 44:119-122.

41. Isono K, Sata H, Okuyama K ve ark. Results of nationwide study on the three field lymph node dissection of esophageal cancer. *Oncology* 1991; 48:411-420.
42. Peters JH, DeMeester TR. Esophagus and diaphragmatic hernia. Ed: Schwartz SI, Shires TG, Spencer FC ve ark, *Principles of Surgery*. 7. ed. McGraw-Hill, 1999; 1081-1180.
43. Klumpp T, Macdonald JS. Esophageal cancer: epidemiology and pathology. Ed: Ahlgren J, Macdonald J. *Gastrointestinal Oncology*. Philadelphia, J B Lippincott Company, 1992; 71-80.
44. Lee RB, Miller JJ. Esophagectomy for cancer. *Surg Clin North Am* 1997; 77:1169-1196.
45. Longmire WP Jr. A current view of gastric cancer in the US. *Ann Surg* 1993; 218:579.
46. T.C. Sağlık Bakanlığı Teşkilatı, Sağlık İstatistikleri, Sağlık Projeleri, Sağlık Dünyası. Kadınlarda ve erkeklerde görülen kanser vakalarının görüldüğü organa göre dağılımı. Sağlık Bakanlığı Bilgi İşlem Daire Başkanlığı 1997 .
47. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakütesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 253-269
48. Correa P., The epidemiology of gastric cancer. *World J Surg* 1991; 15:228-234
49. Correa P., Diet modification and gastric cancer prevention. *Natl cancer Inst Monogr* 1992; 12:75-78
50. Imai T., Kubo T., Watanabe H. : Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1971;47:179-195
51. Correa P. Human gastric carcinogenesis: multistep and multifocal process first american cancer society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52:6735-6740
52. Committee on diet and health: implications for reducing chronic disease risk, National academy press, Washington, DC, 1989
53. Neugot Al., Hayek M., Howe G.: Epidemiology of Gastric Cancer. *Seminars in oncology*. Vol 23, No3 1996: 281-291
54. Parsonnett J., Friedman G., Vandersteen D. et all. Helicobacter Pylori infection and the Risk of Carcinoma. *N Engl J Med* 1991, 325: 1127-1131
55. Forman D., Newell D, Fullerton F. Et all. Association between infection with helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br Med J* 1991; 302:1302-1305

56. Cecilia M., Fenoglio-Preiser, Amy E. Noffsinger, Jenine Belli, and Grant N. Stemmermann: Pathologic and Phenotypic Features of Gastric Cancer. *Seminars In Oncology* Vol 23, No3 1996: 292-306
57. D. Roder J., Böttcher K., Siewert R., et all. Prognostic factors in Gastric Carcinoma. *Cancer* 1993; 72:2089-2097
58. D. Roder J., Böttcher K., Busch R. Et all. Classification of Regional Lymph Node Metastasis from Gastric Carcinoma. *Cancer* 1998;82: 621-631
59. Correa P, Haenszel W. The epidemiology of large-bowel cancer. *Adv Cancer Res* 1978; 26: 1-141.
60. Landis SH, Murray T, Bolden S, et all. Cancer statistics .*CA Cancer J Clin* 1999; 49: 8-31.
61. Fuchs CS, Giovannucci E, Colditz GA et all. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Eng J Med* 1994; 331: 1669-1674.
62. Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, et all. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 1020-1027.
63. Alabaz Ö. Editör. *Kolorektal Cerrahinin El Kitabı*. Adana:Nobel, 2004;428
64. Willet WC. Goals for nutrition in the year 2000. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 331-352
65. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et all. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in man. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-334.
66. Desai DC, Neale KF, Talbot IC, et all. Juvenile polyposis. *Br J Surg* 1995; 82: 14-17.
67. Spigelman A, Murray V, Phillips R. Cancer and the Peutz-Jeghers Syndrome. *Gut* 1989; 30: 1588.
68. Ekobom A, Helmick C, Zack M, et all. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population based study. *N Eng J Med* 1990; 323: 1228-1233.
69. Ekobom A, Helmick C, Zack M, et all. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's Disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357-359.
70. Rosen P, Fireman Z, Figer A, et all. Colorectal tumor screening in women with a past history of breast, uterine, or ovarian malignancies. *Cancer* 1986; 57: 1235-1239.
71. Kalble T, Tricker AR, Friedl P, et all. Ureterosigmoidostomy: Long-term results ,risk of carcinoma ,and etiological factors for carcinogenesis. *J Urol* 1990;144: 1110-1114.
72. Otchy DP, Nelson H. Radiation injuries of the colon and rectum. *Surg Clin North Am* 1993; 73:1017-1035.

73. Shelton AA, Wong WD. Colorectal cancer. In Current Surgical Therapy, Cameron SL (ed). St Louis, Mosby,1999;217-228.
74. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakütesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Gastrointestinal Sistem Hastalıkları Sempozyumu 11-12 Ocak 2001, İstanbul, s. 271-279
75. Ram S. verma, Arvind Babu: Human chromosomes principles and techniques, second edition, McGraw-Hill, Inc. 1995, 143-151sy
76. Lievre A, Laurent-Puig P. Molecular biology in clinical cancer research: the example of digestive cancers Rev Epidemiol Sante Publique. 2005 Jun;53(3):267-82.
77. Song JH, Kim CJ, Cho YG et all. Genetic and epigenetic analysis of the EPHB2 gene in gastric cancers. APMIS. 2007 Feb;115(2):164-8.
78. Kim CJ, Song JH, Cho YG et all. Somatic mutations of the beta-TrCP gene in gastric cancer.APMIS.2007 Feb;115(2):127-33
79. Yasui W, Sentani K, Motoshita J et all. Molecular pathobiology of gastric cancer. Scand J Surg. 2006;95(4):225-31.
80. Gryfe R, Swallow C, Bapat B et all. Molecular biology of colorectal cancer. Curr Probl Cancer. 1997 Sep-Oct;21(5):233-300.
81. Rennert G, Kislitsin D, Brenner DE et all. Detecting K-ras mutations in stool from fecal occult blood test cards in multiphasic screening for colorectal cancer. Cancer Lett. 2007 Mar 7; [Epub ahead of print]
82. Lei YC, Hwang SJ, Chang CC, et all. Effects on SCE frequency of polymorphisms in DAN repair gene XRCC1 in smokers. Mutation Research 2002; 519: 93-101
83. Schunck C, Obe G. Computerized image analysis of sister chromatid exchange in Chinese hamster ovary cells. Mutation Research 1997; 379: 233-239
84. Bağcı G., Acar A., Lüleci G., Sister Chromatid Exchange in Turkish Cigarette Smoker. Journal Health of Science, 1989: 57-64
85. Bukvic N, Gentile M, Susca F, Fanelli M, et all. Sex chromosome loss, micronuclei, sister chromatid exchange and aging: a study including 16 centenarians. Mutation Research 2001; 498: 159-167.
86. Karaoguz MY, Cosar B, Arikan Z, Basaran F, Menevse A, Menevse S. Increased frequency of sister chromatid exchanges in peripheral lymphocytes of alcoholics and cigarette smokers, Cell Biol Int. 2005 Feb;29(2): 165-8.
87. Celi KA, Akbas E. Evaluation of sister chromatid exchange and chromosomal aberration frequencies in peripheral blood lymphocytes of gasoline station attendants. Ecotoxicol Environ Saf. 2005 Jan;60(1): 106-12.

88. Cefle K, Ucur A, Guney N. Increased sister chromatid exchange frequency in young women with breast cancer and in their first-degree relatives, *Cancer Genet Cytogenet.* 2006 Nov; 171(1): 65-67