

← Adınızı soyadınızı giriniz

Tez kabul edildikten sonra yapılan **sabit ciltte sırt yazısı** bu şablona göre yazılacak. Yazılar tek satır olacak
Cilt sırtı yazıların yönü yukarıdan aşağıya
(sol yandaki gibi) olacak .



← Tez, Yüksek Lisans'sa, YÜKSEK LİSANS TEZİ;
Doktora ise DOKTORA TEZİ ifadesi kalacak

← Tez Sınavının yapılacağı yılı yazınız

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

**PANKREAS KANSERLİ HASTALARIN PERİFERİK KANINDA *EPS8* VE
KANK1 GEN EKSPRESYONLARININ İNCELENMESİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
MERVE ÇİĞDEM ÖZGEL**

**DANIŞMAN
PROF. DR. HÜLYA YAZICI
İKİNCİ DANIŞMAN
DOÇ. DR. DİDEM TAŞTEKİN**

**TEMEL ONKOLOJİ ANABİLİM DALI
KANSER GENETİĞİ PROGRAMI**

-İstanbul, 2021-

İTHAF

Aileme ithaf ediyorum...

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Müdürümüz Prof. Dr. Osman Bülent ZÜLFİKAR'a

Temel Onkoloji Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Hatice Bilge BECERİR'e

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kanseri Genetiği Programı'nda yapmış olduğum yüksek lisans tez çalışmasında tecrübe ve bilgisiyle bana yol gösteren, her konuda bana yardımcı olan değerli danışman hocalarım sayın Prof. Dr. Hülya YAZICI ÖZBEK ve pankreas kanserli hasta grubunu toplamamda yardımcı olan sayın Doç. Dr. Didem TAŞTEKİN'e;

Temel Onkoloji Ana Bilim Dalı'nda bulunan Kanseri Genetiği programında görev yapan, yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen Dr. Öğr. Üyesi Şeref Buğra TUNÇER, Dr. Seda KILIÇ ERCİYAS, Dr. Zübeyde YALNIZ KAYIM ve Arzu BURNUVA'ya;

Tezim ile ilgili istatistiksel analizleri gerçekleştirmemde yardımcı olan Dr. Demet AKDENİZ ÖDEMİŞ'e;

Tüm hayatım boyunca bana duydukları sonsuz sevgi ve güveni her zaman yanımda hissettiren, benim için her konuda fedakarlık yapmaya hazır olan en büyük destekçilerim sevgili ailem, annem Tenzile ÖZGEL, babam Merih ÖZGEL, kardeşim Hande ÖZGEL ve halam Meral ÇETİNER'e en içten saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37929.

MERVE ÇİĞDEM ÖZGEL

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	Error! Bookmark not defined.
İTHAF	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLolar LİSTESİ	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
ÖZET	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pankreas.....	3
2.1.1. Pankreasın Anatomisi	3
2.1.2. Pankreasın Kanlanması.....	4
2.1.3. Pankreasın Mikroanatomisi.....	6
2.1.4. Pankreasın Varyasyonları	8
2.1.5. Pankreastaki Gen ve Protein Ekspresyonları.....	10
2.1.6. Pankreasın Fizyolojisi.....	11
2.2. Pankreatik Hastalıklar	16
2.2.1. Pankreatit	17
2.2.2. Diyabet (Diabetes Mellitus)	19
2.2.3. Pankreas Kistleri.....	20
2.3. Pankreas Kanseri.....	21
2.3.1. Pankreasın Solid Tümörleri.....	22
2.3.2. Pankreas Kanserinin Risk Faktörleri	26
2.3.3. Pankreas Kanserinin Semptomları.....	29
2.3.4. Pankreas Kanserinin Tanısı.....	29
2.3.5. Pankreas Kanserinin Evrelemesi	31
2.3.6. Pankreas Kanserinin Tedavisi	33

2.3.7. Pankreas Kansерinden Korunma	35
2.3.8. Pankreas Kansерinde Tarama ve Erken Teşhis.....	35
2.3.9. Pankreas Kansерinin Genetiği	36
3. MATERYAL VE METOD.....	44
3.1. Araç ve Gereçler	44
3.1.1. Kitler ve Kimyasal Maddeler	44
3.1.2. Aletler ve Sarf Malzemeler	44
3.2. Yöntemler	45
3.2.1. Periferik Kandan Lökosit İzolasyonu	45
3.2.2. RNA Purifikasyonu (Direct-zol™ RNA Miniprep Plus) Protokolü	46
3.2.3. RNA'nın Safılık ve Konsantrasyon Analizi	47
3.2.4. RNA'yı cDNA'ya Çevirme (SensiFAST™ cDNA Synthesis Kit) Protokolü	47
3.2.5. RT-PCR (SensiFAST™ SYBR® No-ROX Kit) Protokolü	47
3.2.6. cDNA Reaksiyonunun Kontrolü için PCR.....	48
3.2.7. Agaroз Jel Elektroforezi	49
3.2.8. ΔC_t , $\Delta\Delta C_t$ ve $2^{-(\Delta\Delta C_t)}$ Değerlerinin Hesaplanması	50
3.2.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi.....	50
4. BULGULAR.....	52
4.1. RNA ve cDNA Kalite Kontrol Sonuçları	52
4.2. RT-PCR ile Çoğaltılan Örneklerin Çoğalma Eğrileri ve Erime Eğrisi Analizleri	53
4.3. Gen Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi.....	55
4.4. <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması	58
4.5. <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Pankreas Kansерinin Histolojik Alt Tiplerinde Karşılaştırılması	59
4.6. <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Hastaların Klinik Bilgileri ile Karşılaştırılması	60
4.7. <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Hastaların Ailelerindeki Kansер Öyküsüne Göre Değerlendirilmesi.....	67
4.8. Sağkalım Analizi	70
4.9. ROC Analizi	72
5. TARTIŞMA	75
KAYNAKLAR	80
FORMLAR	90
ETİK KURUL KARARI	Error! Bookmark not defined.

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI	96
ÖZGEÇMİŞ	Error! Bookmark not defined.



TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Pankreas kanserinin evrelemesi.....	31
Tablo 2. qPCR’da kullanılan primerlerin dizileri.....	48
Tablo 3. PCR reaksiyon koşulları.....	49
Tablo 4. RNA örneklerine ait NanoDrop ölçümleri.....	52
Tablo 5. <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> genlerinin ekspresyon düzeyleri.....	56
Tablo 6. <i>EPS8</i> ekspresyon düzeyinin sağlıklı kontrol grubu ve pankreas kanserli hasta grubunda karşılaştırılması.....	58
Tablo 7. <i>KANK1</i> ekspresyon düzeyinin sağlıklı kontrol grubu ve pankreas kanserli hasta grubunda karşılaştırılması.....	58
Tablo 8. <i>EPS8</i> ekspresyon düzeyinin pankreas kanserinin histolojik alt tiplerinde karşılaştırılması.....	59
Tablo 9. <i>KANK1</i> ekspresyon düzeyinin pankreas kanserinin histolojik alt tiplerinde karşılaştırılması.....	59
Tablo 10. <i>EPS8</i> ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik bilgileri arasındaki ilişki.....	60
Tablo 11. <i>KANK1</i> ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik bilgileri arasındaki ilişki.....	64
Tablo 12. <i>EPS8</i> ekspresyon düzeyinin hastaların ailelerindeki kanser öyküsü ile ilişkisi.....	68
Tablo 13. <i>KANK1</i> ekspresyon düzeyinin hastaların ailelerindeki kanser öyküsü ile ilişkisi.....	69
Tablo 14. <i>EPS8</i> için ortalama ve medyan sağkalım süreleri.....	70
Tablo 15. <i>EPS8</i> ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon.....	70
Tablo 16. <i>KANK1</i> için ortalama ve medyan sağkalım süreleri	71
Tablo 17. <i>KANK1</i> ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon	71
Tablo 18. Pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılmasında genlerin ROC-AUC değerleri.....	74

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Pankreasın yapısı.....	4
Şekil 2-2. Pankreasın arterleri.....	5
Şekil 2-3. Pankreasın venleri.....	6
Şekil 2-4. Ekzokrin ve endokrin pankreası gösteren şema.....	7
Şekil 2-5. Ekzokrin ve endokrin pankreas dokusunu gösteren mikroskop görüntüsü.....	8
Şekil 2-6. Pankreas divisumu, Wirsung ve Santorini kanal varyasyonları.....	9
Şekil 2-7. Ampulla Vater varyasyonları, Wirsung ve koledok kanalı arasındaki ilişki....	10
Şekil 2-8. Ekzokrin pankreasın yapısı.....	12
Şekil 2-9. Endokrin pankreasın yapısı.....	16
Şekil 2-10. Pankreas solid tümörlerinin mikroskop görüntüsü.....	23
Şekil 4-1. cDNA örneklerinin agaroz jel elektroforezi sonrası görüntüsü.....	53
Şekil 4-2. Pankreas kanserli hasta grubuna ait periferik kan örneklerinde β -Aktin housekeeping gen eşliğinde incelenen <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> genlerinin RT-PCR eğrileri.....	54
Şekil 4-3. Pankreas kanserli hasta grubuna ait periferik kan örneklerinde β -Aktin housekeeping gen eşliğinde incelenen <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> genlerinin erime eğrisi analizi.....	54
Şekil 4-4. Kontrol grubuna ait periferik kan örneklerinde β -Aktin housekeeping gen eşliğinde incelenen <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> genlerinin RT-PCR eğrileri.....	55
Şekil 4-5. Kontrol grubuna ait periferik kan örneklerinde β -Aktin housekeeping gen eşliğinde incelenen <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> genlerinin erime eğrisi analizi.....	55
Şekil 4-6. Pankreas kanserli hastalar ve kontrol grubunda <i>EPS8</i> ve <i>KANK1</i> genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.	57
Şekil 4-7. <i>EPS8</i> ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon grafiği.....	71
Şekil 4-8. <i>KANK1</i> ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon grafiği.....	72
Şekil 4-9. <i>EPS8</i> için pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılmasını gösteren ROC eğrisi.....	73
Şekil 4-10. <i>KANK1</i> için pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılmasını gösteren ROC eğrisi.....	73

KISALTMALAR LİSTESİ

NGS : Yeni Nesil Dizileme

Na⁺ : Sodyum iyonu

K⁺ : Potasyum iyonu

Cl⁻ : Klor iyonu

HCO₃⁻ : Bikarbonat iyonu

GIP : Gastrik İnhibitör Polipeptid

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptid

PP : Pankreatik Polipeptid

USG : Ultrasonografi

MRI : Manyetik Rezonans Görüntüleme

CT : Bilgisayarlı Tomografi

ERCP : Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi

PanIN : Pankreatik İntraepitelyal Neoplazi

PanNET : Pankreas Nöroendokrin Tümörleri

MEN-1 : Multiple Endokrin Neoplazi Tip 1 Sendromu

VHL : von Hippel-Lindau Sendromu

IPMN : İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi

PDAC : Pankreas Duktal Adenokarsinoması

FNA : Perkütan İnce İğne Aspirasyonu

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi

HNPCC : Herediter Non-Poliposis Kolon Kanseri Sendromu

FAMMM : Ailevi Atipik Çoklu Mol Melanoma Sendromu

AJCC : Amerikan Ortak Kanser Komitesi

PPPD : Pilor Koruyucu Pankreatikoduodenektomi

CA19-9 : Kanser Antijeni 19-9

CEA: Karsinoembriyonik Antijen

TCA : Trikarboksilik Asit Döngüsünü

PRC1 : Polycomb Represif Kompleks 1

PBS : Fosfat Buffer Salin

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

TEB : Tris EDTA Borat

EtBr : Etidyum Bromür

PNLIP : Pankreatik Triaçilgliserol Lipaz

GLP-1 : Glukagon Benzeri Peptid 1

GLP-2 : Glukagon Benzeri Peptid 2

ROC : Receiver Operating Characteristic

CI : Güven Aralığı (Confidence Interval)

EGFR : Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

PDGFRB : Trombosit Türevli Büyüme Faktörü Reseptörü Beta

NTRK : Nörotrofik Tirozin Reseptör Kinaz

MMR : Yanlış Eşleşme Onarım

FNMTTC : Ailesel Non-Medüller Tiroid Kanseri

OSCC : Oral Skuamöz Hücreli Karsinoma

ÖZET

Özgel MÇ. Pankreas Kanserli Hastaların Periferik Kanında *EPS8* ve *KANK1* Gen Ekspresyonlarının İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Temel Onkoloji ABD. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul. 2021.

Pankreas kanseri, erken evrede tanısı mümkün olmayan, etkin tedavisi bulunmayan bir hastalıktır. Tek küratif seçenek cerrahi rezeksiyondur, genel sağkalım kısadır.

Pankreas duktal adenokarsinomasının yönetiminde kullanılan FDA onaylı tek biyomarker CA19-9'dur. Rutin uygulamada pankreas kanserinin erken teşhisi için kullanılan herhangi bir tarama testi bulunmamaktadır. Bu nedenle yeni terapötik hedeflerin araştırılması, yararlı prognostik markerların belirlenebilmesi için çalışmalar yapılmalıdır.

Yayınlanan *in silico* çalışmalarda ve literatür taramasında belirlenen *EPS8* ve *KANK1* gen ekspresyon düzeylerinin pankreas kanserinde son derece önemli olduğu gösterilmiştir. *EPS8* geni normal pankreas hücrelerinde eksprese edilmezken pankreas tümörü hücrelerinde ekspresyonu son derece yüksektir. Ayrıca, her iki gen hücre iskeleti sistemiyle ilişkilidir. Kanser gelişiminde ve metastazda hücre iskeleti önemli bir yer tutmaktadır.

Bu amaç doğrultusunda tez çalışmasında 68 pankreas kanserli hasta ile 71 sağlıklı kişide *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeyi incelenmiş ve erken teşhis için biyomarker olup olamayacakları araştırılmıştır. Katılımcıların periferik kanından elde edilen RNA'dan qPCR yöntemiyle bu genlerin ekspresyonları belirlenmiş ve SPSSv28 ile sonuçlar analiz edilmiştir.

Sonuç olarak; pankreas kanserli hastaların periferik kanında *EPS8* ekspresyon düzeyinin sağlıklı kontrollere göre 1,62 kat; *KANK1* ekspresyon düzeyinin ise 2,88 kat arttığı ve bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,05$) görülmüştür. Ayrıca periferik kanda *EPS8* ekspresyon düzeyi ile hastaların sağkalım durumları arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p = 0,027$). *KANK1* ekspresyon düzeyi ile ailesinde prostat kanseri görülen pankreas kanseri hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p = 0,048$). Özetle, *EPS8* ve *KANK1* genlerinin pankreas kanseri için periferik kanda non-invaziv biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını gösteren ROC analizinde her iki genin de istatistiksel olarak anlamlı biyomarkerlar olduğu saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Pankreas kanseri, Gen ekspresyonu, *EPS8*, *KANK1*, Diyagnoz, Prognoz.

Bu çalışma, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 37929.

ABSTRACT

Özgel MÇ. Investigation of *EPS8* and *KANK1* Gene Expressions in Peripheral Blood of Pancreatic Cancer Patients. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Basic Oncology. Master Thesis. İstanbul. 2021.

Pancreatic cancer is a disease that cannot be diagnosed at an early stage and has no effective treatment. The only curative option is surgical resection, overall survival is short.

CA19-9 is the only FDA-approved biomarker used in the management of pancreatic ductal adenocarcinoma. There is no screening test used for the early diagnosis of pancreatic cancer in routine practice. Therefore, studies should be conducted to search for new therapeutic targets and to identify useful prognostic markers.

It has been shown that *EPS8* and *KANK1* gene expression levels determined in published *in silico* studies and literature review are extremely important in pancreatic cancer. While the *EPS8* gene is not expressed in normal pancreatic cells, its expression is extremely high in pancreatic tumor cells. Also, both genes are associated with the cytoskeletal system. The cytoskeleton plays an important role in cancer development and metastasis.

For this purpose, the expression levels of *EPS8* and *KANK1* genes in 68 patients with pancreatic cancer and 71 healthy individuals were examined in the thesis study and it was investigated whether they could be biomarkers for early diagnosis. The expressions of these two genes were determined by qPCR method from RNA obtained from peripheral blood of the participants and the results were analyzed with SPSSv28.

As a result; in the peripheral blood of pancreatic cancer patients; *EPS8* expression level increased 1.62 times and *KANK1* expression level 2.88 times compared to healthy controls, which was statistically significant ($p < 0.05$). In addition, it was determined that there was a significant relationship between *EPS8* expression level in the peripheral blood and the survival status of the patients. ($p = 0.027$). A statistically significant correlation was found between *KANK1* expression level and pancreatic cancer patients with a family history of prostate cancer. ($p = 0.048$). In summary, in the ROC analysis showing whether *EPS8* and *KANK1* genes can be used as non-invasive biomarkers for pancreatic cancer in peripheral blood, both genes were found to be statistically significant biomarkers.

Key Words: Pancreas cancer, Gene expression, *EPS8*, *KANK1*, Diagnosis, Prognosis.

The present work was supported by the Research Fund of İstanbul University. Project No. 37929.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerinin hızlı gelişimine rağmen kanser türleri insan yaşamını tehdit etmektedir. Pankreas kanseri günümüzde solid malignitelerin en ölümcül olanlarından biridir [1]. Her iki cinsiyette de kanser kaynaklı ölümlerin 7. önde gelen nedenidir [2]. Pankreas kanseri insidansı ve mortalite eğilimleri, dünyada önemli ölçüde değişiklik göstermektedir [2]. En yüksek insidans ve ölüm oranları gelişmiş ülkelerde görülmektedir [2]. GLOBOCAN veri tabanından elde edilen, 2020 yılına ait ülkemizdeki pankreas kanseri insidans oranı 7,4/100.000 ve mortalite oranı 6,7/100.000'dir. 2020 yılına ait GLOBOCAN veri tabanından elde edilen ve her iki cinsiyet için ülkemizdeki pankreas kanserinin 5 yıllık prevalans oranı ise 3,7-6,3/100.000'dir.

Pankreas neoplazmaları morfolojik ve genetik olarak heterojendir ve çok kötü klinik sonuçlarla benign oluşumlardan malign oluşumlara kadar çok çeşitli neoplazmaları içerir [3]. Pankreas kanseri, yeni tanısal ve terapötik yaklaşımlara ihtiyaç duyan kötü prognozlu agresif bir hastalıktır [4]. Bununla birlikte, pankreas neoplazmalarını rezeke etmek için yapılan cerrahinin daha güvenli olduğu, yeni ilaç kombinasyonlarının sağkalımı iyileştirdiği gösterilmekle beraber, radyasyon tedavisindeki ilerlemeler ile radyasyon tedavisinin toksisitesinin biraz olsun düşürüldüğü görülmektedir [1].

Yıllar süren çabalara rağmen, pankreas kanserinde beş yıllık sağkalım oranı hala yaklaşık %5'tir ve bu oran son derece düşüktür [1]. Günümüzde pankreas kanserini erken teşhis edebilecek testler mevcut değildir ve lokalize hastalığı olan vakaların çoğunda spesifik bir semptom da bulunmamaktadır; sonuç olarak çoğu hasta, pankreas kanseri diğer organlara metastaz yapana kadar yani hastalığın geç dönemlerine kadar teşhis edilememektedir [1]. Bu noktada hastalık cerrahi tedavinin artık mümkün olmadığı ileri düzeyde yayılmış bir evrede teşhis edilmektedir. Cerrahi rezeksiyon için uygun olan hastalar bile sıklıkla lokal nüks, metakron metastaz ve kemoterapi direnci gibi birçok kötü durum ile karşı karşıyadırlar [4].

Geniş hasta kohortlarından alınan örnekler üzerinde yapılan kapsamlı yeni nesil dizileme (NGS) analizleri ile geçtiğimiz on yılda, pankreas kanseri ile ilişkili özellikle hastalığın genetik özelliklerini araştıran çalışmalar yapılmıştır [1]. Bu çalışmalar,

pankreas kanserinin genomik özelliklerini ortaya koymuş ve pankreas tümörigenezine katkıda bulunan mutasyonları ve yeni adayları belirlemiştir [1]. Erken teşhis edilemeyen ve aşırı derecede agresif olan pankreas duktal adenokarsinoması, en ölümcül kanserlerden biridir. Bu nedenle; yeni terapötik hedeflerin araştırılması ve diyagnostik ve prognostik biyomarkerların belirlenmesi, bu hastalığın erken teşhisi ve daha uzun sağkalım için önemlidir.

Son yıllarda yapılan hem *in silico* hem de deneysel çalışmalarda pankreas kanserinde hücrenin farklı fonksiyonları ile ilişkili moleküllerin etkili olduğu görülmektedir [5]. Grubumuzun yapmış olduğu ve 2020’de yayınlanan “A novel 20-gene prognostic score in pancreatic adenocarcinoma” adlı *in silico* çalışmada daha önce literatürde pankreas kanser oluşumu ile ilişkilendirilmeyen yeni genler saptanmıştır [5]. Bu yeni keşfedilen genlerin hücredeki görevleri incelendiğinde söz konusu genlerin çoğunun hücredeki vesikül trafiği, hücre iskeleti ve enerji metabolizmasıyla ilgili olduğu görülmüştür [5]. Grubumuz tarafından yapılan preliminer çalışmada hücre iskeleti ile ilişkili genler arasında *KANK1* geni dikkate değer bir gen olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgularımız doğrultusunda yapılan ilave literatür ve COSMIC veri tabanı taramalarında hücre iskeleti ile ilişkili olan *EPS8* geninin ise sadece pankreas tümör hücrelerinde eksprese edildiği, normal pankreas hücrelerinde eksprese edilmediği anlaşılmıştır [6]. Bu bilgiler doğrultusunda normal pankreas dokusunda anlatım yapmayıp sadece pankreas tümör dokusunda anlatım yapan bir genin pankreas kanserli hastaların periferik kanında saptanması pankreas kanserli hastaların erken tanısında ve tedavi takibinde non-invaziv bir biyomarker olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Bu bağlamda sunulan tez çalışmasında, gerek *EPS8* ve *KANK1* genlerinin hakkında çok az bilgi olması, gerekse *EPS8* geninin sadece pankreas tümör hücrelerinde anlatım yapan bir gen olması nedeniyle bu iki molekülün pankreas kanserli hastaların periferik kanında araştırılması ve dolaşımda izlenebilen non-invaziv bir biyomarker özelliği taşıyıp taşımadığının araştırılması hedeflenmiştir. Böylece elde edilen sonuçlar doğrultusunda pankreas kanserinin erken teşhisi ve takibi için yararlı olabilecek tarama testlerinde ve pankreas kanserinin prognozu ve diyagnozunda kullanılabilecek biyolojik markerların belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pankreas

Pankreas, omurgalıların sindirim sistemi ve endokrin sisteminin bir organıdır. İnsanlarda midenin arkasında karın bölgesinde bulunur ve bir bez işlevi görür. Pankreasın hem bir endokrin hem de sindirici bir ekzokrin işlevi vardır. Bir endokrin bezi olarak, çoğunlukla kan şekeri seviyelerini düzenleme, insülin, glukagon, somatostatin ve pankreatik polipeptid hormonlarını salgılama işlevi görür. Sindirim sisteminin bir parçası olarak, pankreas kanalından duodenuma pankreas özsuğu salgılayan bir ekzokrin bezi olarak işlev görür. Bu sıvı, mideden duodenuma giren asidi nötralize eden bikarbonatı ve mideden duodenuma giren gıdalardaki karbonhidratları, proteinleri ve yağları parçalayan sindirim enzimlerini içerir.

Pankreas iltihabı, kronik alkol kullanımı ve safra kesesi taşlarının neden olduğu pankreatit olarak bilinir. Kan şekerinin düzenlenmesindeki rolü nedeniyle, pankreas aynı zamanda diyabette önemli bir organdır. Pankreas kanseri, kronik pankreatitin ardından veya başka nedenlerle ortaya çıkabilir ve sıklıkla vücudun diğer bölgelerine yayıldığında tanı alındığından çok kötü bir prognoza sahiptir.

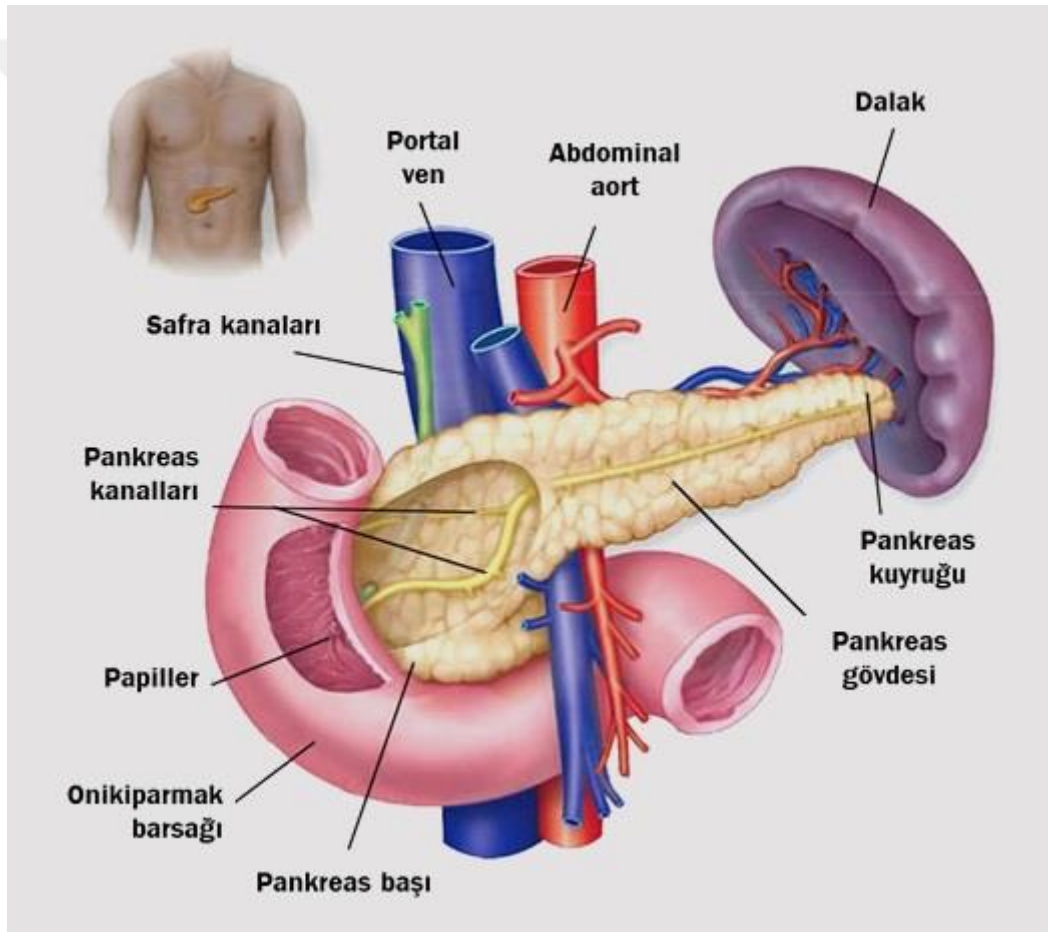
2.1.1. Pankreasın Anatomisi

Pankreas, insanlarda karın boşluğunda bulunan, midenin arkasından dalağın yanında sol üst karın bölgesine uzanan bir organdır. Yetişkinlerde yaklaşık 12-15 cm uzunluğunda, 60-70 g ağırlığında, lobüllü yapıda ve somon rengindedir [7].

Anatomik olarak pankreas baş (caput pancreatis), boyun (collum pancreatis), gövde (corpus pancreatis) ve kuyruk (cauda pancreatis) olarak 4 bölüme ayrılmıştır [8] (Şekil 2-1).

- Pankreas başı, omurganın sağında duodenum kavisi içinde yer alır, üst mezenterik arter ve ven ile çevrilidir [9].
- Pankreas boynu, pankreasın dar bir bölümüdür [9], baş ve gövdeyi ayırır.
- Pankreas gövdesi, horizontal olarak 1. ve 2. lumbal omurlar hizasında yer alır. Pankreasın en büyük bölümüdür, midenin arkasına doğru uzanır [9].
- Pankreas kuyruğu, dalağa kadar uzanır. Pankreasın en dar kısmıdır. Langerhans adacıklarının büyük bölümü burada bulunur [9].

Pankreasın ekzokrin salgısı iki kanal aracılığıyla duodenuma ulaşır. Bunlar; kuyruk kısmından başlayıp duodenumun büyük papillasına açılan, pankreasın esas boşaltma kanalı olan Wirsung kanalı (ductus pancreaticus) ve duodenumdaki küçük papillaya açılan Santorini kanalıdır (ductus pancreaticus accessorius; aksesuar kanal) [9]. İki kanal sistemi arasında sıklıkla bağlantı vardır [9]. Bu iki kanal, Ampulla Vater (Wirsung kanalı ve koledoğun birleştiği geniş kısım) adı verilen küçük bir balonun yanında ortak safra kanalıyla birleşerek pankreas gövdesinden geçer [7]. Bu, Oddi sfinkteri denilen bir düz kasla çevrilidir ve duodenumun inen kısmına açılır [7].

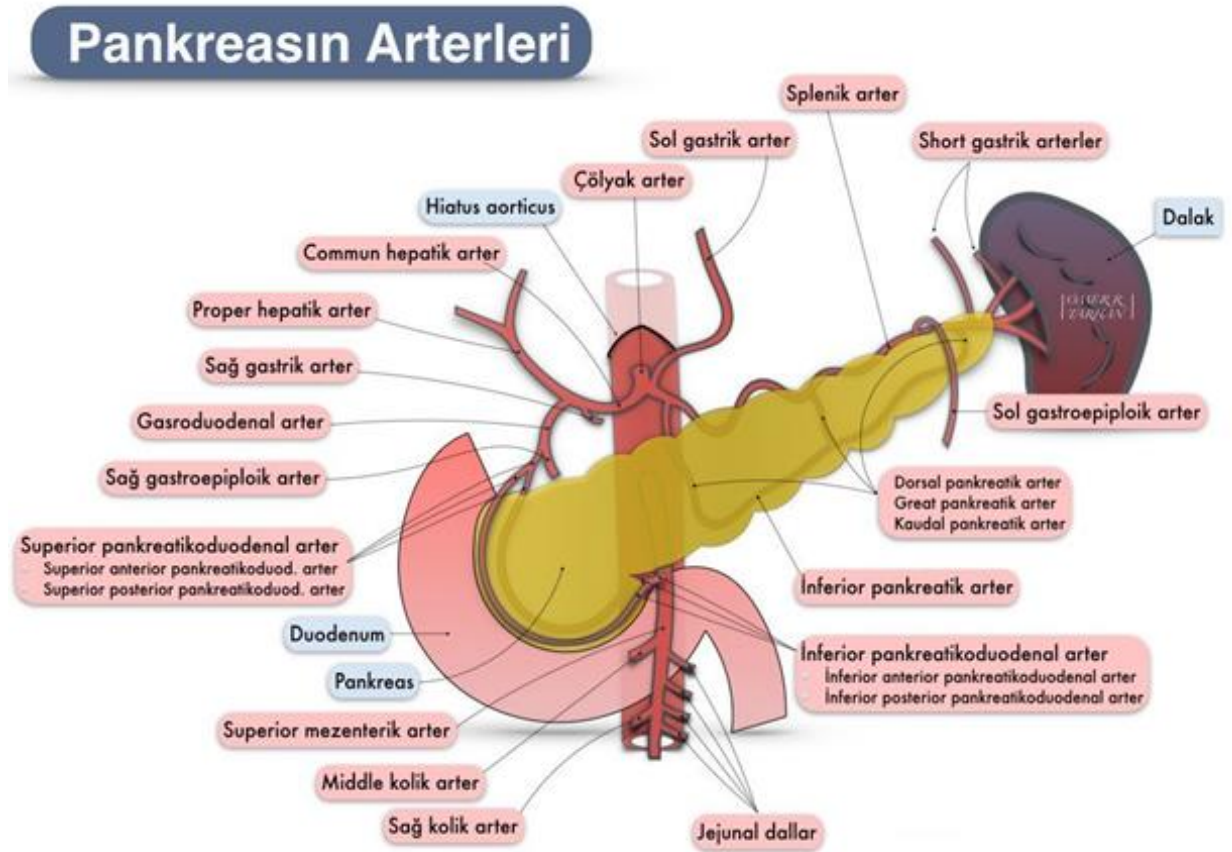


Şekil 2-1: Pankreasın yapısı [129].

2.1.2. Pankreasın Kanlanması

Pankreas, hem çölyak arterin hem de üst mezenterik arterin dalları olarak ortaya çıkan damarlarla zengin bir kan kaynağına sahiptir [7] (Şekil 2-2). Splenik arter,

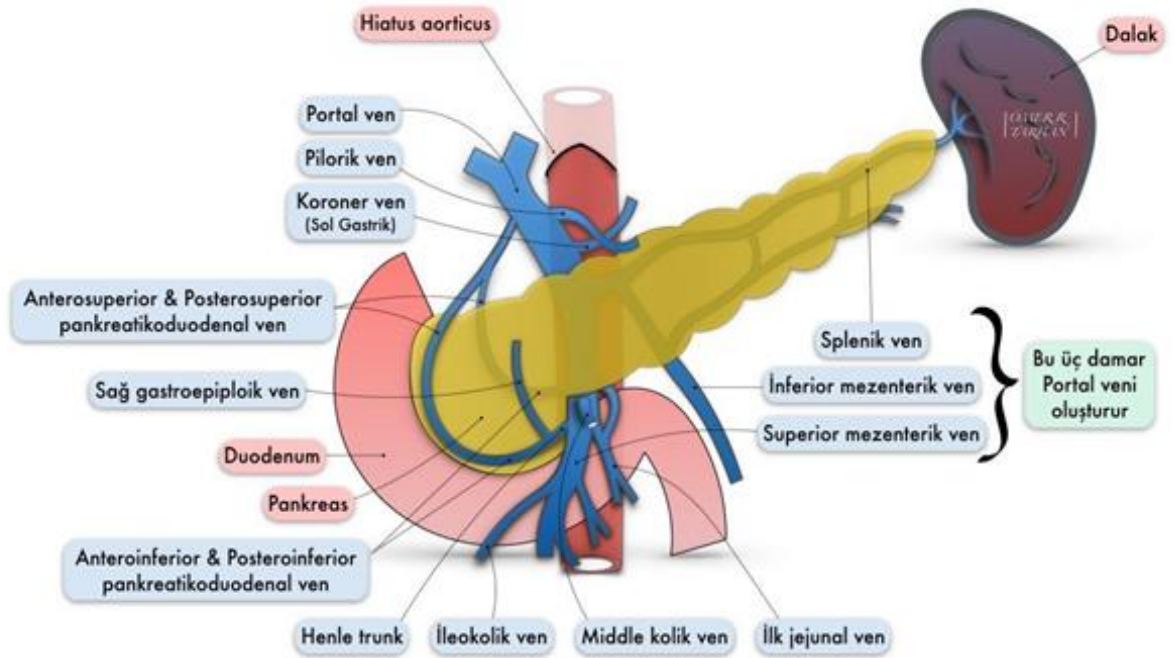
pankreasın üst kısmı boyunca uzanır ve gövdenin sol kısmını ve pankreasın kuyruğunu, en büyüğü büyük pankreas arteri olarak adlandırılan pankreas dalları aracılığıyla besler [7]. Üst ve alt pankreatikoduodenal arterler, duodenuma bitişik pankreas başının arka ve ön yüzeyleri boyunca uzanır. Bunlar pankreas başını besler [7]. Bu damarlar ortada birleşir (anastomoz) [7].



Şekil 2-2: Pankreasın arterleri. Superior pankreatikoduodenal ve inferior pankreatikoduodenal pankreas başı ve duodenumu besler (her ikiside iki dala ayrılır; anterior ve posterior). Pankreas gövdesi ve kuyruğu, splenik arterin dalları ile beslenir [10].

Pankreasın gövdesi ve boynu, pankreasın arkasında bulunan splenik vene akar [7]. Baş, pankreatikoduodenal damarlar yoluyla üst mezenterik ve portal venlere akar ve etrafını sarar [7] (Şekil 2-3).

Pankreasın Venleri

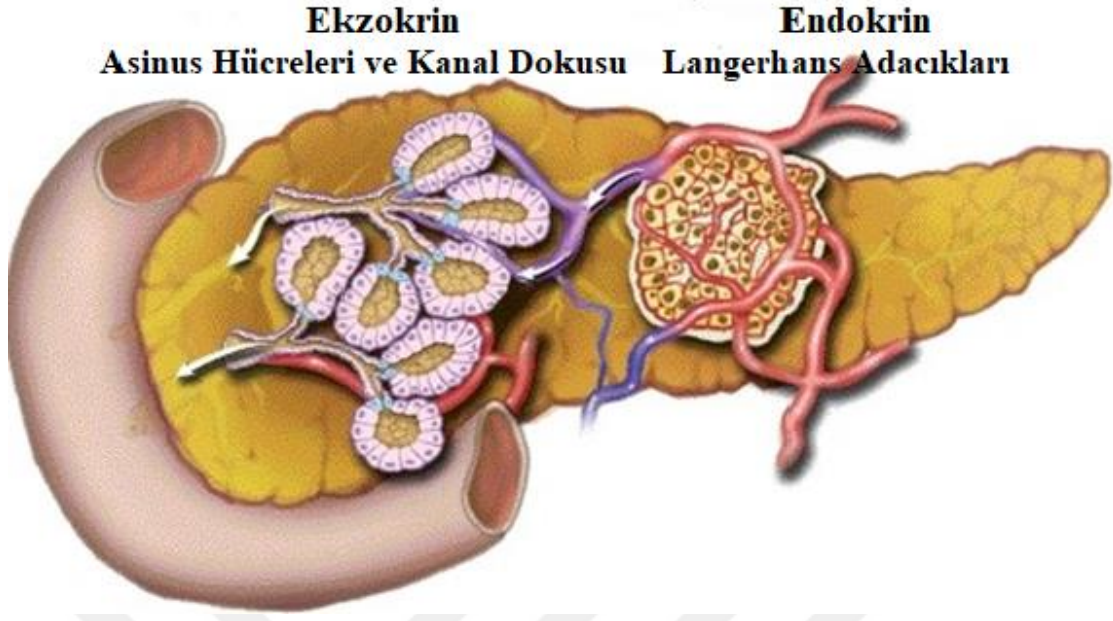


Şekil 2-3: Pankreasın venleri. Pankreas başının önünde ve arkasında anterior ve posterior pankreatikoduodenal venler bulunur. Bunlar portal ven ve superior mezenterik vene dökülürler. Pankreas gövde ve kuyruğundaki venöz kan, splenik vene dökülür [10].

Pankreas, arterleri boyunca hareket eden lenfatik damarlara akar ve zengin bir lenfatik kaynağa sahiptir [7]. Gövdenin ve kuyruğun lenfatik damarları, splenik lenf düğümlerine ve sonunda çölyak ve üst mezenterik arterler arasında aortun önünde uzanan lenf düğümlerine akar [7]. Baş ve boynun lenfatik damarları, pankreatikoduodenal, mezenterik ve hepatik arterlerin etrafındaki orta lenfatik damarlara ve oradan da aortun önünde uzanan lenf düğümlerine akar [7].

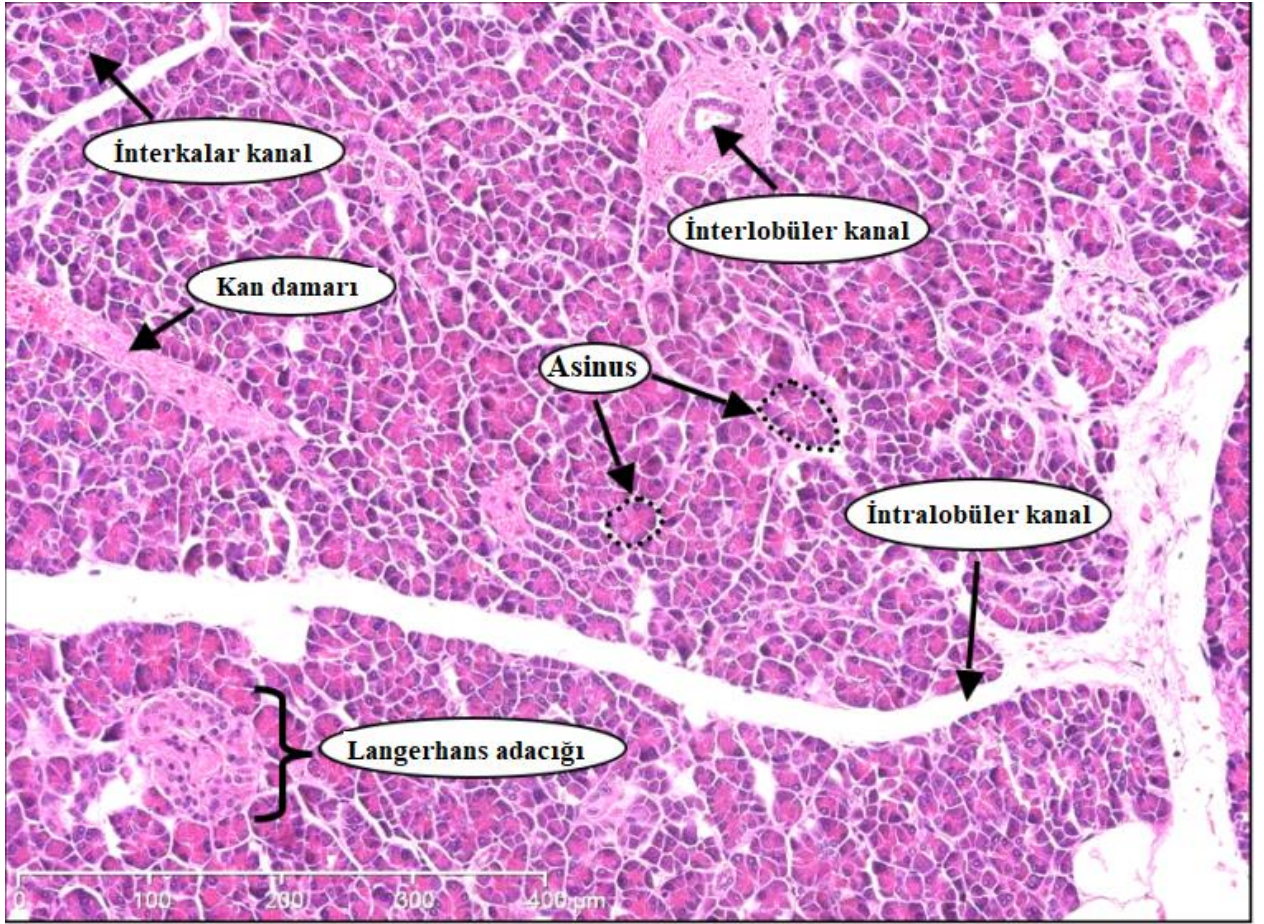
2.1.3. Pankreasın Mikroanatomisi

Pankreas, endokrin ve ekzokrin rolü olan dokular içerir ve bu ayrılma, pankreasa mikroskop altında bakıldığında da görülebilir [11] (Şekil 2-4).



Şekil 2-4: Ekzokrin ve endokrin pankreası gösteren şema [12].

Pankreas dokusunun büyük bir bölümü sindirime yardımcı olur. Bu role sahip hücreler, küçük kanalların etrafında kümeler (asini; tekil: asinus) oluşturur ve ince fibröz duvarlara sahip loblar halinde düzenlenir [7]. Her asinus hücreleri, çevreledikleri küçük interkalar kanallara zimojenler denilen inaktif sindirim enzimlerini salgılar. Her asinusta, hücreler piramit şeklindedir ve nukleus taban membranına dayanır, büyük bir endoplazmik retikulum ve sitoplazma içinde görülebilen bir dizi zimojen granülleriyle interkalar kanalların etrafına yerleştirilir [7]. İnterkalar kanallar, lobül içindeki daha büyük intralobüler kanallara ve son olarak da interlobüler kanallara akar (Şekil 2-5). Kanallar, sütun şeklindeki hücrelerden oluşan tek bir tabaka ile kaplanmıştır [7]. Kanalların çapı arttıkça birden fazla hücre tabakası içerir [7].



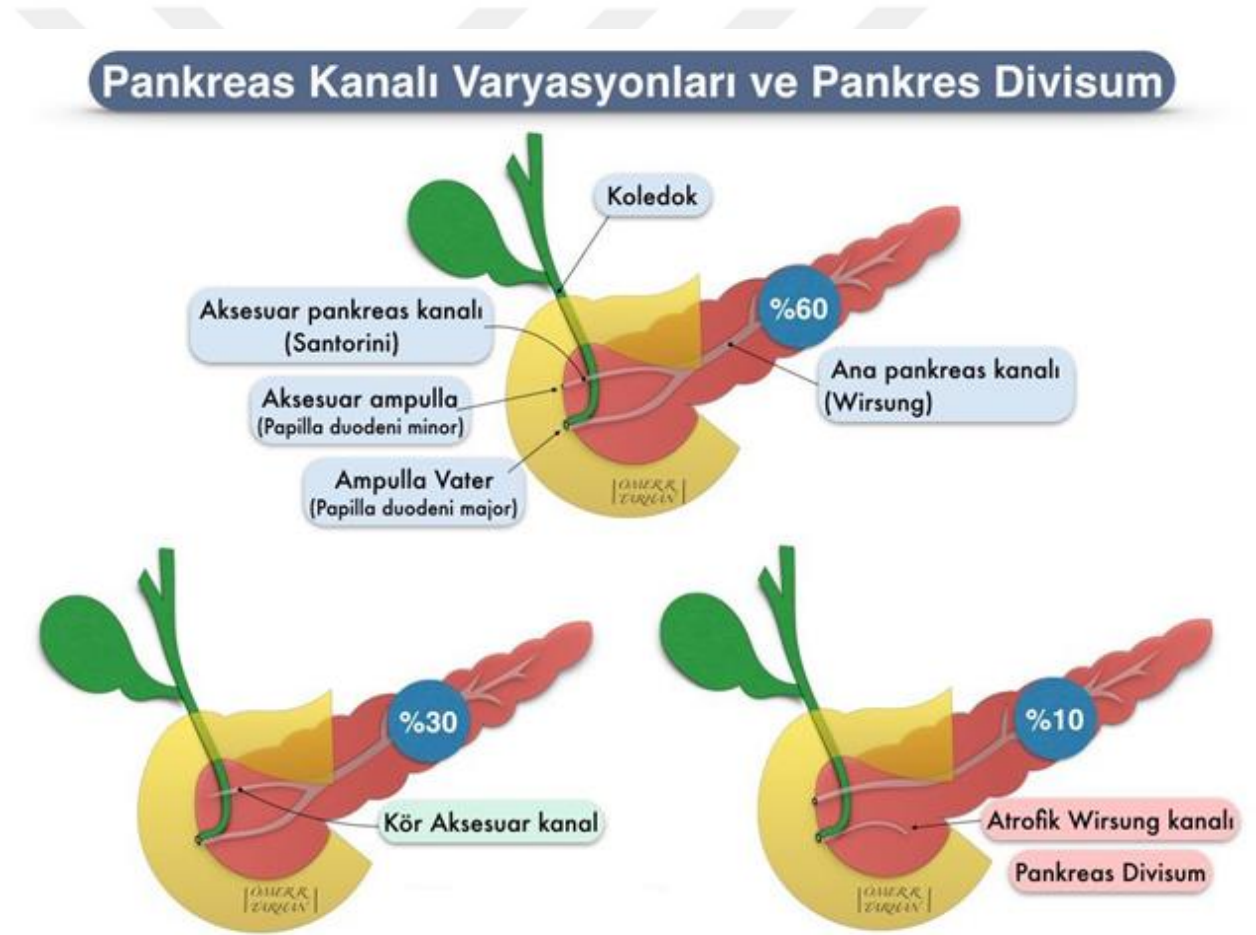
Şekil 2-5: Ekzokrin ve endokrin pankreas dokusunu gösteren mikroskop görüntüsü [13].

Pankreasta endokrin rolü olan dokular, pankreas boyunca dağılmış olan Langerhans adacıkları (pankreas adacıkları da denir) adı verilen hücre kümeleri olarak bulunur [14]. Pankreas adacıkları, her biri farklı bir hormon salgılayan alfa hücreleri, beta hücreleri ve delta hücrelerini içerirler. Bu hücreler, adacık çevresinde yerleşmeye meyilli alfa hücreleri (Glukagon salgılayan) ve adacık boyunca daha çok sayıda bulunan beta hücreleri (İnsülin salgılayan) ile karakteristik konumlara sahiptir [14]. Enterokromaffin hücreleri de adacıklar boyunca dağılmıştır [14]. Adacıklar 3000 kadar salgı hücresinden oluşur ve kan almak için birkaç küçük arteriyolü ve hücreler tarafından salgılanan hormonların sistemik dolaşıma girmesine izin veren venülleri içerir [14].

2.1.4. Pankreasın Varyasyonları

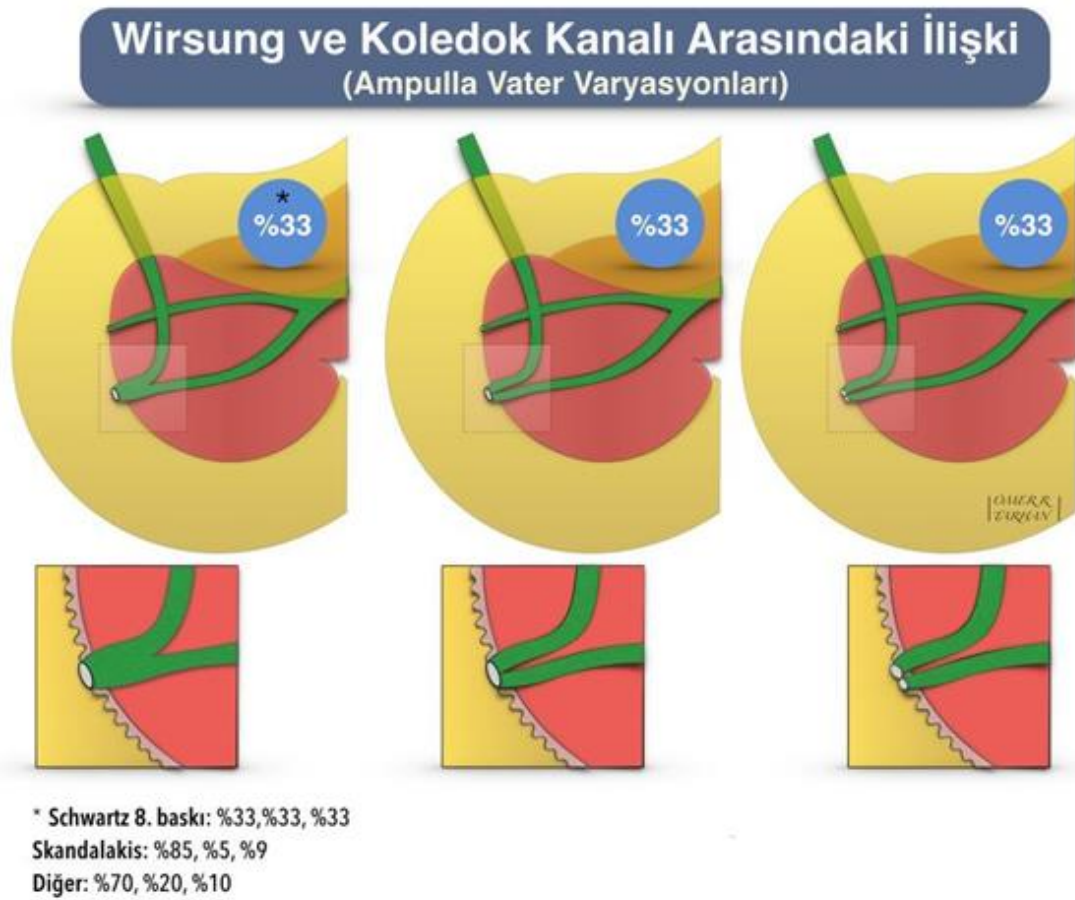
Pankreasın boyutu önemli ölçüde farklılık gösterir [7]. İki pankreas tomurcuğunun embriyolojik gelişimi ile ilgili çeşitli anatomik varyasyonlar mevcuttur [7] (Şekil 2-6). Pankreas, duodenumun her iki tarafındaki bu tomurcuklardan gelişir [7].

Ventral tomurcuk, en sonunda birleşerek, dorsal tomurcuğun yanında olmak üzere rotasyon yapar [7]. Yetişkinlerin yaklaşık %10'unda, pankreasın dorsal tomurcuğunun ana kanalı gerilemiyorsa, bir aksesuar pankreas kanalı mevcut olabilir; bu kanal minör duodenal papillaya açılır [15]. Her biri bir kanala sahip iki tomurcuk birleşmezse, pankreas divisumu olarak bilinen iki ayrı kanala sahip bir pankreas gelişebilir; Wirsung ve Santorini kanalları ayrı ayrı duodenuma açılır [16]. Bu durumun fizyolojik bir sonucu yoktur [16]. Ventral tomurcuk tam olarak rotasyon yapmazsa, duodenumun bir kısmının veya tamamının pankreas tarafından çevrildiği halka şeklinde bir pankreas oluşabilir [17]. Bu duodenal atrezi ile ilişkili olabilir [17].



Şekil 2-6: Pankreas divisumu, Wirsung ve Santorini kanal varyasyonları. 1. Ventral pankreasın kanalı, dorsal pankreasın kanalı ile birleşerek Wirsung kanalını oluşturur (ana, majör pankreas kanalı). Dorsal pankreas kanalı ise Santorini kanalı olarak kalır (Minör, aksesuar pankreas kanalı) (%60). 2. Santorini kanalı kör sonlanır, duodenuma açılmaz (%30). 3. Pankreas divisumu; Wirsung ve Santorini kanalları birleşmez, ayrı ayrı duodenuma açılır (%10) [10].

Wirsung kanalı duodenuma açılmadan önce genellikle ana safra kanalı (koledok) ile birleşir (Y şeklinde açılma). Buna ortak kanal denir, bunlarda gerçek ampulla bulunur (Ampulla Vater) [10]. Bunun dışında iki varyasyon daha vardır; birinde iki kanal ayrı seyreder, ama duodenuma aynı orifisten açılır (V şeklinde açılma) [10]. Üçüncü varyasyonda ise kanallar duodenuma ayrı ayrı açılırlar (U şeklinde açılma) [10] (Şekil 2-7).



Şekil 2-7: Ampulla Vater varyasyonları, Wirsung ve koledok kanalı arasındaki ilişki. 1. Wirsung kanalı duodenuma açılmadan önce genellikle koledok ile birleşir (Y şeklinde). 2. İki kanal ayrı seyreder, ama duodenuma aynı orifisten açılır (V şeklinde). 3. Kanallar duodenuma ayrı ayrı açılırlar (U şeklinde) [10].

2.1.5. Pankreastaki Gen ve Protein Ekspresyonları

Normal insan pankreasında 10.000 protein kodlayan gen (tüm genlerin %50'si) eksprese edilir [18, 19]. Bu genlerin 100'den azı spesifik olarak pankreasta eksprese edilir

[18, 19]. Tükürük bezlerine benzer şekilde, çoğu pankreasa özgü gen, salgılanan proteinleri kodlar. Pankreasa özgü proteinler, ekzokrin hücrel kompartımda eksprese edilir ve parçalayıcı Kimotripsinojen enzimleri ve pankreatik triağılgiserol lipaz (PNLIP) gibi sindirim veya gıda alımıyla ilgili işlevlere sahiptir, veya endokrin pankreas adacıklarının çeşitli hücrelerinde eksprese edilir ve İnsülin, Glukagon, Somatostatin ve Pankreas polipeptidi gibi salgılanan hormonlarla ilgili işlevlere sahiptir [20].

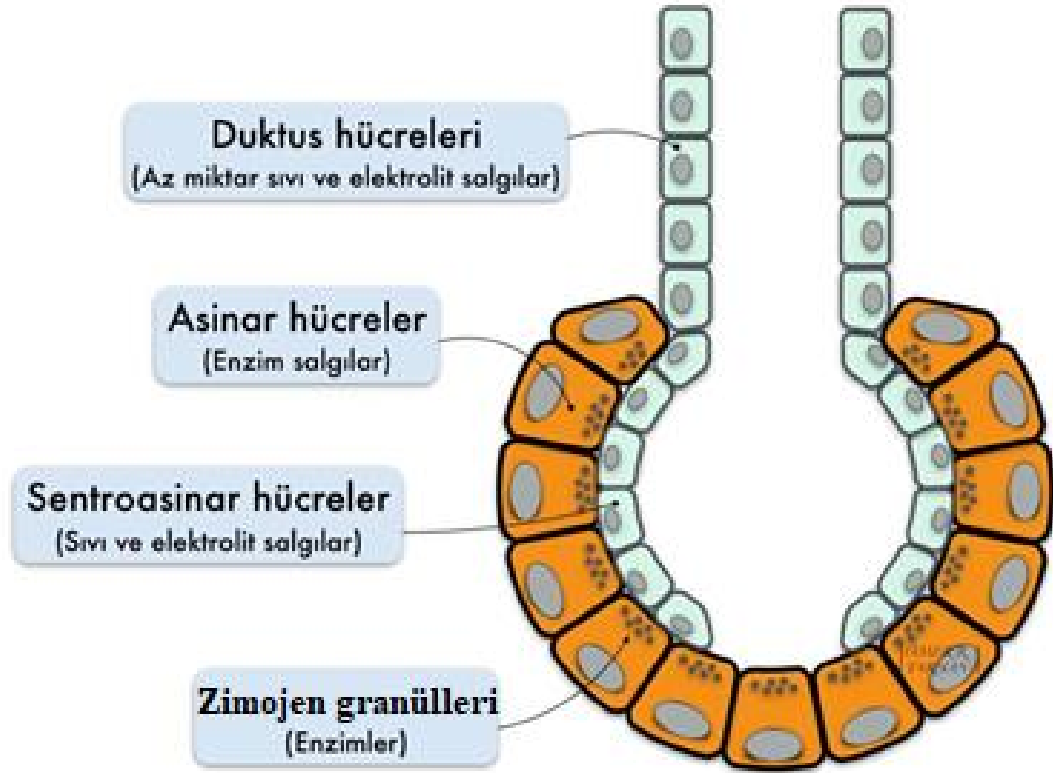
2.1.6. Pankreasın Fizyolojisi

Pankreas hem ekzokrin hem de endokrin bir organdır. Tüm pankreasın %85'ini ekzokrin pankreas, %2'sini endokrin pankreas, geri kalan kısmı da ekstrasellüler matriks ve damarlar oluşturur [21].

Ekzokrin pankreasta iki ana yapı vardır; asinus ve duktuslar [21] (Şekil 2-8). Pankreas özsu, asinustan salgılanan kokusuz, berrak, alkali (pH 8.0-8.3) ve izoozmotik bir sıvıdır [21]. Günde ortalama 1500-2000 mL pankreas özsu salgılanır ve bu salgı 20'den fazla sindirim enzimini içerir [22]. Asinus hücreleri sindirim enzimleri salgılayan diğer bir asinus hücresi olan sentroasiner hücreleri sıvı ve elektrolit salgılar [21]. Pankreas özsuundaki başlıca katyonlar Na^+ ve K^+ ; başlıca anyonlar Cl^- ve HCO_3^- 'tür [22]. Pankreas özsuunun iki görevi vardır [21]:

- Enzimler aracılığıyla karbonhidrat, protein ve yağların sindirimi
- Bikarbonat iyonları aracılığıyla mide asidinin nötralizasyonu

Pankreasın Asinus Yapısı



Şekil 2-8: Ekzokrin pankreasın yapısı [21].

Ekzokrin pankreas 3 ana enzim grubunu salgılar: Amilazlar, Lipazlar (kolesterol esteraz, fosfolipaz) ve Proteazlar (tripsinojen, kimotripsinojen, prokarboksipeptidaz A ve B, ribonükleaz, deoksiribonükleaz, proelastaz) [21].

- Amilazlar, nişasta, glikojen ve diğer karbonhidratları glikoz, disakkarit ve trisakkaritlere parçalar. Pankreastan aktif formda salgılanan tek enzimdir [21].
- Lipazlar yağları parçalar. Gliserol ve alkol esterlerini hidrolize eder. Safra tuzlarının varlığında aktive olurlar ve pH 7-9 arası optimal çalışırlar [21]. Esteraz etkisine sahip pankreatik lipaz enzimi, triaçilgliserolün 1. ve 3. karbonlarına bağlı yağ asitlerini hidrolize eder, nötral yağları yağ asitleri ve monogliseritlere parçalar [23].
 - Pankreatik Kolesterol Ester Hidrolaz (Kolesterol Esteraz); kolesterol esterlerini hidroliz eder. Böylece kolesterol ve serbest yağ asitleri

meydana gelir. Diyetle alınan kolesterolün büyük bir kısmı serbest (non-esterifiye) formdadır. Kolesterol ester hidrolaz aktivitesi safra tuzları varlığında artar [23].

- Fosfolipaz A2 ve fosfotaz; fosfolipidlerden yağ asitlerinin hidrolizini sağlar. Gliserol-3-fosforil kolin, gliserol-3-fosforil etanolamin, gliserol-3-fosforil serin gibi ara ürünler oluşturur. Fosfodiesteraz, fosfolipiddeki amino alkolü ayırır, fosfataz da fosfatı ayırır ve gliserolü serbestleştirir [23].
 - Kolipaz; lipazın safra asitlerinin etkisiyle inaktivasyondan korunmasını sağlar. Kolipaz, misellerin iç yüzüne bağlanır ve lipazın yüksek affinite ile bağlanabileceği bir yer oluşturur [23].
- Proteolitik enzimler, proteinleri hidrolize ederek parçalar. Bu enzimler pankreas hücrelerinde sentezlendiklerinde inaktif formdadır, duodenuma salgılandıktan sonra aktif hale gelirler [21]. Yani, proenzim olan tripsinojen ve kimotripsinojen, duodenumdan salgılanan enterokinaz enzimiyle tripsin ve kimotripsin aktif formuna dönüşür [21]. Pankreas öz suyundaki proteolitik enzimlerin duodenuma dökülünceye kadar aktif duruma geçmemeleri önemlidir. Çünkü tripsin ve öteki enzimler pankreasın kendisini de parçalayabilir [22]. Bu nedenle, pankreasta proteolitik enzimleri salgılayan hücreler aynı zamanda tripsin inhibitörünü de salgılar. Böylece, diğer enzimlerin aktivasyonu tripsine bağlı olduğundan tripsin inhibitörü tümünün aktivasyonunu engeller [22].
- Tripsin ve kimotripsin proteinleri peptidlere parçalar. Ayrıca, tripsin diğer enzimlerin aktivasyonunu sağlar [23]. Kimotripsin, bir endopeptidazdır; aktif merkezinde serin, histidin ve aspartat bulunur. Kimotripsin, peptonlardaki fenilalanin, tirozin, lösin ve triptofanın oluşturduğu peptid bağlarını parçalar [23].
 - Elastaz; elastindeki nötral alifatik zincirli aminoasitlerin oluşturduğu peptid bağlarını parçalar [23].
 - Karboksipolipeptidazlar peptidleri karboksi ucundan ayırarak aminoasitlere parçalar. Karboksipeptidaz A, bir ekzopeptidazdır; oligopeptidlerin karboksi ucunda aromatik ve alifatik zincirli nötral aminoasitlerin oluşturduğu peptid bağlarını ve dipeptitleri parçalar [23]. Karboksipeptidaz B, bir ekzopeptidazdır; oligopeptidlerin karboksi

ucunda arjinin ve lizin gibi bazik aminoasitlerin oluşturduğu peptid bağlarını parçalar [23].

- Aminopeptidaz, oligopeptidlerin amino ucundaki peptid bağlarını ve dipeptidleri parçalar.
- Nükleazlar ise nükleik asitleri parçalar.

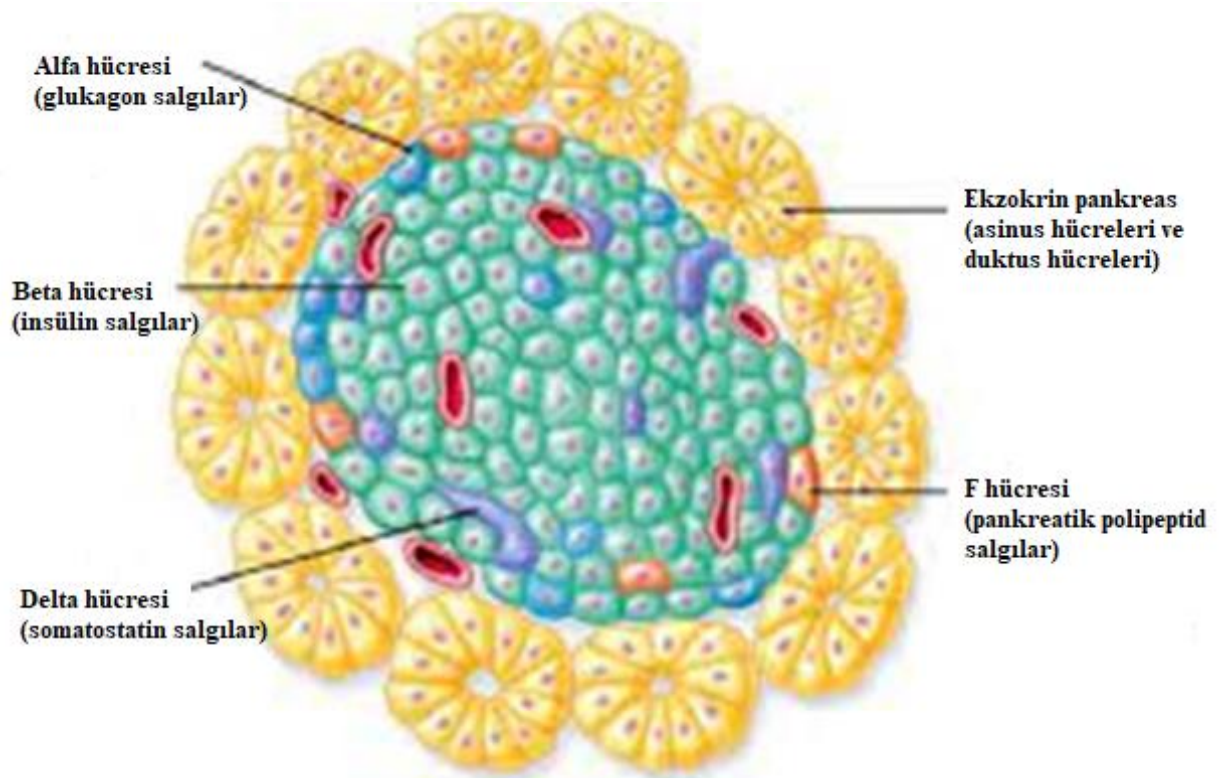
Pankreasın ekzokrin salgısı, hormonal ve sinirsel mekanizmalarla kontrol edilir [22]. Enzim salınımında temel uyarıcı hormonlar kolesistokinin ve sekretindir. Sekretin; duodenumun asidifikasyonu ($\text{pH} < 3$) sonucu proksimal ince bağırsaktaki yüzey epitel hücrelerinden HCO_3^- salınımını kuvvetli, enzim salınımını zayıf olarak uyarır [23]. Kolesistokinin; üst ince bağırsak endokrin hücrelerinin aminoasitlerle karşılaşması sonucu enzimce zengin, HCO_3^- salınımı zayıf bir salgıya neden olur [23]. Hormonal inhibisyon; somatostatin ve pankreatik polipeptidler ile gerçekleşir [23]. Pankreasın hem sempatik hem de parasempatik uyarımı söz konusudur [23]. Pankreas ekzokrin salgısı doğrudan vagus sinirinin parasempatik etki ile uyarılması sonucunda veya mideden asit salınımının artmasına bağlı olarak dolaylı olarak gerçekleşir [23]. Beyin sapında bulunan dorsal vagal kompleks (vagus sinirinin bir dalı) pankreas salgısının parasempatik kontrolünü sağlar [23]. Pregangliyonik vagal efferent fibriller pankreası uyararak postgangliyonik sinirleri asetil kolin aracılığı ile uyarır [23]. Pankreasın sempatik uyarımı splenik sinirlerle gerçekleşir [23].

Endokrin pankreas, hormon üretiminden sorumlu olan Langerhans adacıklarından oluşur. Bu hormonlar, kan glikoz dengesini sağlar [21]. Langerhans adacıkları başlıca 4 çeşit hücre içerir (Şekil 2-9):

- Alfa hücreleri (A veya α); adacıkların %15'ini oluşturur ve glukagon, proglukagon, glukagon benzeri peptid 1 ve 2'yi (GLP-1 ve GLP-2) salgılar [24]. Glukagon, mukozal ve submukozal damarlarda vazodilatasyon yapar [24]. Ayrıca, glukagon; glikojen yıkımını artırır, glikoneojenezi artırır, ve keton sentezini artırır [25]. Özellikle, glikojenoliz ve glikoneojenezi uyararak kan şekerini yükseltir böylece esas etki açısından insülin ile zıtlık gösterir [24].
- Beta hücreleri (B veya β); adacıkların %70'ini oluşturur, insülin ve amilin salgılar [24]. Dolaşımdaki glikozun yükselen düzeylerine cevap olarak insülin salınımını sağlar [24]. İnsülin salınımı ve sentezinde en önemli uyarıcı glikozdur [24]. İnsülinin başlıca fonksiyonu; miyokard, fibroblast, yağ ve kas hücreleri içine

Glikoz'un transport hızını arttırmaktır [24]. İnsülinin fizyolojik etkileri şöyle sıralanabilir; glikozun kas hücrelerine girişini, kullanımını ve depolanmasını, ayrıca kas hücrelerinde glikoz taşıyıcılarının hücre membranına translokasyonunu arttırmak, karaciğerde glikojenoliz ve glikoneojenezi inhibe ederek glikoz salınımını ve yapımını engellemek, glikojen depolanmasını hızlandırmak, yağ dokusunda lipolizi baskılamak, yağ ve protein yıkımını inhibe etmektir [24]. Amilin, pankreasın β -hücrelerinden insülinle birlikte pulsatil (kimyasal ürünlerin düzenli bir zamansal modelde salgılandığı çok çeşitli hücre ve doku tiplerinde gözlenen biyokimyasal bir fenomen) bir şekilde, yiyeceklerin yaptığı uyarıya yanıt olarak salınmaktadır [24]. Amilin, mide boşalmasını yavaşlatarak ve tokluğu artırarak glisemik düzenlemede rol oynar, böylelikle yemek sonrasında kan şekeri düzeylerindeki ani artışları önler. Amilin, insülin salınımını uyarır; glukagon salınımının azalmasına neden olur.

- Delta hücreleri (D veya δ); adacıkların %10'unu oluşturur ve somatostatin salgılar [21]. Somatostatin; gastrin, sekretin, motilin, kolesistokinin, gastrik inhibitör polipeptid (GIP), vazoaaktif intestinal peptid (VIP), pankreatik polipeptid (PP), insülin, glukagon, tiroid stimulan hormon ve büyüme hormonu salınımını inhibe eder [24]. Somatostatin, otokrin olarak kendi gastrointestinal salınımını ve ayrıca gastrik asit ve pankreasın ekzokrin salgılamasını inhibe eder [24].
- Pankreatik polipeptid hücreleri (PP veya F); adacıkların %5'ini oluşturur ve pankreatik polipeptidi salgılar [21]. PP; vagal ve sempatik sinir stimülasyonu ve kolesistokinine yanıt olarak PP hücrelerinden salgılanır [24]. PP'nin fizyolojik rolü anlaşılamamıştır. İntestinal motiliteyi ve enzimleri inhibe ettiği bilinmektedir [24].



Şekil 2-9: Endokrin pankreasın yapısı [26].

2.2. Pankreatik Hastalıklar

Bazı durumlarda, pankreastaki dokular görevlerini yerine getiremeyecek şekilde hasar görür [27]. Bu gibi durumlarda endokrin ve ekzokrin doku hasarına bağlı çeşitli pankreas hastalıkları oluşabilir [27].

Pankreas hastalıkları, pankreasın vücudun normal işleyişinde etkisi olan insülin direncini dengeleyememesinden ve sindirim görevini yerine getirememesinden kaynaklanır [27]. Pankreas hastalıkları zamanla ya da aniden belirti vermeye başlayabilir. Şiddetli karın ağrısı ve bu ağrıya eşlik eden kusma ve ishal gibi belirtiler pankreas hastalığına işaret ediyor olabilir [27].

Pankreas hastalığı teşhisinin koyulabilmesi için öncelikle hastanın bir iç hastalıkları uzmanı tarafından hastalığın hikayesinin ve hastanın şikayetlerinin öğrenilmesi, ayrıntılı fizik muayene yapılarak değerlendirilmesi, sonrasında gözlemlenen belirtilerin kesin kaynağının bulunabilmesi için kan tetkikleri ve uygun görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gereklidir [27]. Pankreasın yapısından kaynaklı bir sorun

olduğu düşünülüyorsa görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır [27]. Ultrasonografi (USG), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ve bilgisayarlı tomografi (CT) gibi değişik görüntüleme cihazları ile pankreas ve pankreas kanalları görüntülenebilir [27].

Pankreasın sindirim işlevi ciddi şekilde etkilendiğinde, bu yağ sindiriminde sorunlara ve steatore (dışkıda yağ fazlalığı) gelişmesine yol açabilir; endokrin fonksiyonu etkilendiğinde, bu diyabete yol açabilir [28].

Pankreatik hastalıklar, çeşitlerine göre tedavi ve iyileşme süreçlerinde farklılık gösterir.

2.2.1. Pankreatit

Pankreas iltihabı, pankreatit olarak bilinir. Pankreatit en sık, tekrarlayan safra kesesi taşları veya kronik alkol kullanımı ile ilişkilidir; travmatik hasar, endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) sonrası hasar, bazı ilaçlar, kabakulak gibi enfeksiyonlar ve çok yüksek kan trigliserit seviyeleri gibi diğer yaygın nedenlerle de ilişkilidir [28]. Pankreatit; akut, kronik, kalıtsal ve otoimmün pankreatit olarak görülebilir.

2.2.1.1. Akut Pankreatit

Akut pankreatit, hızlı başlayan ve şiddetli seyreden bir pankreas hastalığıdır [27]. Ekzokrin dokuları ile salgılanan enzimlerin, sindirim işlemini yapabilmesi için duodenuma pankreas kanalları aracılığıyla ulaştırılması gerekir [27]. Ancak çeşitli nedenlerle bu enzimler pankreasın içinde kalır ve duodenuma geçemez [27]. Bu nedenlerin başında safra kesesi ve kanallarında tıkanıklığa sebep olan safra taşları gelir [27].

Enzimler yapısı gereği duodenumda besinleri parçalaması gerekirken, duodenuma ulaşamadığı için pankreas hücrelerine saldırarak onları parçalamaya başlar. Pankreasta depolanan bu enzimler pankreasa zarar verir ve hastada ataklar şeklinde görülen akut pankreatit belirtilerini oluşturur [27].

Akut pankreatitin, genellikle sırta yayılan ve mide bulantısı veya kusma ile ilişkili olabilen merkezi karın bölgesinde yoğun ağrıya neden olması muhtemeldir [28]. Şiddetli pankreatit, pankreasın kanamasına veya delinmesine yol açarak şoka veya sistemik

enflamatuvar yanıt sendromuna, yanlarda veya göbek deliğinin etrafındaki bölgede morarmaya neden olabilir [29].

Eğer akut pankreatitin nedeni safra yolu ve pankreas kanalının ortak kısmının safra taşı ile tıkanması ise bu alanın temizlenerek açılması akut pankreatit tedavisinde en iyi sonuç alınabilecek yöntemdir [27]. Pankreastan salgılanan enzimlerin duodenuma ulaşmasını sağlayan kanal bölümünün temizlenmesiyle hasta normal hayatına hızla dönebilir [27]. Pankreastan salgılanan enzimlerin duodenuma rahatça akamadığı durumlarda, pankreastan salgılanan enzim miktarının azaltılması ve dolayısıyla doku zararının engellenebilmesi için hastanın ağız yoluyla beslenmesi durdurulur [27]. Beslenme damar yoluyla gerçekleştirilir [27]. Böylece hasar görmüş pankreas dinlendirilir ve hasarın ilerlemesinin önüne geçilmiş olur [27].

2.2.1.2. Kronik Pankreatit

Pankreasta tekrar eden iltihaplanmalar sebebiyle hasarlı hücrelerin artmaya devam etmesi sonucunda, pankreasta kalıcı hasarlar meydana gelir ve bu durum kronik pankreatit olarak adlandırılır [27]. Kronik pankreatit, zamanla pankreatit gelişimini ifade eder [28]. Tekrarlayan akut ataklar ve kistik fibroz gibi diğer nedenlerle birlikte en yaygın olanı kronik alkol kullanımıdır [28]. Öne doğru oturarak veya alkol alarak hafifleyen karın ağrısı en yaygın semptomdur [28].

Kronik pankreatit belirtileri, akut pankreatit belirtileri ile benzerlik gösterir [27]. Besinler pankreas salgılarıyla duodenumda sindirilemediği için hazımsızlık problemleri, hızlı kilo kaybı ve ishal sık görülen kronik pankreatit belirtilerindendir [27]. Tedavi edilmeyen vakalarda diyabet ortaya çıkabilir [27]. Ayrıca kronik pankreatit, pankreastaki hasarın ilerlemesiyle pankreas yetersizliği gibi diğer durumlara neden olabilir [27]. Ağrı ve bulantı yönetimine ve tanımlanmış herhangi bir nedenin (alkol kesilmesini de içeren) yönetimine ek olarak, pankreasın sindirim rolü nedeniyle, emilim bozukluğunu önlemek için enzim replasmanı gerekebilir [29].

2.2.1.3. Kalıtsal Pankreatit

Pankreatit hastalarının yapılan değerlendirilmelerinde elde edilen tüm veriler, birçok pankreas hastalığının sebebinin kalıtsal olabildiğini göstermektedir [27]. Aileden genler yoluyla aktarılan bu hastalık, kronik pankreatitle benzerlik gösteren ve uzun süreli

bir hastalıktır [27]. Pankreasın yapısında doğuştan gelen fonksiyonel bozuklukları ifade eder [27]. Belirtiler yaş ilerledikçe görülmeye başlar [27].

Ailesinde pankreatit geçmişi olan ve tekrarlayan akut pankreatit atakları yaşayan kişilere kan tetkikleri ve genetik testler yapılır [27]. Yapılan testler sonucu ağrıların kontrol altına alınmasına yönelik tedaviler uygulanır [27]. Bu kişilerin pankreas kanserine yakalanma riski toplumun diğer üyelerine göre daha yüksektir [27].

2.2.1.4. Otoimmün Pankreatit

Vücudun bağışıklık sisteminin kendi dokularına saldırmasına otoimmünite denir. Eğer saldırılan doku pankreas ise ortaya çıkan hastalık otoimmün pankreatit olarak adlandırılır [27]. Bu hastalık grubu belirti ve bulguları akut ve kronik pankreatit kadar pankreas kanserini de taklit edebilmektedir [27].

2.2.2. Diyabet (Diabetes Mellitus)

Diyabet; halk arasında şeker hastalığı olarak adlandırılan, genellikle kalıtsal ve çevresel etkenlerin birleşimi ile oluşan ve kan glikoz seviyesinin aşırı derecede yükselmesiyle (hiperglisemi) sonuçlanan metabolik bir bozukluktur [30]. Vücutta kan şekerinin düzenlenmesi pek çok sayıda kimyasal madde ve hormonun karmaşık etkileşimi sonucunda sağlanır. Şeker metabolizmasının düzenlenmesinde rol oynayan hormonlardan en önemlisi pankreasın beta hücrelerinden salgılanan insülin hormonudur.

Diyabet ya insülin salgılanmasındaki yetersizlik ya da insülinin etkisindeki veya insülin cevabındaki bir bozukluk sonucunda ortaya çıkan yüksek kan şekerinin yol açtığı birkaç grup hastalığı tanımlamak için kullanılan ortak bir terimdir [31].

2.2.2.1. Tip 1 Diyabet (Diabetes Mellitus Type 1)

Tip 1 diyabet, bağışıklık sisteminin pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerine saldırdığı kronik bir otoimmün hastalıktır [32]. Tip 1 diyabet insülin bağımlı bir bozukluktur [24]. Kan şekeri seviyelerini optimum aralıklarda tutmak için insülin gereklidir ve eksikliği yüksek kan şekerine yol açabilir. Tip 1 diyabet her yaşta gelişebilir, ancak çoğunlukla 40 yaşından önce teşhis edilir [32]. Tip 1 diyabetli insanlar için insülin enjeksiyonları hayatta kalmak için çok önemlidir [32]. Tip 1 diyabeti tedavi etmek için deneysel bir yöntem, bir kişiye fonksiyonel beta hücreleri sağlamak için pankreas transplantasyonu veya izole adacık hücrelerinin transplantasyonudur [32].

2.2.2.2. Tip 2 Diyabet (Diabetes Mellitus Type 2)

Tip 2 diyabet, en yaygın diyabet şeklidir [32]. Tip 2 diyabet insülin bağımlı değildir, asıl nedeni insülin eksikliği ve/veya insülin direncidir [24]. Tip 2 diyabet insülinin etkisine karşı direnç gelişmesi ya da insülin duyarlılığının azalması ile insülin sentezi ve salgılanmasının görece azalması ya da bazen tamamen ortadan kalkması ile ortaya çıkan bir hastalıktır [33]. Dokuların insüline yanıt verirliliğinin bozulmasının başlıca sorumlusu hücre membranında bulunan insülin reseptörüdür [33]. Tip 2 diyabetin yönetimi, yaşam tarzı önlemlerinin, gerekirse ilaçların ve potansiyel olarak insülinin bir kombinasyonunu içerir [34].

2.2.3. Pankreas Kistleri

Kist bedenin çeşitli yerlerinde oluşabilen içi sıvı madde dolu olan keseciklerdir. Pankreas, kistlerin sıklıkla görüldüğü organlardan birisidir [35]. Akut pankreatit sonrası görülen pseudo kistler ayrı bir grup olarak değerlendirilir [35]. Hiçbir zaman kansere dönüşmezler çünkü duvarlarını oluşturan pankreas etrafındaki organlardır [35]. Gerçek pankreas kistleri ise birden fazla alt grupta incelenirler [35]. Bazıları iyi huylu olarak başlar ve yaşam boyunca öyle kalırlar [35]. Bazı kistler ise zaman içinde kansere dönüşme potansiyeline sahiptirler [35]. Pankreas kistleri çoğunlukla tesadüfen tanınırlar [35]. Kistlerin tedavisi ya takip ya da cerrahi olarak çıkartılmalarıdır [35]. Kist eğer belirti (ağrı, akut pankreatit atağı, komşu organlara bası) veriyorsa boyutuna ve tipine bakmaksızın cerrahi kararı verilir [35]. Hiçbir şikayete neden olmamışsa, başka nedenlerle yapılan görüntülemelerde tesadüfen saptanmışsa hangi kist tipi olduğu tedaviyi belirleyen en önemli faktör olduğundan ayrıntılı olarak incelenmelidir [35].

2.2.3.1. Solid Pseudopapiller Kistik Neoplazi

Pankreasın nadir solid neoplazmasıdır ve malignanttır. Tipik olarak genç yaşta ve kadınlarda görülür [35]. Kadın-erkek oranı 9/1'dir [35]. Bilimsel sınıflamada kist grubu altında yer alsa da hem radyolojik görüntüsü hem de kesit görüntüsü sıvı içerikten farklıdır [35]. Düşük gradeli kanser olarak değerlendirilen bu tümör iyi seyirli kötü huylu tümör olarak da değerlendirilebilir [35]. Hastaların çok büyük çoğunluğunda cerrahi olarak çıkartıldığında kür sağlanmış olur [35]. Hastaların az bir kısmında metastaz görülebilir [35].

2.2.3.2. Seröz Kistik Neoplazi

Seröz kistler birden fazla görünümde olabilirler [35]. Mikrokistik olanları radyolojide bal peteğini andırır [35]. Oligokistik formu tek büyük kist görüntüsündedir ve bu nedenle diğer kist tipleriyle karıştırılabilir [35]. Seröz kistler kanserleşmezler. Bu nedenle şikayete neden olmuyorlarsa ve tanıları konusunda bir şüphe yoksa cerrahi tedavi gerektirmezler [35].

2.2.3.3. Müsinöz Kistik Neoplazi

Bu kist tipi ağırlıklı olarak kadınlarda görülür [35]. Genellikle 50'li yaşlarda saptanır [35]. Hemen hemen tamamı pankreasın gövde ve kuyruk bölgesinde yerleşir [35]. Müsin üreten ayırt edici neoplazmalardır ve invaziv kanser prekürsörleridir. Kansere dönüşme potansiyelleri nedeniyle tanı konulduğunda cerrahi tedavi önerilir [35].

2.2.3.4. İntraduktal Papiller Müsinöz Neoplazi (IPMN)

Pankreas kanalından gelişen, başlangıçta iyi huylu olan polip benzeri kitle pankreas kanalları içerisine müsinöz bir sıvı salgılar [35]. Bu sıvı ana pankreas kanalının genişlemesine ve yan dallarda kistlerin oluşmasına neden olur [35], epitelyal bir neoplazmadır. Ana kanal, yan dal ve bunların birleşiminden oluşan mix tip olmak üzere üç ana tipi bulunmaktadır [35].

Ana kanal tipi yüksek pankreas kanseri gelişimi riski nedeniyle tanı konulduğu anda cerrahi adaydır [35]. Yan dal tipinde kistin çapı, duvarının yapısı, hastanın şikayetleri göz önüne alınarak gözlem veya cerrahi kararı verilir [35].

IPMN ana kanal tipi %30-70 oranında pankreas kanseri ile birlikte [35]. IPMN tanısı konduğunda pankreas kanseri varlığını düşündüren faktörler sarılık, yüksek Kanser Antijeni 19-9 (CA19-9) düzeyi ve pankreasta kitle varlığıdır [35]. Günümüzdeki yaklaşım pankreas kanseri gelişmeden cerrahi olarak tedavi etmektir [35]. IPMN tanısını koymanın en önemli yanı bu önleyici tedaviyi olanaklı kılmasıdır [35].

2.3. Pankreas Kanseri

Pankreas kanseri, dünya çapında en yaygın görülen gastrointestinal kanserler arasında yer almakta olup [36] özellikle sanayileşmiş ülkelerde kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir [37]. Erken teşhis zorlukları, agresif davranışlar, tedaviye

direnç ve sınırlı önleme fırsatları nedeniyle pankreas kanseri ciddi bir tıbbi ve halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir [38]. Kanserlerin yaklaşık %95'i enzimatik salgılar üreten ve pankreas kanal sistemine boşaltan asiner hücrelerden oluşan pankreasın ekzokrin kısmından kaynaklanır [38]. Çok daha az sıklıkta Langerhans adacıklarından kaynaklanan endokrin tümörlerdir [38].

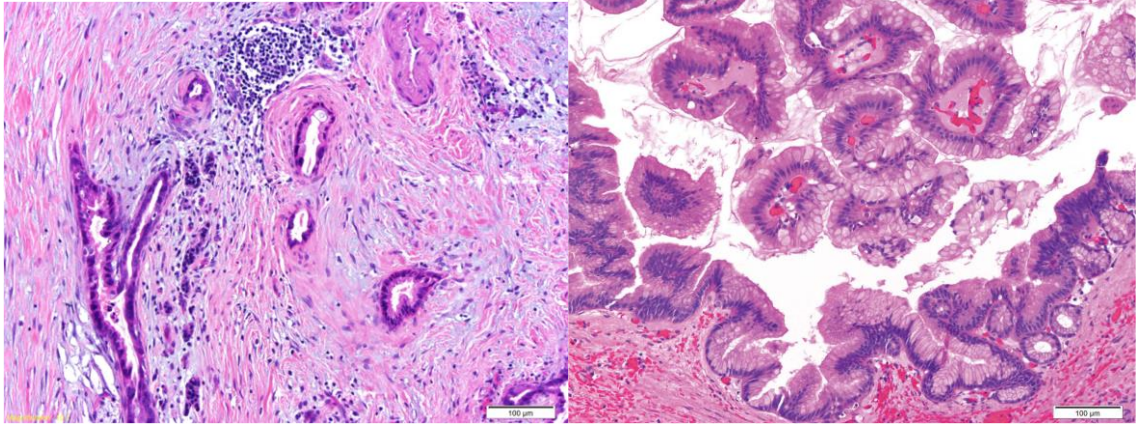
Pankreas kanseri, gelişmiş ülkelerde kanser ölümlerinin önde gelen nedenlerinden biridir ve dünyadaki en ölümcül malignant neoplazmalardan biridir [39-41]. Beş yıllık sağkalım oranı sadece ~%5'te kalmaktadır [42]. Erken teşhis testleri yoktur ve lokalize hastalığı olan hastaların çoğunda tanınabilir semptom veya belirti yoktur; sonuç olarak çoğu hasta, kanserleri diğer organlara metastaz yaptıktan sonra hastalıklarının geç dönemlerine kadar teşhis edilmez [42]. Pankreas kanseri 40 yaşın altındaki kişilerde nadirdir ve ortalama tanı yaşı 71'dir [65].

Pankreas kanserinde en etkili tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyondur; ancak hastalar cerrahi rezeksiyonun mümkün olmadığı ileri evrede teşhis edilir. Günümüzde ileri evre hastalığa sahip hastalar için ana tedavi seçeneği olarak palyatif tek ajanlı veya kombinasyon kemoterapisinin kullanıldığı tedavi protokolleri mevcuttur ancak bu protokollerin sağkalım açısından başarısının son derece düşük olduğu bilinmektedir [43,44].

2.3.1. Pankreasın Solid Tümörleri

2.3.1.1. İnvaziv Duktal Adenokarsinoma

En yaygın solid tümör, daha yaygın olarak “pankreas kanseri” olarak adlandırılan invaziv duktal adenokarsinomadır. İnvaziv duktal adenokarsinomanın neoplastik hücreleri bezleri oluşturur ve dokulara sızar (Şekil 2-10) [45].



Şekil 2-10: Pankreas solid tümörlerinin mikroskop görüntüsü. A: (Soldaki) Pankreas duktal adenokarsinomasının histopatolojisi. B: (Sağdaki) İntraduktal papiller müsinöz neoplazmalar (IPMN'ler), tipik olarak papilla (hem hematoksilin hem de eozin boyası) oluşturan neoplastik müsin üreten hücrelerin intraduktal büyümesi ile karakterize edilir [42].

Bu kanserler genellikle solid ve serttir ve ana tümörün çok ötesine neoplastik hücreler gönderirler [42]. Mikroskopik olarak, hemen hemen tüm invaziv duktal adenokarsinoma sınırlara invaze olur ve perinöral boşluklar boyunca yayılır [42]. Bu kanserler ayrıca, lenfatik boşluklara ve küçük damarlara invaze olma ve böylelikle bölgesel lenf düğümlerine yayılma ve karaciğere metastaz yapma eğilimindedir [42]. Sonuç olarak, çoğu invaziv duktal adenokarsinoma tanısı konduğunda, bezin ötesine yayılmışlardır ve cerrahi rezeksiyona uygun değildirler [42].

Pankreas duktal adenokarsinoması (PDAC) tüm solid malignitelerin en ölümcül olanlarından biridir [58]. PDAC'nin klinik olarak önemli birkaç varyantı vardır.

Adenoskuamöz karsinoma, duktal farklılaşmış neoplastik hücrelere ek olarak, skuamöz farklılaşma ile önemli bir bileşene sahiptir [45,46]. Adenoskuamöz karsinomalar, son derece kötü prognozlu özellikle agresif kanserlerdir, ancak adenoskuamöz karsinomalı hastalar yine de cerrahi rezeksiyondan fayda görebilir [46,47].

Kolloid karsinoma, stromada gömülü müsin havuzlarında yüzen neoplastik hücrelerden oluşan müsin üreten bir epitel neoplazmadır [45]. Bu invaziv karsinomalar hemen hemen her zaman IPMN'ler ile birlikte ortaya çıkar ve kolloid karsinomalar, invaziv duktal adenokarsinomalarından daha iyi bir prognozla ilişkilidir [48]. Kolloid karsinomalarla ilişkili iyileşmiş prognoz bazılarını, bir IPMN ile bağlantılı olarak ortaya

çıkmayan invaziv duktal adenokarsinomalardan daha düşük bir aşamada klinik olarak ortaya çıkma eğilimleriyle ilişkili olabilir [49].

Medullar karsinoma, sinsityal bir büyüme modeline sahip az farklılaşmış hücrelerden oluşur ve itici sınırlar, yoğun nekroz ve ilişkili bir lenfositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile karakterize edilir [50]. Lynch sendromlu hastalarda bazı medullar kanserler ortaya çıkar, bazı medullar karsinomalarda mikrosatellit instabilitesi yoktur ve bu kanserleri olan hastaların aile geçmişinde kanser olma olasılığı daha yüksektir [50]. Medullar kanserli hastalar, medullar karsinomalarda neoplastik hücrelerin az farklılaşmasına rağmen, invaziv duktal adenokarsinomalı hastalardan daha iyi prognoza sahiptir [50].

Signet ring karsinoma, hücrelere signet ring görünümü veren, her biri belirgin bir müsin küreciğine sahip ayrı ayrı neoplastik hücrelerden oluşur [45]. Signet ring hücreli karsinomalar pankreasta ortaya çıkabilmesine rağmen, bu morfolojiye sahip kanserlerin daha yaygın olarak midede veya memede ortaya çıktığına ve bu iki kanserin pankreasa metastaz yapıp pankreas primerini taklit edebileceğine dikkat edilmelidir [42].

Farklılaşmamış karsinomalar ve osteoklast-benzeri dev hücrelere sahip farklılaşmamış karsinomalar, çok kötü prognozla ilişkili son derece agresif karsinomalardır [45].

İnvaziv duktal adenokarsinomanın prognozu çok kötü olduğundan, bu kanserlere yol açan potansiyel olarak tedavi edilebilir invaziv olmayan prekürsör lezyonları anlamaya önemli bir vurgu yapılmıştır [42]. Kapsamlı histolojik ve genetik çalışmalar, pankreatik intraepitelyal neoplazi (PanIN) denilen küçük bir mikroskopik lezyonun, invaziv pankreas kanserinin prekürsörü olabileceğinin belirlenmesine yardımcı olmuştur [51-53]. Çoğu PanIN, halihazırda mevcut görüntüleme teknolojileri kullanılarak tespit edilemeyecek kadar küçük olsa da, PanIN'lerden dökülen anormal DNA duodenal sıvıda ve hatta dışkıda tespit edilebilir ve bu da gelecekte PanIN'ler için gen-bazlı bir erken tespit testi olasılığını arttırır [54,55]. Ek olarak, PanIN lezyonlarını hemen çevreleyen pankreas parankimi sıklıkla fibrotik ve atrofiktir, bu da “lobülosentrik atrofi” olarak adlandırılan bir bulgudur [56]. Ailede güçlü bir pankreas kanseri öyküsü olan kişilerde görülebileceği gibi PanIN'ler multi-fokal olduğunda, lobülosentrik atrofinin ilişkili çoklu odakları, kronik pankreatitin histolojik değişikliklerine neden olabilir ve bu değişiklikler, tedavi

edilebilir PanIN lezyonlarının erken teşhisine başka bir olası yaklaşım öneren endoskopik ultrasonografi ile tespit edilebilir [57].

2.3.1.2. Pankreas Nöroendokrin Tümörleri (PanNET)

Pankreasın ikinci en yaygın solid neoplazma türüdür. PanNET'ler, invaziv duktal adenokarsinomalardan daha az agresiftir, ancak yalnızca %45'lik on yıllık bir sağkalım oranıyla tamamen malignanttirler [45]. Duktal adenokarsinomalar kadar yaygın olmasa da, iki nedenden dolayı klinik olarak önemlidir. İlk olarak, bazıları multiple endokrin neoplazi 1 (MEN-1) ve von Hippel-Lindau (VHL) sendromları gibi genetik yatkınlık sendromu varlığında ortaya çıkar [42]. İkinci olarak, bazı PanNET'ler, kan dolaşımına salınan endokrin hormonları üretir ve bu da klinik bir sendrom (insülinomalar, glukagonomalar, vb.) üretir [42]. Bunlar fonksiyonel PanNET'ler olarak adlandırılır.

PanNET'ler genellikle sınırları iyi belirlenmiş, yumuşak ve solid neoplazmalardır. Mikroskopik olarak, neoplastik hücreler bulunduğu dokuya yabancı olduğu hücrelerin oluşturduğu küçük küme veya trabeküller oluşturur ve neoplazmalar karakteristik olarak damarlanma açısından zengindir [42]. Bu zengin damarlanma, PanNET'lerin kontrastla artma eğilimini açıklar [42].

Cerrahi, lokalize PanNET'li hastalar için tercih edilen tedavi yöntemidir ve metastatik veya ileri hastalığı olan hastalar için çeşitli tedavi seçenekleri vardır [42].

2.3.1.3. Asiner Hücreli Karsinoma

Asiner hücreli karsinomalar nadir görülen pankreas neoplazmalarıdır. Kötü prognoza ve pankreatoblastoma ile önemli morfolojik örtüşmelere sahiptirler - her iki neoplazmada asiner farklılaşması vardır, ancak pankreatoblastoma diğer farklılaşma türlerini de gösterir [58]. Asiner hücreli karsinomalı hastaların ortalama sağkalımı 18-24 aydır ve 3 yıllık sağkalım oranı sadece %25'tir [59,60]. Pankreasta anatomik bir tercih yoktur ve sık sunumu, büyük tek, solid ve iyi sınırlı kitle lezyonu şeklindedir [58]. Mikroskopik olarak, morfoloji ve immünohistokimyasal boyamaya dayalı asiner hücre farklılaşması olan hücresel neoplazmalardır [58]. Siyanofilik görünen asiner hücreler, tabakalar ve trabeküler modelde düzenlenmiş granüler sitoplazma ve belirgin nukleollü merkezi konumlu nukleustan oluşur [61].

2.3.1.4. Pankreatoblastoma

Pankreatoblastomalar, pediatrik hastalarda bir pik, diğeri ise daha sonra yetişkinlik döneminde olmak üzere bimodal yaş dağılımına sahip çok nadir pankreas neoplazmalarıdır [62]. Prognoz, cerrahi rezeksiyonun bütünlüğünden güçlü bir şekilde etkilenir [63], genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Pankreas içinde lokasyon tercihi yoktur [64]. Pankreatoblastomaların mikroskobik görünümü çeşitlidir, ancak en azından pankreatoblastomalar asiner farklılaşması ve skuamoid kümeleri olan hücreleri içerir [61]. Diğer yaygın farklılaşma yönleri nöroendokrin ve primitif blastemal histomorfolojiyi içerir [58]. Neoplastik hücreler tabakalar, tübüller, kümeler ve asiner modeller halinde düzenlenmiştir [58]. Skuamoid kümelerin varlığı, pankreatoblastomaları asiner hücreli karsinomalardan ayırır [58].

2.3.2. Pankreas Kanserinin Risk Faktörleri

2.3.2.1. Sigara İçmek

Pankreas kanseri için en tutarlı risk faktörüdür. 2002 yılında Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC)'nın verilerine göre [38]: “Pankreas kanserinin nedenlerinden biri sigara kullanımıdır. Risk, sigara içme süresi ve günlük içilen sigara sayısı ile artar. Alkol tüketimi gibi ilave potansiyel faktörlerle risk yükselir. Rölatif risk, sigarayı bıraktıktan sonra geçen süre arttıkça azalmaktadır.”

Sigara içmenin pankreas kanserinin bir nedeni olduğuna dair güçlü kanıtlara rağmen, bugüne kadar sigaranın neden olduğu pankreas karsinogenezi için kesin bir biyolojik mekanizma gösterilmemiştir [38]. Sigara dumanında pankreas kanserinde rol oynayabilecek çok sayıda kimyasal karsinojen bulunmaktadır [38].

Tütün; aromatik aminler, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve kadmiyum gibi metaller dahil olmak üzere pankreas için kanserojen olabilecek birçok maddeyi içermektedir [38].

2.3.2.2. Enerji Dengesi

Enerji dengesi veya dengesizlik, diyetle kalori alımı ile enerji harcaması arasındaki farkı yansıtır. Kalori alımı, fiziksel aktivite, metabolizma ve obezite kanser etiyolojisi üzerinde bağımsız etkilere sahip olabilir, ancak şu anda epidemiyolojik

çalışmalar için mevcut olan yöntemler göz önüne alındığında, etkilerini çözmek zordur [38]. Yapılan çalışmalarda kalori alımıyla pankreas kanseri riski arasında çelişkili sonuçlar çıkmıştır, bu nedenle daha çok araştırma yapılması gerekmektedir. Örneğin, kadınlar için kalori alımıyla pankreas kanseri arasında bir ilişki bulunamamış, ancak yüksek haftalık kalori alımına sahip erkeklerin pankreas kanseri riskinin arttığı bulunmuştur [38].

Şiddetli fiziksel aktivite pankreas kanseri riskinin azalmasıyla ilişkili değilken, orta derecede fiziksel aktivite pankreas kanseri riskini önemli ölçüde azaltmıştır [38].

Genel olarak, epidemiyolojik kanıtlar, aşırı kilo ve obezitenin, pankreas kanseri riskinin küçük ila orta düzeyde artmasına neden olabileceğini göstermektedir [38]. Enerji dengesizliği ve buna bağlı obezite, hiperinsülinemi/insülin direncine ve bu kanser riskinin artmasına yol açabilecek ilgili fizyolojik etkilere neden olur [38]. Obezite, pankreas dahil birçok dokuda karsinogenezle biyolojik olarak ilgili olan adipositler tarafından üretilen sitokinler olan adipositokinlerin üretimini arttırabilir. Örneğin, anjiyogenezi uyaran TNF-alfa, hepatosit büyüme faktörü, heparin-bağlayan epidermal büyüme faktörü benzeri büyüme faktör ve interlökin-6, obezite ile adipoz dokularda artar [38]. Bu aynı sitokinlerin bazıları ayrıca proinflamatuvar etkilere sahiptir. Laboratuvar çalışmaları, obezitenin bir sonucu olarak yağ dokusunda makrofaj sayılarının arttığını ve makrofajların önemli bir sitokin ve nitrik oksit kaynağı olduğunu göstermiştir [38]. Hücresel DNA üzerindeki zararlı oksidatif etkiler, pankreas kanserine yol açan mutasyonlara neden olabilir. Sonuç olarak epidemiyolojik literatür, artan obezite ile birlikte küçük ila orta düzeyde artmış pankreas kanseri riski olduğunu göstermektedir [38].

2.3.2.3. Beslenme Düzeni

Diyet, diğer gastrointestinal bölgelerdeki kanserin nedeni ve modülasyonunda rol oynadığından, diyetin pankreas karsinoması için olası nedensel unsurlar arasında üst sıralara yerleştirilmesi makul görünmektedir [38]; çünkü pankreas sindirim ile ilişkilidir. Bununla birlikte, belirli diyet bileşenleri ile risk ilişkisini göz önünde bulundururken, gastrointestinal sistemin diğer tüm bölümlerinden farklı olarak, pankreas hiçbir zaman doğrudan (ağızdan anüse kadar) veya dolaylı olarak (karaciğer) yutulan gıdalara veya bunların değiştirilmiş, sindirilmiş ve emilmiş ürünlerine maruz kalmaz [38]. Buna göre

diyetin pankreas kanseri üzerindeki etkileri, o organın iç metabolik ortamındaki değişiklikler ve/veya kanla taşınan kanserojenlere maruz kalma yoluyla olmalıdır [38]. Sebze ve meyve tüketimiyle ilişkili azalmış bir pankreas kanseri riski olası kabul edilmiştir [38]. Alkol veya kahve tüketimiyle ilişkili pankreas kanseri riskinin artmadığı da olası kabul edilmiştir [38]. Nişasta olmayan polisakkaritlerin ve C vitamininin düşük risklerle ilişkili olduğu ve yüksek enerji, kolesterol ve et alımının muhtemelen artan risklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir [38]. Genel olarak, et tüketimiyle ilişkili pankreas kanseri riski artmaktadır ve bu artış kısmen belirli pişirme veya işleme yöntemlerinden kaynaklanıyor olabilir [38]. Yüksek meyve ve sebze tüketimiyle pankreas kanseri arasında ters bir ilişki söz konusudur; yüksek meyve ve sebze tüketimi pankreas kanseri riskini azaltır [38].

2.3.2.4. Genetik Yatkınlık

Ailesel pankreas kanseriyle ilgili büyük bir gen veya genlere dair bazı kanıtlar bulunmakla birlikte, henüz net bir gen tanımı yapılmamıştır [38].

Kalıtsal pankreatite, katyonik tripsinojen genindeki bir mutasyon neden olmaktadır. Mutasyon, tripsini inaktive edemeyen bir protein ile sonuçlanır ve tripsinin aşırı fazlalığı, pankreasın kendi kendini sindirmesine yol açar. Bu defekti olan bireylerin tahmini kümülatif pankreas kanseri riski (70 yaşına kadar) yaklaşık %40'tır [38].

Pankreas kanseri riski, herediter non-polipozis kolon kanseri (HNPCC) sendromu ile ilişkilendirilmiştir [38]. HNPCC'nin Lynch varyantı, *MLH1* ve *MSH2* dahil olmak üzere DNA yanlış eşleşme onarım genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir. HNPCC sendromlu bireylerde ortaya çıkan pankreas tümörleri tipik olarak histolojik özelliklere ve diğer pankreas kanserlerinin çoğundan farklı somatik mutasyonlara sahiptir [38]. Meme ve over kanseri riskini büyük ölçüde arttırdığı bilinen *BRCA2* germline mutasyonları da artmış pankreas kanseri riski ile ilişkilendirilmiştir [38]. Peutz-Jeghers sendromu (*LKB1/STK11*), yüksek pankreas kanseri insidansını içeren başka bir kalıtsal hastalıktır [38].

Pankreas karsinomaları, ailevi atipik çoklu mol melanoma sendromu (FAMMM) olan bir aile alt grubunda yüksek bir insidansla meydana gelen, en önemlisi melanoma olmak üzere çeşitli tümör tipleri arasındadır [38]. Bu sendroma yol açan germline

mutasyonları, siklin-bağımlı kinaz inhibitörü-2'yi (*CDK2NA/p16*) kodlayan gende meydana gelmektedir.

TP53 tümör supresör genindeki germline mutasyonları, topluca Li-Fraumeni sendromu olarak karakterize edilen bir dizi kanser tipinde artmış insidans ile ilişkilidir [38]. Bunlar yumuşak doku sarkomaları ve lösemilere ek olarak meme, beyin, akciğer ve adrenal korteks kanserlerini içerir [38]. Kesin olarak pankreas kanserlerinin bu sendromun bir parçası olduğunu söylemek için çok az kanıt vardır, ancak en az bir çalışmada, *TP53* mutasyon taşıyıcılarının bir kohortunda orta derecede artmış bir pankreas karsinoması insidansı bildirilmiştir [38].

2.3.3. Pankreas Kanserin Semptomları

Çoğu pankreas kanseri spesifik olmayan bir şekilde ortaya çıkar ve kanser zaten başka organlara yayıldıktan sonra hastalığın seyrinin sonlarına kadar teşhis edilmez [1]. Yaygın semptomlar arasında ağrı, özellikle sırta yayılan epigastrik ağrı, açıklanamayan kilo kaybı, sarılık, kil renkli dışkı, mide bulantısı ve ~%10'luk göçebe tromboflebitler (genellikle hamilelik sırasında bacaklarda meydana gelen, ilişkili tromboz ile birlikte damar duvarının iltihaplanması; Trousseau's sendromu) yer alır [45]. Sarılık, kitle pankreas başında yerleştiğinde görülür [66]. Pankreas gövde ve kuyruk tümörlerine göre baş bölgesi tümörlerinin nispeten erken tanınmasını sağlayan da sarılıktır [66].

Pankreas kanseri olan hastalar bazen yeni başlayan diabetes mellitus veya kronik pankreatit belirti ve semptomları ile başvurur [1]. İlgi çekici olan, pankreas kanseri olan hastalarda depresyon yaygındır ve bazı durumlarda, hastanın kansere sahip olduğu bulunmadan önce depresyon tanısı konulur [67]. Bu gözlem, kanserlerin depresyonu tetikleyen bir faktör ürettiğini göstermektedir [1].

2.3.4. Pankreas Kanserin Tanısı

Pankreas kanserinin erken teşhisi için herhangi bir tarama testi bulunmamaktadır [38]. Tanı anında, hastaların %10'undan daha azında lokal hastalık, %47'sinde uzak metastaz vardır [38]. Hastalar genellikle kilo kaybı, ağrı veya sarılık semptomları ile başvurur. Mevcut tanısal görüntüleme teknikleri arasında CT, USG ve ERCP bulunur. Bunlar, perkütan ince iğne aspirasyonu (FNA) kullanımıyla birlikte, son yirmi yılda doktorların hastalığı doğru şekilde teşhis etme ve evreleme becerilerini geliştirmiştir [38].

USG, çok yararlı bilgiler sağlayabilir ancak inceleme sonucunun normal olması pankreas problemi olmadığını göstermez [66]. CT ve MRI yöntemleri pankreasın değerlendirilmesi açısından çok yararlıdır. Özellikle pankreasa yönelik dinamik incelemeler, tanı ve tedavinin planlanması için kritik öneme sahiptirler [66]. Pankreasta bir kitle saptandığında kistik bir yapıda mı olduğu, etraf dokularla ilişkisinin nasıl olduğu, çevredeki önemli damar yapılarıyla olan mesafesinin ne olduğu dikkatle değerlendirilmelidir [66].

Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) yöntemi hem anatomik bilgi hem de biyolojik fonksiyon hakkında bilgi verir. Damar içerisine verilen az miktarda radyoaktif madde ile işaretlenmiş şeker tümör dokusunda daha fazla tutulmakta, bu da özel bir kamera aracılığıyla bilgisayar tarafından görüntüye dönüştürülmektedir. Pankreas kanserinin uzak organlara yayıldığı şüphesinin olduğu durumlarda kullanılması en uygun durumdur [66].

Pankreas kanseri tanısında kullanılan kan testleri içerisinde safra yolu tıkanıklarını gösteren karaciğer fonksiyon testleri ve tümör markerları vardır [66]. Tümör markerları içerisinde en sık kullanılan test CA19-9'dur [66]. CA19-9, normal olarak pankreas, safra kesesi, safra kanalları, gastrointestinal yol, endometriyum ve prostat bezinin epitel hücreleri tarafından üretilen bir mün glikoprotein antijenidir [71]. Pankreas kanseri hastalarının %75-85'inde aşırı üretilir ancak küçük, erken evre tümörlerde normal olabilir ve popülasyonun %5'i antijeni genetik olarak üretemez [71]. Normal seviye 37 U/mL'nin altında olarak değerlendirilmektedir; 100 U/mL'den yüksek bir seviye pankreas kanserini düşündürür ve 1000 U/mL'nin üzerinde olan dramatik bir şekilde yükselmiş seviyeler ise ileri düzeydeki rezeke edilemeyen hastalık ile güçlü bir şekilde ilişkilidir [71]. Ancak, yüksek CA19-9 seviyeleri sadece pankreas kanserine özgü değildir; pankreatit, karaciğer sirozu ve inflamatuvar bağırsak hastalığında da ortaya çıkabilir [71], yani pankreas kanseri için spesifik bir test değildir. Kanser tarama testi olarak kullanılması test doğruluğunun düşüklüğü nedeniyle uygun değildir [66]. En önemli kullanım alanı tedavinin seyrinde değişen değerlerle tedaviye yanıtı değerlendirmektir [66]. Karsinoembriyonik antijen (CEA), CA19-9 kadar sık olmasa da tümör markerı olarak kullanılır. CEA seviyeleri de pankreas kanserlerinin yarısına kadar yükselebilir, ancak bunun tanı koymada yararlı olduğu düşünülmemektedir [71].

2.3.5. Pankreas Kanserinin Evrelemesi

Pankreas kanseri tanısı konduktan sonra yapılacak olan en önemli aşama, uygulanacak tedaviyi belirleyebilmek için başarılı bir evreleme yapmaktır. Genellikle tanı aşamasında kullanılan yöntemler bu iş için yeterlidir. Tümörün çapı, etraf dokularla ilişkisi ve uzak organlara yayılımın olup olmamasına göre evreleme yapılır.

TNM sınıflandırmasını içeren Amerikan Ortak Kanser Komitesi (AJCC) evreleme sistemi, pankreas kanserini evrelemek için en yaygın olarak kullanılan sistemdir [68,69]. Pankreas kanserinin evrelemesi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Pankreas kanserinin evrelemesi [70,71].

Evre	TNM Sınıflandırması	Evrenin Tanımı	Klinik Sınıflandırma	Median Sağkalım (Ay)
0	Tis N0 M0	Kanser, pankreas kanalı hücrelerinin üst tabakalarıyla sınırlıdır ve daha derin dokulara invaze olmamıştır. Pankreasın dışına yayılmamıştır. Bu tümörler bazen karsinoma <i>in situ</i> (Tis) olarak adlandırılır. Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.	Rezeke edilebilir.	
IA	T1 N0 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 2 cm'den büyük değildir (T1). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.	Rezeke edilebilir.	24,1
IB	T2 N0 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 2 cm'den daha büyüktür, ancak 4 cm'den fazla değildir (T2). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.	Rezeke edilebilir.	20,6
IIA	T3 N0 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 4 cm'den büyüktür (T3). Yakındaki lenf düğümlerine (N0) veya uzak bölgelere (M0) yayılmamıştır.	Rezeke edilebilir.	15,4
IIB	T1 N1 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 2 cm'den büyük değildir (T1) ve en fazla 3 yakın lenf düğümüne (N1) yayılmıştır. Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).	Lokal olarak ilerlemiş, potansiyel olarak rezeke edilebilir.	12,7
	T2 N1 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 2 cm'den büyüktür, ancak 4 cm'den fazla değildir (T2) ve en fazla 3 yakın lenf düğümüne (N1) yayılmıştır. Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).		
	T3 N1 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 4 cm'den daha büyüktür (T3) ve en fazla 3 yakın lenf düğümüne (N1) yayılmıştır. Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).		

III	T1 N2 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 2 cm'den büyük değildir (T1) ve 4 veya daha fazla yakındaki lenf düğümlerine (N2) yayılmıştır. Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).	Lokal olarak ilerlemiş, rezeke edilemez.	10,7
	T2 N2 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 2 cm'den büyüktür, ancak 4 cm'den fazla değildir (T2) ve 4 veya daha fazla yakın lenf düğümüne (N2) yayılmıştır. Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).		
	T3 N2 M0	Kanser pankreasla sınırlıdır ve 4 cm'den daha büyüktür (T3) ve 4 veya daha fazla yakındaki lenf düğümüne (N2) yayılmıştır. Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).		
	T4 Herhangi bir N M0	Kanser pankreasın dışında ve yakındaki büyük kan damarlarına (T4) doğru büyür. Kanser yakındaki lenf düğümlerine yayılmış olabilir veya olmayabilir (Herhangi bir N). Uzak bölgelere yayılmamıştır (M0).		
IV	Herhangi bir T Herhangi bir N M1	Kanser karaciğer, periton, akciğerler veya kemikler (M1) gibi uzak bölgelere yayılmıştır. Herhangi bir boyutta olabilir (herhangi bir T) ve yakındaki lenf düğümlerine yayılmış olabilir veya olmayabilir (herhangi bir N).	Metastatik	4,5

Bir kanserin evresi, o kanserin boyutunu ve yayılıp yayılmadığını gösterir [72]. Kanser teşhis edilirken yapılan testler ve taramalar, evre hakkında bazı bilgiler verir. Kanser evresi, uygulanacak tedavinin belirlenmesine yardımcı olur.

TNM; Tümör, Nod, Metastaz anlamına gelir. Bu sistem kanserin boyutunu (T), lenf düğümlerinde kanser hücresi olup olmadığını ve kanserin vücudun farklı bir bölgesine yayılıp yayılmadığını (M) açıklar.

Resmi olarak TNM sisteminin bir parçası olmasa da, bir kişinin prognozunu belirlemede diğer faktörler de önemlidir [71]. Bunlardan biri tümör derecesidir. Kanser derecesi, hücrelerin mikroskop altında ne kadar normal veya anormal görüldüğü anlamına gelir [72]. Bu, kanserin ne kadar hızlı büyüyebileceği ve yayılma ihtimalinin olup olmadığı hakkında bir fikir verir [72]. Pankreas kanseri için derecelendirme sistemi, tümör hücreleri içindeki farklılaşma derecesine dayanmaktadır [71]:

- Grade 1; bol miktarda münin üretimi ve ≤ 5 mitotik figür ile iyi farklılaşmış (iyi) [71]. Grade 1 kanser hücreleri normal hücrelere çok benzer, yavaş büyürler ve iyi farklılaşmışlardır.

- Grade 2; düzensiz münin üretimi ve 6-10 mitotik figür ile orta derecede farklılaşmış (makul) [71]. Grade 2 kanser hücreleri anormal görünür, orta dereceli ya da orta derecede farklılaşmışlardır.
- Grade 3; minimal münin üretimi ve ≥ 10 mitotik figür ile kötü farklılaşmış (kötü) [71]. Grade 3 kanser hücreleri çok anormal görünümündedir, daha hızlı büyümeleri veya yayılmaları muhtemeldir ve kötü farklılaşmışlardır.

Çalışmalar, yüksek gradeli (Grade 3) tümörleri olan hastaların düşük gradeli (Grade 1) muadillerinden çok daha kötü olma eğiliminde olduklarından, pankreas kanseri derecesinin yararlı bir prognostik belirteç olduğunu göstermiştir [71]. Grade 3 pankreas kanserleri, Grade 1 ve Grade 2'ye göre daha kötü bir prognoza sahip olma eğilimindedir [70].

2.3.6. Pankreas Kanserin Tedavisi

Kanser tedavisi şunlara bağlıdır:

- Kanser türüne
- Kanser nerede olduğuna
- Kanser evresine
- Kanser derecesine
- Hastanın sağlık durumuna

Semptomların geç gelişmesi nedeniyle çoğu kanser ileri bir evrede ortaya çıkar [29]. Tümörlerin sadece %10 - 15'i cerrahi rezeksiyon için uygundur [29]. Günümüzde pankreas kanseri tedavisinde 5-10 yıl veya daha uzun süre yaşama şansı veren tek tedavi yöntemi cerrahidir. Cerrahi tedaviye kemoterapi eklenmesi bu durumu daha yüksek olasılıklı hale getirmektedir [66].

Tümörün boyutuna, pankreasın neresinde olduğuna, çevre dokulara yayılıp büyümesine, herhangi bir lenf düğümüne yayılıp yayılmadığına, pankreasın yakınında büyük kan damarlarına yayılıp büyümesine ve vücudun diğer bölümlerine yayılıp yayılmadığına bağlı olarak uygulanabilecek cerrahi yöntemler şunlardır [72]:

- Total pankreatektomi ile tüm pankreas rezeke edilir.
- Distal pankreatektomi ile pankreasın gövdesi ve kuyruğu rezeke edilir.

- Pilor koruyucu pankreatikoduodenektomi (PPPD) ile pankreasın başı, duodenum, safra kesesi ve safra kanalının bir parçası rezeke edilir.
- Kausch Whipple operasyonu ise PPPD operasyonu ile alınan bölgelere midenin bir kısmının da ilave edildiği bir rezeksiyon şeklidir.

Cerrahi yapılamayan hastalara kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanır [66]. 2018 itibariyle, kemoterapi verildiğinde; fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin ve leucovorin içeren FOLFIRINOX rejiminin, geleneksel gemcitabine rejimlerinin ötesinde sağkalımı uzattığı gösterilmiştir [29].

Çoğunlukla tedavi palyatiftir, gelişen semptomların yönetimine odaklanır [28]. Bu; kaşıntı tedavisi, koledokojunostomi veya safranin drenajını kolaylaştırmak için ERCP ile stentlerin yerleştirilmesini ve ağrıyı kontrol etmeye yardımcı olacak ilaçları içerebilir [29].

Hangi tedavinin uygulanacağını belirlemek için çeşitli testler ve taramalar yapılarak tümörün rezeke edilip edilemeyeceği belirlenir.

Tümörün rezeke edilebilir olması; kanserin yalnızca pankreasta olduğu veya hemen dışında ince bağırsak, safra kanalı veya mide gibi yapılara büyüdüğü, ancak yakındaki büyük kan damarlarını etkilemediği anlamına gelir [72]. Genellikle evre 1 ve 2 pankreas kanserleri rezeke edilebilir. Cerrahın, çevresindeki herhangi bir kanser hücresi içermeyen bir doku alanı ile birlikte kanseri çıkarabilmesi gerekir [72]. Rezeksiyon sonrası Gemcitabine ile birlikte Capecitabine, FOLFIRINOX veya sadece Gemcitabine gibi kemoterapiler alınabilir, bu hastanın operasyon sonrası sağlık durumuna bağlıdır.

Tümörün sınırda (borderline) rezeke edilebilir olması; kanserin pankreasta olduğu ve yakındaki kan damarlarını etkilemeye başladığı anlamına gelir [72]. Bu, cerrahın kanseri tamamen çıkarmasını zorlaştırabilir ve görülemeyecek kadar küçük kanser hücreleri geride kalabilir [72]. Araştırmalar, cerrahın kanserin etrafındaki herhangi bir kanser hücresi olmayan bir alanı çıkaramaması durumunda, kanserin geri gelme riskinin yüksek olduğunu göstermektedir [72]. Bu durumda tümörü küçültmek için neo-adjuvan kemoterapi uygulanabilir [72]. Ancak bundan sonra cerrah uygun görürse tümör rezeke edilebilir [72].

Rezeke edilemeyen tümörler lokal olarak ilerlemiş olabilir veya vücudun başka yerlerine yayılmış olabilir [72]. Kanserın lokal olarak ilerlemesi; kanserin vücudun diğer

bölgelerine yayılmadığı, ancak yakındaki ana kan damarlarını tıkadığı veya tamamen çevrelediğini gösterir [72]. Bu evre 3 kanser ile aynıdır. Bu kanserlerin ameliyatla tamamen çıkarılması mümkün değildir [72]. Bu durumda kemoterapi ana tedavi seçeneğidir.

Bir kanser vücudun başka bir bölümüne yayıldığında, ileri veya metastatik kanser olarak adlandırılır. Bu durumda tedavi hastanın sağlık durumuna göre belirlenir ve genellikle FOLFIRINOX, Gemcitabine ve Nab-paclitaxel tedavisi tercih edilir [72].

Sınırdan rezeke edilebilir veya lokal olarak ilerlemiş pankreas kanseri için kemoterapi ile birlikte radyoterapi (kemoradyoterapi) alınabilir [72]. Radyoterapi ile kemoterapi almak kanser hücrelerini radyoterapiye daha duyarlı hale getirir. Burada amaç, tümörü küçültmek, kontrol altına almak ve semptomlara yardımcı olmaktır.

Eğer kanser, akciğerler gibi vücudun diğer bölgelerine yayılmışsa (ileri veya metastatik pankreas kanseri), kanseri kontrol altına almak ve ağrı gibi semptomları azaltmak için radyoterapi uygulanabilir [72].

2.3.7. Pankreas Kanserinden Korunma

Pankreas kanseri için güncel bir tarama önerisi yoktur, bu nedenle birincil korunma son derece önemlidir [2]. Pankreas kanserine karşı en iyi korunma stratejisi, yaşam tarzı değişiklikleri (sigarayı bırakma, sağlıklı kilo, meyve ve sebzelerden yüksek diyet, düzenli egzersizler) ve sağlık sorunlarının düzenli kontrolü dahil olmak üzere risk azaltmadır [2].

Sigaranın kontrolü, pankreas kanseri insidansını azaltmak için mevcut en iyi stratejiyi sunar [2]. Pankreas kanserlerinin yaklaşık %30'unun sigaranın engellenmesiyle önlenebileceği tahmin edilmektedir [73].

Aşırı alkol tüketiminin veya altta yatan kalıtsal bir bozukluğun neden olduğu kronik pankreatit, yüksek pankreas kanseri riski ile ilişkilidir [2]. Azaltılmış alkol kullanımının pankreas kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir [2].

Pankreas kistik neoplazması olan hastalarda, hastaların yaklaşık %60 ila %70'inde pankreas kanseri gelişir [74]. Kistik neoplazmaların tamamen yok edilmesi artık bir kanser önleyici strateji olarak gerçekleştirilmektedir [75].

2.3.8. Pankreas Kanserinde Tarama ve Erken Teşhis

Pankreas kanserini erken teşhis etmek ve toplumu taramak için şu anda başarılı ve geçerli testler yoktur.

Pankreas kanseri taraması alanındaki araştırmalar, son on yılda önemli ölçüde artmıştır [2]. Pankreas kanseri için kan markerları CA19-9, SPAN-1, CA-50, DUPAN-2, hücre yüzeyiyle ilişkili müsinler, CEA ve ısı şoku proteinleri dahil olmak üzere genel popülasyon için pankreas kanserinin tanımlanmasına veya erken teşhisine yardımcı olmak için çeşitli tarama testleri araştırılmaktadır [76,77].

Genel popülasyonu taramak için halihazırda mevcut tarama testleri bulunmamasına rağmen, araştırmacılar, pankreas kanseri gelişme riski yüksek olan gruplara örneğin; ailede pankreas kanseri öyküsü olan kişiler, *BRCA2*, *p16*, yanlış eşleşme onarım (MMR) genleri gibi belirli genlerdeki anormallikler ile ailesel pankreatit, HNPCC ve Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili semptomları araştırmak ve bunları önceden belirlemek üzere bazı testler geliştirmek için çalışmalarını sürdürmektedirler. [78,79]. Bundan başka ve daha da önemlisi, bu potansiyel tarama markerlarını incelemek için dışkı, pankreas özsuyu, tükürük ve kan olmak üzere hangi erişim noktalarının uygun olabileceği de önemle durulması gereken bir araştırma konusudur [2].

Bu bağlamda, pankreas kanserini erken teşhis etmeye yardımcı olabileceği düşünülen ve bu tez çalışmasına konu olan *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeyi pankreas kanserli hastalar ile sağlıklı kişilerin periferik kanında araştırılmıştır.

2.3.9. Pankreas Kanserinin Genetiği

Pankreas duktal adenokarsinoması (PDAC), PanIN öncül lezyonlar yoluyla çok aşamalı bir progresyon modelini izleyen agresif bir neoplazmadır ve tüm pankreas kanseri vakalarının %95'ini oluşturur [80]. Bu bölümde, pankreas kanserinin büyük kısmını oluşturan ve PDAC'de görülen genler üzerinde durularak bu genler ile ilgili açıklamalara yer verilecektir.

Çevresel risk faktörlerine ek olarak, kalıtsal genetik değişiklikler PDAC için önemli risk faktörleri arasındadır [1]. Artan PDAC riski ile ilişkili çeşitli germline genetik

sendromlar tanımlanmıştır; bunlar, yaşam boyu yüksek pankreas kanseri riski ile ilişkili yüksek penetranslı genlerden, düşük penetranslı genlere kadar farklı kategorilerdeki genleri kapsamaktadır [81].

2.3.9.1. Lynch Sendromu

Lynch Sendromu, DNA yanlış eşleşme onarım genlerinden (*hMSH2*, *hMLH1*, *hPMS1*, *hPMS2* veya *hMSH6/GTBP*) birindeki germline mutasyonlarına bağlı erken başlangıçlı kolon kanseri ile karakterize, otozomal dominant kalıtsal bir hastalıktır [82]. Lynch Sendromlu hastalarda ayrıca endometriyum, mide, ince bağırsak, üretral ve pankreas kanseri riski de artmaktadır [82].

2.3.9.2. Kalıtsal Pankreatit

Kalıtsal pankreatit, tekrarlayan akut pankreatit ataklarıyla gelişen nadir bir durumdur. Katyonik tripsinojen genindeki (*PRSSI*) mutasyonlar, otozomal dominant bir kalıtsal pankreatite neden olurken, serin proteaz inhibitör genindeki (*SPINK1*) mutasyonlar, kalıtsal pankreatitin otozomal resesif bir formuna neden olur [83-85]. Kalıtsal pankreatiti olan hastalar, 58 kat artmış pankreas kanseri geliştirme riski ve yaşam boyu (70 yaşına kadar) %30-40 pankreas kanseri riski taşır [86,87]. Sigara içmenin bu riski daha da arttırdığı gösterilmiştir [87].

2.3.9.3. Peutz-Jeghers Sendromu

Otozomal dominant bir hastalık olan Peutz-Jeghers sendromlu bireylerin, gastrointestinal sistemde hamartomatoz polipler ve dudaklarda, bukkal mukozada ve parmaklarda pigmente maküller ile karakterize, yaşam boyu pankreas kanseri riskinin %11–32 olduğu gösterilmiştir [99,100]. *STK11* genindeki mutasyonlar, Peutz-Jeghers vakalarının %80'inden fazlasını açıklamaktadır [1]. Peutz-Jeghers hastalarında bu pankreas kanseri riski o kadar yüksektir ki, erken teşhis ve tarama testleri mevcut olduğunda erken pankreas neoplazisi için bu testlerden yararlanacak doğal bir popülasyon olacaktır [101-103].

2.3.9.4. *BRCA2*

BRCA2 genindeki kalıtsal mutasyonlar, önemli ölçüde artmış meme, over, prostat ve pankreas kanseri riski ile ilişkilidir [93]. Pankreas kanseri hastalarında germline

BRCA2 gen mutasyonlarının prevalansı, farklı popülasyonlar arasında farklılık gösterir ve özellikle Askhenazi Yahudi asıllı bireylerde yüksektir [93,94]. Pankreas kanseri olan Askhenazi Yahudilerinin %4 ila 10'u bir germline *BRCA2* mutasyonu taşır [94,95].

BRCA2 gen mutasyonlarının pankreas kanseri hastaları arasında prevalansı da pankreas kanseri olan akrabalarının sayısı arttıkça artmaktadır; iki veya daha fazla akrabasında pankreas kanseri bulunan ailelerden gelen pankreas kanseri hastalarının %6-12'si zararlı *BRCA2* mutasyonları taşımaktadır ve üç veya daha fazla akrabasında pankreas kanseri olan ailelerin %16'sı germline *BRCA2* mutasyonları taşımaktadır [96,97]. Zararlı *BRCA2* mutasyonlarına sahip olduğu tespit edilen pankreas kanseri ailelerinin birçoğu aynı zamanda ailede meme ve/veya over kanseri öyküsü bildirirken, germline *BRCA2* mutasyonlarına sahip pankreas kanseri hastalarının önemli bir kısmı, ailelerinde meme veya over kanseri olmadığını bildirmiştir [93].

2.3.9.5. *PALB2*

PALB2 (*BRCA2*'nin ortağı ve lokalizörü) genindeki germline mutasyonları, ailevi pankreas kanseri türlerinin %1-3'ünde bildirilmiştir [98,99]. *PALB2* genindeki mutasyonlar da artmış meme kanseri riski ile ilişkilidir, ancak germline *PALB2* mutasyonlarına sahip olduğu bulunan tüm pankreas kanseri hastaları kişisel veya ailede meme kanseri öyküsü bildirmemektedir [1].

2.3.9.6. *BRCA1*

Sürekli olarak artmış pankreas kanseri riski ile ilişkili olan *BRCA2* ve *PALB2*'deki germline mutasyonlarının aksine, germline *BRCA1* mutasyonu taşıyıcılarının da daha yüksek pankreas kanseri riski altında olup olmadığı kesin değildir [1].

2.3.9.7. *p16/CDKN2A*

p16/CDKN2A genindeki germline mutasyonları, yaşam boyu yüksek melanoma riski ve FAMMM sendromu ve pankreas kanseri riskinde artış ile ilişkilidir [100-102]. *p16/CDKN2A* genindeki bir mutasyonla doğan bireylerde, pankreas kanseri gelişme riski 38 kat artmıştır [100-102]. *p16/CDKN2A* geninin ekson 2'sinde 19 baz çifti delesyonu olan (Leiden mutasyonu) akraba çalışmaları, bu taşıyıcıların yaşam boyu %17 (75 yaşına kadar) pankreas kanseri geliştirme riskine sahip olduğunu tahmin etmektedir [101].

2.3.9.8. *KRAS*

KRAS onkogeni, duktal adenokarsinomalarda en yaygın mutasyona uğrayan ve kanserlerin %90'ından fazlasında değişiklik saptanan bir genidir [3]. *KRAS* gen mutasyonları PanIN-1 lezyonlarının %90'ından fazlasında mevcut olduğundan, bu mutasyonlar tümör oluşumunun erken döneminde meydana gelir [104].

KRAS onkogeni, GTPaz protein ailesine ait olan *KRAS* proteinini kodlar. *KRAS*'taki somatik aktive edici mutasyonlar en sık genin 12. kodonunu hedefleyerek, protein ürünüde Glisin'in; Aspartik asit, Valin, Arjinin veya Serin ile yer değiştirmesine neden olur [105]. Bu amino asit değişiklikleri, içsel GTPaz aktivitesini azaltarak ve mutant proteinini GTPaz aktive eden proteinlere duyarsız hale getirerek yapısal olarak *KRAS* proteinini aktive eder [3]. Yapısal *KRAS* aktivasyonu; proliferasyonu, hücre sağkalımını, farklılaşmasını ve gen ekspresyonunu yöneten RAF-MEK-ERK yolağı gibi bir dizi karmaşık downstream yolağın aktivasyonuna yol açar [3]. *KRAS* gen mutasyonu barındırmayan pankreatik duktal adenokarsinomalar genellikle mikrosatellit instabilitesi olan ve zayıf farklılaşma gösteren benzersiz bir medullar histolojik fenotipe sahiptir [106].

KRAS'ta nokta mutasyonlarının aktive edilmesi, pankreas duktal adenokarsinoması gelişiminde erken gerçekleşen bir olaydır [3]. *KRAS* geninin protein ürünü çok sayıda farklı yolu etkilediğinden, mutant *KRAS*'ın tümör oluşumunu tam olarak nasıl teşvik ettiğinin biyolojisi ise hala çok karmaşıktır [3].

2.3.9.9. *SMAD4*

Tümör supresör gen *SMAD4* (*DPC4*, *MADH4*) duktal adenokarsinomaların ~%55'inde inaktif haldedir [105,107]. *SMAD4*, TGF- β sinyalinde rol alan Smad4 proteinini kodlamaktadır [3]. Duktal adenokarsinomalarda, *SMAD4* geni, homozigot delesyonlar veya ikinci allelde intragenik bir mutasyonla birlikte genin inaktivasyonuna neden olmaktadır [108,109]. Sonuç olarak, TGF- β ile indüklenen tümör supresyonunun kaybı oluşmaktadır [3]. *SMAD4* gen ürünü Smad4 için immüno-etiketlemenin, *SMAD4* gen durumu için hassas ve spesifik bir marker olduğu gösterilmiş olup, bir primer pankreas tümörünü ve metastazını desteklemek için kullanılabileceği bildirilmiştir [110]. Bu tanısal fayda, sadece invaziv pankreas kanserlerinin %55'inde görülen immünohistokimyasal etiketlemede tamamen protein yokluğunda geçerlidir [3]. Ek

olarak, otopsi çalışmalarında primer tümörün *SMAD4* gen durumunun daha kötü bir sonuçla ve yaygın metastazlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir [110,111]. *SMAD4* kaybı, cerrahi olarak rezeke edilen hastalarda daha kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [112].

2.3.9.10. *TP53*

TP53, duktal adenokarsinomaların ~%75'inde allel kaybıyla birlikte yanlış anlamlı mutasyonlarla inaktive olur [105,113]. *TP53* tarafından kodlanan protein, DNA onarım mekanizmalarında, hücre büyümesinin durmasında ve hücresel hasarın ardından apoptozun aktivasyonunda önemli bir rol oynar. *TP53*, PanIN progresyonunda, genellikle PanIN-3'e kadar hedeflenmez [114]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, pankreaslarında yüksek gradeli displazili lezyonlara sahip hastalardan endoskopik olarak toplanan pankreas sıvısı örneklerinde mutant *TP53* allellerinin tespit edildiği rapor edilmiş ve bu mutasyonların erken teşhis için potansiyel bir marker olabileceği vurgulanmıştır [114].

2.3.9.11. *MAP4K4*

Son çalışmalarda, *MAP4K4*'ün hücre hareketliliği, hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesi ve hücre büyümesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [115-117]. *MAP4K4*, çeşitli insan kanser türlerinde aşırı eksprese edilmektedir [118]. *MAP4K4*'ün siRNA tarafından susturulması, kanser hücresi invazyonunu ve meme kanseri, prostat kanseri, over kanseri ve malign melanomanın göçünü inhibe etmektedir [117]. Ek olarak, hepatosellüler karsinomada *MAP4K4* ekspresyonunun susturulması hücre proliferasyonunu azaltmakta, hücre döngüsünü bloke etmekte, apoptozu ve kemosenitiviteyi arttırmaktadır [119]. Ayrıca, *MAP4K4*'ün aşırı ekspresyonu, evre II pankreas duktal adenokarsinomalı hastalarda daha kötü prognoz ile ilişkilidir [120]. Bu bulgular, *MAP4K4*'ün pankreas kanserinde bir promoter olarak hareket edebileceğini göstermektedir [121]. Yapılan immünohistokimyasal analizlere göre, *MAP4K4*'ün ekspresyonu pankreas kanseri dokularında kanserli olmayan dokulara göre çok daha yüksektir [121].

2.3.9.12. *LDHA*

LDHA geninin ürünü, anaerobik glikolizin son aşamasında L-laktat ve NAD'ın piruvat ve NADH'ye dönüşmesini katalizlemektedir. Normal çoğalmayan hücrelerde,

tümü olmasa da piruvatın çoğu mitokondriye girerek buradaki piruvat dehidrogenaz kompleksi tarafından asetil-CoA'ya dönüştürülerek trikarboksilik asit (TCA) döngüsünü ve verimli enerji üretimi için oksidatif fosforilasyonu beslemektedir [122]. Bunun aksine, kanser hücrelerinde ve muhtemelen diğer yüksek oranda çoğalan hücrelerde, piruvatın mitokondriye ve TCA döngüsüne akışı, artan glikoz alımıyla orantılı değildir; bunun yerine daha fazla piruvatın laktat dehidrogenaz ile laktata dönüşümü söz konusudur [122]. *LDHA*'nın asetile olması hücre proliferasyonunu ve göçünü azaltır [80]. *LDHA* K5 asetilasyonunun pankreas kanseri dokularında önemli ölçüde azalması, ancak geç evre tümör progresyonu sırasında daha fazla artmaması, bu asetilasyonun pankreas kanserinin başlangıcında bir rol oynadığını göstermektedir [122]. *LDHA*'nın aşırı ekspresyonu, pankreas kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilir; ayrıca, metastazı kolaylaştırır [80]. Bu gen, pankreas kanserinde aşırı eksprese edilmektedir ve bu tümör hücrelerinin büyümesini teşvik etmekte olup, daha kötü genel sağkalım ile ilişkilendirilmektedir [80]. *LDHA*'nın susturulmasının ise apoptozu aktive ettiği gösterilmiştir [123].

2.3.9.13. *GSK3B*

GSK3B; glikojen metabolizması, insülin sinyali, hücre proliferasyonu, nöronal fonksiyon, onkogenez ve embriyonik gelişim dâhil olmak üzere çeşitli hücrelerel süreçlerde rol oynamaktadır [124].

GSK3B geni susturulduğunda, insan pankreas kanseri hücrelerinin proliferasyonu ile anjiyogenezinin inhibe edildiği gösterilmiştir; bu da *GSK3B*'nin insan pankreas kanserinde hücre proliferasyonu ve tümör anjiyogenezinin önemli bir düzenleyicisi olduğunu kanıtlamaktadır [125].

2.3.9.14. *CBX7*

CBX7 geninin ürünü polycomb represif kompleks 1'in (PRC1) bir bileşenidir ve birkaç normal insan hücrelerinin ömrünü kontrol ettiği düşünülmektedir.

Normal pankreas dokusunun, PanIN'ler ve invaziv duktal adenokarsinoma arasında önemli ölçüde farklı ve giderek azalan bir *CBX7* protein ekspresyonu varlığı gösterdiği bildirilmiştir [126]. *CBX7* ekspresyonunun kaybı, pankreas adenokarsinomasında artan malignite derecesi ile ilişkilendirilirken, *CBX7* ekspresyonunun sürdürülmesi, daha uzun bir sağkalım ile ilişkili bulunmuştur [126].

Ayrıca, E-kaderin ekspresyonunun kaybının, *CBX7* kaybı ve daha kötü hasta sağkalımına doğru bir eğilim ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [126]. *CBX7* proteininin ortalama ekspresyonunun, normal dokudan pankreas kanserine progresyonuna doğru aşamalı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir [126]. Çalışmalardan elde edilen veriler *CBX7* ekspresyon kaybının, pankreas adenokarsinomasında daha agresif bir fenotip ile ilişkili olduğunu göstermektedir [126].

CBX7'nin aşırı ekspresyonunun, *in vitro* ve *in vivo*'da yapılan çalışmalarda pankreas kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önemli ölçüde inhibe ettiği saptanmıştır [127]. Ayrıca; düşük *CBX7* ekspresyonuna sahip PDAC hastalarının, yüksek *CBX7* ekspresyonuna sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde kısa sağkalıma sahip olduğu da gösterilmiştir [127].

2.3.9.15. *EPS8*

EPS8 geninin ürünü, kesin rolü belirlenmemiş olsa da epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolağının bir parçası olarak işlev görmektedir. Ayrıca, büyüme faktörü aracılı aktin yeniden modellenmesinde rol oynamaktadır [80].

EPS8'in yüksek ekspresyonu pankreas kanserinde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [6]. *EPS8* proteini, pankreas kanseri lezyonlarında güçlü bir şekilde eksprese edilirken, normal pankreas hücrelerinde ekspresyonu seyrek ya da yok denecek kadar zayıftır [6]. PDAC hücrelerinde *EPS8*'in susturulması hücre proliferasyonunu etkilemezken, kanser hücresi göçünü ve invaziv aktivitelerini inhibe ettiği gösterilmiştir [6]. Ayrıca, *EPS8*'in susturulması, hücrede ve aktin hücre iskeletinde belirgin morfolojik değişikliklere neden olmaktadır [128].

2.3.9.16. *KANK1*

KANK1 geni, birden fazla Ankirin tekrar domaini içeren KANK proteinini kodlayan bir gen ailesidir. Bu gen aile üyesi, aktin polimerizasyonunu düzenleyerek hücre iskeleti oluşumunda rol oynamaktadır. Aktin filamenti oluşumunu ve hücre göçünü engelleyen bu protein yara iyileşmesinde yönlendirilmiş hücre hareketi sırasında hücre polaritesinin kurulmasında ve kalıcılığında yer alır.

Bu gendeki mutasyonlar, merkezi sinir sistemi gelişim bozukluğu olan serebral palsi spastik kuadriplejik tip 2'ye neden olmaktadır. Ciddi trombositemiye neden olan

miyeloproliferatif neoplazmlarda görülen t(5;9) translokasyonu, kromozom 5 üzerindeki trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü beta geni (*PDGFRB*) ile *KANK1* geninin füzyonu ile sonuçlanmaktadır.

KANK1 geni renal hücreli karsinoma için aday bir tümör supresördür. Akciğer adenokarsinomasında paclitaxel direnci ile ilişkili olduğu bildirilen 6 genden biridir; *KANK1*, akciğer kanseri hücre hatları arasında metilasyon ve ekspresyon açısından önemli farklılıklar sergilemektedir [130]. *KANK1* böbrek tümörleri ve mide kanseri gelişiminde önemli bir rol oynadığından, akciğer adenokarsinomlarında da kazanılmış dirençte rol oynayabileceği düşünülmektedir [130]. Özetle, *KANK1*, bir akciğer adenokarsinomu hücre hattı olan A549'un paclitaxel direncine aracılık eden tümör baskılayıcı gen görevi görmektedir [130]. *KANK1* osteosarkomada [131], invaziv meme kanserinde [132] tümör supresör gen olarak görev yapmaktadır. Ayrıca ailesel non-medüller tiroid kanserinde (FNMTTC), tümörigeneze neden olan patojenik bir gendir [133]. Bir başka çalışmada, *KANK1*'in oral skuamöz hücreli karsinomada (OSCC) anti-onkogenik bir rol oynadığı ve bu kanserin tanı ve tedavisi için bir hedef olabileceği gösterilmiştir [134]. Yakın bir zamanda Eylül 2021'de yayınlanan bir çalışmada pankreatik duktal adenokarsinomada *NTRK-KANK1* gen füzyonu varlığı bildirilmiştir [135]. Nörotrofik tirozin reseptör kinaz (*NTRK*) gen füzyonları, kanser tedavisi için klinik pratikte kullanılan bir biyomarkerdir ve 25'in üzerinde farklı kanser türünde bulunduğu bildirilmektedir [135]. *NTRK* füzyonları nadirdir; bununla birlikte, bu füzyonları hedefleyen yeni terapötik ajanları keşfetmek önemlidir [135]. Pankreas kanser tedavisinde de tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu nedenle *KANK1* füzyonlarının saptanması ve bu füzyonların periferik kandan tespiti tedavi seçiminde ve tedavi takibinde son derece değerlidir.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kitler ve Kimyasal Maddeler

Çalışmada kullanılan kitler ve kimyasal maddeler aşağıda listelenmiştir.

- Direct-zol™ RNA Miniprep Plus (RNA Purifikasyon Kiti)
- SensiFAST™ cDNA Synthesis Kit (RNA'yı cDNA'ya Çevirme)
- SensiFAST™ SYBR® No-ROX Kit (RT-PCR)
- Serum Fizyolojik
- Fosfat Buffer Salin (PBS)
- Lenfosit Ayırıcı
- TRI Reagent
- %95-100 Etanol
- RNA Wash Buffer
- DNase I
- RNA PreWash Water (Direct-zol)
- DNA Digestion Buffer
- DNase/RNase-Free Water
- 5x TransAmp Buffer (SensiFAST)
- Reverse Transcriptase (SensiFAST)
- 10 mM Tris-HCl (pH 8.0)
- 10 mM EDTA (Etilen Diamin Tetra Asetik Asit)
- 2x SensiFAST SYBR No-ROX Mix
- Distile H₂O
- qPCR için Primer Çiftleri
- PCR için Primer Çiftleri
- SapphireAmp Fast PCR Master Mix Tamponu

3.1.2. Aletler ve Sarf Malzemeler

Çalışmada kullanılan cihazlar aşağıda listelenmiştir.

- Falcon Tüpleri

- Pasteur Pipeti
- 0,2 µL'lik PCR Tüpleri
- MIC Tüpleri
- Cryo-tüpler
- Mikropipet ve Mikropipet Uçları
- -20°C ve -80°C Derin Dondurucular
- Santrifüj Cihazları (Jouan B4, nüve NF 800R)
- Vorteks
- NanoDrop 2000 (Thermo Scientific)
- Thermal Cyclers (BIO RAD)
- Buzdolabı
- Real Time PCR Cihazı (MIC)

3.2. Yöntemler

3.2.1. Periferik Kandan Lökosit İzolasyonu

- i. Mor kapaklı 3 tüpe alınan kan ve sarı kapaklı 1 tüpe alınan serum 30 dk 1700 rpm'de santrifüjlenir.
- ii. Serum mikropipet ile alınır ve iki cryo-tüpe paylaşılır.
- iii. Bir kan tüpündeki plazma alınır ve iki cryo-tüpe paylaşılır. Diğer tüplerdeki plazmalar mikropipet yardımıyla çekilerek atılır. Kanların üzerine, tüplerin üzerindeki etiketi geçmeyecek kadar izotonik koyularak Pasteur pipeti ile pipetaj yapılır.
- iv. 4 tane Ficoll tüpüne 2 mL lenfosit ayırıcı (Ficoll-Paque) koyulur. Lenfosit ayırıcı koyulan tüplere izotonik eklenen kanlar Pasteur pipeti ile yavaş yavaş paylaşılır.
- v. Bu 4 tüp, 30 dk 1700 rpm'de santrifüjlenir.
- vi. Santrifüj sonrası, tüplerin ortasında oluşan beyaz renkli pelleti içeren bulanık sıvı, tüpün dibindeki eritrositleri almadan, 3 tane boş Ficoll tüpüne aktarılır.
- vii. 3 tüp, 20 dk 1900 rpm'de santrifüjlenir. Santrifüj sonrası süpernatant çöpe dökülür.
- viii. Hücrelerin bulunduğu 2 tüpe 2 mL PBS eklenir, mikropipet yardımıyla pipetaj yapılarak pelletler dağıtılır, daha sonra bir tüpteki çözelti çekilerek

3. tüpteki hücre pelletinin üzerine aktarılır ve tüpteki hücre pelleti dağıtılır. Hepsi tek bir tüpte toplanır ve 4 cryo-tüpe hepsinde 1 mL olacak şekilde paylaşılarak 10 dk 1900 rpm’de santrifüjlenir.
- ix. Santrifüj sonrası pellete dikkat edilerek süpernatant çöpe dökülür, cryo-tüpler ve kapakları peçete üzerinde kurutulur.
- x. Hepsi -80°C’de saklanır.

3.2.2. RNA Purifikasyonu (Direct-zol™ RNA Miniprep Plus) Protokolü

Belirtilmediği sürece, tüm adımlar oda sıcaklığında ve 12.000 g’de 1 dk santrifüjlenir.

- i. Lökosit örneğinin üzerine 300 µL TRI Reagent eklenir ve iyice karıştırılır. Partikül kalıntıları (varsa) uzaklaştırılmak için santrifüjlenir (12.000 g’de 2 dk) ve süpernatant RNase içermeyen bir tüpe aktarılır.
- ii. TRI Reagent ile parçalanmış örneğe eşit hacimde (300 µL) etanol (%95-100) eklenir ve iyice karıştırılır.
- iii. Karışım bir toplama tüpünde Zymo Spin™ IIICG kolonuna aktarılır ve santrifüjlenir.
- iv. Kolon yeni bir toplama tüpüne aktarılır.
- v. DNase I muamelesi yapılır:
 - a. (D1) Kolona 400 µL RNA Wash Buffer eklenir ve santrifüjlenir.
 - b. (D2) RNase içermeyen bir tüpte, 5 µL DNase I (6 U/µL), 75 µL DNA Digestion Buffer eklenir ve nazıkçe ters çevrilerek karıştırılır. Karışım doğrudan kolona eklenir.
 - c. (D3) Oda sıcaklığında (20-30°C) 15 dk inkübe edilir ve sonrasında santrifüjlenir.
- vi. Kolona 400 µL Direct-zol™ RNA Prep Buffer eklenir ve santrifüjlenir.
- vii. Kolona 700 µL RNA Wash Buffer eklenir ve santrifüjlenir.
- viii. Kolona 400 µL RNA Wash Buffer eklenir ve santrifüjlenir. Kolon dikkatlice RNase içermeyen bir tüpe aktarılır.
- ix. RNA’yı elute etmek (uzaklaştırmak) için 40 µL DNase/RNase-Free Water doğrudan kolona eklenir ve santrifüjlenir.
- x. Ayırıştırılan RNA hemen kullanılabilir veya dondurularak saklanabilir.

3.2.3. RNA'nın Saflık ve Konsantrasyon Analizi

- Saflık ve konsantrasyon analizi için nanodrop ölçümleri yapılır.
- RNA'nın 1 µL'si nanodrop ile ölçülür (Saflıklar A260/A280 & A260/A230 oranlarına bakılarak değerlendirilir. 1.8 - 2 OD ve 2 - 2.2 OD arasındaki RNA RT-PCR işlemi için uygun olarak kabul edilir).

3.2.4. RNA'yı cDNA'ya Çevirme (SensiFAST™ cDNA Synthesis Kit) Protokolü

Ana karışım buz üzerinde hazırlanır. Solüsyonları vortekslenir ve kullanmadan önce kısa bir süre (5 sn) santrifüjlenir.

- i. RNA örneklerinden 2,5 µL PCR tüpüne alınır.
- ii. Kitten çıkan 5x TransAmp Buffer her tüpe 4 µL olarak eklenir.
- iii. Kitten çıkan Reverse Transcriptase her tüpe 1 µL olarak eklenir.
- iv. Daha sonra total hacmi 20 µL'ye tamamlamak için her tüpe 12,5 µL DNase/RNase-Free Water eklenir ve pipetajla yavaşça karıştırılır.
- v. Aşağıdaki program bir termal döngüleyicide ayarlanır:
 - a. 25°C'de 10 dk (primer bağlanması)
 - b. 42°C'de 15 dk (reverse transkripsiyon)
 - c. İsteğe Bağlı Adım: 48°C'de 15 dk (yüksek yapılandırılmış RNA için)
 - d. 85°C'de 5 dk (inaktivasyon)
 - e. 4°C'de tutma (veya buzda soğutma)
- vi. 20 µL hacimli qPCR'de 4 µL'ye (1/5 hacim) kadar cDNA sentez reaksiyon ürünü kullanılır. İstenirse, reaksiyon ürünü kullanımdan önce 10 mM Tris-HCl (pH 8.0), 0.1 mM EDTA içinde seyreltilebilir.
- vii. Alternatif olarak, reaksiyon ürünü veya seyreltilmiş cDNA 1 hafta boyunca 4°C'de veya uzun süreli saklama için -20°C'de saklanır.

3.2.5. RT-PCR (SensiFAST™ SYBR® No-ROX Kit) Protokolü

Bir PCR ana karışımı hazırlanır.

- i. Kalıp olarak kullanılacak cDNA örneklerinden 2 µL MIC tüpüne alınır.
- ii. Kitten çıkan 2x SensiFAST™ SYBR® No-ROX Mix'ten her tüpe son konsantrasyonu 1x olacak şekilde 10 µL eklenir.

- iii. Sentezlenen 10 μ M forward primerden her tüpe son konsantrasyonu 400 nM olacak şekilde 0.8 μ L eklenir (*EPS8* 977,8 ng/ μ L; *KANK1* 1379,86 ng/ μ L; β -*AKTİN* 1320,31 ng/ μ L).
- iv. Sentezlenen 10 μ M reverse primerden her tüpe son konsantrasyonu 400 nM olacak şekilde 0.8 μ L eklenir (*EPS8* 989,11 ng/ μ L; *KANK1* 1566,78 ng/ μ L; β -*AKTİN* 974,74 ng/ μ L).
- v. Total hacmi 20 μ L'ye tamamlamak için her tüpe gerekli miktarda (6,4 μ L) distile su eklenir.
- vi. SensiFAST SYBR® No-ROX Kiti, üç adımlı veya iki adımlı döngü ile uyumludur. Tez çalışmasında 2 adımlı döngü kullanıldı:
 - 3 adımlı döngüler için:
 - 1 döngü 95°C'de 2 dk (polimeraz aktivasyonu)
 - 40 döngü 95°C'de 5 sn (denatürasyon)
 - 40 döngü 60-65°C'de 10 sn (bağlanma)
 - 40 döngü 72°C'de 5-20 sn (uzama; adımın sonunda elde edilir)
 - 2 adımlı döngüler için:
 - 1 döngü 95°C'de 2 dk (polimeraz aktivasyonu)
 - 40 döngü 95°C'de 5 sn (denatürasyon)
 - 40 döngü 60-65°C'de 15-30 sn (bağlanma/uzama; adımın sonunda elde edilir) (60°C'de 20sn)

Tablo 2. qPCR'da kullanılan primer çiftleri.

Primer Adı	Forward Dizi	Reverse Dizi
<i>B-AKTİN</i>	5'-CACCATTGGCAATGAGCGGTTC-3'	5'-AGGTCTTTGCGGATGTCCACGT-3'
<i>EPS8</i>	5'-AGTATCGTGCGAGACAGCCAGA-3'	5'-CTCCGACCAATGGTCAGTCTGT-3'
<i>KANK1</i>	5'-CACTGAAGAGCTGAGGAACCCT-3'	5'-TCTTGCTCAGGCTGGGATGTCT-3'

3.2.6. cDNA Reaksiyonunun Kontrolü için PCR

RNA izolasyonu sonrası gerçekleştirilen cDNA reaksiyonu sonucu reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmediğini tespit etmek için cDNA örnekleri RBcDNAEX16F ve RBcDNAEX21R primer çiftiyle PCR'a tabi tutuldu.

- i. 0,2 μ L'lik PCR tüpüne 22 μ L distile H₂O koyulur.

- ii. 10X SapphireAmp Fast PCR Master Mix tamponundan 25 µL eklenir.
- iii. 0,5 µL forward primer ve 0,5 µL reverse primer eklenerek yavaşça pipetajla karıştırılır.
- iv. Total hacmi 50 µL'ye tamamlamak için 2 µL cDNA örneğinden eklenir. Pipetaj yapılır.
- v. Örnekler PCR cihazında aşağıda koşulları verilen programda çalıştırılır (Tablo 3).
- vi. PCR sonrası örnekler agaroz jel elektroforezinde yürütülür.

Tablo 3. PCR reaksiyon koşulları.

PCR Aşamaları	Sıcaklık (°C)	Süre	Döngü Sayısı
Başlangıç Denatürasyonu	95.0°C	5 dk	1
Denatürasyon	95.0°C	20 sn	2
Bağlanma	65.0°C	20 sn	
Uzama	72.0°C	40 sn	
Denatürasyon	95.0°C	20 sn	2
Bağlanma	60.0°C	20 sn	
Uzama	72.0°C	40 sn	
Denatürasyon	95.0°C	20 sn	35
Bağlanma	55.0°C	20 sn	
Uzama	72.0°C	40 sn	
Son Uzama	72.0°C	10 dk	1
Son Tutma	4.0°C	∞	-

3.2.7. Agaroz Jel Elektroforezi

Agaroz jel elektroforeziyle cDNA reaksiyonunun kontrolünün yapılabilmesi için %1,5'luk agaroz jel hazırlandı.

- i. 10X TEB tamponu hazırlamak için öncelikle 108 g Tris ve 55 gr Borik asit tartılır. Daha sonra 40 µL 0,5 M EDTA ile 1 mL'lik çözelti hazırlanır; bu çözelti sulandırılarak kullanılır. Hazırlanan bu çözelti hem jel hazırlamada hem de yürütme tamponu olarak kullanılır.
- ii. 1,5 g agaroz tartılır.
- iii. 1,5 g agaroz 200 mL 0,5X TEB tamponu içine koyulur.

- iv. Hazırlanan karışım mikrodalga fırında iyice eriyip homojenize olana kadar uygun aralıklarla karıştırılarak kaynatılır.
- v. Homojen hale gelen karışım 5-10 dk soğumaya bırakılır (donmamalı). Bu süre sonunda konsantrasyonu 10 mg/mL olan EtBr (etidyum bromür) çözeltisinden 10 µL eklenerek iyice karıştırılır.
- vi. Sıvı olan jel 20 dişli tarak yerleştirilmiş jel tabağına dökülür ve polimerize olması beklenir.
- vii. Oluşan bantın uzunluğunu karşılaştırabilmek için LR Marker ilk kuyucuğa yüklendikten sonra PCR yapılmış cDNA örneklerinden 2,5 µL alınarak jel üzerindeki kuyucuklara sırasıyla yüklenir.
- viii. 160 V'ta 30 dk yürütülür.
- ix. Jel, UV ışık altında görüntülenir.

3.2.8. ΔCt , $\Delta\Delta Ct$ ve $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ Değerlerinin Hesaplanması

Gen ekspresyonlarının hesaplanması ve değerlendirilmesinde $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ yönteminden yararlanılacaktır. Bu yöntemle göre sonuçlar PCR ürünlerinin miktarındaki ilk önemli artış olan Ct değerlerine göre belirlenir. Bu yöntemle hedef gen ile referans gen arasındaki farkı belirleyen ΔCt hem hasta hem de kontrol grubu için ayrı ayrı hesaplanacaktır. $\Delta\Delta Ct$ değerini hesaplamak için sağlıklı katılımcıların oluşturduğu kontrol grubunun ΔCt değerlerinin ortalaması alınacaktır, böylece tek bir $\Delta Ct_{\text{kontrol}}$ değeri elde edilecektir. Daha sonra aşağıdaki formüller kullanılarak $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ değerleri Microsoft Office Excel programı kullanılarak hesaplanacaktır. $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ değerine göre β -Aktin gen ekspresyonu referans olarak alınarak *EPS8* ve *KANK1* hedef genlerinin ekspresyonlarının kontrol grubuna göre ne oranda artıp azaldığı belirlenecektir.

$$\Delta Ct = Ct_{(\text{Hedef gen})} - Ct_{(\text{Referans gen})}$$

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{(\text{Hasta})} - \Delta Ct_{(\text{Sağlıklı kontrol})\text{Ortalama}}$$

$$2^{-(\Delta\Delta Ct)} = 2^{-[(Ct_{\text{Hedef}} - Ct_{\text{Referans}})_{\text{Hasta}} - (Ct_{\text{Hedef}} - Ct_{\text{Referans}})_{\text{Kontrol}}]}$$

3.2.9. Verilerin İstatistiksel Olarak Değerlendirilmesi

Hastalara ait klinik parametrelerle elde edilen sonuçlar ve sağlıklı kontroller arasındaki ilişkilerin istatistiksel anlamlılığı IBM Support SPSS 28.0 istatistik programı kullanılarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubu arasındaki gen ekspresyon düzeyleri

ve klinik veriler arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Ayrıca aday genlerin tanısal açıdan biyomarker olma gücünü göstermek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi analizi yapıldı. Hastaların genel sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Tez çalışmasında, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü'ne başvuran, pankreas kanseri tanısı almış 68 hastanın periferik kan örneği ile kontrol grubu olarak ailesinde en az üç jenerasyonda kanser bulunmayan 71 sağlıklı bireye ait periferik kan örnekleri kullanılmıştır. Sonuçlar ise 62 pankreas kanserli hasta ve 68 sağlıklı birey üzerinden değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analizlere göre çalışmada incelenen gruplar arasında dağılımın normallik varsayımı Kolmogorov-Smirnov Testi ile belirlenmiştir. Yapılan Kolmogorov-Smirnov Testi sonrasında vaka sayısının ≥ 30 ve p değerinin $< 0,05$ olmasından dolayı verilerin normal dağılım göstermediği anlaşılmıştır. Bu nedenle verilerin incelenmesinde non-parametrik bir test olan Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır.

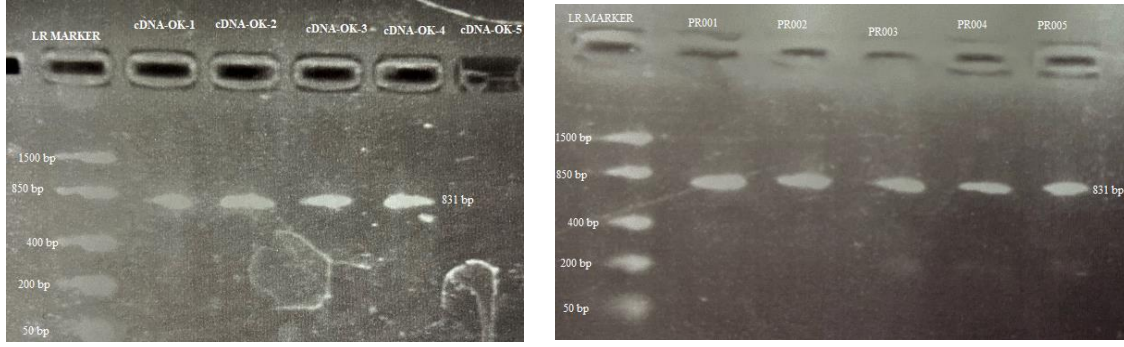
Mann-Whitney U Testi hasta ve kontrol gruplarının $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ değerleri kullanılarak yapılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin, hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.

4.1. RNA ve cDNA Kalite Kontrol Sonuçları

Elde edilen RNA'ların kalitesinin değerlendirilmesi amacıyla NanoDrop 2000 Spektrofotometre cihazı ile yapılan ölçümlerin bazıları Tablo 4'te verilmiştir. Ayrıca cDNA reaksiyonunun gerçekleşip gerçekleşmediğini kanıtlamak için elde edilen cDNA örnekleri agaroz jelde yürütülmüştür ve sonuçlar Şekil 4-1'de verilmiştir.

Tablo 4. RNA örneklerine ait NanoDrop ölçümleri.

Örnek	Nükleik Asit Konsantrasyonu	A260/A280	A260/A230	Numune
PR001	76,1 ng/ μ L	2,16	1,40	RNA
PR002	105,5 ng/ μ L	2,14	1,90	RNA
PR003	889,7 ng/ μ L	2,01	2,16	RNA
PR004	448,8 ng/ μ L	1,95	2,08	RNA
PR005	519,7 ng/ μ L	1,94	1,59	RNA
OK-1	44,0 ng/ μ L	2,16	1,26	RNA
OK-2	21,5 ng/ μ L	2,13	0,48	RNA
OK-3	70,1 ng/ μ L	2,13	2,14	RNA
OK-4	122,3 ng/ μ L	2,13	0,95	RNA
OK-5	42,3 ng/ μ L	2,04	1,52	RNA



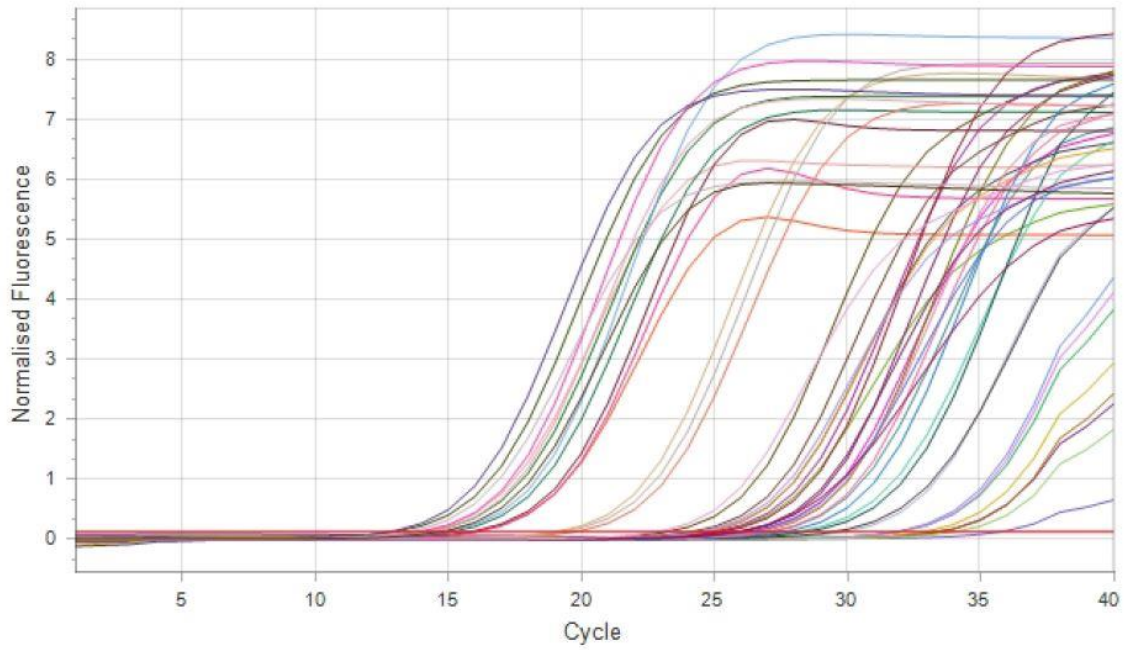
Şekil 4-1: cDNA örneklerinin agaroz jel elektroforezi sonrası görüntüsü. A: (Soldaki) Kontrol grubu örneklerinden bazıları gösterilmiştir. B: (Sağdaki) Hasta grubu örneklerinden bazıları gösterilmiştir.

4.2. RT-PCR ile Çoğaltılan Örneklerin Çoğalma Eğrileri ve Erime Eğrisi Analizleri

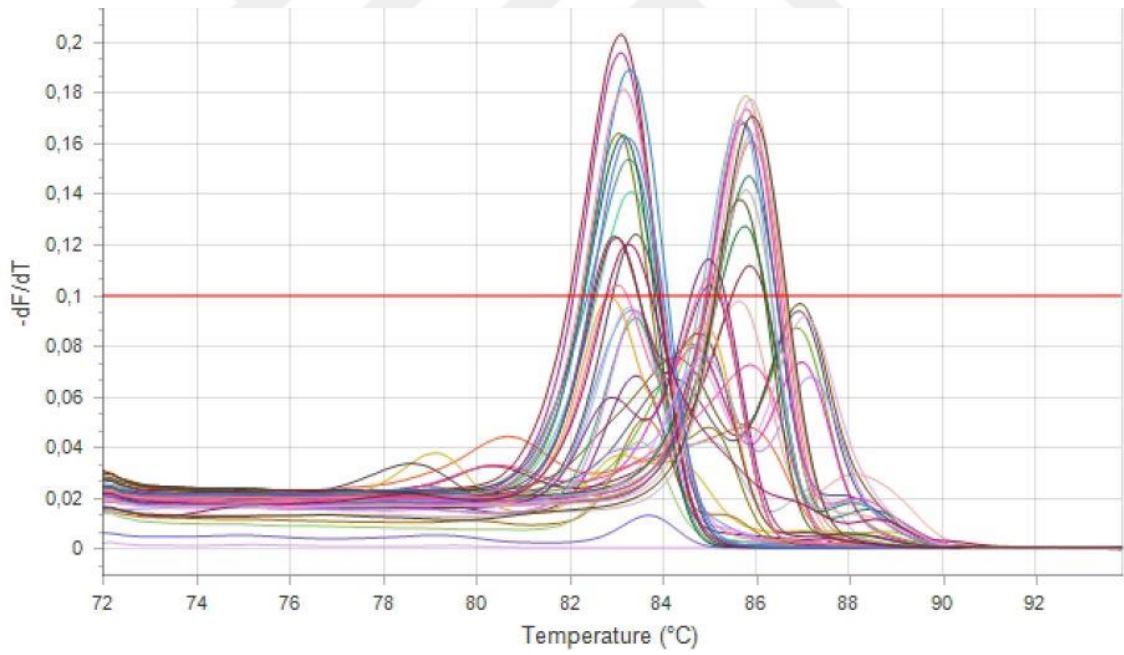
RT-PCR’de çoğalan gen ürünlerinin saptanabilmesi için SYBR Green floresan boyası kullanıldı. Boyanın yapısı gereği çoğalan gen bölgesinin doğruluğundan emin olmak, hedef genler ve referans gen dışında başka bir ürünün çoğalıp çoğalmadığını anlamak ve primer dimerlerini tespit edebilmek için PCR döngüsünün sonuna erime eğrisi analizi eklendi. Bu analize göre, ilgili gen bölgelerinin doğru bir şekilde çoğaltıldığından emin olundu.

Tez çalışmasında hasta ve kontrol gruplarına ait periferik kan örneklerinden izole edilen RNA kullanılarak gerçekleştirilen cDNA reaksiyonundan sonra *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerini belirlemek amacıyla β -*AKTİN* housekeeping geni eşliğinde MIC qPCR cihazına yüklenen hasta ve kontrol grubu örneklerinin RT-PCR eğrileri Şekil 4-2 ve 4-4,’te; erime eğrisi analizleri ise Şekil 4-3 ve 4-5’te verildi.

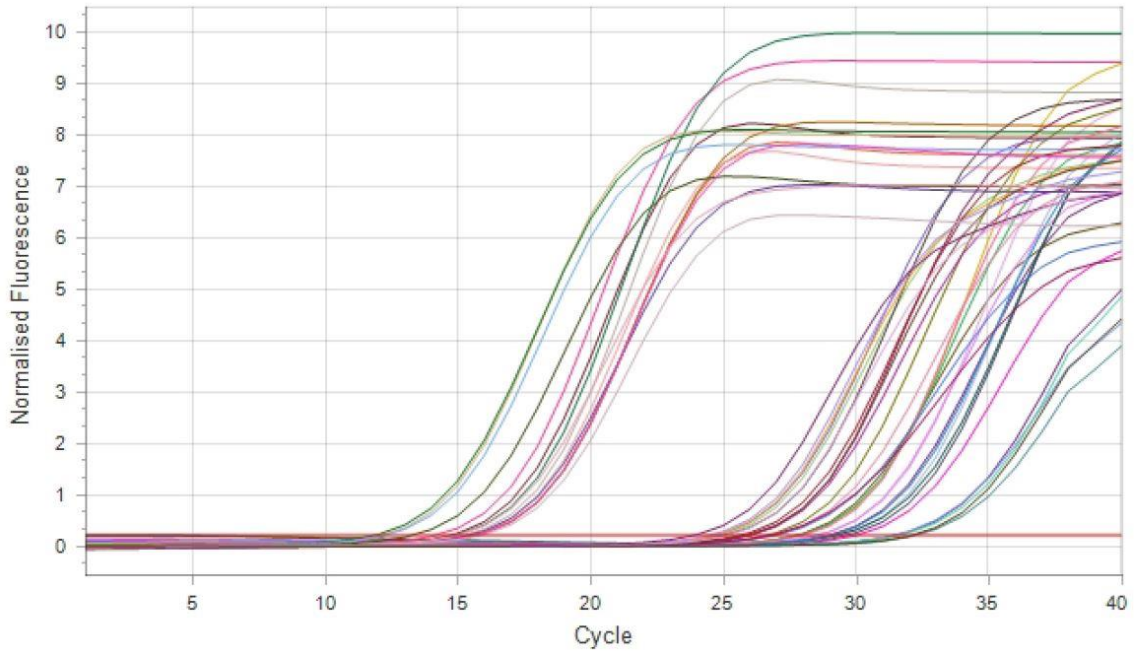
Her örneğin ekspresyon düzeyleri Ct değerlerindeki farklılıklara göre değerlendirildi.



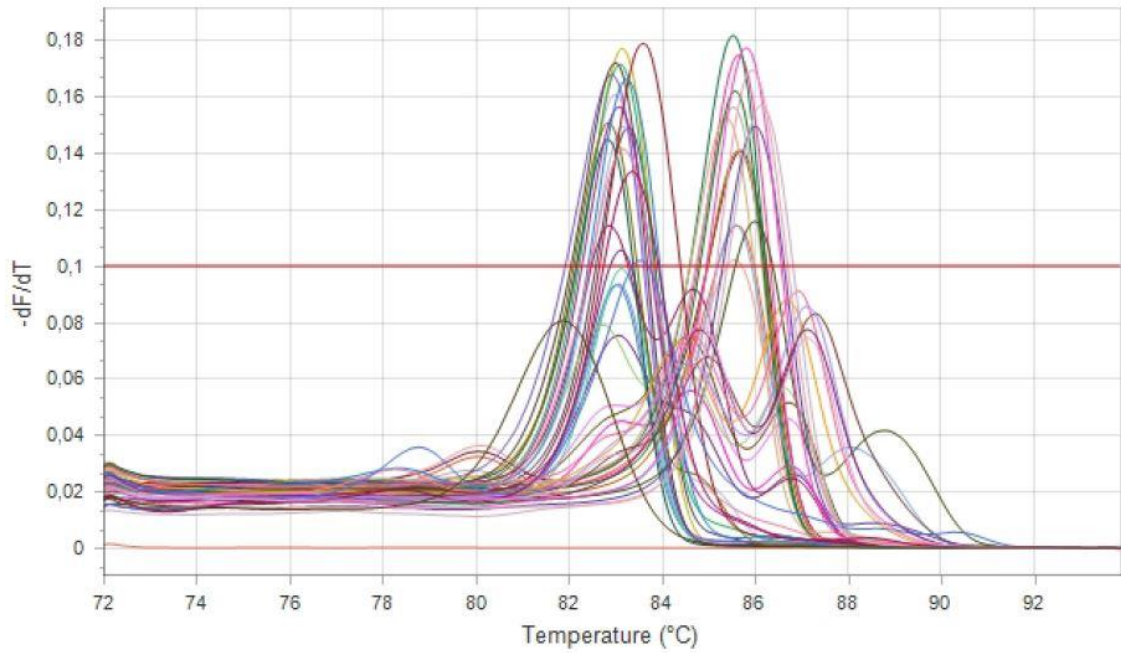
Şekil 4-2: Pankreas kanserli hasta grubuna ait periferik kan örneklerinde β -*AKT1N* housekeeping gen eşliğinde incelenen *EPS8* ve *KANK1* genlerinin RT-PCR eğrileri.



Şekil 4-3: Pankreas kanserli hasta grubuna ait periferik kan örneklerinde β -*AKT1N* housekeeping gen eşliğinde incelenen *EPS8* ve *KANK1* genlerinin erime eğrisi analizi.



Şekil 4-4: Kontrol grubuna ait periferik kan örneklerinde β -*AKTİN* housekeeping gen eşliğinde incelenen *EPS8* ve *KANK1* genlerinin RT-PCR eğrileri.



Şekil 4-5: Kontrol grubuna ait periferik kan örneklerinde β -*AKTİN* housekeeping gen eşliğinde incelenen *EPS8* ve *KANK1* genlerinin erime eğrisi analizi.

4.3. Gen Ekspresyonlarının Değerlendirilmesi

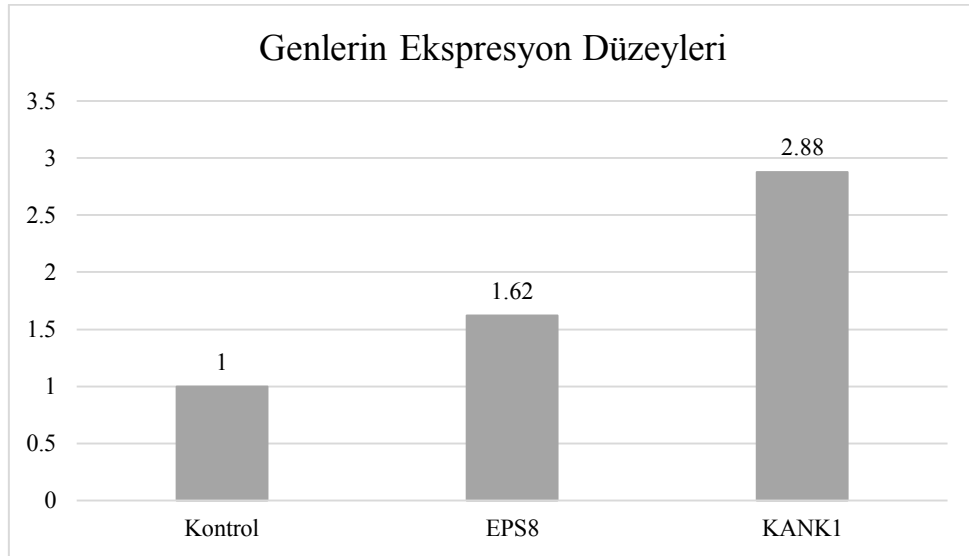
Microsoft Office Excel programı kullanılarak hesaplanan $2^{-(\Delta\Delta C_t)}$ değerleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5. *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeyleri.

Hasta	$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$		Sağlıklı Kontrol	$2^{-(\Delta\Delta Ct)}$	
	<i>EPS8</i>	<i>KANK1</i>		<i>EPS8</i>	<i>KANK1</i>
PR001	0,340070294	0,022031	C1032	0,162029673	0,204338
PR002	1,297634569	0,421785	C1033	0,085496037	0,437636
PR003	13061,97278	1354,434325	C1034	0,087580161	0,051365
PR004	0,020012204	0,354983	C1035	0,709982825	0,048148
PR005	0,180187823	1,206547	C1036	0,090808295	0,098181
PR006	0,055010848	3,736446	C1037	2,67914E-09	1,01E-05
PR007	1,019395823	3,508133	C1038	1,508350872	0,217252
PR008	0,140894961	1,430568	BD1	1,553516058	0,298367
PR009	0,081226201	5,620363	BD2	0,05443011	0,122579
PR010	1,134502388	0,075478	BD3	1,224263721	0,099567
PR011	0,436236695	0,161879	BD4	1,284129916	0,77952
PR012	1,396745355	0,305499	BD5	7,730610251	1,458749
PR013	0,090967447	0,065025	VM NOR04	0,818947815	0,38266
PR014	0,480578109	0,57389	VM NOR05	4,395298765	5,532955
PR015	0,374085524	0,641511	VM NOR06	2,252614857	4,338263
PR016	2,224574441	0,701478	VM NOR07	9,03894E-09	125,7421
PR017	1,570460735	0,78936	VM NOR08	0,286103626	0,134598
PR018	0,725233683	0,241458	VM NOR09	0,828251141	0,018999
PR019	1,045281841	1,068368	VM NOR010	8,41584178	0,224754
PR020	2,252967157	0,645455	VM NOR011	0,709735305	0,929057
PR021	4,010928058	7,488978	VM NOR012	0,045433849	0,035165
PR022	2,9907E-05	1045402,284	VM NOR016	1,129247937	0,732537
PR023	0,247534025	0,154952	VM NOR018	0,365386447	3,218683
PR024	0,567811992	0,018544	VM NOR019	4,441889293	2,112592
PR025	0,154407657	0,010338	VM NOR022	0,034695228	0,037911
PR026	0,222881814	0,009088	VM NOR023	0,484725973	0,517801
PR027	1,766008537	0,934865	VM NOR024	1,063504541	2,397501
PR028	0,32068362	0,031469	VM NOR025	1,356703661	1,730485
PR029	0,252749087	0,716607	VM NOR027	3,301583777	3,928528
PR030	0,739737497	0,178455	VM NOR028	4,370054739	3,938909
PR031	0,22045482	0,401503	VM NOR029	14,17904154	12,79509
PR032	7,010153862	0,210563	VM NOR030	75,58996238	37,47686
PR033	1,92137498	0,584376	VM NOR031	26,08144247	14,35579
PR034	0,279663067	0,826583	VM NOR032	6,514525051	5,664556
PR035	0,880506967	4,804623	VM NOR034	1,533848988	3,008848
PR036	3,992386924	26,84495	VM NOR037	2,726596426	8,248605
PR037	2,011985063	0,476474	VM NOR038	32,79609971	15,188
PR038	45300,61182	3,10001E-06	VM NOR040	0,312021073	4,825441
PR039	0,0006303	19366188,82	VM NOR041	0,945584775	2,54196
PR040	0,180255826	0,145863	VM NOR042	1,745283269	2,589135
PR041	1556888,814	4,95748E-06	VM NOR043	0,97198702	0,852742
PR042	0,378633302	0,015601	VM NOR045	6,123329467	14,0741
PR043	0,328475143	0,369828	VM NOR047	0,406999168	0,788845
PR044	21457,39603	224941,5998	VM NOR048	2,58368268	2,71407
PR045	5,480620778	0,644567	VM NOR049	2,246886056	1,32402
PR046	2,874408944	36,12054	VM NOR053	1,713773722	1,711027
PR047	1,413200886	1,202626	VM NOR057	1,863882423	3,882851
PR048	4,090512118	3,575761	VM NOR062	1,394155632	1,794231

PR049	4,290352715	25,64893	VM NOR066	0,154224962	1,249054
PR050	1,522469222	0,154601	VM NOR070	2	0,0097913
PR051	5,391394292	7,661719	OK-1	0,009269361	0,764888
PR052	4,690012376	18,76582	OK-2	0,003806803	1,493098
PR053	4,392996602	14,29758	OK-3	1,17416E-05	1,160244
PR054	1,769958321	0,086397	OK-4	0,29147496	1,017895
PR055	2,159193019	0,246774	OK-5	1,358759541	20,09747
PR056	0,573635659	0,061858	OK-6	2,405072464	16,6029
PR057	0,885356635	0,084806	OK-7	0,000115771	0,776438
PR058	0,944785956	0,217385	OK-8	0,770547323	1,156363
PR059	0,590728248	0,179867	OK-9	0,931258655	0,731955
PR060	1,754749568	0,235452	OK-10	0,948611673	0,550565
PR061	0,82834116	1,247712	OK-11	0,987839956	1,578669
PR062	3,453722456	0,191331	OK-12	1,434935276	1,066768
PR063	2,915814773	0,183934	OK-13	1,869589674	1,074793
PR064	0,669626245	0,242906	OK-14	11,25750041	1,166981
PR065	2,781703838	0,906996	OK-15	1,507945387	0,324699
PR066	0,27920272	0,071458	OK-16	1,787931145	0,609968
PR067	3,203142134	0,598615	OK-17	9,105684772	0,75842
PR068	3,227254566	0,156049	OK-18	1,236704225	0,784168
C1030	0,159072263	0,036314	OK-19	2,185819998	1,666366
C1031	0,236652664	0,081566			

Hasta ile kontrol gruplarının *EPS8* ve *KANK1* ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması sonucunda, hastalara ait periferik kan örneklerinde *EPS8* ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuna göre 1,62 kat; *KANK1* ekspresyon düzeylerinin ise kontrol grubuna göre 2,88 kat arttığı saptanmıştır (Şekil 4-6).



Şekil 4-6: Pankreas kanserli hastalar ve kontrol grubunda *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin karşılaştırılması.

4.4. *EPS8* ve *KANK1* Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

Pankreas kanserli hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P_{EPS8} = 0,005$; $P_{KANK1} = 0,009$). *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrol gruplarındaki değişimi Tablo 6 ve Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 6. *EPS8* ekspresyon düzeyinin tanı ile karşılaştırılması.

		<i>EPS8</i>		Toplam	p Değeri
		Azalmış	Artmış		
Tanı	Sağlıklı	53 (%77,9)	15 (%22,1)	68 (%100)	p : 0,005*
	Pankreas Kanseri	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Toplam		87 (%66,9)	43 (%33,1)	130 (%100)	

*: p değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 7. *KANK1* ekspresyon düzeyinin tanı ile karşılaştırılması.

		<i>KANK1</i>		Toplam	p Değeri
		Azalmış	Artmış		
Tanı	Sağlıklı	39 (%57,4)	29 (%42,6)	68 (%100)	p : 0,009*
	Pankreas Kanseri	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Toplam		88 (%67,7)	42 (%32,3)	130 (%100)	

*: p değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Pankreas kanseri tanısı alan 62 hastanın 34’ünde (%54,8) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı; 28’inde (%45,2) ise arttığı görülmüştür. Sağlıklı kontrol grubundaki 68 bireyden 53’ünde (%77,9) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı; 15’inde (%22,1) ise arttığı görülmüştür.

Pankreas kanseri tanısı alan 62 hastanın 49’unda (%79) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı; 13’ünde (%21) ise arttığı saptanmıştır. Sağlıklı kontrol grubundaki 68 bireyden 39’unda (%57,4) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı; 29’unda (%42,6) ise arttığı görülmüştür.

4.5. *EPS8* ve *KANK1* Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Pankreas Kanserinin Histolojik Alt Tiplerinde Karşılaştırılması

EPS8 ve *KANK1* ekspresyon düzeyleri ile pankreas kanserinin histolojik alt tipleri arasındaki ilişki Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiş ve bu genlerin ekspresyon düzeyleri ile pankreas kanserinin histolojik alt tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($P_{EPS8} = 0,636$; $P_{KANK1} = 0,123$). *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin pankreas kanserinin histolojik alt gruplarındaki değişimi Tablo 8 ve Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 8. *EPS8* ekspresyon düzeyinin pankreas kanserinin histolojik alt tiplerinde karşılaştırılması.

		<i>EPS8</i>		Toplam	p Değeri
		Azalmış	Artmış		
Histolojik Tipler	Pankreatik Adenokarsinoma	29 (%52,7)	26 (%47,3)	55 (%100)	p : 0,636
	Pankreatik Nöroendokrin Tümör	2 (%50)	2 (%50)	4 (%100)	
	Solid Pseudopapiller Neoplazm	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
	Pankreas Başı Tümörü	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
	Pankreas Korpus Tümörü	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
Toplam		34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	

Tablo 9. *KANK1* ekspresyon düzeyinin pankreas kanserinin histolojik alt tiplerinde karşılaştırılması.

		<i>KANK1</i>		Toplam	p Değeri
		Azalmış	Artmış		
Histolojik Tipler	Pankreatik Adenokarsinoma	42 (%76,4)	13 (%23,6)	55 (%100)	p : 0,123
	Pankreatik Nöroendokrin Tümör	4 (%100)	0 (%0)	4 (%100)	
	Solid Pseudopapiller Neoplazm	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
	Pankreas Başı Tümörü	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
	Pankreas Korpus Tümörü	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
Toplam		49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	

Pankreas kanserinin en sık görülen histolojik alt tipi adenokarsinomadır. Adenokarsinoması olan 57 hastanın 31’inde (%54,4) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı; 26’sında (%45,6) ise arttığı saptandı. Pankreatik nöroendokrin tümörü olan 4 hastanın 2’sinde (%50) *EPS8* ekspresyon düzeyi azalırken 2’sinde (%50) artmıştır.

Adenokarsinoması olan 57 hastanın 44’ünde (%77,2) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı; 13’ünde (%22,8) ise arttığı saptandı. Pankreatik nöroendokrin tümörü olan 4 hastanın 4’ünde de (%100) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı saptandı. Solid

pseudopapiller neoplazması olan 1 hastada ise *EPS8* ve *KANK1* ekspresyon düzeylerinin her ikisinin de azaldığı görüldü.

4.6. *EPS8* ve *KANK1* Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Hastaların Klinik Bilgileri ile Karşılaştırılması

Hastaların yaş ortalaması 60 ± 12 (30-90 yaş); kontrol grubunun yaş ortalaması ise 42 ± 12 (20-71 yaş) şeklindedir.

Pankreas kanserli hastalarda *EPS8* ve *KANK1* ekspresyon düzeyleri ile hastaların tanı yaşları; sağkalım durumları; cinsiyetleri; klinik evreleri; tümör çapları; metastaz durumları; cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi tedavi durumları; sigara kullanımları ve diyabet durumları arasındaki ilişki Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 10 ve Tablo 11’de verildi.

Tablo 10. *EPS8* ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik bilgileri arasındaki ilişki.

Özellikler	EPS8 Ekspresyonu			p Değeri
Ekspresyon Düzeyi	Azalmış n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Tanı Yaşı (60 ± 12)				
< 50	9 (%60)	6 (%40)	15 (%100)	p : 0,647
≥ 50	25 (%53,2)	22 (%46,8)	47 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Sağkalım Durumu				
Ölü	23 (%67,6)	11 (%32,4)	34 (%100)	p : 0,027*
Sağ	11 (%39,3)	17 (%60,7)	28 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Cinsiyet				
Kadın	16 (%59,3)	11 (%40,7)	27 (%100)	p : 0,542
Erkek	18 (%51,4)	17 (%30,7)	35 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Klinik Evre				
Evre 1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	

Evre 2	3 (%60)	2 (%40)	5 (%100)	p : 0,158
Evre 3	4 (%30,8)	9 (%69,2)	13 (%100)	
Evre 4	27 (%61,4)	17(%38,6)	44 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Tümör Çapı				
< 2 cm	1 (%33,3)	2 (%66,7)	3 (%100)	p : 0,447
≥ 2 cm	33 (%55,9)	26 (%44,1)	59 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Metastaz Durumu				
Yok	6 (%54,5)	5 (%45,5)	11 (%100)	p : 0,983
Var	28 (%54,9)	23 (%45,1)	51 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Tedavi Yöntemi				
Cerrahi**				p : 0,334
Hayır	20 (%60,6)	13 (%39,4)	33 (%100)	
Evet	14 (%48,3)	15 (%51,7)	29 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Radyoterapi				p : 0,196
Hayır	31 (%57,4)	23 (%42,6)	54 (%100)	
Evet	3 (%37,5)	5 (%62,5)	8 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Kemoterapi				p : 0,295
Hayır	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)	
Evet	32 (%53,3)	28 (%46,7)	60 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Sigara Kullanımı				
Hayır	12 (%52,2)	11 (%47,8)	23 (%100)	p : 0,748
Evet	22 (%56,4)	17 (%43,6)	39 (%100)	
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	
Diyabet Durumu				
Yok	25 (%55,6)	20 (%44,4)	45 (%100)	

Var	9 (%52,9)	8 (%47,1)	17 (%100)	p : 0,855
Toplam n (%)	34 (%54,8)	28 (%45,2)	62 (%100)	

*: p değeri istatistiksel olarak anlamlıdır. **: Kanlar cerrahi operasyondan sonra alınmıştır.

Hastaların tanı yaşları ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 50 yaşın altında tanı almış 15 hastanın 9'unda (%60) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 6'sında (%40) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Tanı yaşı 50 yaş ve üzeri olan 47 hastadan 25'inde (%53,2) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 22'sinde (%46,8) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Hastaların sağkalım durumları ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; ölmüş olan 34 hastanın 23'ünde (%67,6) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 11'inde (%32,4) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi. Sağ olan 28 hastanın 11'inde (%39,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 17'sinde (%60,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların cinsiyetleri ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 27 kadın hastanın 16'sında (%59,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 11'inde (%40,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. 35 erkek hastanın 18'inde (%51,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 17'sinde (%30,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Hastaların klinik evreleri ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; evre 2 pankreas kanserli 5 hastanın 3'ünde (%60) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 2'sinde (%40) ise arttığı belirlendi. Evre 3 pankreas kanserli 13 hastanın 4'ünde (%30,8) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 9'unda (%69,2) arttığı belirlendi. Evre 4 pankreas kanserli 44 hastanın 27'sinde (%61,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 17'sinde (%38,6) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların tümör çapları ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; tümör çapı 2 cm'den küçük olan 3 hastanın 1'inde (%33,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 2'sinde (%66,7) ise arttığı saptandı. Tümör çapı 2 cm ve üzeri olan 59 hastanın 33'ünde (%55,9) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 26'ında (%44,1) ise arttığı saptandı.

Hastaların metastaz durumları ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; metastazı olmayan 11 hastanın 6'sında (%54,5) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 5'inde (%45,5) ise arttığı belirlendi. Metastazı olan 51 hastanın 28'inde (%54,9) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 23'ünde (%45,1) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların tedavi yöntemleri ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; cerrahi operasyon geçirmemiş 33 hastanın 20'sinde (%60,6) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 13'ünde (%39,4) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Cerrahi operasyon geçirmiş 29 hastanın 14'ünde (%48,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 15'inde (%51,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Radyoterapi uygulanmayan 54 hastanın 31'inde (%57,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 23'ünde (%42,6) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Radyoterapi uygulanan 8 hastanın 3'ünde (%37,5) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 5'inde (%62,5) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Kemoterapi uygulanmayan 2 hastanın 2'sinin de ekspresyon düzeylerinin azaldığı saptandı. Kemoterapi uygulanan 60 hastanın 32'sinde (%53,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 28'inde (%46,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Hastaların sigara kullanımı ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; sigara kullanmayan 23 hastanın 12'sinde (%52,2) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 11'inde (%47,8) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi. Sigara kullanan 39 hastanın 22'sinde (%56,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 17'sinde (%43,6) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların diyabet durumları ile *EPS8* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; diyabeti olmayan 45 hastanın 25'inde (%55,6) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 20'sinde (%44,4) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Diyabeti olan 17 hastanın 9'unda (%52,9) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 8'inde (%47,1) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Sonuç olarak; toplamda 62 hastanın 34'ünde (%54,8) *EPS8*'in ekspresyon düzeyi azalırken 28'inde (%45,2) *EPS8*'in ekspresyon düzeyinin arttığı gözlenmiştir. Pankreas kanserli hastaların *EPS8* ekspresyon düzeyleri ile hastaların tanı yaşları ($p = 0,647$); cinsiyetleri ($p = 0,542$); klinik evreleri ($p = 0,158$); tümör çapları ($p = 0,447$); metastaz durumları ($p = 0,983$); cerrahi ($p = 0,334$), radyoterapi ($p = 0,196$) ve kemoterapi ($p =$

0,295) gibi tedavi yöntemleri; sigara kullanımı ($p = 0,748$) ve diyabet durumları ($p = 0,855$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken; hastaların sağkalım durumları ($p = 0,027$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.

Tablo 11. *KANK1* ekspresyon düzeyleri ile hastaların klinik bilgileri arasındaki ilişki.

Özellikler	KANK1 Ekspresyonu			p Değeri
Ekspresyon Düzeyi	Azalmış n (%)	Artmış n (%)	Toplam n (%)	
Tanı Yaşı (60 ± 12)				
< 50	12 (%80)	3 (%20)	15 (%100)	p : 0,916
≥ 50	37 (%78,7)	10 (%21,3)	47 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Sağkalım Durumu				
Ölü	26 (%76,5)	8 (%23,5)	34 (%100)	p : 0,588
Sağ	23 (%82,1)	5 (%17,9)	28 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Cinsiyet				
Kadın	23 (%85,2)	4 (%14,8)	27 (%100)	p : 0,300
Erkek	26 (%74,3)	9 (%25,7)	35 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Klinik Evre				
Evre 1	0 (%0)	0 (%0)	0 (%100)	p : 0,744
Evre 2	3 (%60)	2 (%40)	5 (%100)	
Evre 3	11 (%84,6)	2 (%15,4)	13 (%100)	
Evre 4	35 (%79,5)	9 (%20,5)	44 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Tümör Çapı				
< 2 cm	3 (%100)	0 (%0)	3 (%100)	p : 0,364
≥ 2 cm	46 (%78)	13 (%22)	59 (%100)	

Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Metastaz Durumu				
Yok	8 (% 72,7)	3 (%27,3)	11 (%100)	p : 0,574
Var	41 (%80,4)	10 (%19,6)	51 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Tedavi Yöntemi				
Cerrahi				p : 0,503
Hayır	25 (%75,8)	8 (%24,2)	33(%100)	
Evet	24 (%82,8)	5 (%17,2)	29 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Radyoterapi				p : 0,222
Hayır	44 (%81,5)	10 (%18,5)	54 (%100)	
Evet	5 (%62,5)	3 (%37,5)	8 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Kemoterapi				p : 0,463
Hayır	2 (%100)	0 (%0)	2 (%100)	
Evet	47 (%78,3)	13 (%21,7)	60 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Sigara Kullanımı				
Hayır	20 (%87)	3 (%13)	23 (%100)	p : 0,243
Evet	29 (%74,4)	10 (%25,6)	39 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	
Diyabet Durumu				
Yok	35 (%77,8)	10 (%22,2)	45 (%100)	p : 0,695
Var	14 (%82,4)	3 (%17,6)	17 (%100)	
Toplam n (%)	49 (%79)	13 (%21)	62 (%100)	

Hastaların tanı yaşları ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 50 yaşın altında tanı almış 15 hastanın 12'sinde (%80) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 3'ünde (%20) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Tanı yaşı 50

yaş ve üzeri olan 47 hastadan 37'sinde (%78,7) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 10'unda (%21,3) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Hastaların sağkalım durumları ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; ölmüş olan 34 hastanın 26'sında (%76,5) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 8'inde (%23,5) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi. Sağ olan 28 hastanın 23'ünde (%82,1) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 5'inde (%17,9) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların cinsiyetleri ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; 27 kadın hastanın 23'ünde (%85,2) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 4'ünde (%14,8) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. 35 erkek hastanın 26'sında (%74,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 9'unda (%25,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Hastaların klinik evreleri ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; evre 2 pankreas kanserli 5 hastanın 3'ünde (%60) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 2'sinde (%40) ise arttığı belirlendi. Evre 3 pankreas kanserli 13 hastanın 11'inde (%84,6) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 2'sinde (%15,4) arttığı belirlendi. Evre 4 pankreas kanserli 44 hastanın 35'inde (%79,5) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 9'unda (%20,5) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların tümör çapları ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; tümör çapı 2 cm'den küçük olan 3 hastanın 3'ünde de ekspresyon düzeyinin azaldığı saptandı. Tümör çapı 2 cm ve üzeri olan 59 hastanın 46'sında (%78) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 13'ünde (%22) ise arttığı saptandı.

Hastaların metastaz durumları ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; metastazı olmayan 11 hastanın 8'inde (%72,7) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 3'ünde (%27,3) ise arttığı belirlendi. Metastazı olan 51 hastanın 41'inde (%80,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 10'unda (%19,6) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların tedavi yöntemleri ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; cerrahi operasyon geçirmemiş 33 hastanın 25'inde (%75,8) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 8'inde (%24,2) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Cerrahi operasyon geçirmiş 29 hastanın 24'ünde (%82,8) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 5'inde

(%17,2) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Radyoterapi uygulanmayan 54 hastanın 44'ünde (%81,5) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 10'unda (%18,5) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Radyoterapi uygulanan 8 hastanın 5'inde (%62,5) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 3'ünde (%37,5) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Kemoterapi uygulanmayan 2 hastanın 2'sinin de ekspresyon düzeylerinin azaldığı saptandı. Kemoterapi uygulanan 60 hastanın 47'sinde (%78,3) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 13'ünde (%21,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Hastaların sigara kullanımı ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; sigara kullanmayan 23 hastanın 20'sinde (%87) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 3'ünde (%13) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi. Sigara kullanan 39 hastanın 29'unda (%74,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 10'unda (%25,6) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Hastaların diyabet durumları ile *KANK1* ekspresyon düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; diyabeti olmayan 45 hastanın 35'inde (%77,8) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 10'unda (%22,2) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Diyabeti olan 17 hastanın 14'ünde (%82,4) ekspresyon düzeyinin azaldığı, 3'ünde (%17,6) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Sonuç olarak; toplamda 62 hastanın 49'unda (%79) *KANK1* 'in ekspresyon düzeyi azalırken 13'ünde (%21) *KANK1* 'in ekspresyon düzeyi arttığı gözlenmiştir. Pankreas kanserli hastaların *KANK1* ekspresyon düzeyleri ile hastaların tanı yaşları ($p = 0,916$); sağkalım durumlar ($p = 0,588$); cinsiyetleri ($p = 0,300$); klinik evreleri ($p = 0,744$); tümör çapları ($p = 0,364$); metastaz durumları ($p = 0,574$); cerrahi ($p = 0,503$), radyoterapi ($p = 0,222$) ve kemoterapi ($p=0,463$) gibi tedavi yöntemleri; sigara kullanımı ($p = 0,243$) ve diyabet durumları ($p = 0,695$) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

4.7. *EPS8* ve *KANK1* Genlerinin Ekspresyon Düzeylerinin Hastaların Ailelerindeki Kanser Öyküsüne Göre Değerlendirilmesi

Pankreas kanserli hastaların pedigree analizlerine göre, bu hastaların ailelerinde en sık görülen kanserler arasında pankreas kanseri, meme kanseri ve prostat kanseri gibi kanserlerin daha sık rastlandığı dikkat çekmektedir. Pedigree analizinde bu kanserler dışında görülen diğer kanserler arasında; akciğer kanseri, beyin tümörü, deri kanseri,

lenfoma, mide kanseri, kolon kanseri, özofagus kanseri, larenks kanseri, böbrek tümörü, rahim kanseri, lösemi ve over kanseri bulunmaktadır.

Pankreas kanserli hastalarda *EPS8* ve *KANK1* ekspresyon düzeyleri ile hastaların ailelerindeki kanser öyküsü arasındaki ilişki Mann-Whitney U Testi ile değerlendirildi ve sonuçlar Tablo 12 ve Tablo 13'te verildi.

Tablo 12. *EPS8* ekspresyon düzeyinin hastaların ailelerindeki kanser öyküsü ile ilişkisi.

		<i>EPS8</i>		Toplam	p Değeri
		Azalmış	Artmış		
Ailede Kanser Öyküsü	Pankreas Kanseri	3 (%50)	3 (%50)	6 (%100)	p : 0,804
	Prostat Kanseri	2 (%66,7)	1 (%33,3)	3 (%100)	p : 0,676
	Meme Kanseri	5 (%83,3)	1 (%16,7)	6 (%100)	p : 0,143
	Diğer Tümörler	12 (%48)	13 (%52)	25 (%100)	p : 0,378
Toplam		22 (%55)	18 (%45)	40 (%100)	

Ailesinde pankreas kanseri görülen 6 pankreas kanseri hastasının 3'ünde (%50) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 3'ünde (%50) ise arttığı saptandı.

Ailesinde prostat kanseri görülen 3 pankreas kanseri hastasının 2'sinde (%66,7) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 1'inde (%33,3) ise arttığı belirlendi.

Ailesinde meme kanseri görülen 6 pankreas kanseri hastasının 5'inde (%83,3) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 1'inde (%16,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Ailesinde diğer tümörler görülen 25 pankreas kanseri hastasının 2'sinde (%48) *EPS8* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 13'ünde (%52) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Sonuç olarak; 40 pankreas kanserli hastanın 22'sinde (%55) *EPS8* ekspresyon düzeyi azalırken 18'inde (%45) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Geri kalan 22 pankreas kanseri hastasının ailelerinde kanser öyküsü bulunmamaktadır.

Aile öyküsünde pankreas kanseri (p = 0,804), prostat kanseri (p = 0,676), meme kanseri (p = 0,143) ve diğer tümörler (p = 0,378) olan pankreas kanserli hastalar ile *EPS8* ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Tablo 13. *KANK1* ekspresyon düzeyinin hastaların ailelerindeki kanser öyküsü ile ilişkisi.

		<i>KANK1</i>		Toplam	p Değeri
		Azalmış	Artmış		
Ailede Kanser Öyküsü	Pankreas Kanseri	6 (%100)	0 (%0)	6 (%100)	p : 0,188
	Prostat Kanseri	1 (%33,3)	2 (%66,7)	3 (%100)	p : 0,048*
	Meme Kanseri	5 (%83,3)	1 (%16,7)	6 (%100)	p : 0,787
	Diğer Tümörler	21 (%84)	4 (%16)	25 (%100)	p : 0,433
Toplam		33 (%82,5)	7 (%17,5)	40 (%100)	

*: p değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Ailesinde pankreas kanseri görülen 6 pankreas kanseri hastasının 6'sında da *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı saptandı.

Ailesinde prostat kanseri görülen 3 pankreas kanseri hastasının 1'inde (%33,3) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 2'sinde (%66,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Ailesinde meme kanseri görülen 6 pankreas kanseri hastasının 5'inde (%83,3) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 1'inde (%16,7) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı.

Ailesinde diğer tümörler görülen 25 pankreas kanseri hastasının 21'inde (%84) *KANK1* ekspresyon düzeyinin azaldığı, 4'ünde (%16) ise ekspresyon düzeyinin arttığı belirlendi.

Sonuç olarak; 40 pankreas kanserli hastanın 33'ünde (%82,5) *KANK1* ekspresyon düzeyi azalırken 7'sinde (%17,5) ise ekspresyon düzeyinin arttığı saptandı. Geri kalan 22 pankreas kanseri hastasının ailelerinde kanser öyküsü bulunmamaktadır.

Aile öyküsünde pankreas kanseri (p = 0,188), meme kanseri (p = 0,787) ve diğer tümörler (p = 0,433) olan pankreas kanserli hastalar ile *KANK1* ekspresyon düzeyi arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ancak aile öyküsünde prostat kanseri (p = 0,048) olan pankreas kanserli hastalar ile *KANK1* ekspresyon düzeyi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

4.8. Sağkalım Analizi

Tez çalışmasında incelenen pankreas kanserli hastaların ortalama sağkalım süresi $17,8 \pm 27,4$ ay; minimum sağkalım süresi 1 ay, maksimum sağkalım süresi 133 aydır, incelenen 62 hastadan 34'ünün (%54,8) hayatını kaybettiği, 28'inin (%45,2) tanıdan sonra hayatta kaldığı tespit edilmiştir.

Araştırılan *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin sağkalım süresini etkileyen değişkenler olup olmadığını incelemek amacıyla Kaplan-Meier analizi gerçekleştirildi. Bu iki genin ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo 14, Tablo 15, Tablo 16, Tablo 17; Şekil 4-7, Şekil 4-8).

Tablo 14. *EPS8* için ortalama ve medyan sağkalım süreleri.

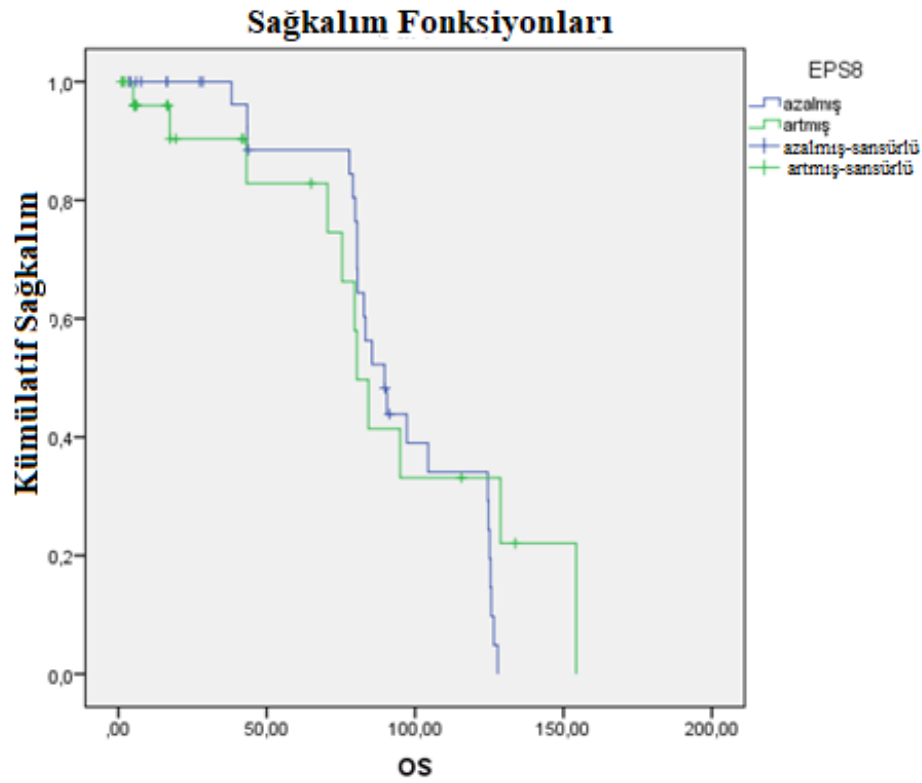
Ortalama ve Medyan Sağkalım Süreleri								
<i>EPS8</i>	Ortalama ^a				Medyan			
	Tahmin	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Tahmin	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt Sınır	Üst Sınır			Alt Sınır	Üst Sınır
Azalmış	94,444	5,526	83,613	105,274	89,700	5,897	78,143	101,257
Artmış	92,928	12,063	69,285	116,572	80,4	3,921	72,714	88,086
Tümü	93,249	5,443	82,580	103,917	85,533	4,653	76,413	94,653

a. Tahmin; sansürlenirse, en büyük sağkalım süresiyle sınırlıdır.

Tablo 15. *EPS8* ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon.

Genel Karşılaştırma			
	χ^2	df	p Değeri
Mantel-Cox Testi (Log Rank Testi)	0,782	1	0,488
Farklı <i>EPS8</i> düzeyleri için sağkalım dağılımlarının eşitliği testi			

Tablo 15'te görüldüğü üzere $p = 0,488$ olduğundan ($p > 0,005$) sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.



Şekil 4-7: EPS8 ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon grafiği.

Tablo 16. KANK1 için ortalama ve medyan sağkalım süreleri.

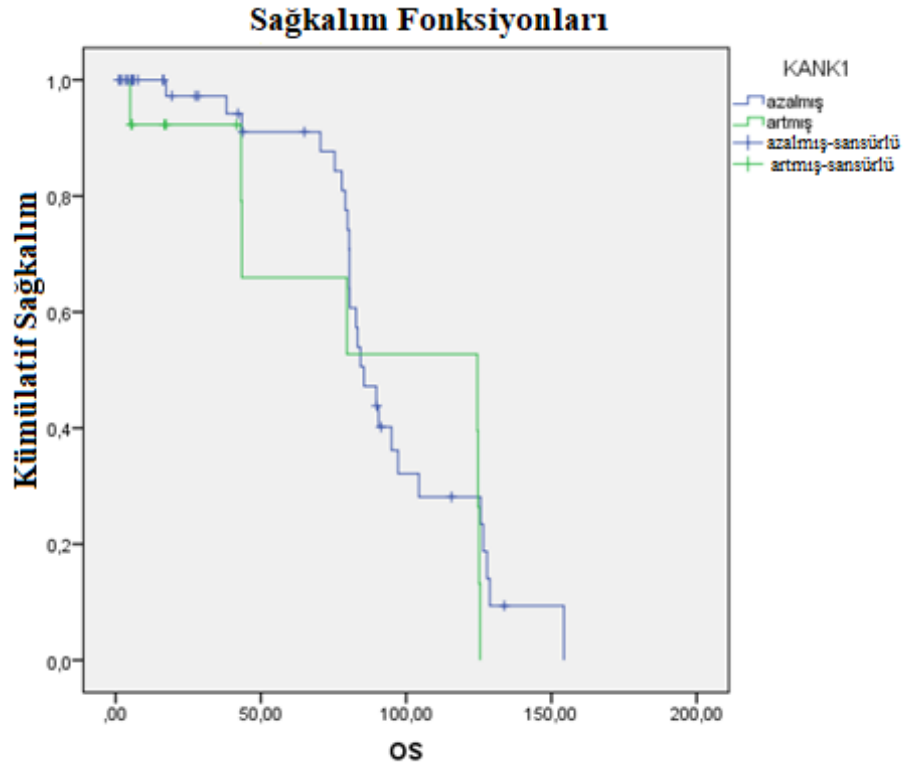
Ortalama ve Medyan Sağkalım Süreleri								
KANK1	Ortalama ^a				Medyan			
	Tahmini	Standart	%95 Güven Aralığı		Tahmini	Standart	%95 Güven Aralığı	
	n	Hata	Alt Sınır	Üst Sınır		Hata	Alt Sınır	Üst Sınır
Azalmış	94,664	5,863	83,173	106,155	85,533	4,689	76,342	94,724
Artmış	88,218	15,261	58,305	118,130	124,500	53,978	18,702	230,298
Tümü	93,249	5,443	82,580	103,917	85,533	4,653	76,413	94,653

a. Tahmin; sansürlenirse, en büyük sağkalım süresiyle sınırlıdır.

Tablo 17. KANK1 ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon.

Genel Karşılaştırma			
	χ^2	df	p Değeri
Mantel-Cox Testi (Log Rank Testi)	0,802	1	0,371
Farklı KANK1 düzeyleri için sağkalım dağılımlarının eşitliği testi.			

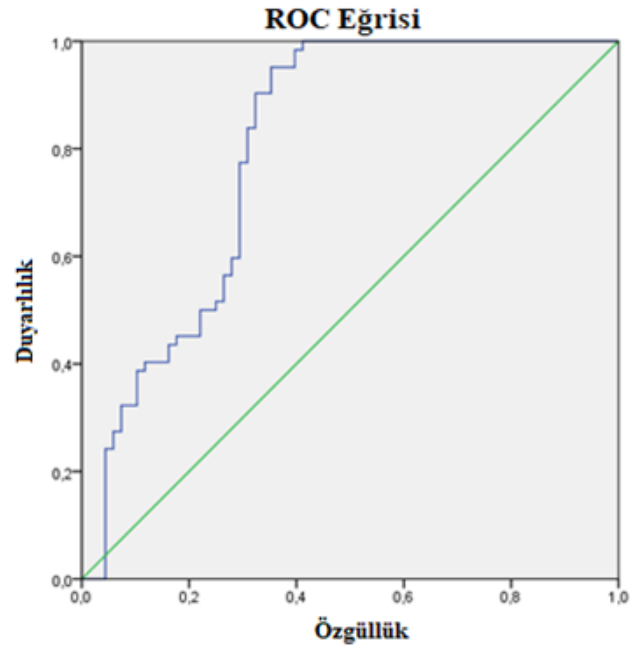
Tablo 17’de görüldüğü üzere $p = 0,371$ olduğundan ($p > 0,005$) sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.



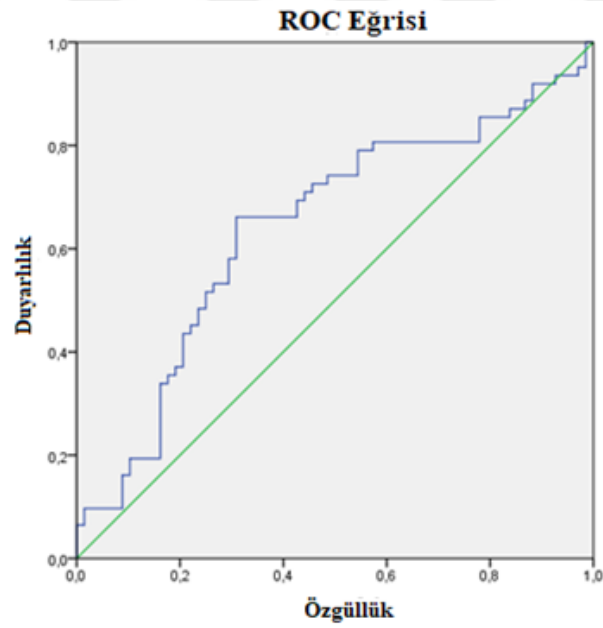
Şekil 4-8: *KANK1* ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasındaki korelasyon grafiği.

4.9. ROC Analizi

Pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunu ayırt edebilme gücünü, diğer bir deyişle incelenen *EPS8* ve *KANK1* genlerinin aday biyomarker olarak tanısal performanslarını gösterebilmek amacıyla ROC analizi gerçekleştirildi (Şekil 4-9, Şekil 4-10).



Şekil 4-9: *EPS8* için pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılmasını gösteren ROC eğrisi.



Şekil 4-10: *KANK1* için pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılmasını gösteren ROC eğrisi.

Tablo 18. Pankreas kanserli hasta ve sağlıklı kontrol grubunun ayrılmasında genlerin ROC-AUC değerleri.

GENLER	ROC-AUC	%95 CI	P Değeri
<i>EPS8</i>	0,801	0,723-0,879	0,000
<i>KANK1</i>	0,642	0,544-0,739	0,005

Tablo 18’de Şekil 4-9 ve Şekil 4-10’da verilen her bir gen için belirlenen ROC-AUC değerleri ve %95 CI (Güven Aralığı) sonuçları yer almaktadır. ROC eğrisi ne kadar dik ve altında kalan alan ne kadar büyükse, yani 1’e ne kadar yakınsa istatistiksel olarak o kadar anlamlıdır; tanısal güç (hasta ve sağlıklıyı ayırt etme gücü) o kadar kuvvetlidir. Bu sonuçlara göre pankreas kanserli hastaların tanısında *EPS8* ve *KANK1* genlerinin tanısal gücü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$).

EPS8’in pozitiflik sınır değeri 3,74’tür. Yani örneklerin ekspresyon düzeyleri $\leq 3,74$ ise tanısal olarak pozitifdir ve kişi hasta kabul edilir. *KANK1*’in pozitiflik sınır değeri 4,15’tir. Yani örneklerin ekspresyon düzeyleri $\geq 4,15$ ise tanısal olarak pozitifdir ve kişi hasta kabul edilir.

5. TARTIŞMA

GLOBOCAN 2020 verilerine göre pankreas kanseri dünyada her yaştan kadın ve erkekte görülen bir kanser türüdür. Pankreas kanseri insidansı kadın ve erkeklerde ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde pankreas kanseri kadın ve erkeklerde sırasıyla 9. ve 10. sırada yer almaktadır. Ülkemizde ise kadınlarda 8. sırada; erkeklerde 6. sırada görülen bir kanser türüdür. Mortalite oranı da ülkeden ülkeye ve cinsiyete bağlı olarak farklılık göstermektedir. Ülkemizde pankreas kanserinden ölümler her iki cinsiyette de 5. sırada yer almaktadır. Pankreas kanseri genlerin ve çevrenin ortak etkisi ya da bunlardan bağımsız olarak gelişebilen bir hastalıktır [136]. Pankreas kanseri genel olarak 3 şekilde ortaya çıkmaktadır: Vakaların %90'ında görülen sporadik pankreas kanseri, vakaların %7'si ile ilişkilendirilen ailesel pankreas kanseri, %3'ü ise kalıtsal kanser sendromlarıyla ilişkili olarak gözlenmektedir [137].

Literatür incelendiğinde pankreas karsinogenezinde etkili yolların henüz tam olarak belirlenemediği görülmüştür. Tümör heterojenitesinden dolayı tedaviler etkili olmamakta, hastalık erken evrede semptom vermediğinden tanılar geç ve geri dönüşü olmayan evrelerde yapılmakta ve agresif doğası nedeniyle hastalar tanı aldıktan sonra kısa bir süre içerisinde kaybedilmektedir. Pankreas kanseri en agresif kanserlerden biridir, teşhis edildiğinde hastalık ileri evrededir bu nedenle, erken evrede tanı koyulduğunda sağkalım süresinin uzaması sağlanabilir. Ayrıca pankreas kanserinde tedavi alternatifleri de son derece azdır. Karsinogenez sürecinde etkili olan genlerin belirlenmesi ve etkili yolların aydınlatılmasıyla yeni tedavilerin geliştirilebileceği, tümör markerlarının belirlenmesiyle önleyici tedavilerin geliştirilebileceği ve erken teşhisin mümkün hale gelmesi ile uzun süreli sağkalım sağlanabileceği düşünülmektedir.

KANK1, farklı dokulardaki normal hücrelerde yaygın olarak eksprese edilirken; akciğer kanseri, mide kanseri, malign periferik sinir kılıfı tümörleri, glioma, renal hücreli karsinoma, mesane kanseri, hepatosellüler karsinom ve pankreas karsinomu gibi birçok tümör dokusunda veya buna karşılık gelen tümör hücrelerinde düşük ekspresyon göstermektedir [134]. Pu ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladıkları çalışmada, akciğer adenokarsinomlarında *KANK1*'in hipermetile olduğu ve buna bağlı olarak *KANK1* ekspresyonunun düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir [130]. Bir akciğer kanser hücre hattı olan A549 hücrelerinde *KANK1*'in susturulması sonucu paclitaxel duyarlılığında

istatistiksel olarak anlamlı bir artış gösterilmiştir [130]. Ayrıca, *KANK1* ekspresyonundaki azalmanın, yine bu hücrelerde apoptozu düşürdüğü ve anti-onkogenik olarak etki ettiği belirlenmiştir [130]. Son zamanlarda, hem *in vivo* hem de *in vitro* koşullarda *KANK1* geninin aşırı ekspresyonunun akciğer kanseri gelişimini engelleyebildiği ve mekanizmasının hücre apoptozu, tümör invazyonu ve metastazı ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir [130]. Li ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada, *KANK1*'in osteosarkoma dokularında malign olmayan dokulara göre daha düşük seviyelerde eksprese edildiğini bildirmişlerdir [131]. Ayrıca bu hasta grubunda yüksek *KANK1* seviyesi, osteosarkomlu hastalarda uzun süreli metastazsız sağkalım ve genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir [131]. *KANK1*'in susturulmasının osteosarkom hücre proliferasyonunu arttırdığı, *KANK1*'in aşırı ekspresyonunun osteosarkom hücre büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir [131]. Kariri ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada ise, meme kanserinde yüksek *KANK1* mRNA ekspresyonunun, düşük *KANK1* mRNA ekspresyonuna göre iyi prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır [132]. Ayrıca, normal meme epitel hücrelerine göre invaziv meme kanseri hücrelerinin daha düşük *KANK1* ekspresyonuna sahip olduğu gösterilmiştir [132]. *KANK1*'in azalmış ekspresyonunun farklı kanser türlerinde metastazı kolaylaştırdığı da bildirilmiştir [132]. Zhu ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada, FNMTC yatkınlığı için aday olan ve SNP mutasyonu saptanan genlerden biri olan *KANK1*'i incelemiştir [133]. *KANK1*'in tiroid kanseri hücrelerinin invazyonunu arttırarak FNMTC gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [133]. Fan ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada, OSCC dokusunda *KANK1* ekspresyon düzeyinin normal dokudakinden daha düşük olduğu ve düşük ekspresyonunun, *KANK1* geninin promotör bölgesindeki metilasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu aşırı metilasyona bağlı düşük ekspresyonun OSCC'li hastalarda kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [134]. Bunun aksine, *KANK1*'in aşırı ekspresyon gösterdiği durumlarda OSCC hücrelerinin proliferatif yeteneğinin ve mitokondriyal transmembran potansiyelinin azaldığı, apoptotik hücrelerin yüzdesinin arttığı bildirilmiştir [134]. Allen ve arkadaşlarının Eylül 2021'de yayınladıkları çalışmada, pankreatik duktal adenokarsinomunda *NTRK-KANK1* gen füzyonu varlığını bildirmiştir [135]. Nörotrofik tirozin reseptör kinaz (*NTRK*) gen füzyonları, günümüzde kanser tedavisi için biyolojik belirteç olarak kullanılmaktadır ve 25'in üzerinde farklı kanser türünde bu moleküle rastlandığı bildirilmiştir [135]. *NTRK* füzyonları nadirdir; bununla birlikte, bu füzyonları hedefleyen yeni terapötik seçenekleri

bulmak hayati önem taşımaktadır [135]. Pankreas kanser tedavisinde de tedavi seçenekleri kısıtlıdır. Bu nedenle *KANK1* füzyonlarının saptanmasının ve bu füzyonların periferik kandan tespitinin tedavi seçiminde ve tedavi takibinde son derece değerli olduğu düşünülmektedir.

Welsch ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları çalışmada, EPS8 proteininin pankreas kanserinde önemli düzeyde arttığı ve protein düzeyinin pankreas kanserli hatalardan alınan metastaz dokusundan üretilen hücre hatlarında primer tümörlerden elde edilenlere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [128]. *EPS8*'in susturulmasının aktin hücre iskeletinde belirgin morfolojik değişikliklere neden olduğu ve dolayısıyla EPS8 proteininin aktin filamenti dinamikleri ve hücre etkileşimleri için gerekli olduğu belirlenmiştir [128]. Fukuhisa ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada, EPS8 proteininin immunohistokimyasal olarak pankreas kanser lezyonlarında daha güçlü bir şekilde eksprese edildiği, normal pankreas hücrelerinde ise ekspresyonunun zayıf olduğu gösterilmiştir [6]. Ayrıca aynı çalışmada *EPS8*'in yüksek ekspresyonunun pankreas kanserinin kötü prognozuyla ilişkili olduğu saptanmıştır [6]. Deneyde kullanılan hücre hatlarında *EPS8*'in susturulmasının hücre proliferasyonunu etkilemediğini, ancak kanser hücresi göçünü ve invazyon kabiliyetini önemli ölçüde inhibe ettiği bildirilmiştir [6].

Yapılan literatür taramasında *KANK1*'in renal hücreli karsinoma, osteosarkoma, invaziv meme kanseri ve OSCC'de tümör supresör gen görevi gördüğü; ancak FNMTTC'de patojenik bir gen olarak tiroid kanseri gelişimde rol oynadığı saptanmıştır. Bu bağlamda, tez çalışmasında saptanan pankreas kanserli hastaların periferik kanındaki düşük *KANK1* ekspresyonu bu genin pankreas kanserinde de bir tümör supresör gen görevi gördüğünü düşündürmektedir. Literatürde belirtildiği gibi *EPS8* geninin ekspresyon düzeyi tez çalışmasında da pankreas kanserli hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu da *EPS8*'in onkogen olduğunu ve bu geni hedefleyen terapötik ajanların araştırılarak etkili tedavi stratejilerinin geliştirilebileceğini düşündürmektedir.

Literatürde *KANK1* ve *EPS8* genlerinin, pankreas kanseri hücre hatlarında ve pankreas kanserli hastaların tümör dokularında araştırıldığı görülürken, ilgili molekülün periferik kanda ise hiç incelenmediği, prognostik ve diyagnostik özelliklerinin de araştırılmadığı tespit edilmiştir. Bu bağlamda şuna kadar gerek *KANK1* gerekse *EPS8* için primer tümör dokusu ve hücre hatlarında yapılan çalışma sonuçları ile pankreas

kanserli hastaların periferik kanlarında araştırılan *KANK1* ve *EPS8* ekspresyon düzeyi paralel bulgular göstermiştir. Bir başka deyişle biyopsi alınması son derece zor olan pankreas kanserli hastaların periferik kanında her iki protein de doku ile benzer şekilde artmış ve azalmıştır. Literatürde pankreas kanserli hastaların primer doku ve hücre hatlarında yapılan çalışmalarda hastalığın progresyonu ile ilgili korelasyon gösterilirken genel sağkalım ile ilgili olarak bir bilgiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin pankreas kanserinde genel sağkalım süresini etkileyen değişkenler olup olmadıklarını incelemek amacıyla yapılan sağkalım analizinde, bu iki genin ekspresyon düzeyleri ile sağkalım süreleri arasında bir korelasyon olmadığı ilk olarak tarafımızca gösterilmiştir.

Çalışmada, 62 pankreas kanserli hasta ve 68 sağlıklı kontrolün periferik kanında *EPS8* ekspresyon düzeyinin kontrol grubuna oranla hastalarda 1,62 kat arttığı; *KANK1* ekspresyon düzeyinin ise kontrol grubuna oranla hastalarda 2,88 kat arttığı bulunmuş ve sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p < 0,05$) gösterilmiştir. ROC analizi sonucunda bu iki genin %95 CI ile istatistiksel olarak anlamlı biyomarkerlar olduğu kanıtlanmıştır ($P_{EPS8} = 0,000$; $P_{KANK1} = 0,005$). Bu, genlerin ekspresyon düzeylerinin, hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının periferik kanlarında anlamlı derecede farklı olduğunu ve pankreas kanserinin erken teşhisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. *EPS8*'in pozitiflik sınır değeri 3,74'tür. Pankreas kanseri olup olmadığı belirlenecek kişinin *EPS8* ekspresyon düzeyi 3,74'e eşit ve bu değerden küçük ise tanısız olarak pozitif olduğu ve kişinin hasta olarak; ekspresyon düzeyi bu değerden yüksek ise kişinin sağlıklı olarak kabul edilebileceği gösterilmiştir. *KANK1*'in pozitiflik sınır değeri 4,15'tir. Pankreas kanseri olup olmadığı belirlenecek kişinin *KANK1* ekspresyon düzeyi 4,15'e eşit ve bu değerden büyük ise tanısız olarak pozitif olduğu ve kişinin hasta olarak; ekspresyon düzeyi bu değer altındaysa kişinin sağlıklı olarak kabul edilebileceği saptanmıştır.

Çalışmamızda *KANK1* ve *EPS8* ekspresyon düzeyleri pankreas kanserli hastalarda sağlıklı kontrollere göre farklılık göstermekte ve istatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuçlar literatürde doku ve hücre hatlarında yapılan çalışmalar ile uyumludur. Bu çalışma gerek *EPS8* gerekse *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeylerinin hasta ve sağlıklı kontrollerin periferik kan dolaşımında araştırıldığı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılığın bulunduğu ilk çalışmadır.

Sonuç olarak; *EPS8* ve *KANK1* genlerinin pankreas kanseri için non-invaziv biyomarker özelliği taşıdığına gösterildiği bu çalışmanın en zayıf yanı pankreasın selim hastalıkları ile pankreatitte, söz konusu genlerin ekspresyon düzeylerinin gösterilememiş olmasıdır. Söz konusu genlerin tümör dokusunda gösterilmesiyle diyagnostik, tedavi sırasında belirli aralıklarla ölçülmesiyle prognostik yararının belirlenmesi için gelecekte ilave çalışmalarla araştırılmasının söz konusu moleküllerin değerini arttıracakını düşündürmektedir.



KAYNAKLAR

1. Wolfgang CL. Herman JM. Laheru DA. Klein AP. Erdek MA. Fishman EK. Hruban RH. Recent Progress in Pancreatic Cancer. CA Cancer J Clin. 2013 September ; 63(5): 318–348. doi:10.3322/caac.21190.
2. Ilic M. Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol 2016 November 28; 22(44): 9694-9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
3. Rishi A. Goggins M. Wood LD. Hruban RH. Pathological and Molecular Evaluation of Pancreatic Neoplasms. Semin Oncol. 2015 February ; 42(1): 28–39. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.12.004.
4. Felsenstein M. Hruban RH. Wood LD. New developments in the molecular mechanisms of pancreatic tumorigenesis. Adv Anat Pathol. 2018 March ; 25(2): 131–142. doi:10.1097/PAP.000000000000172.
5. Demirkol Canlı S., Dedeoğlu E., Akbar M. W., Küçükkaraduman B., İşbilen M., Erdoğan Ö. Ş., Erciyas Kılıç S., Yazıcı H., Vural B., Güre A. O. A novel 20-gene prognostic score in pancreatic adenocarcinoma. PLoS ONE 2020; 15(4):e0231835. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231835>.
6. Fukuhisa H., Seki N., Idichi T., Kurahara H., Yamada Y., Toda H., Kita Y., Kawasaki Y., Tanoue K., Mataka Y., Maemura K., Natsugoe S. Gene regulation by antitumor miR-130b-5p in pancreatic ductal adenocarcinoma: the clinical significance of oncogenic EPS8. Journal of Human Genetics. 2019. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0584-6>.
7. Standring S. ed. (2016). *Gray's anatomy : the anatomical basis of clinical practice* (41st ed.). Philadelphia. pp. 1179–89.
8. Yıldırım M. *Sağlık Yüksekokulları İçin Resimli İnsan Anatomisi*. 4. Baskı. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri, Eylül 2017. syf. 92.
9. MEGEP (MESLEKİ EĞİTİM VE ÖĞRETİM SİSTEMİNİN GÜÇLENDİRİLMESİ PROJESİ) *ANATOMİ VE FİZYOLOJİ*. Ankara 2012. syf. 39-40.
10. Tarhan ÖR. (2021) Pankreas Anatomisi, Embriyolojisi, Gelişimi. Erişim adresi: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-anatomisi-embriyolojisi-gelisimi/>. 21.05.2021'de erişildi.
11. Wheater's Histology 2013, pp. 287-291.
12. Gudipaty L. Rickels MR. (2015). Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. Pancreapedia: Exocrine Pancreas Knowledge Base, DOI: 10.3998/panc.2015.35.
13. Pankreas. (18 Şubat 2021). Erişim adresi: <https://www.tipacilar.com/pankreas/>. 21.05.2021'de erişildi.
14. Wheater's Histology 2013, pp. 332-333.
15. Sadley, TW (2019). Langman's medical embryology (14th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer. pp. 244–245.
16. Kanth R. Roy PK. Al Samman M. Patti MG. (2019-11-21). "Pancreatic Divisum: Pathophysiology". emedicine.medscape.com. Medscape.

17. Noh TH. Lee SE. Park JM. (February 2012). "Laparoscopic treatment of annular pancreas in adults: report of a case". Korean Journal of Hepato-biliary-pancreatic Surgery. 16 (1): 43–5. doi:10.14701/kjhbps.2012.16.1.43.
18. "The human proteome in pancreas – The Human Protein Atlas". www.proteinatlas.org. Retrieved 2017-09-25. 21.05.2021’de erişildi.
19. Uhlén M. Fagerberg L. Hallström BM. Lindskog C. Oksvold P. Mardinoglu A. et al. (January 2015). "Proteomics. Tissue-based map of the human proteome". Science. 347 (6220): 1260419. doi:10.1126/science.1260419.
20. Danielsson A. Pontén F. Fagerberg L. Hallström BM. Schwenk JM. Uhlén M. et al. (2014-12-29). "The human pancreas proteome defined by transcriptomics and antibody-based profiling". PLOS ONE. 9 (12): e115421. Bibcode:2014PLoSO...9k5421D. doi:10.1371/journal.pone.0115421.
21. Tarhan ÖR. (2021) Pankreas Fizyolojisi ve Histolojisi. Erişim adresi: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/pankreas/pankreas-fizyolojisi-histolojisi/>. 21.05.2021’de erişildi.
22. Sevinç MM. (2006-İstanbul) Akut Pankreatit Tanısında Üriner Tripsinojen-2 Kalitatif Ölçümünün Değeri (Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi). Erişim adresi: http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/tez/pdf/genel_cerrahi/dr_mert_mahsuni_sevinc.pdf. 22.05.2021’de erişildi.
23. Yazıhan N. Akçıl İE. Ekzokrin Pankreas Fizyolojisi ve Fizyopatolojisi. Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fizyopatoloji Bilim Dalı, Ankara. Erişim adresi: https://acikders.ankara.edu.tr/pluginfile.php/4045/mod_resource/content/0/NYAZIHANEkzokrin%20pankreas%20fizyolojisi%20ve%20fizyopatolojisi.pdf. 22.05.2021’de erişildi.
24. Kasapoğlu P. (2010-İstanbul) Ekzojen Adacık Amiloid Polipeptid Enjeksiyonun, Nondiabetik, STZ Diabetli ve Adacık Transplantasyonlu Sıçanlarda Sitokin Parametreleri Üzerine Etkinliğinin Değerlendirilmesi (Yüksek Lisans Tezi). Erişim adresi: <http://nek.istanbul.edu.tr:4444/ekos/TEZ/46644.pdf>. 22.05.2021’de erişildi.
25. Widmaier EP. Raff H. Strang KT. (2010) *Vander İnsan Fizyolojisi* (10. Baskı) (Çev. Demirgören S.). İzmir Güven Kitabevi. syf. 620-624.
26. Uslu A. Pankreas Bezi ve Hormonları [PowerPoint Slaytı]. Erişim adresi: <http://avesis.istanbul.edu.tr>. 22.05.2021’de erişildi.
27. Pankreas Hastalıkları Nelerdir? Belirtileri ve Tedavi Yolları. Erişim adresi: <https://www.medicana.com.tr/saglik-rehberi-detay/12178/pankreas-hastaliklari-nelerdir-belirtileri-ve-tedavi-yollari#:~:text=Pankreas%20hastal%C4%B1klar%C4%B1%2C%20pankreastaki%20sorunun%20ne,pankreas%20kanseri%2C%20pankreas%20hastal%C4%B1klar%C4%B1n%C4%B1n%20%C3%A7e%C5%9Fitlerindendir>. 23.05.2021’de erişildi.
28. Pancreas. Erişim adresi: https://en.wikipedia.org/wiki/Pancreas#cite_note-11. 08.05.2021’de erişildi.
29. Davidson's 2018, p. 837-844.
30. Tierney LM. McPhee SJ. Papadakis MA. (2002). Current medical Diagnosis & Treatment. International edition. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill. ss. 1203-1215.

31. Rother KI. (2007). "Diabetes Treatment — Bridging the Divide". *N Engl J Med.* 356 (15). ss. 1499-1501. doi:10.1056/NEJMp078030. PMID 17429082.
32. Barrett KE. (2019). "Hypoglycaemia & Diabetes Mellitus in Humans". *Ganong's review of medical physiology.* Barman SM. Brooks HL. Yuan JX-J. (26th ed.). New York. pp. 440–441. ISBN 9781260122404.
33. Diyabet. Erişim adresi: <https://tr.wikipedia.org/wiki/Diyabet>. 23.05.2021’de erişildi.
34. Davidson's 2018, p. 745-751.
35. PANKREAS KİSTLERİ. Erişim adresi: <https://www.pankreascerrahisi.com/kopyasi-1st-project>. 29.05.2021’de erişildi.
36. American Cancer Society. Cancer Fact and Figures 2014. Accessed 16 Dec 2014. Available: <http://www.cancer.org/research/cancerfactsfigures/cancerfactsfigures/cancer-facts-figures-2014>. 2014.
37. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10–29. doi:10.3322/caac.20138.
38. Schottenfeld D., Fraumeni Jr. JF. (Ed.) (2006). *Cancer Epidemiology and Prevention.* 3rd Edition. Cancer of Pancreas. pp. 721-753. Oxford University Press, New York.
39. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Accessed 2016-03-04. Available from: URL: <http://globocan.iarc.fr>.
40. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386 [PMID: 25220842 DOI: 10.1002/ijc.29210].
41. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2016. Available from: URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2013/.
42. Wolfgang CL., Herman JM., Laheru DA., Klein AP., Erdek MA., Fishman EK., Hruban RH. Recent Progress in Pancreatic Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2013 September ; 63(5): 318–348. doi:10.3322/caac.21190.
43. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, Bécouarn Y, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011; 364(19):1817–25. doi: 10.1056/NEJMoa1011923 PMID: 21561347.
44. Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, Ychou M, Bouché O, Guimbaud R, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: Results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(1):23–9. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4869 PMID: 23213101.
45. Hruban, RH.; Pitman, MB.; Klimstra, DS. Atlas of tumor pathology. Vol Fourth Series, Fascicle 6. Washington, DC: American Registry of Pathology and Armed Forces Institute of Pathology; 2007. Tumors of the pancreas.

46. Voong KR, Davison J, Pawlik TM, et al. Resected pancreatic adenosquamous carcinoma: clinicopathologic review and evaluation of adjuvant chemotherapy and radiation in 38 patients. *Hum Pathol.* 2010; 41:113–122. [PubMed: 19801164].
47. Boyd CA, Benarroch-Gampel J, Sheffield KM, Cooksley CD, Riall TS. 415 patients with adenosquamous carcinoma of the pancreas: a population-based analysis of prognosis and survival. *J Surg Res.* 2012; 174:12–19. [PubMed: 21816433].
48. Seidel G, Zahurak M, Iacobuzio-Donahue C, et al. Almost all infiltrating colloid carcinomas of the pancreas and periampullary region arise from in situ papillary neoplasms: a study of 39 cases. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26:56–63. [PubMed: 11756769].
49. Poultides GA, Reddy S, Cameron JL, et al. Histopathologic basis for the favorable survival after resection of intraductal papillary mucinous neoplasm-associated invasive adenocarcinoma of the pancreas. *Ann Surg.* 2010; 251:470–476. [PubMed: 20142731].
50. Wilentz RE, Goggins M, Redston M, et al. Genetic, immunohistochemical, and clinical features of medullary carcinoma of the pancreas: a newly described and characterized entity. *American Journal of Pathology.* 2000; 156:1641–1651. [PubMed: 10793075].
51. Hruban RH, Takaori K, Canto M, et al. Clinical importance of precursor lesions in the pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14:255–263. [PubMed: 17520200].
52. Maitra A, Fukushima N, Takaori K, Hruban RH. Precursors to invasive pancreatic cancer. *Adv Anat Pathol.* 2005; 12:81–91. [PubMed: 15731576].
53. Sipos B, Frank S, Gress T, Hahn S, Klöppel G. Pancreatic intraepithelial neoplasia revisited and updated. *Pancreatology.* 2009; 9:45–54. [PubMed: 19077454].
54. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, et al. Mutant TP53 in Duodenal Samples of Pancreatic Juice from Patients with Pancreatic Cancer or High-Grade Dysplasia. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2012.
55. Kanda M, Knight S, Topazian M, et al. Mutant GNAS detected in duodenal collections of secretin-stimulated pancreatic juice indicates the presence or emergence of pancreatic cysts. *Gut.* 2012.
56. Detlefsen S, Sipos B, Feyerabend B, Klöppel G. Pancreatic fibrosis associated with age and ductal papillary hyperplasia. *Virchows Arch.* 2005; 447:800–805. [PubMed: 16021508].
57. Brune KA, Abe T, Canto MI, et al. Multifocal neoplastic precursor lesions associated with lobular atrophy of the pancreas in patients having a strong family history of pancreatic cancer. *American Journal of Surgical Pathology.* 2006; 30:1067–1076. [PubMed: 16931950].
58. Arvind R., Goggins M., Wood LD., Hruban RH. Pathological and Molecular Evaluation of Pancreatic Neoplasms. *Semin Oncol.* 2015 February ; 42(1): 28–39. doi:10.1053/j.seminoncol.2014.12.004.
59. Rosa, S La; Adsay, V.; Albarello, L., et al. Clinicopathologic study of 62 acinar cell carcinomas of the pancreas: insights into the morphology and immunophenotype and search for prognostic markers. *Am. J. Surg. Pathol.* 2012; 36:1782–1795. [PubMed: 23026929].
60. Klimstra DS, Heffess CS, Oertel JE, et al. Acinar cell carcinoma of the pancreas. A clinicopathologic study of 28 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1992; 16:815–837. [PubMed: 1384374].

61. Hruban, RH.; Pitman, MB.; Klimstra, DS., et al. Tumors of the pancreas. Washington, DC: American Registry of Pathology in collaboration with the Armed Forces Institute of Pathology; 2007.
62. Salman B, Brat G, Yoon Y-S, et al. The diagnosis and surgical treatment of pancreatoblastoma in adults: a case series and review of the literature. *J. Gastrointest. Surg. Off. J. Soc. Surg. Aliment. Tract.* 2013; 17:2153–2161.
63. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, et al. Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990. 2011; 47:2347–2352.
64. Esfahani H, Olad E, Dehghan A, et al. Infantile Extrapancreatic Pancreatoblastoma: A Report on a Rare Infantile Abdominal Mass. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2013.
65. Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N (September 2014). "Pancreatic adenocarcinoma". *The New England Journal of Medicine.* 371 (11): 1039–49. doi:10.1056/NEJMra1404198. PMID 25207767.
66. PANKREAS KANSERİ. Erişim adresi: <https://www.pankreascerrahisi.com/kopyasi-1st-project>. 29.05.2021'de erişildi.
67. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC cancer.* 2010;10:569. [PubMed: 20961421].
68. American Joint Committee on C. AJCC cancer staging handbook. Vol. Vol 7th. New York: Springer-Verlag; 2010.
69. Tamm EP, Balachandran A, Bhosale PR, et al. Imaging of pancreatic adenocarcinoma: update on staging/resectability. *Radiol Clin North Am.* 2012; 50:407–428. [PubMed: 22560689].
70. Pancreatic Cancer Stages. Erişim adresi: <https://www.cancer.org/cancer/pancreatic-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>. 08.06.2021'de erişildi.
71. Watson LJ. (26 Şubat 2021). Erişim adresi: Pancreatic Cancer. <https://geekymedics.com/pancreatic-cancer/>. 08.06.2021'de erişildi.
72. TNM staging and grades. Erişim adresi: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/pancreatic-cancer/stages-types-grades/tnm-staging>. 08.06.2021'de erişildi.
73. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105 Suppl 2: S77-S81 [PMID: 22158327 DOI: 10.1038/bjc.2011.489].
74. Walsh RM, Vogt DP, Henderson JM, Hirose K, Mason T, Bencsath K, Hammel J, Brown N. Management of suspected pancreatic cystic neoplasms based on cyst size. *Surgery* 2008; 144: 677-684; discussion 684-685 [PMID: 18847654 DOI: 10.1016/j.surg.2008.06.013].
75. Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, Chari S, Falconi M, Jang JY, Kimura W, Levy P, Pitman MB, Schmidt CM, Shimizu M, Wolfgang CL, Yamaguchi K, Yamao K. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatology* 2012; 12: 183-197 [PMID: 22687371 DOI: 10.1016/j.pan.2012.04.004].
76. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1605-1617 [PMID: 20427809 DOI: 10.1056/NEJMra0901557].

77. Cappelli G, Paladini S, D'Agata A. [Tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer]. *Tumori* 1999; 85: S19-S21 [PMID: 10235075].
78. Gemmel C, Eickhoff A, Helmstädter L, Riemann JF. Pancreatic cancer screening: state of the art. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 3: 89-96 [PMID: 19210116 DOI: 10.1586/17474124.3.1.89].
79. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, Petersen GM, Giardiello FM, Yeo C, Fishman EK, Brune K, Axilbund J, Griffin C, Ali S, Richman J, Jagannath S, Kantsevov SV, Kalloo AN. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 766-781; quiz 665 [PMID: 16682259 DOI: 10.1016/j.cgh.2006.02.005].
80. Yazıcı H, Özgel MÇ. SAĞLIK BİLİMLERİ Güncel Araştırmalar ve Yeni Eğilimler 2021. *Pankreas Kanseri Genetiği*. Erişim adresi: <http://www.uakb.org/source/2021%20MAYIS%20KITAPLARI/SA%C4%9ELIK%20B%C4%B0L%C4%B0MLER%C4%B0%20%20G%C3%BCncel%20Ara%C5%9Ft%C4%B1rmalar%20ve%20Yeni%20E%C4%9Filimler2021.pdf>. 09.06.2021'de erişildi.
81. Shi C., Hruban R.H., Klein A.P. Familial pancreatic cancer. *ArchPatholLab Med.* 2009; 133:365–374.
82. Rustgi AK. The genetics of hereditary colon cancer. *Genes Dev.* 2007; 21:2525–2538. [PubMed: 17938238].
83. Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology.* 1996; 110:1975–1980. [PubMed: 8964426].
84. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene [see comments]. *NatGenet.* 1996; 14:141–145.
85. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000; 25:213–216. [PubMed: 10835640].
86. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1997; 89:442–446. [PubMed: 9091646].
87. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC, Lerch MM, DiMagno EP. Cigarette smoking as a risk factor for pancreatic cancer in patients with hereditary pancreatitis. *JAMA.* 2001; 286:169–170. [PubMed: 11448279].
88. Korsse SE, Harinck F, van Lier MG, et al. Pancreatic cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome patients: a large cohort study and implications for surveillance. *J Med Genet.* 2013; 50:59–64. [PubMed: 23240097].
89. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers Syndrome. *Gastroenterology.* 2000; 119:1447–1453. [PubMed: 11113065].
90. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2012.
91. Canto MI, Goggins M, Hruban RH, et al. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals: a prospective controlled study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the*

official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2006; 4:766–781. quiz 665. [PubMed: 16682259].

92. Sato N, Rosty C, Jansen M, et al. STK11/LKB1 Peutz-Jeghers gene inactivation in intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. *The American journal of pathology*. 2001; 159:2017–2022. [PubMed: 11733352].

Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van dV, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer*. 2000; 87:809–811. [PubMed: 10956390].

93. Goggins M, Schutte M, Lu J, et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas. *Cancer Res*. 1996; 56:5360–5364. [PubMed: 8968085].

94. Ozelik H, Schmocker B, DiNicola N, et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nature Genet*. 1997; 16:17–18. [PubMed: 9140390].

95. Ferrone CR, Levine DA, Tang LH, et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009; 27:433–438. [PubMed: 19064968].

96. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, et al. The Prevalence of BRCA2 Mutations in Familial Pancreatic Cancer. *Cancer EpidemiolBiomarkers Prev*. 2007; 16:342–346.

97. Murphy KM, Brune KA, Griffin CA, et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17%. *Cancer Research*. 2002; 62:3789–3793. [PubMed: 12097290].

98. Tischkowitz MD, Sabbaghian N, Hamel N, et al. Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in familial and sporadic pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2009; 137:1183–1186. [PubMed: 19635604].

99. Slater EP, Langer P, Niemczyk E, et al. PALB2 mutations in European familial pancreatic cancer families. *Clin Genet*. 78:490–494. [PubMed: 20412113].

100. McWilliams RR, Wieben ED, Rabe KG, et al. Prevalence of CDKN2A mutations in pancreatic cancer patients: implications for genetic counseling. *European journal of human genetics : EJHG*. 2011; 19:472–478. [PubMed: 21150883].

101. Moskaluk CA, Hruban RH, Lietman AS, et al. Novel germline p16 (INK4) allele (Asp145Cys) in a family with multiple pancreatic carcinomas. *Mutations in brief no. 148*. Online. *Hum Mutat*. 1998; 12:70–73. [PubMed: 10627132].

102. Rutter JL, Bromley CM, Goldstein AM, et al. Heterogeneity of risk for melanoma and pancreatic and digestive malignancies: a melanoma case-control study. *Cancer*. 2004; 101:2809–2816. [PubMed: 15529312].

103. Vasen HF, Gruis NA, Frants RR, van dV, Hille ET, Bergman W. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden). *Int J Cancer*. 2000; 87:809–811. [PubMed: 10956390].

104. Kanda M, Matthaei H, Wu J, et al. Presence of somatic mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology*. 2012; 142:730.e9–733.e9. [PubMed: 22226782].
105. Jones S, Zhang X, Parsons DW, et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. *Science*. 2008; 321:1801–1806. [PubMed: 18772397].
106. Goggins M, Offerhaus GJ, Hilgers W, et al. Pancreatic adenocarcinomas with DNA replication errors (RER+) are associated with wild-type K-ras and characteristic histopathology. Poor differentiation, a syncytial growth pattern, and pushing borders suggest RER+ Am. J. Pathol. 1998; 152:1501–1507. [PubMed: 9626054].
107. Hahn SA, Schutte M, Hoque AT, et al. DPC4, a candidate tumor suppressor gene at human chromosome 18q21.1. *Science*. 1996; 271:350–353. [PubMed: 8553070].
108. Iacobuzio-Donahue CA, Song J, Parmigiani G, et al. Missense mutations of MADH4: characterization of the mutational hot spot and functional consequences in human tumors. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10:1597–1604. [PubMed: 15014009].
109. Wilentz RE, Su GH, Dai JL, et al. Immunohistochemical labeling for dpc4 mirrors genetic status in pancreatic adenocarcinomas: a new marker of DPC4 inactivation. *Am. J. Pathol*. 2000; 156:37–43. [PubMed: 10623651].
110. Tascilar M, Skinner HG, Rosty C, et al. The SMAD4 protein and prognosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin. Cancer Res*. 2001; 7:4115–4121. [PubMed: 11751510].
111. Iacobuzio-Donahue CA, Fu B, Yachida S, et al. DPC4 gene status of the primary carcinoma correlates with patterns of failure in patients with pancreatic cancer. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27:1806–1813. [PubMed: 19273710].
112. Blackford A, Serrano OK, Wolfgang CL, et al. SMAD4 gene mutations are associated with poor prognosis in pancreatic cancer. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15:4674–4679. [PubMed: 19584151].
113. Pellegata NS, Sessa F, Renault B, et al. K-ras and p53 gene mutations in pancreatic cancer: ductal and nonductal tumors progress through different genetic lesions. *Cancer Res*. 1994; 54:1556–1560. [PubMed: 8137263].
114. Kanda M, Sadakari Y, Borges M, et al. Mutant TP53 in duodenal samples of pancreatic juice from patients with pancreatic cancer or high-grade dysplasia. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2013; 11:719.e5–730.e5. [PubMed: 23200980].
115. Hu Y, Leo C, Yu S, Huang B, Wang H, Shen M, et al. Identification and functional characterization of a novel human misshapen/Nck interacting kinase-related kinase, hMINKb. *J Biol Chem* 2004;279:54387–97.
116. Zohn IE, Li Y, Skolnik EY, Anderson KV, Han J, Niswander L. p38 and a p38-interacting protein are critical for downregulation of Ecadherin during mouse gastrulation. *Cell* 2006;125:957–69.
117. Collins CS, Hong J, Sapinoso L, Zhou Y, Liu Z, Micklash K, et al. A small interfering RNA screen for modulators of tumor cell motility identifies MAP4K4 as a promigratory kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:3775–80.

118. Wright JH, Wang X, Manning G, LaMere BJ, Le P, Zhu S, et al. The STE20 kinase HGK is broadly expressed in human tumor cells and can modulate cellular transformation, invasion, and adhesion. *Mol Cell Biol* 2003;23:2068–82.
119. Liu AW, Cai J, Zhao XL, Jiang TH, He TF, Fu HQ, et al. ShRNAtargeted MAP4K4 inhibits hepatocellular carcinoma growth. *Clin Cancer Res*. 2011;17:710–20.
120. Liang JJ, Wang H, Rashid A, Tan TH, Hwang RF, Hamilton SR, et al. Expression of MAP4K4 is associated with worse prognosis in patients with stage II pancreatic ductal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:7043–9.
121. Zhao G., Wang B., Liu Y., Zhang J., Deng S., Qin Q., Tian K., Li X., Zhu S., Niu Y., Gong Q., Wang C. miRNA-141, Downregulated in Pancreatic Cancer, Inhibits Cell Proliferation and Invasion by Directly Targeting MAP4K4. *Molecular Cancer Therapeutics*. Published OnlineFirst September 6, 2013; DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0296.
122. Zhao D., Zou S., Liu Y., Zhou X., Mo Y., Wang P., Xu Y., Dong B., Xiong Y., Lei Q., Guan K. Lysine-5 Acetylation Negatively Regulates Lactate Dehydrogenase A and Is Decreased in Pancreatic Cancer. *Cancer Cell*. 2013 April 15; 23(4): doi:10.1016/j.ccr.2013.02.005.
123. Rong Y, Wu W, Ni X, Kuang T, Jin D, Wang D, et al. Lactate dehydrogenase A is overexpressed in pancreatic cancer and promotes the growth of pancreatic cancer cells. *Tumour Biol*. 2013;34(3):1523–30. doi:10.1007/s13277-013-0679-1.
124. G.V. Rayasam, V.K. Tulasi, R. Sodhi, J.A. Davis, A. Ray, Glycogen synthase kinase 3: more than a namesake, *Br. J. Pharmacol*. 156 (2009) 885–898.
125. Zhou W., Wang L., Gou S., Wang T., Zhang M., Liu T., Wang C. ShRNA silencing glycogen synthase kinase-3 beta inhibits tumor growth and angiogenesis in pancreatic cancer. *Cancer Letters* 316 (2012) 178–186.
126. Karamitopoulou E., Pallante P., Zlobec I., Tornillo L., Carafa V., Schaffner T., Borner M., Diamantis I., Esposito F., Brunner T., Zimmermann A., Federico A., Terracciano L., Fusco A. Loss of the CBX7 protein expression correlates with a more aggressive phenotype in pancreatic cancer. *EUROPEAN JOURNAL OF CANCER* 46 (2010) 1438 – 1444.
127. Ni S., Wang H., Zhu X., Wan C., Xu J., Lu C., Xiao L., He J., Jiang C., Wang W., He Z. CBX7 suppresses cell proliferation, migration, and invasion through the inhibition of PTEN/Akt signaling in pancreatic cancer. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 5), pp: 8010-8021.
128. Welsch T., Endlich K., Giese T., Büchler M. W., Schmidt J. Eps8 is increased in pancreatic cancer and required for dynamic actin-based cell protrusions and intercellular cytoskeletal organization. *Cancer Letters* 255 (2007) 205–218.
129. Pankreas nasıl bir organdır? Nerede bulunur? Erişim adresi: <https://pankreasnedir.com/menu/10/pankreas-nedir>. 06.04.2021’de erişildi.
130. Pu J., Shen J., Zhong Z., Yanling M., Gao J. KANK1 regulates paclitaxel resistance in lung adenocarcinoma A549 cells. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020 Dec;48(1):639-647.
131. Li M., Wu W., Deng S., Shao Z., Jin X. TRAIP modulates the IGFBP3/AKT pathway to enhance the invasion and proliferation of osteosarcoma by promoting KANK1 degradation. *Cell Death Dis*. 2021 Aug 4;12(8):767.

132. Kariri Y.A., Joseph C., Kurozumi S., Toss M.S., Alsaleem M., Raafat S., Mongan N.P., Aleskandarany M.A., Green A.R., Rakha E.A. Prognostic significance of KN motif and ankyrin repeat domains 1 (KANK1) in invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jan;179(2):349-357.
133. Zhu J., Wu K., Lin Z., Bai S., Wu J., Li P., Xue H., Du J., Shen B., Wang H., Liu Y. Identification of susceptibility gene mutations associated with the pathogenesis of familial nonmedullary thyroid cancer. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 Dec;7(12):e1015.
134. Fan H., Tian H., Cheng X., Chen Y., Liang S., Zhang Z., Liao Y., Xu P. Aberrant Kank1 expression regulates YAP to promote apoptosis and inhibit proliferation in OSCC. *J Cell Physiol.* 2020 Feb;235(2):1850-1865.
135. Allen M.J., Zhang A., Bavi P., Kim J.C., Jang G.H., Kelly D., Perera S., Denroche R.E., Notta F., Wilson J.M., Dodd A., Ramotar S., Hutchinson S., Fischer S.E., Grant R.C., Gallinger S., Knox J.J., O'Kane G.M. Molecular characterisation of pancreatic ductal adenocarcinoma with *NTRK* fusions and review of the literature. *J Clin Pathol.* 2021 Sep 28 : jclinpath-2021-207781. doi: 10.1136/jclinpath-2021-207781.
136. Greer, J.B. and D.C. Whitcomb, Role of BRCA1 and BRCA2 mutations in pancreatic cancer. *Gut*, 2007. 56(5): p. 601-5.
137. Chari, S.T., et al., Early detection of sporadic pancreatic cancer: summative review. *Pancreas*, 2015. 44(5): p. 693-712.

FORMLAR

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

I- Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi

Proje Adı: “Pankreas Kanseri Hastalarının Periferik Kanında *EPS8* ve *KANK1* Gen Ekspresyonlarının İncelenmesi”

Yapılacak İşlemin Tanımı: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülecektir. İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü’ne başvuran araştırmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü onamı alınan 100 pankreas kanserli hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve etnik açısından eşleştirilmiş 100 sağlıklı kontrole ait periferik kan örneklerinden elde edilen *EPS8* ve *KANK1* genlerinin ekspresyon düzeyi araştırılacaktır.

Araştırmanın Amacı: *EPS8* ve *KANK1* genlerinin, pankreas kanserinin erken tanısı için biyomarker olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemektir.

Araştırmada Kullanılacak Yöntemler: Gönüllülerden sadece kan örneği alınacaktır.

Olası Riskler ve Yararlar: Hasta veya sağlıklı gönüllülerden kan alınma sırasında kan alınan bölgede acı, morarma ya da kanama benzeri rahatsızlıklar meydana gelebilir.

Yapılacak Araştırmanın Getirebileceği Olası Riskler: Size ait genetik bilgi kesinlikle gizli kalacaktır. Bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle bağlı olacaktır. Araştırma sonucu çıkan bilgi isteğiniz üzere sizinle paylaşılabilir. Ancak bu genetik bilginin öğrenilmesine bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir.

Kan alma işlemi rutin biyokimyasal analizler için yapılan standart kan alma işlemi ile aynıdır. Bu işlem sırasında damarın bulunamaması gibi olası sorunlarla karşılaşılabilir. Gönüllüden alınmış kan örneğine uygulanacak olan izolasyon protokolü gönüllü açısından herhangi bir risk taşımamaktadır.

Olası Yararlar: Bu incelemelerin esas amacı, pankreas kanseri erken tanısı için kanda bazı markerlara bakmaktır. Bu araştırma, pankreas kanserinin erken tanısı için yol gösterebilir ve erken tanıyla birlikte tedavinin de gecikmemesini sağlayabilir.

II- Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

- Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir.
- Gönüllü arzusu üzerine mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.
- Bu işlemler için gönüllüden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu çalışma için gönüllüye herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
- Çalışmaya katılmak zorunluluğunuz bulunmamaktadır, gönüllü istediği takdirde çalışmadan ayrılabilir.

- Gönüllünün çalışmaya katılmayı reddetmesi onun gelecekteki takip ve tedavisi üzerine olumsuz etkide bulunmayacaktır.
- Çalışma kabul kriterlerine ve özelliklerine uyum sağlamadığınız takdirde çalışmadan çıkarılabileceğiniz durumlar oluşabilir. Bu nedenle çalışmadan araştırmacının isteği ile çıkarılabilirsiniz.
- Araştırma sırasında elde edilen test sonuçlarının sizi ve ailenizi psikolojik veya diğer bir yönden etkileyeceğini düşünmeniz durumunda araştırmadan isteğiniz üzere ayrılabilirsiniz.
- Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkmanız ya da çıkarılmanız halinde hastalığınızın tedavisi ile ilgili hiçbir aksama olmayacaktır.
- Kimlik bilgileriniz gizli tutulacak ve sizden alınacak doku örneklerinden elde edilecek tüm materyaller özel bir kodlama ile kodlanacak ve bu bilgiler üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır.

Katılımcının/Hastanın Beyanı:

Sayın **Prof. Dr. Hülya Yazıcı** tarafından İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Prof. Dr. Hülya Yazıcı'yı 0212 4142434, dahili 34210 no'lu telefondan, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji Ana Bilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:

Gönüllünün Adı-soyadı :
Gönüllünün Telefonu :
Adresi :

İmzası

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no. faks no,)

Açıklamaları yapan araştırmacının

Adı-soyadı:

İmzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı-soyadı:

İmzası

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (SAĞLIKLI KATILIMCILAR İÇİN)

I- Araştırmayla İlgili Bilgi Verilmesi

Proje Adı: “Pankreas Kanseri Hastalarının Periferik Kanında *EPS8* ve *KANK1* Gen Ekspresyonlarının İncelenmesi”

Yapılacak İşlemin Tanımı: Yukarıda adı geçen çalışma İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı tarafından yürütülecektir. Söz konusu çalışmaya 100 pankreas kanserli hastanın yanında 100 sağlıklı kişi de alınacaktır. Sağlıklı kişiler hastaneye farklı sebeplerle gelen gönüllüler arasından hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve etnik köken açısından eşleştirilmiş kişilerden oluşturulacaktır. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve gönüllü onamı alınan 100 sağlıklı kişiye ait periferik kan örnekleri çalışmada kullanılacaktır.

Araştırmanın Amacı: Çalışmada *EPS8* ve *KANK1* genlerinin, pankreas kanserinin erken tanısı için biyomarker olma potansiyeli değerlendirilecektir.

Araştırmada Kullanılacak Yöntemler: Gönüllülerden sadece periferik kan örneği alınacaktır.

Olası Riskler ve Yararlar: Gönüllülerden kan alınma sırasında kan alınan bölgede acı, morarma ya da kanama benzeri rahatsızlıklar meydana gelebilir.

Yapılacak Araştırmanın Getirebileceği Olası Riskler: Size ait genetik bilgi kesinlikle gizli kalacaktır. Bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle bağlı olacaktır. Araştırma sonucu çıkan bilgi isteğiniz üzere sizinle paylaşılabilir.

Kan alma işlemi rutin biyokimyasal analizler için yapılan standart kan alma işlemi ile aynıdır. Bu işlem sırasında damarın bulunamaması gibi olası sorunlarla karşılaşılabilir. Gönüllüden alınmış kan örneğine uygulanacak olan izolasyon protokolü gönüllü açısından herhangi bir risk taşımamaktadır.

Olası Yararlar: Bu incelemelerin esas amacı, pankreas kanseri erken tanısı için kanda bazı markerlara bakmaktır. Bu araştırma, pankreas kanserinin erken tanısı için yol gösterebilir ve erken tanıyla birlikte tedavinin de gecikmemesini sağlayabilir.

II- Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi Verilmesi

- Bu çalışmada gönüllünün hiçbir hukuki ve mali sorumluluğu bulunmayıp tüm sorumluluk araştırmacı ve destekleyiciye aittir.
- Gönüllü arzusu üzerine mali ve hukuki yükümlülük olmaksızın çalışmadan ayrılabilir.
- Bu işlemler için gönüllüden hiçbir ücret talep edilmeyecektir.
- Bu çalışma için gönüllüye herhangi bir ücret ödenmeyecektir.
- Çalışmaya katılmak zorunluluğunuz bulunmamaktadır, gönüllü istediği takdirde çalışmadan ayrılabilir.
- Gönüllünün çalışmaya katılmayı reddetmesi onun gelecekteki takip ve tedavisi üzerine olumsuz etkide bulunmayacaktır.

- Çalışma kabul kriterlerine ve özelliklerine uyum sağlamadığınız takdirde çalışmadan çıkarılabileceğiniz durumlar oluşabilir. Bu nedenle çalışmadan araştırmacının isteği ile çıkarılabilirsiniz.
- Araştırma sırasında elde edilen test sonuçlarının sizi ve ailenizi psikolojik veya diğer bir yönden etkileyeceğini düşünmeniz durumunda araştırmadan isteğiniz üzere ayrılabilirsiniz.
- Araştırmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda veya herhangi bir nedenle çalışma programından çıkmanız ya da çıkarılmanız halinde hastalığınızın tedavisi ile ilgili hiçbir aksama olmayacaktır.
- Kimlik bilgileriniz gizli tutulacak ve sizden alınacak doku örneklerinden elde edilecek tüm materyaller özel bir kodlama ile kodlanacak ve bu bilgiler üçüncü şahıslara aktarılmayacaktır.

Katılımcının/Sağlıklı Kişinin Beyanı:

Sayın **Prof. Dr. Hülya Yazıcı** tarafından İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Temel Onkoloji Anabilim Dalı tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler ve bu araştırmayı sürdürebilmek ve sonuçları doğru değerlendirebilmek için sağlıklı katılımcılarında incelenmesine gereksinim olduğu bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (kontrol) olarak davet edildim.

Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte,

Prof. Dr. Hülya Yazıcı'yı 0212 4142434, dahili 34210 no'lu telefondan, İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Onkoloji Ana Bilim Dalından arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun bana herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (kontrol) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu formun bir kopyası bana verilecektir.

GÖNÜLLÜ ONAY FORMU

Yukarıda, gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okundum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Tarih:**Gönüllünün Adı-soyadı :****İmzası****Gönüllünün Telefonu :****Adresi :**

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin Adı-soyadı, İmzası, Adresi (varsa telefon no. faks no,)

Açıklamaları yapan araştırmacının**Adı-soyadı:****İmzası****Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin****Adı-soyadı:****İmzası**

İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

PANKREAS KANSERLİ HASTALARIN PERİFERİK KANINDA EPS8 VE KANK1 GEN EKSPRESYONLARININ İNCELENMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 17	% 16	% 2	%
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	tr.cenlamontessori.org İnternet Kaynağı	% 4
2	www.medicana.com.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	nek.istanbul.edu.tr:4444 İnternet Kaynağı	% 2
4	www.pankreascerrahisi.com İnternet Kaynağı	% 2
5	www.turkcerrahi.com İnternet Kaynağı	% 1
6	zekidoktor.com İnternet Kaynağı	% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	tr.wikipedia.org İnternet Kaynağı	<% 1
9	paintshop.co.kr İnternet Kaynağı	<% 1



