

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ADENOMATÖZ POLİPOZİS COLİ GENİ NEGATİF
POLİPOZİS KOLİ OLGULARININ MOLEKÜLER GENETİK
YÖNTEMLER İLE MİYOZİN AĞIR ZİNCİR MUTASYONLARI
AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Firdevs ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

ELAZIĞ 2020

TEŐEKKÖR

Tez çalıŐmalarımnda bŸyŸk bir Ÿzveriyle yanımnda olup alıŐmalarımna katkıda bulunan tez hocam Prof. Dr. Mehmet YALNIZ ile Doç. Dr. Abdurrahman ŐAHİN'e ve tez verilerini elde etmemde verdiği destek için Dr. Semih DALKILIÇ'a teŐekkŸr ederim.

Klinikte geçirdiğim sŸre boyunca birlikte çalıŐtıĐım tŸm asistan arkadaŐlarımna, sekreterlerimize, hemŐire ve personel arkadaŐlarımıza geçirdiğimiz gŸzel gŸnler için teŐekkŸr ederim.

Ayrıca bu gŸnlere gelmemde bŸyŸk pay sahibi olan ve desteklerini hiçbir zaman benden esirgemeyen annem, babam ve kardeŐime teŐekkŸrlerimi sunarım.

ÖZET

Famlyal adenomatöz polipozis (FAP) hastalığı nadir görülen genetik geçişli bir hastalıktır. FAP gelişiminden Adenomatöz Polipozis Coli (APC), mutY Homolog (MUTYH/MYH) ve DNA Polymerase Delta 1 (POLD1) ile DNA Polymerase Epsilon (POLE) genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda ailesinde polipozis koli veya kolorektal kanser (KRK) öyküsü bulunan ve APC gen mutasyonu negatif saptanmış polipozisli hastalarda MUTYH/MYH gen mutasyonu veya polimorfizmi varlığı araştırılmıştır.

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi'nde, Eylül 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında yapılan kolonoskopi bulgularına göre çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 30 hasta değerlendirildi. Katılımcılardan alınan kanlardan izole edilen DNA örneklerindeki MYH geni, dideksinükleotid (Sanger) yöntemi ile sekanslanarak genetik varyasyonlar açısından incelendi.

Çalışmaya yaş ortalaması 46.8 ± 12.7 yıl olan 21'i erkek ve 9'u kadın toplam 30 hasta dahil edildi. Tanı yaşı ortalaması ise $43,8 \pm 13,1$ yıldır. Genetik analizle 28 hastanın herhangi bir ekzon bölgesinde Single Nükleotid Varyant (SNV) pozitifliği görüldü. 22 hastada (%73,3) ekzon 4-5'te, 20 hastada (%66,7) ekzon 6-7'de ve 18 hastada (%60) ise ekzon 10'da SNV pozitifliği bulundu. Kadınlardaki ekzon 6-7 pozitifliği erkeklere göre istatistiksel açıdan anlamlı yüksekti ($p=0,013$). Ailede KRK yaşı ortalaması, ekzon 10 pozitifliği olanlarda anlamlı şekilde düşük bulundu ($p=0,026$).

Sonuçta AFP geni sekans analizi negatif olan grubun çoğunluğunda en az bir ekzon bölgesinde SNV pozitifliği görülmüştür. KRKlıların tamamında MYH mutasyonu saptanmıştır. FAP hastalarında genetik geçişin anlaşılabilirliği için moleküler analizle birlikte MYH geninin sekanslanması yararlı olacaktır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, Polipozis koli, APC, MYH, Gen analizi

ABSTRACT

EVALUATION OF APC GENE NEGATIVE POLYPOSIS COLI PATIENTS IN TERMS OF MYH MUTATIONS USING MOLECULAR GENETIC METHODS

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a disease that is rare and genetic transition. Mutations in adenomatous polyposis coli (APC), mutY Homolog (MUTYH/MYH) and DNA Polymerase delta 1 (POLD1) and Polymerase epsilon (POLE) genes are held responsible for the development of FAP. In our study, the presence of MUTYH / MYH gene mutation or polymorphism was investigated in patients with polyposis who had a family history of polyposis coli or colorectal cancer (CRC) and whose APC gene mutation was found negative.

According to the colonoscopy findings of the Firat University Faculty of Medicine Gastroenterology Endoscopy Unit between September 2017 and June 2018, there were 30 patients who met the inclusion criteria were evaluated. The MYH gene in DNA samples isolated from the blood taken from the participants was sequenced by the dideoxynucleotide (Sanger) method and examined for genetic variations.

A total of 30 patients, 21 male and 9 female, with an average age of 46.8 ± 12.7 years, were included in the study. The mean age at diagnosis was 43.8 ± 13.1 years. Single Nucleotide Variant (SNV) positivity was observed in any exon region of 28 patients by genetic analysis. SNV positivity was found in exon 4-5 in 22 patients (73.3%), exon 6-7 in 20 patients (66.7%), and exon 10 in 18 patients (60%). Exon 6-7 positivity in women was statistically significantly higher than men ($p = 0.013$). The mean age of CRC in the family was significantly lower in those with exon 10 positivity ($p = 0.026$).

As a result, SNV positivity was observed in at least one exon region in a great majority of the group whose APC gene sequence analysis was negative. MYH mutation was detected in all patients with cancer. The sequencing of the MYH gene with molecular analysis will be useful for the intelligibility of genetic transmission in FAP patients.

Key Words: Colorectal cancer, Polyposis coli, APC, MYH, Gene analysis

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Kolonun Anatomisi	2
1.2. Kolonun Histolojisi	2
1.3. Kolon Polipleri	4
1.3.1. Non-Neoplastik Polipler	4
1.3.2. Subepitelyal Polipler	7
1.3.3. Neoplastik Polipler	7
1.3.4. Adenomatöz Polipler	8
1.3.4.1. Düşük Dereceli Displazi	9
1.3.4.2. Yüksek Dereceli Displazi	9
1.3.4.3. Atenüe Familyal Adenomatöz Polipozis (AFAP)	11
1.3.4.4. MYH ilişkili Adenomatöz Polipozis (MAP)	11
1.4. MYH	13
2. GEREÇ ve YÖNTEM	15
2.1. DNA Ekstraksiyonu	15
2.2. Sekans PCR Reaksiyonu	16
2.3. PCR Pürüfikasyonu	17
2.4. İstatistiksel Analiz	18
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	36
5. KAYNAKLAR	43
6. ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Kolon polipleri sınıflandırılması	5
Tablo 2. MYH primerler	18
Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve hastalıkla ilgili özellikleri	19
Tablo 4. Hastaların ailelerinin özellikleri	21
Tablo 5. Ekzon 4-5'teki SNV pozitifliğinin çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması	31
Tablo 6. Ekzon 6-7'deki SNV pozitifliğinin çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması	32
Tablo 7. Ekzon 10'daki SNV pozitifliğinin çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması	34
Tablo 8. KRK olma durumuna göre polip sayısı ve ekzon mutasyonu	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hastaların DNA örneklerinin agaroz jel görüntüsü. %1'lik agaroz jel, 100 bp DNA ladder kullanılmıştır	16
Şekil 2. Ekzon 2 PCR Agaroz jel elektroforez görüntüsü	16
Şekil 3. Ekzon 6-7 Agaroz jel elektroforez görüntüsü	17
Şekil 4. Hastaların yaşları ve tanı alma yaşları	20
Şekil 5. Hastaların yaşadıkları şehirler	20
Şekil 6. Ailede FAP ve KRK görülme yaşı	21
Şekil 7. Ailede FAP ve KRK görülme durumu	22
Şekil 8. Ekzon 10'da tespit edilen SNV (Single Nucleotide Variation) Applied Biosystem Variant Analysis Module'de görünüşü	22
Şekil 9. Tespit edilen varyasyonun Seq scanner programında elektroferogramının görülmesi	23
Şekil 10. Applied Biosystem Variant Analysis Module tarafından belirlenen varyasyonun lokasyonu (kromozom pozisyonu) ve genotipi	23
Şekil 11. Ekzon 10'da tespit edilen varyasyonun Ensemble Genome Browser veritabanında gen dizi üzerinde gösterilmesi	24
Şekil 12. Ekzon 10'da tespit edilen varyasyonun Ensembl Genome Browser veritabanında incelenmesi ve fenotipik datası	25
Şekil 13. Ekzon 6-7'ye ait dizilerin analiz öncesi kalite kontrollerinin yapılması ve elde edilen rapor	26
Şekil 14. Ekzon 6-7'de tespit edilen varyasyonun ve referans dizinin görüntüsü	26
Şekil 15. Ekzon 6-7'de tespit edilen varyasyonun genomik lokasyonu, SNP ID'si ve genotipini gösteren analiz sonucu	27
Şekil 16. Ekzon 6-7'de tespit edilen varyasyonun dbSNP database veri tabanında incelenmesi ve populasyon bazlı frekans bilgileri	27
Şekil 17. Ekzon 4-5'e ait dizilerin analiz öncesi kalite kontrollerinin yapılması ve elde edilen rapor	28
Şekil 18. Ekzon 4-5'te tespit edilen varyasyonun ve referans dizinin görüntüsü.	28
Şekil 19. Tespit edilen varyasyonun Seq scanner programında elektroferogramının görülmesi (ok ile belirtilen kısım)	29

Şekil 20. Ekzon 4-5'te tespit edilen varyasyonun genomik lokasyonu, SNP ID'si ve genotipini gösteren analiz sonucu	29
Şekil 21. Ekzon 4-5'te tespit edilen varyasyonun ve referans dizinin görüntüsü	29
Şekil 22. Ekzon 4-5'de intronik bölgede tespit edilen varyasyonun görüntüsü	30
Şekil 23. Ekzon 6-7'deki SNV pozitifliğinin cinsiyete göre karşılaştırılması	33
Şekil 24. Ekzon 10'daki SNV pozitifliğine göre ailedeki KRK görülme yaşı	35

KISALTMALAR LİSTESİ

AFAP	: Atenüe familyal adenomatöz polipozis
APC	: Adenomatous polyposis coli
BER	: Baz eksizyon onarım
CHRPE	: Retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi
DM	: Diyabetes mellitus
EDTA	: Etilendiamin tetraasetik asit
FAP	: Familyal adenomatöz polipozis
FGP	: Fundik gland polipleri
FJP	: Familial jüvenil polipozis
HNPCK	: Herediter non-polipozis koli
İBH	: İnflamatuvar barsak hastalığı
JPC	: Jüvenil polipozis koli
KRK	: Kolorektal kanserler
MAP	: Myh ilişkili adenomatöz polipozis
MUTYH	: MutY Homolog
MYH	: Miyozin ağır zincir
PCR	: Polymerase chain reaction
POLD1	: DNA polymerase delta 1
POLE	: Polymerase epsilon
SNV	: Single nükleotid varyantları
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
SSA/P	: Sesil serrated adenom/polip
TSA/P	: Traditional serrated adenom

1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler (KRK) en sık görülen 3. kanser türü olup, kanser nedenli ölümler arasında ise 4. sıradadır. 50 yaşından önce görülme sıklığı düşükken, yaşla birlikte bu oran artar. Etiyopatogenezinde ileri yaş, erkek cinsiyet, inflamatuvar barsak hastalıkları, genetik nedenler, alkol ve sigara kullanımı, obezite, diyabetes mellitus (DM) yer almaktadır (1).

Bir kişinin ömür boyu KRK'ya yakalanma olasılığı %4.3'tür. Hastaların %90'ından fazlası 50 yaş üzerinde olup, %75'inde yaş haricinde bilinen diğer risk faktörleri bulunmamaktadır. Hastaların çoğu sporadik olarak ortaya çıkarken %15-20'sinde aile hikayesi, %5'inde herediter non-polipozis koli (HNPCK), %1'inde familial adenomatöz polipozis (FAP) hastalığı zemininde KRK gelişmektedir (2, 3). Familial adenomatöz polipozis, kolorektal hastalık yanında diğer organ ve sistem malignitelerinin de eşlik edebildiği multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bu hastalık tüm kolon boyunca yüzlerce, hatta binlerce küçük adenomatöz polip gelişimi ile karakterizedir. FAP hastalarında yaşam boyu KRK gelişme olasılığı yüzde yüz olup, hastaların KRK tanı alma yaşı 39-40 civarındadır. Familial adenomatöz polipozis, en çok 5q21 ve 5q22 kromozomlarındaki Adenomatous polyposis coli (APC) geni, takiben mutY homolog (MUTYH/MYH) geni ve DNA polimeraz delta 1 (POLD1) ile DNA polimeraz epsilon (POLE) genlerindeki germline mutasyonlar sonucu oluşmaktadır (4-7). APC gen mutasyonu otozomal dominant FAP oluşumuna neden olmaktadır. APC gen mutasyonu olguların yaklaşık %20-30'unda "de novo" olarak da oluşabilmektedir (8). APC, bant q21'de (5q21) kromozom 5' in uzun kolunda bulunan bir tümör baskılayıcı gendir (9). APC geni 15 ekzondan oluşan bir gen olup, mutasyonların çoğu 15. ekzonun 5' ucundaki 'mutation cluster region' bölgesinden kaynaklanmaktadır. Bu gendeki mutasyonun yeri, kolonda oluşan polip sayısı veya desmoid tümör ve retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi (CHRPE) varlığıyla ilişkili olabilmektedir. APC geninde germline mutasyonlar yanında somatik mutasyonlar da görülebilmekte ve sporadik KRK gelişimine neden olabilmektedir (8).

Familial adenomatöz polipozisli olguların yaklaşık %8'inde ise FAP gelişimine (otozomal resesif FAP) MYH geni mutasyonu neden olmaktadır. MYH geni 1. kromozom lokus 1p34'te lokalize olup, diğer genlerle birlikte baz eksizyon tamirinde

görevlidir. MYH ilişkili polipozis, erken kolorektal kanserden ailesel adenomatöz polipozdan veya kalıtsal olmayan polipozis kolorektal kanser sendromundan sorumlu kalıtsal bir sendromdur. MYH'nin gen mutasyonu familyal adenomatöz poliplilerde kolorektal kanser riskinde artıştan sorumlu tutulmaktadır (10, 11).

Bu çalışmada, FAP olgularından APC gen çalışması negatif bulunan bireylerde moleküler genetik yöntemler ile kromozom, DNA molekülü ve gen düzeyinde ikinci en sık görülen MYH gen mutasyonlarının araştırılması, elde edilen sonuçların değerlendirilerek bu genetik mutasyonları taşıyan ailelerin tespiti ve bu sayede uygun tarama ve önleme programları ile KRK'ya bağlı mortalitenin azaltılması amaçlanmıştır.

1.1. Kolonun Anatomisi

Kolon, gastrointestinal kanalın son 1-1,5 metrelik kısmını oluşturur ve ileoçekal valvden başlayarak çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon, rektum olarak adlandırılan bölümlere ayrılıp, anal kanal olarak sonlanır (12, 13). Çapı yaklaşık 6-8 cm olan çekum appendiks gibi dışa doğru açılan kör bir kese içerir. Çıkan kolon ileoçekal kavşaktan sağ kolik bölgeye kadar devam eder. Karaciğer altında sola ve aşağı doğru dönerek transvers kolonla devam eder. Bu dönüş hepatic fleksura noktasıdır. Transvers kolon batını sağdan sola doğru geçerek dalak önünde splenic fleksurayı oluşturur ve aşağıya döner. İnen kolon, kolonun splenic fleksuradan aşağı doğru pelvise kadar inen bölümüdür. Sigmoid kolon inen kolonun devamı olup, uzunluğu ortalama 40 cm kadardır. Rektosigmoid bölgeden sonra rektum ile devam eder. Rektum sakral kaviteyi doldurarak koksiks tepesinin 2-3 cm antero-inferiorunda sonlanır. Kalın barsağın periton ile ilişkisi değişkenlik göstermektedir (14-19).

1.2. Kolonun Histolojisi

Kolon duvarı sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza olarak adlandırılan 4 kısımdan oluşur. Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza mukozayı oluşturur. Mukoza tek katlı basit kolumnar epitel ve kübik epitel ile döşelidir ve çok sayıda kriptin açıldığı goblet hücresi bulunmaktadır. Goblet hücrelerinin müsin üretmesi ile barsak yüzeyi kayganlaştırılır (13, 20).

Goblet hücrelerinin histopatolojik şarap kadehi görünümünde olması onun diğer hücrelerden kolay bir şekilde ayırt edilmesini sağlar. Hemotoksilen-Eozin boyaması ile goblet hücrelerinin sitoplazması berrak görünür. Kalın barsağın epitel hücreleri bezlerin

1/3 alt kısmındaki hücrelerin farklılaşması ve proliferasyonu ile her altı günde bir yenilenir (12, 17).

Yüzey epiteli absorptif hücreler denilen goblet dışında hücreler içermektedir. Bu hücrelerin nükleusları bazalde lokalizedir ve müsin sitoplazmaları negatif asidofilik yapıdadır. Birbirine sıkıca bağlanmış, paralel dizilmiş uzun tübüler bez yapılar lamina propriayı oluşturur. Bu bezler Lieberkühn kriptaları olarak adlandırılır (13). Kriptlerin yüzeyindeki epitel; enterositler, goblet hücreleri, enteroendokrin hücreler, M hücreleri, intermediyer hücreler ve kök hücrelerini içerir (20).

Kolon mukozasındaki epitel hücreleri sitokeratin 8, 18, 19 ve 20 ekspres eder. Lamina propria bazal membrandan başlayarak kriptlerin çevresini dolaşır ve muskularis mukozaya kadar uzanır. İçerisinde kollajen lifler, düz kas demetleri, lenfosit, plazma hücreleri, histiyositler, mast hücreleri, damar ve sinirler yer alır. Lamina propriada en fazla bulunan hücreler plazma hücreleridir. Derindeki kript epitelini çevreleyen lenfoid folliküllerin yoğunlaşması lenfoglandüler kompleksi oluşturur ve bu kompleks lamina propriadan submukozaya kadar uzanabilir. Lamina proprianın en çok yüzeyel kısmında, kriptlerin etrafında bulunan fibroblast ve myofibroblast kümeleri perikriptal fibroblast kılıfı oluşturur. Makrofajlar, lamina propriada dağılmış haldedir. En sık görülen makrofaj türü musinofajlardır. Goblet hücrelerinden sızan müsinini fagosite ederler. Müsinofajlar 'kolonik histiyositozis' olarak adlandırılan gruplar oluştururlar (13, 21).

Lamina proprianın hemen altında muskularis mukoza tabakası bulunmaktadır ve bu tabaka kolonik glandlara güçlü bir şekilde bağlı olup, içinden lenfoglandüler kompleks, vasküler kanallar ve nöral yapıların geçtiği düz kas lifleri ile sarılıdır. Muskularis propria içte sirküler, dışta longitudinal uzanım gösteren kas liflerinden oluşur ve bu ikisi arasında Auerbach myenterik pleksusu yerleşmiştir. Bu pleksus yoğun olarak Cajal interstisyel hücrelerinden oluşmaktadır. Dış longitudinal kas hücreleri üç yerde toplulaşarak tenya kolileri oluştururlar. Tenya koliler arası bölgede barsak duvarı dışı doğru genişlemeler yapar ve bunlara haustra koli denir (12, 17, 22, 23).

Submukoza, muskularis mukoza ve muskularis propria arasında fibroelastik doku ve yağ dokudan oluşan gevşek bir tabaka bulunmaktadır (21). İçerisinde arterioller, venüller ve lenfatikler olan bu tabakada Meissner nöral pleksusu bulunmaktadır (13).

Seroza tabakasının dış yüzü mezotelle örtülü olup, yağ dokudan zengin gevşek bağ dokudan oluşmaktadır. Kolonun intraperitoneal kısımlarındaki seröz tabakada apendiks epiptoika denilen yağ dokusundan oluşmuş küçük asılı uzantılar bulunur (12, 22, 23).

1.3. Kolon Polipleri

Kolon polipleri, kolon mukozasından lümeneye doğru oluşan çıkıntılar olarak tanımlanır. Poliplerin çoğunluğu benign olmakla birlikte bazıları malignite ile ilişkilidir. Polipler genellikle asemptomatiktir. Rektum yerleşimli olanlar tenezm yapabilir, hatta çok büyüyerek intestinal obstrüksiyona yol açabilir. Polipler ülserasyon ve kanamaya da neden olabilirler (24).

Sınıflandırmaları boyut, saplı ya da sapsız olma, sayı ve genel görünümüne göre olmakla birlikte, spesifik sınıflandırma histolojik yapılarına göre yapılır. Morfolojik/endoskopik olarak polipler, sesil, saplı ve yassı veya deprese olarak sınıflandırılırlar. Saplı poliplerde polip ile duvar arasında mukozal bir sap bulunmaktadır. Sesil polipler kolon tabanına yapışık olan poliplerdir. Küçük polipler dimunitif olarak da adlandırılır ve boyutu 5 mm'den küçük olmakla birlikte genellikle sapsızdır. Yassı (flat) polipler, yüksekliği lezyonun çapının yarısından daha az olan poliplerdir. Deprese polipler ise çökük lezyonlardır, sebebi ise apoptoz nedeni ile polipin az büyümesidir. Kolon polipleri histopatolojik değerlendirme kriterlerine göre ise genellikle neoplastik, non-neoplastik ve subepitelyal olarak sınıflandırılırlar (24) (Tablo 1).

1.3.1. Non-Neoplastik Polipler

Non- neoplastik polipler hiperplastik polipler, hamartomatöz polipler, mukozal polipler ve inflamatuvar psödopoliplerdir.

Tablo 1. Kolon polipleri sınıflandırılması

KOLON POLİPLERİ		
1)Neoplastik Polipler	2)Subepitelyal Polipler	3)Non-Neoplastik Polipler
a) Serrated polipler -Hiperplastik serrated polipler -Sesil serrated polipler -Traditional serrated polipler		a) Mukozal b) Hiperplastik c) İnflamatuvar d) Hamartamatöz -Jüvenil -Jüvenil polipozis koli -Peutz jegher sendromu -Cronkhite-Canada sendromu
b) Adenomatöz polipler -Tübüler adenomlar -Villöz adenomlar -Tübülovillöz adenomlar -FAP -AFAP -MAP		

Mukozal Polipler: Düzgün yüzeyli mukozal kabarıklık şeklinde izlenen, 5mm'den küçük, histolojik incelemede normal mukoza olarak tariflenen fazlalıklardır. Klinik önemleri yoktur (25).

Hiperplastik Polipler: En sık görülen non-neoplastik poliplerdir. Prevalansı yaş ile artmaktadır (26). Bu lezyonlar asemptomatik olup, sıklıkla endoskopi sırasında rastlantısal olarak farkedilir (27, 28). Hiperplastik polipler genellikle rektosigmoid yerleşimli olup, 5 mm'den küçük, sesil poliplerdir. Mukozanın üst 1/3 kısmında, testere benzeri şekilde bez ve kript yapıları vardır. Kriptlerin alt 1/3'lük kısmında ise proliferatif kolumnar epitel bulunur (29). Sitolojik atipi özelliği göstermediklerinden malignite potansiyeli taşımazlar.

İnflamatuvar Psödopolipler: Mukozal ülserasyon ve rejenerasyon sonucu ortaya çıkan, düzensiz sınırlı yapılar olup, genellikle kolonun inflame olmuş bölgelerinde gözlenirler. Sıklıkla ipliksi yapıdadırlar ve bazen yarı saplı görünümde olabilirler. Bu polipler neoplastik kitleleri andırırlar ve çoklu halleri polipozis sendromları ile karışabilir. Genellikle ülseratif kolit ve crohn gibi kronik inflamatuvar barsak hastalığı (İBH), amibik ya da iskemik kolit gibi durumlarda çıkan lezyonlardır (30-32).

Hamartomatöz Polipler: Normal doku elemanları tarafından oluşturulmasına rağmen büyüyerek disorganize olabilen poliplerdir. Non-neoplastik olarak tanımlansalar da bazıları, displazi ve sonrasında kolorektal kanser geliştirebilir. Bazı alt tipleri bulunmaktadır:

1. Jüvenil Polipler
2. Jüvenil Polipozis Koli (JPC)
3. Peutz Jegher Sendromu
4. Cronkhite – Canada Sendromu

Jüvenil Polipler: Lamina propriya ve dilate kistik bezlerin artışı ile oluşan poliplerdir. Sporadik jüvenil polipler, granüler yüzeyle, saplı, büyük hamartomatöz yapılardır. Polip yüzeyi sıklıkla erozyone olup, granülasyon dokusuyla kaplanmıştır. Sıklıkla rektumda bulduklarından, obstrüksiyon ve kanama riski yüksektir. Bu nedenle çıkarılmaları gerekmektedir. Genellikle çocukluk çağında gözlemlenir ve her yaşta tam alabilirler. Soliter olduğu durumlarda malignleşme ihtimalleri yoktur ve nüks etmezler (33-35). Genellikle sporadik olup jüvenil polipozis koli ile ilişkisi çok nadirdir.

Jüvenil Polipozis Koli (JPC): Otozomal dominant geçişli olan JPC tanısı, 5'ten fazla juvenil kolorektal polip, gastrointestinal kanalda jüvenil polipler veya juvenil polipozis aile öyküsü olan hastalarda herhangi bir sayıda polip tespit edilmesi ile konulur (36). Hastaların 1/3'ünün birinci dereceden akrabalarında benzer lezyonlar görülür ve Familial Juvenil Polipozis (FJP) olarak tanımlanır. FJP kolorektal kanser gelişimi için bir risk faktörü olup, genetik zemini olanlarda mide kanseri için de yüksek risk taşırlar (37).

Peutz Jegher Sendromu: Otozomal dominant geçişlidir. Hamartomatöz poliplere ek olarak melanotik mukokutanöz pigmentasyonlar (genital sistem, oral mukoza, parmaklar) da gözlenmektedir. Hamartomatöz polipler özofagusta yerleşim göstermeyip, dışındaki tüm gastrointestinal kanalda yerleşebilirler. Saplı, büyük ve lobüle yapıdadırlar. İntussepsiyona ve kanamaya yol açabilirler. Bu hastalardaki malignite ihtimali sıklıkla 40-50'li yaşlarda artmış olarak izlenir (36).

Cronkhite – Canada Sendromu: Gastrointestinal polipozisle beraber protein kaybettiren enteropati, kutanöz hiperpigmentasyon, tırnaklarda distrofik değişiklikler ve alopesi ile karakterize, etyolojisi tam bilinmeyen nadir bir hastalıktır (38). Malignleşme potansiyeli olmayan hamartomatöz poliplerdir (39).

1.3.2. Subepitelyal Polipler

Subepitelyal lezyonların mukozada oluşturduğu polipoid görünümüdür. Fibromlar, lipomlar, lenfoid agregatlar, leiomyomlar, hemanjiyomlar, karsinoidler ve metastatik lezyonlar gibi birçok subepitelyal lezyon buna sebep olabilir. Lipomlar bu polipler içinde en sık görüleni olup, sarı renkli olmaları ve biyopsi forsepsi ile basılınca oluşan ‘yastık belirtisi’ ile kolayca tanınırlar. Genellikle sağ kolon yerleşimli olup histolojik olarak olgun adipositlerden oluşurlar (32).

Gastrointestinal hemanjiyomlar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilen, yaygın olmayan benign tümörlerdir. Soliter veya multiple olabilirler. İntraluminal yerleşimli olup kırmızı-mor veya mavimsi renkli polipoid lezyonlardır. Kapiller ve kavernöz olarak ayrılan iki tipi vardır. Kapiller hemanjiyomlar, kapillerlerin proliferasyonu ile oluşur. Kavernöz hemanjiyomlar, düz kas ve sinüslerle sınırlanmış bağ dokusundan oluşur. Kavernöz hemanjiyomlar barsağın bazı kısımlarını ve mezenteriyi infiltre edebilirler. Polipoid leiomyomlar yaygın görülen subepitelyal lezyonlardandır. Muskularis mukozayı oblitere edebilen bu yapılar genellikle küçük sesil polipler olarak kolonda ve rektumda yerleşirler (33, 34).

1.3.3. Neoplastik Polipler

Kolonun neoplastik polipleri, konvansiyonel adenomlar (tübüler, tübülovillöz ve villöz adenomlar) ve serrated poliplerdir (40).

Serrated Polipler: Kolon ve rektumun serrated polipleri hiperplastik polip, sesil serrated adenom (SSA) ve geleneksel/traditional serrated adenom (TSA) şeklinde sınıflandırılır.

Hiperplastik Serrated Polip

Sesil Serrated Adenom/Polip (SSA/P)

Traditional Serrated Adenom (TSA/P)

Hiperplastik Serrated Polip

Serrated adenomların morfolojik özellikleri hiperplastik poliplere benzerlik gösterirken, sitogenetik özellikleri adenomatöz poliplere benzemektedir (41). Kolon poliplerinin %10-15’ini, serrated poliplerin ise %80-90’ını oluştururlar (42). En sık yerleşim yeri rektum ve sol kolon olup, ileri yaşlarda görülme sıklığı artar. Genellikle asemptomatikler ve endoskopik incelemede rastlantısal olarak saptanırlar (27, 28).

Büyüklikleri 5 mm'den küçük olup, sesil ya da hafif eleve yapıda olup, renkleri sıklıkla çevre mukoza ile aynıdır (43, 44). Yapısal olarak sıklıkla matür görünümde dirler. İlk tanımlandığında malignite potansiyeli taşımadığı bilinen hiperplastik poliplerin, günümüzde özellikle sağ kolon yerleşimli ve büyük boyutlarda olanlarının maligniteye yol açtığı gösterilmiştir (28, 45).

Sesil Serrated Adenom/Polip (SSA/P): Serrated polipler, malignleşme potansiyeline sahip olan heterojen poliplerdir (46). Hem adenomatöz hem hiperplastik kolon poliplerinin özelliklerini taşırlar. Nükleer atipi göstermeleri adenomatöz poliplere, kolonik kriptlerin testere dişi görünümlü olmaları ise hiperplastik poliplere benzer özellikleridir. Sesil serrated adenomların klasik özellikleri; kript bazalinde aşırı serration-tırtıklı görünüm, yüzeyde villöz/papiller yapının artması, kript dallanmasında artış, horizontal kript yerleşimi, kript dilatasyonu, epitel/stroma oranında artış, kript proksimalinde mitoz, sitolojik atipi varlığı (büyük veziküler nükleus ve belirgin nükleolle karakterize) ve müsin yapımında artıştır. Bu kriterlerden 4 veya daha fazlasının olması durumunda hiperplastik polip varyantı, sesil serrated adenom olarak tanımlanmalıdır (47).

Kolonun sağ tarafına (%71-75'i splenik fleksura proksimalinde) yerleşirler. Boyut olarak 5 mm'nin üstünde ve sapsızdırlar (28, 48, 49). Sol kolon yerleşimli poliplere kıyasla sigara içenlerde ve ailesel kolorektal kanser öyküsü olanlarda daha sık görülmektedirler (50). Sarı-pas renkli, mukus ile örtülü, düzgün yüzeylidirler (51).

Traditional Serrated Adenom (TSA/P): Sıklıkla 60-65 yaş arasında, kadınlarda ve rektosigmoid bölgede görülen TSA'lar tüm kolorektal poliplerin %1'ni oluşturur (52, 53). Sesil, düz ve polipoid olabilirler (54). Belirgin serrasyon, eozinofilik sitoplazma, ektopik kript yapısal özellikleridir (55). Hem serrated displazi hem de intestinal tip displazi gözlenebilmektedir (52).

1.3.4. Adenomatöz Polipler

Adenomlar mikroskopik olarak içerdikleri villus yapısının oranına göre tübüler, tübülovillöz ve villöz olarak sınıflandırılırlar.

Tübüler Adenomlar: Tübüler adenomlar %25'den az oranda villus içermektedirler. Tübüler adenomlar yüzeyi yarıklara sahip belli belirsiz bir lobülasyon gösteren çoğunlukla küçük lezyonlardır. Büyük lezyonların yüzeyleri frajil bir yapıya

sahip olup, daha belirgin lobülasyon göstermektedirler (56). (Genelde yüzeyinde adenomatöz değişiklik izlenirken, kript bazali normal epitel ile döşelidir. Pedinküle adenomalarda polibin başında displastik değişiklikler izlenirken, sap kısmı genelde normal mukoza içerir. Lamina propriada lenfositler, eozinofiller ve plazma hücreleri bulunurlar (57).

Villöz Adenomlar: Villöz adenomlar en az %75 villus içerirler (58). Mukozanın parmak benzeri villiform uzantı yüzeylerinin displastik bir kolumnar epitel ile örtülmesiyle oluşurlar. Tüm adenomlar içerisinde %20'lik bir oranda gözlenirler. Hem düşük hem de yüksek dereceli displazi içerebilirler. Boyutu, kanser gelişme olasılığı ile orantılı olan neoplastik bir lezyondur (59).

Tübülovillöz Adenomlar: Tübülovillöz adenomlar %25 ile %75 arasında villus içeren poliplerdir (58). Tübülovillöz adenomlar tübüler adenomlara göre daha büyük olup, ortalama 1,9 cm çapındadır (60). Kolon poliplerinin yaklaşık 2/3'sini oluşturan adenomatöz polipler neoplastik poliplerdir. Adenomlar displazik olduklarından malign potansiyele sahiptirler. Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğu adenomlardan köken almasına rağmen, adenomların küçük bir kısmı kansere dönüşür (%5 veya daha az) (61).

Kolon adenomu gelişimi için en önemli risk faktörü ileri yaştır (62). Adenomlar endoskopik olarak çoğunlukla zemindeki mukozadan daha kırmızı görülmektedir. Mikroskopik olarak, polip epitelindeki çekirdek uzayıp büyüyerek kalem ucu şekline gelmiş ve hiperkromatik bir hal almış olarak görülmektedir. Adenomların tamamı displastik olup, iki displazi derecesi tanımlanmıştır: Yüksek dereceli (high grade) displazi ve düşük dereceli (low grade) displazi (63).

1.3.4.1. Düşük Dereceli Displazi

Adenomalar az miktarda düşük dereceli displastik değişiklikler bulundurulur. Histopatolojik olarak minimal hiperkromatizm gösteren nükleuslar stratifiye displastik epitel içerisinde bulunan oval ya da iğsi, pleomorfik özellik gösterirler (64).

1.3.4.2. Yüksek Dereceli Displazi

Histopatolojik olarak hücrelerin kolumnar şekli kaybolmuştur. Onun yerini nispeten yuvarlak hücreler almış olup, kriptlerde irregüler dallanma ve tomurcuklanma izlenir.

Nükleol/sitoplazma oranı artmış olup, nükleuslarda polarite söz konusudur. Nükleuslar, pleomorfik ve yığılmış şekilde görülürler. Yüksek dereceli displazi muskularis mukozayı geçerse karsinoma dönüşür. Yüksek dereceli displazi invaziv karsinoma geçişin belirteçidir. Adenomaların %5'i yüksek dereceli displazi veya karsinoma in situ içerirler (65- 67).

Adenomalar sporadik olduğu gibi, HNPCC ve FAP gibi herediter olarak da oluşabilirler. Somatik hücrelerde biriken birtakım mutasyonlar sonucu sporadik ve FAP ve MUTHY ilişkili polipozis sendromu (MAP) gibi herediter patolojiler meydana gelir (68).

Familiyal Adenomatöz Polipozis (FAP): Familiyal adenomatöz polipozis, yaşamın ikinci on yılında rektum ve kolonda on ila binlerce adenomun gelişmesiyle karakterizedir. FAP doğumda yaklaşık 1 / 8,300 insidansa sahiptir. Her iki cinsiyette de eşit olarak ortaya çıkar ve kolorektal kanser (KRK) vakalarının %1'inden daha azını oluşturur. FAP tanılı hastalarda adenomlar rektal kanamaya ve hatta anemiye neden olacak kadar büyük ve çok sayıda olana dek semptomlar ortaya çıkmayabilir. Kabızlık veya ishal, karın ağrıları, ele gelen karın kitleleri, genç hastalarda kilo kaybı gibi diğer spesifik olmayan şikayetler FAP'ı düşündürmektedir. Osteomlar, retinal pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, diş anormallikleri, desmoid tümörler veya ekstrakolonik kanserler (karaciğer, safra kanalları, merkezi sinir sistemi) gibi ekstraintestinal prezentasyonlar FAP'ta gözlenebilir (69).

Hastaların çoğunda polipler çocukluk çağında, çoğunlukla distal kolonda (rektosigmoid) küçük intramukozal nodüller olarak gelişmeye başlar. Ergenlik döneminde, polipler genellikle kolon boyunca tanımlanır ve daha sonra boyut ve sayıları artar. Hastaların yaklaşık yarısında 15 yaşında adenom tespit edilirken, 35 yaşında %95 adenom gelişimi gözlenir (70). Genellikle, kanserler poliplerin ortaya çıkmasından on yıl sonra gelişmeye başlar. Bu nedenle, kolon sağlam bırakılırsa, FAP hastalarının çoğunluğunda 40-50 yaşlarında KRK gelişir. Bununla birlikte, nadir de olsa, KRK'nın çocuklarda veya daha büyük yetişkinlerde gelişebileceği vurgulanmalıdır (71).

Fundik ve duodenal polipler FAP'a sıklıkla eşlik eden ekstraintestinal gastrointestinal sistem bulgularındandır. Midede, FAP'lı hastaların %90'ında fundik gland polipleri (FGP) gelişir. Sporadik FGP'nin iyi huylu doğasının aksine, FAP'lı

bireylerde bu lezyonların %40'ının adenomatöz özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir, ancak nadiren kansere ilerlemektedir (72). Birçok FAP ile ilişkili FGP'de morfolojik displazi öncesinde yer alan somatik, ikinci vuruş APC gen değişiklikleri, FAP ortamında ortaya çıkan FGP'lerin neoplastik lezyonlar olduğunu gösterir (73).

Duodenumdaki adenomatöz polipler esas olarak 2.-3. kısım ve periampüller bölgededir. Kolorektal polip tanısı konulduktan 10-20 yıl sonra, FAP'lı bireylerin yaklaşık %90'ında geliştikleri görülmektedir. Yaşam boyu duodenum adenomu riskinin %100'e ulaştığı bildirilmiştir (74-76). Duodenal ve özellikle periampüller poliplerin yaklaşık %5'inin 10 yıl içinde kansere ilerlediği tahmin edilmektedir (71).

Kromozom 5 (5q21) üzerinde yerleşen adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki germline mutasyonlar sonucunda meydana gelen FAP, otozomal dominant geçiş göstermektedir. Prevalansı yaklaşık 10.000'de 1 olan FAP, tüm KRK'nın %0,5'inden sorumludur. Birçok KRK'nın hayatın üçüncü on yılında başlaması nedeniyle ile profilaktik kolektomi en geç 20-25 yaşlarında yapılmalıdır. Profilaktik kolektomi yapılmaması durumunda, hastaların %90'nından fazlasında 40 yaş üzerinde KRK gelişimi izlenmektedir (77).

1.3.4.3. Atenüe Familial Adenomatöz Polipozis (AFAP)

Atenüe familial polipozis, daha az agresif bir FAP varyantıdır. Kolorektal adenomatöz polip sayısı genellikle 10 ila 100 arasında olup, FAP'a göre daha azdır. Adenom ve kanser görülme yaşları FAP'a kıyasla daha ileridir. Klinik olarak, çoğunlukla poliplerle proksimal kolon ve seyrek olarak da rektum tutulur. Bu bireyler klasik FAP'a göre daha küçük bir polip yüküne sahiptirler ancak, genellikle yaklaşık 10-15 yıl sonra ortaya çıkan kanser riski artmış olarak görülmektedir. FAP'ta olduğu gibi en belirgin ekstrakolonik bulgular özellikle üst gastrointestinal polipler, duodenal ve gastrik adenomlar ve fundik bez polipleridir. Mide ve meme adenokarsinomlarının yanı sıra hepatoblastom gelişimi de AFAP'ta belgelenmiştir. FAP'ın diğer ekstrakolonik belirtileri nadir görülmektedir (78).

1.3.4.4. MYH İlişkili Adenomatöz Polipozis (MAP)

Familiyal adenomatöz polipozis veya kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanser sendromundan ayrı olarak MYH ile ilişkili polipozis, farklı bir genetik yola sahip erken kolorektal kanserden sorumlu kalıtsal bir sendromdur (79). MYH'nin yakın

zamanda tarif edilen biallelik mutasyonu, artmış KKK riski olan adenomatöz polipozis ve bir APC mutasyonu bulunamayan adenomatöz polipozis vakalarının %30-40'ından sorumludur. Bununla birlikte, literatürde monoallelik bir mutasyonun kolorektal kanser riskini artırıp artırmadığı konusunda açık bir fikir birliği yoktur.

Ek olarak, MAP'taki ekstrakolonik lezyon spektrumunun FAP'ta gözlemlenenden çok farklı olabileceği ve Lynch sendromu spektrumuna daha benzer olabileceği gösterilmiştir. MAP, heterozigot taşıyıcıların sıklığının %1-2, biallelik mutasyon taşıyıcılarının sıklığının 10.000 ila 40.000 doğumda bir olduğu otozomal resesif bir bozukluktur. Biallelik MUTYH mutasyon taşıyıcılarında genellikle kolon ve rektumda 10-100 adenomatöz polip/adenom gözlenir (80). MAPlı hastalar, FAP veya AFAP'a benzer klinik özellikler gösterirler, ancak güçlü bir ailesel polipozis öyküsü bulunmamaktadır. Hastalar tipik olarak değişken sayıda kolorektal adenomatöz polip ile 40-60 yaşları arasında başvururlar (81). MYH mutasyon taşıyıcılarında 30 yaşından önce multipl polibe pek rastlanmaz (82). Çok sayıda kolorektal adenomu olan FAP ve Lynch dışı sendromlu hastaların büyük bir kısmında MUTYH geni üzerinde germline mutasyonları vardır (83).

Ekstrakolonik semptomlar FAP sendromundan daha az görülür. Gastrik ve duodenal polipler en sık rastlananlardır. Hastalara çoğunlukla kanser evrelerinde tanı konulur. Kolonoskopide, tüm kolonik çerçevenin etrafına yayılmış polipler gözlenir. Bu vakalarda tedavi ileoanal anastomozlu total proktokolektomidir (84, 85). Genetik tarama testi sonucunda MYH gen mutasyonları bulunan hastalar için, gözetim 20 yaşından itibaren yıllık kolonoskopi ve ekstrakolonik tutulum için endoskopi ile tamamlanmalıdır (84). Polipler çok sayıda olduğunda, profilaktik cerrahi uygulanır. Elektif müdahale ileoanal anastomozlu total rektokolektomidir. Rektum sağlamsa, onu korumak ve ileorektal anastomoz ile total bir kolektomi gerçekleştirmek mümkündür. Bu vakalarda yıllık rektoskopi ile sürveyans uygulanır (86).

APC (Adenomatous Polyposis Coli) Geni: APC geni oldukça büyük bir genidir. Yaklaşık 8500 bp büyüklüğünde olup, 21 ekzondan oluşur. Kodladığı proteinin moleküler ağırlığı 312 kD olup, 2843 amino asitten oluşur. Ekzon bölgeleri arasında en önemli olan bölge 15. ekzondur. Bu ekzon hem somatik hem de germline mutasyonların sık görüldüğü bölgedir (87).

Otozomal dominant geçen bir tümör baskılayıcı genidir. Hücrenin büyüme ve bölünmesini kontrol ederek hücre döngüsünü düzenler. Ayrıca hücrenin, transkripsiyonel aktivasyon, adhezyon, göç ve apoptozis süreçlerine de katılır. APC geninde mutasyon taşıyan insanların çoğunda kolorektal kanser oluşur ancak, poliplerin sayısı ve tümörün oluşma zamanı mutasyonun gendeki konumuna bağlıdır. Bu gen proteininin değişimi sonucu hücre içi sinyal iletişimi bozulur (87, 88).

Bu gen hem hücre migrasyon ve adezyonunu sağlayan, hem de normal kolon epitelinin oluşumunda görevli Wnt/beta-katenin sinyal yolağında beta-katenin miktarını kontrol eden bir genidir. E-cadherin hücreler arası adezyonu sağlayan bir proteindir. Beta-katenin E-cadherin ile bağlı bulunabilir, bağlı olmadığı durumlarda APC gibi sitoplazmik kompleksler beta-katenini fosforile ederler. APC mutasyona uğradığında fosforilasyon işlemi gerçekleşemez ve beta-katenin nükleusa geçer. Nükleusta transkripsiyon kompleksine (T hücre faktörü) bağlanarak c-myc gibi hücre proliferasyonunu düzenleyen genleri aktive eder (89, 90). APC fonksiyon kaybı sonucu serbest B-katenin artışı ile migrasyon ve adhezyon fonksiyonları bozularak hücre proliferasyonunda artış meydana gelir, karsinogenez başlar. Mutasyon genellikle APC geninin kodon 1598'in 5' ucunda meydana gelirken, 3' ucunda mutasyon nadirdir. Kodon 1285 ve 1465 arasındaki APC proteinin kesilmesi polipozise neden olur (87, 88). Bu genetik değişiklikler FAP sendromunda genetik temelini oluşturmaktadır.

1.4. MYH

1988'de mutY homologları *Escherichia coli*'de klonlanmıştır (91). İnsan HeLa hücrelerinden tanımlanan homolog gen 1991'de tarif edilmiş ve MYH olarak adlandırılmıştır. Daha sonra MYH adı, MYH zaten miyozin ağır zincir genleri gibi bir grup gen için kullanıldığından MUTYH ile değiştirilmiştir. MUTYH geninin polipozdaki rolü 2002 yılında 3 kardeşli bir ailede keşfedilmiştir. Bu kardeşlerin 11 tümöründe, eksik MUTYH proteini şüphesine yol açan sporadik tümörlere göre G: C ila T: A transversiyonlarının anlamlı derecede daha fazla olduğu bulunmuştur (92, 93).

İnsan MUTYH/MYH geni 1. kromozomun kısa kolunda p34.3-p32.1 bölgesinde yer almaktadır. MUTYH geni 11,2 kb'lik bir bölgeyi kaplamakta ve toplam 16 ekzondan oluşmaktadır. İnsan hücrelerinde 3 farklı öncül transkript (α , β ve γ) elde edilmektedir. MUTYH geni otozomal resesif familial adenomatöz polipozise neden

olan genlerden birisi olarak tanımlanmıştır (94). MYH, oksidatif DNA hasarının en kararlı ürünlerinden biri olan 8-okso-7,8-dihidro-20-deoksiguanozinin (8-oksoG) karşısında yanlış adenoza eklenen bir baz eksizyon onarım (BER) DNA glikosilazı olarak işlev görür (95).

Bir oksoG: A replikasyon turunda DNA şablonunda uyumsuzluk olduğunda, bir G: C ile T: A enformasyonu meydana gelir. Bir oksoG bunu tanır ve hasarsız adenin bazını taban çevirme mekanizması kullanarak eksize eder. DNA polimerazlar daha sonra oksitlenmiş guanini bir guanin ile değiştirmek için başka bir BER glikosilaz, OGG1 tarafından harekete geçirilebilen bir oksoG: C çiftini geri yükleyebilir (96-99). MUTYH proteini farklı fonksiyonel alanlardan oluşur. MYH'nin *Escherichia coli* homologunun inaktivasyonu G: C-T'ye yol açar, MYH polipoz hastalarından gelen mutasyonlar ve adenomlar, sporadik veya FAP ile ilişkili kolorektal tümörlere kıyasla önemli ölçüde fazla G: C-T: A transversiyonu gösterir (100). Bu genin işlevsizliği sonucu mutasyonlar, yaşlanma, kolon ve mide kanseri gibi kanser türlerinde kalıtsal yatkınlığın arttığı görülmüştür (101). Batı popülasyonlarındaki en yaygın MYH mutasyonları Y179C veya G396D'dir; bununla birlikte, tanımlanmış birçok başka allel vardır (102).

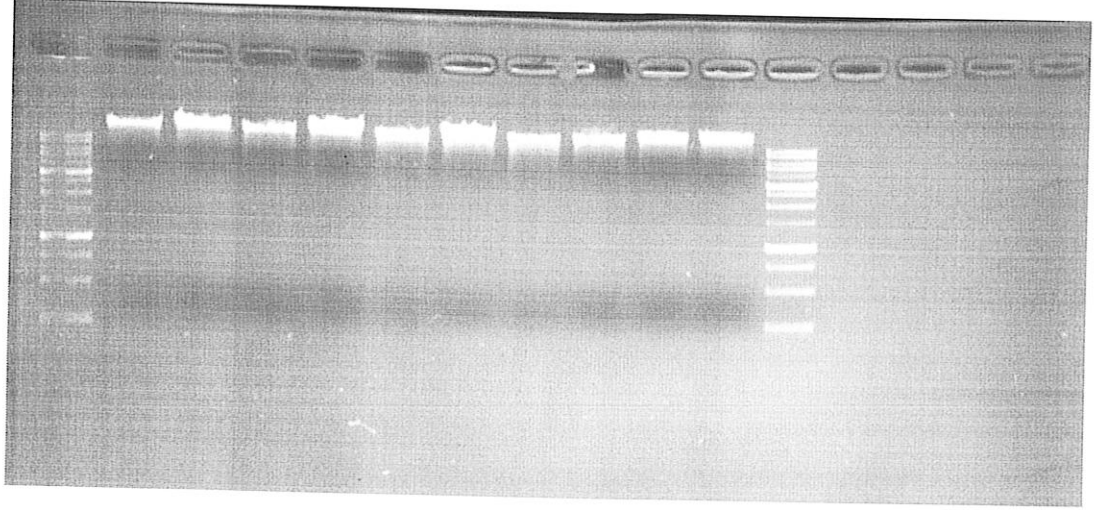
Biallelik germline MYH mutasyonu olan bireylerde KRK'nın penetranlığı yüksektir. Kolorektal polipozis penetrasyonu bilinmemektedir; biallelik MYH mutasyonları olan kişilerin üçte birine kadar polipoz yokluğunda KRK gelişir ve bu da yetersiz penetrasyon olduğunu gösterir. Bu nedenle, APC geni kolonik onkogenez sırasında FAP sendromunda konjenital, sporadik kolorektal kanserlerde somatik ve MAP sendromunda MYH gen inaktivasyonuna sekonder olmak üzere çeşitli şekillerde mutasyona uğrayabilir (100, 102, 103).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma için Eylül 2017 ve Haziran 2018 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Gastroenteroloji Endoskopi Ünitesi'nde kolonoskopi yapılan hastaların verileri tarandı. Kolonoskopi bulgularına göre 10 üzeri polip saptanan hastalar ile FAP nedeniyle subtotal kolektomi yapılmış olup, kalan kolon dokusunun taraması için başvuran hastalar ile görüşüldü. Ailelerindeki kolorektal karsinom öyküsü sorgulandı. Kolonoskopisinde 10 üzeri polip saptanan ve ailesinde kolorektal karsinom öyküsü olan ve böylece attenuated polipozis koli tanısı alanlar veya FAP nedeniyle subtotal kolektomi yapılan hastalardan kalan kolon dokusunun taraması için başvuran 30 birey tespit edilerek çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerden 1 tüp (2 mL, EDTA'lı hemogram tüpüne) kan örneği alındı ve çalışma yapılincaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Çalışma için Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24.10.20 tarihli, 289807 sayı ile etik onay, yine aynı üniversitenin Tıp Fakültesi Dekanlığı'ndan yazılı idari izin alınmıştır. Hastaların sosyodemografik özellikleri, geldikleri şehirler, ailelerinde KKK olma durumu sorgulanmıştır. Hastaların çalışmaya katılması gönüllülük esasına göre yapılmış olup, aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

2.1. DNA Ekstraksiyonu

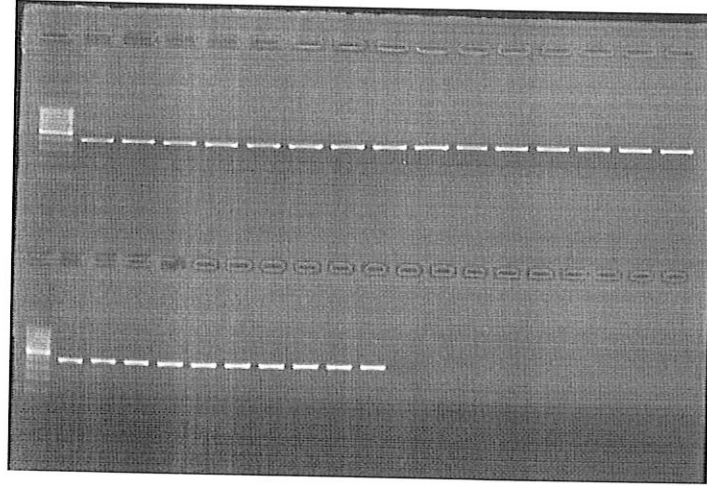
Alınan kan örneklerinden PureLink Genomik DNA Kit (Invitrogen, Thermo Fisher Inc., USA) ile DNA yıkama, DNA binding ve DNA elüsyonu yöntemleri kullanılarak DNA izolasyonu yapıldı. İzolasyon sürecinde üreticinin tavsiye ettiği prosedürler uygulandı. İzole edilen DNA'nın saflığı, kalitesi ve konsantrasyonu NanoDrop UV spektrometre ile 230 nm, 260 nm ve 280 nm dalga boylarında ölçüm yapılarak belirlendi. DNA örnekleri %1'lik agaroz jele yüklenerek elektroforezleri yapıldı. Bu şekilde izole edilen DNA örneklerinde herhangi bir degradasyon durumu olup olmadığı kontrol edildi (Şekil 1-3).



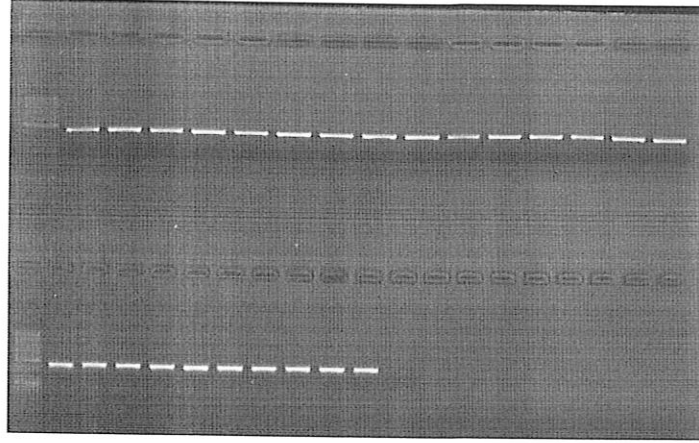
Şekil 1. Hastaların DNA örneklerinin agaroz jel görüntüsü. %1'lik agaroz jel, 100 bp DNA ladder kullanılmıştır

2.2. Sekans PCR Reaksiyonu

Bu çalışmada MUTYH geninin tüm ekzonları (1-16 ekzon) Sanger dideoksinukleotid zincir sonlanması yöntemi ile sekanslandı. Bu ekzonlar, uygun primerler ile amplifiye edilerek agaroz jel elektroforez görüntüleme tekniği ile doğrulandı. PCR reaksiyonu sonrası uygun ampikonların sekansları yapıldı. Sekans PCR'ında her bir ekzonun amplifikasyonunda kullanılan primer çiftleri Tablo 2'de verilmiştir:



Şekil 2. Ekzon 2 PCR Agaroz jel elektroforez görüntüsü



Şekil 3. Ekzon 6-7 Agaroz jel elektroforez görüntüsü

(%1 Agaroz jel, 100 bp DNA Ladder kullanılmıştır)

Polimeraz zincir reaksiyonu reaksiyonu 25 µl son hacimde gerçekleştirilmiştir. 2,5 µl 10X Taq DNA Polimeraz tamponu, 0,5 µl dNTP karışımı, 0,5 µl 10 pmol/µl ters ve düz primerler, 0,125 µl Dream Taq DNA polimeraz, 18 µl deiyonize su ve 3 µl kalıp DNA ile PCR reaksiyonu hazırlanmıştır. Daha sonra thermal cyclerda amplifikasyon yapılmıştır. 94 °C de 5 dk hot start yapıp, 35 döngü olarak 94 °C 30 sn, 55 °C 30 sn ve 72 °C 40 sn uygulanmıştır. Son olarak 72 °C 5 dak inkübe edilmiştir.

2.3. PCR Pürüfikasyonu

İstenilen bölgelerin PCR ile amplifikasyonu yapıldıktan sonra elde edilen PCR ürünleri sekans öncesi pürüfiye edilmiştir. Pürüfikasyon işlemi ExoSAP-it PCR Product Clean up kit (Thermo Fisher Scientific Inc., USA) ile üreticinin talimatları doğrultusunda yapılmıştır. Pürüfikasyon işlemi sonrasında saflaştırılmış PCR ürünleri Applied Biosystem ABI 3130 Sekans cihazında sekanslanmıştır. Sekans sonuçları Thermo Fisher Variant Analysis Software ile analiz edilmiştir.

2.4. İstatistiksel Analiz

Analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL) 22 paket programında değerlendirilmiştir. Değişkenler sayı, yüzde, ortalama±standart sapma şeklinde ifade edilmiştir. Gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi (Pearson Chi-kare) uygulanmış, beklenen değerlerin %20'den fazlasının 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact testi göz önüne

alınmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmasında Independent Samples t Testi uygulanmıştır. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Tablo 2. MYH Primerler

MUTYH 1	FORWARD 5'-GAGCCTCTAGA ACTATGAGC-3'	328 bç
1	REVERSE 5'-CAGGCCAATAGGCAATTAGC-3'	
MUTYH 2	FORWARD 5'-GCAGCCAGCCAAGAGTAAAC-3'	394 bç
2	REVERSE 5'-GCACCTGGCCCTTAGTAAGTC-3'	
MUTYH 3	FORWARD 5'-TCTGACTCCAGCTCCAAAGC-3'	437 bç
3	REVERSE 5'-TCTCAGGAGATGTA CTGACC-3'	
MUTYH 4+5	FORWARD 5'-CTGCTAAGCTGGTACGACC-3'	496 bç
4+5	REVERSE 5'-ACAGGCAGGCAGAAAGAGAC-3'	
MUTYH 6+7	FORWARD 5'-GGAAGGGTCATGGGTCAGAC-3'	440 bç
6+7	REVERSE 5'-TGCAGGGTCTCTGCTGTACG-3'	
MUTYH 8	FORWARD 5'-TGAATCAACTCTGGGCTGG-3'	371 bç
8	REVERSE 5'-GCTACGTTGCCATCCACCAC-3'	
MUTYH 9	FORWARD 5'-ACATGCCACGTACAGCAGAG-3'	416 bç
9	REVERSE 5'-CATGGCTGCTTG GTTAAAATC-3'	
MUTYH 10	FORWARD 5'-TTGTTTCCCAGCAGCTCTGG-3'	350 bç
10	REVERSE 5'-TGAGGCTAAGAGCTGTTCC-3'	
MUTYH 11	FORWARD 5'-CCTGTGGAGAGCCTGTG-3'	319 bç
11	REVERSE 5'-AGCCAAGAGGGCTTTAGG-3'	
MUTYH 12	FORWARD 5'-CCAGTTCTTCTCTAACCTG-3'	419 bç
12	REVERSE 5'-TGCCAGCAGACCTGAGAGG-3'	
MUTYH 13	FORWARD 5'-AGGGAATCGGCAGCTGAG-3'	209 bç
13	REVERSE 5'-GCTATTCCGCTGCTCACTTA-3'	
MUTYH 14	FORWARD 5'-CAGGAACTACAGCGTTGG-3'	458 bç
14	REVERSE 5'-TTGCAGTCAACCGAGATAGC-3'	
MUTYH 15	FORWARD 5'-AAAAAGTGCCAGCCCTCAC-3'	192 bç
15	REVERSE 5'-AGTGAAGCCTGGAGTGGAGA-3'	
MUTYH 16	FORWARD 5'-GGCAGATACTTGAGGCAGG-3'	390 bç
16	REVERSE 5'-AACATAGCGAGACCCCATCTC-3'	

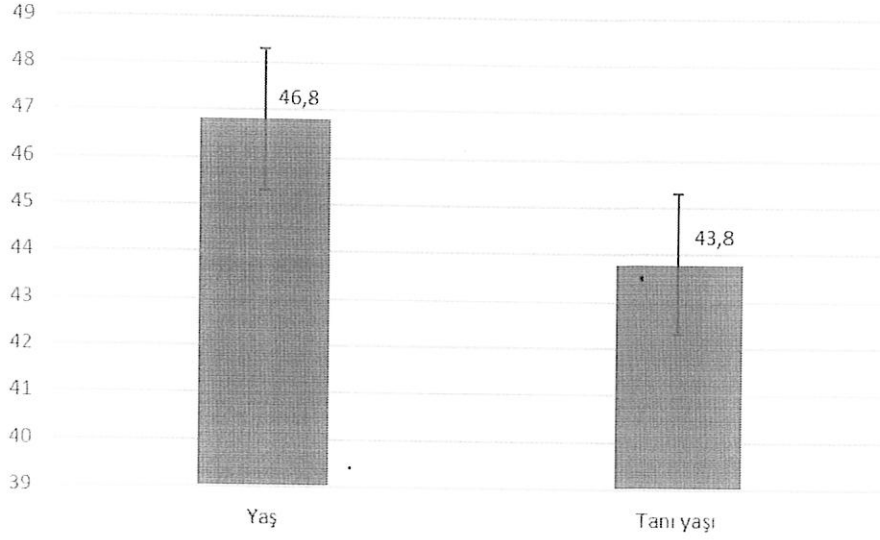
Bç: baz çifti

3. BULGULAR

Çalışmaya 21'i (%70) erkek ve 9'u (%30) kadın olmak üzere toplam 30 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması $46,8 \pm 12,7$ (24-78 yaş), hastaların tanı yaşı ortalaması ise $43,8 \pm 13,1$ (24-78 yaş) yıl olarak bulunmuştur (Şekil 4). Poliplerin değerlendirilmesi sonucu kanser tespit edilen 9 (%30) hasta bulunmuştur. Bu kanserli hastalar kanser lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde 3'ünde (%33,3) rektumda, 3'ünde (%33,3) çekumda, 2'sinde (%22,2) transvers kolonda ve 1'inde ise (%11,1) çıkan kolonda yerleşim görülmüştür. Polip yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde, hastaların 17'sinde (%56,7) 10 ile 100 arası polip, 13'ünde (%43,3) 100'ün üzerinde polip olduğu görülmüştür (Tablo 3).

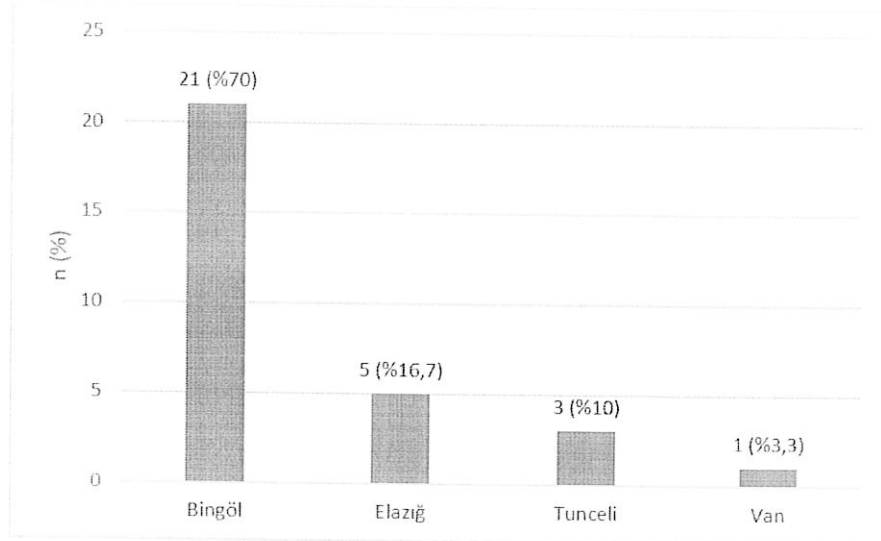
Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve hastalıkla ilgili özellikleri (n=30)

		Ortalama \pm SS	
Yaş		46,8 \pm 12,7	
Tanı Yaşı		43,8 \pm 13,0	
		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	9	30,0
	Erkek	21	70,0
Polip Sayısı	10-100	17	56,7
	>100	13	43,3
KRK Olma Durumu	Var	9	30,0
	Yok	21	70,0
Kanser Lokalizasyonu	Rektum	3	33,3
	Transvers kolon	2	22,2
	Çekum	3	33,3
	Çıkan kolon	1	11,2



Şekil 4. Hastaların yaşları ve tanı alma yaşları

Hastaların 13'ünün (%43,3) Bingöl ili Genç ilçesi, 6'sının (%20) Bingöl ili Solhan ilçesi, 3'ünün (%10) Elazığ ili Palu ilçesi, 2'sinin (%6,7) Bingöl ili merkez, 2'sinin (%6,7) Elazığ ili merkez, 3'ünün (%10) Tunceli ili, 1'inin (%3,3) Van ili Erciş ilçesi kökenli olduğu görülmüştür. Şehir açısından değerlendirince vakaların 21'i (%70) Bingöl, 5'i (%16,7) Elazığ, 3'ü (%10) Tunceli ve 1'i Van (%3,3) kökenli olarak tespit edilmiştir (Şekil 5).



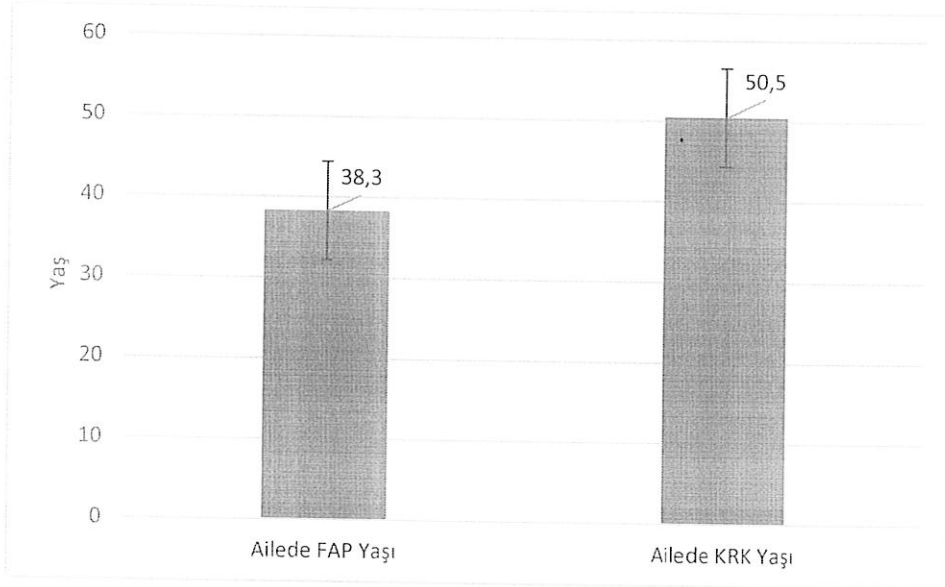
Şekil 5. Hastaların yaşadıkları şehirler

Çalışmaya katılanların 24'ünde (%80) ailede FAP öyküsü olduğu tespit edilmiştir. Bunların 22'sinin (%91,7) birinci dereceden akraba olduğu belirlenmiştir. Bu

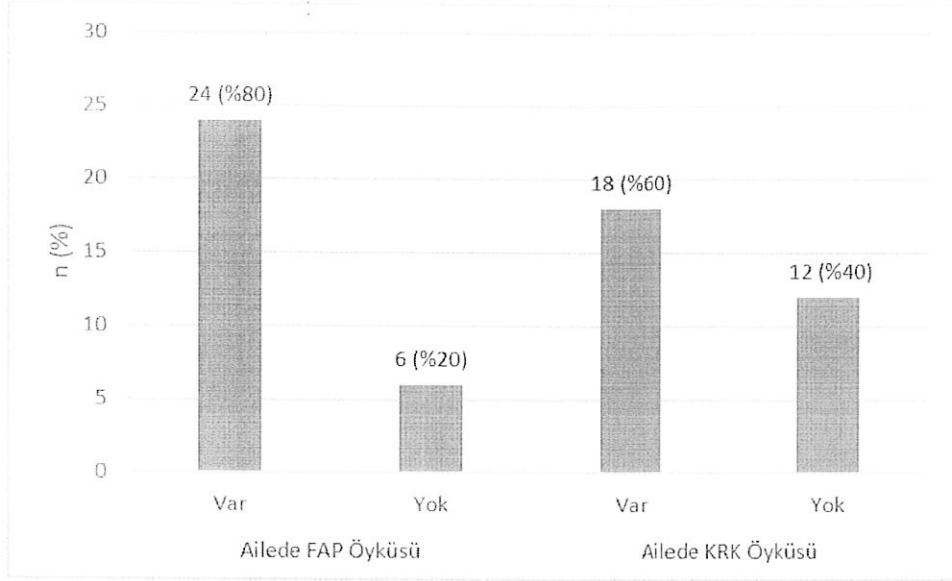
hastaların ailelerinde polip görülme yaşı ortalaması $38,3 \pm 11,4$ (20-65 yaş) yaş olarak bulunmuştur. Çalışmaya katılanların 18'inde (%60) ailede KRK öyküsü bulunmuştur. Bunların 13'ünün (%72,2) birinci dereceden akraba olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların ailelerinde KRK gelişim yaşı ortalaması ise $50,5 \pm 9,4$ (40-70 yaş) olarak bulunmuştur (Tablo 4, Şekil 6, 7).

Tablo 4. Hastaların ailelerinin özellikleri

		Ortalama\pmSS	
Ailede FAP yaşı		38,3 \pm 11,4	
Ailede KRK yaşı		50,5 \pm 9,4	
		Sayı	%
Ailede FAP öyküsü	Var	24	80,0
	Yok	6	20,0
Ailede FAP olanlarda yakınlık derecesi	1. Derece	22	91,7
	2. Derece ve üzeri	2	8,3
Ailede KRK öyküsü	Var	18	60,0
	Yok	12	40,0
Ailede KRK olanlarda yakınlık derecesi	1. Derece	13	72,2
	2. Derece ve üzeri	5	27,8

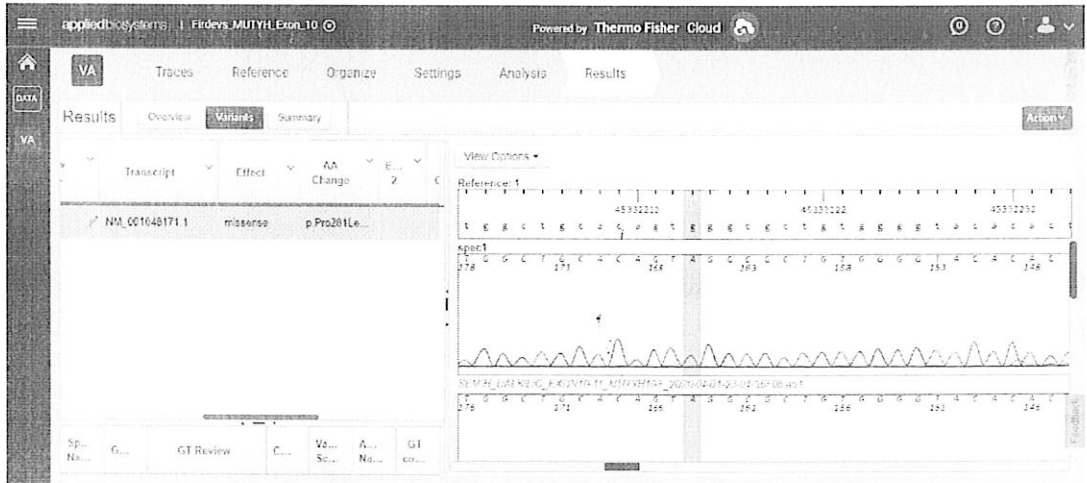


Şekil 6. Ailede FAP ve KRK görülme yaşı

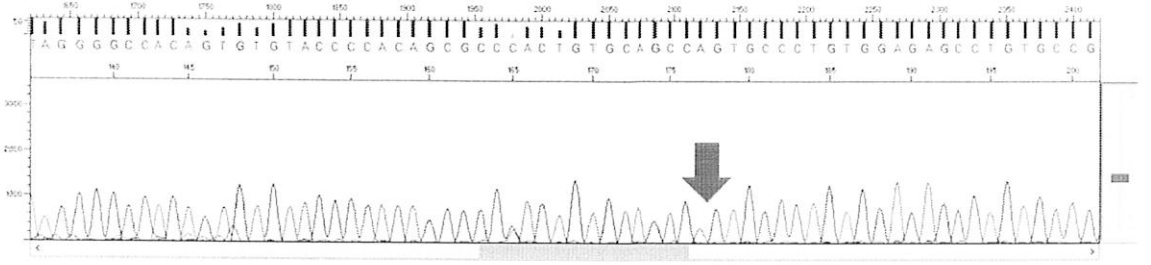


Şekil 7. Ailede FAP ve KRK görülme durumu

Yapılan genetik analiz sonucunda tüm hastaların 28'inde (%93,3) herhangi bir ekzon bölgesinde SNV pozitifliği görülmüştür. 18 hastada (%60) ekzon 10'da (Şekil 8-12), 20 hastada (%66,7) ekzon 6-7'de (Şekil 13-16) ve 22 hastada (%73,3) ekzon 4-5'te (Şekil 17-22) SNV pozitifliği bulunmuştur. KRK olanların tümünde MYH gen mutasyonu saptanmıştır.



Şekil 8. Ekzon 10'da tespit edilen SNV (Single Nucleotide Variation) Applied Biosystem Variant Analysis Module'de görünüşü



Şekil 9. Tespit edilen varyasyonun Seq scanner programında elektroferogramının görülmesi

applied biosystems | Firdevs_MUTHL_Exon_10 © Powered by Thermo Fisher Cloud

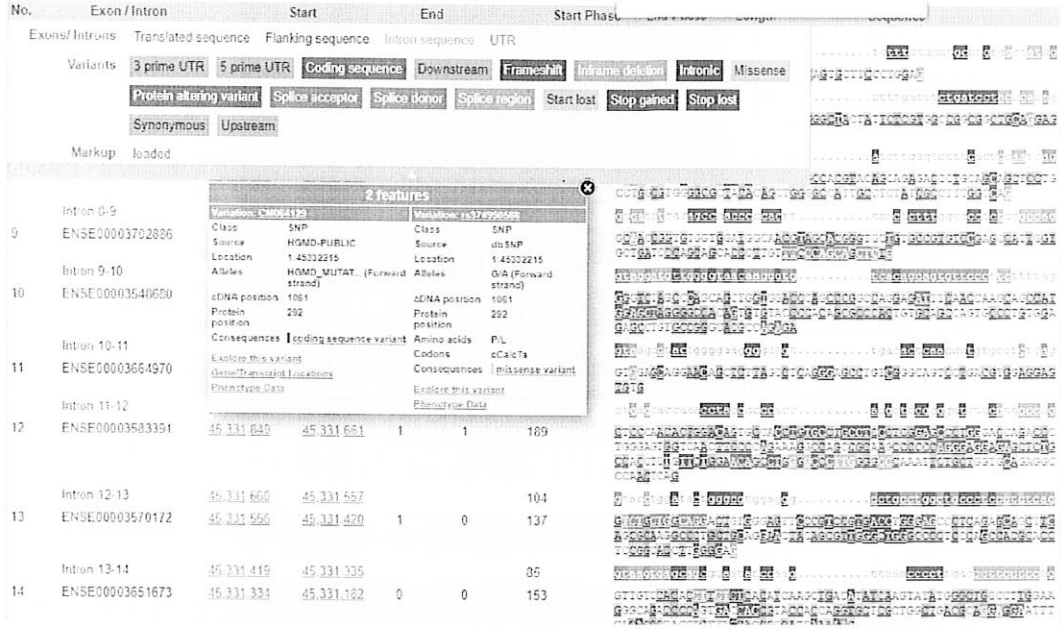
VA Traces Reference Organize Settings Analysis Results

Results Overview Variants Summary Action

Chromosome	Ch. Position	Vari...	Annotated Variant	Type	Review status	L...	Effect	AA Change	F...	AA Change 2	E...
chr1	45332215	G -> A		Substitution	None		IM_ missense	p.Pro281Leu()			

Specimen Name	Genotype	GI Review	Coverage	Variant Score	Amplicon Name	GI comments
spec1	g_45332215G>A[-]	None	30	62.0	chr1_45329163	

Şekil 10. Applied Biosystem Variant Analysis Module tarafından belirlenen varyasyonun lokasyonu (kromozom pozisyonu) ve genotipi



Şekil 11. Ekzon 10’da tespit edilen varyasyonun Ensemble Genome Browser veritabanında gen dizi üzerinde gösterilmesi

Ensembl BLAST/BLAT | VEP | Tools | BioMart | Downloads | Help & Docs | Blog Login/Register

Human (GRCh38 p13)

Location: chr10:103,340,803 Gene: MUTYH Transcript: MUTYH-245 Variant: rs374950560

Variant displays: **rs374950560** SNP

Explore this variant:

- Genomic context
- Genes and regulation
- Flanking sequence
- Population genetics
- Phenotype data
- Sample genotypes
- Linkage disequilibrium
- Phylogenetic context
- Chrom
- 3D structure

Most severe consequence: Missense variant | See all predicted consequences

Alleles: G/A | Ancestral: G | Highest population MAF: 0.01

Change tolerance: EA00: A 27.9 | GERP: 2.48

Location: Chromosome: 10:103,342,215 (forward strand) | VCF: 1 43372215 rs374950560 G A

Co-located variant: HGMD: PUBLIC: CM264129

Evidence status:

Clinical significance:

HGVs names: This variant has 78 HGVs names - 18 by ID

Ensembl HGVs:

- NC_000010: 11 p 45332215G>A
- ENST00000333381: 19 c 833C>T
- ENST00000249253: 6 p Pro268Leu
- ENST00000335496: 6 c R200C>T
- ENST00000337585: 2 p Pro267Leu
- ENST00000337298: 7 c R75C>T
- ENST00000335110: 3 p Pro292Leu
- ENST00000337210: 5 c R200C>T
- ENST00000249253: 1 p Pro267Leu
- ENST00000337110: 7 c R45C>T
- ENST00000331103: 3 p Pro242Leu

dbSNP HGVs:

- NM_001040171: 1 c R42C>T
- NM_001040172: 1 c R93C>T
- NM_001040173: 1 c R00C>T
- NM_001040174: 1 c R00C>T
- NM_00128425: 1 c R04C>T
- NM_001293198: 1 c R45C>T
- NM_001293191: 1 c R33C>T
- NM_001293192: 1 c R24C>T
- NM_001293196: 1 c R05C>T
- NM_001293196: 1 c R24C>T
- NM_001588992: 1 c R55C>T

Phenotype Data

Significant association(s)

Phenotype, disease and trait	Source(s)	Mapped Terms	Oritology Accessions	External reference	Clinical significance	Reported gene(s)	Associated allele
ClinVar: phenotype not specified	ClinVar [GeneDx]	-	-	-		MUTYH	A
Hereditary cancer-predisposing syndrome	ClinVar [Amby Genetics GeneK...]	Inherited cancer-predisposing syndrome	Orphanet:140162	-		MUTYH	A
MYH-associated polyposis	ClinVar [Department of Pathol...]	mutyh-associated polyposis	EF0:0069296 Orphanet:733	-		MUTYH	A

Genes in this region

The following gene(s) in the region of this variant might have associated phenotype data

Gene	HGNC name	Position
ENST00000333781	MUTYH	Overlaps variant

Şekil 12. Ekzon 10'da tespit edilen varyasyonun Ensembl Genome Browser veritabanında incelenmesi ve fenotipik datası

Chromo...	Chr. Position	Variant	Annotated Variant	Type	Review status	T...	Effect	AA Change	E...	AA Change 2	E...	AA Change
chr1	45332647	T->T [Het-Indel]		Insertion	None	NM	frameshift insertion	p.Tr193As				
chr1	45332648	CTGCTGT...->C [Het-Indel]		Deletion	None	NM	frameshift deletion	p.Pro128Ar				
chr1	45332648	C->T		Substitution	None	NM	missense	p.Glu192Ly				
chr1	45332883	T->C	rs3219487	Substitution	None	NM	Intron					

Specimen Name	Genotype	GT Review	Coverage	Variant Score	Amplicon Name	GT comments
spec1	g[45332883T>A][*]	None	29	62.0	chr1_45329163	

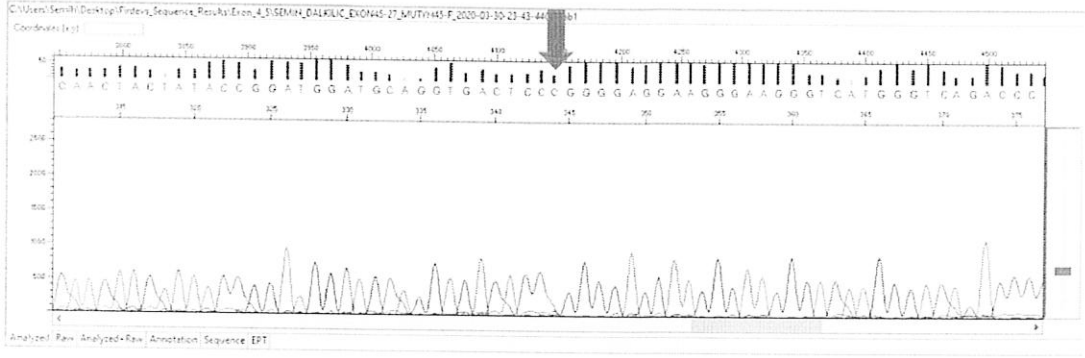
Şekil 15. Ekzon 6-7’de tespit edilen varyasyonun genomik lokasyonu, SNP ID’si ve genotipini gösteren analiz sonucu

rs3219487 Current Build 153
Released July 9, 2019

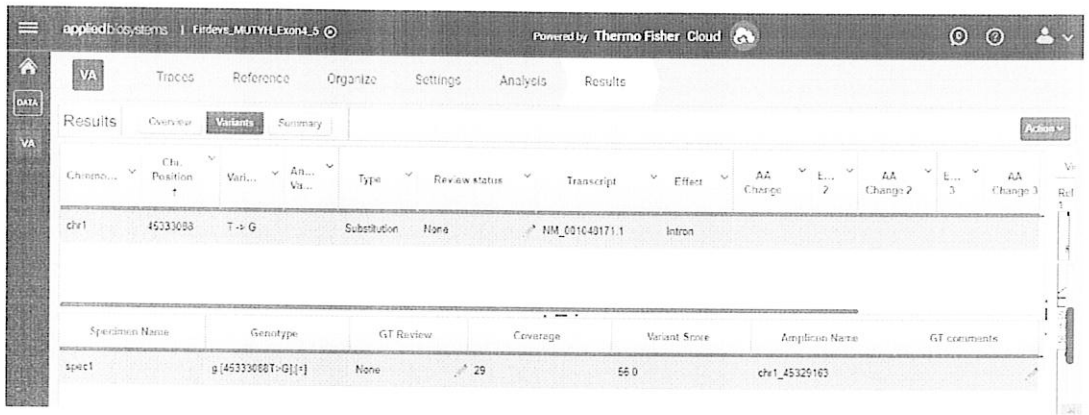
Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Reported in ClinVar
Position	chr1:45332883 (GRCh38.p12)	Gene: Consequence	MUTYH: Non Coding Transcript Variant
Alleles	T>C	Publications	4 citations ClinVar
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	Genomic View	See rs on genome
Frequency	T=0.073808 (18533/251096, GnomAD_exome) T=0.073610 (9243/125568, TOPMED) T=0.074486 (9039/121352, ExAC) (+ 10 more)		

Variant Details	Genomic Placements						
Clinical Significance	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Sequence name</th> <th>Change</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GRCh37.p13 chr 1</td> <td>NC_000001.10:g.45798555T>C</td> </tr> <tr> <td>GRCh38.p12 chr 1</td> <td>NC_000001.11:g.45332883T>C</td> </tr> </tbody> </table>	Sequence name	Change	GRCh37.p13 chr 1	NC_000001.10:g.45798555T>C	GRCh38.p12 chr 1	NC_000001.11:g.45332883T>C
Sequence name	Change						
GRCh37.p13 chr 1	NC_000001.10:g.45798555T>C						
GRCh38.p12 chr 1	NC_000001.11:g.45332883T>C						
Frequency							

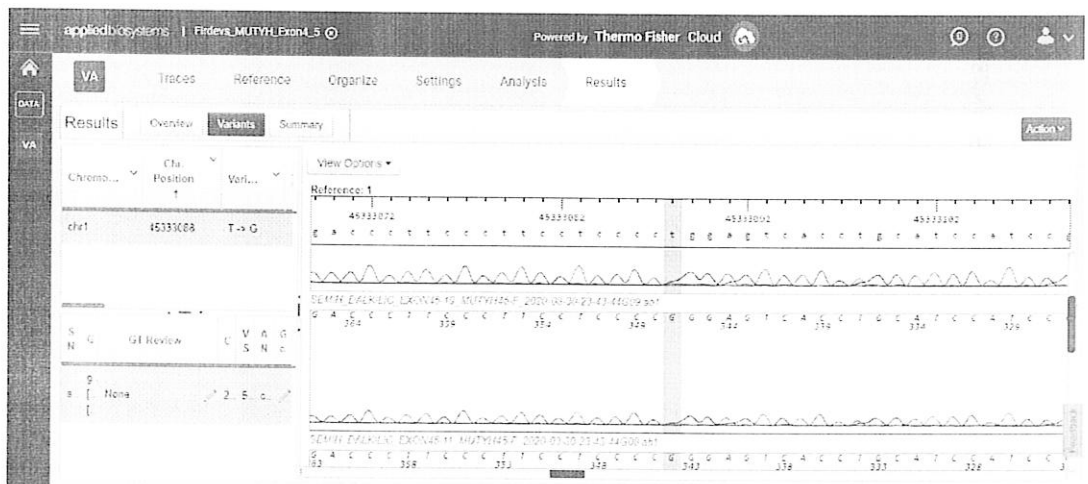
Şekil 16. Ekzon 6-7’de tespit edilen varyasyonun dbSNP Database veri tabanında incelenmesi ve popülasyon bazlı frekans bilgileri



Şekil 19. Tespit edilen varyasyonun Seq scanner programında elektroferogramının görülmesi (ok ile belirtilen kısım)



Şekil 20. Ekzon 4-5'te tespit edilen varyasyonun genomik lokasyonu, SNP ID'si ve genotipini gösteren analiz sonucu



Şekil 21. Ekzon 4-5'te tespit edilen varyasyonun ve referans dizinin görüntüsü

No.	Exon/Intron	Start	End	Start Phase	End Phase	Length	Sequence		
	Exons/Introns	Translated sequence	Flanking sequence	Intron sequence	UTR				
	Variants	3 prime UTR	5 prime UTR	Coding sequence	Downstream	Frameshift	Inframe deletion	Intronic	Missense
		Protein altering variant	Splice acceptor	Splice donor	Splice region	Start lost	Stop gained	Stop lost	
		Synonymous	Upstream						
	Markup	loaded							
	Intron 3-4	45 333 432	45 333 325			88			
4	ENSE00003546541	45 333 324	45 333 285	0	1	40			
	Intron 4-5	45 333 284	45 333 171			114			
5	ENSE00003461605	45 333 170	45 333 097	1	0	74			
	Intron 5-6	45 333 096	45 332 968			137			
6	ENSE00003522055	45 332 959	45 332 918	0	0	42			
	Intron 6-7	45 332 917	45 332 835			83			
7	ENSE00003673115	45 332 834	45 332 763	0	0	72			
	Intron 7-8	45 332 762	45 332 680			75			
8	ENSE00003685238	45 332 687	45 332 574	0	0	114			

Şekil 22. Ekzon 4-5’de intronik bölgede tespit edilen varyasyonun görüntüsü (ok ile gösterilen kısım)

Cinsiyet, polip sayısı, kanser olma durumu, kanser lokalizasyonu, ailede FAP öyküsü, ailede FAP olanların yakınlık derecesi, ailede kolon KKK öyküsü olma durumu ve ailede KKK olanların yakınlık derecesi ile ekzon 4-5 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde hasta yaşı, tanı yaşı, ailede FAP görülme yaşı ve ailede KKK görülme yaşı ile ekzon 4-5 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 5).

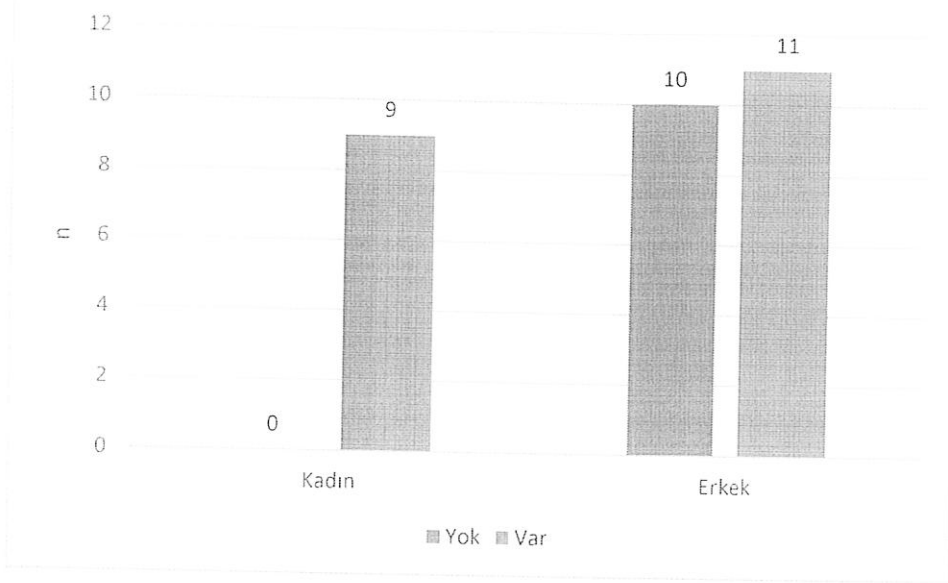
Tablo 5. Ekzon 4-5'teki SNV pozitifliğinin çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması

		Yok		Var		P
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş		45,25±12,56		47,36±13,03		0,695
Tanı yaşı		41,00±10,68		44,82±13,89		0,488
Ailede FAP yaşı		38,50±6,89		38,22±12,78		0,960
Ailede KRK yaşı		51,00±15,59		50,40±8,58		0,924
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	3	33,3	6	66,7	0,666
	Erkek	5	23,8	16	76,2	
Polip sayısı	10-100	6	35,3	11	64,7	0,407
	>100	2	15,4	11	84,6	
Kanser olma durumu	Yok	6	28,6	15	71,4	1,000
	Var	2	22,2	7	77,8	
Kanser lokalizasyonu	Rektum	1	33,3	2	66,7	0,417
	Transvers kolon	0	,0	2	100,0	
	Çekum	0	,0	3	100,0	
	Çıkan kolon	1	100,0	0	,0	
Ailede FAP öyküsü	Yok	2	33,3	4	66,7	0,645
	Var	6	25,0	18	75,0	
Ailede FAP derecesi	1. Derece	6	27,3	16	72,7	1,000
	2. Derece ve üzeri	0	,0	2	100,0	
Ailede kolon KRK öyküsü	Yok	5	41,7	7	58,3	0,210
	Var	3	16,7	15	83,3	
Ailede KRK derecesi	1. Derece	2	15,4	11	84,6	1,000
	2. Derece ve üzeri	1	20,0	4	80,0	

Kadınların tamamında ekzon 6-7 pozitifliği görülmüştür (p=0,013) (Şekil 23). Polip sayısı, kanser olma durumu, kanser lokalizasyonu, ailede FAP öyküsü, ailede FAP olanların yakınlık derecesi, ailede kolon KRK öyküsü olma durumu ve ailede KRK olanların yakınlık derecesi ile ekzon 6-7 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde hasta yaşı, tanı yaşı, ailede FAP görülme yaşı ve ailede KRK görülme yaşı ile ekzon 6-7 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Ekzon 6-7'deki SNV pozitifliğinin çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması

		Yok		Var		P
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş		42,80±9,17		48,80±13,95		0,230
Tanı yaşı (ortalama±SS)		39,80±9,54		45,80±14,28		0,242
Ailede FAP yaşı (ortalama±SS)		38,71±7,34		38,12±12,96		0,911
Ailede KRK yaşı (ortalama±SS)		47,50±3,99		52,00±11,10		0,230
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	0	,0	9	100,0	0,013
	Erkek	10	47,6	11	52,4	
Polip sayısı	10-100	5	29,4	12	70,6	0,705
	>100	5	38,5	8	61,5	
Kanser olma durumu	Yok	6	28,6	15	71,4	0,431
	Var	4	44,4	5	55,6	
Kanser lokalizasyonu	Rektum	1	33,3	2	66,7	0,571
	Transvers kolon	2	100,0	0	,0	
	Çekum	1	33,3	2	66,7	
	Çıkan kolon	0	,0	1	100,0	
Ailede FAP öyküsü	Yok	3	50,0	3	50,0	0,372
	Var	7	29,2	17	70,8	
Ailede FAP derecesi	1. Derece	6	27,3	16	72,7	0,507
	2. Derece ve üzeri	1	50,0	1	50,0	
Ailede kolon KRK öyküsü	Yok	4	33,3	8	66,7	1,000
	Var	6	33,3	12	66,7	
Ailede KRK derecesi	1. Derece	5	38,5	8	61,5	0,615
	2. Derece ve üzeri	1	20,0	4	80,0	

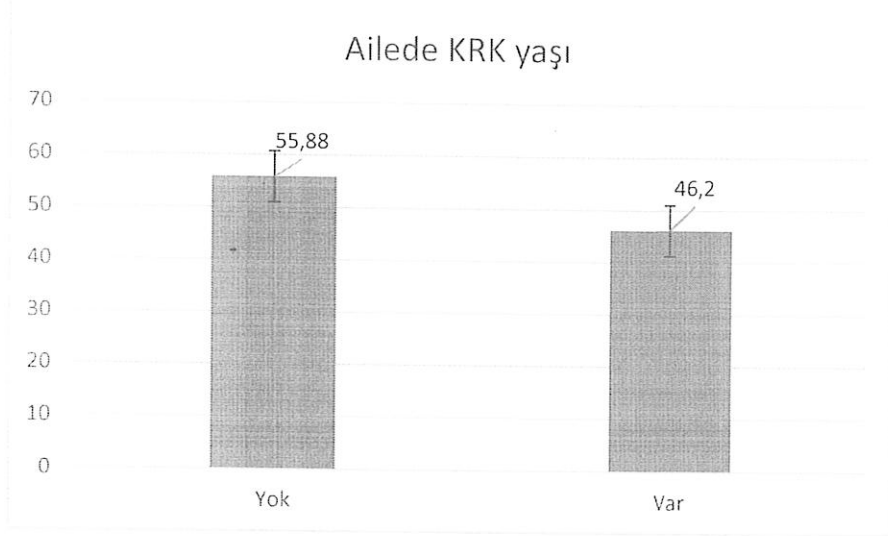


Şekil 23. Ekzon 6-7'deki SNV pozitifliğinin cinsiyete göre karşılaştırılması (p=0.013)

Cinsiyet, polip sayısı, kanser olma durumu, kanser lokalizasyonu, ailede FAP öyküsü, ailede FAP olanların yakınlık derecesi, ailede KRK öyküsü olma durumu ve ailede KRK olanların yakınlık derecesi ile ekzon 10 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Aynı şekilde hasta yaşı, tanı yaşı ve ailede FAP görülme yaşı ile ekzon 10 pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ailede KRK yaşı ortalaması ekzon 10 pozitifliği olan hastalarda anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (Tablo 7) (Şekil 24).

Tablo 7. Ekzon 10`daki SNV pozitifliğinin çeşitli değişkenlere göre karşılaştırılması

		Yok		Var		P
		Ortalama±SS		Ortalama±SS		
Yaş		45,50±15,96		47,67±10,47		0,656
Tanı yaşı		43,83±16,04		43,78±11,13		0,991
Ailede FAP yaşı		40,40±14,76		36,79±8,67		0,458
Ailede KRK yaşı		55,88±11,43		46,20±4,54		0,026
		Sayı	%	Sayı	%	
Cinsiyet	Kadın	4	44,4	5	55,6	1,000
	Erkek	8	38,1	13	61,9	
Polip sayısı	10-100	8	47,1	9	52,9	0,367
	>100	4	30,8	9	69,2	
Kanser olma durumu	Yok	9	42,9	12	57,1	0,704
	Var	3	33,3	6	66,7	
Kanser lokalizasyonu	Rektum	0	,0	3	100,0	0,179
	Transvers kolon	0	,0	2	100,0	
	Çekum	2	66,7	1	33,3	
	Çıkan kolon	1	100,0	0	,0	
Ailede FAP öyküsü	Yok	2	33,3	4	66,7	1,000
	Var	10	41,7	14	58,3	
Ailede FAP derecesi	1. Derece	9	40,9	13	59,1	1,000
	2. Derece ve üzeri	1	50,0	1	50,0	
Ailede kolon KRK öyküsü	Yok	4	33,3	8	66,7	0,709
	Var	8	44,4	10	55,6	
Ailede KRK derecesi	1. Derece	5	38,5	8	61,5	0,608
	2. Derece ve üzeri	3	60,0	2	40,0	



Şekil 24. Ekzon 10'daki SNV pozitifliğine göre ailedeki KRK görülme yaşı ($p=0,026$)

KRK olan hastaların 4'ünün (%44,4) polip sayısı 10-100 arasında iken, 5'inin (%55,6) polip sayısı ise 100 üzerinde bulunmuştur ($p=0,443$). KRK olan hastaların 7'sinde (%77,8) ekzon 4-5, 5'inde (%55,6) ekzon 6-7 ve 6'sında (%66,7) ise ekzon 10 mutasyonu görülmüştür ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. KRK olma durumuna göre polip sayısı ve ekzon mutasyonu

		KRK olma durumu				
		Var		Yok		
		Sayı	%	Sayı	%	
Polip sayısı	10-100	4	44,4	13	61,9	0,443
	>100	5	55,6	8	38,1	
Ekzon 4-5	Var	7	77,8	15	71,4	0,719
	Yok	2	22,2	6	28,6	
Ekzon 6-7	Var	5	55,6	15	71,4	0,431
	Yok	4	44,4	6	28,6	
Ekzon 10	Var	6	66,7	12	57,1	0,704
	Yok	3	33,3	9	42,9	

4. TARTIŞMA

Kanser dünya üzerinde bilinen en ölümcül hastalıklardan biridir. Dünyada 2018 yılı verilerine göre, 18 milyondan fazla hastaya yeni kanser tanısı konulmuş, yaklaşık 10 milyon hasta kanser sebebiyle hayatını kaybetmiş ve yaklaşık 43 milyon hasta kanser tanısı ile hayatını idame ettirmektedir. 2018 yılında KRK tanısı alan hasta sayısı 2 milyona yakındır. KRK tüm kanserlerin %10,2'si gibi bir oranla dünyada kadın ve erkeklerde sıklık açısından üçüncü sırada olan kanser hastalığıdır. 2018 yılında KRK nedenli ölüm sayısı 880 bin olarak kanser ölümlerinin %9,2'si olarak belirlenmiştir. Küresel kanser yükünün 2025 yılında 20 milyondan daha fazla yeni olgu ile gerçekleşeceği tahmin edilmektedir. Özellikle KRK insidansında iki kata ulaşan artış beklenmektedir (104). Hastaların çoğu sporadik olarak ortaya çıkarken, %15-20'sinde aile hikayesi, %5'inde herediter non-polipozis koli (HNPKK), %1'inde familial adenomatöz polipozis (FAP) hastalığı zemininde KRK gelişmektedir (3).

Famlyal Adenomatöz Polipozis (FAP) kolorektal sistemde 100'den fazla poliplerle tanı konulan bir hastalıktır. Erken yaşta ortaya çıkmaktadır bundan dolayı 18 yaşından itibaren sigmoidoskopi ile takip önerilmektedir. Tedavi edilmediğinde kolon kanserine dönüşümü kaçınılmazdır. FAP hastalarının çoğunda bilinen aile öyküsü vardır. Hastalarda puberteden sonra yüzlerce adenomatöz polip gelişmektedir (105). FAP hastalarında yaşam boyu KRK gelişme olasılığı %100 olup, ortalama KRK yaşı 39'dur (4, 5). Kolorektal hastalık yanında diğer organ ve sistem malignitelerinin de eşlik edebildiği multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (6). Familial adenomatöz polipozis, en çok 5q21 ve 5q22 kromozomlarındaki APC geni, takiben MUTYH geni ve POLD1 ve POLE genlerindeki germline mutasyonlar sonucu oluşmaktadır ve 4. dekatta tüm kolon boyunca yüzlerce, hatta binlerce küçük adenomatöz polip gelişimi ile karakterizedir (4). FAP hastalarının bir kısmı, klasik FAP kliniğinden farklı klinik özellikler göstermektedir ve "attenuated FAP" olarak isimlendirilmektedir. Attenuated FAP fenotipi gösteren hastalarda, 100'den az sayıda, rektumun nispeten korunduğu ve sağ kolon ağırlıklı polipler görülür. Attenuated FAP hastalarında polip oluşumu ve KRK gelişimi daha ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır (106).

İnsan MYH geni 1. kromozomun kısa kolunda p34.3- p32.1 bölgesinde yer almaktadır. MYH geni 11,2 kb'lik bir bölgeyi kaplamakta ve toplam 16 ekzondan oluşmaktadır. İnsan hücrelerinde 3 farklı öncül transkript (α , β ve γ) elde edilmektedir. MYH geni otozomal resesif familial adenomatöz polipozise neden olan genlerden birisi olarak tanımlanmıştır (94).

Çalışmaya 21'i (%70) erkek ve 9'u (%30) kadın olmak üzere toplam 30 hasta alınmıştır. Bu çalışmada hastaların yaş ortalaması 46,8, tanı yaşı ortalaması ise 43,8 yıl olarak bulunmuştur. Lefevre ve ark. (107) tarafından yapılan bir çalışmada MYH mutasyonu görülen 17 hastadan 12'sinin erkek olduğu görülmüştür. Sampson ve ark. (108) tarafından yapılan bir çalışmada APC mutasyonu olmayan 111 FAP'lı hastanın 25'inde (%23) MYH pozitifliği görülmüştür. Bunların 18'i erkek iken, 7'sinin kadın olduğu görülmüştür. Bu hastaların yaş ortalaması 46 olarak bulunmuştur. Nielsen ve ark. tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada 25 aileden toplam 140 AFAP hastası APC ve MYH gen analizi açısından incelenmiştir. Bu çalışmanın popülasyonu 73 erkek ve 67 kadından oluşmaktadır. Hastaların tanı yaşı 48 olarak bulunmuştur (79). Church ve ark. (109) tarafından yayınlanan makalede AFAP hastalarının tanı konulma yaşı ortalama 44 yaş olarak tespit edilmiştir. Croitoru ve ark. (110) tarafından 2007 yılında yapılan çalışmada multipl kolorektal adenomu olan 20 hasta MYH gen mutasyonu açısından değerlendirilmiştir. Hastaların tanı alma yaşı 47,2 olarak bulunmuştur. Venesio ve ark. (111) tarafından yapılan bir çalışmada AFAP tanılı 14 hastanın tanı alma yaşı ortalaması 47 olarak bulunmuştur. Aretz ve ark. (112) tarafından yapılan çalışmada 227 AFAP hastasının tanı yaşı ortalaması 44 olarak bulunmuştur. Nielsen ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmada büyük yaş gruplarında MYH mutasyonundan ziyade APC mutasyonu görülmüştür. MYH gen mutasyonlarının ise 40-59 yaş grubunda pik yaptığı görülmüştür. Çalışmamızın cinsiyet ve yaş açısından sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Polip yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde, hastaların 17'sinde (%56,7) 10 ile 100 arası polip, 13'ünde (%43,3) 100'ün üzerinde polip olduğu görülmüştür. Nielsen ve ark. (79) tarafından yapılan çalışmada 140 AFAP hastasının 78'inde (%55,7) polip sayısı 10 ile 100 arasında iken, 22'sinde (%15,7) polip sayısı 100'den fazla olarak bulunmuştur. Bu durum AFAP hastalarının polip sayısının tanım gereği düşük olması ile alakalı olabilir.

Bizim çalışmamızda yapılan genetik analiz sonucunda tüm hastaların 28'inde (%93,3) herhangi bir ekzon bölgesinde SNV pozitifliği görülmüştür. 22 hastada (%73,3) ekzon 4-5'te, 20 hastada (%66,7) ekzon 6-7'de ve 18 hastada (%60) ise ekzon 10'da SNV pozitifliği bulunmuştur. Aretz ve ark. (112) tarafından yapılan çalışmada 329 hastaya MYH mutasyon analizi yapılmıştır ve sadece 55'inde (%17) mutasyon görülmüştür. AFAP tanısı olan hastaların %18'inde ise MYH gen mutasyonu saptanmıştır. Yine bu çalışmada 2 (%3,6) kişide ekzon 5 bölgesinde, 44 (%80) kişide ekzon 6-7 bölgesinde ve 9 (%16,4) kişide ise ekzon 10 bölgesinde mutasyon görülmüştür. Lejeune ve ark. (113) tarafından yapılan çalışmada multipl adenomatoz polipozisi olan hastalara MYH mutasyonu bakılmıştır. 22 hastanın 7'sinde (%32) MYH pozitifliği görülmüştür. Croitoru ve ark. (110) tarafından yapılan çalışmada multipl kolorektal adenomu olan 20 hastanın 6'sında (%30) MYH pozitifliği saptanmıştır. Jo ve ark. (114) tarafından yapılan bir çalışmada kolorektal kanser riski olan ve 15'ten fazla polipi olan 45 hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 9'unda (%20) MYH mutasyonu pozitif çıkmıştır. Russel ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada APC mutasyonu negatif olan 79 hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 18'i FAP (polip sayısı>100), 61'i ise AFAP (polip sayısı 5-99 arası) olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar MYH gen mutasyonu için incelenmiştir. Tüm hastaların 16'sında (%20,3) gen mutasyonu görülmüştür. Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak APC mutasyonu negatif olan AFAP hastalarının MYH mutasyon pozitifliği fazla bulunmuştur. Bu durumun nedeni hastaların yakın çevrelerden gelmiş olmalarına bağlı olarak akraba olma ihtimallerinin yüksek olması olabilir. Nitekim bizim çalışmamızda olgular değerlendirildiğinde birbirine komşu iki yerleşim yeri olan Bingöl ili Genç ilçesi ile, Elazığ ili Palu ilçesi ve Bingöl ili Solhan ilçesinde kümelenmeler olduğu görülmektedir. Bu durum, nispeten kapalı olan toplumlarda, komşu yerleşim merkezlerinden yapılan evlilikler ile akraba evliliklerinin sık görülmesi sonucu genetik kökenli hastalıklara daha sık rastlanması nedeniyle olabilir.

Bizim çalışmamızda 3 farklı polimorfizm görülmüşken, 2'si önceden çalışılmış, 1'i ise ilk olarak çalışılmıştır. Morak ve ark. (116) yaptıkları çalışmada, APC mutasyonu negatif olan ve klasik, attenuue ve atipik FAP teşhisi alan 215 bireyde, MYH gen mutasyonlarını incelemişlerdir. Çalışma sonucunda MYH genindeki bialellik mutasyon insidansını %15, monoalellik mutasyon insidansını %3,7 olarak belirlemişlerdir. Bu

çalışmada 6 yeni biallelik MYH mutasyonu ve 2 yeni monoallelik MYH mutasyonu tespit etmişlerdir. 33 adet MYH-ilişkili polipozis koli olgusundan (MAP), %57'sinin attenué FAP, %10'unun klasik FAP ve %18'ini ise atipik FAP olduğunu belirtmişlerdir. Sonuç olarak, MYH genindeki mutasyonların hastalığın ortaya çıkmasında diğer genlerle sinerjistik bir etki gösterdiği hipotezini ortaya atmışlardır (116).

Filipe ve ark. (117) tarafından yapılan FAP benzeri fenotip gösteren 107 hasta incelenmiştir. Bu hastalarda APC ve MYH mutasyon taraması yapılmıştır. Sonuç olarak, FAP hastalarında APC mutasyon oranı %81, MYH mutasyon oranı ise %7 olarak tespit edilmiştir. Attenué FAP hastalarında ise APC mutasyon oranı %30, MYH mutasyon görülme oranı ise %40 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre attenué FAP hastalarında APC geninden ziyade MYH geninde mutasyonlar daha sık görülmektedir.

Rouleau ve ark. (118) tarafından yayınlanan bir olgu sunumunda, 45 yaşında bir hastada yapılan kolonoskopi sonrasında kolonda 25 polip tespit edilmiştir. Hastaya AFAP tanısı konmuş ve moleküler analizler yapılmıştır. İlk başta APC geninde sekans analizi yapılmış fakat herhangi bir varyasyon görülmemiştir. Ardından MYH geni analiz edilmiş ve 13. ekzonda bir germline mutasyonun varlığı saptanmıştır. Torrezan ve ark. (119) tarafından yapılan çalışmada Brezilya'da FAP, AFAP ve MAP hastalarının (n=23) APC ve MYH gen analizleri yapılmıştır. Bu çalışmaya göre 6 hastada MYH pozitifliği görülmüştür. Bu çalışmada polip sayısı 100'ün üzerinde olan hastalardan sadece 1'inde MYH pozitifliği varken, polip sayısı 100'ün altında olan 5 hastada MYH pozitifliği görülmüştür. Aretz ve ark. (112) tarafından yapılan çalışmada polip sayısı ile mutasyon olma durumu arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (112). Venesio ve ark. (111) tarafından yapılan bir çalışmada AFAP tanılı 14 hasta APC ve MYH mutasyonu açısından incelenmiştir. Bu çalışmaya göre 5 hastada (%36) MYH pozitifliği görülmüşken, 2 hastada (%14) ise APC pozitifliği görülmüştür. MYH pozitifliği olan tüm hastaların polip sayısı 100'den az bulunmuştur.

Lefevre ve ark. (107) tarafından yapılan bir çalışmada kolorektal polipi olan 515 hasta incelenmiştir. Çeşitli nedenler ile 131'i çalışmadan dışlanmıştır. Kalan 384 hasta APC geni açısından değerlendirilmiştir. Hastaların 335'inde APC mutasyonu görülmüşken, 49 hastada APC mutasyonu görülmemiştir. APC mutasyonu olmayan bu hastaların 17'sinde MYH gen mutasyonu görülmüşken, 32'sinde mutasyon

görülmemiştir. MYH mutasyonu olan hastaların 6'sında (%37,5) polip sayısı 100'ün üzerinde bulunmuştur. APC pozitifliği olan hastaların ise %68,7'sinde polip sayısı 100'ün üzerinde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da her ne kadar polip sayısı ile mutasyon görülme durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamış olsa da hastalarımızın yarısından fazlasının (%56,7) polip sayısı 100'den az olarak bulunmuştur. Bu durum, polip sayısı artınca AFAP diye adlandırılan hastalığın FAP diye adlandırılması ve hastalık ciddiyetinin daha fazla olması, aynı zamanda FAP hastalığının gen mutasyonunun MYH geninden çok APC geninde olması ile açıklanabilir. Nitekim klasik FAP hastalarının %85'inde APC mutasyonu tespit edilirken, AFAP vakalarının sadece %20-30'unda APC mutasyonu görülmektedir (120). Burdan da polip sayısının hem hastalığın ciddiyeti ile hem de mutasyonun türü ile alakalı olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Bizim çalışmamızda hastaların 9'unda (%30) kolorektal kanser bulunmuştur. Sampson ve ark. (108) tarafından yapılan bir çalışmada APC mutasyonu olmayan 111 FAP'lı hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların 25'inde (%23) MYH pozitifliği görülmüştür. Bu hastaların 12'sinde (%48) kolorektal kanser gelişmiştir. Sonuçlarımız literatüre göre daha az oranda kanser geliştiğini göstermiştir. Bu durum hastaların polip sayıları ve ciddiyetleri ile alakalı olabilir. Nitekim Sampson ve ark. (108) tarafından yapılan çalışmada 11 (%44) hastanın polip sayısı 10 ile 100 arasında, geriye kalan 13 (%56) hastanın polip sayısı 100'den fazla bulunmuştur. Hatta 100'den fazla polipi olan hastaların da 5 tanesi sayılamayacak kadar fazla bulunmuştur (110). Oysa bizim çalışmamızda hastaların 17'sinin (%56,7) polip sayısı 10 ile 100 arasında bulunmuştur.

Poliplerin değerlendirilmesi sonucu kanser tespit edilen 9 (%30) hasta bulunmaktaydı. Kanserli bu hastalar kanser lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde 3'ünde (%33,3) rektumda, 3'ünde (%33,3) çekumda, 2'sinde (%22,2) transvers kolonda ve 1'inde ise (%11,1) çıkan kolonda yerleşim görülmekteydi. Kanser görülen tüm hastaların MYH gen mutasyonu pozitif bulunmuştur. Won-Seok ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada kolorektal kanser riski olan ve 15'ten fazla polipi olan 45 hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 9'unda MYH mutasyonu pozitif çıkmıştır. Bu hastaların 5'inde (%56) kolorektal kanser görülmüştür. Bu kanserlerden 1'i sigmoidde, 1'i çekumda ve 3'ü de rektumda görülmüştür (114). Çalışmamızın sonuçlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Russell ve ark. (115) tarafından yapılan çalışmada APC mutasyonu negatif olan 79 hasta değerlendirilmiştir. Bunlardan 18'i FAP (polip sayısı>100), 61'i ise AFAP (polip sayısı 5-99 arası) olarak değerlendirilmiştir. Tüm hastalar MYH gen mutasyonu için incelenmiştir. Tüm hastaların 16'sında (%20,3) gen mutasyonu görülmüştür.

Ensembl Genome Browser veri tabanında gösterilen varyasyon 22 hastada tespit edilmiştir. Bu pozisyonda T>G (Reverse iplikte A>C) değişimi söz konusudur. Varyasyonun genotipi g.[45333088T>G];[=] olarak belirlenmiştir. Bu varyasyon daha önceden tespit edilmiş bir varyasyon değildir. Bu yeni bir varyasyondur. Yapılan çalışma sonucunda belirlenen bu yeni intronik varyasyonun ilgili fenotipin ortaya çıkmasında rol oynayacağı düşünülmektedir (121).

Çalışmamızda kolorektal kansere yakalanma riski açısından FAP veya AFAP olma durumu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. KRK olan hastaların %77,8'sinde ekzon 4-5, %55,6'sında ekzon 6-7 ve %66,7'sinde ise ekzon 10 mutasyonu görülmüştür.

Çalışmamızda önemli bir kısıtlılık bulunmaktadır. Hastaların yakınlık derecesi her ne kadar sözel olarak sorulmuş olsa da yaşadıkları yerlerin yakın olması nedeniyle uzak da olsa akraba olma ihtimallerinin bulunmasıdır. Çünkü hastaların yaşadığı bölgede akraba evliliği çok eski tarihlerden beri sık olarak görülmektedir. Bu da çalışmanın sonuçlarına etki edebilecek bir faktör olarak değerlendirilebilir.

Sonuç olarak;

Kolonoskopik işlemlerde 10 veya üzeri polip saptanan ve ailesinde polipozis koli veya KRK öyküsü olan hastaları attenuated FAP olarak sınıflandırarak yapılan bu çalışmada, APC gen mutasyonu negatif olan 30 hasta MYH gen mutasyonu açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmaya göre:

Poliplerin değerlendirilmesi sonucu kanser tespit edilen hastaların tamamında MYH mutasyonu görülmüştür. Bu kanserli hastalar kanser lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde en fazla rektumda ve çekumda olduğu en az ise çıkan kolonda olduğu görülmüştür. Polip yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde, hastaların yarısından fazlasında 10 ile 100 arası polip olduğu görülmüştür. Hastaların büyük çoğunluğu Bingöl'den olmak üzere Elazığ, Tunceli ve Van gibi komşu illerden de

hastalar başvurmıştır. Yapılan genetik analiz sonucunda polipli hastaların tamamına yakınında (%93.3) herhangi bir ekzon bölgesinde varyasyon görülmüş olup, bunun da büyük çoğunluğunu ekzon 4-5 oluşturmaktaydı. KRK olan hastalarda da benzer şekilde en fazla oranda ekzon 4-5 bölgesinde varyasyon görülmüştür.

5. KAYNAKLAR

1. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal Cancer. *Lancet* 2014; 383:1490-502.
2. Huiying MA, Lodewijk AAB, Offerhaus GJA, Giardiello FM, De leng WJW, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology* 2018; 50: 49–59.
3. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2992-3003.
4. Bisgaard ML, Fenger K, Bulow S, Niebuhr E, Mohr J. Familial adenomatous polyposis (FAP): frequency, penetrance, and mutation rate. *Hum Mutat* 1994; 3: 121-125.
5. Scheuner MT, McNeel TS, Freedman AN. Population prevalence of familial cancer and common hereditary cancer syndromes. The 2005 California Health Interview Survey. *Genet Med* 2010; 12(11):726-735.
6. Lucci-Cordisco E, Risio M, Venesio T, Genuardi M. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. *Am J Med Genet A* 2013; 161(11): 2777-2787.
7. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP): a phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; 76: 2889–2892.
8. Nieuwenhuis MH, Vasen HF. Correlations between mutation site in APC and phenotype of familial adenomatous polyposis (FAP): a review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 61: 153-161.
9. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66: 589-600.
10. Nielsen M, Morreau H, Vasen HF, Hes FJ. MUTYH-associated polyposis (MAP). *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 79: 1-16.
11. Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen M, Kaufmann A, et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009; 137:1976-85. 1-10.

12. Sternberg SS. Histology for Pathologists. 2nd. Ed. Philadelphia: Lippincott- Raven. 1997: 519-539.
13. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 10. Ed, Gastrointestinal Trakt, Large Bowel 2011: 731-803.
14. Alemdarođlu K, Akcal T, Buđra D. Kolon, Rektum ve Anal Bølge Hastalıkları. 2. baskı, İstanbul; Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneđi, 2004: 17-20.
15. Corman LM, Allison SI, Kuehne JP. Kolon ve Rektal Cerrahinin El Kitabı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 1-20.
16. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Moore Clinically Oriented Anatomy. Seventh Edition, Baltimore, 2014.
17. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth ed. New York: Elsevier Inc, 2004: 776-855.
18. Yıldırım M. Temel Anatomi. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 254-256.
19. Buđra D. Kolon, Rektum, Anal Bolge Anatomisi. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004; 9(1): 1-10.
20. Eşrefođlu M. Genel Histoloji. 2 ed, 2009: 103.
21. Dahl J, Greenson JK. Colon. Mills SE (eds). Histology for Pathologists. 3 rd ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 627-648.
22. Erdoğan D, Hatibođlu MT, Gorgun M, Ilgaz C. Özel Histoloji. Ankara: SBAD Yayınları, 1996: 91-93.
23. Junqueira LC, Carneiro J. Temel Histoloji Text & Atlas. 10. Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevleri, 2006: 320-322.
24. Feldman M, Friedman, LS, Brandt LJ (eds). Sleisenger and Fordtrans Gastrointestinal and Liver Disease 9th Edition, Chapter 122 Colonic Polyps and polyposis Syndromes. Elsevier Health Sciences, 2015.
25. Teague RH, Read AE. Polyposis in ulcerative colitis. Gut 1975; 16: 792-795.

26. Ahlquist DA. Aggressive polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: Targets for screening. *Gastroenterology* 1995; 108:1590-1592.
27. Morimoto LM. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2002; 11(10): 1012-1018.
28. Torlakovic E. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(1): 65-81.
29. Higuchi T, Sugihara K, Jass JR. Demographic and pathological characteristics of serrated polyps of colorectum. *Histopathology* 2005; 47: 32-36.
30. Teague RH, Read AE. Polyposis in ulcerative colitis. *Gut* 1975; 16: 792-795.
31. Berkowitz D, Bernstein LH. Colonic pseudopolyps in association with amebic colitis. *Gastroenterology* 1975; 68: 786-789.
32. Zhang H, Cong JC, Chen CS, Qiao L, Liu EQ. Submucous colon lipoma: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 3167-3169.
33. Levy AD, Abbott RM, Rohrmann CR Jr, Frazier LL, Kende A. Gastrointestinal hemangiomas: imaging findings with pathologic correlation in pediatric and adult patients. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 17: 1073-1081.
34. Rittershaus AC, Appelman HD. Benign gastrointestinal mesenchymal BUMPs. A brief review of some spindle cell polyps with published names. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1311-1319.
35. Nugent KP, Talbot IC, Hodgson SV. Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. *Gastroenterology* 1993; 105: 698-700.
36. Montgomery E. Colorectal polyps: sporadic and syndromic. *Int J Surg Pathol* 2010; 18(3): 56-61.
37. Calva D, Howe JR. Hamartomatous polyposis syndromes. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 779-817.

38. Daniel ES, Ludwig SL, Lewin KJ, Ruprecht RM, Rajacich GM, Schwabe AD. The Cronkhite-Canada syndrome: an analysis of the pathologic features and therapy in 55 patients. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 293-309.
39. Sweetser S, Ahlquist DA, Osborn NK, Sanderson SO, Smyrk TC, Chari ST, Boardman LA. Clinicopathologic features and treatment outcomes in Cronkhite-Canada syndrome: support for autoimmunity. *Dig Dis Sci* 2012; 57: 496-501.
40. Limketkai BN, Lam- Himlin D, Arnold MA, Arnold CA. The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013; 77: 3-8.
41. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008; 32(1): 21-29.
42. Yamane L. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *WJG* 2014; 20(10): 2634.
43. Kahi CJ. Findings in the distal colorectum are not associated with proximal advanced serrated lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13(2): 345-351.
44. Vleugels JJ, Jspeert I, Dekker E. Serrated lesions of the colon and rectum: the role of advanced endoscopic imaging. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(4): 675-686.
45. Jass JR. Hyperplastic polyps and colorectal cancer: is there a link? 1. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004; 2(1): 1-8.
46. Jass J. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50(1): 113-130.
47. Savaş B, Erinanç H, Perçinel S, Ensari A. Kolorektal karsinogenez. *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11: 1-5.
48. Yang S. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *The Am J Surg Pathol* 2004; 28(11): 1452-1459.

49. Vakiani E, Yantiss RK. Pathologic features and biologic importance of colorectal serrated polyps. *Advances Anatom Pathol* 2009; 16(2): 79-91.
50. Lazarus R, Junttila OE, Karttunen TJ, Mäkinen MJ. The risk of metachronous neoplasia in patients with serrated adenoma. *Am J Clin Pathol* 2005;123(3): 349-359.
51. Eisen GM, Kim CY, Fleischer DE, Kozarek RA, Carr-Locke DL, Theodore CM . et al. High-resolution chromoendoscopy for classifying colonic polyps: a multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(6): 687-694.
52. Snover D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. *WHO Classification of Tumours of The Digestive System* 2010:160-165.
53. Huang CS, O'brien MJ, Yang S, Farraye FA. Hyperplastic polyps, serrated adenomas, and the serrated polyp neoplasia pathway. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(11): 2242-2255.
54. Bronner M, Taylor S, Bennett A. Serrated sessile polyp. 1327 biopsy pathology of common and problematic lesions of the gastrointestinal tract. *ASCP Workshop Book.* 2010.
55. Snover DC, Jass JR, Fenoglio-Preiser C, Batts KP. Serrated polyps of the large intestine: a morphologic and molecular review of an evolving concept. *Am J Clin Pathol* 2005; 124(3): 380-391.
56. Arminski T, McLean D. Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations. *Dis Colon Rectum* 1964; 7(4): 249-261.
57. Fenegolio CM. *Gastrointestinal Pathology.* 3 ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2007: 899-1020.
58. Kil Lee S, Il Kim T, Kwan Shin S, Ho Kim W, Kim H, Kyu Kim N. Comparison of the clinicopathologic features between flat and polypoid adenoma. *Scand J Gastroenterol* 2008; 43(9): 1116-1121.
59. Kumar V. *Robbins Basic Pathology.* 9 ed. Gastrointestinal Tract 2012: 570-603.

60. Arminski T, McLean D. Incidence and distribution of adenomatous polyps of the colon and rectum based on 1,000 autopsy examinations. *Diseases of the Colon & Rectum* 1964; 7(4): 249-261.
61. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1272.
62. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002; 346: 1781-1785.
63. Mansoor S, Dolkar T, El-Fanek H. Polyps and polypoid lesions of colon. *Int J Surg Pathol* 2013; 21(3): 215-223.
64. Hawes RH. New staging techniques. Endoscopic ultrasound. *Cancer* 1993; 71(12): 4207-4213.
65. Cooper HS. Intestinal Neoplasms. Mills SE, Carter D, Reuter VE, Greenson JK., Oberman HA. Reuter V. Stoler MH (eds). *Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 4th ed. Philadelphia; Lippincott Williams & Wilkins, 2004; 2(34): 1543-1601.
66. Winawer S. The National Polyp Study: overview of program and preliminary report of patient and polyp characteristics. *Prog Clin Biological Res* 1987; 279: 35-49.
67. Jass, J. Lymphocytic infiltration and survival in rectal cancer. *J Clin Pathol* 1986; 39(6): 585-589.
68. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008; 135(4): 1079-1099.
69. Reed TE, Neel JV. A genetic study of multiple polyposis of the colon with an appendix deriving a method of estimating relative fitness. *Am J Hum Genet* 1955; 7: 236-263.
70. Petersen GM, Slack J, Nakamura Y. Screening guidelines and premorbid diagnosis of familial adenomatous polyposis using linkage. *Gastroenterology* 1991; 100: 1658-1664.
71. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50: 636-641.

72. Bianchi KL, Buerke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 180-185.
73. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000; 157: 747-754.
74. Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, Domizio P, Phillips RK. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989; 2: 783-785.
75. Bülow S, Björk J, Christensen IJ, Fausa O, Järvinen H, Moesgaard F, Vasen HF, DAF Study Group. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53: 381-386.
76. Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999; 31: 412-416.
77. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *American journal of Gastroenterology* 2006; 101(2): 385-398.
78. Knudsen AL, Bisgaard ML, Bulow S. Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A review of the literature. *Fam Cancer* 2003; 2: 43-55.
79. Nielsen M, Hes FJ, Nagengast FM, Weiss MM, Mathus-Vliegen EM, Morreau H, et al. Germline mutations in APC and MUTYH are responsible for the majority of families with attenuated familial adenomatous polyposis. *Clin Genet* 2007; 71: 427-433.
80. Kim CJ, Cho YG, Park CH, Kim SY, Nam SW, Lee SH, et al. Genetic alterations of the MYH gene in gastric cancer. *Oncogene* 2004; 23: 6820-6822.
81. Doxey BW, Kuwada SK, Burt RW. Inherited polyposis syndromes. Molecular mechanisms, clinicopathology, and genetic testing. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 633-641.
82. Wang L, Baudhuin LM, Boardman LA. MYH mutations in patients with attenuated and classical polyposis and with young-onset colorectal cancer without polyps. *Gastroenterology* 2004; 127: 9-16.

83. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-T: A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30: 227-232.
84. Lefevre J, Galbois A, Rudler M. *Hepato-Gastro Enterologie Medicale & Chirurgicale*. Ed. ECN, 2008.
85. Lindor NM. Hereditary colorectal cancer: MYH-associated polyposis and other newly identified disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23(1): 75-87.
86. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Philips RKS, et al. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germ-Line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; 348(9): 791-799.
87. Hanson CA, Miller JR. Non-traditional roles for the Adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor protein. *Gene* 2005; 361:1-12.
88. Fearnhead NS, Britton MP, Bodmer WF. The ABC of APC. *Human Molecular Genetics* 2001; 10: 721-733.
89. Kumar V. *Robbins Basic Pathology*. 9 ed. *Gastrointestinal Tract* 2012: 570-603.
90. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, Steele RJ. The colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Br J Surg* 2002; 89(7): 845-860.
91. Nghiem Y, Cabrera M, Cupples CG, Miller JH. The mutY gene: a mutator locus in *Escherichia coli* that generates G.C-T.A transversions. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 2709-2713.
92. Yeh YC, Chang DY, Masin J, Lu AL. Two nicking enzyme systems specific for mismatch-containing DNA in nuclear extracts from human cells. *J Biol Chem* 1991; 266: 6480-6484.
93. Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature* 1991; 349: 431-434.
94. Out AA, Tops CM, Nielsen M, Weiss MM, Van Minderhout IJ, Fokkema IF, et al. Leiden open variation database of the MUTYH gene. *Human Mutation* 2010; 31: 1205-1215.

95. Fleischmann C, Peto J, Cheadle J, Shah B, Sampson J, Houlston RS. Comprehensive analysis of the contribution of germline MYH variation to early-onset colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004; 109: 554-558.
96. Shibutani S, Takeshita M, Grollman AP. Insertion of specific bases during DNA synthesis past the oxidation-damaged base 8-oxodG. *Nature* 1991; 349: 431-434.
97. Michaels ML, Miller JH. The GO system protects organisms from the mutagenic effect of the spontaneous lesion 8-hydroxyguanine (7,8- dihydro-8-oxoguanine). *J Bacteriol* 1992;174:6321–6325.
98. Boiteux S, Radicella JP. The human OGG1 gene: structure, functions, and its implication in the process of carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys* 2000; 377: 1–8.
99. Slupska MM, Luther WM, Chiang JH, Yang H, Miller JH. Functional expression of hMYH, a human homolog of the Escherichia coli MutY protein. *J Bacteriol* 1999; 181: 6210–6213.
100. Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet* 2002; 30(2): 227-232.
101. McDorman, KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chemico-Biological Interactions*. 2005; 152(2-3): 107-117.
102. Markkanen E, Dorn J, Hußscher U. MUTYH DNA glycosylase: the rationale for removing undamaged bases from the DNA. *Front Genet* 2013; 4: 18-22.
103. Lefevre JH, Colas C, Coulet F, Baert-Desurmont S, Mongin C, Tiret E, et al. MYH biallelic mutation can inactivate the two genetic pathways of colorectal cancer by APC or MLH1 transversions. *Fam Cancer* 2010; 9: 589-593.
104. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394-424.
105. Aksoy F. Familial Adenomatöz Polipozis Nedir? Ne Değildir? *Türkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics* 2017; 10(4): 292-295.

106. Burt RW, Leppert MF, Slattery ML, Samowitz WS, Spirio LN, Kerber RA, et al. Genetic testing and phenotype in a large kindred with attenuated familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2004;127(2): 444-451.
107. Lefevre JH, Parc Y, Svrcek M, Kernéis S, Colas C, Shields C, et al. APC, MYH, and the correlation genotype-phenotype in colorectal polyposis. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4): 871-877.
108. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG, et al. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *The Lancet* 2003; 362(9377): 39-41.
109. Church JM, Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated Familial Adenomatous Polyposis. *Diseases of the Colon & Rectum* 2002; 45(1): 127-134.
110. Croitoru ME, Cleary SP, Berk T, Di Nicola N, Kopolovic I, Bapat B, et al. Germline MYH mutations in a clinic-based series of Canadian multiple colorectal adenoma patients. *Journal of Surgical Oncology* 2007; 95(6): 499-506.
111. Venesio T, Molatore S, Cattaneo F, Arrigoni A, Risio M, Ranzani GN. High frequency of MYH gene mutations in a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterol* 2004; 126(7): 1681-1685.
112. Aretz S, Uhlhaas S, Goergens H, Siberg K, Vogel M, Pagenstecher C, et al. MUTYH-associated polyposis: 70 of 71 patients with biallelic mutations present with an attenuated or atypical phenotype. *Int J Cancer* 2006;119(4): 807-814.
113. Lejeune S, Guillemot F, Triboulet J-P, Cattan S, Mouton C, Group P, et al. Low frequency of AXIN2 mutations and high frequency of MUTYH mutations in patients with multiple polyposis. *Human Mutat* 2006; 27(10): 1064-1073.
114. Jo WS, Bandipalliam P, Shannon KM, Niendorf KB, Chan-Smutko G, Hur C, et al. Correlation of polyp number and family history of colon cancer with germline MYH mutations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(10): 1022-1028.
115. Russell AM, Zhang J, Luz J, Hutter P, Chappuis PO, Berthod CR, et al. Prevalence of MYH germline mutations in Swiss APC mutation-negative polyposis patients. *Int J Cancer* 2006; 118(8): 1937-1940.

116. Morak M, Laner A, Bacher U, Keiling C, Holinski-Feder E. MUTYH-associated polyposis–variability of the clinical phenotype in patients with biallelic and monoallelic MUTYH mutations and report on novel mutations. *Clin Gen* 2010; 78(4): 353-363.
117. Filipe B, Baltazar C, Albuquerque C, Fragoso S, Lage P, Vitoriano I, et al. APC or MUTYH mutations account for the majority of clinically well-characterized families with FAP and AFAP phenotype and patients with more than 30 adenomas. *Clin Genet* 2009; 76(3): 242-55.
118. Rouleau E, Zattara H, Lefol C, Noguchi T, Briaux A, Buecher B, et al. First large rearrangement in the MUTYH gene and attenuated familial adenomatous polyposis syndrome. *Clin Gen* 2011; 80(3): 301-305.
119. Torrezan GT, Da Silva FCC, Santos ÉMM, Krepschi ACV, Achatz MIW, Junior SA, et al. Mutational spectrum of the APC and MUTYH genes and genotype–phenotype correlations in Brazilian FAP, AFAP, and MAP patients. *Orp J Rare Dis* 2013; 8(1): 54-58.
120. Claes K, Dahan K, Tejpar S, De Paepe A, Bonduelle M, Abramowicz M, et al. The genetics of familial adenomatous polyposis (FAP) and MutYH-associated polyposis (MAP). *ACTA Gastro-Enterologica Belgica* 2011; 74(3): 421-426.
121. Ensembl Genome Browser,
https://m.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?r=16:60397683-60398683:v=rs536639782:vdb=variation:vf=170474686 Eriřim tarihi: 23.06.2020

6. ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Antalya'da doğdum. İlköğretim ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladım. 2009-2015 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde üniversite eğitimimi tamamladım. Eylül 2015-Temmuz 2016 arası Kocaeli Darıca Toplum Sağlığı Merkezimde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Temmuz 2016 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.