

ABDULLAH GÜMÜŞ

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ SAĞ. BİL. ENST.

DOKTORA TEZİ

İSTANBUL-2022

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

(DOKTORA TEZİ)

**KOLOREKTAL KANSERLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK
FADS1, BDNF VE NPY GEN POLİMORFİZMLERİNİN
İNCELENMESİ**

ABDULLAH GÜMÜŞ

**DANIŞMAN
PROF. DR. Ş. ÜMİT ZEYBEK**

**MOLEKÜLER TIP ANABİLİM DALI
MOLEKÜLER TIP PROGRAMI**

İSTANBUL-2022

İTHAF

Candan öte çocuklarım Ömer Asaf GÜMÜŞ ve Mahir Ali GÜMÜŞ'e, her zaman yanımda olduğunu bildiğim sevgili eşim Nurcan GÜMÜŞ'e ve tüm Ailem'e, rahmetli babam Nazmi GÜMÜŞ'e ve üzerimde emeği olan tüm insanlara...

TEŞEKKÜR

Akademik tecrübesi ve bilimsel donanımı ile bir baba gibi yolumu aydınlatan danışman hocam Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın **Prof. Dr. Ş. Ümit ZEYBEK'e**

Tezim için gerekli hasta örneklerinin sağlanmasındaki katkılarından dolayı İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nden **Doç. Dr. Metin KESKİN'e**, Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı Başkanı Öğretim Üyesi Sayın **Prof. Dr. İlhan YAYLIM'a** ve üzerimde emeği olan tüm hocalarıma,

Tezimin tamamlanmasında bilgi ve birikimlerini benimle paylaşmaktan imtina etmeyen ve manevi desteklerini esirgemeyen sevgili abim **Dr. Faruk ÇELİK, Öğ.Gör. Mehmet Tolgahan HAKAN, Uzm. Bio. Şermin DURAK, Dr. Arezoo GHAYBİ** başta olmak üzere Moleküler Tıp Anabilim Dalı'ndaki kıymetli çalışma arkadaşlarıma,

Tüm eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, zorlu yollardan geçerken inanç ve umut aşılayan, bana her zaman güven duyan sevgili aileme,

Teşekkür ederim

Bu çalışma, "İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi" tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2017-25435

İÇİNDEKİLER

BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	ix
ÖZET	xx
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	12
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Kanser.....	14
2.2. Kolorektal Kanser.....	15
2.2.1. Epidemiyoloji.....	17
2.2.2. Etiyoloji.....	20
2.2.2.1. Diyet.....	21
2.2.2.2. Obezite.....	21
2.2.2.3. Diyabet.....	22
2.2.2.4. İnflamuar Bağırsak Hastalıkları.....	22
2.2.2.5. Alkol ve Sigara.....	22
2.2.3. Patogeneze.....	22
2.2.4. Karsinogeneze.....	23
2.3. Kolorektal Kanserin Evreleri.....	23
2.4. Kolorektal Kansere Etki Eden Faktörler.....	27
2.4.1. Çevresel Faktörler.....	27
2.4.2. Genetik Faktörler.....	27
2.5. Kolorektal Kanserin Moleküler Mekanizması.....	28
2.6. Kanser ve Polimorfizm.....	29
2.6.1. NPY Geni.....	29
2.6.2. FADS Geni.....	30
2.6.3. BDNF Geni.....	30

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	322
3.1. Seçilen Örneklerin Tanımlanması.....	32
3.2. Kullanılan Cihazlar.....	32
3.3. Kullanılan Kimyasallar.....	33
3.4. Kullanılan Yöntemler.....	33
3.4.1. Numunelerin Toplanması.....	33
3.4.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu.....	34
3.5. Kullanılan Primerler.....	35
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA	41
KAYNAKLAR	46
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	58

TABLolar LİSTESİ

Tablo 2.1. Poliplerin Türleri

Tablo 2.2. Kolorektal Kanserde Evreleme

Tablo 2.3. Kolorektal Kanserde TNM Sınıflandırması

Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalaması

Tablo 4.2. BDNF Geninin Frekans Tablosu

Tablo 4.3. BDNF Gen Polimorfizminin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.4. NPY Geninin Frekans Tablosu

Tablo 4.5. NPY Gen Polimorfizminin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.6. FADS1 Geninin Frekans Tablosu

Tablo 4.7. FADS1 Gen Polimorfizminin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.8. FADS1 Geni TT ve GT Polimorfizminin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.9. FADS1 Geni TT ve GG Polimorfizminin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Tablo 4.10. FADS1 Geni GT ve GG Polimorfizminin Gruplara Göre Karşılaştırılması

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1: Kolorektal Anatomisi

Şekil 2.2: Kolon Polipleri

Şekil 2.3: Adenomaların Histolojik Görüntüleri

Şekil 2.4: Erkeklerde En Çok Görülen Kanser Türlerinin Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 2.5: Kadınlarda En Çok Görülen Kanser Türlerinin Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 4.1: BDNF Geninde Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 4.2: PCR Sonuçlarına Göre BDNF Geninin Gruplara Göre
Genotip Dağılımı

Şekil 4.3: NPY Geninde Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 4.4: PCR Sonuçlarına Göre NPY Geninin Gruplara Göre
Genotip Dağılımı

Şekil 4.5: FADS1 Geninde Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Şekil 4.6: PCR Sonuçlarına Göre FADS1 Geninin Gruplara Göre
Genotip Dağılımı

SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

- KRK:** Kolorektal Kanser
- BDNF:** Beyin Türevli Nörotropik Faktör
- PUFA:** Polyunsaturated Fatty Acid
- FADS:** Fatty Acid Desaturase
- NPY:** Nöropeptid Y
- WHO:** World Healty Organisation
- NCI:** Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Enstitüsü
- İBH:** İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarının
- CIN:** Kromozomal İnstabilite Yolağı
- CIMP:** CpG Ada Metilatör Fenotip Yolağı
- MSI:** Mikrosatellit İnsibilite Yolağı
- AJCC:** Amerika Joint Committee on Cancer
- IUCC:** Union for International Cancer Control
- FAP:** Familial Adenomtöz Polipozis
- HNPCC:** Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
- LRP5/6:** Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein
- FZ:** Frizzled
- PP:** Pankreatid Peptid
- CNS:** Merkezi Sinir Sistemi
- PNS:** Periferel Sinir Sistemi
- SNP:** Single Nükleotid Polimorfizm
- NT-4:** Nörotrofi

ÖZET

Gümüş, A. (2022). Kolorektal Kanserle İlişkili Olabilecek FADS1, BDNF ve NPY Gen Polimorfizmlerinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Kolorektal kanser, akciğer ve meme/prostat kanserlerinden sonra dünyada en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür ayrıca kansere bağlı ölümlerde en çok görülenler arasında ikinci sıradadır. Hastalık süreci boyunca hem fizyolojik hem de morfolojik zorluklara maruz kalmalarından dolayı kolorektal kanserli hastaların % 50'sinin metastazdan öldüğü tahmin edilmektedir. Literatürde en çok karaciğer metastazı yaptığı bilinse de moleküler mekanizmaları hakkında hala tam olarak bir bilgi bulunmamaktadır. Kolorektal kansere yatkınlık ve bunun genetik ile ilişkisi araştırıldığında birçok genin sorumlu olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda oluşturulan iki gruptan 82 örnek bulunduran kolorektal kanserli hasta grubu ve 74 örnek bulunduran sağlıklı kontrol grubu numunelerinde FADS1, BDNF ve NPY genlerinin polimorfizm açısından ilişkisinin incelenmesi hedeflenmiştir. Hasta ve kontrol gruplarındaki gen polimorfizmi, DNA izolasyonu ve Real-Time PCR yöntemi yapılmış olup, sonuçlarımız SPSS ile değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda; BDNF geninin genotip dağılımı hasta grubunda %5,1 GG, %89,7 GA, %5,1 AA ve kontrol grubunda %3,9 GG, %93,5 GA, %2,6 AA bulunmuştur. Yapılan istatistik sonucuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. ($p>0,05$) NPY geninin genotip dağılımı hasta grubunda %3,8 AA, %93,8 AG, %2,5 GG ve kontrol grubunda %7,8 AA, %84,4 AG, %7,8 GG olarak saptanmıştır. Yapılan istatistiki analiz sonucuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemektedir. ($p>0,05$) FADS1 geninin genotip dağılımı ise hasta grubunda %7,8 TT, %90,6 GT, %1,6 GG ve kontrol grubunda %3,9 TT, %78,9 GT, %17,1 GG şeklinde belirlenmiştir. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması gerçekleştirildiğinde GG genotipi bakımından ($p<0,003$) anlamlı farklılık olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızda incelenen FADS1, BDNF ve NPY genlerinin kolorektal kanser ile ilişkili literatürde polimorfizm çalışması bulunmadığından bu projenin verileri literatüre katkı sağlayan öncü veri olma özelliği göstermektedir. Çalışılan genlerden FADS1 geninin, varlığının koruyucu özellikte olabileceği ifade edilebilir. İstatistiksel olarak anlamlı olan bu genin ve ilgili genotipinin kolorektal kanser ile ilişkisi bulunmasına rağmen detaylı ve net sonuçlara ulaşabilmek için daha çok sayıda örnek ile farklı çalışmaların yapılması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, FADS1, NPY, BDNF, Polimorfizm

Bu çalışma, “İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi” tarafından desteklenmiştir. Proje No: TDK-2020-36516

ABSTRACT

Gümüş, A. (2022). Investigation of FADS1, BDNF and NPY Gene Polymorphisms That May Be Associated with Colorectal Cancer. Istanbul University, Institute of Health Sciences, Department of Molecular Medicine. Doctoral Thesis. Istanbul.

Colorectal cancer is the third most common type of cancer in the world after lung and breast/prostate cancers, and it is the second most common cancer-related death. It is estimated that 50% of patients with colorectal cancer die from metastasis because they are exposed to both physiological and morphological challenges throughout the disease process. Although it is known in the literature that it mostly causes liver metastases, there is still no complete information about its molecular mechanisms. When the susceptibility to colorectal cancer and its relationship with genetics were investigated, many genes were found to be responsible.

It was aimed to examine the relationship of FADS1, BDNF and NPY genes in terms of polymorphism in the colorectal cancer patient group with 82 samples and the healthy control group with 74 samples from the two groups formed in our study. Gene polymorphism, DNA isolation and Real-Time PCR method were performed in the patient and control groups, and our results were evaluated with SPSS. As a result of the research; the genotype distribution of the BDNF gene was 5.1% GG, 89.7% GA, 5.1% AA in the patient group and 3.9% GG, 93.5% GA, 2.6% AA in the control group. According to the statistical results, no statistically significant difference was found between the two groups. ($p>0.05$) The genotype distribution of the NPY gene was 3.8% AA, 93.8% AG, 2.5% GG in the patient group and 7.8% AA, 84.4% AG, 7.8% GG in the control group was detected. According to the results of the statistical analysis, there is no statistically significant difference between the two groups. ($p>0.05$) The genotype distribution of the FADS1 gene was 7.8% TT, 90.6% GT, 1.6% GG in the patient group and 3.9% TT, 78.9% GT, 17.1% in the control group. It is designated as GG. When the patient and control groups were compared, it was observed that there was a significant difference ($p<0.003$) in terms of GG genotype.

Since there is no polymorphism study of the FADS1, BDNF and NPY genes examined in our study related to colorectal cancer in the literature, the data of this project show the feature of being a pioneering data that contributes to the literature. It can be stated that the presence of the FADS1 gene, one of the studied genes, may be protective. Although this statistically significant gene and its related genotype are associated with colorectal cancer, it is recommended to conduct different studies with more samples in order to reach detailed and clear results.

Keywords: Colorectal Cancer, FADS1, NPY, BDNF, Polymorphism

The present work was supported by the “Research Fund of Istanbul University”. Project No. TDK-2020-36516

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde, yaşadığımız modern hayat, artan iş gücü, ekosistemdeki değişiklikler, farklılaşan beslenme alışkanlıkları ve yaşam koşulları gibi birçok faktör sebebiyle kanser vakalarının hızla arttığı görülmektedir. Bu sebeplerden ötürü kanser, yüzyılın en büyük sağlık sorunlarından biri olup, mortalitede dünya genelinde en önde gelen hastalıkların başında yer almaktadır. Son yıllarda kanserin moleküler temeli hakkında geniş çaplı araştırmalar yapılmasına rağmen, karsinogenez ve metastaz hakkındaki bilgiler yetersiz olduğundan çalışmalar tüm hızıyla devam etmektedir.

Bilim dünyasında var olan mevcut tanı ve tedavi yöntemleri, hastalığın moleküler temeline odaklanmış olup son yıllarda bu tarz araştırmaları geliştirerek kişiye özel hastalık nedenlerinin varlığı ile ilgili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Bu çalışmalar sonucunda kanser hastalığının her bireyde farklı şekilde seyrettiği ve bu yüzden de temel olarak kişiye özgü fizyolojik, biyolojik ve moleküler değerlendirme yapılmasının önemini ortaya çıkarmıştır. Yeni nesil dizileme teknolojileri, kişiye özel moleküler çalışmaların hızlı ve doğru biçimde tespit edilmesine olanak sağlamıştır. Bu bakış açısı ile kanser hastalığı ile ilgili moleküler ve genetik araştırma alanında “kişiselleştirilmiş tıp” fikrinin doğmasını sağlamıştır. Bu alanda tüm ekson dizileme, full genom sekans, metilasyon profilleri, ekspresyon analizler gibi farklı yöntemler geliştirilmiştir.

Kolorektal Kanser (KRK) dünyada en fazla ölüme sebep olan dördüncü kanser türüdür ve yaklaşık olarak her yıl 700.000 kişinin kolorektal kanserden öldüğü bilinmektedir. Kolorektal kanserin insidansı ve mortalite oranları son yıllarda kademeli olarak azalmakta olsa da hala erkeklerde ikinci, kadınlarda üçüncü sıklıkta görülen kanser ölüm sebeplerinden biridir. Bağırsak hastalıkları, polip oluşumuna yatkınlık, obezite, alkol-sigara bağımlılığı olan ve lipid içeriği zengin besinler tüketen kişilerde KRK risk faktörleri yüksektir.

Dünya genelinde kolorektal kanserler, genetik yatkınlık ve yaşam koşullarına bağlı olarak her yaşta görünme ihtimali olsa da çoğunlukla 50 yaş ve üstü hasta grubunda daha fazla gözlenmektedir. Çoğu kanser türünde görüldüğü gibi kolorektal kanserlerde de hücrel bir büyüme kapasitesine ya da metastaz seviyesine ulaşmaya kadar tanı

koyabilmek için herhangi bir belirti göstermezler. Bu yüzden kanser olan kişilerde herhangi bir semptom görülmediği için, erkenden tümörü teşhis edebilmek oldukça önemlidir. Yapılan araştırmalarda birinci evrede teşhis edilen kolorektal kanserli hastaların %90'dan fazlasının beş yıldan fazla hayatta kaldığı fakat dördüncü evrede teşhis edilen hastalarda bu oranın yaklaşık %10 olduğu görülmüştür. Tedaviye geç kalındığı durumlarda kolorektal kanserler metastaz yapmalarından dolayı lenf bezlerine ulaşır, vücuttaki diğer organlara ve en sık olarak karaciğere yayılabilmektedir. Bu da mortalite oranının artmasına neden olmaktadır. Kolon mukozasının yapısını oluşturan epitelyum hücrelerinde onarım yapılamayan genetik değişim, kolokteral kanserin oluşumunu indükler. Bu yüzden toksikolojik faktörler, malnutrifikasyon, yoğun stres, çevresel faktörlere yatkınlık ve bağırsak florasının bozulması gibi etkenlere hastalığın etiyojisindeki temel sebepler olarak sayılmaktadır.

Kolorektal karsinogenez, çeşitli mekanizmaların kontrol noktaları tarafından düzenlenen ve birçok gen ile etkileşimde olan multifaktöriyel bir süreçtir. KRK'in genetik olarak gelişimi onkogen ve tümör süpresör genlerindeki mutasyonların artmasından dolayı meydana geldiği gösterilmiştir. Bu değişim süreci kanserin başlangıcı ve progresyonu için gerekli olan önemli genetik ve moleküler değişiklikler içermektedir.

Son zamanlarda kanser ile ilgili yapılan çalışmalarda polimorfizm, kanserin moleküler mekanizması ve genetik yapısı hakkında son önemli bilgilerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Örneğin, Beyin Türevli Nörotropik Faktör (BDNF), son yapılan çalışmalarda bir anti-kanser hedef olduğu ortaya çıkmıştır. BDNF büyüme faktörlerinden nörotropin ailesi üyesi olup, KRK tümörlerinin %93'ünde eksprese olduğu gösterilmiştir ve ekspresyon seviyeleri tümör dokularda neoplastik olmayan dokulardan daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

Uzun zincirli n-6 ve n-3 PUFA (Polyunsaturated Fatty Acid) ve araşidonik asit beyin ve vücut gelişimi için hayati önem taşımaktadır. Bu yağ asitleri diyet ile doğrudan alınabilir ya da prekürsör PUFA Δ -5 ve Δ -6 desaturaz tarafından endojen olarak sentezlenmektedir. FADS (Fatty Acid Desaturase) geninin, FADS1, FADS2, FADS3 olmak üzere üç adet subtipi mevcuttur. Bu Δ -5 ve Δ -6 desaturaz verilen sıra ile FADS1

ve FADS2 genleri tarafından kodlanmaktadır. Bu enzimlerden Δ -6'nın aşırı artması ile kanser arasında bir ilişki olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir.

Nöropeptid Y (NPY), beyinde bol bulunan ve 36 amino asitten oluşan sempatik nörotransmitterdir ve hipoksi kronik stres vs. aktivasyonları sırasında periferik sempatik nöronlardan salınır. NPY, çeşitli malignansilerde ve göğüs ve prostat gibi bazı kanser türlerinde büyüme ilerletici faktör olarak yer aldığı gösterilmiştir. Son yıllarda tümör büyümesinin düzenlenme mekanizmasını anlamamız için NPY geni önem kazanmıştır ve kanserin progresyonuna katkı sağladığı gösterilmiştir.

Yapmış olduğumuz bu literatür taramasına göre BDNF, FADS1 ve NPY genleri büyüme ilerletici faktör ve onkogen olmasına rağmen, kolorektal kanserli hastalarda bu genlere ait herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışması kapsamında BDNF, FADS1 ve NPY genlerinin belirli polimorfizmlerinin kolorektal kanserli hastalarda incelenmesi hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, vücutta yer alan hücrelerinin gelişmesini ve çoğalmasını denetleyen genlerde meydana gelen mutasyonlardan ötürü, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde üreyip çoğalmasına neden olan hastalığın adıdır. Kontrol mekanizmasındaki bu genlerin fonksiyon kaybı ya da aşırı aktivasyonundan dolayı hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalıp komşu dokulara yayılabilir veya köken aldığı yerden, kan veya lenf yollarıyla uzak dokulara yerleşebilir. Bu yüzden çok fazla kanser türü olmasına rağmen hemen hemen hepsi normal olmayan hücre yapılarının kontrolsüz bir şekilde çoğalmasıyla başlar ve tedavi edilmezse her bir kanser türü ciddi rahatsızlıklara ve ölümlere sebep olabilir. Son zamanlarda artan insidans ve mortaliteden ötürü önemli bir sağlık problemi olarak kaydedilmiştir (WHO Cancer Key facts 2018; Bertram 2000).

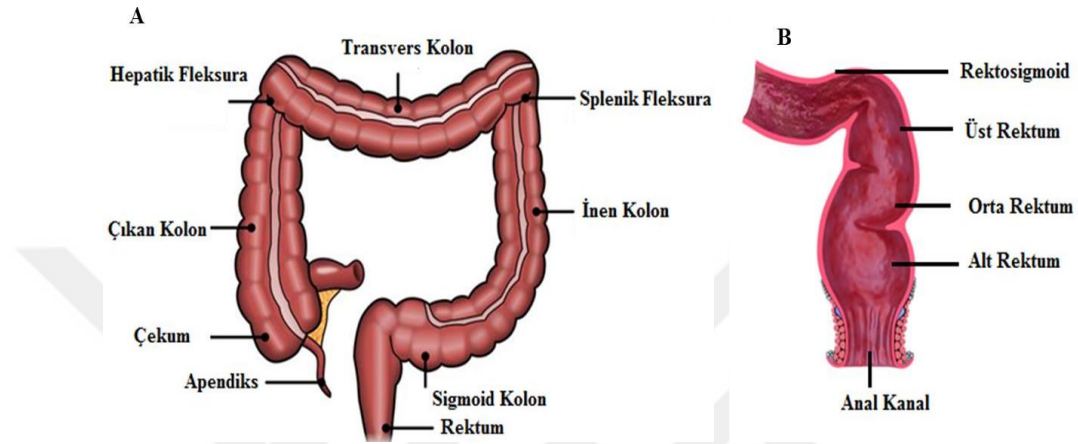
Kanser, yüksek mortalite ve morbiditeden dolayı tedavisi maliyetli ve çok fazla yan etkileri olan bir hastalıktır. Bilimsel olarak kanserden meydana gelen ölümlerin bir kısmı yanlış beslenme, obezite ve fiziksel hareketsizlik olduğu düşünüldüğünden, bu sebeplerden ötürü kanser olan kişilerde hastalığın önlenileceği öne sürülmektedir. (WHO Cancer Key facts 2018)

Kanser hastalığının gelişiminde meydana gelen hücre üremesinin sürdürülmesi, hücre çoğalma baskılayıcılardan kaçınma, apoptoz inhibisyonu, hücre ölümüne direnerek hücrenin hayatta kalma isteği, metastaz yapmak ve anjiogenezi tetiklemek gibi özellikler bu hastalıktaki genetik etkenler sonucu meydana gelmektedir (Hanahan ve Weinberg 2011).

Kanser hücrelerinden oluşan tümör, dokunun türüne göre isim almaktadır. Vücudun iç veya dış bölgelerini çevreleyen epitel hücrelerden kaynaklı ise karsinoma, kıkırdak, kemik, vasküler ve kardiyolojik dokularda görülen kanser türüne sarkoma, lenfositlerde görülüyor ise lenfoma, kemik iliğinde görünüyorsa lösemi ve beyinde görülürse germinoma denmektedir (Berman 2004).

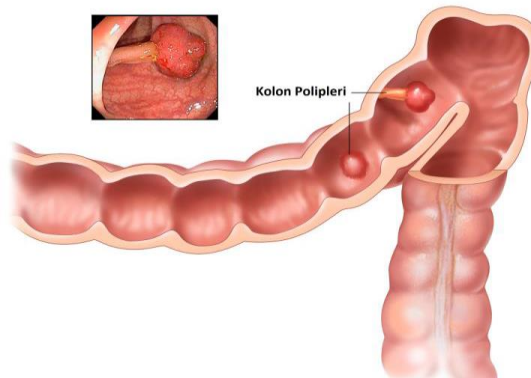
2.2. Kolorektal Kanser

Kolon kanseri, rektum ya da bağırsak kanseri olarak da bilinen kolorektal kanserler sindirim sistemi içerisinde bulunan kalın bağırsakta oluşan, kolon veya rektumu çevreleyen epitel hücrelerde kanser gelişmesi olayıdır.



Şekil 2-1: Kolorektal anatomisi A. Kolon anatomisi; B. Rektum anatomisi (Karakayalı 2019)

Kolorektal kanserlerin çoğu polip adı verilen oluşumlar ile başlar. Bu poliplerin kolon ya da rektumda meydana gelmesi ile başlayan ve buradaki hücrelerde kontrolsüz bir şekilde bağırsağın iç yüzeyinde ya da dışı doğru meydana gelen bir büyüme olduğu durumlarda kolorektal kanser ortaya çıkmaktadır (Winawer ve Sherlock 2007; Rahbari ve ark. 2016).



Şekil 2-2: Kolon polipleri

Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanser Araştırma Enstitüsü (NCI) (<https://www.cancer.gov/types/colorectal/patient/colon-treatment-pdq>)

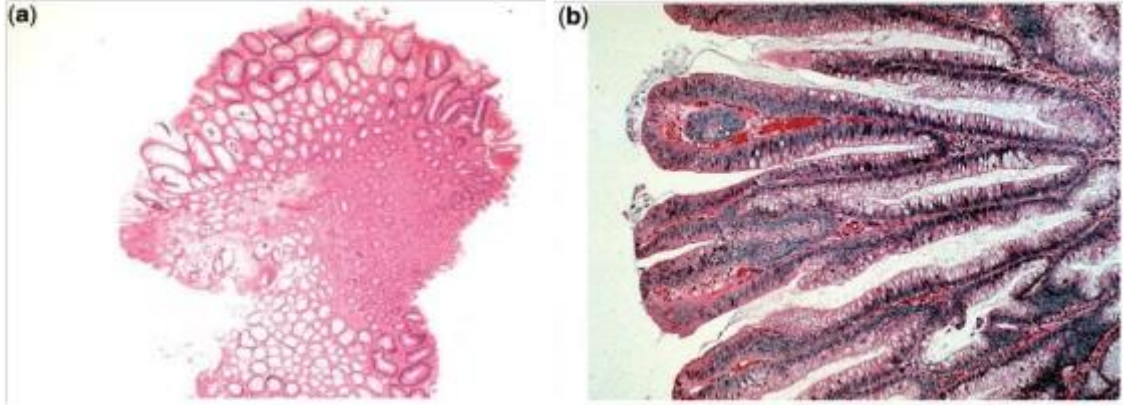
Bazı polipler uzun yıllar süren oluşumdan sonra kansere dönüşebilir fakat her polip kansere evrilecek diye bir şey söz konusu değildir. Kansere dönüşmesi o polipin türü ile alakalıdır (Markowitz ve Bertagnolli, 2009). Literatürde ilk polip tanısı yaklaşık 300 yıl önce raporlanmıştır. Rektal kanama, dışkıda kan ve renginde değişiklik, tuvalet alışkanlıklarındaki değişiklikler ve karın ağrısı poliplerin en sık rastlanan semptomlarından başlıcalarıdır (Mentzel 1957; John ve ark. 2011).

Polipler türlerine göre üçe ayrılırlar;

Tablo 2-1: Poliplerin Türleri

A. Neoplastik Polipler	B. Non-Neoplastik Polipler	C. Submukozal Polipler
1. Bening (Adenomlar)	a. Hiperplastik polipler	a. Colitis cystica profunda
a. Tübüler adenom	b. Juvenil polip	b. Pneumatosis cystoides colic
b. Tübülovilloz adenom	c. İnflamatuvar polip	c. Lenfoid polipler
c. Villoz adenom	d. Mukozal polip	d. Lipom
2. Malign (Karsinomalar)	e. Peutz-Jeghers sendromu	e. Karsinoid
a. Şüpheli invaziv karsinom		f. Metastatik neoplaziler
b. Karsinoma insitü		g. Diğer nadir lezyonlar
c. İntramukozal karsinom		
d. İnvaziv karsinom		

Adenom, “adeno” kelimesinden türemiş, bening tümörlere verilen isimdir. Adenomalar, hipofiz, kolon, tiroid, adrenal dahil birçok organda oluşabilirler. Mutasyonlar ile bening tümör halinden malign tümör durumuna geçebilirler. Malign tümör durumuna dönüştüklerinde adenokarsinom olarak isimlendirilirler. Özellikle adenomaların çapları genel olarak 2 cm’den büyüktür. Adenomalar, displazi şiddetine göre yüksek, orta ve düşük olarak, makroskopik şekillerine göre ise sapsız, saplı, tırtıklı ve histolojik yapılarına göre de villöz, tübüler (Şekil 3) ve tübülovillöz olarak sınıflandırılırlar (Ishii ve ark. 2011). Adenomatöz poliplerin %75-85 kadarını tübüler adenomalar oluşturur ve bunların malignite olma ihtimali %5’ten azdır. Tübülovillöz adenomalar ise poliplerin %15 kadarını temsil eder. Bunların ise %20 ila %25 kadarı malignite oluşturabilir. Villöz adenomlar ise kalan poliplerin yaklaşık %10’luk kısmını oluşturur. Bu yüzden kolorektal poliplerin en çok malignite gösteren türü %40 ile villöz adenomlardır (Alvarez ve ark. 2013).



Şekil 2-3: Adenomaların histolojik görüntüleri

a) Tübüler adenom, b) Villöz adenom (Shussman ve Wexner 2014)

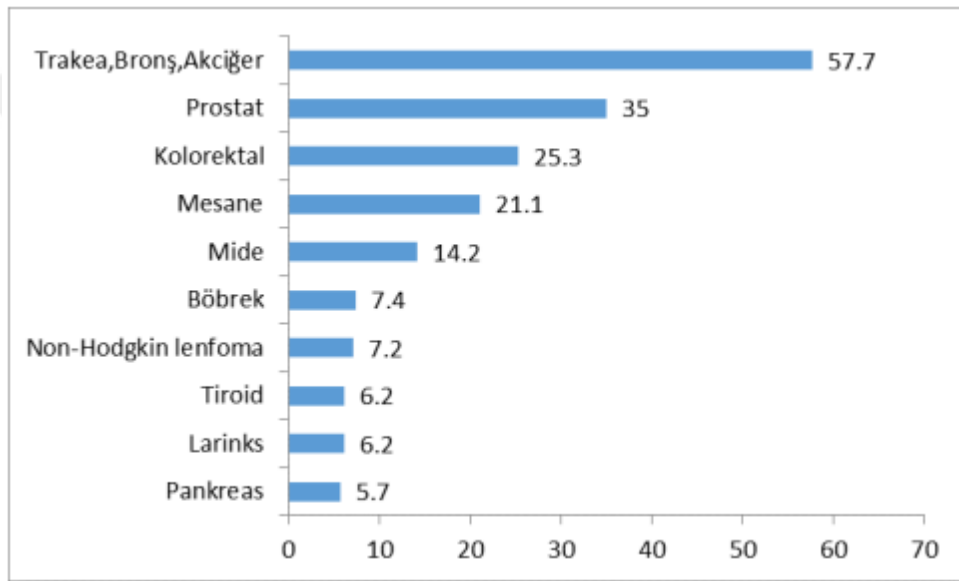
En çok malignite riski taşıyan polipler adenomatöz poliplerdir. Bu poliplerin erken tanısı ve tedavisi ile kolorektal kanser insidansının azaldığı görülmüştür. Adenomatöz poliplerin, hücre çoğalma ya da farklılaşma basamağında veya apoptoz mekanizmasında meydana gelen bozukluklar sebebiyle oluştuğu düşünülmektedir (Göral 2003).

Polipler boyutuna, şekline, yerleşim yerine, sayısına ve histolojilerine göre tanımlanmaktadır. Poliplerin bazıları saplı iken, bazılarıda yassı olabilmektedir. Genelde gastrointestinal polipler tek ve birden fazla sayıda, saplı veya sapsız, mukozayla aynı veya farklı renkte görünebilmektedirler. Çoğunlukla multiple olup, en çok rektosigmoid bölgede görülürler. Diğer yandan genel olarak asemptomatiktir ve çoğunlukla kanser tarama testleri ile tespit edilir (Winawer ve ark 1993).

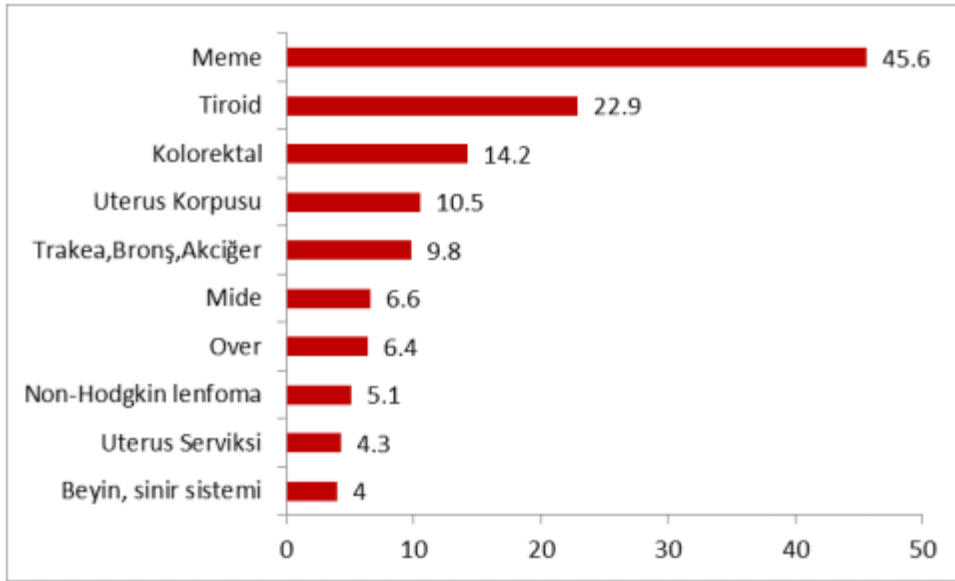
2.2.1. Epidemiyoloji

KRK gelişmiş ülkelerde yetişkin bireyleri etkileyen kanser türü olduğu için en önemli sağlık sorunlarından biri olmuştur. Son yıllarda görülme sıklığı açısından diğer kanser türleri ile karşılaştırıldığında akciğer ve meme kanserlerinden sonra en çok görülen üçüncü kanser türü olmuştur. KRK'in insidansı ve mortalite oranları dünya çapında ülkelere göre farklılık göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü, GLOBOCAN verilerine

göre son beş yılda yaklaşık 2 milyondan fazla kişiye KKK tanısı konulmuş ve bu hastaların ise yaklaşık 900.000'i hayatını kaybetmiştir. Yapılan araştırmalarda KKK'nin erkeklerde görülme ve ölüm istatistikleri kadınlardan daha fazla olduğu ortaya koyulmuştur. Dünya çapında ise kadınlarda ikinci, erkeklerde ise en sık görülen üçüncü kanser türüdür (Sung ve ark. 2021). Dünyada KKK'nin görülme ihtimalinin toplumların sosyoekonomik düzeyleriyle direkt ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır. Bu yüzden gelişmekte olan ülkelerde bu kanser türünün görülme sıklığının gelişmiş ülkelere oranla üç kattan daha fazla olduğu gözlenmiştir (Gupta 2020).



Şekil 2-4: Erkeklerde en çok görülen kanser türlerinin yaşa göre dağılımı
(Türkiye Standart Nüfusu, 100.000 Kişide)



Şekil 2-5: Kadınlarda en çok görülen kanser türlerinin yaşa göre dağılımı (Türkiye Birleşik Veri Tabanı, 2016)

KRK ile alakalı epidemiyolojik veriler, değişik coğrafyada yaşayan kişilerin farklı risk faktörlerine maruz kalması, bu coğrafi bölgeler arasında farklı tedavilerin uygulanması ve ileri düzey tedavi yöntemlerine ulaşmaya bağlı olarak değişiklik göstermektedir (Ferlay 2010). Kolorektal kanserin insidans ve mortalite oranları, çevresel faktörlerdeki değişiklikler, düzenli beslenme alışkanlıkları, kanser tarama testlerinin yaygınlaşması ve bu testlere ulaşımın kolay olması gibi gelişmelerle azalabilmektedir (Vogelaar ve ark. 2006; Edwards ve ark. 2010). Fakat beslenme alışkanlıkları ve günlük yaşam şekli gibi bazı değişebilen faktörlerin ilerleyen sağlık hizmetlerine rağmen kanser gelişimi üzerine olumsuz etkilerinin hala devam ettiği düşünülmektedir (Tuan ve Chen 2016).

Kolorektal kanserin sosyo-ekonomik durumu düşük olan kişilerde %30 oranında daha fazla olduğu görülmüştür. Sağlıksız ve düzensiz beslenme, fiziksel hareketin azlığı, sigara-alkol tüketimi ve obezite gibi risk faktörleri sosyo-ekonomik düzeyin düşüklüğü ile birlikte kanser gelişimine daha hızlı etki etmektedir (Daly ve ark. 2018).

Kolorektal kanserin insidansı ABD’de yıllık %2 oranında yükselirken, batı ülkelerde sabit kalmakta ya da daha yavaş artmaktadır. Buna ilaveten Doğu Avrupa ve Doğu Asya ülkelerinde hızlı bir şekilde arttığı görülmüştür. Dünyanın en yüksek KRK

insidansı Avustralya, Yeni Zelanda, ABD, Doğu Avrupa ve Japonya'da olmalı beraber özellikle erkeklerde daha sık görülmüştür. Güney Amerika'daki insidansı orta sıklıkta olmakla birlikte, Asya ve Afrika'da düşüktür. KRK insidansı, geçmişte düşük olan ülkelerde (genelde Japonya) hızla artarken, yüksek insidansa sahip ülkelerde daha sabit seyrinde ilerleme veya zaman içinde azalma eğilimi göstermektedir (Fitzmaurice ve ark. 2017; Cronin ve ark. 2018). ABD'de Kolorektal kanser genellikle 50 yaş üstü grupta hala daha fazla görülüyor olmasına rağmen, insidansın 50 yaş altında yer alan grupta artmaya ve 50 yaş üstü grupta azalmaya başladığı son zamanlarda dikkat çekmiştir (Jemal ve ark. 2011; Cronin ve ark. 2018).

Türkiye Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü'nün 2015 yılında yayınladığı istatistiklerine göre KRK, erkeklerde yüz binde 23,1 görülürken, kadınlarda ise yüz binde 14,4 gözleendiği ortaya çıkmıştır. Aynı zamanda kolorektal kanserin hem kadınlarda hemde erkeklerde en çok rastlanan üçüncü kanser türü olduğu gösterilmiştir (Türkyılmaz ve ark. 2015).

2.2.2. Etiyoloji

KRK'lerin oluşmasında birçok faktörün etkisi vardır. Bunlar hem çevresel faktörler hem de genetik faktörler adı altında makro başlıklarda toplanabilir. En önemli alt başlıklarda yaş, diyet, fiziksel aktivite sıklığı, adenom/karsinom öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, obezite, diyabet, sigara/alkol kullanımı gibi konular ele alınabilir (Pande ve ark. 2010)

Genel olarak kolorektal kanser riski yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Sporadik kolorektal kanserler 40 yaşın altında nadir olarak görülmektedir. İnsidans 40-50 yaş arasında yüksek olup her on yılda hızlı bir şekilde artmaktadır. Cinsiyetinde kanser üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Kadınlarda erkeklere oranla daha az görülmüştür. Kadınlarda menopoz sonrası dönemde daha fazla tümör artışı olduğu gözlemlenmiştir (Macrae 2019). Dünyada beslenme alışkanlıklarının kolorektal kanseri %30-50 oranında etkilediği için etiyolojide diyetin yeri oldukça önemlidir. Lif oranı düşük, D vitamini, kalsiyum ve folik asit açısından fakir olan besinlerin tüketimi ile kırmızı etin fazla tüketiminin kolorektal kanser riskini arttırdığı görülmüştür (Ryan-Harshman ve Aldoori 2007). Alkol ve sigara gibi ürünlerin kolorektal kanseri üzerine etkileri de araştırılmıştır.

Bunun sonucunda günde 30 g etanol tüketiminin kolorektal kanseri %16 arttırdığı, 45 g etanol tüketiminin ise riski %41 oranında arttırdığı saptanmıştır. Sigara kullanımının ise KKK riski oranında %18 artışa neden olduğu görülmüştür (Lucas 2017).

Kolorektal kanserlerde tümör yapısının yerleşim yerlerinin kişiden kişiye göre farklılıklar gösterdiği gözlemlenmiştir. Kolonda rektumdan daha fazla görülmüştür. En çok %23 ile sigmoid kolon, %15 transvers kolon, %12 çekum, %10 çıkan kolon, %5 inen kolonda görülmüştür (Buğra 2004; Sayek 2004). Batı uluslarında bir kişide hayatı boyunca KKK görülme ihtimali %3-5 arasında iken bu oran ailesinde kanser hikayesi olanlarda daha fazladır. Birinci derece 50 yaş üstü yakını kolon kanseri olan kişilerde kanser görülme ihtimalinin iki kat arttığı görülürken, birinci derece yakını 50 yaş altı kanser olan bireylerde bu oran üç kat arttığı görülmüştür (Kuipers ve ark. 2015).

2.2.2.1. Diyet

Literatürde, bol sebzeli öğünler ile beslenen kişilerin, doymuş yağ asiti içeren öğünlerle ve et ürünleri ile beslenenlere oranla daha az kolorektal kansere yakalandığı bildirilmektedir Epidemiyolojik olarak ise doymuş ve trans yağ tüketiminin KKK ile pozitif, zeytin yağı ve balık yağı kullanımının ise KKK ile negatif korelasyonda olduğu gösterilmiştir (Chan ve ark. 2003). Ayrıca diyetle lifli gıdaları fazla tüketmenin de kolorektal kanser riskini azalttığı görülmüştür. Sarımsan ve soğan gibi besinler detoksifiye enzim içerdiğinden dolayı tümör dokunun büyümesini engellediği bildirilmektedir (Fenoglio-Preiser ve ark. 1999).

2.2.2.2. Obezite

Obezite, kolorektal kanseri için ciddi risk faktörlerinden biridir. Yapılan çalışmalarda genç fazla yaşta kilo alan bireylerin ilerleyen dönemlerde KKK'e yakalanma riskinin iki kat veya daha fazla olduğu gösterilmiştir. Obez, hareketsiz ve ağır bir yaşamın sadece kolorektal kanseri değil diğer kanser türlerini de tetiklediği bilinmektedir (Yuhara ve ark. 2011).

2.2.2.3. Diyabet

Yapılan çalışmalarda diyabet hastalarının kolorektal kanserine yakalanma oranının diyabet olmayanlara göre %40 oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir. Bunun başlıca nedeni olarak insülinin kolon mukoza hücrelerinde bölünmeyi ve çoğalmayı uyarmasıyla ortaya çıkan hiperinsilüneminin neden olduğu düşünülmüştür. Diyabet sadece kolorektal kanseri değil tıpkı obezite gibi diğer kanser türlerini ve metabolik hastalıkları da olumsuz etkilemektedir (Giovannucci 1995; Yuhara ve ark. 2011; Dehal ve ark. 2011).

2.2.2.4. İnflamatuar Barsak Hastalıkları

İnflamatuar Bağırsak Hastalıklarının (İBH) genel olarak kolorektal mukozada yer alan hücrelerin aşırı çoğalmasına etki ettiği bildirilmiştir. Bu hastalıkların zemininde displazi gösteren adenomatöz lezyonlar görülmektedir (Topuz 1988; Malazgirt 1996). Özellikle ülseratif kolit hastalarında displazinin ilerleyen yaşla birlikte artmasıyla kolorektal kanser riski artmaktadır. Tanı koyulduğu zaman hastanın yaşı ve genetik olarak hasta kişinin ailesinde yatkınlığı önemli risk faktörlerindendir (Ekbom ve ark. 1990).

2.2.2.5. Sigara ve Alkol Tüketimi

Kolorektal kanserin hem insidansı hemde mortalitesi üzerinde olumsuz etkileri olan bir başka etken sigara ve alkoldür. Yapılan çalışmalarda sigara içenler içmeyenlere oranla kolorektal kansere daha fazla yakalandığı ispatlanmıştır (Botteri ve ark. 2008).

Alkol tüketiminin kolorektal kanser üzerinde risk faktörü oluşturduğu bilinmektedir. Bu durum ise aşırı alkol tüketen kişilerde folat eksikliği olduğu ve kolorektal kanserli hastalarda ise folat eksikliğinin fazla olması ile ilişkilendirilmiştir (Harnack ve ark. 2002; Fedirko ve ark. 2011).

2.2.3. Patogenezi

Kolorektal kanserlerin gelişiminde genetik bozuklukların da etkisi olduğu bilinmektedir. Bazı onkogenlerin aktivasyonu ya da bazı tümör süpresör genlerinin inaktivasyonu gibi moleküler anormallikler kolorektal kanserlerin gelişim hızını arttırmaktadır. Adenomatöz poliplerde meydana gelen bu mutasyonlar ile kolorektal kanserlerin ilk aşaması olan adenokarsinomlar oluşmaktadır (Brunicardi ve ark. 2016).

2.2.4. Karsinogenez

Kolorektal kanser oluşumu ilk olarak epitelde başlar. Buradaki epitel hücreleri aşırı çoğalmadan dolayı organize olma yetisini kaybederek adenom formuna dönüşmektedir. Adenomlar submukozal bölgede tutunup tümör yapısı oluşturmaktadır. “Adeno-karsinom” denilen bu yapıda bir takım moleküler değişiklikler meydana gelmektedir. Kolorektal kansere yol açan bu genetik ve moleküler değişikliklerin zaman içerisinde kolorektal karsinogenezde rol aldığı ortaya çıkarılmıştır (Lucas 2017).

Bu mekanizmada 3 tane yolak tespit edilmiştir;

- 1- Kromozomal İnstabilite Yolağı (CIN)
- 2- CpG Ada Metilatör Fenotip Yolağı (CIMP)
- 3- Mikrosatellit İnsibilite Yolağı (MSI)

Kolorektal kanser oluşum mekanizmasında en çok görülen yolak kromozomal instabilite yolağıdır. Bu yolak içerisinde K-RAS ve c-MYC gen aktivasyonlar ile tümör süpressör APC ve TP53 proto-onkogenlerinde inaktivasyon meydana gelmektedir. CpG Ada Metilatör Fenotip Yolağında hipermetilasyon ile MLH1 tümör süpressör geni inhibe olup, BRAF onkogeni aktif hale geçmektedir. Mikrosatellit İnstabilite Yolağı ise DNA tamir mekanizmasında yer alan MMR geninde meydana gelen mutasyon ile aktif hale gelmektedir (Dolatkhah ve ark. 2015; Atabilen ve Akbulut 2019).

2.3. Kolorektal Kanserin Evreleri

Amerika Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (IUCC) kolorektal kanser için tümör, nod ve metastaz (TNM) sınıflandırmasını önermektedir. Duke ise sınıflandırmada Astler-Coller evreleme sisteminin kullanılmasını önermektedir. Bu sistem Tablo 2.2. ve Tablo 2.3.’de gösterilmiştir.

Tablo 2-2: Kolorektal kanserde evreleme

Evre	T	N	M
0	T _{is}	N ₀	M ₀
1	T ₁ , T ₂	N ₀	M ₀
2A	T ₃	N ₀	M ₀
2B	T _{4a}	N ₀	M ₀
2C	T _{4b}	N ₀	M ₀
3A	T ₁ , T ₂	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₁	N _{2a}	M ₀
3B	T ₃ , T _{4a}	N ₁ /N _{1c}	M ₀
	T ₂ , T ₃	N _{2a}	M ₀
	T ₁ , T ₂	N _{2b}	M ₀
3C	T _{4a}	N _{2a}	M ₀
	T ₃ , T _{4a}	N _{2b}	M ₀
	T _{4b}	N ₁ /N ₂	M ₀
4A	Herhangi T	Herhangi N	M _{1a}
4B	Herhangi T	Herhangi N	M _{1b}
4C	Herhangi T	Herhangi N	M _{1c}

Tablo 2-3: Kolorektal Kanserde TNM Sınıflandırması

Primer Tümör (T)	
T_x	Primer tümör değerlendirilemiyor
T₀	Primer kanıtlanmış tümör yok
T_{is}	İn situ displazi ya da intramukozal karsinoma
T₁	Submukozaya invaze tümör
T₂	Muskularis propriaya invaze tümör fakat onu aşmamış
T₃	Muskularis propriayı aşmış
T₄	Tümör çevre dokulara ve visseral peritona invaze
T_{4a}	Visseral peritonu invaze eden tümör
T_{4b}	Çevre doku ya da yapılara invazyon yapan tümör
Bölgesel Lenf Nodu (N)	
N_x	Lenf nodları değerlendirilemiyor
N₀	Bölgesel lenf nodu yok
N₁	1-3 bölgesel lenf nodu metastazı mevcut ya da tüm lenf nodları negatif olup tümör depositi mevcut
N_{1a}	1 lenf nodu pozitif
N_{1b}	2-3 lenf nodu pozitif
N_{1c}	Tüm lenf nodları negatif; subseroza ya da çevre dokularda tümör depositleri bulunmaktadır
N₂	4 veya daha fazla lenf nodunda pozitiflik mevcut
Uzak Metastaz (M)	
M_x	Uzak metastaz değerlendirilemiyor
M₀	Kanıtlanmış uzak metastaz yok
M₁	Uzak metastaz var
M_{1a}	Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölgeye ya da organa metastaz
M_{1b}	Peritoneal metastaz olmaksızın iki ya da daha fazla bölge ya da organa metastaz
M_{1c}	Tek başına ya da diğer organ metastazı ile birlikte olan peritoneal metastaz

(Tablolar Goldman L.'den ve Schafer A.I.'den alınmıştır.)

2.4. Kolorektal Kansere Etki Eden Faktörler

2.4.1. Çevresel Faktörler

Gelişmiş ülkelerde kolorektal kanser fazla görülürken, Afrika ve Asya’da yer alan gelişmemiş ülkelerde daha az görülmektedir. Et, şeker, kolesterolce zengin yağlar, yüksek kalorili besinler, lifli gıdalardan yoksun beslenme şekli ve hızlı tüketim ürünleri gibi yiyeceklerin kanser oluşumunda önemli etkileri bulunmaktadır. Taze meyve-sebze, bol vitaminli ve antioksidan içeren besinler, lifli gıdalar gibi beslenme tercihlerinin ise kolorektal kanseri önleyici etkisi bulunmaktadır. Ayrıca denize ürünleri tüketiminde alınan omega yağlarının bağırsak sağlığı açısından önemli olduğu ve kanser oluşumunda önleyici rol oynadığı bilinmektedir (Topuz ve Aykan 1998; Keçer 2002).

2.4.2. Genetik Faktörler

Kolorektal kanser riskinin genetik olarak arttıran en önemli etkilere birincil derece yakın akrabalarda kanser öyküsü bulunmasıdır. Birinci derece yakın akrabada kolorektal kanser var ise bu durum riski iki kat arttırmaktadır (Fuchs ve ark. 1994). Eğer 60 yaş altı ilk tanı alındıysa bu da kanser riskini belirgin olarak arttırdığı görülmüştür (Pariante ve ark. 1998). Genetik olarak risk taşıyan kişiler kolorektal kanser ve adenom oluşumu ile alakalı daha sıkı takip edilmelidir fakat bu genetik yatkınlığı tespit etmek zor iştir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, N-asetiltransferaz (özellikle NAT1, NAT2) ve etilen tetrahidrofolat redüktaz polimorfizmlerinin varlığının kolorektal kanserle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (Chen ve ark. 1996; Butler ve ark. 2008).

Tümör süpressör genlerde, onkogenlerde ve DNA tamir mekanizmasında meydana gelen değişiklikler normal hücrelerin yapısında değişiklikler meydana gelmesini sağlar. Kolorektal kanserde genel olarak ilk basamak Adenomatöz Polipozis Coli (APC) gen defektidir. Adenomatöz poliplerin çoğunluğu APC gen mutasyonları içermektedir. Kolorektal kanserinde en etkili olan tümör süpressör geni P53 genidir. Burada meydana gelen mutasyonlar kanser oluşumunun önemli faktörlerinden biridir. Ayrıca P53 geninin farklılaşması, hücre proliferasyonu ve apoptozu gibi eylemlerde de önemli bir rolü bulunmaktadır (Keçer 2002).

2.5. Kolorektal Kanserin Moleküler Mekanizması

Kolorektal kanserlerin %80'i sporadik iken sadece %20'si kalıtsaldır. Kalıtsal olarak hastalığı taşıyanların yaklaşık %5'i bilinen bir mutasyona sahiptir. Örneğin Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) mutasyonlarında kolondaki sayıca artan polipler ile tümör oluşumu gerçekleşir fakat Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) vakalarında ise polip varlığı az olmasına rağmen DNA tamir mekanizmasındaki genlerde meydana gelen bozukluklar ile karsinogenez oluşur.

Normal hücre ile metastatik kanser arasında meydana gelen belli moleküler mekanizmalar vardır. Bunlardan ilki genel olarak APC gen mutasyonlarıdır. Bu gen kalıtsal olan kanser hastalıklarından sorumludur. Burada kolorektal kanserin oluşumunda başlatıcı rol oynayan ve vakaların yaklaşık %90'ında aktif olan WNT sinyal yolağıdır. Bu yolda lipoprotein yapısındaki LRP5/6 (Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein), WNT ve hücre zarında bulunan Frizzled (Fz) reseptörlerle bağlanır. Bu reseptörler G proteini ile birlikte sorumlu olduğu fosforilasyonu başlatıp, β -katenin'in hücre içinde birikip çekirdeğe taşınmasına neden olur. Çekirdeğe giren β -katenin hücrede transkripsiyonu aktifleyerek proliferasyon ve apoptozun engellenmesi gibi kanserojen etkilere neden olur. β -kateninin yıkımından sorumlu enzim olan axin, adenomatöz poliposis kolu ve GSK3 β 'den meydana gelmiştir. Bu yapı WNT sinyal yolağı üzerinde inaktif hale gelmediği ve mutasyonlara sahip olmadığı sürece β -kateninin çekirdeğe gitmesini engeller fakat WNT sinyal mekanizmasından ayrı olarak bu yapı üyeleri üzerindeki genetik/epigenetik değişiklikler ya da bu yapıya başka bir etki ile fosforilasyon meydana gelmesi yapıyı inaktif hale getirip β -katenin ortadan kaldırılmaması nedeniyle stoplazmadan, çekirdeğe giderek etkisini ortaya gösterebilir. Hücre içinde biriken β -katenin transkripsiyon mekanizmasının aktivasyonuna ve daha sonra K-Ras mutasyonu ardından SMAD6, SMAD4 ve kromozom 18q DCC heterozigosite kayıpları ve takiben 17p kromozomunda yer alan TP53 gen mutasyonu taşıyan hastaların %80 ininde saptanır.

TP53 proteini normal şartlarda büyümeyi baskılayan genlerin transkripsiyonel aktivasyonu yoluyla, anormal kromozomal yapıda olan hücrelerin G1-S fazında kalmasını ve sorunun çözülmesini sağlar ancak sorun çözülmezse hücreler apoptoza

gider. TP53 gen mutasyonu sonucunda normal olmayan kromozomal yapıya sahip hücreler apoptozisden kurtulur ve çoğalmaya devam ederek tümör dokusunu oluşturur (Okugawa ve ark. 2015).

2.6. Kanser ve Polimorfizm

Hayatın her anında türlerin farklılaşması ve türler arasında meydana gelen farklılıklardan genetik çeşitlilik sorumludur. Genlerde oluşan bu çeşitliliğe sebep olan değişikliklerden biri de polimorfizmdir. Bazen tek nükleotit düzeyinde ki bu durum çoğunluktadır bazen ise ikili/üçlü ya da çoklu nükleotit tekrarlarında değişiklikler meydana gelmektedir. Daha az oranda ise kromozom düzeyinde yapısal değişiklikler ile meydana gelen genetik polimorfizmler vardır. Genetik hastalıklar DNA’da meydana gelen herhangi bir değişiklik sonucu o genin mRNA’sında ya da protein ürünlerindeki farklılıklardan oluşan hastalıklardır. Somatik mutasyon kuramına göre kanser, birden çok genetik/epigenetik faktörün aşamalı olarak, kalıtsal ya da sonradan edinilen mutasyonların hücrede birikmesiyle oluşan bir genetik hastalıktır (Ekmekçi ve ark. 2008).

2.6.1. NPY Geni

Nöropeptid Y (NPY) ilk kez 1982 yılında tanımlanmıştır. Pankreatid peptid (PP) ve peptid YY (PYY) aile üyeleri ile yüksek oranda homolog olan, 36 aminoasitten oluşan gendir. Merkezi sinir sistemi (CNS) ve periferel sinir sistemi (PNS) boyunca yaygın olarak bulunur. Nörotransmitterler ile birlikte yer almaktadır (De Jong-Brink ve ark. 2001). Birden çok subtipi mevcuttur ve bunlar farklı doku ve hücre bölgelerindeki spesifik sinyal yollarını aktive eder (Wai ve ark. 2004). NPY kendi sisteminde sadece ligand olarak değil aynı zamanda bir multireseptördür ve bu durum onu teröpatik uygulamalarda kompleks bir hedef haline getirir. NPY’nin total olarak, Y1, Y2, Y4, Y5 ve Y6 olmak üzere beş farklı reseptörü bulunmaktadır. Y1, Y2, Y4 ve Y5 tüm memelilerde fonksiyonel olmasına rağmen, Y6 sadece insanlarda, primatlarda ve ratlarda bulunmaktadır (Larhammar ve Salaneck 2004).

NPY, hücre çoğalmasından nöronal aktivite, ağrı, enerji metabolizmasının kontrolü üzerine bir çok mekanizmada rol oynayan kompleks sistemlere etki eder. Aynı

zamanda kardiyovasküler sistem, metabolik hastalıklar ve de nörolojik bozukluklar, santral sinir sisteminde nöromodülatör davranış bozuklukları gibi hastalıklarla da ilişkilidir. Perifer sistemde parakrin hormon olarak da görev yapmaktadır (Pedrazzini ve ark. 2003; Vezzani ve Sperk 2004; Kuo ve ark, 2007; Tilan ve Kitlinska 2016; Atanasova ve Reznikov 2018).

İnsan NPY geni 8 kb büyüklüğündedir ve 7q15 kromozom üzerinde bulunur. Düzenleyici bölgeleri transkripsiyon başlangıç alanından 530 baz ileride bulunmaktadır (Waldbieser ve ark. 1992; Waschek 1995; Zhou ve ark. 2008). Kodlama bölgelerinde bulunan single nükleotid polimorfizmler (SNPs) NPY sentezini arttırabilir (Mitchell ve ark. 2008). mRNA'nın tam uzunluğu 551 bp boyutundadır. Endoplazmik retikulumdaki translasyondan sonra sinyal peptid kesilmesi üzerine NPY salgı yolağına yönlendirilir (Minth ve ark. 1984). Olgun NPY'ler hücre dışı boşluğa salındıktan sonra serebrospinal sıvıda ya da kanda sinyal üretimini aktive etmek için ya da metabolize olmak için reseptörlerine bağlanır (Walther ve ark. 2011).

2.6.2. FADS Geni

2000 yılının başında ilk kez Fatty Acid Desaturase (FADS) gen kümesinin insanlarda 11. kromozomda konumu ve genomik yapısı bildirilmektedir. Bu gen kümesi FADS1 ve FADS 2 şeklinde tanımlanmaktadır. Omega-3 ve Omega-6 yağ asitlerinin sentezinde anahtar rol oynayan $\Delta 5$ ve $\Delta 6$ desatürazlar enzimlerini kodladığı bulunmuştur. Daha sonra bu küme içerisinde FADS3 isminde olan üçüncü gen tanımlanmıştır. Hem FADS1 hemde FADS2 ile yüksek derece homolog olan nükleotid sekans benzerliği gösterilmiştir. Bulunduğu andan itibaren FADS3, birçok memelide FADS1 ve FADS2 genleri ile benzer şekilde tanımlanmıştır (Rioux ve Legrand 2019).

2.6.3. BDNF Geni

Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), Nörotrofin 3 (NT-3), Nörotrofin 4'ü (NT-4) ve Sinir Büyüme Faktörü (NGF) içeren nörotrofin ailesinin bir üyesidir. Tüm nörotrofinler, pronörotrofin ya da prekürsörler olarak salgılanır. Bunların amacı olgun nörotrofinleri oluşturmaktır (Hempstead 2015; Lu ve ark. 2005). BDNF gibi

nörotrofinler, TRKB ve p75NTR reseptörlerine bağlandıktan sonra hücre içi molekül olarak görev yapar (Tajbakhsh ve ark. 2017). Bu hücre içi hareketi RAS sinyal yolağını aktive eder ve bu hücre proliferasyonu, apoptoz direnci ve prognoz ile ilişkilidir. Nörotrofinlerin aktivasyonu aynı zamanda hücrenin hayatta kalmasını ve PI3K/AKT aktivasyonu yoluyla farklılaşmasını sağlamaktadır. Ayrıca BDNF'nin metilasyonu psikiyatrik hastalıklar ve ciddi olumsuzluklar ile ilişkilendirilmiştir. Öte yandan BDNF'nin hipermetilasyonu kolorektal kanserde metastaz oluşumuna sebep olduğu bulunmuştur (Kundakovic ve ark. 2015; Mazouffre ve ark. 2017).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Seçilen Örneklerin Tanımı

Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu kullanılmıştır. Hasta örnekleri, İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Kolorektal Kanser tanısı konmuş hastalardan hasta grubumuz toplanmıştır. Hasta grubumuz ile kontrol gruplarımızda FADS1 (rs174537), BDNF (rs6265), NPY (rs16147) genleri ve allelleri için gen polimorfizmi çalışılmıştır.

Çalışmada hasta grupları için; 82 kolorektal kanser tanılı gönüllü hasta ve kontrol grubumuz için 74 gönüllü sağlıklı birey kullanılmıştır. Gruplardaki bireylerden demografik bilgileri alındıktan sonra kan örnekleri toplanarak İ.Ü. Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı'na getirilmiştir.

Seçilen vakalardan 10ml'lik kan örnekleri Etilen Diamin Tetra Asetatlı (EDTA) ve kuru tüplere toplanmıştır. EDTA'lı tüplerdeki periferik kan lökositlerinden elde edilen DNA örneklerinden FADS1 (rs174537), BDNF (rs6265), NPY (rs16147) gen polimorfizmlerini saptamak için Real-Time PCR Reaksiyonu (qPCR) için PCR teknikleri kullanılmıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

- Biorad CFX 96 Touch
- Otoklav
- Etüv
- Hot plate
- Isıtıcı manyetik karıştırıcı (Elektromag)
- Mikrodalga fırın (Philco)
- Pipet takımı (Eppendorf)
- Falkon santrifüj (Hettich)
- Spektrofotometre (Biochrom-S2100 diode array spectrophotometer)

- Su banyosu (Elektromag)
- UV transilluminator (Stratagene UV/White light Transilluminator)
- Mikro santrifüj (Allsheng- iCEN-24R)

3.3. Kullanılan Kimyasallar

- Amonyum asetat (Sigma A-8920)
- Asetik asit (Merck K-04134156)
- dNTP seti (MBI Fermentas)
- EDTA (dihidrat)(Merck K-90602121)
- Etanol (%99)
- Brom fenol mavisi (Sigma B- 6896)
- Potasyum bikarbonat (Merck K-126223552)
- Sodyum dodesil (lauril) sülfat (Sigma L-5750)
- Sodyum hidroksit (Merck C754962)
- Potasyumdihidrojenfosfat (Merck A-741071)
- Sodyum klorür (Carlo Erba 368257)
- Tris baz (Sigma T-1503), Taq DNA polimeraz (Invitrogen)
- DNA marker (50-100 bp DNA size marker; MBI Fermentas)
- Proteinaz K

3.4. Kullanılan Yöntemler

3.4.1. Numunelerin Toplanması

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalında bulunan Genel Cerrahi Kliniği'nde kolorektal kanseri teşhisi konulmuş hastalardan ve herhangi bir kanser teşhisi konulmamış gönüllülerden (kontrol grubu) 10 ml'lik EDTA'lı ve kuru tüplere kan örneği alınmıştır.

3.4.2. Periferik Kandan DNA İzolasyonu

-EDTA'lı tüplerle alınan 10ml'lik kan örnekleri çalışma için falkon tüplerine aktarıldı ve üzerilerine 1/3 oranında lysis buffer eklenerek +4°C'de 15 dk bekletildi.

-Daha sonra 1500 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant kısımları atılarak pelletler tamamen süspansiyon durumuna getirilip ve üzerine tekrar 15-20 ml lysis eklendi.

-Örnekler +4°C'de 15 dk bekledikten sonra 10 dk 1500 rpm'de bir kez daha santrifüj edildi. Süpernatant kısımları atıldı ve süspanse olan pellet üzerine 500 ml %10'luk SDS, 75ml proteinaz K (20mg/ml) ve 9,4 ml lökosit parçalama çözeltisi eklenerek 56°C'de su banyosunda bir gece inkübe edildi.

-İnkübasyondan sonra her 1 ml örnek başına 0,37 ml olacak şekilde 9,5M'lık amonyum asetat çözeltisi eklendikten sonra karıştırılıp, 3000 rpm'de 25 dk santrifüj edilerek proteinler çöktürüldü.

-Santrifüj sonrası süpernatant kısmı temiz bir falkona aktarıldı ve üzerine 1/2 oranında %99'luk absolü alkol eklenip, DNA'nın presipitasyonu sağlandı.

-Yoğunlaşan DNA'nın alkol yüzeyine çıkması beklendikten sonra DNA mikropipet ucuyla alındı.

-DNA %70'lik alkolde yıkandı ve korunmak üzere Tris-EDTA çözeltisinde çözündürülerek +4°C'de çalışma yapılınca çıkartılmak üzere kaldırıldı.

3.5. Kullanılan Primerler

FADS (rs174537) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

Forward primer	5'-GATGCCACGGATCCCTTTGTGG -3'
Reverse primer:	5'-CTTCATGAGCCCCATCCGCT-3'

BDNF (rs6265) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

Forward primer	5'-ATCCGAGGACAAGGTGGC- 3'
Reverse primer:	5'-CCTCATGGACATGTTTGCAG-3

NPY (rs16147) polimorfizminin gözlemlendiği bölgeyi çoğaltmak için kullanılan primerlerin nükleotid dizileri aşağıda verildiği gibidir:

Forward primer	5'-CCGTCAGATGGTAATGCAGATTC-3'
Reverse primer:	5'TGCCTCATACGGCAATTAAATTATATAA-3'

4.BULGULAR

Çalışmamızda toplam 156 örnek yer almaktadır. Bunlardan 82 olgu hasta grubunu, 74 olgu ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Hasta grubundaki olgunun yaş ortalaması $56,12 \pm 11,285$ (Minmum: 23, Maksimum: 79) yaş iken kontrol grubundaki olgunun yaş ortalaması $40,76 \pm 12,336$ (Minmum: 21, Maksimum: 79) yaş olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda 3 gen için polimorfizm çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Araştırmadaki gruplarımızda FADS (rs174537), BDNF (rs6265), NPY (rs16147) genleri ve allelleri için gen polimorfizmi çalışılmıştır Tablo 4.1.'de çalışma gruplarımıza ait hasta ve kontrollerin istatistiksel olarak anlamlı çıkan demografik bilgileri verilmiştir.

Tablo 4-1: Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalaması tabloda verilmiştir.

Gru p	Hasta (n: 84)			Kontrol (n: 75)			t	p
	Mi n	Ma x	Mean±Std	Mi n	Ma x	Mean±Std		
Yaş	23	79	$56,12 \pm 11,2$	21	79	$40,76 \pm 12,33$	8,198	<0,001

Çalışmamızda yukarıdaki demografik bilgi için yaptığımız t testinde yaşı istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir. ($p < 0,05$)

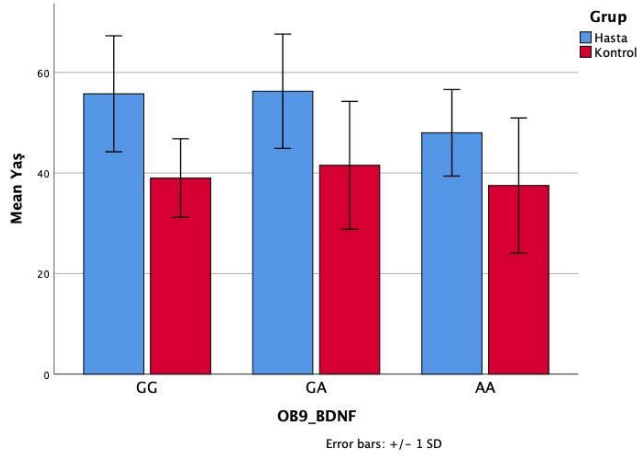
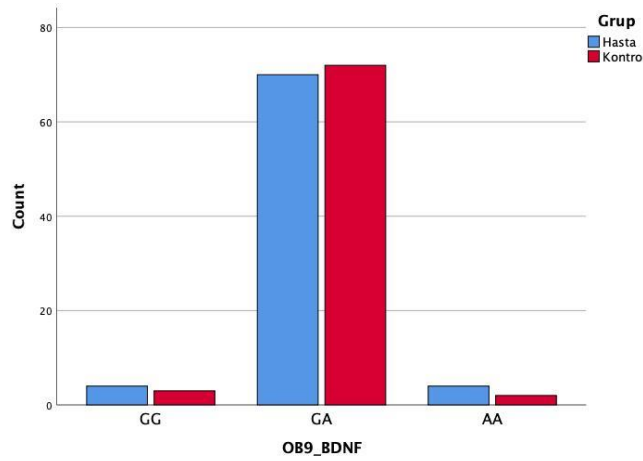
BDNF geninin genotip dağılımı hasta grubunda %5,1 GG, %89,7 GA, %5,1 AA ve kontrol grubunda %3,9 GG, %93,5 GA, %2,6 AA bulunmuştur. Yapılan istatistik sonucuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4-2: BDNF geninin frekans tablosu

Grup	GG		GA		AA	
	Frekans	%	Frekans	%	Frekans	%
Hasta	4	5,1	70	89,7	4	5,1
Kontrol	3	3,9	69	93,5	2	2,6

Tablo 4-3: BDNF gen polimorfizminin gruplara göre karşılaştırılması

BDNF		GG	GA	AA	χ^2	p
Grup	Hasta	4	70	4	0,845	0,656
	Kontrol	3	69	2		

**Şekil 4-2:** BDNF geninde grupların yaşa göre dağılımı şekilde gösterilmiştir. (GG: wild, GA: heterozigot, AA: mutant)**Şekil 4-2:** PCR sonuçlarına göre BDNF geninin gruplara göre genotip dağılımı gösterilmiştir. (GG: wild, GA: heterozigot, AA: mutant)

NPY geninin genotip dağılımı hasta grubunda %3,8 AA, %93,8 AG, %2,5 GG ve kontrol grubunda %7,8 AA, %84,4 AG, %7,8 GG bulunmuştur. Yapılan istatistik

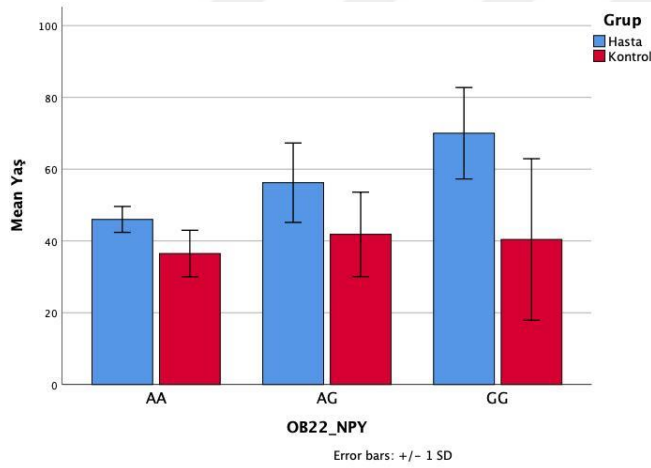
sonucuna göre iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Tablo 4-4: NPY geninin frekans tablosu

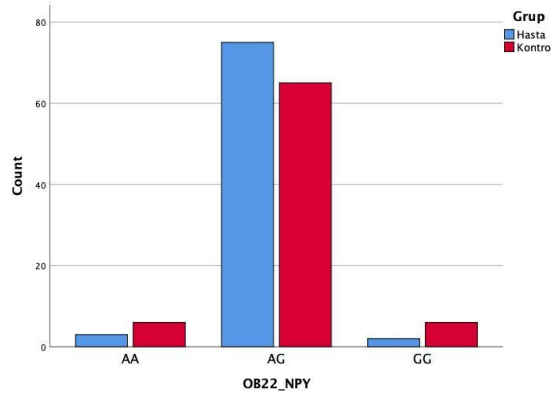
Grup	AA		AG		GG	
	Frekans	%	Frekans	%	Frekans	%
Hasta	3	3,8	75	93,8	2	2,5
Kontrol	6	7,8	63	84,4	6	7,8

Tablo 4-5: NPY gen polimorfizminin gruplara göre karşılaştırılması

NPY		AA	AG	GG	χ^2	p
Grup	Hasta	3	75	2	3,770	0,152
	Kontrol	6	63	6		



Şekil 4-3: NPY geninde grupların yaşa göre dağılımı şekilde gösterilmiştir. (GG: wild, GA: heterozigot, AA: mutant)



Şekil 4-4: PCR sonuçlarına göre NPY geninin gruplara göre genotip dağılımı gösterilmiştir. (GG: wild, GA: heterozigot, AA: mutant)

FADS1 geninin genotip dağılımı hasta grubunda %7,8 TT, %90,6 GT, %1,6 GG ve kontrol grubunda %3,9 TT, %78,9 GT, %17,1 GG bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması sonucuna göre GG ($p < 0,03$) anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo 4-6: FADS1 geninin frekans tablosu

Grup	TT		GT		GG	
	Frekans	%	Frekans	%	Frekans	%
Hasta	5	7,8	58	90,6	1	1,6
Kontrol	2	3,9	60	78,9	12	17,1

Tablo 4-7: FADS1 gen polimorfizminin gruplara göre karşılaştırılması

FADS1		TT	GT	GG	χ^2	p
Grup	Hasta	5	58	1	11,713	0,003
	Kontrol	2	60	12		

Post-Hoc analizi yapılarak elde edilen sonucu Bonferroni düzeltmesi yapılarak aşağıda Tablo 4.8., Tablo 4.9., Tablo 4.10.'da sonuçlarımız gösterilmiştir.

Tablo 4-8: FADS1 geni TT ve GT polimorfizminin gruplara göre karşılaştırılması

FADS1		TT	GT	χ^2	p
Grup	Hasta	5	58	-*	0,717
	Kontrol	3	60		

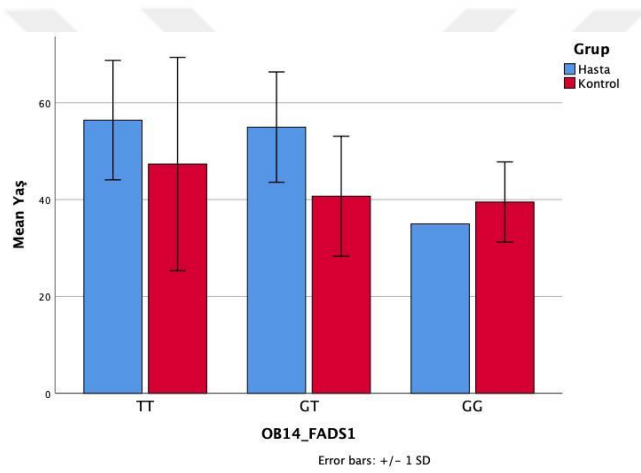
*: Fisher's Exact Test

Tablo 4.9. FADS1 geni TT ve GG polimorfizminin gruplara göre karşılaştırılması

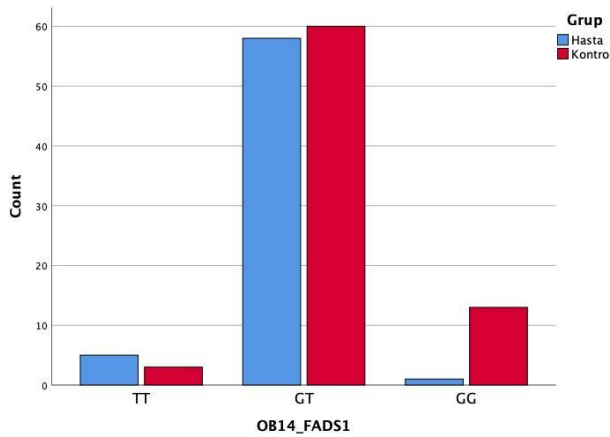
FADS1		TT	GG	χ^2	p
Grup	Hasta	5	1	-	0,011
	Kontrol	3	13		

Tablo 4-10: FADS1 geni GT ve GG polimorfizminin gruplara göre karşılaştırılması

FADS1		GT	GG	χ^2	p
Grup	Hasta	58	1	8,935	0,003
	Kontrol	60	13		

**Şekil 4-5:** FADS1 geninde grupların yaşa göre dağılımı şekilde gösterilmiştir.

(GG: wild, GT: heterozigot, TT: mutant)

**Şekil 4-6:** PCR sonuçlarına göre FADS1 geninin gruplara göre genotip dağılımı gösterilmiştir. (GG: wild, GT: heterozigot, TT: mutant)

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser dünya çapında en yaygın görülen üçüncü kanser türüdür ve ölümlerle ilgili olarak ise en çok ölümün görüldüğü ikinci hastalıktır (Bray et al. 2018). Kolorektal kanserlerin çoğunluğu sporadik olarak görülmesine rağmen çevresel ve kalıtsal faktörlerin de kolorektal kanser üzerinde etkisi olduğu bilinmektedir (Borgna V 2017, Hanley MP et al. 2017, Slattey ML 2000). Kalıtsal faktörler, kolorektal kanser üzerinde diğer faktörlere göre daha az etki etmesine rağmen yine de dikkate alınması önem arz etmektedir. Kolorektal kanserlerin çoğu mutasyonların zamanla birikimi, onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin inaktivasyonu ile meydana geldiği düşünülmektedir. Aynı zamanda kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20'si kadarında metastaz olduğu bilinmektedir. Bu hastaların %35-45 arasında ise eğer tümör doku lokalize ise 5 yıl içinde tekrardan kanserleşme ihtimali bulunmaktadır (Aran V et al. 2016, Burt R ve Neklason DW 2005, Fearon ER 2011, Fearon ER ve Vogelstein BA 1990, Tauriello DVF et al. 2017).

Son yıllarda kanseri erken aşamada teşhis etmek ve hastalığın seyrini öğrenmek için tedavi oranlarını arttırıp, kanseri erken tanımaya odaklanan yeni yöntemler geliştirildi (Fearon ER ve Vogelstein BA 1990, Tauriello DVF et al. 2017). Kanser hastalarının tedavi sürecini izlemek, geliştirmek, erken tanı koyabilmek ve hastalıklı dokuyu kanser mi yoksa normal doku mu diye ayırt edebilmek için biomarkerlar kullanıldı. Genellikle DNA mutasyonları, RNA ya da mikroRNA ekspresyon değişiklikleri ve epigenetik değişiklikler üzerine yöntemler ve biomarkerlar kullanıldı (Schiffman JD 2015, Wu L ve Qu X 2015, Lech G 2016). Bizde çalışmamızda bazı genlerde meydana gelen polimorfizmlere bakarak kanser üzerinde anlamlılık düzeylerini araştırdık.

Çalışmamızda ilk olarak, hasta ve kontrol gruplarımıza ait demografik bilgiler için önce t testi yapılmış ve anlamlılık gösteren parametreler için Post-Hoc Analizi yapılmıştır. Analiz sonucunda anlamlılık gösteren ya da göstermeyen parametrelerimiz bölüm 4'te tablolar halinde verilmiştir.

Çalışmamızda bir hasta ve bir kontrol grubu kullanılmıştır. Hasta grubuna 84 kolorektal kanser tanısı almış gönüllü kişi dahil edilirken kontrol grubuna 75 gönüllü ve

sağlıklı kişiler dahil edilmiş olup toplam örnek sayımız 156 olmuştur. Yapmış olduğumuz bu araştırmada gruplarımızın her birine FADS (rs174537), BDNF (rs6265), NPY (rs16147) genleri ve allelleri için gen polimorfizmi çalışılmıştır. Çalışmada kullanılan FADS1, BDNF ve NPY genlerinden FADS1 geni gruplar arasında istatistiksel olarak yapılan analiz sonucuna göre ($p<0,03$) anlamlı olduğu gösterilmiştir ve buna göre koruyucu etkiye sahip olduğu söylenebilir. Seçmiş olduğumuz bu genler ile alakalı literatürde polimorfizm çalışması bulunmadığından bu projenin verileri literatüre katkı sağlayan öncü veri olma özelliği göstermektedir.

Merhrabi S.F. ve ark. tarafından yapılan çalışmada BDNF gen ekspresyonunun kolorektal kanserli hastaların doku örneklerinde yüksek seviyede olduğu bildirilmiştir (Merhrabi SF et al. 2021). Bizim çalışmamızda ise kolorektal kanserli hastaların tam kan örneklerinde BDNF gen polimorfizmi anlamlı bulunmamıştır.

Guzel T. ve arkadaşlarının gastrointestinal kanserler üzerine ELISA yöntemi kullanarak yaptığı çalışmada BDNF serum seviyesinin tümör hacmi, nöro, anjio ve lenfatik invazyon ile bir pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Pankreatik ve kolorektal kanserlerde tümör çıkarıldıktan sonra BDNF serum seviyesinde bir azalma görüldüğü bildirilmiştir. Bu yüzden BDNF potansiyel bir marker olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (Guzel T et al, 2021).

Kato T. ve arkadaşlarının 2019 yılında arasındaki ilişkiyi incelemek için yaptığı çalışmada İrretible Bowel Syndrome'lu sıçanlarda enterik glia hücrelerinin BDNF'yi eksprese ettikleri bildirmişlerdir. Sinir uçlarında BDNF molekülü bulunduğundan kolondaki ağrıların sebebi olabileceği düşünülmüş ve İrretible Bowel Syndrome (IBS) hastalarında BDNF seviyesinin yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bağırsak ve beyin merkezi sinir sisteminde BDNF'nin mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen beyin-bağırsak, bağırsak-beyin açısından anahtar bir faktör olabileceği düşünülmektedir (Kato T et al. 2019).

Pesiong W. ve arkadaşları 2016 yılında Çin'de tiroid kanserli hastaların dokuları üzerinde miR-497 ekspresyonu ile BDNF mrna ve protein seviyesi arasındaki korelasyonu incelemiştir. miR-497 mikroRNA'sının kanser hücrelerinin çoğalmasını

göçünü ve invazyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre hem BDNF mRNA hemde BDNF protein seviyesinin normal dokularla karşılaştırıldığında tiroid kanseri dokusunda artmış olduğu bildirilmiştir. Daha sonra miR-497 ile BDNF korelasyonuna bakıldığında ise aralarında ters korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yani BDNF miktarı kanserli dokuda yüksek bulunmuştur (Pesiong W et al. 2016). Bizim kolorektal kanserli hastaların kanları üzerinde yaptığımız araştırmada ise BDNF'nin gen polimorfizmi seviyesi anlamlı bulunmamıştır.

BDNF gibi nöromediatör olan ve çalışmamızda kullandığımız NPY geni gastrointestinal sistem kanserleri ve hassas bağırsak sendromu (IBS) gibi bağırsak hastalıkları uzun süredir ilişkili olduğu bilinmektedir. Nöromodülatörler arasında NPY'nin elektrolit salınımı ve gastrik motilite gibi önemli olan mekanizmalda anahtar rol oynadığı gösterilmiştir.

Debanjan C. ve arkadaşlarının yapmış olduğu hücre kültürü çalışmasında NPY, özellikle de Y2 reseptörünün insan adenokarsinom hücrelerinde ve HT29 hücre hattında aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir. Kolon kanserinde NPY ve Y2'nin aşırı ekspresyonu artan angiogenesis ve hastalığın şiddeti ile pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Chakroborty D et al. 2022, Debanjan C et al. 2022). Bizim çalışmamızda ise kolorektal kanserli hastaların tam kan örneklerinde yapılan NPY gen polimorfizmi anlamlı bulunmamıştır. ($p>0,05$)

He L.H. ve arkadaşlarının 2022 yılında tamamladığı çalışmada kolorektal kanserli hastaların ameliyat öncesinde ve sonrasında serum örneklerinde IL-6, IL-8, CRP gibi markerlar ile NPY, PGE2 ve 5-HT gibi ağrı şiddeti ile ilgili indikatörlere bakılmıştır. Normal fizyolojik durumlarda serum konsantrasyon seviyesi düşük olan bu indikatörlerin travma ya da inflamasyon durumunda anormal derecede artış gösterdiği bildirilmiştir. Bu bilgiye dayanarak He L.H. ve arkadaşları yaptığı çalışmada ağrı strese yanıt ile çalışmada araştırdıkları ağrı şiddeti indikatörleri arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir. Bu sonuca dayanarak, serum faktörleri açısından kolorektal kanser cerrahi operasyonunun inflamatuvar rezeksiyon ve ağrı stres reaksiyonunu azalttığı gösterildiğinden dolayı etkili ve güvenli bir ameliyatın tedavide etkili olabileceği gösterilmiştir (He LH et al. 2022).

Yine 2022 yılında tamamlanan bir çalışmada Hongfeng L. ve arkadaşları Lynch Sendromlu kolorektal kanserli hastalara spesifik olan biomarkerların araştırılması hedeflemişler ve sonucunda ise kolorektal kanserde Lynch Sendromu gelişimi için NPY'nın bir biomarker olabileceği görüşüne varılmıştır (Hongfeng L et al. 2022).

Raksha B. ve arkadaşlarının 2022 yılında ER (+) göğüs kanserli hasta grubunda yapmış olduğu hücre kültürü çalışmasında NPY1R geni ve protein ekspresyonunu, göğüs kanseri alt tiplerinden olan Luminal A tümörlerinde diğer alt tiplerden önemli derecede daha yüksek bulunmuştur. NPY1R gen ekspresyonu östrojene yanıt olarak arttığı ve Östrojen Reseptör-Pozitif (ER+) hücrelerde endokrin tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak yüksek NPY1R gen ekspresyonu ER(+) göğüs kanseri hücrelerinde aşırı hayata kalma sebep olduğu düşünülmektedir. Böylece ER (+) göğüs kanseri hastalarında hayatta kalım, endokrin hassasiyeti ve gen ekspresyonunu tahmin etmek için bir biomarker olarak hizmet ettiği gösterilmiştir (Raksha B et al. 2022).

Zhang B. ve arkadaşlarının 2014 yılında Japonya, Güney Kore ve Çin ile birlikte toplamda 28 merkezle yaptığı çalışmada FEN1, FADS1 ve FADS2 genlerini kolon kanseri doku hücrelerinde gen polimorfizmi çalışılmıştır. rs(174537) FADS1 ile rs(1535) FADS2 genleri kolon tümör dokusunda normal doku ile karşılaştırıldığında yüksek derecede eksprese olduğundan tümör dokuda pozitif korelasyonun olduğu gösterilmiştir. Böylece bu çalışma ile kolorektal kanser etiyojisinde FADS1 ve FADS2 genlerinin önemli rol oynadığı kanıtı sağlanmıştır (Zhang B et al. 2014). Bizim yaptığımız çalışmada ise kolorektal kanser tanısı almış hastaların kan örneklerinde FADS1 geninde hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması sonucuna göre GG ($p<0,03$) anlamlı olduğu bulunmuştur.

Shannon R. ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptığı çalışmada Akdeniz diyeti ve batı diyet tarzı beslenen toplumlar arasında kolorektal kanser ile beslenme tarzı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu araştırmaya göre en düşük kolon kanseri oranı Yunanistan'da görülmüştür. Sebebine ise Yunan halkının batıya göre daha az n-6 polyunsaturated yağ asidi (PUFA) ve kırmızı et tükettiği, daha çok başta zeytin yağı olmak üzere sebze, meyve, balık ağırlıklı besinler ile monounsaturated yağ asidi (MUFA) tükettiği gösterilmiştir. FADS (Fatty Acid Desaturase) geni serum ve dokuda araşidonik asit

etkisini gösteren genlerdir. Delta-5 desaturaz (FADS1) ve delta-6 desaturaz (FADS2) genleri araşidonik asit ve eikozonoidlerin sentezini sağlayan önemli desaturaz enzimlerinin oluşumunda etkili olduğu için insanlarda az salgılanan araşidonik asitin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Bunun da kolon kanserinde koruyucu etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Bu tarz Akdeniz diyetinin ile beslenen kişilerden EDTA'lı tüpe alınan kan örneklerinde FADS1 ve FADS2 gen polimorfizmine bakılmıştır ve sonuç olarak Akdeniz diyeti ile beslenen kişilerin bu genlerle yüksek derecede pozitif korelasyonu olduğu ortaya çıkarılmıştır. Shannon R. ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile bizim çalışmamızın FADS1 sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür (Shannon R et al. 2013).

Preethika A. ve arkadaşlarının 2022 yılında göğüs kanserli hastaların tam kan örneklerinde yaptığı çalışmada hastaları ER(+) ve ER(-) olarak iki grup olarak ayırmıştır. Bu hastalarda FADS1 gen polimorfizmine bakılmıştır. Bulunan sonuçlara göre Östrojen (+) Göğüs Kanseri (ER+ BC) hasta grubunda %50,9 GG, %26,41 GT, %22,64 TT ve Östrojen (-) Göğüs Kanseri hasta grubunda ise %40,8 GG, %32,65 GT, %26,53 TT bulunmuştur. Preethika A. ve arkadaşları GG genotipini GT ve TT genotipine göre anlamlı bulmuşlardır (Preethika A et al. 2022). Bizim çalışmamızda ise FADS1 geninin genotip dağılımını hasta grubunda %7,8 TT, %90,6 GT, %1,6 GG ve kontrol grubunda %3,9 TT, %78,9 GT, %17,1 GG bulduk. Hasta ve kontrol grubunun karşılaştırılması sonucuna göre GG ($p<0,03$) anlamlı olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, literatüre belirli düzeyde katkı sağlayacağını düşündüğümüz çalışmamıza ait verilerin geçerlilik derecesinin yükseltilebilmesi ve ulaştığımız çıktıların değerlendirilebilmesi açısından vaka sayısının artırıldığı ileri çalışmaların yapılmasının, kolorektal kanser ile BDNF, FADS1 ve NPY genlerinin bağlantısı bazında önemli bir yaklaşımın ortaya konulmasına yardımcı olabilecektir.

6. KAYNAKLAR

Alvarez, C., Andreu, M., Castells, A., Quintero, E., Bujanda, L., Cubiella, J., (2013). Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endoscopy*, 78 (2), 333-341.

Aran, V., Victorino, A.P., Thuler, L.C., Ferreira, C.G. (2016). Colorectal Cancer: Epidemiology, Disease Mechanisms and Interventions to Reduce Onset and Mortality. *Clin. Colorectal Cancer* 15: 195–203.

Atabilen, B., Akbulut, G., (2019). Kolorektal Kanser Oluşumunda Farklı Mekanizmalar ve Beslenmenin Rolü. *Turkiye Klinik Journal of Medicine Science*, 39, 89–107.

Atanasova, K.R., Reznikov, L.R. (2018). Neuropeptides in asthma, chronic obstructive pulmonary disease and cystic fibrosis. *Respiratory Research*, 19, 149.

Berman, J.J. (2004). Tumor taxonomy for the developmental lineage classification of neoplasms. *BioMed Central Cancer*, 4, 88.

Bertram, J.S. (2000). The molecular biology of cancer. *Molecular Aspects Medicine*, 21(6) 167-223.

Borgna, V., Villegas, J., Burzio, V.A., Belmar, S., Araya, M., Jeldes, E., Lobos-González, L., Silva, V., Villota, C., Oliveira-Cruz, L. (2017). Mitochondrial ASncmtRNA-1 and ASncmtRNA-2 as Potent Targets to Inhibit tumor Growth and Metastasis in the RenCa murine Renal Adenocarcinoma Model. *Oncotarget* 8: 43692–43708.

Botteri, E., Iodice, S., Bagnardi, V., Raimondi, S., Lowenfels, A.B., Maisonneuve, P. (2008) Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 300(23) 2765-78.

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R.L., Torre, L.A., Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA. Cancer J. Clin.* 68: 394–424.

Brunicardi, F.C., Brandt, M.L., Andersen, D.K., Biliar, T.R., Dunn, D.L., Hunter, J.G., Matthews, J.B. (2016). Brainstem, cerebellum, and cortex during development. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 24, 667–684.

Buğra, D., Alemdaroğlu, K., Akçal, T. (2004). *Anatomi*. İstanbul, Türk kolon ve rektum cerrahisi derneği yayın evi.

Burt, R., Neklason, D.W. (2005). Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology* 128: 1696–1716.

Butler, L.M., Millikan, R.C., Sinha, R., Keku, T.O., Winkel, S., Harlan, B. (2008) Modification by N-acetyltransferase 1 genotype on the association between dietary heterocyclic amines and colon cancer in a multiethnic study. *Mutation Research*, 638(1-2), 162-74.

Chan, H., Qingyi, W., Karen, K., Zhensheng, L., Gordon, B.M., Li-E, W. (2009) Polymorphisms in the survivin promoter are associated with age of onset of ovarian cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2, 289-299.

Chen, J., Giovannucci, E., Kelsey, K., Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Colditz, G.A. (1996). A methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and the risk of colorectal cancer. *Cancer Research*, 56(21), 4862-4864.

Cronin, K.A., Lake, A.J., Scott, S., Sherman, R.L., Noone, A.M., Howlader, N. (2018) Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer*. 124(13), 2785-2800.

Daly, L.E., Ní, Bhuachalla., Power, D., Cushen, S.J., James, K., Ryan, A.M. (2018). Loss of skeletal muscle during systemic chemotherapy is prognostic of poor survival in patients with foregut cancer. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 9(2), 315–325

De Jong-Brink, M., Ter Maat, A., Tensen, C.P. (2001). NPY in invertebrates: Molecular answers to altered functions during evolution. *Peptides* 22, 309–315.

Debanjan. C., Sandeep, G., Hao, F., Wendy. L., Frankel, S., Chandrani, S. (2022) Neuropeptide Y, a paracrine factor secreted by cancer cells, is an independent regulator of angiogenesis in colon cancer. *PeerJ* 9:121-124

Dehal, A.N., Newton, C.C., Jacobs, E.J., Patel, A.V., Gapstur, S.M., Campbell, P.T. (2011). Impact of Diabetes Mellitus and Insulin Use on Survival After Colorectal Cancer Diagnosis: The Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of Clinical Oncology* 28;30(1) 53–9.

Dolatkhah, R., Somi, M.H., Bonyadi, M.J., Asvadi Kermani, I., Farassati, F., Dastgiri, S. (2015). Colorectal cancer in Iran: Molecular epidemiology and screening strategies. *Journal of Cancer Epidemiology*, 23, 194-197.

Edwards, B.K., Ward, E., Kohler, B.A., Ehemann, C., Zauber, A.G., Anderson, R.N., Jemal, A., Schymura, M.J., Lansdorp-Vogelaar, I., Seeff, L.C. (2010). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 116(3), 544-573.

Ekbom, A., Helmick, C., Zack, M., Adami, H.O. (1990). Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer-A Population-Based Study. *The New England Journal Of Medicine*, 323(18) 1228-1233.

Ekmekçi, A., Konaç E., Önen H., (2008). Gen polimorfizmi ve kansere yatkınlık. *Marmara Medical Journal*, 21(3), 282-295.

Erişim <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2011.38.030308.04.2022>

Fearon, E.R. (2011). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 6: 479–507.

Fearon, E.R., Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759–767.

Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology official journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(9), 1958-72.

Fenoglio-Preiser, C.M., Noffsinger, A.E., Stemmermann, G.N., Lantz, P.E., Listrom, M.B., Rilke, F.O. (1999). *Lippincott-Raven Publisher*. Philadelphia: Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: *Gastrointestinal pathology an atlas and text*. 2nd ed. 909-1068.

Ferlay, J., Shin, R., Bray, F., Forman, D., Mathers, C., Parkin, D.M. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer*, 127(12), 2893-2917.

Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R.M., Barregard, L., Bhutta, Z.A., Brenner, H. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncology*, 3(4), 24-48.

Fuchs, C.S., Giovannucci, E.L., Colditz, G.A., Hunter, D.J., Speizer, F.E., Willett, W.C. (1994). A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 331(25), 1669-74.

Giovannucci, E. (1995). Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 6(2), 164–79. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00052777>

Göral, V. (2003). Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. *Güncel Gastroloji Mart*, 7(1).

Gupta, S., Coronado, G.D., Argenbright, K., Brenner, A.T., Castañeda, S.F., Dominitz, J.A., Pignone, M. (2020). Mailed fecal immunochemical test outreach for colorectal cancer screening: summary of a Centers for Disease Control and Prevention–sponsored summit. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 70(4), 283-298.

Guzel, T., Mech, K., Iwanowska, M., Wronski, M.S., łodkowski, M. (2021). Brain derived neurotrophic factor declines after complete curative resection in gastrointestinal cancer. *PeerJ* 9:117-118

Hanahan, D., Weinberg, R.A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 144 (5), 646-674

Hanley, M.P., Hahn, M.A., Li, A.X., Wu, X., Lin, J., Wang, J., Choi, A.H., Ouyang, Z., Fong, Y., Pfeifer, G.P. (2017). Genome-wide DNA methylation profiling reveals cancer-associated changes within early colonic neoplasia. *Oncogene* 36: 5035–5044.

Harnack, L., Jacobs, D.R., Nicodemus, K., Lazovich, D., Anderson, K., Folsom, A.R. (2002) Relationship of folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and methionine intake to incidence of colorectal cancers. *Nutrition and cancer*. 43(2), 152-8.

He LH, Yang B, Su XQ, Zhou Y, Zhang Z. (2022) Comparison of clinical efficacy and postoperative inflammatory response between laparoscopic and open radical resection of colorectal cancer. *World J Clin Cases*. 10(13): 4042-4049

Hongfeng, L., Liwei, S., Yan, Z., Caijuan, T., Fang, Y., Zhenzhen, Z., Yuanjing, H., Pengfei, L. (2022). Molecular mechanisms and differences in lynch syndrome developing into colorectal cancer and endometrial cancer based on gene expression, methylation, and mutation analysis. *Cancer Causes & Control* 33:489–501

International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Latest Global Cancer Data: Cancer Burden Rises to 18.1 Million New Cases and 9.6 Million Cancer deaths in 2018. 2 International Agency for Research on Cancer 2018

Ishii, T., Notohara, K., Umapathy, A., Mallitt, K.A., Chikuba, H., Moritani, Y., Whitehall, V. (2011). Tubular adenomas with minor villous changes show molecular features characteristic of tubulovillous adenomas. *The American Journal of Surgical Pathology*, 35 (2), 212-220.

Jemal, A., Bray, F., Center, M.M., Ferlay, J., Ward, E., Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*, 61(2), 69-90.

John, S.K., George, S., Primrose, J.N., Fozard, J.B. (2011). Symptoms and signs in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 13(1), 17-25.

Karakayalı, F.Y. (2019). Kolon ve Rektum Nedir? 4 Nisan 2022 tarihinde <http://www.fezayarbugkarakayali.com.tr/hastaliklar/kolon-ve-rektum-kanseri/kolon-ve-rektum-nedir> adresinden erişildi.

Kato, T., Fogaça, M.V., Deyama, S., Li, X.Y., Fukumoto, K., Duman, R.S. (2018). BDNF release and signaling are required for the antidepressant actions of GLYX-13. *Mol Psychiatry*. 23(10): 2007–17.

Keçer M. Kolon Kanserleri. (2022). *Genel Cerrahi cilt 2* (2.baskı), İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1343-59.

Köksal, F. (2011). *Kolorektal karsinogeneziste mikro RNA'nın rolü*. Tıpta Uzmanlık Tezi. Çukurova Tıp Fakültesi, Adana.

Kuipers, E.J., Grady, W.M., Lieberman, D. (2015). Colorectal cancer. *Nature Reviews Disease*, 1, 1-25.

Kundakovic, M., Gudsnuk, K., Herbstman, J.B., Tang, D., Perera, F.P., Champagne, F.A. (2015). DNA methylation of BDNF as a biomarker of early-life adversity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112, 6807–6813.

Larhammar, D., Salaneck, E. (2004). Molecular evolution of NPY receptor subtypes. *Neuropeptides* 38, 141–51.

Lech, G., Słotwinski, R., Słodkowski, M., Krasnodebski, I.W. (2016). Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances. *World J. Gastroenterol.* 22: 1745–1755.

Lu, B., Pang, P.T., Woo, N.H. (2005). The yin and yang of neurotrophin action. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 603–614.

Lucas, C. (2017). Microbiota, Inflammation and Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 18, 1310.

Macrae, F.A. (2022). *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors*. (04.04.2022), <https://www.uptodate.com>.

Malazgirt, Z. (1996). *Kolon Kanseri Etiyolojisi Genel Cerrahi*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 371-72.

Manfredi, S., Lepage, C., Hatem, C., Coatmeur, O., Faivre, J., Bouvier, A.M. (2017). Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 244: 254–259.

Markowitz, S.D., Bertagnolli, M.M. (2009). Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 361, 2449-2460.

Mazouffre, C., Geyl, S., Perraud, A., Blondy, S., Jauberteau, M.O., Mathonnet, M., Verdier, M. (2017). Dual inhibition of BDNF/TrkB and autophagy: A promising

therapeutic approach for colorectal cancer. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21, 2610–2622.

Mehrabi, S.F., Ghatak, S., Mehdawi, L.M., Topi, G., Satapathy, S.R., Sjölander, A. (2021). Brain-Derived Neurotrophic Factor, Neutrophils and Cysteinyl Leukotriene Receptor 1 as Potential Prognostic Biomarkers for Patients with Colon Cancer. *Cancers* 13: 5520.

Mentzel, D. (1957). De excrentiis verracosocristasis. *Acta Medica Berlin*, 1721, 9-78.

Minth, C.D., Bloom, S.R., Polak, J.M., Dixon, J.E. (1984). Cloning, characterization, and DNA sequence of a human cDNA encoding neuropeptide tyrosine. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81, 4577–4581.

Mitchell, G.C., Wang, Q., Ramamoorthy, P., Whim, M.D. (2008). A common single nucleotide polymorphism alters the synthesis and secretion of neuropeptide Y. *Journal of Neuroscience*. 28, 14428–14434.

Okugawa, Y., Grady, W.M., Goel, A. (2015). Epigenetic alterations in colorectal cancer: emerging biomarker. *Gastroenterology*, 149, 1204-1225.

Pande, M., Amos, C., Eng, C., Frazier, M.L. (2010). Interactions between cigarette smoking and selected polymorphisms in xenobiotic metabolizing enzymes in risk for colorectal cancer: a case-only analysis. *Molecular Carcinogenesis*. 49(11), 974–980.

Pariente, A., Milan, C., Lafon, J., Faivre J. (1998). Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs. *Gastroenterology*, 115(1), 7-12.

Pedrazzini, T., Pralong, F., Grouzmann, E. (2003). Neuropeptide Y: the universal soldier. *Cellular Molecular Life Science*, 60, 350–377.

Peisong, W., Xianying, M., Yan, H., Zhi, L., Jia, L., Guimin, W., Wei, M., Shuai. X., Qiang, Z., Pengju, Z., Guang, C. (2017). MicroRNA-497 inhibits thyroid cancer tumor growth and invasion by suppressing BDNF. *Mol Psychiatry*. 23(10): 2021–17.

Pollock, R.E. (2016). Schwartz Cerrahinin İlkeleri, 1204.

Preethika, S., Sonkusare, N., Suchetha, K., De Santis. (2019). Single nucleotide polymorphism of fatty acid desaturase gene and breast cancer risk in estrogen receptor. *Molecule*, 823: 146-330

Rahbari, N.N., Bork, U., Scholch, S., Reissfelder, C., Thorlund, K., Betzler, A., Koch, M. (2016). Metastatic spread emerging from liver metastases of colorectal cancer: Does the seed leave the soil again? *Annals Surgery*, 263(2), 345-352.

Reef, S., Zalckvar, E., Shifman, O., Bialik, S., Sabanay, H., Oren, M., and Kimchi, A. (2006). A short mitochondrial form of p19ARF induces autophagy and caspase-independent cell death. *Mol. Cell* 22: 463–475.

Rioux, V., Legrand, P. (2019). Fatty Acid Desaturase 3 (FADS3) Is a Specific $\Delta 13$ -Desaturase of Ruminant trans-Vaccenic Acid. *Lifestyle Genomics*, 1–7

Ryan-Harshman, M., Aldoori, W. (2007). Diet and colorectal cancer: Review of the evidence. *Canadian Family Physician*, 53, 1913–1920.

Sayek, İ. (2004). *Kolon-Rektum Kanserleri, Temel Cerrahi*. (3. Baskı), Güneş Kitabevi, Ankara, 1243-9.

Schiffman, J.D., Fisher, P.G., Gibbs, P. (2015). Early Detection of Cancer: Past, Present, and Future. Introduction to cancer screening and Tumor Markers for Early Cancer Detection. *ASCO Educ. B*. 35: 57–65.

Shussman, N., Wexner, S.D. (2014). Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterol Repair*, 2(1), 1-15.

Slattery, M.L. (2000). Diet, lifestyle, and colon cancer. *Semin. Gastrointest. Dis.* 11: 142–146.

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209-249.

Tajbakhsh, A., Mokhtari-Zaer, A., Rezaee, M., Afzaljavan, F., Rivandi, M., Hassanian, S.M., Ferns, G.A., Pasdar, A., Avan, A. (2017). Therapeutic Potentials of BDNF/TrkB in Breast Cancer; Current Status and Perspectives. *Journal of Cellular Biochemistry*, 118, 2502–2515.

Tauriello, D.V.F., Calon, A., Lonardo, E., Batlle, E. (2017). Determinants of metastatic competency in colorectal cancer. *Mol. Oncol.* 11: 97–119.

Tilan, J., Kitlinska, J. (2016). Neuropeptide Y (NPY) in tumor growth and progression: Lessons learned from pediatric oncology. *Neuropeptides*, 55, 55–66.

Topuz, E., Aykan, F.N., (1998). *Sindirimi Sistemi Kanseri*. İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yayınları, 373-475.

Tuan, J., Chen, Y.X. (2016). Dietary and lifestyle factors associated with colorectal cancer risk and interactions with microbiota: fiber, red or processed meat and alcoholic drinks. *Gastrointestinal Tumors*, 3(1), 17-24.

Türkyılmaz, M., Hacıkamiloğlu, E., Baran Deniz, E. (2015). *Türkiye Kanseri İstatistikleri*. Ankara, Türkiye, 2018, 09.04.2022, https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2015.pdf.

Vezzani, A., Sperk, G. (2004). Overexpression of NPY and Y2 receptors in epileptic brain tissue: an endogenous neuroprotective mechanism in temporal lobe epilepsy? *Neuropeptides* 38, 245–52.

Vogelaar, I., van Ballegooijen, M., Schrag, D., Boer, R., Winawer, S., Habbema, J.D.F., Zauber, A.G. (2006). How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the US? Mortality projections for scenarios of risk-factor modification, screening, and treatment. *Cancer*, 107(7), 1624-1633.

Waldbieser, G.C., Minth, C.D., Chrisman, C.L., Dixon, J.E. (1992). Tissuespecific expression of the human neuropeptide Y gene in transgenic mice. *Molecular Brain Research*, 14, 87–93.

Walther, C., Mörl, K., Beck-Sickinger, A.G. (2011). Neuropeptide Y receptors: Ligand binding and trafficking suggest novel approaches in drug development. *Journal of Peptide Science*, 17, 233–46.

Waschek, J.A. (1995). Transgenic targeting of neuroendocrine peptide genes in the hypothalamic-pituitary axis. *Molecular Neurobiology*, 10, 205–217.

WHO Cancer Key facts (2018). Retrieved from <https://www.who.int/en/news-room/factsheets/detail/cancer>

Winawer, S.J., Zauber, A.G., O'Brien, M.J., Ho, M.N., Gottlieb, L., Sternberg, S.S. (1993). National Polyp Study Workgroup, Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *New England Journal of Medicine*, 328(13), 901-906.

Wu, L., Qu, X. (2015). Cancer biomarker detection: Recent achievements and challenges. *Chem. Soc. Rev.* 44: 2963–2997.

Yuhara, H., Steinmaus, C., Cohen, S.E., Corley, D.A., Tei, Y., Buffler, P.A. (2011). Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterology*, [Internet]. 11.04.20222
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>

Zhou, Z., Zhu, G., Hariri, A.R., Enoch, M.A., Scott, D., Sinha, R. (2008). Genetic variation in human NPY expression affects stress response and emotion. *Nature* 452, 997–1001.



İNTİHAL RAPORUN İLK SAYFASI

KOLOREKTAL KANSERLE İLİŞKİLİ OLABİLECEK FADS1, BDNF VE NPY GEN POLİMORFİZMLERİNİN İNCELENMESİ

ORJİNALLIK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **10**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **3**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

acikbilim.yok.gov.tr

İnternet Kaynağı

% **5**

2

nek.istanbul.edu.tr:4444

İnternet Kaynağı

% **2**

3

acikerisim.dicle.edu.tr

İnternet Kaynağı

<% **1**

4

Submitted to The Scientific & Technological
Research Council of Turkey (TUBITAK)

Öğrenci Ödevi

<% **1**

5

www.yumpu.com

İnternet Kaynağı

<% **1**

6

www.ices-uebk.org

İnternet Kaynağı

<% **1**

7

acikerisim.baskent.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

<% **1**

8

core.ac.uk

İnternet Kaynağı

<% **1**

onkolojihemsireligi.com