



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Beyoğlu Bölgesi
Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
OKMEYDANI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ

(Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Servet Rüştü KARAHAN)

**KOLOREKTAL KANSERLERDE GALECTİN-3‘ ÜN
BİOMARKER OLARAK KULLANIMI**

Dr. Mehtap OKUYAN ERTÜRK
(UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL 2013

TEZ DANIŞMANI
Op. Dr. Sedat KAMALI

TEŞEKKÜR

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hastane Yöneticisi Sayın Doç. Dr. Fetin Rüştü Yıldız'a, Başhekim Sayın Doç. Dr. Hakan Güven'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan, yetişmemde büyük emeği geçen hocalarımızdan Genel Cerrahi Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Servet Rüştü Karahan' a, Sayın Op. Dr. Kazım Sarı'ya ve Sayın Doç. Dr. Orhan Yalçın'a, yine çok değerli hocam ve eski klinik şefimiz Sayın Op.Dr.Musa Yavuz Eryavuz'a, tez ile ilgili çalışmalarımdeki katkılarından dolayı Doç.Dr.Nüvit Ercan Duraker'e ve Op.Dr.Erdem Yılmaz'a, her zaman bilgi ve tecrübelerinden yararlanmış olduğum değerli uzmanlarım, asistan arkadaşlarıma ve özellikle Dr.Cem Esmer'e, tüm hemşire arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarımıza teşekkür ederim.

İhtisas sürem içerisinde ve özellikle çalışmanın gerçekleşmesi sırasında bana kıymetli zamanından ayırarak her zaman yol gösteren, tecrübelerini ve desteğini eksik etmeyen, sabır ve özveriyle yanımda olan değerli büyüğüm, uzmanım Op. Dr. Sedat Kamalı'ya teşekkürü borç bilirim.

Ve ailem...Şu satırları yazıyor olabilmem de bile büyük katkısı olan değerli annem, babam ve kardeşim, her konuda yanımda olan ve desteğini hiç bir zaman eksik etmeyen eşim ve bana bu enerjiyi veren küçüklerim.... iyi ki varsınız.

Dr.Mehtap OKUYAN ERTÜRK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
A. KOLON ANATOMİSİ.....	4
1. Kolonun Arteryel Dolaşımı.....	6
2. Kolonun Venöz Dolaşımı.....	7
3. Kolonun İnnervasyonu.....	8
4. Kolonun Lenfatik Dolaşımı.....	8

B. REKTUM ANATOMİSİ.....	9
1. Anorektal Kan Akımı.....	10
2. Anorektal Lenfatik Drenaj.....	11
3. Anorektal Sinirler.....	11
C. KOLON KANSERİNİN ETİYOLOJİSİ.....	12
1. Adenomlar.....	12
2. Genetik Faktörler.....	12
3. Diyet.....	14
4. Kronik İnflamatuvar Barsak Hastalıkları.....	14
5. Radyasyon.....	14
6. Çevresel Faktörler.....	14
D. KOLOREKTAL KANSER KARSİNOGENEZİ.....	15
E. KOLOREKTAL KANSER TÜMÖR BELİRTEÇLERİ.....	16
F. GALECTİN.....	18
1. Meme Kanseriinde Galectinler.....	19
2. Over Kanseriinde Galectinler.....	20
3. Mesane Kanseriinde Galectinler.....	20
4. Melanomlarda Galectin.....	20
5. Prostat Kanseriinde Galectinler.....	21
6. Akciğer Kanseriinde Galectinler.....	21
7. Lenfomalarda Galectin.....	22
8. Glioma Ve Menengiomalarda Galectin.....	22
9. Pankreas Kanseriinde Galectinler.....	23

10. Skuamöz Kanserde Galectinler.....	23
11. Tiroid Kanserde Galectinler.....	24
12. Mide Kanserde Galectinler.....	25
13. Kolon Kanserde Galectinler.....	25
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
A. ÇALIŞMA PRENSİBİ.....	29
BULGULAR.....	30
TARTIŞMA.....	43
SONUÇ.....	46
KAYNAKLAR.....	47
ÖZGEÇMİŞ.....	56

KISALTMALAR

AFP: Alfafetoprotein

BMI: Vücut kitle indeksi

CA 15-3: Karbonhidrat antijen 15-3

CA 19-9: Karbonhidrat antijen 19-9

CEA: Karsinoembriyjenik antijen

CD 68: Yüzey farklılaşma antijeni 68

DNA: Deoksiribonükleik asit

ELİSA: Enzim linked immuno sorbent assay

HPCC: Herediter poliposis kolorektal kanserler

HNPCC: Herediter non-poliposis kolorektal kanserler

ICG-HNPCC: International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis
Colorectal Carcinoma

İMA: İnförior mezenterik arter

İMV: İnförior mezenterik ven

kDa: Kilodalton

lamp-1, 2: Lizozomal asociated protein1 ve 2

Mac-2: Makrofaj hücre yüzey proteini-2

mcL: Mikrolitre

ml: Mililitre

MUC-2 musin: Oligomerik mukus jel form (intestinal müsün)

ng: Nanogram

PSA: Prostat spesifik antijen

SD: Standart sapma

SMA: Superior mezenterik arter

SMV: Superior mezenterik ven

Tm: Tümör

U: Ünite

UV: Ultraviyole

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TABLO LİSTESİ

Tablo 3.1: Tümör lokalizasyonlarının cinsiyetlere göre dağılımı

Tablo 3.2: Tümör lokalizasyonlarının evrelere göre dağılımı

Tablo 3.3: T evresi ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Tablo 3.4: N evresi ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Tablo 3.5: M evresi ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Tablo 3.6: Tümör diferansiasyonu ve tümör lokalizasyonu dağılımı

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.1 : Kolon bölümleri

Şekil 1.2 : Kolonun arteriyel kanlanması

Şekil 1.3 : Kolon lenfatikleri

Şekil 1.4 : Karsinom gelişim evreleri

Şekil 3.1: Tümör lokalizasyonlarının cinsiyetlere göre dağılımı

Şekil 3.2 : Tümör lokalizasyonlarının evrelere göre dağılımı

Şekil 3.3 : T evresi ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Şekil 3.4: N evresi ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Şekil 3.5: M evresi ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Şekil 3.6: Tümör diferansiasyonu ve tümör lokalizasyonu dağılımı

Şekil 3.7: Tümör lokalizasyonu, evre ve cinsiyet dağılımı

Şekil 3.8: Kolorektal karsinom ve kontrol grubu serum galectin-3 seviyeleri

Şekil 3.9: Cinsiyetler arası serum galectin-3 seviyeleri

Şekil 3.10: Tümör lokalizasyonuna göre serum galectin-3 seviyeleri

Şekil 3.11: Tümör evresine göre serum galectin-3 seviyeleri

Şekil 3.12: Tümör diferansiasyonuna göre serum galectin-3 seviyeleri



KOLOREKTAL KANSERLERDE GALECTİN-3' ÜN BİOMARKER OLARAK KULLANIMI

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser sık görülen ve genellikle ölümcül sonuçları olan bir hastalık olmasından dolayı, erken tarama ve izlem yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir. Galectin, son zamanlarda üzerinde araştırmalar yapılan bir moleküldür. Yapılan bu çalışmanın amacı, yeni tanı almış ve patolojik olarak ispatlanmış kolorektal kanseri olan hastalarda serum galectin-3 seviyelerini ölçmek ve klinik ile olan korelasyonunu değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda, Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği , Polikliniği ve Endoskopi Ünitesi' nde kolorektal karsinom tanısı almış, çalışmaya dahil edilme kriterlerine sahip 34 hasta ve 39 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu karşılaştırılarak serum galectin-3 seviyeleri ölçüldü ve sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Kolorektal kanser grubundaki hastaların tümörleri çoğunlukla rektum yerleşimli olup genellikle orta derecede diferansiye idi. Hasta grubunda serum galectin-3 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. ($p<0,0001$). Tümör büyüklüğü ile saptanan serum galectin-3 seviyeleri arasında doğru orantılı bir korelasyon olduğu gözlemlendi (Spearman 0,597 $p:0,004$). Ancak serum galectin-3 seviyeleri ile cinsiyet, tümör yerleşimi, evre ve tümör diferansiasyonu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmedi. ($p>0,05$).

Sonuç: Kolorektal kanserli hastalarda, serum galectin-3 seviyeleri sağlıklı bireylere göre daha yüksek seviyede bulundu. ($p<0,0001$). Tümör çapı ile doğrusal ilişkili olarak değerler artış göstermekteydi. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,05$). Yapılacak büyük sayıda hasta gruplarını içeren çalışmalarla molekülün tanı, tarama ve takip amaçlı olarak var olan diğer belirteçlerle birlikte kullanılabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal Kanser, Galectin-3

GALECTİN-3 AS BİOMARKER İN COLORECTAL CANCER

ABSTRACT

Aim: Colorectal cancer is a frequently seen, fatal disease thus, it is important to find an early diagnosis and following method. Galectin-3 is recently researched molecule. The aim of this study is measuring blood galectin-3 level and correlate that with the clinical state of patients who are recently diagnosed with a pathologically proven colorectal cancer.

Materials and Methods: 34 patients diagnosed with a colorectal cancer at Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi general surgery clinic, polyclinic and endoscopy unit who are appropriate or the study and 39 healthy individuals are compared according to their blood galectin-3 level and the results are studied statistically.

Findings: The tumor of patients with colorectal cancer are mostly located in rectum and mid-level differentiated. The blood galectin-3 level of patients with colorectal cancer was statistically higher than the group of health individuals. ($p < 0,0001$). It was observed that the size of the tumor and blood galectin-3 level were correlated. (Spearman 0,597 $p: 0,004$). However, there were no statistically significant difference of blood galectin-3 level between the groups when it was compared with the gender, tumor location, stage or tumor differentiation. ($p > 0.05$).

Results: The blood galectin-3 level of patients with colorectal cancer is higher than the healthy individuals. ($p < 0,0001$). The results are increased linearly with the tumor size. This increase is statistically significant. ($p < 0,05$). We believe that this molecule can be used for diagnosis, scanning and following of colorectal cancer when researches with more crowded groups will be completed.

Keywords: Colorectal Cancer, Galectin-3

GİRİŞ ve AMAÇ

Kolon kanseri dünya üzerinde kansere bağlı ölümler arasında ilk üç içerisinde yer almaktadır. Kolon ve rektum kanseri, erkeklerde akciğer kanserinden sonra ikinci sıklıkta görülen kanserdir. Tüm kanserlerin yaklaşık %15' ini oluşturur. Kolorektal kanserler tüm endüstrileşmiş ülkelerde ve A. B. D.' de oldukça sık görülmektedir⁽¹⁾.

Kolorektal kanserler, kanser öncesi dönemde saptandığı takdirde engellenebilen ve erken teşhis edilirse tedavisi sağlanabilen bir hastalıktır. Kanser veya adenom gelişiminin asemptomatik dönemde saptanması mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır. Bu amaçla erken tanı için biyolojik belirleyiciler ve tarama yöntemleri kullanılmaktadır⁽²⁾.

Kolorektal kanserlerin tanı ve takibinde günümüzde en sık kullanılan belirleyiciler CEA ve CA 19-9 olarak bilinmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda CEA' nın sensitivitesi %47 iken, CA 19-9' un %37 'dir. Bu nedenle kolorektal kanser takip ve tedavisinde farklı moleküler belirteçlere ihtiyaç vardır⁽³⁾.

Tümör belirleyicisi olarak araştırılan yeni moleküllerden olan galectin-3, son yıllarda ön plana çıkmaktadır. Kanserli dokulardaki galectin-3 seviyelerinin tümör evresi, hasta sağkalımı ve metastaz kapasitesi ile ilişkili olduğu, baş boyun, tiroid, mide, kolon, akciğer, over, meme, melanom, hodgkin lenfoma, beyin dokularından orjin alan kanser hücrelerinde galectin-3 ekspresyonlarının anlamlı derecede yükseldiği gösterilmiştir.Yapılan çalışmalarda galectin-3 seviyelerindeki azalma, kolon kanseri hücrelerinde karaciğer lokalizasyonu ve metastazlarda anlamlı bir düşüklük ile ilişkilidir. Aynı şekilde artmış seviyeleri de artmış metastaz ile koreledir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında gastrointestinal sistem ve diğer kanserli dokularda galectin-3 seviyeleri anlamlı bir şekilde artmış olarak bulunmuştur. Ayrıca metastatik hastalığı olan hastaların serum galectin-3 düzeyleri, lokalize hastalığı olanlara göre önemli derecede yüksek saptanmıştır. Maksimal serum konsantrasyonları, metastatik gastrointestinal karsinomu olan hastalarda saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar galectin-3'

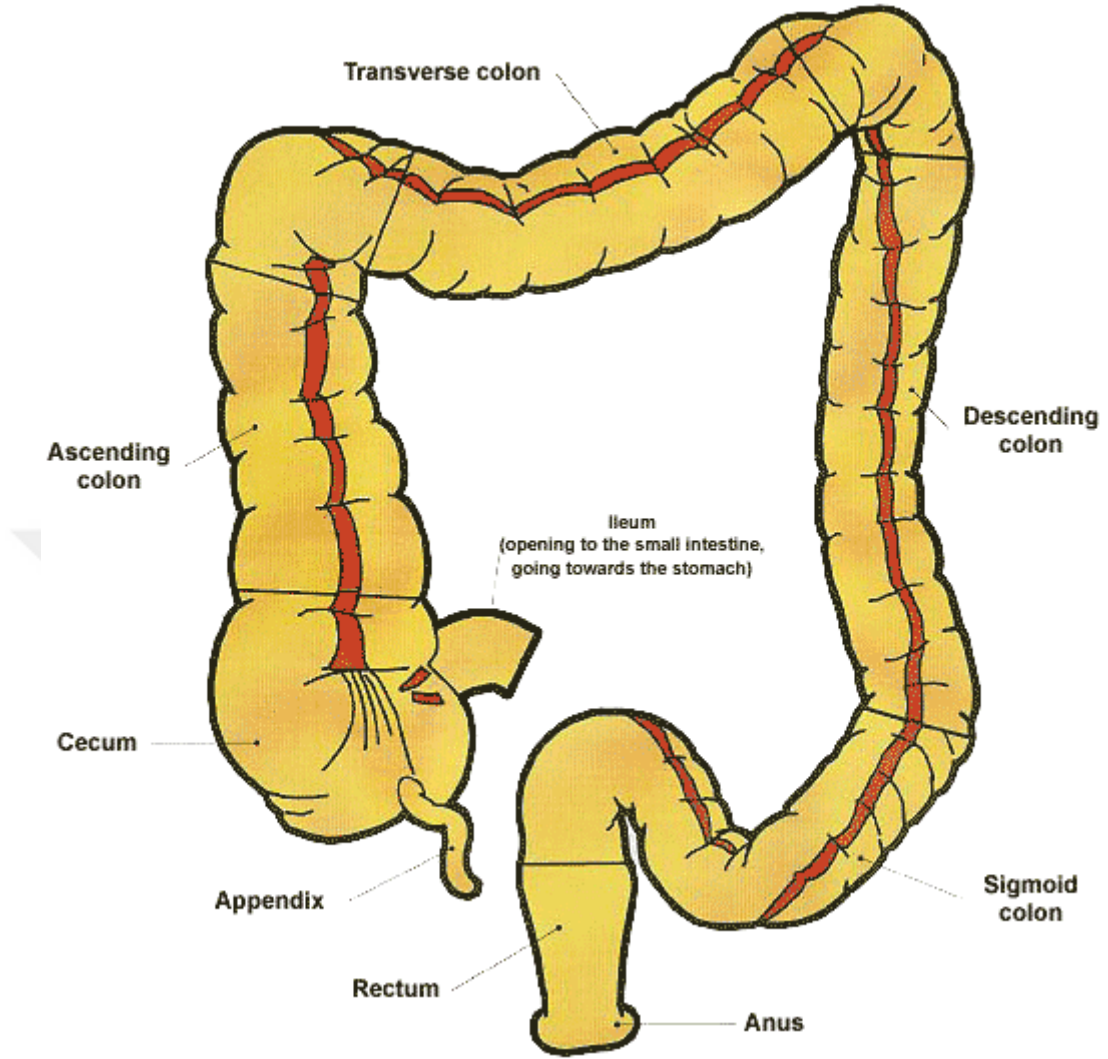
ün dolaşımdaki düzeylerinin tümör progresyonunda önemli bir rol oynadığını göstermektedir^(4,5).



I- GENEL BİLGİLER

A. KOLON ANATOMİSİ

Kolon, gastrointestinal sistemin ileoçekal valv ile rektum arasında kalan 90- 150 cm' lik bölümüdür. İnce barsaklardan farklı olarak longitudinal kas liflerinin yoğunlaşması ile oluşan tenyalara (tenya libera, tenya omentalis, tenya mezokolika), yağ dokusundan oluşan yaprak şeklinde periton ile örtülü appendiks epiploikalara ve sirküler kas liflerinin oluşturduğu fonksiyonel ceplenmeler olan haustrumlara sahiptir. Kalın barsaklar ince barsaklardan daha geniştir ve ileum-çekum birleşme yerinde kalın barsak içeriğinin ince barsağa geçişini engelleyen ileoçekal valv olarak adlandırılan bir valv sistemi bulunur. Kalın barsak, çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura, transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon bölümlerine ayrılır⁽⁶⁾.



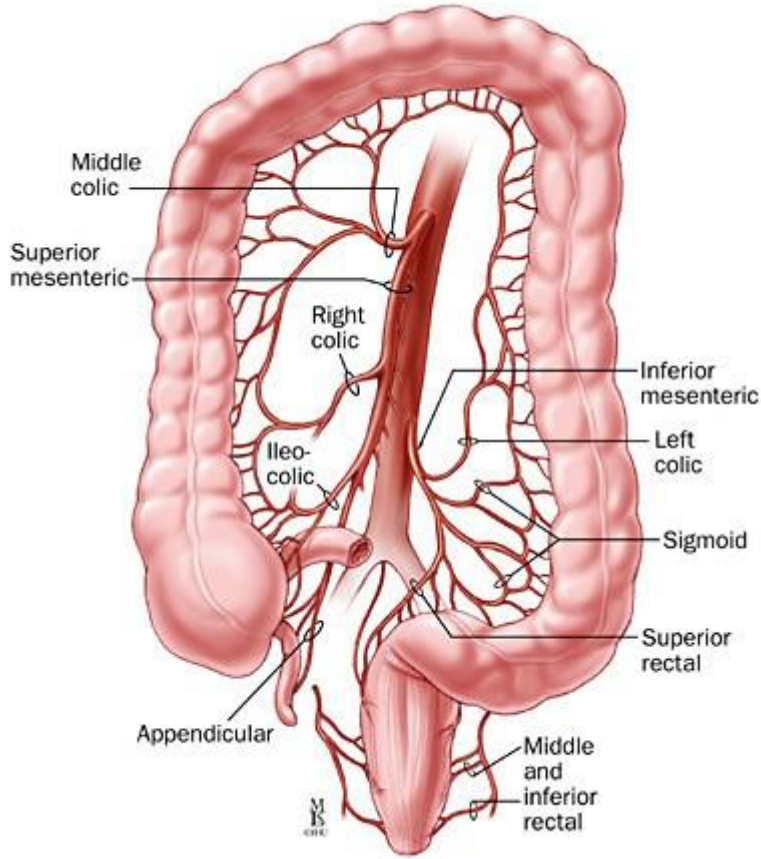
Şekil 1.1: Kolon bölümleri

Çekum, kalın barsağın başlangıç bölümüdür. Sağ iliyak fossada intraperitoneal yerleşmiştir. Uzunluğu 4-8 cm, çapı 7. 5-8. 5 cm olup kolonun en geniş yeridir. Mezenteri olmayan geniş bir poşdur. Çekum hareketli bir organdır, tüm yüzeyleri peritonla kaplıdır ve genellikle kısa bir mezosu vardır. Çekumun iç-yan ve arka bölümüne ileoçekal valv açılır. Terminal ileumun sirküler ve longitüdinall kas liflerinin oluşturduğu bu sfinkter mekanizması ileum içeriğinin çekuma doğru hızlı geçişini engellediği gibi, çekumdan ileuma doğru reflüyü de önler. Çekumun iç yan ve arka yüzüne ileoçekal valvin 2 cm altına apendiks açılır. Çıkan kolon, çekumdan

karaciğer sağ lobuna kadar uzanır, hepatik fleksura oluşur ve transvers kolonla devam eder. Yaklaşık 20 cm uzunluğundadır. Ön ve yan yüzleri peritonla kaplıdır, arka yüzünde yağlı gözeli bağ dokusu olan Toldt fasyası ile karın arka duvarına tutunur. Sağ dış yan kenarında periton ile Toldt fasyasının birleşme sınırında gözlenen beyaz çizgi olan Toldt çizgisi çıkan kolonun serbestleştirilmesi sırasında kılavuz görevi yapar. Transvers kolon, hepatik ve splenik fleksuralar arasında uzanır ve yaklaşık 50 cm uzunluğundadır. Tüm yüzeyi periton ile kaplıdır. Transvers mezokolon, karın boşluğunu kolon üstü ve kolon altı olmak üzere iki bölüme ayırır. Bu anatomik yapı bir bölgedeki infeksiyonun diğerine yayılması önünde doğal bir engel oluşturur. İnen kolon, splenik fleksuradan sol iliyak fossaya kadar uzanır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır, yan ve ön yüzü periton ile örtülüdür. Sigmoid kolon, krsta iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından başlar ve üst rektumda sonlanır. Yaklaşık 40 cm uzunluğunda olup kolonun en dar yeridir (iç çapı ortalama 2.5 cm). Tamamen periton ile sarılıdır. Sigmoid kolon ortalarına doğru tenyalar inceler ve rektuma yakın tamamen kaybolur⁽⁶⁾.

1. Kolonun Arteriyel Dolaşımı

Kalın barsaklar süperior mezenterik arter ve inferior mezenterik arterden beslenir. Süperior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik, orta kolik dalları; çekum, appendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısını, inferior mezenterik arterin ise sol kolik, sigmoid ve süperior hemoroidal dalları; transvers kolonun sol yarısı, splenik fleksura, inen kolon, sigmoid kolonu ve rektum proksimalini kanlandırır^(7,8).



Şekil 1.2 : Kolonun arteriyel kanlanması

Alt ve üst mezenterik arterin dallarından çıkan yan dallar çekumdan rektosigmoid bölgeye kadar kolon boyunca uzanan Drummond'un marjinal arterini meydana getirir. Marjinal arterden kolona dik olarak çıkan kısa dalcıklar, kolonun mezoya yakın olan 2/3' lük bölümünü, uzun dalcıklar ise antimezenterik kısımda kalan 1/3' lük bölümünü besler. Orta kolik arter ile sol kolik arter arasında var olan bir diğer kollateral ise Riolan arkusu adını alır⁽⁶⁾.

2. Kolonun Venöz Dolaşımı

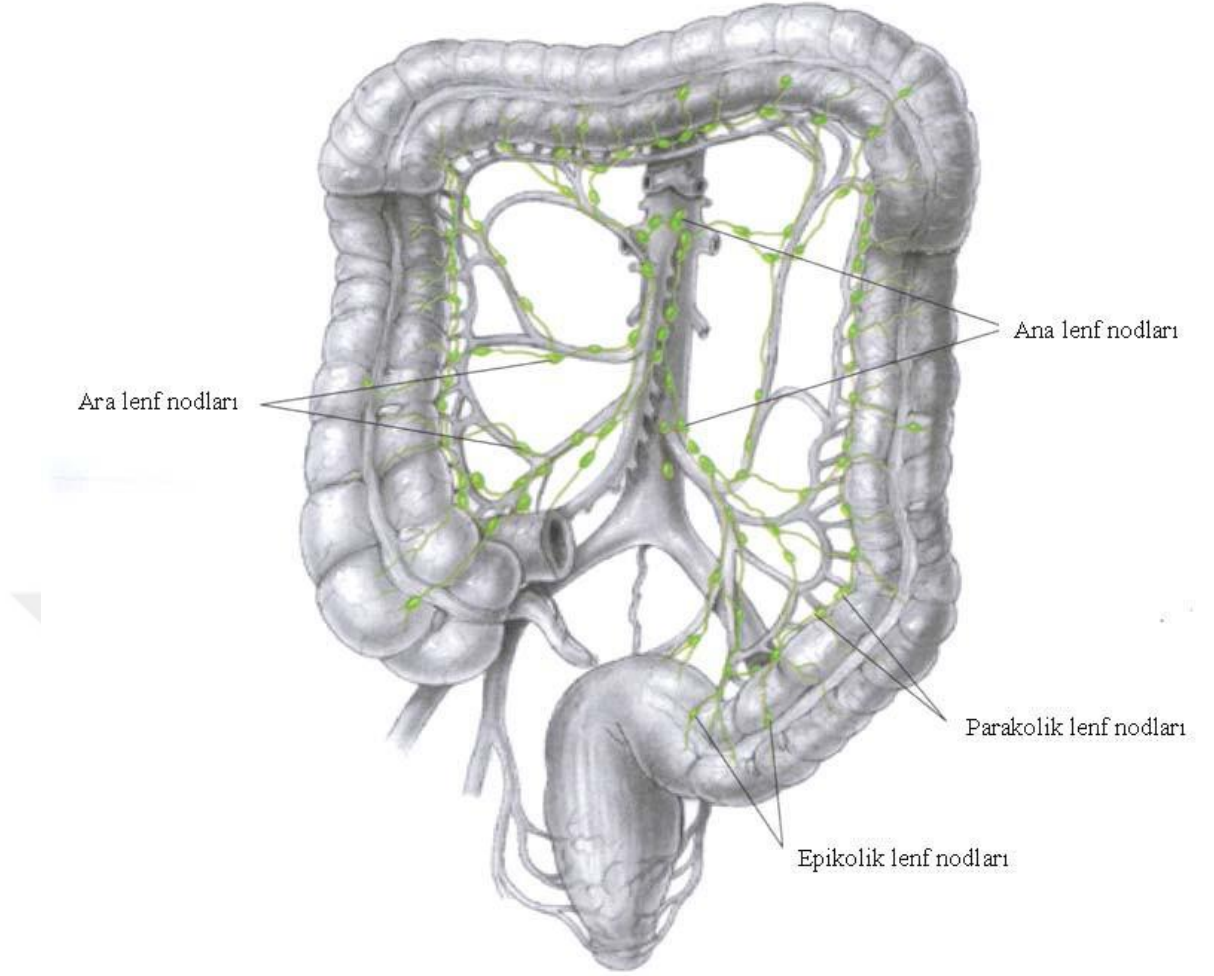
Kolonun venöz anatomisi arteriyel anatomisine benzerdir. Sağ kolon venöz dönüşü SMV aracılığıyla, sol kolonun venöz dönüşü de İMV aracılığıyla portal sisteme olur. İMV Treitz ligamanının komşuluğunda yukarı doğru ilerleyerek dalak venine ulaşır. Dalak veni SMV ile birleşerek portal veni meydana getirir⁽⁸⁾.

3. Kolonun İnnervasyonu

Kolonun innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T 7-12 den çıkar ve submukozal (Meissner) ve miyenterik (Auerbach) sinir ağlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon sağ kolonda sağ vagus siniri ile olurken, sol kolonda L1-3' den gelen sinir lifleriyle olur. Sempatik sistem intestinal sistemin sekresyonu ve hareketleri inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir⁽⁸⁾.

4. Kolonun Lenfatik Dolaşımı

Kolonun lenfatik drenajı arterler boyunca yer alır ve dört kademedan oluşur. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenf kanalları ilk olarak kolon duvarı komşuluğundaki epikolik lenf bezlerine boşalır. İkinci lenfatik istasyon ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşur. Ara (intermedier) lenf bezleri ise üst ve alt mezenterik arterlerin ana dalları boyunca yer alırlar. Dördüncü grup lenf bezleri SMA ve İMA'nın aortadan çıktıkları yere yakın ana (main-prinsipal) lenf bezleridir⁽⁸⁾.



Şekil 1.3: Kolon lenfatikleri

B. REKTUM ANATOMİSİ

Rektum yaklaşık olarak 12-15 cm uzunluktadır. Rektum lümenine doğru uzanan Houston valvleri denilen üç ayrı belirgin submukozal kıvrım vardır. Proksimal ve distal olanlar sağa doğru konveks, orta bölüm ise sola doğru konvektir. Bu mukozal iç kıvrımlar proktoskopik incelemelerde zorluğa neden olurlar fakat duvarın tüm katmanlarını içerdikleri için hem ayrımı kolay hem de perforasyon riski en az olan yerlerdir. Houstonun orta valvi anterior peritoneal refleksiyon ile aynı hizadadır. Arkada presakral fasya, rektumu presakral venöz pleksus ve pelvik sinirlerden ayırır.

S4 seviyesinde rektosakral fasya (Waldeyer fasyası) öne ve aşağı doğru uzanarak anorektal bileşke düzeyindeki fasya propriaya yapışır. Denonvilliers fasyası rektumu erkekte prostat ve seminal vezikülden kadında ise vaginadan ayırır. Lateral ligamentler alt rektumu destekler. Cerrahi anal kanal, 2-4 cm uzunluğunda olup genellikle erkeklerde kadınlardan daha uzundur. Anorektal bileşkeden başlar, anal girimde biter. Dentat yada pektinat line, kolumnar rektal mukoza ile skuamöz anoderm arasındaki geçiş bölgesini işaret eder. Dentat çizginin 1-3 cm proksimalindeki mukozanın histolojik karakteri kolumnar, küboidal ve skuamöz epitelin özelliklerini gösterir ve bu bölgeye anal geçiş bölgesi (anal transion zone) denir. Dentat çizgi Morgagni kolonları olarak bilinen longitudinal mukoza kıvrımları ile çevrilidir. Bu kolonlara anal kriptler boşalır. Bu kriptler kriptoglandüler apselerin kaynağını oluşturur. Distal rektumda iç düz kas kalınlaşarak internal anal sfinkteri meydana getirir. Bu da subkutan, süperfisiyal ve derin eksternal sfinkter ile çevrilmiştir. Derin eksternal anal sfinkter puborektal kasın bir uzantısıdır. Puborektalis, ileokoksigeus ve pubokoksigeus kasları pelvik tabanın levator ani kaslarını oluşturur⁽⁹⁾.

1. Anorektal Kan Akımı

Superior rektal arter, inferior mezenterik arterin uç dalından oluşur ve üst rektumu kanlandırır. Orta rektal arter internal iliak arterden çıkar. Bu arterlerin varlığı ve boyutu çok farklılıklar gösterir. İnferior rektal arter internal pudental arterden çıkar. İnternal pudental arter, internal iliak arterin bir dalıdır. Geniş bir kollateral ağ bu arterlerin uç arteriollerini birleştirir ve böylece rektumu iskemiye daha dirençli kılar. Rektumun venöz drenajı arterlerine paraleldir. Superior rektal ven, inferior mezenterik ven aracılığı ile portal sisteme drene olur. Orta rektal ven, internal iliak vene drene olur. Morgagni kolonlarının derinliğinde bulunan submukozal bir pleksus, hemoroidal pleksusu oluşturur ve her üç vene de drene olur⁽⁹⁾.

2. Anorektal Lenfatik Drenaj

Rektumun lenfatik drenajı kan akımına paraleldir. Üst ve orta rektumun lenfatik kanalları yukarda inferior mezenterik lenf düğümlerine drene olur. Alt rektumun lenfatik kanalları ise hem süperior hem inferior lenf düğümlerine ve lateralde de internal iliak lenf düğümlerine drene olur. Anal kanalın karmaşık bir lenfatik drenaj şekli vardır. Dentat çizginin proksimalinde lenf drenajı hem inferior mezenterik lenf düğümlerine hem de internal iliak lenf düğümlerine drene olur. Dentat çizginin distalinde ise lenf drenajı öncelikle inguinal lenf düğümlerine drene olmakla beraber aynı zamanda inferior mezenterik ve internal iliak lenf düğümlerine de drene olur⁽⁹⁾.

3. Anorektal Sinirler

Hem sempatik hemde parasempatik sinirler anorektumu innerve ederler. Sempatik sinir lifleri L1-L3' den çıkarak preaortik pleksusa katılırlar. Preaortik sinir lifleri daha sonra aortun altına doğru uzanarak hipogastrik pleksusu oluştururlar. Bu pleksus daha sonra parasempatik liflerle birleşerek pelvik pleksusu oluşturur. Parasempatik sinir lifleri nervi erigentes olarak bilinir ve S2-S4'den çıkarlar. Bu lifler sempatik liflerle birleşerek pelvik pleksusu oluştururlar. Sempatik ve parasempatik lifler daha sonra anorektum ve çevre ürogenital organlara dağılırlar. İnternal anal sfinkter sempatik ve parasempatik sinir lifleri ile innerve olur; bu iki tip lif de sfinkter kontraksiyonunu inhibe eder. Eksternal anal sfinkter ve puborektalis kasları internal pudental sinirin inferior rektal dalı ile innerve olur. Levator ani innervasyonunu hem internal pudental sinirden ve hemde direkt olarak S3-S5 dallarından alır. Anal kanalın duysal innervasyonu pudental sinirin inferior rektal dalı ile sağlanır. Rektum göreceli olarak duysuz olmasına karşın dentate çizgi altında anal kanal duysusu gelişmiştir⁽⁹⁾.

C. KOLON KANSERİNİN ETİYOLOJİSİ

1. Adenomlar

Kolorektal karsinomların büyük çoğunluğunun adenoma zemininden geliştiği kabul edilir^(7,8,11,12,13,14). Adenomlar displastik kalın barsak epiteli ve destekleyici stroma içeren benign tümörlerdir. Tek ya da çok sayıda olabilirler. Adenomlar boyutlarına, makroskopik görünümüne (sesil, saplı, düz), yapısal oranlarına (tübüler, villöz, tubulovillöz) ve displazi derecelerine (hafif, orta, ağır) göre sınıflandırılabilirler. Elli yaş altında sık görülmezler. Yetmiş yaş ve üstünde görülme sıklıkları %53-63 arasındadır. Kanser gelişme sıklığı benzer olmakla birlikte adenomlar, erkeklerde kadınlardan üç kat daha fazla görülür. Adenomların kansere dönüşme riski, polibin çapı, sayısı, histolojik tipi ve atipi derecesi ile ilişkilidir. Histolojik tiplerine göre kanser gelişme sıklığı villöz adenomda %15-40, tubulovillöz adenomda %15-20, tubuler adenomda %5-8 şeklinde bulunmuştur. Bu oran, çapı 1 cm'nin altında olan tubuler adenomlarda %0. 3, tubulovillöz adenomlarda %1. 5, villöz adenomlarda %2. 5 iken 2 cm'nin üstündeki tubuler adenomlarda %6. 5, tubulovillöz adenomlarda %11. 4, villöz adenomlarda %17'dir^(7,8,10,11,12,13,14).

2. Genetik faktörler

Hereditör kolorektal kanserler, tüm vakaların %6-10'unu oluşturmaktadır. Bu hastalıklar klasik olarak çok sayıda polip ile karakterize polipozis sendromları ve polip içermeyen ya da çok az sayıda polip içeren non-polipozis sendromları şeklinde sınıflandırılabilir^(8,12,14).

Hereditör polipozis kolorektal kanserler (HPCC) otozomal dominant geçiş gösteren Familial Adenomatöz Polipozis, Gardner sendromu ve otozomal resesif geçiş gösteren Turcot sendromu zemininde gelişir. Sporadik vakalara oranla daha genç yaşta ortaya çıkarlar. Hereditör non-polipozis kolorektal kanserler (HNPCC)

otozomal dominant geçiş gösterirler ve Lynch Sendromu olarak adlandırılırlar. Bunlar kolon dışı tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar:

Lynch I, kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör genellikle erken (ortalama 45) yaşlarda başlayıp %70 oranında proksimal kolonu tutar.

Lynch II, başta endometriyum, over, üreter, renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer trakt olmak üzere kolon dışı tümörlerin eşlik ettiği gruptur.

HNPCC tanısı için 1990 yılında alınan ve “Amsterdam kriterleri” olarak geçen “International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Carcinoma” (ICG-HNPCC) kriterleri revize edilerek řu şekilde belirlenmiştir:

- a. Ailede biri 1. derecede olmak üzere iki ya da üç bireyde histopatolojik olarak tanı almış kolorektal karsinom bulunması.
- b. Kolorektal karsinomun en az iki jenerasyonda ortaya çıkması.
- c. En az bir vakanın 50 yaş altında tanı alması.
- d. Kolorektal karsinoma neden olabilecek Familial Adenomatöz Polipozis sendromlarının olmaması⁽¹²⁾.

3. Diyet

lkeler arasındaki insidans farklarından çevresel faktörler özellikle de beslenme alışkanlıkları sorumlu tutulmuştur. Bitkisel liflerden fakir, karbonhidrat ve yağdan zengin, antioksidan içermeyen, vitamin ve eser elementlerden yoksun beslenme tarzı kolorektal kanser gelişiminde etkili olmaktadır^(7,8,11,13,15).

4. Kronik inflamatuvar barsak hastalıkları

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bu grubun tipik örnekleridir. Ülseratif koliti olan hastalarda kalın barsak karsinomu insidansı artmış olarak belirtilmiştir. Bu oran önceki serilerde %5-10 arasında bulunurken günümüzde %2' ye yakındır ve tüm kolorektal karsinomların yalnızca %1' ini oluşturmaktadır. Bu risk çocukluk çağında başlayan, 10 yıldan uzun süredir ve aralıksız devam eden tüm kolonu tutmuş vakalarda daha yüksektir. Yapılan bir çalışmada karsinom gelişme riski 10 yıl içinde %3, 20 yıl içinde %23, 35 yıl içinde %43 olarak bulunmuştur^(4,5,8). Kalın barsak karsinomu Crohn hastalarının da önemli bir komplikasyonudur. Crohn hastalarında kalın barsak karsinomu gelişme riski, normal popülasyondan daha yüksek (yaklaşık üç kat) iken ülseratif kolitten daha düşüktür^(11,12,13).

5. Radyasyon

Karsinomun oluşmasında radyasyon tedavisi nadir fakat iyi tanımlanmış etyolojik bir nedendir^(12,13).

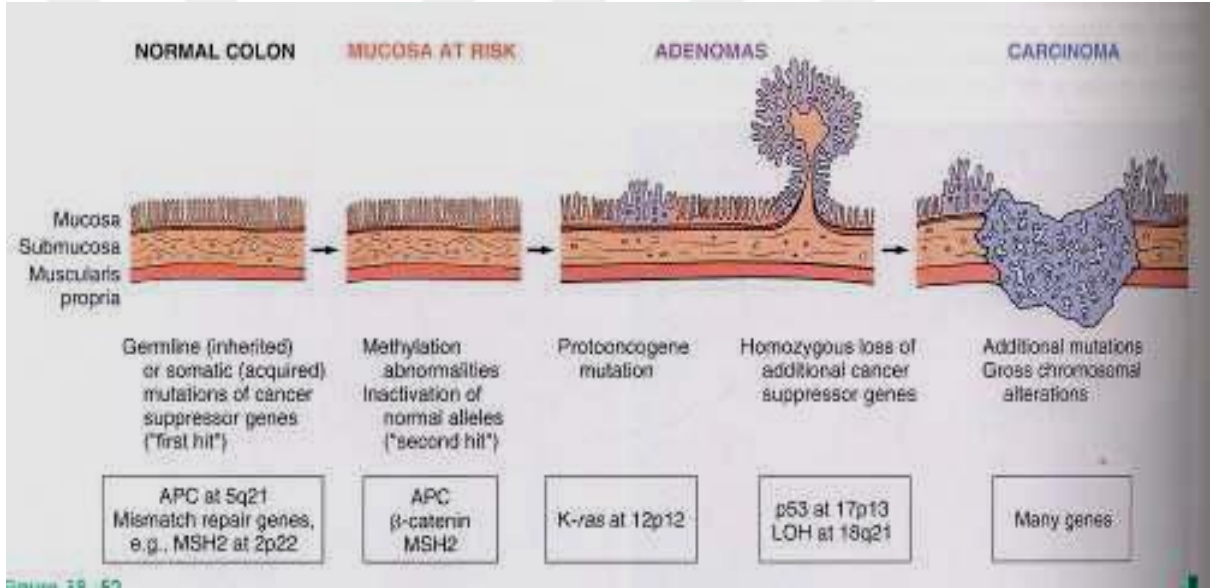
6. Çevresel faktörler

Kolorektal kanser sıklığı bölgelere göre değiştiğinden hastalığın etyopatogenezinde ve önlenmesinde çevresel faktörler önemli gibi görünmektedir^(12,13).

D. KOLOREKTAL KANSER KARSİNOGENEZİ

Kolorektal karsinogeneizde birden fazla sayıda mutasyonun aşamalı olarak birikiminin görüldüğü iki farklı yol vardır. Bu mutasyonlar gerçekleştikleri genler ve birikim mekanizmaları itibarıyla farklılık gösterirler. Adenom–karsinom süreci olarak da adlandırılan ve sporadik kolorektal karsinomların yaklaşık %80'inde

görülen APC/ B-catenin yolu; kromozomal dengesizlik ile karakterize moleküler olayların yanısıra morfolojik olarak da tanımlanabilen aşamalarla gerçekleşir. Lokalize bir epitel proliferasyonu ile başlayan süreç, artan displazi derecesinin eşlik ettiği küçük adenomların oluşumunun ardından bunların progresif olarak genişlemesiyle devam eder ve sonunda invaziv kansere dönüşür. DNA tamir genlerinin inaktivasyonu ile ilişkili olan ikinci yol ise sporadik vakaların %10-15' inde saptanmıştır. Bu yolda mutasyonlar farklı genlerde gerçekleşir. Tanımlanmış morfolojik değişimler yoktur⁽¹⁵⁾.



Şekil 1.4: Karsinom gelişim evreleri

E. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Kolorektal tümörler, kansere bağlı ölümler arasında önemli nedenlerden biridir. Avrupa' da kolon tümörlerinde 5 yıllık sağkalım erkeklerde % 26- 56, kadınlarda ise % 29- 59 arasında bildirilmiştir. Sağkalımdaki bu farklılıklar kanserin evresi, tanı zamanı ve bazı bölgelerde tıbbi müdahalenin kalitesi ile ilişkilidir. Bundan dolayı kolorektal kanserlerde erken tarama yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Tümör belirteçleri klinik olarak tanı, evreleme ve takip amacıyla kullanılmaktadır. Bunlar ya ölen tümör hücrelerinden salınan ya da kanser hücrelerince üretilen proteinlerdir. Bu proteinler spesifik ve nonspesifik olarak iki subgruba ayrılmıştır. Spesifik olanlar sadece tümör hücrelerince üretilip tarama ve tanı için oldukça yararlıdır. Nonspesifik protein ya da belirteçler ise karsinoembriyonik antijen (CEA), alfafetoprotein (AFP), prostat spesifik antijen (PSA), karbonhidrat antijenler CA15.3 ve CA19.9 gibi onkofetal veya karsinojenik antijenlerdir⁽¹⁶⁾.

CEA, immünoglobülin gen süper ailesinin üyelerinden olup 180 kd molekül ağırlığına sahip olan bir serum glikoproteindir. İnsan kolorektal karsinom hücrelerinin toplanmasını teşvik eden bir adezyon molekülü olarak işlev görür. CEA , kolorektal karsinom hücrelerinin karaciğer ve akciğere metastazını kolaylaştırabilmektedir. Sigara içenlerde, sigara içmeyenlere göre daha yüksek bir CEA konsantrasyonu vardır, ama normal aralık üzerinde yaş, cinsiyet veya etnik grubun anlamlı etkisi yoktur. Karaciğer, CEA temizlenmesi için önemli bir organdır. Serum CEA düzeyleri, alkolik siroz, safra taşı, tıkanma sarılığı, kolanjit, karaciğer apsesi, amfizem, bronşit, mide ülseri, gastrit, divertikülit, diyabet ve kollajen vasküler hastalıklar gibi kronik ve akut inflamatuvar hastalıklarda orta veya önemli ölçüde yükselebilir⁽¹⁷⁾.

CEA düzeyi yükselmeleri kolorektal malignitelere özgül değildir ancak birçok kanserde, kanser hücrelerinin yüzeyinde arttığı bilinmektedir. Bu aşırı çoğalmayla CEA' nın kanser hücrelerini apoptozisten koruyabildiği gösterilmiştir ki bu

çoğalmanın azaltılmasıyla kanser tedavisinde yeni yöntemler geliştirilebileceği düşünülmüştür. CEA malign kolon kanserlerinin % 90' ından fazlasında üretilmektedir⁽¹⁶⁾.

Kolon karsinomunun tam cerrahi rezeksiyonu sonrası yükselmiş plazma CEA seviyelerinin 4 ila 6 hafta içinde normale dönmesi gerekir. Yükselmiş postoperatif CEA, olumsuz bir prognostik göstergedir⁽¹⁷⁾.

CA 19-9, pankreas, mide, safra kesesi, kolon, over ve akciğer adenokarsinomları tarafından üretilir ve dolaşıma verilir. Sağlıklı bireyler için normalin üst sınırı 37.0 U / mL eşik değeri ile tanımlanmıştır. CA 19-9 pankreas kanseri için bir belirteç haline gelmiştir ama kolorektal karsinomlar için hala bir araştırma testi olarak kabul edilmektedir. Kolorektal karsinomlarda yükselmiş CA 19-9 insidansı hastalığın evresi ile ilişkili olup, metastaz görülen hastalarda en yüksek duyarlılığa sahiptir. Yalancı pozitiflik oranı (> 37.0 U/ mL) pankreas, karaciğer ve safra yollarında non-neoplastik hastalıkları olan hastalarda % 15- 30 arasındadır. Sonuç olarak, CA 19-9 asemptomatik popülasyonların taranması için kullanılamaz. Cerrahi sonrası CA 19-9 düzeylerinde de anlamlı azalmalar gözlenmektedir, ancak bu azalma sağkalım veya hastalıksız dönem ile ilişkili olmamıştır. Genel olarak CA 19-9 yükseklikleri bir teşhis aracı olarak kabul edilemez ve erken evre hastalık tespiti için kullanılamaz⁽¹⁷⁾.

Kolorektal kanserli hastalarda CEA' nın sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %50 ile %100 iken CA 19-9:'a ait değerler %35 ile %100 olarak bilinmektedir.İdeal bir tümör belirteci, kanser riski olan popülasyonda pahalı olmadan erken tanıya yardımcı olmalıdır. Ne yazık ki ulaşılabilir serolojik belirteçler kolorektal kanserde henüz ideal olarak kanıtlanamamıştır⁽¹⁶⁾.

F. GALECTİN

Galectinler, β -galaktozidlere bağlanan, karbonhidrat tanıma alanı içeren bir grup proteindir. Galectine benzer proteinler en primitif canlılardan süngerlerde bile bulunabilmektedir. Galectinler hücre büyümesi farklılaşması adezyon, apoptoz ve malign transformasyonda rol almaktadır. Galectin, hücre içinde karbonhidrat bağımlı olarak, bağımsız olarak ve sentrozom üzerinde etki eden sinyal transdüksiyonuyla ile etkisini gösterir. Ayrıca deneysel ve klinik çalışmalarda galectin ekspresyonu ve neoplastik dönüşüm arasında korelasyon olduğu saptanmış, bazı malignitelerde neoplastik ekspresyon sırasında yükseldiği, tümör progresyonu ve metastazıyla ilişkili olarak güvenilir bir tümör belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir^(18,19).

Son yıllarda kişi bazı kanser tedavileri yerine belli tanıda standardize edilmiş kanser tedavi protokolleri oluşturulmaya çalışmaktadır. Buna rağmen bir kanserin gelişme ve progresyonuna neden olan moleküllerin saptanması, bunları hedef alan terapilerin geliştirilmesi çalışmaları da devam etmektedir. Galectinler tümörde hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşiminde etkili olan tümör hücresi yüzeyi karbonhidrat ligandı olup bazıları tümör hücrelerinde sinyal, transdüksiyon ve çoğalmada rol oynamaktadır. Normal ve tümörlü dokuda üretim farklılıklarının olması tümör tanısı ve klinik gidişini saptamada faydalı kullanımları olabileceğini düşündürmektedir. Ama yine de mevcut bilgiler galectinlerin tanı ve tedavide kullanıma girmesi için yeterli olmayıp daha ileri araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Bugüne kadar 15 adet galectin tanınlanmış olup protein yapılarına göre 3 gruba ayrılmaktadır:

1-Prototip galectin (Dimerik): Bir adet karbonhidrat tanıma alanı içerir. (galectin-1,2,5,7,10,11,13,14,15)

2-Peşpeşe sıralı galectinler (biCRD): İki adet karbonhidrat tanıma alanı içerir. (galectin-4,6,8,9,12). Galectin-4, sitozolik bir protein olarak üretilir. Galectin-8, 35 kDa büyüklüğünde bir polipeptid olup sıçan karaciğeri ve insan prostat kanserinden üretilmiştir. Galectin-9, tümör mikro ortamında hem tümör hücreleri hem de onlarla savaşan immün sistem hücrelerinde üretilmekte olup proliferasyon, migrasyon gibi olaylarda görev almaktadır. Üç boyutlu yapısı diğer galectinlerden farklıdır.

3-Kimera tip galectinler (Galectin 3): 22 kDa büyüklükte olup karbonhidrat tanıma alanına bağlı geniş bir N-terminal içerir. Galectin-3, normal dokulardan neoplastik dokulara kadar geniş bir yelpazedeki hücrelerden salınan hücre çoğalması ve regülasyonu, apoptoz, adezyon, tümörögenesis, invazyon, angiogenez ve metastazda rolü olduğu bilinen endojen bir galaktoz bağlayıcı proteindir⁽¹⁸⁾.

1. Meme Kanserinde Galectinler

Çalışmalar, ileri evre meme kanserlerinde azalmış galectin-3 ekspresyonunu göstermektedir⁽²⁰⁾. Galectin-3, meme kanserinde hücre hücre ve hücre matriks arası etkileşimde rol almakta olup lümeninden perifere invazyon potansiyeli ile de ilişkisi gösterilmiştir. Galectin-9 ise meme kanseri agresyonu ve uzak metastaz potansiyeli ile ilişkilidir. Çalışmalar tümörde galectin-9 pozitifliğinin anti-metastatik potansiyelin göstergesi olabileceğini ortaya koymaktadır⁽²¹⁾. Histopatolojik olarak normal meme dokusunda galectin-4 seviyesi ya minimal olarak ölçülmektedir yada hiç ölçülmemektedir. Epitelyal hiperproliferasyonda ve meme biopsilerindeki atipik dokularda hücre içinde galectin-4 seviyesi yüksek olarak saptanmıştır^(18,22).

2. Over Kanserinde Galectinler

Ovaryan kanserlerde galectin ekspresyonu artar ve galectin-3 over kanserinde diagnostik olarak kullanılabilmektedir. Galectin-4, müsinöz over kanserinde yüksek seviyelerde bulunurken diğer benign ovaryan kist ve borderline tümörlerde düşük seviyelerde bulunmaktadır. Galectin-3 boyanma özelliği gösteren hücrelerle ovaryan seröz kistadenom ve seröz borderline tümörlerde az karşılaşılrken ovaryan seröz

karsinomlarda anlamlı olarak artmış bulunmuştur. Bu bilgiler ışığında galectinler meme ve over kanserlerinde tanıya yardımcı belirteçler olarak kullanılabilir. Galectin-3, tübüler karsinomu müsinöz ve kribriform kanserlerde ayırmada, galectin-4 ise müsinöz ovaryan kansere ait bir belirteç olarak kullanılabilir^(18,23).

3. Mesane Kanseri Galectinler

Galectin-1 seviyeleri, ileri evre mesane kanserli olgularda normal birey ve düşük evreli mesane kanserli olgulara göre daha yüksek bulunmuştur. Mesane kanserinde tanı için kullanılan standart metot idrar sitoloji ve sistoskopidir. Sistoskopi invaziv ve pahalı bir işlem iken, üriner belirteçlerin spesifitesi sistit ve ürolithiazis vakalarında piyüride azalır. Üriner belirteçlerin aksine galectin-3 seviyeleri piyüriden etkilenmez. Bu nedenle klinik olarak mesane kanserinden şüphelenilen olgularda serum galectin-3 seviyesinin ölçülmesi mesane kanseri tanısında yardımcı olabilmektedir^(18,24,25).

4. Melanomlarda Galectin

Primer melanom lezyonlarında galectin-3 ekspresyonu benign pigment cilt lezyonları ve metastatik lezyonlara göre daha yüksek bulunmuş olup Breslow indeksine baz alınmış agresivite ile ters orantılı bulunmuştur. Melanomlu bireylerde galectin-3 seviyesi, serum laktat dehidrogenaz ve C reaktif protein seviyesiyle anlamlı derecede korele bulunmuştur. Tümör progresyonu gösteren melanositlerin galectin-3 ürettiği gösterilmiştir. Güneşe maruz kalan cilt bölgelerinde oluşan lezyonlardaki hücrelerin sitoplazma ve çekirdeklerinde galectin-3' ün UV ışık ile aktive olduğu düşünülmektedir^(18,26-28).

5. Prostat Kanseri Galectinler

Prostat kanserli hastalarda galectin-1 seviyesinde artma görülürken tam tersine primer kanserli ve metastatik kanserli prostat dokusunda galectin-3 seviyesinin normal dokuya göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Malign doku stromasında galectin-1' in aşırı ekspresyonu ile tümörün agresifliği arasındaki ilişki

tümörün invaziv fenotipte olmasında önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Ayrıca galectin-3 düzeyleri immünohistokimyasal olarak araştırıldığında ise non-tümöral prostatik bezlerin çoğunda galectin-3 boyanması gözlenirken prostatik kanser hücrelerinde galectin-3 boyanma ya gözlenmemiş ya da azalmış olarak bulunmuştur. Bir başka çalışmada prostat kanser hücrelerinde galectin-3 promoter bölgesinin fazlaca metillenirken normal dokuda bunun olmadığı gösterilmiştir. (promoter dna üzerindeki üretilecek bir proteinin üretilmesi için ilk okunması gereken bölgedir eğer burası metillenirse okunamaz aktivite kaybeder ve bu protein üretilmez). Galectin-3 promoterin metillenmesinin prostat kanserinin erken tanısında güçlü bir araç olabileceği düşünülmüştür^(18,29-31).

6. Akciğer Kanserinde Galectinler

Küçük hücreli akciğer kanseri haricindeki akciğer kanserli hücrelerde galectin-3 seviyesi, normal akciğer epitel hücrelerine göre 3 kattan daha yüksek bulunmuştur. Küçük hücreli akciğer kanseri vakalarında ise galectin-3 geni ya hiç eksprese edilmemiş ya da ekspresyonu çok düşük düzeylerde bulunmuştur. Bu sonuçlar galectin-3' ün aşırı ekspresyonunun küçük hücreli dışı akciğer kanserlerinde metastazda rolü olabileceğini göstermektedir. Galectin-3' ün küçük hücreli dışı akciğer kanseri tanısında ve tedavisinde hedef molekül olarak kullanılabileceği, akciğer kanseri tanısı için güvenilir bir belirteç olabileceği ortaya konulmuştur. Bazı çalışmalar ise galectin-8 ekspresyon seviyesinin akciğer kanseri tanısında kullanılabileceğini göstermiştir. Akciğer kanserli hücrelerde galectin-8 varlığı ve normal dokuda galectin-8 yokluğu akciğer kanserini önlemek ve tedavi etmek için kullanılabilecek monoklonal antikörlerin geliştirilmesine yol açmıştır. Bu antikörün insan akciğer skuamöz kanser hücresindeki galectin-8' e spesifik olarak bağlanması hastalığın immünohistografi ile saptanmasını sağlamaktadır. Bu sayede akciğer skuamöz kanseri rekürrensini saptanabileceği düşünülmektedir^(18,32-34).

7. Lenfomalarda Galectin

Galectin-3 normal lenfositler ve bazı lenfoma türlerinde az olarak eksprese edilmesine rağmen bazı lenfoma türevlerinde üretimi belirgin olarak artmaktadır.

Anaplastik büyük hücreli lenfomadaki neoplastik hücreler sürekli olarak galectin-3 eksprese ederler. Bu lektinin immünhistokimyasal olarak saptanması bu lenfoma türüne tanı konulmasında faydalıdır. Son zamanlarda diffüz büyük B hücreli lenfoma tanısında ve ekstronodal tutulumunda galectin-3 ile olan ilişkisi tanımlanmıştır ve yüksek olarak saptanmıştır. Galectin-3 ekspresyonunun non-hodgkin lenfoma tanısıyla ilgisi bulunamamıştır. Galectin-3' ün agresif lenfoma alt tipleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir⁽¹⁸⁾.

8. Glioma ve Menengiomalarda Galectin

İnsan gliomalarında galectin-3 üzerine yapılan ilk çalışmalar çelişkilidir. Galectin ekspresyonu ile WHO evrelemesi arasında pozitif bir korelasyondan bahsedilirken, daha sonra yapılan bir çalışma tam tersini savunmuştur. Galectin-3' ün hücrel ve bölgesel dağılımı incelenerek gliomalarındaki makrofaj belirteci CD68 ile immünreaktivitesini immünhistokimyasal olarak incelenmiştir. Galectin-3 ekspresyonu değişkenlik göstermekle birlikte makrofaj ve mikroglial belirteç olan CD68' in pozitifliği, anlamlı derecede galectin-3 pozitifliğiyle korele bulunmuştur. Normal beyin dokusunda galectin-3 sağlam astrositler, endotel hücreleri ve makrofajlarda üretilmektedir. Yapılan bir çalışmada pilositik astrositler, pleomorfik ksantoastrositler, schwannomlar, menengiomlar, kapiller hemangiomlarda isitkrarlı ve diffüz bir şekilde galectin-3 pozitifliği varken diffüz astrositler, anaplastik astrositler, düşük ve yüksek dereceli oligodendriogliomlar, central nörositler ve medullablastomlarda tamamen negatif bulunmuştur. Subependimal dev hücreli astrositoma, klasik glioblastome multiforme anaplastik oligoastrositomalar, primitif nöroektodermal tümörler ve hemangioperisitomalarda galectin-3 kesinlikle pozitif bulunmuştur. Galectin-3' ün çeşitli beyin tümörlerinde değişik olarak eksprese edildiği ve özellikle morfolojik olarak tanının çelişkili olduğu vakalarda ayırıcı tanıda yardımcı bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır^(18,35-37).

9. Pankreas Kanserinde Galectinler

Normal pankreas dokusunda sitoplazmada galectin-3 çokça eksprese edilirken nükleer bölgede ise %50 oranında üretilmektedir. Kronik pankreatitdeki duktal hücreler ve kanseröz duktal hücrelerdeki ekspresyonu normal dokudan daha fazladır.

Galectin-1 ve galectin-3 mRNA seviyeleri kanserli vakalarda normal kişilere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ancak ile tümör evresi veya immünohistokimya boyanma skoru ile ilişkilendirilememiştir. Galectin-1 immünohistokimyasal boyanma skorları, az diferansiye tümörlerde, iyi diferansiye olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunurken galectin-3 arasında fark bulunamamıştır. Pankreatik duktal adenokarsinomlar ileri evre ve metastatik olduğunda galectin-3 ekspresyonunun azalmış olduğu saptanmıştır. Pankreatik duktal adenokarsinomda survi için yararlı bir prognostik faktör olabileceği sonucuna varılmıştır. Pankreas kanser dokusunda galectin-1 ve galectin-3 ekspresyon paterni birlikte ele alındığında biomarker olarak faydalı olabileceği ortaya konulmuştur. Özellikle galectin-1 ekspresyonu pankreasta az ve iyi diferansiye tümörleri ayırt etmede faydalı olacaktır^(18,38-40).

10. Skuamöz Kanserde Galectinler

Hücre yüzeyinde lokalize olan galectin ekspresyonu skuamöz hücreli kanser diferansiasyonu ile ilişkilidir. Galectin-3 ekspresyonunun tümör keratinizasyonu ve histolojik evre ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Nüks ve survi üzerine olumlu etkiler galectin-3 pozitifliği ile ilişkilendirilmiştir. İleri evre, keratin üretmeyen ve galectin-3 negatif tümörler, artmış nüks ve ölüm riski göstermektedir. Galectin-3 ekspresyonunun olmaması laringeal skuamöz kanserlilerde negatif bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Orofaringeal skuamöz karsinom tanılı hastalarda endojen galectin-3'ün histokimyasal bir belirteç olarak tanımlanması yeni bir tanı yöntemi şeklinde kullanımını sağlamaktadır. Galectin-7 ekspresyonu ekto veya endodermal kökenli skuamöz epitel malignitelerinde anlamlı olarak azalmış olup epitelyal malignite tanısında belirteç olarak kullanılabilir. Galectin-3 metastatik hastalarda lokalize hastalara göre anlamlı derecede yüksek seyretmektedir. Bu nedenle galectin-3 seviyelerinin takip edilmesi hastalığın progresyon ve tedaviye yanıt takibinde kullanılabilir^(18,41-43).

11. Tiroid Kanserinde Galectinler

Bütün tiroid kanserlerinde ve papiller tiroid kanseri lenf nodu metastazlarında galectin-1 ve galectin-3 yüksek seviyelerde bulunmuştur. Tersine benign tiroid adenomlarında ve normal tiroid dokusunda galectin-1 ve galectin-3 normal seviyelerde bulunmuştur. Bu bilgiler doğrultusunda galectin-1 ve galectin-3 ün tiroid dokusunun malign transformasyonu ile ilişkili olabileceği ve adenom ile karsinom ayırımını saptamada işe yaracağı düşünülmektedir. Stoplazmik galectin-3 boyanması güvenilir ve ucuz bir marker olup cerrahi öncesi folliküler ve papiller kanser tanısı koymakta faydalıdır. Ayrıca galectin-3 ün Hashimoto tiroiditi ve benign karakterli multipl nodüllü hastalarda yüksek olduğu gösterilmiştir. Hashimoto tanısı dışlandığında galectin-3 malignite tanısı koymakta çok faydalıdır. Galectin-3 ekspresyonu tiroid kanserlerinin çoğunda bulunurken, oldukça yüksek spesifikite ve sensitivite ile papiller karsinomda saptanmış, folliküler adenomlar (%72) ve multinodüler guatrda da üretilmektedir. Folliküler kanserde üretilen galectin-3' ün folliküler adenomlarda üretilenden fazla olmadığı saptanmıştır. Bu bilgiler doğrultusunda galectin-3' ün benign ve malign folliküler lezyonları ayırt etmek için güvenilir bir belirteç olmadığı düşünülmektedir^(18,44-46).

12. Mide Kanserinde Galectinler

Galectin-3 normal gastrik epitel hücreleri ve gastrik karsinom spesmenlerinde değişen miktarlarda saptanmıştır. Galectin-3 ekspresyonu primer gastrik adenokarsinomlarda normal dokuya göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Nükleer galectin-3 aktivitesi düffüz tip mide kanserinde intestinal tipe göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Az diferansiye gastrik adenokarsinomlarda galectin-3 düzeyi tümör progresyonu ile korele bulunurken, lenf nodu metastazı olanlarda primer kansere göre seviyeleri daha yüksek bulunmuştur. Galectin-3' ün baskılanması kanser hücrelerinin hücre morfolojisinin değişmesine, hücre motilitesinin azalmasına ve malign hücre invazyonunun azalmasına neden olmaktadır. Diğer taraftan galectin-4' ün artmış seviyeleri peritona yüksek yayılma potansiyelini göstermekte olup, düşük düzeyler ise düşük peritoneal yayılım potansiyeline işaret

etmektedir. Bu bilgilere dayanılarak galectin-3 ve galectin-4 özellikle belli histolojik mide kanseri türleri tanısında tümör belirteci olarak faydalı olabileceği gibi tümörün progresyonu ve lenf nodu metastaz potansiyeli ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmaktadır^(18,47,48).

13. Kolon Kanserinde Galectinler

Galectin-1 üzerine yoğunlaşan bir çalışma⁽¹⁸⁾, galectin-1 seviyelerinin displazi derecesiyle korele olup malign progresyon ile ilişkili olduğunu savunurken galectin-8' in kolon kanserindeki supresör aktivite ile ilişkili olduğunu öne sürmektedir⁽⁴⁹⁾.

Galectin- 1,3,4 ve 8' in kolon kanserlerinin Dukes sınıflamasında önemli ve ayrı prognostik değerleri olduğu bulunmuştur. Galectin- 1,3, ve 4' ün Dukes A ve B kolon kanserlerinde prognostik değeri olduğu, galectin-8' in de Dukes C ve D' de prognostik değeri olduğu savunulmaktadır. Tümörlerde progresyonla beraber galectin- 3,4,8 ekspresyonunda anlamlı farklılık olmamasına rağmen Dukes evrelemesi A dan C' ye artan tümörlerde galectin- 1 ekspresyonu da artmaktadır^(18,50).

Kolon kanserlerindeki galectin ekspresyonunun sadece galectin-1 ve 3 ile sınırlı olmadığı da gösterilmiştir. Örneğin azalmış galectin-4 ekspresyonunun kolon karsinogenezinde erken bir olay olabileceği, ayrıca malign kolon doku spesmenlerinde de galectin-8 düzeylerinin normal yada bening doku örneklerine göre azalmış olduğu da gösterilmiştir⁽⁵⁵⁾.

Malignite gelişmiş kolon hücrelerinde immünohistokimyasal olarak işaretlenmiş galectin-8 seviyesinin azaldığı görülmüştür. Tümör agresyonu arttıkça galectin-8' in kan seviyeleri daha düşük bulunmuştur^(18,50).

Galectin-3 ve kolon kanseri ile ilişkili çalışmalarda ise çelişkili sonuçlar görülmektedir. Kolorektal kanserli hastalarda eksprese edilen galectin-3 seviyeleri halen daha tartışma konusudur. Çoğu çalışmada kanserli vakalarda galectin seviyeleri normal dokuya göre yüksek bulunurken bazı çalışmalarda seviyelerinin azaldığı saptanmıştır^(18,55).

İlginç olan ise hiçbir çalışmada galectin-3 seviyelerinin kanserli ve normal dokuda aynı düzeyde bulunmamasıdır. Benzer şekilde kolon kanserli hastalarda galectin-3'ün prognostik değeri de araştırmacılar arasında farklılık göstermektedir. Ancak aşikar olan şudur ki; galectin-3 seviyelerindeki artış kolon kanseri progresyonu ile koreledir. Neoplastik progresyonun başlangıç dönemlerinde galectin-3 nükleer lokasyonda iken tümör progresyonunun sonraki fazında stoplazmik ekspresyon olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki galectin-3 ligandlarının kolon kanseri ile ilişkili olup olmadığını tanımlamak amacıyla serumda galectin-3'ü bağlayan ligandlar tanımlanmaya çalışılmaktadır. Galectin-3, glikoproteinlerin üzerindeki N asetil laktozamin yapılarını bağlar fakat doğal ligandları halen tam olarak tanımlanmış değildir. Yapılan çalışmalarda kolon kanser müsinini, galectin-3 için dolaşımda bir ligand olarak tanımlanmışken diğer tanımlanan ligandlar arasında Mac-2 bağlayıcı protein, CEA, lamp-1 ve lamp-2 glikoproteinleri vardır^(4,51-54).

MUC-2 müsin karbonhidrattan zengin yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Başlıca gastrointestinal traktustan sekrete edilmekte olup galectin-3 için major bir ligandır. Kolon kanser hücrelerinde yüksek galectin-3 seviyeleri ile birlikte yüksek MUC-2 seviyelerinin olduğu, ayrıca düşük galectin-3 seviyelerinin de düşük MUC-2 düzeyleri ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Kolon kanser hücrelerinden sentezlenen MUC-2 müsin miktarı, kanser hücrelerinin değişen biyokimyasal ve biyolojik özelliklerine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Bu farklılık ölçüsünde kolon kanserinin metastatik progresyonu değişiklik göstermektedir. Sonuç olarak bu ilişki galectin-3 seviyelerinin kolorektal kanser metastaz ve prognozu ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır⁽⁵³⁾.

Galectin-3 ve ligandlarının serumda saptanmaları klinikte kullanışlı olabilecek tümör marker adaylarıdır. Diğer bağlayıcı proteinlerden ayrı olarak haptoglobulinin β subuniti olarak, 40 kDa' luk bir ligand tanımlanmıştır. Bu ligand kolon kanserli hastalarda sağlıklı bireylere göre 10-30 kat daha yüksek olarak saptanmıştır. Kolon kanserli hastalarda haptoglobulinin yapısının değiştiğini destekler şekilde, sağlıklı insanlara göre total haptoglobulin seviyelerinde yalnızca hafif bir artış olmuştur. İmmünohistokimyasal boyama normal kolonda haptoglobulin olmadığını, kolon kanseri ve adenomatöz poliplerde ektopik salınımın olduğunu doğrulamıştır. Kolon kanserli hastaların serumunda yükselen galectin-3 için major bağlayıcı olan ligand, haptoglobulinin kanserle ilişkili bir glikoformudur. Yapılan bir çalışmada⁽⁴⁾ serum 40 kDa' luk ligand, kolon kanserli hastalarda adenomlu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek ancak sağlıklı grupla adenomlu hastalar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlenmiştir. 40kDa' luk ligand ve musin, Mac-2 bağlayıcı protein, CEA, lamp-1 ve lamp-2 arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Rezeksiyon uygulanan kolon kanserli hastalarda 6 hafta sonra 40 kDa ligand düzeyleri düşük saptanmıştır. Bir başka çalışmada kolorektal kanser, adenomatöz polip, hiperplastik polip, inflamatuvar barsak hastalığı ve sağlıklı bireylerden oluşturulan gruplardaki sonuçlar değerlendirilmiş ve kolon kanserli ve adenomu olan bireylerde 40 kDa ligand seviyeleri yüksek ancak hiperplastik polip olan hastalarla sağlıklı bireyler arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Kanserli hastalardaki ligand düzeyi inflamatuvar barsak hastalığı olanlara göre de anlamlı derecede yüksek ancak sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda daha yüksek düzeylerde tesbit edilmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda 40 kDa' luk ligandın, kolon kanserli hastaları diğer gruplardan başarılı bir şekilde ayırdığı görülmektedir⁽⁴⁾.

II- GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamız Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'nın 08. 01. 2013 tarihli ve 50 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Bu çalışmada kolorektal kanser vakalarında tümör belirleyicisi olarak Galectin-3 ün kan düzeylerini incelemek, tümör cinsine göre özgünlüğünü araştırmak, Dukes sınıflamasına göre evreler ile olan korelasyonunu değerlendirmek, vakanın klinik olarak değerlendirilmesinde galectin-3' ün önemini vurgulamak amaçlanmıştır.

Bu amaçla Ocak 2013 ve Mart 2013 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği, Polikliniği ve Endoskopi Ünitesinde, kolorektal karsinom tanısı almış, 18 -90 yaş arasındaki 34 kişilik hasta grubu ve sağlıklı bireylerden oluşan 39 kişilik kontrol grubu incelenmiştir. Karaciğer sirozu, meme kanseri, tiroid kanseri, tiroid bening veya malign nodülü, baş boyun kanserleri, pankreas kanseri, uterus kanseri, mesane kanseri, renal hücreli kanser, SSS kanserleri, geçirilmiş myokard infarktüsü, sol kalp yetmezliği, hipertansiyon hastaları, emziren ve gebe kadınlar çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

Biyokimyasal olarak tüm hastaların serum galectin-3 değerleri kaydedilmiřtir.

Test için kullanılan kit, galektin-3' ün insan serumunda plazmasında veya diğer biyolojik mayilerinde in vitro kantitatif ölçümü için kullanılan bir ELİSA yöntemidir. (Sandwich ELİSA). Çalışma mikro ELİSA okuyucu cihazında yapıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan alınan numuneler jelli tüplere alındı. Daha sonra 15 dakika bekletilerek 3000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Numunelerden elde edilen serumlar -20 derecede korunmaya alındı.

A. Çalışma Prensibi

Standartlar kitin prospektüsüne göre hazırlandı. 2 saat boyunca inkübasyona bırakıldı. Daha sonra 100 mcL reaktif- A eklendi 37 C de 1 saat daha inkübasyona bırakıldı. 3 kez aspirasyon ve yıkama yapıldı. Sonra 100 mcL Reaktif- B eklendi. 37 C de 30 dk inkübasyona bırakıldı. 5 defa aspirasyon ve yıkama yapıldı. 90 mcL substrat solüsyonu eklendi. 37 C de 15-25 dk inkübasyona bırakıldı. 50 mcL sonlandırma solüsyonu eklendi. 450 nm dalga boyunda okundu. Numunelerdeki galectin-3 konsantrasyonu, numunelerin optik dansitenin standart eğriye göre karşılaştırılmasıyla belirlendi.

İnsan galectin-3' ün ölçülebilen en düşük dozu 0,059 ng/ml dir.

İstatistikler SPSS 15. 0 programı kullanılarak ; histogram, pie, box-plot grafikleri yapıldı ve gruplar arasındaki fark Mann Whitney U, Kruskal Wallis H testleri kullanılarak yapıldı. Korelasyon analizi için Spearman testi kullanıldı.

III- BULGULAR

Bu çalışmada 3 aylık dönem içerisinde kolorektal karsinom tanısı almış 18- 90 yaş arasında belirlenen kriterlere uygun olan 34 hasta (kolorektal karsinomlu) ‘çalışma grubu’ olarak, yine aynı kriterlere sahip ancak kolorektal malignitesi olmayan 39 olgu ‘ kontrol grubu’ olarak dahil edildi.

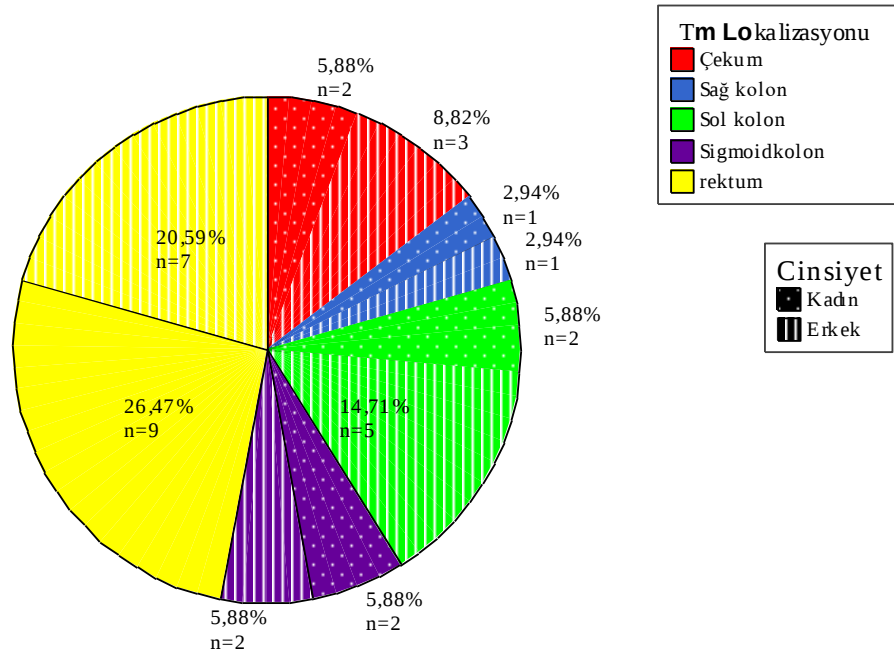
Çalışma grubunun yaş ortalaması 62,7 yıl (29-85 SD:14,8), boy ortalaması 167,2 cm (155-180 SD:7,1), kilo ortalaması 73,8 kg (55-102 SD:12,6), CEA ortalama değeri 50,9 ng/ml (0,7-538,8 SD:130,9), BMI ortalama değeri 26,4 (21,4-42,4 SD: 4,5) olarak bulundu.

Hasta grubunun 18 (% 53)'i erkek, 16 (% 47) 'sı kadın idi. Hastaların 16(%47)'sında tm rektumda, 7(%21)'sinde sol kolonda, 5(%15)'inde çekumda, 4(%12)'ünde sigmoid kolonda, 2(%5)'sinde sağ kolonda idi. Çekumda tm olan 5 hastanın 2'si kadın, 3'ü erkek; sağ kolon tm olan 2 hastadan 1' kadın, 1'i erkek; sol kolon tm olan 7 hastadan 2'si kadın , 5'i erkek; sigmoid kolon tm olan 4 hastadan 2'si kadın, 2'si erkek; rektum tm olan 16 hastadan 9'u kadın, 7'si erkekti. (Tablo 3.1, Şekil 3.1). Tm lokalizasyonuna göre cinsiyet arasında bir ilişki yoktu. (Ki- kare p:0,46)

Tablo 3.1 : Tm lokalizasyonlarının cinsiyetlere göre dağılımı

		Tm lokalizasyonu					Total
		Çekum	Sağ kolon	Sol kolon	Sigmoid kolon	Rektum	
Cinsiyet	Kadın	2	1	2	2	9	16
	Erkek	3	1	5	2	7	18
Total		5	2	7	4	16	34

(Ki- kare p:0,46 gruplar arası fark yok)



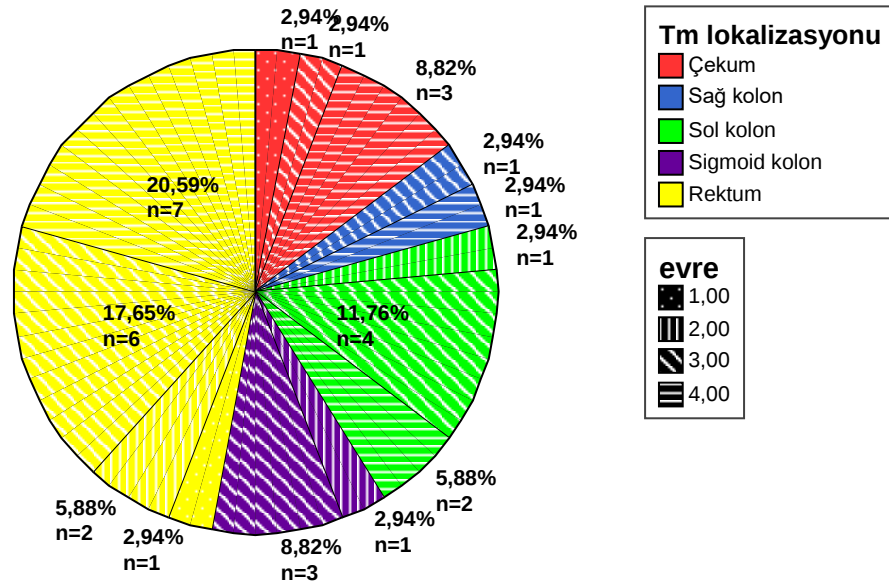
Şekil 3.1: Tm lokalizasyonlarının cinsiyetlere göre dağılımı

Çalışma grubundaki hastaların 2'si evre-1, 4'ü evre-2, 15'i evre-3, 13'ü ise evre-4 idi. Evreler ve tm yerleşim yerleri Tablo 3.2 de gösterilmiştir. (Şekil 3.2). Tm dağılımı ile evreler arasında bağıntı görülememiştir. (Ki- kare p:0,78)

Tablo 3.2: Tm lokalizasyonlarının evrelere göre dağılımı

	Tm lokalizasyonu					Total
	Çekum	Sağ kolon	Sol kolon	Sigmoid kolon	Rektum	
Evre 1	1	0	0	0	1	2
2	0	0	1	1	2	4
3	1	1	4	3	6	15
4	3	1	2	0	7	13
Total	5	2	7	4	16	34

(Ki- kare p:0,78 gruplar arası fark yok)



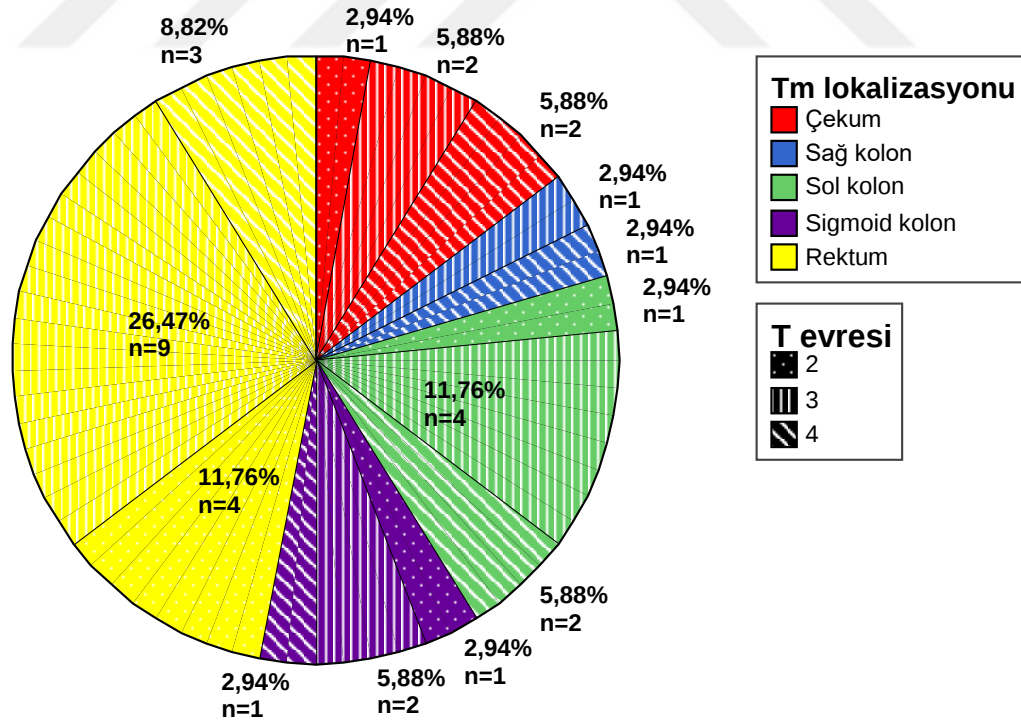
Şekil 3.2: Tm lokalizasyonlarının evrelere göre dağılımı

İnceleme ayrıntılarına indiğimizde tm lokalizasyonuna göre hücre diferansiasyonu, T evresi, N evresi ve M evreleri arasında anlamlı bağıntı görülmedi (Ki- kare $p>0,05$). (Tablo 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, Şekil 3.3, 3.4, 3.5, 3.6)

Tablo 3.3: T evresi ve tm lokalizasyonu dağılımı

	Tm lokalizasyonu					Toplam
	Çekum	Sağ kolon	Sol kolon	Sigmoid kolon	Rektum	
T evresi 2	1	0	1	1	4	7
3	2	1	4	2	9	18
4	2	1	2	1	3	9
Total	5	2	7	4	16	34

(Ki- kare $p:0,28$ gruplar arası fark yok)

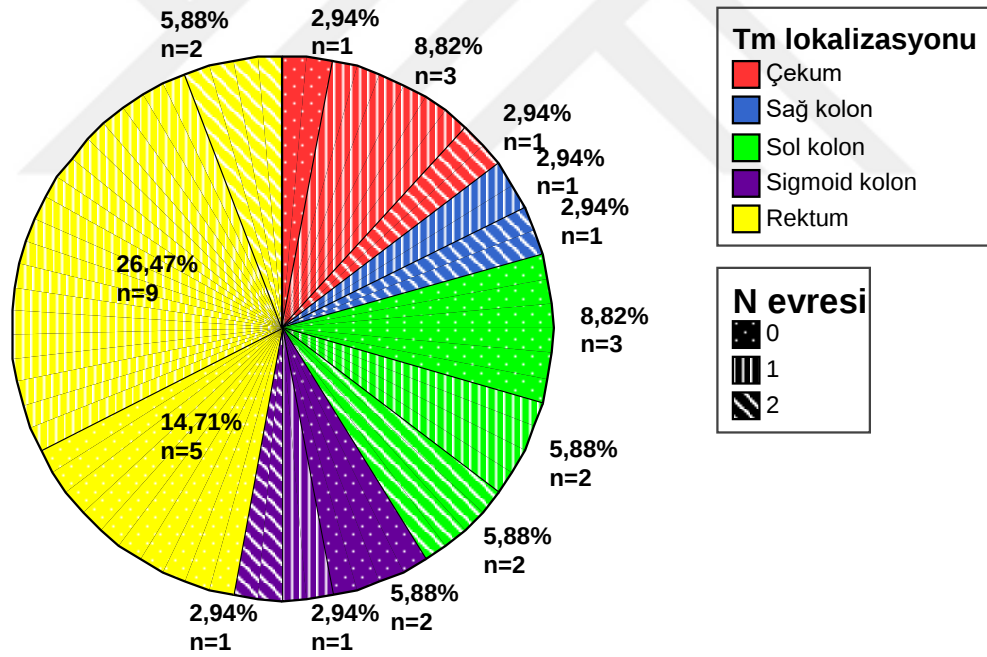


Şekil 3.3: T evresi ve tm lokalizasyonu dağılımı

Tablo 3.4: N evresi ve tm lokalizasyonu dağılımı

	Tm lokalizasyonu					Total
	Çekum	Sağ kolon	Sol kolon	Sigmoid kolon	Rektum	
N evresi 0	1	0	3	2	5	11
1	3	1	2	1	9	16
2	1	1	2	1	2	7
Total	5	2	7	4	16	34

(Ki- kare p:0,36 gruplar arasında fark yok)

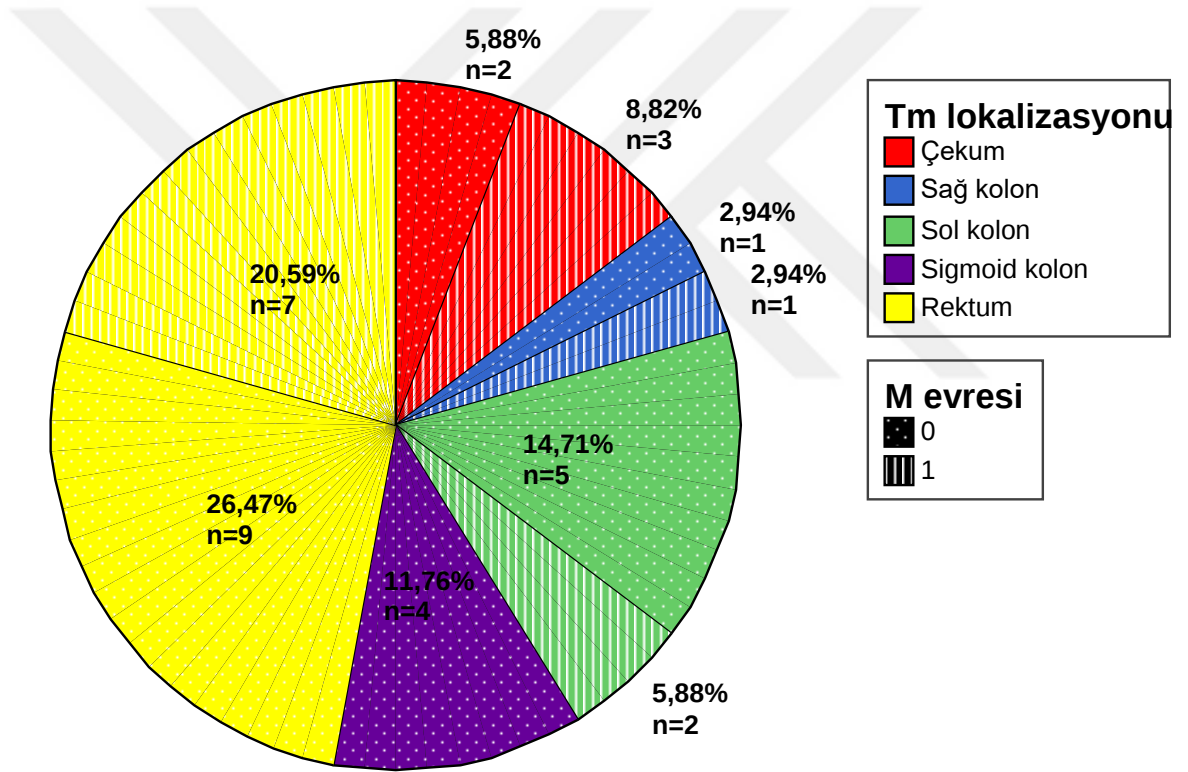


Şekil 3.4: N evresi ve tm lokalizasyonu dağılımı

Tablo 3.5: M evresi ve Tm lokalizasyonu dağılımı

	Tm lokalizasyonu					Toplam
	Çekum	Sağ kolon	Sol kolon	Sigmoid kolon	Rektum	
M evresi 0	2	1	5	4	9	21
1	3	1	2	0	7	13
Total	5	2	7	4	16	34

(Ki- kare p:0,51 gruplar arasında fark yok)

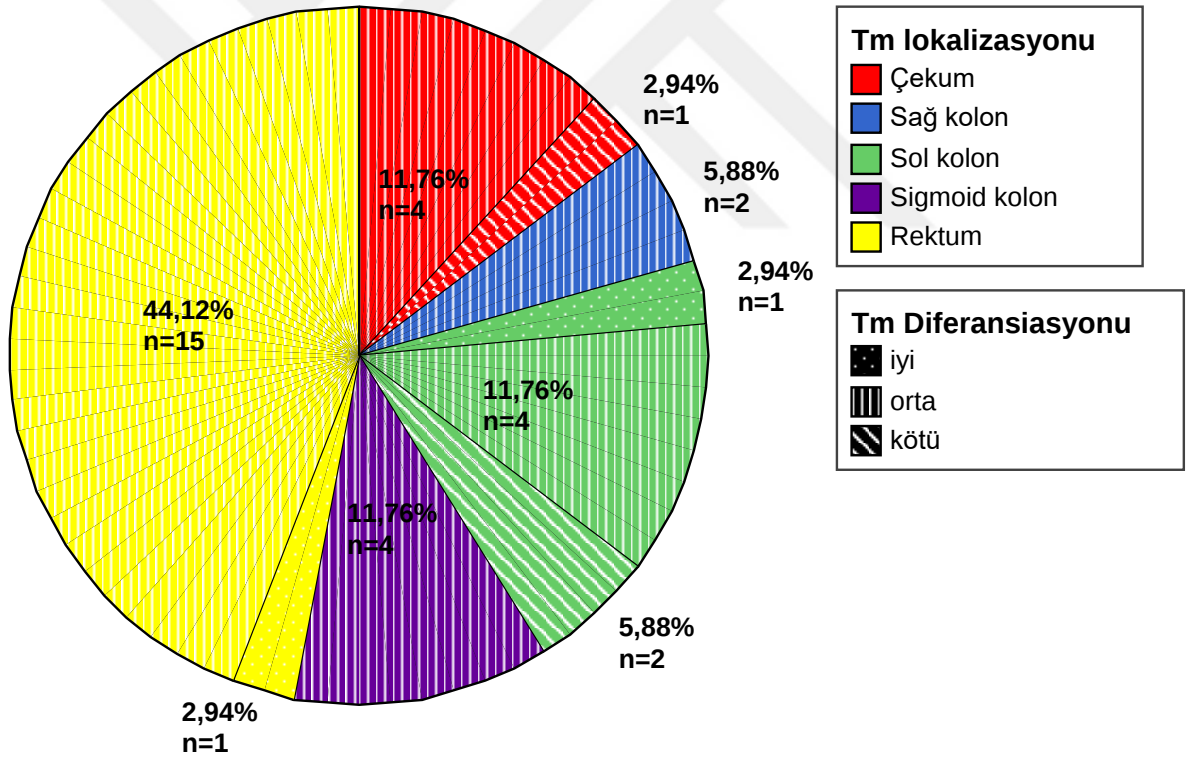


Şekil 3.5: M evresi ve tm lokalizasyonu dağılımı

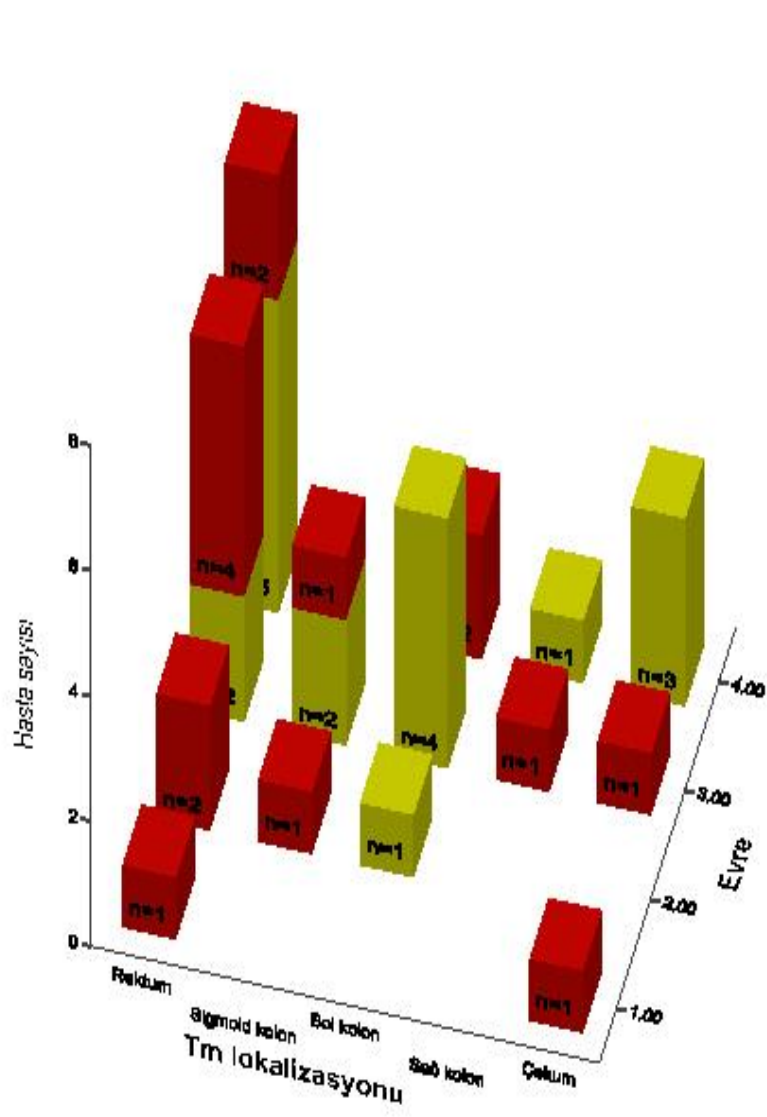
Tablo 3.6: Tm diferansiasyonu ve tm lokalizasyonu dağılımı

		Tm lokalizasyonu					Total
		Çekum	Sağ kolon	Sol kolon	Sigmoid kolon	Rektum	
Tm Diferansiasyonu	iyi	0	0	1	0	1	2
	orta	4	2	4	4	15	29
	kötü	1	0	2	0	0	3
Total		5	2	7	4	16	34

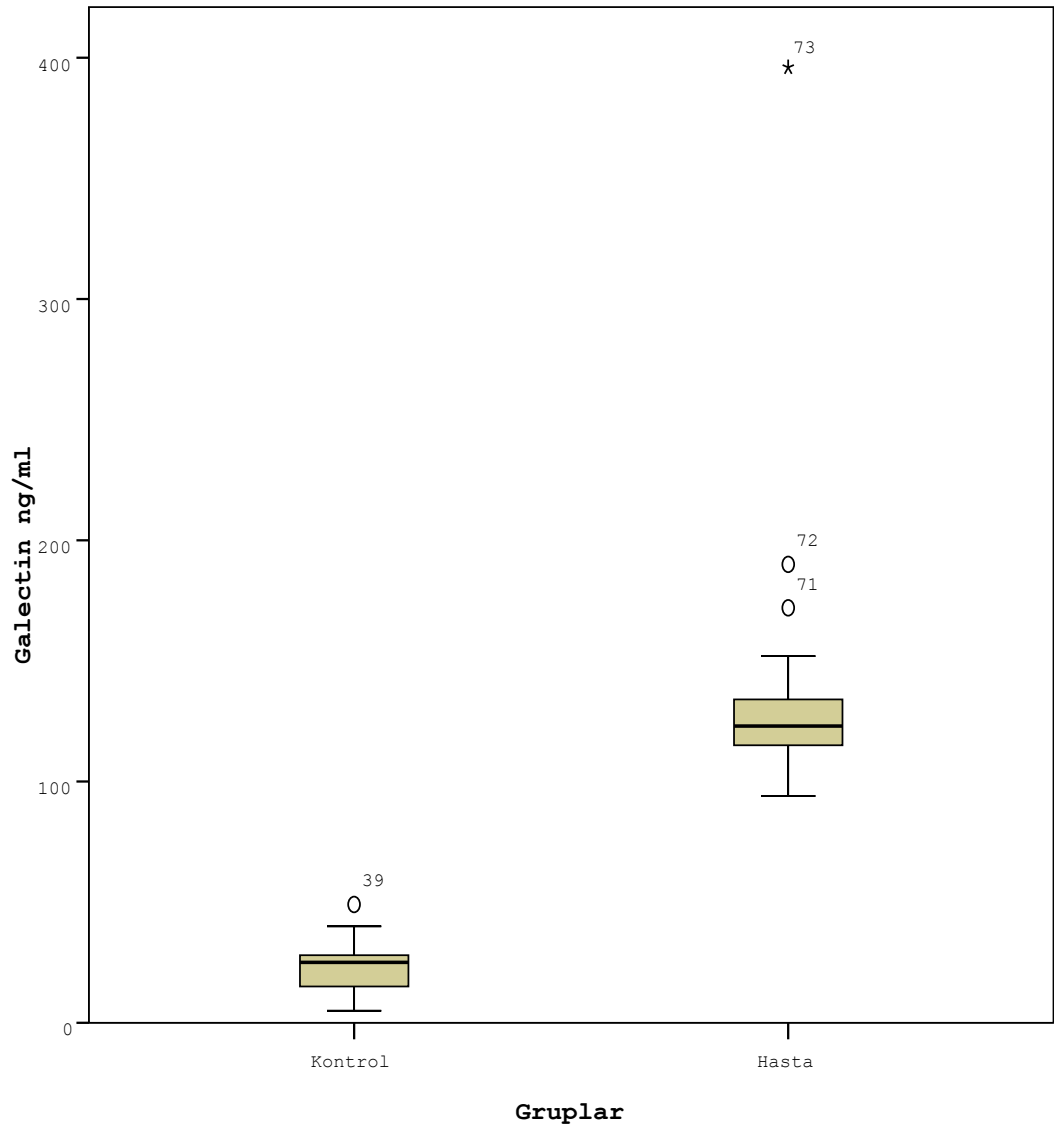
(Ki- kare p:0,18 gruplar arasında fark yok)



Şekil 3.6: Tm diferansiasyonu ve tm lokalizasyonu dağılımı

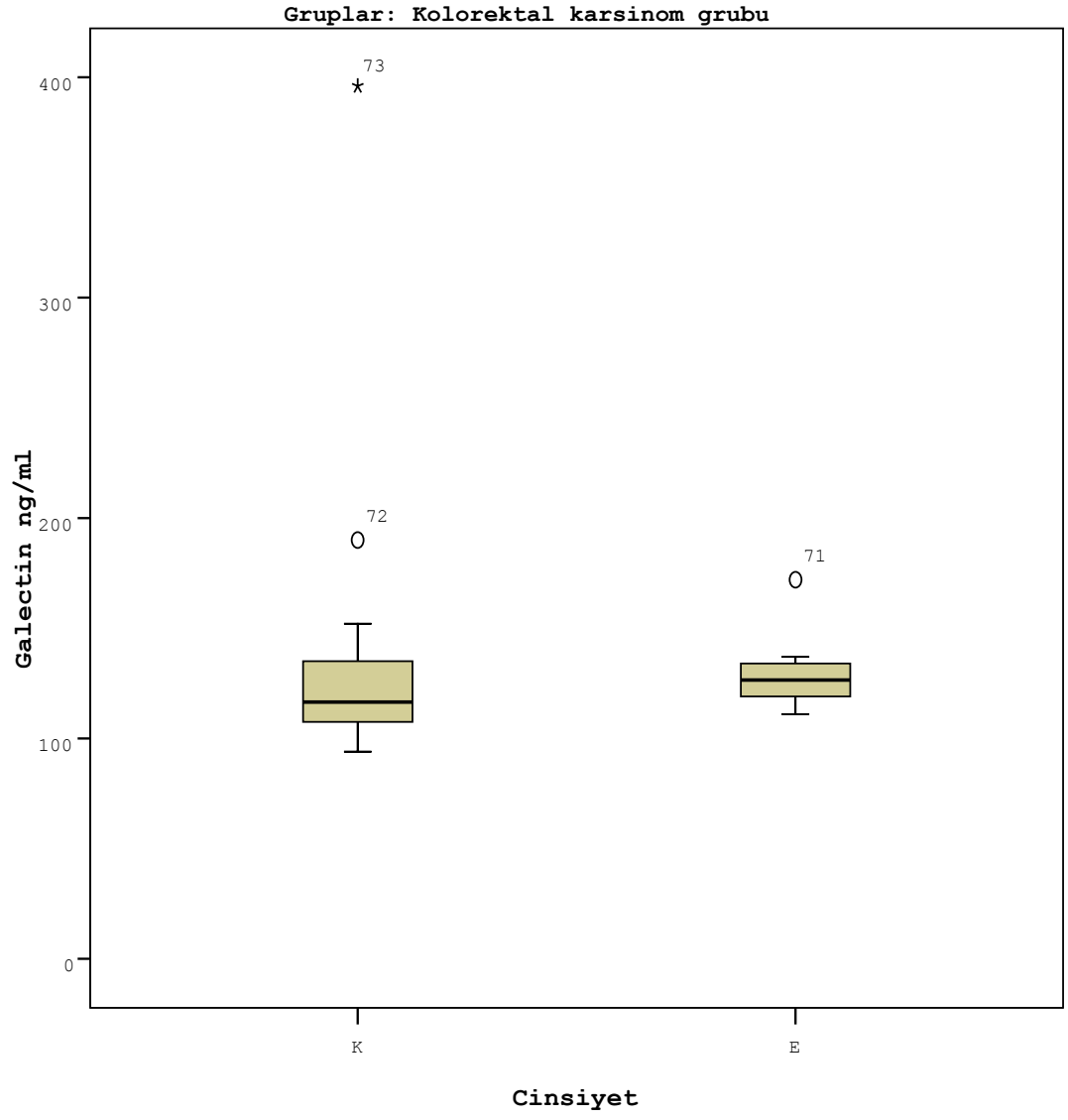


Şekil 3.7: Tm lokalizasyonu, evre ve cinsiyet dağılımı

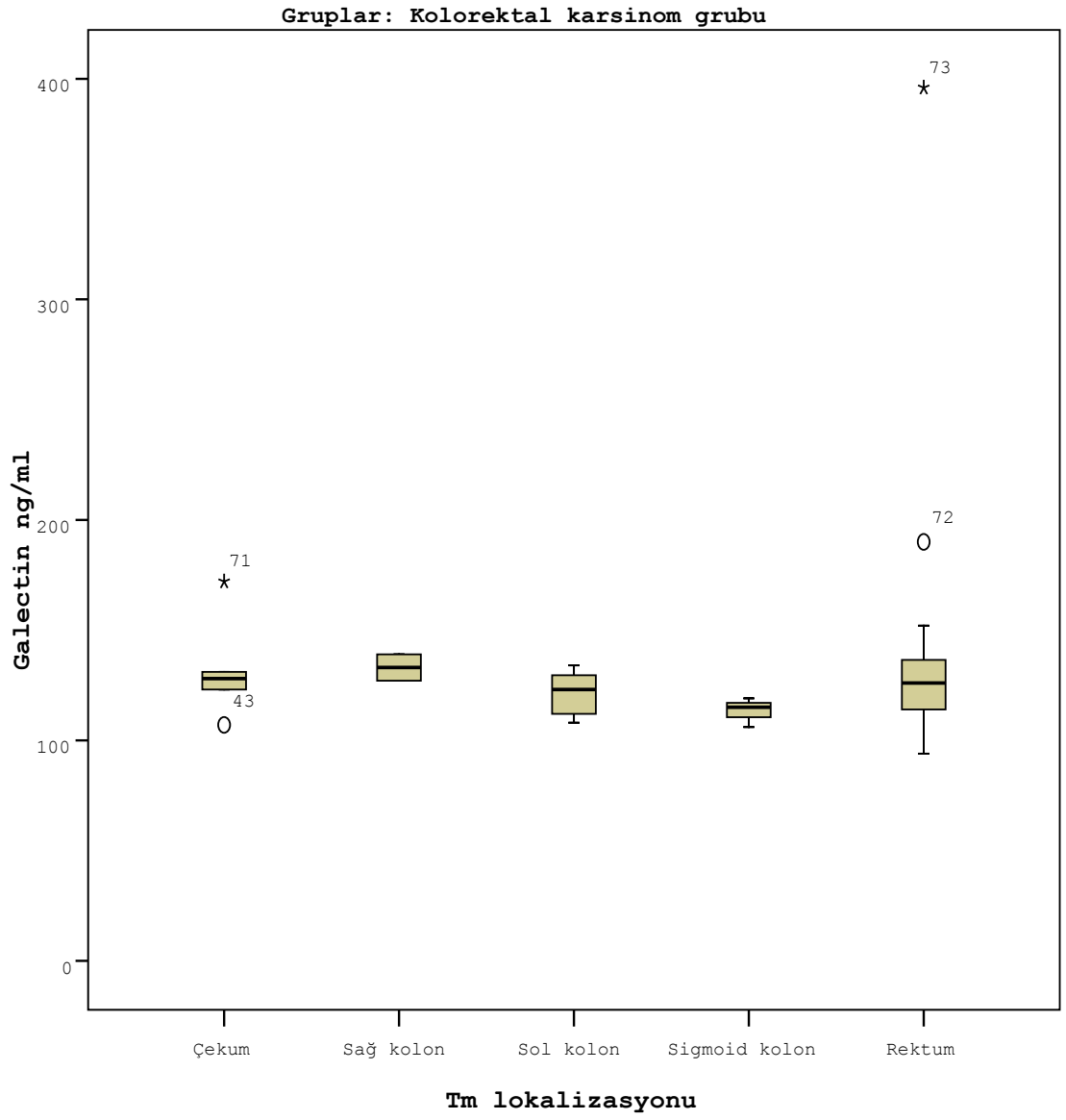


Şekil 3.8 : Kolorektal karsinom ve kontrol grubu serum galectin-3 seviyeleri (Mann-Whitney U $p < 0,0001$ gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli)

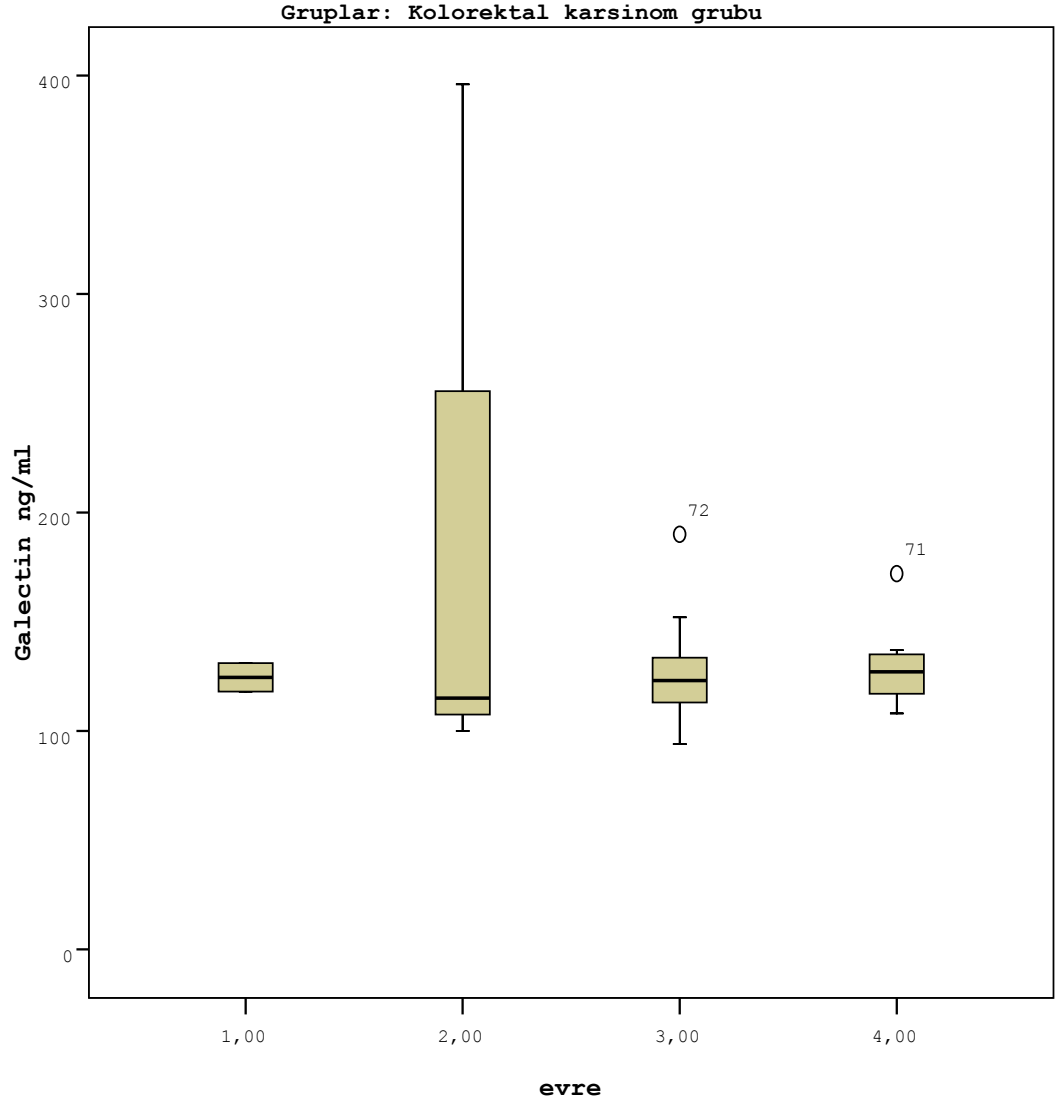
Hasta grubunun (kolorektal karsinom) özelliklerini kendi içinde araştırdığımızda galectin-3 seviyesinin cinsiyet, tm lokalizasyonu, hastalık evresi, hücre diferansiasyonu arasında fark göstermediğini; ayrıca BMI , kan CEA seviyesi gibi parametrelerle de korelasyon göstermediğini gördük. (Şekil 3.9, 3.10, 3.11, 3.12). Ancak galectin-3 seviyesi ile tümör büyüklüğü arasında doğru orantılı bir korelasyon bulduk. (Spearman 0,597 $p:0,004$)



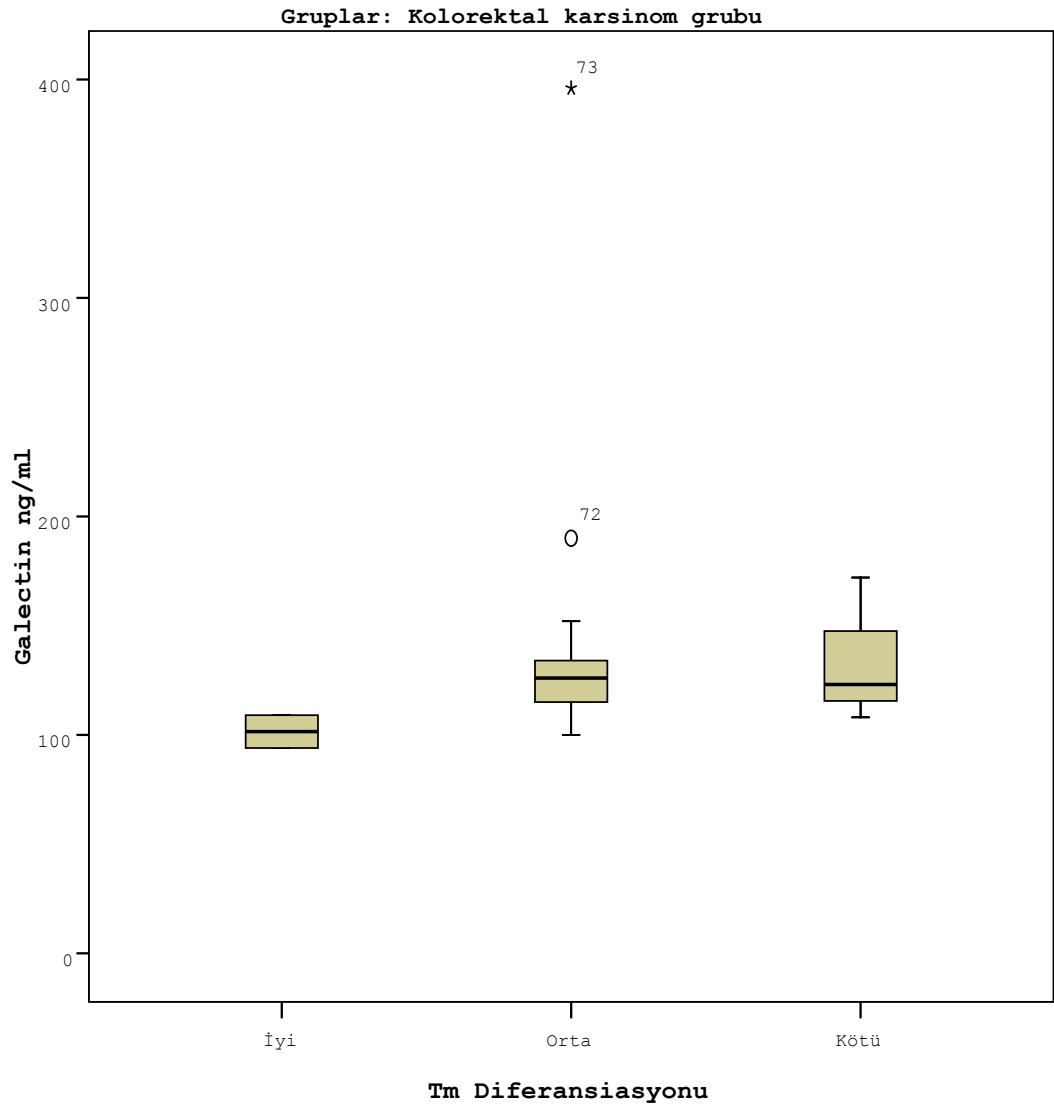
Şekil 3.9: Cinsiyetler arası serum galectin-3 seviyeleri (Mann-Whitney U p:0,18 gruplar arasında fark yok)



Şekil 3.10: Tm lokalizasyonuna göre serum galectin-3 seviyeleri (Kruskal-Wallis H p:0,34 gruplar arasında fark yok)



Şekil 3.11 : Tm evresine göre serum galectin-3 seviyeleri (Kruskal-Wallis H p:0,71 gruplar arasında fark yok)



Şekil 3.12: Tm diferansiasyonuna göre serum galectin-3 seviyeleri (Kruskal-Wallis H p:0,22 gruplar arasında fark yok)

IV- TARTIŞMA

Kolorektal kanser önemli bir halk sağlığı problemi olup kanserden ölümlerin önemli bir nedenidir. Her yıl yaklaşık bir milyon yeni vaka kolorektal kanser tanısı almakta ve yaklaşık yarım milyon ölüm bildirilmektedir.

Galectin-3' ün kolorektal kanserlerde serum seviyelerini gösteren çalışmalar hem yeterli sayıda değildir hem de sonuçları birbiri ile çelişkilidir. Bu çalışmamızda galectin-3' ün serum değerinin kolorektal karsinomlarda prognostik bir parametre olarak kullanılıp kullanılamayacağı araştırıldı.

Galectin ekspresyonu genel olarak onkolojik stimulasyon tarafından artmakta veya azalmaktadır. Bazı araştırmacılar kolorektal kanserlerde galectin-3 seviyelerinin azaldığını bazıları ise arttığını bildirmişlerdir.

Ida Iurisci ve ark.⁽⁵⁾, 99 hastanın alındığı bir çalışmada herhangi bir kanser tipine sahip hastalardaki serum galectin-3 değerlerinin, sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hasta grubundaki serum galectin-3 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,0001$). Yine bu çalışmada⁽⁵⁾, serum galectin-3 seviyelerindeki yüksekliğin tümörün progresyonu ile korele olduğunu saptamışlardır. Nathalie Nagy ve ark.⁽⁵⁵⁾, 55 kolorektal karsinomlu hastayı kapsayan çalışmalarında Dukes A ve B gibi erken evre kolon kanserlerinde galectin-3 değerlerinin prognostik önemi olduğunu vurgulamışlardır. Bizim çalışmamızda muhtemelen olgu sayısının azlığı nedeniyle bu tip bir bağlantı olduğunu kanıtlayamadık.

Robert S. Bresalier ve ark.⁽¹⁹⁾, dokulardaki galectin-3 ekspresyonunun kolon kanserinde tümör progresyonu ile korele olduğunu ve primer kolon kanserli hastalarda artmış galectin-3 ekspresyonunun, azalmış survi ve ilerlemiş tümör evresiyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca primer tümörü olan hastalar uzak metastazı olanlarla karşılaştırıldığında, yüksek seviyelerde galectin-3 ekspresyonu olduğunu ve galectin-3'ün uzak metastazlarda önemli bir role sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu durumu değerlendirmek için incelenen vaka sayısının daha fazla olması gerektiği ve hasta grubunun erken evre tümörü olan olgulardan oluşturulması gerektiği kanısındayız.

Axel Hittelet ve ark.⁽⁴⁹⁾, 67 hastanın alındığı çalışmada, kolon displazi ve kanserlerinde epitelyal hücrelerden eksprese edilen galectin-3 düzeylerinin yüksek bir yüzdeye sahip olduğunu göstermişlerdir. Olgu sayımızın azlığı nedeniyle çalışmamızda hücre diferansiasyonu ile galectin-3 seviyesinin korelasyonu gösterilememiştir. Ancak bizim çalışmamızda diğer çalışmalarda daha önce araştırılmayan tümör çapı (hacmi) ile galectin-3 seviyesi arasında doğrusal bir korelasyon olduğu saptanmıştır.

Hasta grubunda tümör lokalizasyonu ve cinsiyetler arasında bağlantı bulamadık.

Sanjuan ve ark.⁽⁵⁶⁾ mukozal örneklemelerde adenom gibi erken evre neoplastik gelişim aşamasında galectin-3 ekspresyonunun azaldığını ancak karsinom gelişim sürecinin sonraki aşamalarında artış eğiliminde olduğunu göstermişlerdir. Karsinom sürecinin tüm aşamalarındaki hasta gruplarını kapsayan, geniş vaka sayısına sahip doku çalışmalarının gerekliliği açıktır.



V- SONUÇ

Bu çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda galectin-3'ün serum değerleri normal sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, kolorektal karsinomu olan hastalarda belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu yükseklik istatistiksel açıdan da anlamlıdır ($p<0,0001$). Normal sağlıklı bireylere göre, kolorektal karsinomlu hastalarda serum galectin-3 seviyelerinin artış gösterdiği literatürde de pek çok çalışmada gösterilmiş olup günümüzde hastalığın tanısında ve takibinde kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini düşünmekteyiz. Noninvaziv ve basit olması avantajlarındandır.

Tümör evresi ve hücre diferansiasyonu ile bağlantı olup olmadığını gösterebilmek için geniş serilere gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Borring CC. , Squires TS. , Tong T. Cancer statics 1993. CA Cancer J Clin. 1993; 43: 7- 26.
- 2- Hart AR, Wicks AC, Mayberry JF. Colorectal cancer screening in asymptomatic populations. Gut. 1995; 36: 590- 8.
- 3- Krasnodebski IW. Usefulness of biochemical tumor markers (CEA, CA19-9, ferritin and sialic acid) in diagnosis and prognosis of colonic neoplasms]. Wiad Lek. 1998; 51: 132- 41.
- 4- Robert S. Bresalier, James C. Byrd, David Tessler et al. A Circulating Ligand for Galectin-3 Is a Haptoglobin-Related Glycoprotein Elevated in Individuals With Colon Cancer. Gastroenterology 2004; 127: 741– 748
- 5- Ida Iurisci, Nicola Tinari, Clara Natoli, Domenico Angelucci, Ettore Cianchetti, and Stefano Iacobelli. Concentrations of Galectin-3 in the Sera of Normal Controls and Cancer Patients. Clinical Cancer Research.2000; 6: 1389– 1393.
- 6- Griffiths EA, Brummell Z, Gorthi G. The prognostic value of circumferential resection margin involvement in oesophageal malignancy. EJSO 2006; 32: 413– 419.
- 7- Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, Antonio M et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection. Journal of Surgical Oncology 2005; 90: 20- 25.

8- Bozfakioğlu Y, Müslümanoğlu M: Cerrahi Gastroenteroloji. Edit. :Değerli Ü, Bozfakioğlu Y. Kolon Hastalıkları. 4. baskı, İstanbul:Nobel tıp Kitabevi, 1997: 142-168.

9- Schwartz's principles of surgery 8. baskı 2009 Kell M. Bullard and David A. Rothenberg 28: 1097- 1098.

10- Harpaz N, Saxena R: Modern Surgical Pathology. In: Weidner N, Cote RJ, Suster S, Weiss LM. Gastrointestinal Tract, Large Intestine. 2003; 1: 749- 852.

11- O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC et al. Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas:Evidence that the Fas counterattack is prevalent mechanism of immune Evasion in human colon cancer. Journal of Pathology 1998; 186: 240-246.

12- Cooper HS: Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Mills SE. Intestinal Neoplasms. Vol 2, 4 th ed:Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 1543- 1601.

13- Jass JR: Diagnostic Histopathology of Tumours. In Fletcher CDM,Livingstone C. Tumours of the Small and Large Intestines (Including theAnal region). Vol 1, second ed: 2000: 369- 409.

14- Elkablawy AM, Maxwell P, Williamson K, Anderson N, Hamilton PW. Apoptosis and cell-cycle regulatory proteins in colorectal carcinoma: Relationship to tumour stage and patient survival. Journal of Pathology 2001; 194: 436- 443.

15- Belluco C, Esposito G, Bertorelle R et al. Fas ligand is up-regulated during the colorectal Adenoma-carcinoma sequence. *EJSO* 2002; 28: 120- 125.

16- Jehad M Al-Shuneigat, Samir S Mahgoub and Fazlul Huq. Colorectal carcinoma: nucleosomes, carcinoembryonic antigen and ca 19-9 as apoptotic markers; a comparative study. *Journal of Biomedical Science* 2011, 18: 50.

17- A. Bolocan, D. Ion1, D.N. Ciocan, D.N Paduraru. Prognostic and Predictive Factors in Colorectal Cancer. *Chirurgia* 2012; 107: 555- 563.

18- Vitaly Balan, Pratima Nangia-Makker and Avraham Raz . Galectins as Cancer Biomarkers. *Cancers* 2010; 2, 592- 610.

19- Robert S. Bresalier, Nachman Mazurek, Lawrence R. Sternberg et al. Metastasis of Human Colon Cancer Is Altered by Modifying Expression of the b-Galactoside–Binding Protein Galectin 3. *Gastroenterology* 1998; 115: 287–296.

20- Vincent Castronovo, Frederic A, Van Den Brule et al. Decreased expression of galectin-3 is associated with progression of human breast cancer. *Journal of pathology* 1996; 179: 4348.

21- Akemi Irie, Akira Yamauchi, Keiichi Kontani, et al. Galectin-9 as a Prognostic Factor with Antimetastatic Potential in Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2962- 2968.

22- Margaret E. Huflejt and Hakon Leffler. Galectin-4 in normal tissues and cancer. *Glycoconjugate Journal*. 2004; 20: 247–255.

23- VA Heinzelmann-Schwarz, M Gardiner-Garden, SM Henshall et al. A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer. *British Journal of Cancer* 2006; 94: 904– 913.

24- Luca Cindolo, Giovanna Benvenuto, Paola Salvatore et al. Galectin-1 and Galectin-3 expression in human bladder transitional cell carcinomas. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*1999; 84: 39– 43.

25- Manabu Sakaki, Natsuo Oka, Ryoichi Nakanishi, Kuniyoshi Yamaguchi, Tomoharu Fukumori, and Hiro-omi Kanayama. Serum level of galectin-3 in human bladder cancer. *The Journal of Medical Investigation* 2008; 55.

26- P. Vereecken, K. Zouaoui Boudjeltia, C. Debray et al. High serum galectin-3 in advanced melanoma: preliminary results. *Clinical and Experimental Dermatology* 2005; 31: 105– 109.

27- Pierre Vereecken, Ahmad Awada, Stefan Suciu et al. Evaluation of the prognostic significance of serum galectin-3 in American Joint Committee on Cancer stage III and stage IV melanoma patients. *Melanoma Research* 2009, 19: 316– 320.

28- Victor G. Prieto, Alexandra A. Mourad-Zeidan, Vladislava Melnikova, et al. Galectin-3 Expression Is Associated with Tumor Progression and Pattern of Sun Exposure in Melanoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6709- 6715.

29- Frederic A. Van Den Brule, David Waltregny and Vincent Castronovo. Increased expression of galectin-1 in carcinoma associated stroma predicts poor outcome in prostate carcinoma patients. *Journal of Pathology J Pathol* 2001; 193: 80-87.

30- Frederic A. Van Den Brule, David Waltregny, Fu-Tong Liu and Vincent Castronovo. Alteration of the cytoplasmic/nuclear expression pattern of Galectin-3 correlates with prostate carcinoma progression. *Int. J. Cancer (Pred. Oncol.)*2000: 89; 361– 367.

31- Yi Wang, Pratima, Nangia-Makker, Larry Tait et al. Regulation of Prostate Cancer Progression by Galectin-3. *The American Journal of Pathology*,2009: 174; 4.

32- R Buttery, H Monaghan, D M Salter, T Sethi. Galectin-3: differential expression between small-cell and non-small-cell lung cancer. *Histopathology* 2004; 44: 339– 344.

33- Seong Hyun Jeong, Hyun-Woo Lee, Jae Ho Han et al. Low Expression of Bax Predicts Poor Prognosis in Resected Non-small Cell Lung Cancer Patients with Non-squamous Histology. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38: 661– 669.

34- Tamas Szoke, Klaus Kayser, Imre Trojan et al. The role of microvascularization and growth/adhesion-regulatory lectins in the prognosis of non-small cell lung cancer in stage II. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 31 , 2007: 783- 787.

35- Herwig M. Strik, Martin H. Deininger, Brigitte Frank, Herrmann J. Schluesener and Richard Meyermann. Galectin-3: cellular distribution and correlation with WHO-grade in human gliomas. *Journal of Neuro-Oncology* 2001; 53: 13- 20.

36- Asha Das, Wan-Loo Tan and Duncan R. Smith. Expression of extracellular matrix markers in benign meningiomas. *Neuropathology* 2003; 23: 275– 281.

37- Sung-Hye Park, Hye Sook Min, Bomi Kim, Jaekyung Myung and Sun Ha Paek. Galectin-3: A useful biomarker for differential diagnosis of brain tumors. . *Neuropathology* 2008; 28: 497– 506.

38- Pascal O. Berberat, Helmut Friess, Li Wang et al. Comparative Analysis of Galectins in Primary Tumors and Tumor Metastasis in Human Pancreatic Cancer. *J Histochem Cytochem* 2001; 49: 539.

39- Takeshi Shimamura, Michiie Sakamoto, Yoshinori Ino, et al. Clinicopathological Significance of Galectin-3 Expression in Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2570- 2575.

40- Jun Chul Chung, Mi Jung Oh, Seong Ho Choi and Chang Dae Bae. Proteomic analysis to identify biomarker proteins in pancreatic ductal adenocarcinoma. *ANZ J. Surg.* 2008; 78: 245– 25.

41- By Mauro Piantelli, Stefano Iacobelli, Giovanni Almadori et al. Lack of Expression of Galectin-3 Is Associated With a Poor Outcome in Node-Negative Patients With Laryngeal Squamous-Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*, 2002; 20: 3850- 3856.

42- Jan Plzak, Jan Betka, Karel Smetana Jr et al. Galectin-3 – an emerging prognostic indicator in advanced head and neck carcinoma. *European Journal of Cancer* 2004; 40; 2324– 2330.

43- Sven Saussez, Christine Decaestecker, Virginie Mahillon et al. Galectin-3 Upregulation During Tumor Progression in Head and Neck Cancer. *Laryngoscope*, 2008; 118: 1583– 1590.

44- Sven Saussez, Daniel Glinoe, Gilbert Chantrain et al. Serum Galectin-1 and Galectin-3 Levels in Benign and Malignant Thyroid Disease. *Thyroid* 2008; 18.

45- Fabio Orlandi, Enrico Saggiorato, Giovanni Pivano, et al. Galectin-3 Is a Presurgical Marker of Human Thyroid Carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 3015-3020.

46- Hidenori Inohara, Tatsuya Segawa, Akira Miyauchi et al. Cytoplasmic and serum galectin-3 in diagnosis of thyroid malignancies. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 376; 605– 610.

47- Yoshitaka Hippo, Masakazu Yashiro, Masami Ishii, et al. Differential Gene Expression Profiles of Scirrhous Gastric Cancer Cells with High Metastatic Potential to Peritoneum or Lymph Nodes. *Cancer Res* 2001; 61: 889- 895.

48- Seok-Jun Kim, Il Ju Choi, Teak-Chin Cheong et al. Galectin-3 Increases Gastric Cancer Cell Motility by Up-regulating Fascin-1 Expression. *Gastroenterology* 2010; 138: 1035– 1045.

49- Axel Hittlet, Hugues Legendre, Nathalie Nagy et al. Up regulation of Galectins-1 and 3 in human colon cancer and their role in regulating cell migration. *Int. J. Cancer* 2003; 103; 370– 379.

50- Nathalie Bidon-Wagner and Jean-Paul Le Pennec. Human galectin-8 isoforms and cancer. *Glycoconjugate Journal* 2004; 19; 557– 563.

51- Kirston Koths, Eric Taylor, Robert Halenbeck, Clayton Casipit, and AWlicaen Gy. Cloning and Characterization of a Human Mac-2-binding Protein, a New Member of the Superfamily Defined by the Macrophage Scavenger Receptor Cysteine-rich Domain. *The Journal of Biological Chemistry* 1993; 19; 14245- 14249.

52- David W. Ohannesian, Dafna Lotan and Reuben Lotan. Concomitant Increases in Galectin-1 and Its Glycoconjugate Ligands (Carcinoembryonic Antigen, Lamp-1, and Lamp-2) in Cultured Human Colon Carcinoma Cells by Sodium Butyrate. *Cancer Res* 1994; 54: 5992- 6000.

53- Robert S. Bresalier, James C. Byrd, Li Wang, et al. Colon Cancer Mucin: A New Ligand for the b-Galactoside-binding Protein Galectin-3. *Cancer Res* 1996; 56: 4354-4357.

54- Nachman Mazurek, Jeff Conklin, James C. Byrd, Avraham Raz, and Robert S. Bresalier. Phosphorylation of the b-Galactoside-binding Protein Galectin-3 Modulates Binding to Its Ligands. . *The Journal of Biological Chemistry* 2000; 46; 36311– 36315.

55- Nathalie Nagy, Hugues Legendre, Olivier Engels et al. Refined Prognostic Evaluation in Colon Carcinoma Using Immunohistochemical Galectin Fingerprinting. *Cancer* 2003: 97.

56- Sanjuan X, Fernandez PL, Castels A et al. Differential expression of galectin 3 and galectin 1 in colorectal cancer progression. *Gastroenterology* 1997; 113: 1906-15.

ÖZGEÇMİŞ

Dr. Mehtap OKUYAN ERTÜRK

1978	Rize’de doğdum
1983-1987	Üsküdar Selimiye İlkokulu’nda Eğitim
1988-1993	Yalova Lisesi’nde Eğitim
1994-2001	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesinde Eğitim
2007-	Halen Okmeydanı E. A. Hastanesi’nde Genel Cerrahi asistanı olarak eğitim görmekteyim