



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

**KOLO-REKTAL KANSERLİ HASTA VE  
YAKINLARINDA GENETİK YATKINLIĞIN  
ARAŞTIRILMASI**

**79484**

(DOKTORA TEZİ)

*79484*

**BERRİN TUNCA**

Danışman: Doç. Dr. Ünal EGELİ

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM BAKANLIĞI  
DOKÜMAN YERİNE

Bursa - 1998

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
ÖZET	1
SUMMARY	3
1.GİRİŞ	5
1.1.Kanserin tanımı	5
1.2.Kanserin görülme sıklığı	6
1.3.Kanser gelişimi	6
1.4.Kolorektal kanserler	8
1.5.Kanser gelişiminde onkogenlerin rolü	9
1.6.Kanser gelişiminde tümör süpressör genlerin rolü	12
1.6.1.Tümör süpressör genlerdeki mutasyonlar ile tümör gelişimi	13
1.6.2.Kolorektal kanser gelişiminde tümör süpressör genlerin rolü	16
1.7.Kolorektal kanser gelişiminde multistep süreç	19
1.8.DNA'da meydana gelen hasarların onarılması	21
1.8.1.DNA tamir mekanizmaları	22
1.9.Frajil bölgeler	27
1.9.1.Frajil bölgelerin tarihçesi	27
1.9.2.Frajil bölgelerin sınıflandırılması	28
1.9.3.Frajil bölgelerin meydana geliş şekilleri	31
1.9.4.Frajil bölge ekspresyonunu uyaran faktörler	34
1.9.5.Frajil bölge ekspresyonunun biyokimyası	36
1.9.5.1.Folik asite duyarlı (rare) fragil bölgeler	36
1.9.5.2.Frajil bölgelerin distamisin-A ile uyarılması	37
1.9.5.3.Frajil bölgelerin BrdU ile uyarılması	39
1.9.5.4.Frajil bölgelerin aphidicolin ile uyarılması	39
1.10.Frajil bölgeler ve kanser	40
2.GEREÇ VE YÖNTEMLER	45
2.1.Gereçler	45
2.1.1.Aletler	45
2.1.2.Kitler	45
2.1.3.Kimyasal maddeler	46

<b>2.2. Yöntemler</b>	<b>46</b>
<b>2.2.1. Örneklerin toplanması</b>	<b>46</b>
<b>2.2.1.1. Hasta grubunun kanser lokalizasyonlarının ve tiplerinin belirlenmesi</b>	<b>53</b>
<b>2.2.2. Örneklerin kültürlerinin hazırlanışı</b>	<b>60</b>
<b>2.2.3. Harvest işlemi</b>	<b>61</b>
<b>2.2.4. Preparatların değerlendirilmesi</b>	<b>62</b>
<b>2.2.5. İstatistiksel değerlendirme</b>	<b>65</b>
<b>3. BULGULAR</b>	<b>66</b>
<b>4. TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>108</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>115</b>
<b>6. TEŞEKKÜR</b>	<b>130</b>
<b>7. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>131</b>



## ÖZET

Frajil bölgeler kromozomlar üzerinde boya almayan özel gap ve kırık noktalarıdır ve onlar çeşitli kültür koşulları ile oluşturulabilirler. Çeşitli çalışmalar frajil bölge ekspresyonunu arttıran ve birçok klastojenik ajan olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda periferik kan lenfositlerinde gözlediğimiz prometafaz kromozomlarda common frajil bölgelerin ekspresyonunu afidikolin, bromodeoksiuridin ve kafein ile indükledik. Kromozomal aberasyonlar ve frajil bölge ekspresyonları, 32 kolon kanserli hasta, 30 asemptomatik kolon akraba, 36 rektum kanserli hasta, 30 rektum akraba ve 30 da yaşları hasta ve akraba grupları ile uyumlu, ailesinde kanser hikayesi bulunmayan sağlıklı kontrol bireylerinden oluşan toplam 158 vakada değerlendirildi. Hem hasarlı hücre oranı ( $P<0.001$ ) hem de hücre başına düşen gap ve kırıkların ortalamaları ( $P<0.001$ ) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında gerek hasta gruplarında gerekse akrabalarda anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Buna karşılık kanserli hastaların grupları akrabaların olduğu gruplarla karşılaştırıldıklarında anlamlılık elde edilemedi ( $P>0.05$ ). Biz iki grubumuzda da aphidicolin tip common frajil bölgeler belirledik. Kolon kanserli hastalar ve yakınlarında belirlediğimiz frajil bölgeler 1p36, 1p31, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2p16, 2q21, 2q33, 2q37, 3p21, 3p14, 15q15, 5q21, 5q31, 13q13 ve 14q24 şeklinde sıralanmaktadır. Bunların içinde 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2p16, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31 ve 14q24 frajil bölge oranları, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bulundu ( $P<0.05$ - $P<0.0005$ ). Ayrıca bütün frajil bölgeler içinde en yüksek istatistiki anlamlılığı gösteren bölgeler 2q33, 3p14 ve 5q21 olarak belirlendi. Rektum kanserli hastalarımız ve akrabalarında

1p36, 1p31, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2q21, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31, 13q13, 14q24, 16q23 ve 18q21'de frajil bölgeleri saptandı. Bu bölgelerdeki ekspresyon sıklıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 1p21, 1q25, 1q44, 2q33, 5q21, 5q31 ve 14q24'de istatistiki anlamlılık belirlendi ( $P<0.05$ - $P<0.0005$ ). Ayrıca 2q33 bölgesi rektum kanserli hastalar ve akrabalarında en yüksek anlamlılığa sahip olan frajil bölge idi. Bizim sonuçlarımız kolorektal kanserli hasta ve yakınlarında kromozomal aberasyonlar ve frajil bölge ekspresyonlarında bir artış olduğunu göstermektedir. Bu veriler bize common frajil bölgelerin kırılmada öncelikli noktalar olarak ekspresyonları ile somatik genomdaki kromozomal hasarın primer sebebi olabileceğini göstermektedir.

Böylece bu tip çalışmaların gerçekleştirilmesi kanserin erken tanısında, kanser oluşumundaki biyolojik mekanizmaların açıklanmasında ve kanserden korunmada yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal Kanser, Frajil Bölge , Genetik Yatkınlık

## **SUMMARY**

### **The Investigation of Genetic Predisposition in Patients with Colorectal Cancer and Their Relatives**

Fragile sites are non-staining gaps and breaks in specific points of chromosomes which are inducible by various culture conditions. Previous studies have shown that various clastogenic agents increase the expression of fragile sites. In this study the expression of common fragile sites induced by aphidicolin, bromodeoxyuridine and caffeine was evaluated on prometaphase chromosomes obtained from the peripheral blood lymphocytes. Chromosomal aberrations and fragile site expression of 158 individuals, including 32 patients with colon cancer, 30 their clinically healthy family member, 36 rectum cancered patients, 30 relatives of patients with rectum cancer and 30 age-matched normal healthy controls without history about any cancer type were studied. Both the proportion of damaged cells ( $P < 0.001$ ) and the mean number of gaps and breaks per cell ( $P < 0.001$ ) were significantly higher in the both patient groups and relatives when compared with control group. However, they were insignificant when the patients with cancer were compared to their relatives ( $P > 0.05$ ).

We determined aphidicolin type common fragile sites in our both groups. These sites in patients with colon cancer and relatives were following : 1p36, 1p31, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2p16, 2q21, 2q33, 2q37, 3p21, 3p14, 5q15, 5q21, 5q31, 13q13 and 14q24, In this fragile sites, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2p16, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31 and 14q24

sites were statistically significant when compared with control group ( $P < 0.05$ - $P < 0.0001$ ). Moreover expression of 2q33, 3p14 and 5q21 sites were observed highest significant in all of fragile sites. Fragile sites in rectum cancered patients and their relatives were following: 1p36, 1p31, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2q21, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31, 13q13, 14q24, 16q23 and 18q21. When compared with control group fragile sites of 1p21, 1q25, 1q44, 2q33, 5q21, 5q31 and 14q24 were statistically significant ( $P < 0.05$ - $P < 0.0005$ ). Highest statistically significancy was observed in 2q33 in this group.

Our results indicate that there is a relative increase in chromosomal aberrations and fragile sites expressions in patients with colorectal cancer and their relatives. These data also suggest that common fragile sites may really be preferential points of breakage and that their expression might be primary contributors to chromosomal damages of the somatic genome.

So this type studies may be helpful to early detection of cancer, clarify the biological mechanism of cancer development, progression and in the protection from cancer.

**Key Words:** Colorectal Cancer, Fragile Site , Genetic Predisposition.

## 1.GİRİŞ

### 1.1.Kanserin tanımı

İnsan vücudunu oluşturan milyonlarca hücrenin her biri, ne zaman ve nasıl gelişeceğini ve çoğalacağını bildiren karmaşık bir programı taşımakta ve okuyabilmektedir. Karşılaştığımız hastalıkların çoğu bu program okuma işlevinin bozulmasıyla ortaya çıkar. Kanser, hücrelerin yapılarında meydana gelen özel değişiklikler sonucunda organizmanın denetim mekanizmasına tabii olmadan çoğalmasıdır. Meydana gelen bu kontrolsüz çoğalma bireyin varlığını tehdit eder. Burada hücrenin yapısal düzeni dediğimizde aklımıza genler geldiğinden kanseri; dominant ve resesif somatik mutasyonların meydana getirdiği genlerin bir hastalığı olarak tanımlayabiliriz (1,2).

Kanser vücuttaki çeşitli hücrelerden birinde anormal bölünmenin oluşması ile meydana geldiğinden farklı özelliklere sahip yüzden fazla çeşit oluşturmaktadır. Kanser patolojisinde en önemli olay, benign ve malign tümörleri ayırt etmektir. Tümör ister benign olsun ister malign olsun hücrelerin anormal çoğalmasıdır. Deri siilleri gibi benign tümörler normal dokuların etrafını çevreleme ya da vücutta yayılma özelliği göstermezler. Buna karşılık malign tümörler hem istilacı şekilde normal dokuların etrafını çevirirler hem de lenfatik sistem yada vücudun diğer organlarına yayılırlar (metastaz). Sadece malign tümörler kanser olarak adlandırılırlar ve onların metastazı, kanseri tehlikeli hale getirir. Benign tümörler genellikle cerrahi ile uzaklaştırıldıklarında tehlike arz etmezler (3).

Hem malign hem de benign tümörler buldukları alandaki hücre tipine göre sınıflandırılırlar. Kanserlerin büyük bir kısmı üç ana grupta toplanabilirler; bunlar karsinomalar, sarkomalar ve lösemi ya da lenfomalardır. Karsinomalar insan kanserlerinin



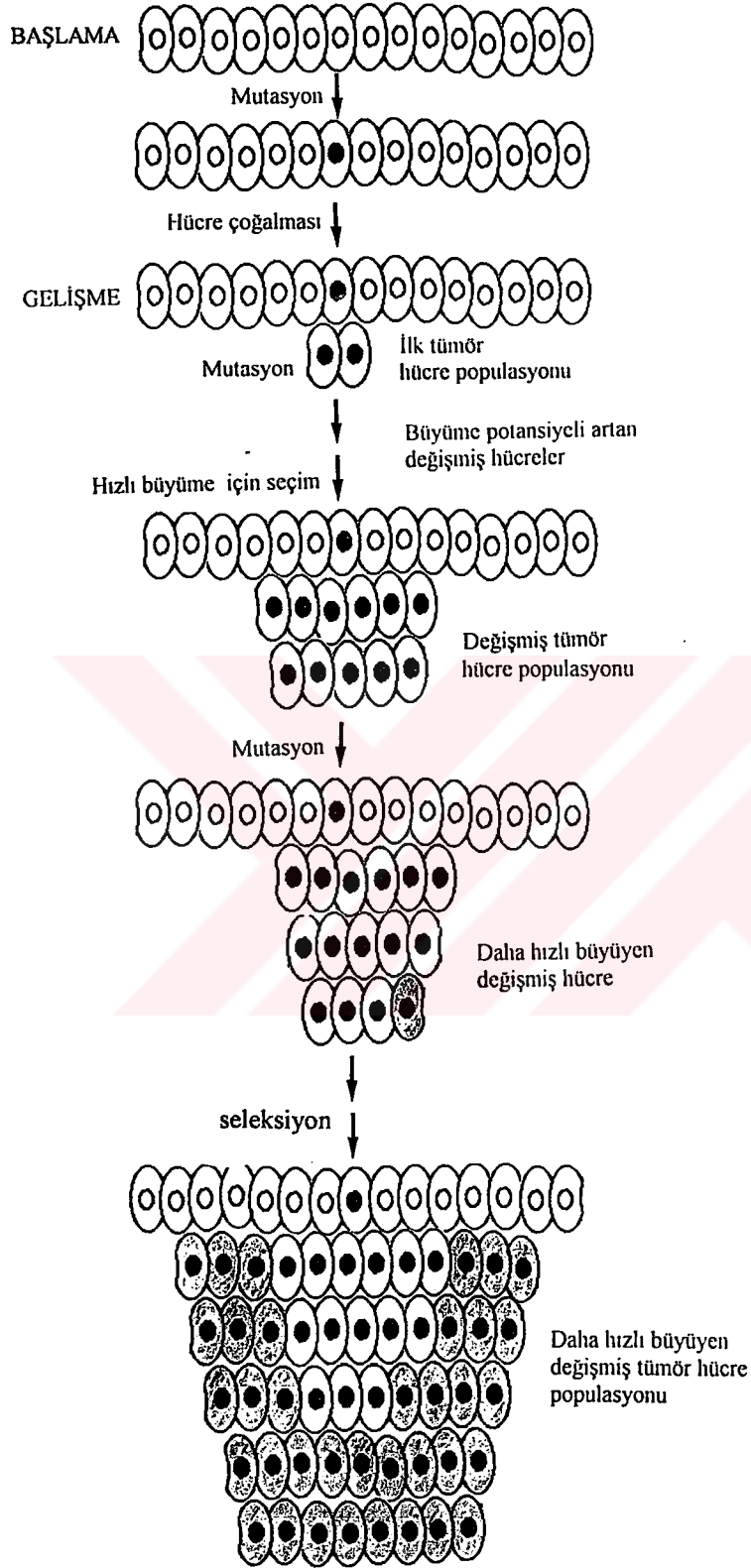
yaklaşık %90'ını oluştururlar ve epitelial hücrelerin malignansisidirler. Sarkomalar insanlarda düşük oranda görülürler ve kas, kemik, kıkırdak gibi bağ dokunun katı tümörleridirler. Kan dokuyu oluşturan hücrelerde görülen lösemiler ve immün sistemin hücrelerinde oluşan lenfomalar ise insan malignansilerinin %8'ini oluştururlar(3,4)

### **1.2.Kanserin görülme sıklığı**

Çok çeşitli kanser türü olmasına rağmen, sadece birkaç çeşidi çok sıklıkla görülmektedir . Amerikada düzenli olarak yapılan istatistiklerde heryıl 500.000'den fazla insanın kanserden öldüğü ortaya çıkmıştır. Birkaç çeşit kanserin tüm kanserler içerisinde yaklaşık %85'lik bölümü oluşturduğu belirlenmiştir. Bunlar deri, başboyun, akciğer, mide, kolorektal, prostat, meme ve lösemilerdir. Bunlardan 4 tanesinin tüm kanserlerin oranının yarısından daha yaygın olarak görüldüğü belirlenmiştir. Bu kanserler prostat, meme, akciğer ve kolorektal kanserlerdir (3). Türkiye'de de akciğer kanserleri, kolorektal kanserler, jinekolojik kanserler ve lösemiler en yüksek oranda görülen kanser tipleridir (5).

### **1.3.Kanser gelişimi**

Kanser gelişimi çok basamaklı bir süreçtir. Toplumda daha çok ileri yaşlarda görülmesi , bu çok basamaklı süreç düşüncesini desteklemektedir. Hücresel düzeyde kanser gelişimi mutasyon ve seleksiyonları içeren çok basamaklı bir süreç olarak gerçekleşir (Şekil 1). Bu süreçteki ilk basamak tümör başlangıcıdır ve bu basamakta genetik değişiklikler sonucu tek hücreden anormal çoğalma gerçekleşir. İkinci basamak tümörün ilerleyişidir. Bu basamakta tümör popülasyonunu oluşturan hücrelerde yeni mutasyonlar meydana gelir. Bu mutasyonlardan bazıları tümör hücrelerine daha hızlı büyüme gibi özellikler kazandırarak bu hücrelere diğer hücrelere oranla seçici avantajlar kazandırır. Böylece bu hücreler tümör popülasyonunda dominant hale gelirler. Bu süreç "klonal seleksiyon" olarak adlandırılır. Tümör hücrelerinin bu yeni klonlarında büyüme oranı ve ölümsüzlük, yayılma ve metastas gibi diğer özellikler artmıştır(3).



Şekil-1. Tümör gelişiminin evreleri (Cooper, 1997'den modifiye edildi).

Fiziksel ve kimyasal ajanlar ile virüsler DNA'da hasar meydana getiren etmenlerdir. Bu etmenler ile DNA'da meydana gelen hasar hücre için letal olabilir, hücre tarafından tamir edilebilir yada mutasyon olarak açığa çıkabilir. Böyle bir mutasyon etkisiyle kontakt inhibasyon etkisi ortadan kalkarak hücrenin anormal şekilde çoğalmasıyla ilk kanser hücreleri oluşur. Bu hücrelerde DNA molekülü, kromozomlar, hücre morfolojisi ve hücre fonksiyonlarında değişiklikler meydana gelmiştir. Transformasyona uğrayan bu hücrelerin bir kısmı immün sistem tarafından tanınarak yok edilir. Yok edilemeyenler ise hızlı bir şekilde bölünmelerini sürdürerek tümör oluşumuna neden olurlar. Çeşitli hücre tiplerindeki kanserlerin asıl olarak "stem" hücrelerindeki (stem cell) genetik ve epigenetik değişimler sonucu oluştuğu kabul edilir. Kanser gelişiminden sorumlu genetik değişimler, nokta mutasyonları, delesyonlar, inversiyonlar, amplifikasyonlar ile gen kaybı veya kazanımını kapsamaktadır. Epigenetik değişimler ise hücrenin genetik içeriğinde veya DNA diziliminde herhangi bir değişiklik olmaksızın gen ekspresyonundaki değişimi açıklayan bir tanımdır. DNA hipometilasyonu ile RNA yada protein gibi gen ürünlerindeki değişimler de bu kapsama girmektedir (5).

#### **1.4.Kolo-rektal kanserler**

Kalın barsak adenokarsinomu, birçok Avrupa ülkesi ve ABD'de yaklaşık 20 insandan birini etkilemektedir. Tüm kanserlerin %15'ini teşkil etmekte, birçok batı ülkesinde olduğu gibi ülkemizde de majör sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Kolorektal kanserler genelde 50 veya daha üzeri yaşlarda görülmektedir. Erken dönemlerde teşhis edildiğinde bu kanser türü sadece cerrahi müdahale ile minimal mortaliteyi göstermektedir. Yüksek kür oranının söz konusu olması nedeniyle bu kanser türü hakkında yeterince bilgi edinme, risk altındaki popülasyonu belirleme ve asemptomatik vakaları tarama önemli konulardır (6).

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %25'inde aile hikayesi vardır. Bu durum herediter bir predispozisyonu düşündürmektedir. Yine araştırmalar kolorektal kanserli bir hasta ile birinci derecede akraba olanlarda kolorektal kanser gelişiminin diğerlerine göre 3 misli daha fazla olduğunu göstermiştir(6). Eylül 1996'da yayınlanan bir çalışmada 40 yaşın altındaki kolon kanserli kişiler proband olarak seçilerek bu kişilerin soy ağaçları çizilmiş ve seçilen probandların %17.8'inin ailesinde birinci, ikinci veya üçüncü derece akrabalarında kolon kanserli kişilerin bulunduğu tesbit edilmiştir(7).

### **1.5.Kanser gelişiminde onkogenlerin rolü**

Kanser, hücre bölünmesini, farklılaşmasını ve yaşamasını düzenleyen özel genlerde bazı anomalilerin meydana gelmesi sonucu ortaya çıkar. Bu genler onkogen olarak isimlendirilmiş olup, tümör virüsleri ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkarılmışlardır. Hücrel onkogenler, virüslere bağlı olmayan kanserlerin belirlenmesinden sonra anlaşılmıştır. Viral ve hücrel onkogenler arasındaki anahtar bağlantı, yüksek oranda onkogenik retrovirüsler ile yapılan çalışmalarla ortaya çıkartılmıştır(3).

Viral onkogenler ilk olarak Rous sarkoma virüsünden (RSV) elde edilmişlerdir. RSV'ler infekte olan hücreyi transforme edebilecek gerekli özel bilgiyi içermektedir. RSV sarkomaya neden olduğundan bunların onkogenine src adı verilmiştir. src geni RSV genomunda esas genlere ilave olarak bulunmaktadır. RSV genomunda src onkogeninden başka virion'un yapısal proteini olan proteazı kodlayan "gag" geni, Reverse transkriptazı kodlayan "pol" geni ve glikoproteinleri kodlayan "env" geni bulunmaktadır (8). Tavuk, hindi, fare, sıçan ve kedi gibi çeşitli hayvanlarda 40'dan fazla onkogenik retrovirüs izole edilmiştir. Bu virüslerin hepsi RSV gibi en az bir tane bazen iki tane onkogen içerirler. Bunlar virüs replikasyonunu değil hücreye transformasyonu için görev yaparlar. Bazı çeşitlerde, aynı onkogenler farklı virüslerde taşınabilir. src benzeri ras ve raf gibi bazı genler hücre çoğalmasında sinyal görevi yapıp bazı proteinleri kodlarlar (3, 8).

Viral onkogenler virüsün hayat siklusunun önemli bir bölümünü oluşturmazlar. Bilim adamları yaptıkları araştırmalarla insan kanserlerindeki hücrel onkogenlerin viral genomda bulunan retroviral onkogenlerden orijinlendiğini bulmuşlardır. Bunlara Abelson lösemi virüsü tipik bir örnektir. src ile alakalı sekanslar çeşitli vertebratların ve insanların normal DNA'larında evrim boyunca yüksek oranda korunmuştur (3).

Retroviral onkogenlerden orijinlenen normal hücre genleri proto-onkogenler olarak isimlendirilir. Bunlar hücre için çok önemli regülatör genlerdir ve pek çoğu normal hücre çoğalmasını kontrol eden sinyal iletiminde rol oynayan proteinleri kodlamaktadırlar (src, ras, raf vb). Onkogenler proto-onkogenlerin mutant formları yada anormal ekspresyon yapan durumlarıdır. Böylece onkogenler anormal hücre çoğalmasına ve tümör gelişimine neden olurlar. Retroviral genomdaki onkogenler proto-onkogenlerden birkaç farklılık gösterirler. Viral onkogenler proto-onkogenlerin normal transkripsiyonel regülatör bölgelerinden farklı olarak viral promotör ve enhancer bölgelerinin kontrolünde transkripsiyon yaparlar. Bundan başka onkogenler genellikle proto-onkogenlerden daha yüksek oranda eksprese olurlar ve bazen uygunsuz hücre tiplerinde transkribe olurlar (3,8,9). Ek olarak gen ekspresyonundaki değişikliklerle onkogenler normal homologlarında kodlananların fonksiyon ve yapılarından farklı proteinleri kodlarlar. raf gibi bazı onkogenler amino ucunda viral bölgeleri ile füzyon proteinlerini eksprese ederler. Proto-onkogenler retrovirüs genomuna entegre olurken delesyona uğrayabilirler. Bu kısımlar amino ve karboksil uçlarında bulunur. Böyle delesyonlar, proto-onkogen proteinlerinin aktivasyonunu kontrol eden regülasyon bölgelerinin kaybına neden olmaktadır. Onkogen proteinlerinin fonksiyonları kontrolsüzdür. Diğer bazı onkogenler proto-onkogenlerde meydana gelen nokta mutasyonlar ile tek amino asit değişimleri ile meydana gelirler. Bazı çeşitlerde, amino asit değişiklikleri onkogen proteinlerinin düzensiz aktivitesine neden olur(9,10). Hayvan modellerinde kimyasal

karsinojenlerin neden olduğu mutasyonlar ile ras protoonkogeninin onkogene dönüştüğü gösterilmiştir (3).

Nokta mutasyonlar insan tümörlerinde proto-onkogenlerin onkogenlere dönüş şekillerinden sadece bir tanesidir. Birçok kanser hücresi, translokasyonları, duplikasyon ve delesyonları içine alan kromozom yapısında meydana gelen anomalileri içerir. Kromozom translokasyonlarından meydana gelen gen rearrangementleri sıklıkla onkogenleri oluştururlar. Bazılarında bu rearrangementlerin analizi tümör gelişiminde rol oynayan onkogenlerin oluşumu ile ilgili olduğunu göstermiştir (10).

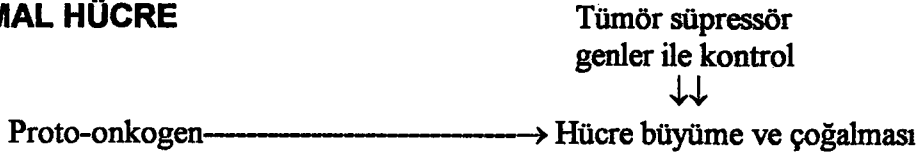
İnsan tümörlerinde onkogenlerin bir diğer aktivasyon mekanizması gen amplifikasyonudur. Bunun sonucunda gen ekspresyonu artar. Gen amplifikasyonu tümör hücrelerinde genellikle normal hücrelerde bulunduğu miktarın bin defadan daha fazla miktarda bulunması şeklinde meydana gelir ve onkogenin amplifikasyonu birçok tümörde daha hızlı büyümede ve malignansinin artışında rol oynamaktadır(3, 10).

Virial ve hücresele onkogenler genlerin büyük bir grubunu oluştururlar (total olarak 70'den fazla) ve bunlar malign hücrelerin anormal davranışlarını meydana getirirler. Proto-onkogenler tarafından kodlanan proteinlerin bazıları normal hücre çoğalmasını düzenlerler. Bunlardan oluşan onkogenler ise kanser hücrelerindeki kontrolsüz çoğalmaya neden olan proteinleri kodlarlar. Yine bazı onkogen ürünleri programlı hücre ölümüne neden olan olayları bozan proteinler üreterek kanser hücrelerinin davranış biçimlerini belirlerler. Onkogen proteinlerinin fonksiyonları büyük çoğunlukla growth (büyüme) faktör stimülasyonu ile hücre çoğalmasının düzenlenmesinde sinyalizasyon yapan elementler olarak görülür. Bu onkogen proteinleri polipeptit büyüme faktörleri, büyüme faktör reseptörlerini, intrasellüler sinyal iletim elementlerini ve transkripsiyon faktörlerini içerir (3).

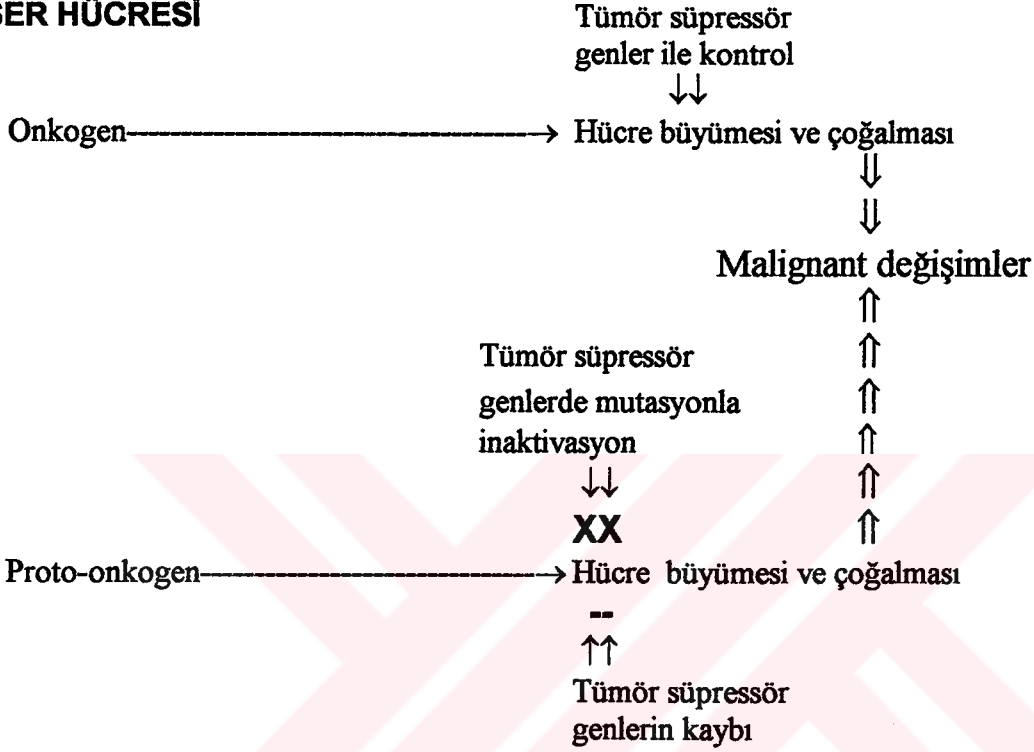
## **1.6.Kanser gelişiminde tümör süpressör genlerin rolü**

Tümör gelişiminde rol oynayan iki büyük genetik olaydan birisi hücrel onkogenlerin aktivasyonu, diğeri ise tümör süpressör genlerin inaktivasyonudur. Onkogenler kodladıkları proteinlerle gen ekspresyonunu arttırlar. Buna karşılık tümör süpressör genler, büyüme faktörlerine ters olarak çalışarak hücre çoğalmasını ve büyümesini inhibe ederler. Bu etki ile tümör gelişimine engel olurlar. Bu genlerin kaybı veya inaktif hale geçmesi ile hücre bölünmesinde oynadıkları negatif rol ortadan kalkar ve tümör hücrelerinin anormal çoğalması meydana gelir (Şekil-2) (11). İlk tümör süpressör gen retinoblastoma'da belirlenmiştir. Retinoblastomanın kalıtsal çeşitlerinde etkilenen ailelerin çocuklarının %50'sinde tek dominant genin Mendel kurallarına göre aktarımından dolayı retinoblastoma gelişir. Retinoblastom tümörlerinde normal retinal hücrelerde vardır. Tüm hücrelerin mutasyon taşımaya rağmen bazı hücrelerden tümör gelişmesi ikinci bir mutasyona ihtiyaç olduğunu göstermektedir (12).

## NORMAL HÜCRE



## KANSER HÜCRESİ

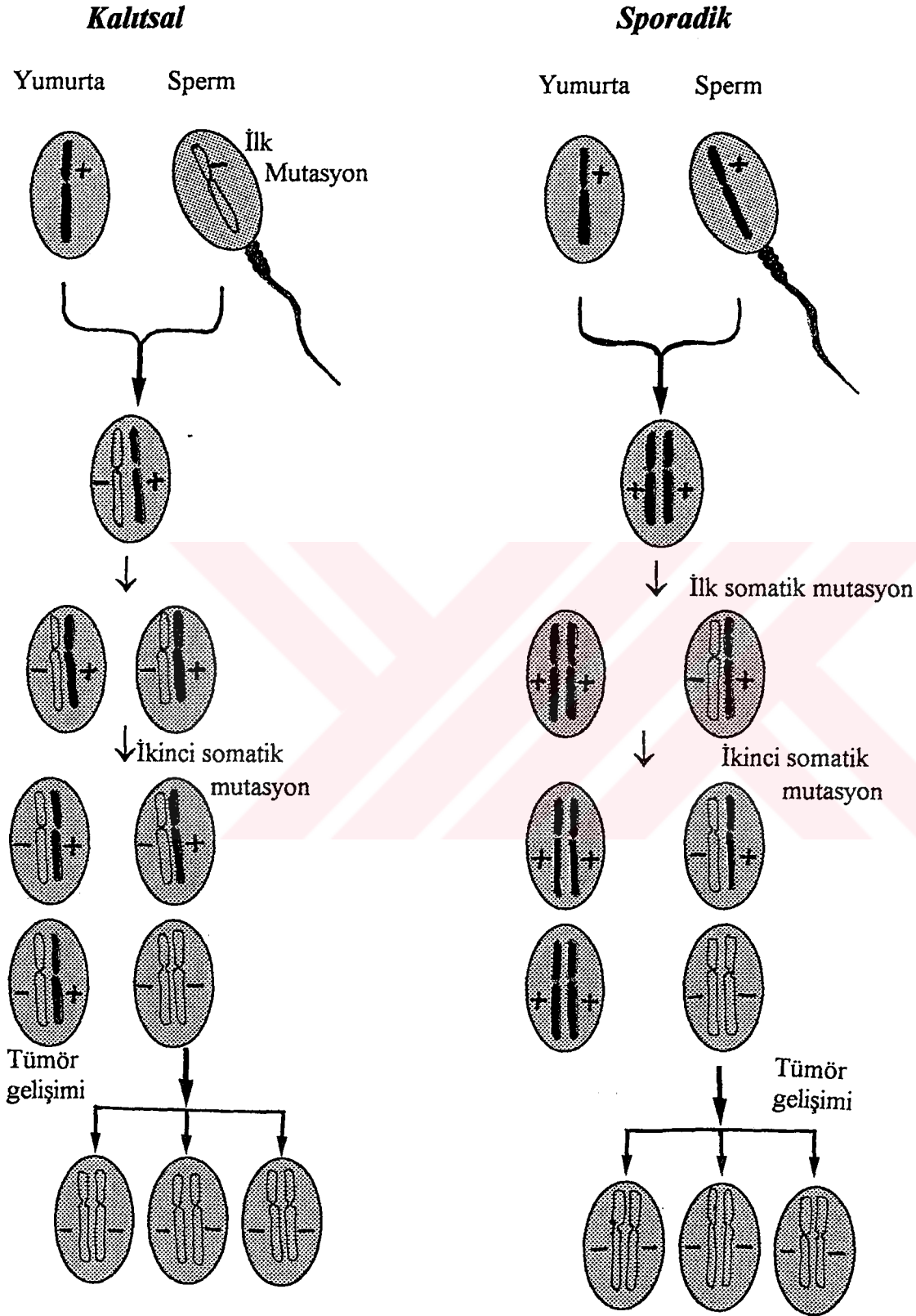


Şekil-2: Proto-onkogen aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin mutasyonu yada kaybı ile onkogenez mekanizması (Thompson ve arkadaşları,1991'den modifiye edildi).

### 1.6.1. Tümör süpressör genlerdeki mutasyonlar ile tümör gelişimi

Retinoblastomanın kalıtsal formlarında retinoblastoma geninin bir defektif kopyası kalıtsal olarak taşınır. Daha sonra somatik bir mutasyonla diğer normal kopyasında delesyona uğraması yada inaktif hale geçmesi ile tümör gelişimi gerçekleşmektedir. Sporadik retinoblastoma gelişiminde retinoblastom geninin normal iki allelinde de somatik mutasyonlar olması gerektiğinden bu türün görülüşü daha seyrekdir ( Şekil-3) (13).





Şekil-3: Tümör süpressör genlerde meydana gelen mutasyonlarla kalıtsal ve sporadik tümörlerin gelişimi(Kurzrock ve Talpaz, 1995'den modifiye edildi).

13q14'de lokalize olan Rb geni bazı çocukluk dönemi kanserlerinde idantifiye edilmiş olmasına rağmen yaygın olarak görülen mesane, meme ve akciğer gibi bazı yetişkin tümörlerinde de bulunmuştur. İkinci olarak belirlenen tümör süpressör gen p53 genidir. Bu gen lösemi, lenfoma, sarkoma, beyin tümörleri, meme, kolon ve akciğer kanserlerini içine alan çeşitli doku kanserlerinde inaktivasyon mekanizması ile etkili olur. Genel olarak p53 mutasyonları tüm kanserlerin %50'sinde görülmektedir. Yaklaşık 400 amino asitlik bir gen olan p53 transkripsiyon faktörleri olarak hareket eden nüklear proteinleri kodlar(14-16). Normal hücrelerde hücre siklusunda G1'den S fazına geçişte rol oynar. p53 genellikle hücrede inaktif durumdadır, DNA'da bir hasar meydana geldiğinde p21, GADD45 gibi genlerin transkripsiyonunu artırır. Oluşan proteinler cdc-cylin moleküler kompleksine bağlanarak kinaz aktivitesini inhibe eder ve hücre siklusunda S fazına geçiş durdurulur. Böylece hasarın tamirine zaman tanınmış olur. Hücredeki hasar tamir edilemeyecek kadar büyükse BAX geninin ekspresyonunu artırarak hücrenin apoptozise (Programlı hücre ölümü) gitmesini sağlar (1,3, 17) .

Hücre bölünmesinde ve özel genlerin ekspresyonunun kontrolünde anahtar rol oynayan p53 mutasyonlarla yada özel onkogen ürünleri ile aktivitesinin kaybolması sonucundan dolayı insan kanserlerinin pek çoğunda kritik bir yere sahiptir. Rb ve p53 tümör süpressör genlerinden sonra çeşitli kanserlerin gelişiminde rol oynayan bir çok tümör süpressör gen daha belirlenmiştir (Tablo-1) (13,18,19).

Tablo-1: Tümör süpressör genler (Kurzrock ve Talpaz, 1995; Verma ve Babu, 1995; Cox ve Sinclair, 1997'den modifiye edilerek düzenlendi).

Gen	Kromozom lokalizasyonu	Kanser tipi
APC	5q21	Kolon-rektum kanserleri
BRCA1	17q21	Meme ve ovaryum kanserleri
BRCA2	13q13	Meme kanserleri ve ovaryum
DCC	18q21	Kolon-rektum kanserleri
FHIT	3p14.2	Akciğer, kolon, meme, pankreas kanserleri
INK4		Melanoma, akciğer kanseri, beyin tümörleri, lösemiler, lenfomalar
MCC	5q21	Kolon kanserleri
MEN1	11q13	Paratiroid, pankreas, tükrük bezi ve adrenal korteks tümörleri
MEN2	10q11	Papiller trioid karsinoma
NF1	17q11	Nörofibrosarkoma, nöroblastoma, glioma
NF2	22q12	Menenjioma
p53	17p13	Beyin tümörleri, meme, kolon-rektum, özefagus, karaciğer ve akciğer kanserleri, sarkomalar, lösemi ve lenfomalar
PTEN	10q23	Glioblastoma, endometrium, prostat, melanoma, renal kanserler
p73	1p36	Beyin tümörleri
Rb1	13q14	Retinoblastoma, sarkoma, mesane, meme ve akciğer kanserleri
RCC	3p14.2	Böbrek tümörleri
VHL	3p25-26	Böbrek kanserleri, Von Hippel Lindau sendromu
WT1	11p13	Wilm's tümörleri

### 1.6.2.Kolo-rektal kanser gelişiminde tümör süpressör genlerin rolü

Kolorektal kanserlerin gelişiminde çok çeşitli sitogenetik değişiklikler rol oynamaktadır. Kolorektal kanserlerde tümör dokusundan yapılan sitogenetik analizlerde büyük çoğunlukla 17 ve 18 kromozomun monosomileri, 7 ve 13. kromozomun ise trisomileri bulunurken bunların yanında kromozom sayısını etkilemeyen yapısal kromozom aberasyonlarında tespit edilmiştir (20). Kolo-rektal kanserlerin gelişiminde çeşitli onkogenlerin aktivasyonu ve tümör süpressör genlerin inaktivasyonu rol oynamaktadır. ras genlerinin üçü de kolo-rektal karsinogenezde yer alır, fakat Kras daha sıklıkla bu olayda

gözlendi. Kras mutasyonları kolorektal kanserlerin yaklaşık %40'ında rol oynar. Metastatik tümörlerde ras mutasyonlarına daha sıklıkla rastlanırken, primer tümörlerde rastlanmaz (21). Bu bilgi bize ras genindeki mutasyonları adenomadan karsinomaya ve daha sonrada metastasa neden olduğunu göstermektedir. c-myc gibi diğer birkaç onkogenin ekspresyonunun artması bu kanser türünde etkili olmaktadır. c-myc geninin amplifikasyonu bu süreçte çok yüksek olmayan bir oranda görülmektedir. Bu genin ekspresyon derecesi malignansinin artışı ile birlikte çoğalmaktadır (22). Ayrıca bu gende DNA metilasyonunun kaybının kanser gelişimi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (23). Kolorektal kanser gelişiminde onkogenlerden çok daha fazla etkili olan gen grubu tümör süpressör genlerdir. APC geni kolorektal kanser gelişiminde rol oynayan tümör süpressör genlerinin en açık örneğidir. APC genindeki mutasyonlar FAP sendromunu ve sonuçta çok sayıda kolorektal adenomun gelişimine neden olur. FAP'lı hastaların adenomlarından yapılan moleküler analizler hastaların yaklaşık yarısında APC'nin normal allel kopyasında delesyonlar yada mutasyonlar ortaya çıkarmıştır (24). Knudson'un tümör süpressör genler ilişkin hipotezi APC geni içinde geçerlidir. Germline'da bir allelde meydana gelen mutasyondan sonra oluşan somatik mutasyonlarla diğer allelinde aktivitesini kaybetmesi ile FAP gelişmektedir. APC mutasyonuna ait bulguların, adenomaların ilk evrelerinde belirleniyor olması bu genin neoplastik süreci başlatıcı etkisi olduğunu göstermektedir. APC genindeki mutasyonların çok büyük bir çoğunluğu 1286 ile 1513. kodonlar arasında kalan ve MCR (Mutation Cluster Region) olarak isimlendirilen bölgede meydana gelmektedir (25). Bu mutasyonlar sonucunda hücre için etki, genin kodladığı proteinin fonksiyonunun değişmesi şeklinde değil, fonksiyonun kaybı şeklinde görülmektedir (25).

APC; hücreler arası iletişimi kontrol eden, düzenleyen ve bu işle ilgili proteinleri kodlayan bir tümör süpressör gendir. APC'nin kodladığı proteinler, hücreler arası sabit bağlantıda hücre iskeleti ve plazma membranı arasındaki iletişimde yer alır. APC proteinleri

bağlantı yerlerindeki transmembran proteinlerine (kateninler) bağlanan aktin filamentleri olan  $\beta$ -kateninlere bağlanır. APC'nin fonksiyonu bilinmiyor olmasına rağmen hücreler arası adezyon bölgelerindeki hücre iskeletinin organizasyonunda  $\alpha$  ve  $\beta$ -katenin ile ilişkisinin rol oynadığı düşünülmektedir (26,27).

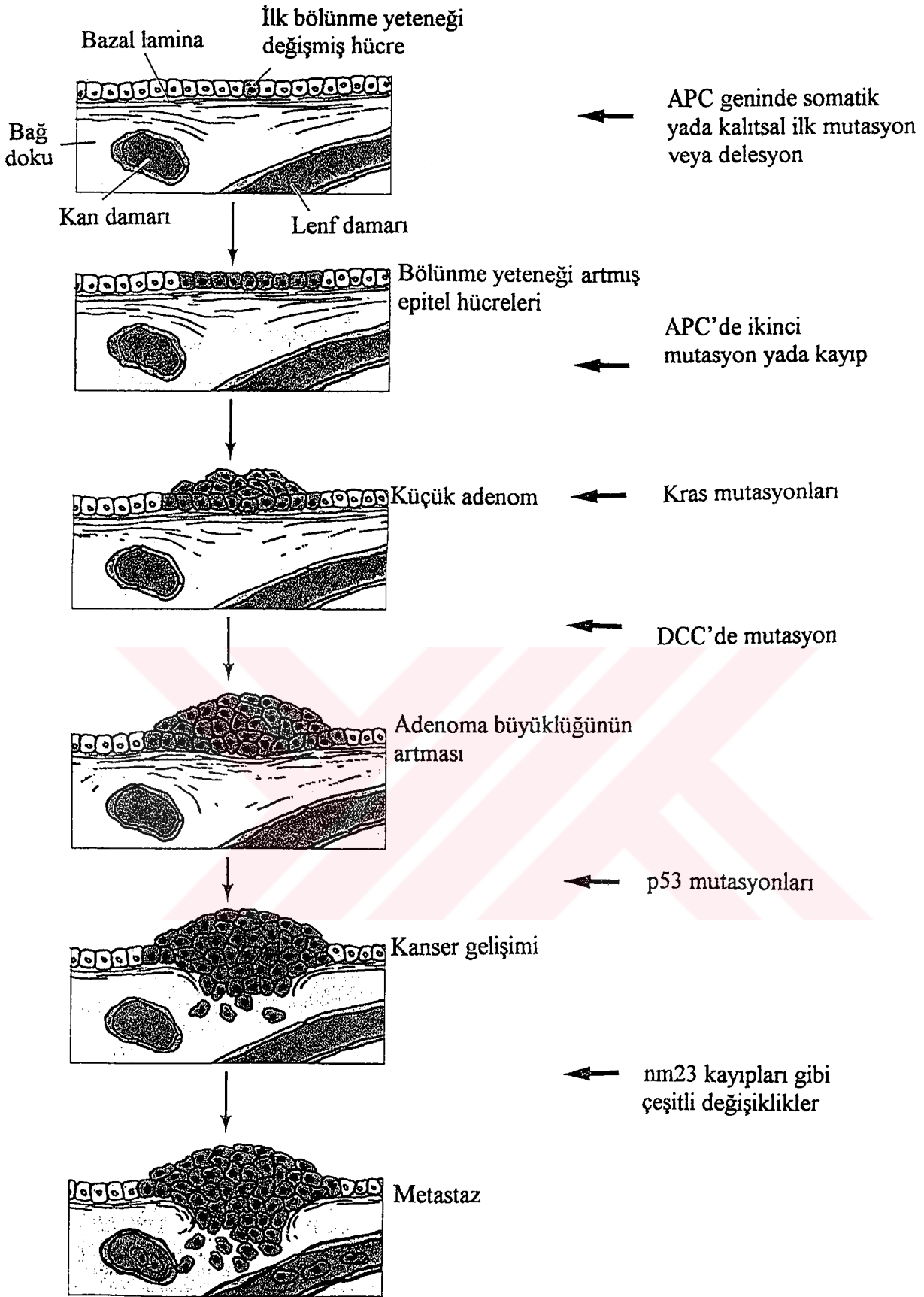
Kolorektal kanserlerde mutasyon geni olarak söylenen MCC geni 5q21-22 de APC'nin yanında lokalize olmuştur. Tümörlerde yaklaşık %15 oranında mutasyona uğramış olarak belirlenmektedir. Bu genin mutasyonu sonucu genellikle fonksiyonu inaktive olmaktadır. Kolorektal kanserlerde bu gen fonksiyonel rol oynamaktadır (28). Ek olarak bu lokusta meydana gelen delesyonlar MCC'nin APC'ye olan yakın yerleşiminden dolayı zor fark edilebilmektedir. MCC delesyonları yan etkileri ile kolayca belirlenebilir. Son dönemde yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinde delesyona uğramış MCC'nin tek kopyasında mutasyon belirlenmemiştir, bu da MCC'nin rolü üzerinde şüphe yaratmıştır (29). Tümör süpressör genlerle çalışan Fearon ve arkadaşları 18. kromozomda meydana gelen heterozigotinin kaybı üzerine yoğunlaşmışlardır. Kolon kanserlerinin %70'inde bu bölgedeki delesyonla karakterize olan gen DCC olarak isimlendirilmiştir (30). DCC'de mutasyonlara daha az sıklıkla rastlanmaktadır. Amino asit dizisi nöral adezyon molekülleriyle güçlü bir homoloji göstermektedir. DCC ekspresyonu ile ilgili in vitro çalışmalar onun hücre adezyonu için gerekli olduğunu göstermiştir (31). DCC, hücre adezyon moleküllerinin büyük bir ailesi olan immünglobulinlerle alakalı transmembran proteinlerini kodlar. DCC genindeki kayıplar sonucunda hücrelerin komşuları ile olan düzenli yerleşimi bozularak kanser hücrelerinin düzensiz bir şekilde çoğalmasına imkan tanınmış olur. DCC'deki kayıpların mukozadan dışarıya karsinomanın yayılması sürecinde rol oynadığı belirlenmiştir (32).

İnsan kanserlerinde her zaman rol oynayan p53'ün kolorektal kanserlerdeki transkripsiyon faktör geni olarak tümör süpressör özelliği şaşırtıcı olmamıştır. Kolorektal

kanserlerin üçte ikisinde bu genin delesyonları belirlenmiştir (33). p53 geninde GC den AT ye değişim şeklinde mutasyonlarda belirlenmektedir (34). Allel kayıpları yada mutasyonlar adenoma'da ve dysplasia'da seyrek olarak görülür. Bu gendeki aberasyonlar sıklıkla invasiv karsinomlarda belirlenmektedir. p53 mutasyonları kanserin derecesi ve hastanın yaşam süresi ile ilişkilidir (35). İlk belirlenen tümör süpressör gen olan Rb-1 geni, kolorektal kanserlerde amplifikasyon ile bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan proteinini arttırır fakat tam olarak bunun işlevi belirlenememiştir. Kolorektal kanserlerde Rb-1 daha çok onkogen olarak görev yapar (36,37). nm23-H1 geni meme kanserinin metastasında inhibisyon görevi yapmaktadır. Bu genin allel kayıpları ile kolorektal kanser gelişimi arasında ilişkinin olduğunu bazı araştırmacılar savunurken (38), diğer bazı araştırmacılar ise böyle bir ilişkinin olmadığını savunmaktadırlar (39, 40). Son zamanlarda yapılan araştırmalarla DRA (down-regulated in adenoma) isimli bir genin adenoma gelişiminde rol oynayan, transkripsiyon faktörü olarak bilinen proteini kodladığı belirtilmiştir (41).

### **1.7.Kolo-rektal kanser gelişiminde multistep genetik süreç**

Kolorektal kanserlerin oluşumunda çeşitli genlerin mutasyonu veya delesyonu rol oynamaktadır. Adenomadan karsinomaya dönüşümde farklı basamakların her birinde farklı birkaç gen rol oynamaktadır (42). ras geninin mutasyonları displasia'nın artması ve adenomların sayısı ile alakalıdır. Fakat bu mutasyonların karsinomanın yayılışı ile alakalı olmadığı gösterilmiştir. Kolorektal kanserlerde mutasyonları belirlenen genlerin herbirinin karsinogenez sürecinde farklı bölümlerde oynadıkları roller değişiktir. Örneğin; 5q'daki kayıplar adenomanın oluşumu ile alakalıdır, ras mutasyonları ile adenomların sayısını arttırır. 17p ve 18q'daki kayıplar kanserin invasivliği ile ilgili işlevi yapar. Bu genlerin ilişkisi ile karsinogenez evrelerinin ilerleyişi Şekil-4'de verilmiştir (43).

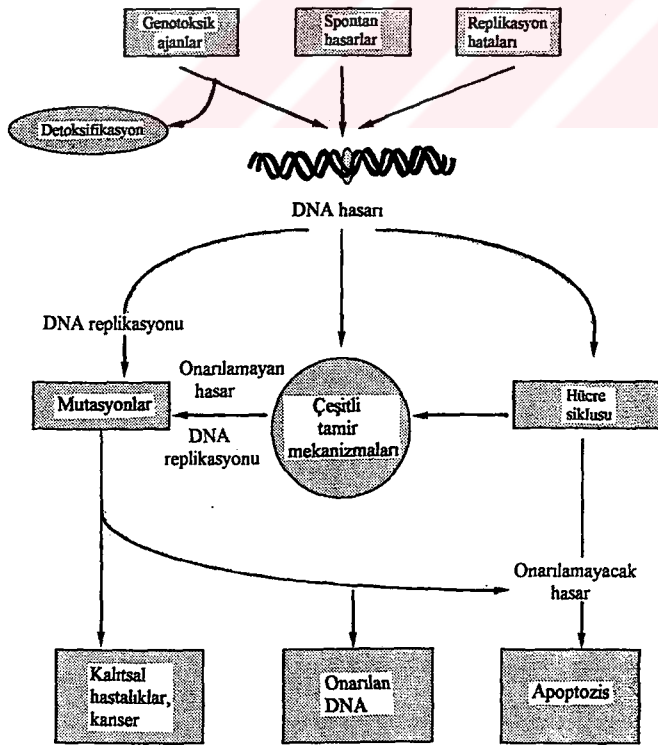


Şekil-4: Kolon kanserinin gelişim basamakları (Fearon ve Vogelstein, 1990'dan modifiye edildi).

Son yıllarda yapılan araştırmalarla kolorektal kanserlerin oluşumunda onkogenler ve tümör süpressör genlerinin yanında DNA tamir genlerinin (Mismatch repair genleri)'de rol oynadığı gösterilmiştir(44). Özellikle ailesel adenomatosis polipozise oranla %3-6 oranında daha sıklıkla görülen kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanserlerde (HNPCC) bu genlerdeki defektlerin rolü belirlenmiştir (44-46).

### 1.8.DNA'da meydana gelen hasarların onarılması

DNA'da meydana gelen mutasyonlar replikasyon sırasında yanlış bazın yerleşimi şeklinde olabileceği gibi, bazen kimyasal veya fiziksel etmenlerin indüklemesiyle bazende spontan olarak DNA üzerinde çeşitli kimyasal değişiklikler şeklinde de oluşabilir. DNA'da meydana gelen hasar tamir edilmeden hücre oğalırrsa mutasyonu taşıyan hücreler kalıtsal hastalıklara yada kanser oluşumuna neden olabilirler. Oluşan hasar tamir edilemeyecek boyutta ise hücre apoptozise gönderilebilir veya tamir edilebilecek boyutta ise düzeltir (şekil-5) (47).



şekil-5: Genomun korunmasında çalışan hücre sel mekanizmalar (Krokan ve arkadaşları, 1997).

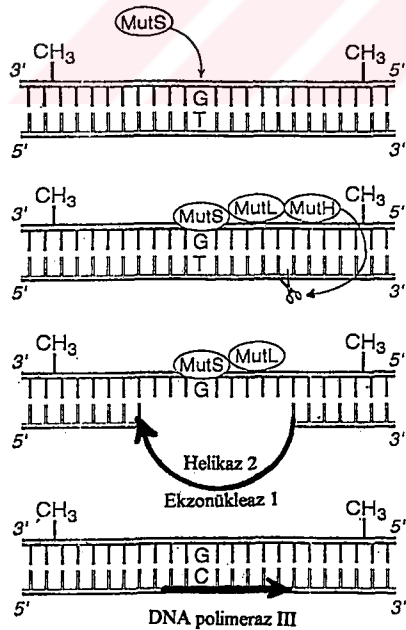


### 1.8.1.DNA tamir mekanizmaları

Hücrede hasarlı DNA'nın tamiri çeşitli mekanizmalarla yapılabilir. DNA tamir mekanizmaları DNA hasarını oluşturan kimyasal yapının düzeltilmesi (DNA hasarının direkt tamiri) ve hasarlı bölgedeki bazların uzaklaştırılarak yerine yenilerinin sentezlenerek yerleştirilmesi (Kesim tamiri) şeklinde iki genel sınıfa ayrılarak incelenebilir. DNA hasarının direkt tamiri ultraviyole ışınlarının etkisiyle oluşan timin dimerleri ve alkilleyici ajanların oluşturduğu bozukluklar için kullanılabilir (48). Tamir mekanizmalarının ikinci sınıfı excision (kesim) tamiridir. Bu mekanizmada kendi içerisinde üç gruba ayrılarak incelenir. Bunlardan birincisi baz kesim tamiri olarak adlandırılır. Sitozinin deaminasyonu ile oluşan urasil, adeninin deaminasyonu ile oluşan hipoksantin, primidin dimerleri, alkilenmiş purinler, okside bazlar ve iyonize radyasyondan hasar görmüş bazlar bu yolla onarılabilir. Onarım; hasar görmüş bazın DNA glikozilaz enzimi ile uzaklaştırılmasından sonra oluşan apuridik veya apirimidinik bölgede (AP bölgesi) endonükleaz enzimi ile yarı oluşturulması, daha sonra deoksiribofosfodiesteraz ile şeker ve fosforun yapıdan uzaklaştırılması ve en sonunda DNA polimeraz ile doğru bazın sentezlenerek ligaz enzimi ile boşlukların doldurulması şeklinde gerçekleşir. İnsan vücudunda her gün spontan mutasyonlarla hücrelerde yüzlerce purin yada pirimidin bazı kaybolarak AP bölgesi oluşturur. Bunlar bu mekanizma ile tamir edilir. Deoksiribofosfodiesteraz enzimi sadece bazların bazı özel formları için uygundur. Diğer hasarlarda başka bir tamir sistemine ihtiyaç vardır, buda nükleotid excision (kesim) tamir sistemidir. Burada hasarlı bazlar, lezyonu içeren oligonükleotit parçasının uzaklaştırılması ile tamir edilir. E.colide nükleotid-excision tamir sistemi, Uvr ABC kompleksini oluşturarak "excinuclease" olarak isimlendirilen UvrA, UvrB ve UvrC genlerinin ürünleri ile katalizlenir. UvrA hasarlı DNA'yı tanır, UvrB hasarlı bölgenin 3' ucuna, UvrC'de 5' ucuna yerleşir. 12-13 bazlık oligonükleotid kesilir. Bölgeye gelen helikaz enzimi kesilen parçayı uzaklaştırır. DNA polimeraz I tarafından yeni bazlar

sentezlenir ve ligaz ile boşluklar doldurulur (48). İnsanlarda nukleotid excision tamir sistemi ilk olarak Xeroderma pigmentosum (XP)'da çalışılmıştır. 1/250.000 oranında görülen XP, UV ışınlarına duyarlılık sonucu cilt kanserlerinin oluşumuna neden olan bir hastalıktır. 1968 yılında James Cleaver bu hastaların nukleotid excision tamir sisteminde bozukluk olduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu sayede DNA tamiri ile kanser arasında ilk bağlantılar kurulmuş ayrıca insan DNA tamir genlerinin tanımlanmasında adım atılmıştır. Bundan sonra yapılan araştırmalar nukleotid tamir genlerindeki defektlerin sadece XP'de değil, Ataxia telangiectasia'da, Bloom's sendromu, Cockayne sendromu, Werner sendromu ve Hutchinson-Guilford sendromunda da olduğunu göstermiştir. Bu hastalıkların detaylı incelemeleri sonucunda nukleotid excision tamir sisteminde 7 farklı gen belirlenmiştir. Bunlar XPA, XPB, XPC, XPD, XPF, XPG ve ERCC1'dir. Bu genler tüm eukaryotlarda yüksek oranda korunmuş durumdadırlar. İlgili genlerden XPA hasarlı DNA bölgesini tanımaktadır. Diğer gen ürünleri bölgede bir kompleks halinde tamir işleminin diğer basamaklarını gerçekleştirmektedirler. XPB ve XPD genleri helikaz aktivitesi göstermektedirler. Ayrıca XPA'nın hasarlı DNA ipliğine bağlanması ile XPF ve XPG'nin tamir kompleksine katılması sağlanmaktadır. DNA'da XPF 5' ucuna XPG ise 3' ucuna bağlanmaktadır. Bu bağlanmalar ile yaklaşık 29 bazdan oluşan bir oligonükleotid kesilmektedir. Bundan sonra oluşan gap DNA polimeraz  $\delta$  ve ligaz tarafından kapatılmaktadır. Nukleotid-excision tamiri hem E.coli'de hemde memelilerde transkribe olan iplikte transkribe olmayan ipliğe göre daha hızlı yapılmaktadır. Transkripsiyonla tamir arasındaki ilişkinin moleküler mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber helikaz aktivitesi gösteren XPB ve XPD genlerinin TFIIH olarak adlandırılan çok basamaklı bir transkripsiyonun da komponenti olması iki sürecin biyokimyasal bağlantısını göstermektedir (48-50). Üçüncü excision tamir sistemi, DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hatalı bazların tamiridir. Bu şekilde oluşan hatalı bazların bazıları DNA polimerazın proofreading

aktivitesi sayesinde tamir edilir. DNA üzerinde onarılamayan bazlar olduğunda mismatch tamir sistemi devreye girer. Bu sistem de yeni replike olan DNA ipliğinde enzimler ile hatalı bazlar çıkartılır ve yerine doğru bazlar yerleştirilir. Eski ve yeni sentezlenen iplikler GATC dizisindeki adeninin 6 metil-adenin formundaki metilasyonu ile ayırt edilir. Yeni sentezlenen henüz metillenmemiş iplikler mismatch tamir sistemi ile onarılabilirler. Mismatch tamir enzimlerinden mut S hatalı bölgeyi tanır, daha sonra diğer mismatch tamir enzimleri mut L ve mut H ile bir kompleks oluşturur. mut H endonükleaz aktivitesi göstererek metillenmemiş DNA'daki GATC dizisinde yarık oluşturur. mut L ve mut S birlikte hareket ederek ekzonükleaz ve helikaz aktivitesi gösterirler. Bu aktiviteler sonucu oluşan gap DNA polimeraz ve ligaz ile doldurulur (Şekil-6) (44,51,52).



Şekil-6: Prokaryotlarda DNA mismatch tamir sisteminin şematik gösterimi (Chung ve Rustgi, 1995).

Eukaryotlarda da mismatch tamir sistemi prokaryotlara benzer bir mekanizma ile gerçekleştirilir. Fakat eukaryotlarda yeni sentezlenen ipliğin ne şekilde belirlendiği henüz bilinmemektedir. Mismatch tamir genleri ilk olarak kolorektal kanserlerin %15'ini oluşturan HNPCC'de incelenmiştir. İlk olarak E.coli'de tanımlanan mut S'nin insan homologu olan hMSH2 1993 yılında belirlenmiştir. Daha sonraki çalışmalar ile mut L'nin insan homologları olan hMLH1, hPMS1 ve hPMS2'de belirlenmiştir. İnsan mismatch tamir genlerinden hMSH2 2p21-22'de, hMLH1 3p21'de, hPMS1 2q31-33'de, hPMS2 ise 7p22'de lokalize olmuştur (Tablo-2) (44, 53).

Tablo-2: DNA mismatch tamir genleri (Chung ve Rustgi, 1995; Beachenhou ve arkadaşları, 1998).

Bakteri	Maya	İnsan			
		Gen adı	Kromozom lokalizasyonu	DNA uzunluğu (baz çifti)	Protein büyüklüğü (AA)
mut S	MSH1	?			
	MSH2	hMSH2	2p12-22	2727	909
	MSH3	hMSH3			
	MSH4	DUG			
mut L	MLH1	hMLH1	3p21	2268	756
	PMS1	hPMS1	2q31-33	2795	932
		hPMS2	7p22	2586	862
mut H	?	?			
mut U/uvr D	?	?			

AA: amino asit

Bakteri ve mayalarda mismatch tamir genleri (MMR) olan MSH2, MLH1 ve PMS1'de mikrosatellit instabilitesi görülmektedir(54). Bu genlerdeki mutasyonlar ile tekrarlı DNA dizilerinde artma görülmektedir. Repetitif DNA dizilerindeki artış HNPCC'li kişilerin tümörlerinde de belirlenmiştir. Bakteri ve mayalarda MMR genlerindeki mutasyonlar ile mikrosatellit instabilitesi 100 ile 700 kat artmaktadır (54). Mikrosatellit DNA dizileri kısa tandem tekrar dizileridir. Tipik olarak tandem dizileri 6 yada daha az bazın tekrarını içeren ve total uzunluğu 100 baz çiftinden daha az olan DNA'yı içermektedir. İnsanlarda en çok görülen tekrar dizileri  $(A)_n / (T)_n$  ve  $(CA)_n / (GT)_n$  'dir. Bunlar karakteristik olarak kodlanmayan DNA dizileri içinde yer almaktadırlar. Bu dizilerin fonksiyonu şimdilik bilinmemektedir (55). Tekrar dizilerindeki artışın replikasyon sırasında DNA polimerazın doğru çalışmamasından kaynaklandığı söylenmektedir (54). Bu diziler yüksek polimorfizimlerinden dolayı genetik linkage çalışmalarında kullanılmaktadırlar. Bu diziler homolog kromozomal alleller arasında çeşitliliği taşıyan dizilerdir. Kalıtsal olan mikrosatellit markerları RFLP analizi ile incelenebilir. İnsan genomunda 2000 polimorfik mikrosatellit bölgesi belirlenmiştir. Bunlardan bazıları mismatch tamir genlerinde lokalize olmuştur. Bu bölgedeki hataların replikasyon işlemi ile ilişkili olmasından dolayı bunlar replikasyon hatası (RER) pozitif olarak refere edilirken, normal olanlar ise RER negatif olarak söylenir (44). Yüksek oranda polimorfizm gösteren mikrosatellit DNA markerları HNPCC'li ailelerde çalışılırken bu hastalığa yatkınlık ile 2p15-16 bölgesindeki marker gen arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Aynı kişinin kolon tümörlerindeki mikrosatellit dizilerinin uzunluğu ile normal hücrelerinin mikrosatellit dizilerinin uzunluğunun farklı bulunması anomaliler için bir cevap oluşturmuştur. Yapılan araştırmalar HNPCC'li hastalarının tümörlerinin %86'sında mikrosatellit instabilitesi görülürken sporadik kolon kanseri tümörlerinin sadece %16'sında böyle bir olay olduğunu göstermiştir (56,57). DNA tamir genlerinde HNPCC'li ailelerde hasta ve hasta yakınlarında belirlenen mutasyonların kontrol grubunda

kontrol grubunda bulunamamış olması bu genlerdeki defektlerin genetik yatkınlığı oluşturduğunu göstermektedir. Bu genlerdeki mutasyonlar, genellikle intronlarda, intron-exon bağlantılarında yada 5'-3' düzenleyici bölgelerinde bulunmaktadır. HNPCC'li ailelerde yapılan sekans analizleri ile bu genlerin bir kaç ekzonunda toplanan germline mutasyonlarının sessiz mutasyonlar, delesyonlar, frame-shift mutasyonları ve missense mutasyonları şeklinde olduğu belirlenmiştir(58, 59). Kolonik tümörlerde HNPCC'li hMSH2 mutasyonlarının ilişkisinin araştırıldığı çalışmalar bu genin her iki allelinde de mutasyon olduğunu göstermiştir. Bu olay tümör süpressör genlerinin bi allelik inaktivasyon modelinde olduğu gibidir. Buna karşılık bu tümörlerde 2p'nin hMSH2 lokusunda allelik delesyonlarda gösterilmiştir. Kolorektal kanserlerin gelişiminde MMR genlerinin etkisi normal epitel dokudaki ilk mutasyonlarda ve daha sonra epitel hücrelerinin hiperplazik halinden adenomalara dönüşümünde olmaktadır (60).

## **1.9.Frajil bölgeler**

### **1.9.1.Frajil bölgelerin tarihçesi**

Frajil bölgeler kromozomlar üzerinde gap, kırık ve diğer rearrangementlerin oluşması ile karakterize edilirler (61). "Frajil bölge" terimi ilk olarak F. Hech tarafından 1969 yılında çalıştığı bir ailede belirlediği 16. kromozomda ortaya kondu. Aslında ilk olarak kromozom 2'nin uzun kolunda Lejeune ve arkadaşları tarafından bulunan frajil bölgelerin kalıtsal olabileceği söylenmişti (62). Bir yıl sonra X kromozomunun uzun kolunun telomer kısmında frajil bölge ortaya konmuştu. Bu gözlem X kromozomundaki frajilite ile mental retardasyonun birlikte gelişmesiyle ilginç bir hal aldı. Bu bulguların anlamlılığı o zamanlar değerlendirilememiştir. Ancak yaklaşık 10 yıl sonra, mental retardasyonun X'e bağlı kalıtım gösteren tipinin genel görüntüsünün frajil X olduğu açıkça anlaşıldı (63,64). Daha sonra spontan kromozom kırıklarının kromozomlar üzerinde rastgele dağılmadığı anlaşıldı (65-67). Bu olaylardan sonra kromozom frajilitesi üzerine yapılan sitogenetik araştırmaların

sayısı arttı (63,68,69). 1977 yılında Avustralya'da Sutherland in vitroda özel doku kültür medyumları ile frajil bölgelerin daha iyi gözlemlendiğini ortaya koydu. Özellikle düşük konsantrasyonlarda folik asit ve timidin içeren medyumların (TC medium 199) frajil bölge ekspresyonunu arttırdığı gözlemlenmiştir (70). Birkaç yıl sonra Sutherland (71) frajil bölgeleri şöyle tanımlamıştır;

-Genellikle her iki kromatide birlikte görülen boya almayan gap'lerdir.

-Kromozom üzerinde aynı noktalarda meydana gelmektedirler.

-Dominant mendelian kalıtım gösterirler.

Bundan başka frajiliteler asentrik fragmanların varlığı, delesyona uğramış kromozomlar ve triradial figürler ile oluşabilmektedirler.

### **1.9.2.Frajil bölgelerin sınıflandırılması**

Frajil bölgeler, özel kültür medyumlarında katılan çeşitli ajanlarla oluşan çeşitli sınıflara ayrılmışlardır (72-78). Sayıları 100'den fazla olarak belirlenen frajil bölgelerin (79) bazıları sadece çok az bireyde bulunurken (rare frajil bölgeler), bazıları ise hemen hemen tüm insanların kromozomlarında bulunurlar (common frajil bölgeler) (80-84). Frajil bölgelerin bazıları malignansiler ile ilişkili olup onların meydana gelmesinde rol oynarlar. Bundan başka frajil bölgeler kromozomal değişikliklerde hot-spot bölgelerdir. Ayrıca evrim sırasında oluşabilirler ve onlar gen lokalizasyonu ve linkage çalışmalarında kullanılabilirler. 1985 yılından sonra frajil bölgeler sınıflandırılmıştır (61,79,85). Birkaç yıl önce çeşitli yayınlarda frajil bölgeler kalıtsal ve genel olarak sınıflandırılmaktaydı. Bu sınıflandırma terimleri frajil bölge sayısı daha az iken uygundu (62,63,72,86,87). Daha sonra bu terimlerin sınıflandırma için uygun olmadığı anlaşıldı. Bu nedenle frajil bölgeler iki farklı yolla sınıflandırılmaya başlandı. Bunlardan birincisi populasyonda görülme sıklığı, ikincisi ise in vitro koşullarda indüklenme şekli idi. Populasyonda görülme sıklığına göre ilk zamanlarda rare ve common olarak sınıflandırılan frajil bölgeler (61,78,88) daha sonra populasyonda

%1'den daha az frekansla belirlenenler rare, %1 ile 50 arasında frekans gösterenler polimorfik ve populasyon içinde %50 'den fazlasında görülenler common frajil bölge olarak sınıflandırıldılar (89). Buna göre 26 farklı rare frajil bölge ve 87 farklı common frajil bölge belirlenmiştir (79,90-92). 2 ana gruba ayrılmış olan frajil bölgeler son çalışmalar ile alt sınıflara ayrılmıştır. Buna göre rare frajil bölgeler; folik asit'e duyarlı olanlar, distamisin A ile uyarılanlar ve BrdU ile uyarılanlar şeklinde ayrılırken common frajil bölgeler ise; Afidikolin, 5.azasitidin ve BrdU varlığında eksprese olanlar şeklinde alt gruplara ayrılmışlardır (93).

Tablo-3'de 113 frajil bölgenin HGM10 (Human Gene Mapping Conference 10)'da kabul edilen gen sembolleri ve kromozomlar üzerindeki yerleşimleri verilmiştir (79,93).

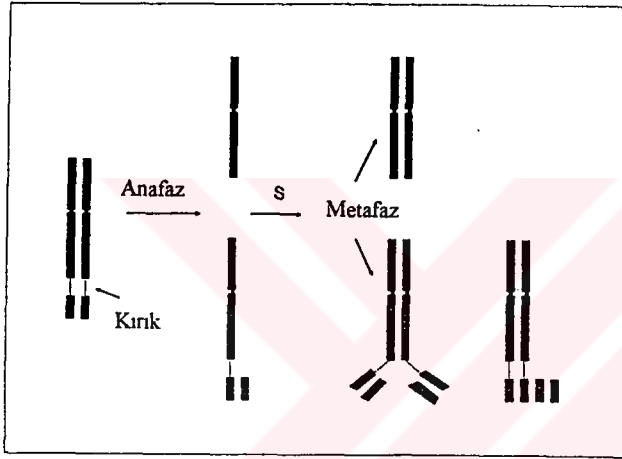


Tablo-3: HGM10'da kabul edilen frajil bölgelerin kromozom lokalizasyonları (Hecht et al 1990).

Lokalizasyon			Lokalizasyon		
Gen sembolü	Sınıf		Gen sembolü	Sınıf	
1 p36	FRA1A	C-APC	2 p24.2	FRA2C	C-APC
p32	FRA1B	C-APC	p16.2	FRA2D	C-APC
p31.2	FRA1C	C-APC	p13	FRA2E	C-APC
p31	FRA1L	C-APC	q11.2	FRA2A	R-FA
p22	FRA1D	C-APC	q13	FRA2B	R-FA
p21.2	FRA1E	C-APC	q21.3	FRA2F	C-APC
q12	FRA1J	C-5-Aza	q22.3	FRA2K	R-FA
q21	FRA1F	C-APC	q31	FRA2G	C-APC
q25.1	FRA1G	C-APC	q32.1	FRA2H	C-APC
q13	FRA1K	C-APC	q33	FRA2I	C-APC
q42	FRA1H	C-5-Aza	q37.3	FRA2J	C-APC
q44	FRA1I	C-APC			
3 p24.2	FRA3A	C-APC	4 p16.1	FRA4A	C-APC
p14.2	FRA3B	C-APC	p15	FRA4D	C-APC
q25	FRA3D	C-APC	q12	FRA4B	C-BrdU
q27	FRA3C	C-APC	q27	FRA4E	C-?
			q31	FRA4C	C-APC
5 p14	FRA5E	C-APC	6 p25.1	FRA6B	C-APC
p13	FRA5A	C-BrdU	p23	FRA6A	R-FA
q15	FRA5B	C-BrdU	p22.2	FRA6C	C-APC
q15	FRA5D	C-APC	q13	FRA6D	C-BrdU
q21	FRA5F	C-APC	q15	FRA6G	C-APC
q31.1	FRA5C	C-APC	q21	FRA6F	C-APC
			q26	FRA6E	C-APC
7 p22	FRA7B	C-APC	8 q13	FRA8F	R-7
p14.2	FRA7C	C-APC	q22.1	FRA8B	C-APC
p13	FRA7D	C-APC	q22.3	FRA8A	R-FA
p11.2	FRA7A	R-FA	q24.1	FRA8C	C-APC
q21.2	FRA7E	C-APC	q24.1	FRA8E	R-Dist.A
q22	FRA7F	C-APC	q24.3	FRA8D	C-APC
q31.2	FRA7G	C-APC			
q32.3	FRA7H	C-APC	10q21	FRA10C	C-BrdU
q36	FRA7I	C-APC	q22.1	FRA10D	C-APC
			q23.3	FRA10A	R-FA
9 p21	FRA9C	C-BrdU	q25.2	FRA10B	R-BrdU
p21.1	FRA9A	R-FA	q25.2	FRA10E	C-APC
q12	FRA9F	C-5-Aza	q26.1	FRA10F	C-APC
q22.1	FRA9D	C-APC			
q32	FRA9E	C-APC			
q32	FRA9B	R-FA			
11p15.1	FRA11I	R-Dist.A	12q13.1	FRA12A	R-FA
p15.1	FRA11C	C-APC	q21.3	FRA12B	C-APC
p14.2	FRA11D	C-APC	q24	FRA12E	C-APC
p13	FRA11E	C-APC	q24.13	FRA12D	R-FA
q13	FRA11H	C-APC	q24.2	FRA12C	R-BrdU
q13.3	FRA11A	R-FA			
q14.2	FRA11F	C-APC	13q13.3	FRA13A	C-APC
q23.2	FRA11B	R-FA	q21	FRA13B	C-BrdU
q23.3	FRA11G	C-APC	q21.2	FRA13C	C-APC
			q32	FRA13D	C-APC
14q23	FRA14B	C-APC			
q24.1	FRA14C	C-APC	15q22	FRA15A	C-APC
16p13.11	FRA16A	R-FA	17p12	FRA17A	R-Dist.A
p12.1	FRA16E	R-Dist.A	q23.1	FRA17B	C-APC
q22.1	FRA16B	R-Dist.A			
q22.1	FRA16C	C-APC	18q12.2	FRA18A	C-APC
q23.2	FRA16D	C-APC	q21.3	FRA18B	C-APC
19p13	FRA19B	R-FA	20p12.2	FRA20B	C-APC
q13	FRA19A	C-5-Aza	p11.23	FRA20A	R-FA
22q12.2	FRA22B	C-APC	X p22.31	FRA22B	C-APC
q13	FRA22A	R-FA	q22.1	FRA22C	C-APC
			q27.2	FRA22D	C-APC
			q27.3	FRA22A	R-FA

### 1.9.3.Frajl bölgelerin meydana geliş şekilleri

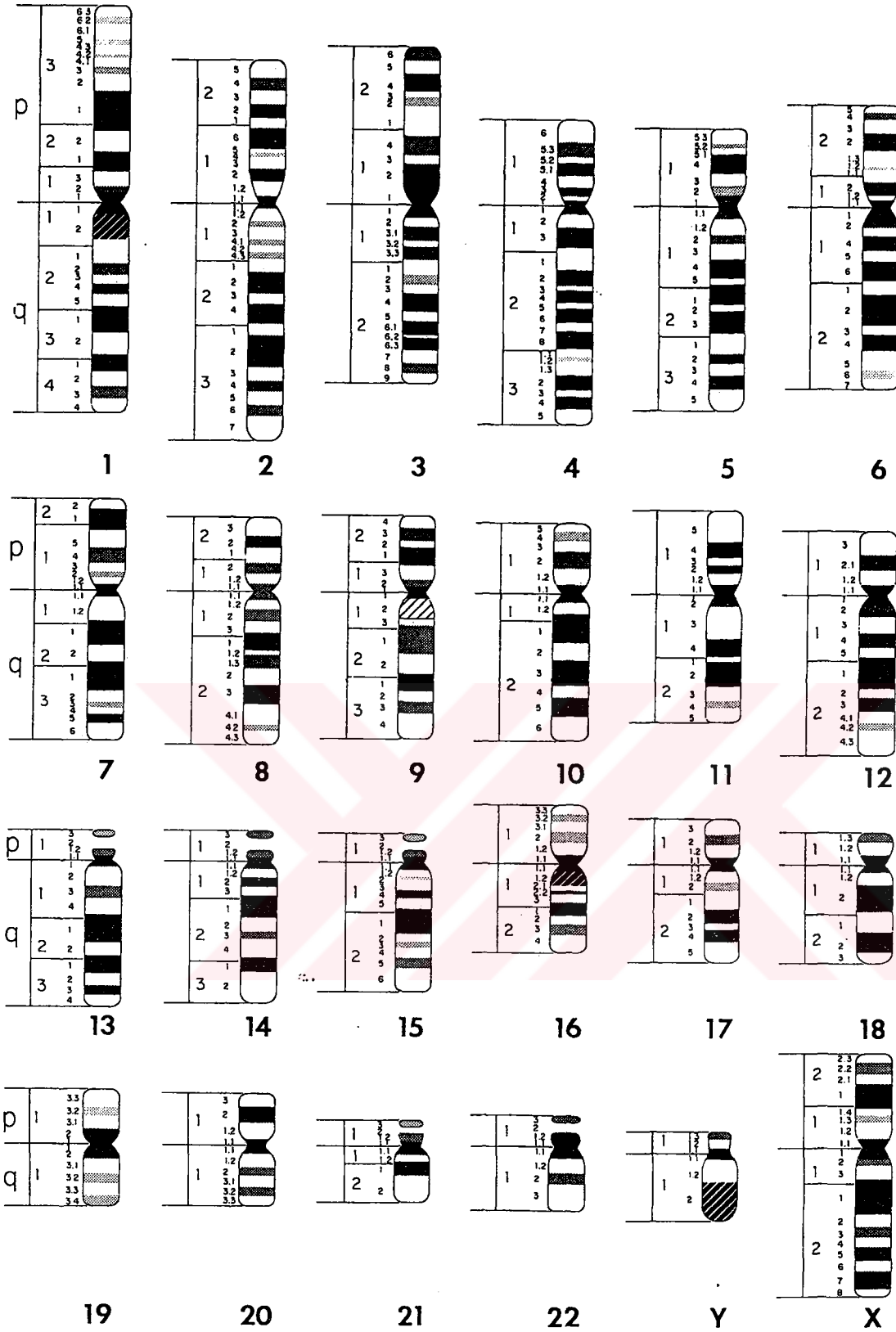
Mikroskopik seviyede frajl bölgeler genellikle kromatid yada kromozom gap yada kırıkları şeklinde görülürler. Ek olarak, delesyona uğramış kromozomlar, kromozom kırıklarından meydana gelen asentrik fragmanlar şeklinde de görülebilirler. Nadiren triradyal figürler olarak görülebilirler. Triradyal figürler bazı endoreduplikasyon olayından sonra görülebilirler (62). Buna karşılık Ferguson-Smith 1973 yılında triradyallerin kırık olayından sonra nondisjunctionun gerçekleşmesi ile de oluşabileceğini bildirmişlerdir (Şekil-7) (62).



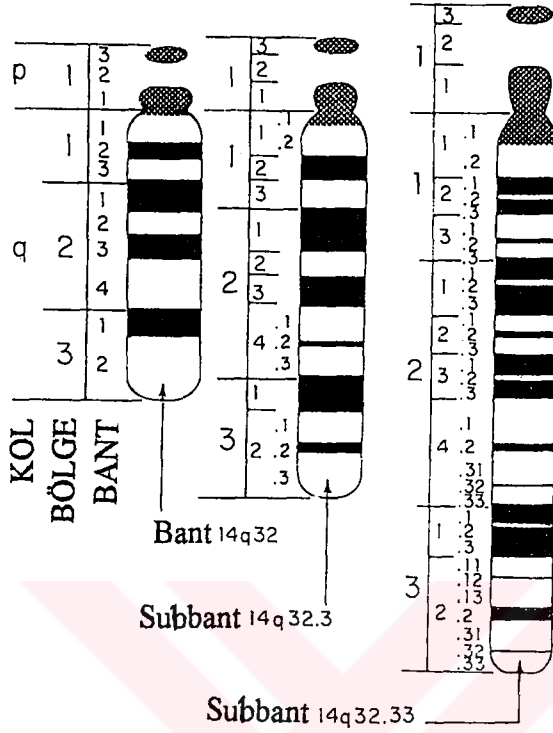
Şekil-7: Triradyal figürlerin kırıktan sonra nondisjunction olayı ile meydana gelişinin şematik gösterimi (Lejeune ve arkadaşları, 1968).

X kromozomunun high resolution skaning elektron mikroskobu ile taranmasından sonra (94) X kromozomunda frajl X bölgesindeki kırığın boşluk şeklinde değil, iki kromozom parçasının birbirine kromatin ipliği ile bağlı olduğu anlaşılmıştır. Bu sebeple frajl bölgelerin gerçek bir kırıktan çok kromatinin dekondensasyonu şeklinde oluştuğu kabul

Rare frajil bölgeler yaklaşık olarak hücrelerin %5 ile 60 arasında görülürler. Buna karşılık bazen hücrelerin tamamında görüldükleri de olur (61,74,96). Ek olarak, common frajil bölgeler ilk olarak gerçek frajil bölgeler olarak kabul edilmemişler, daha çok “hot spots”, “hot points” yada “kromozomal lezyonlar” olarak isimlendirilmişlerdir (80). Glover ve arkadaşları (1968) 3p14’de lokalize olan FRA3B gibi bazı common frajil bölgelerinde çok sıklıkla eksprese edilebildiklerini açıklamışlardır (88). Kromozomlar üzerinde oluşan frajil bölgelerin incelenmesi, haploid set üzerinde yaklaşık 150 ile 300 arasında bant oluşturulabilen normal giemsa bantlama teknikleri ile ideal değildir (97). Çeşitli yöntemler kullanılarak kromozomların prometafaz evresinde durmasının sağlanması ile elde edilen high resolution kromozomlar frajil bölgelerin incelenmesi için idealdir. Bu yöntemle kromozomlar üzerinde 320 ile 1200 arasında değişen sayılarda bant oluşturulabilmektedir (Şekil-8 ve 9) (98-104).



Şekil-8: İnsan kromozomlarının haploid seti üzerinde GTG-bantlama tekniği ile oluşturulan 400 bandın adlandırılması ve şematik tanımı (Yunis, 1981).



Şekil-9:Örnek olarak 14.kromozomun 400 bant (solda), 550 bant (ortada) ve 850 bant (sağda) oluşturulduğu durumlardaki şematik gösterimi. (Yunis, 1980).

#### 1.9.4.Frajil bölge ekspresyonunu uyaran faktörler

İn vitroda fragil bölge ekspresyonunu etkileyen en önemli faktörlerden biri kültür şartlarıdır. Kültür medyumundaki folik asitin düşük oranı fragilitenin oluşmasında önemli bir husustur (70). Daha sonra mutajen yada karsinojen şeklindeki çeşitli kimyasal bileşikler fragil bölge ekspresyonunu arttırmak için kullanılmıştır (Tablo-4).

Tablo-4 :Frajil bölge ekspresyonunu uyaran mutajen ve karsinojenler.

Sınıf/Ajan	Literatür no
<u>İyonize radyasyon</u>	
Gama ışınlar	105
<u>Alkilleyici ajanlar</u>	
Bisülfan	105
Klorambüsilfit	105
Dimetil sülfat	105
<u>N-nitrozaminler</u>	
Dietil nitrozamin	105
<u>Aromatik hidrokarbonlar</u>	
Benzen	105
Benzopirendiolepoxide	105
<u>Halojenleşmiş hidrokarbonlar</u>	
Karbontetraklorit	105
Bromasetaldehit	105
<u>Antifolatlar</u>	
Fluorodeoksiüridin	106,107,108
Metoteraksat	82
Bromodeoksiüridin	109,110
Primethamin	111
<u>α-polimeraz inhibitörleri</u>	
Afidikolin	88
Sitozin arabinozid	105
<u>Antibiotikler</u>	
Aktinomisin D	105
Bleomisin	105
Distamisin A	74
<u>Diğerleri</u>	
5-azasitidin	105
Kafein	84
Hoechst 33258	74
Netropsin	105
Dapi	112
α-interferon	113,114
Timidin	115,116
Üridin	117
Hidroksiüre	118
Guanozin	119
Restriksiyon endonükleaz MspI	120

Frajil bölge etkisi çalışılan bazı kimyasal maddeler birbirleri ile sinerjik etki göstermişlerdir (121,122).

## **1.9.5.Frajil bölge ekspresyonunun biyokimyası**

### **1.9.5.1.Folik asite duyarlı (rare) frajil bölgeler**

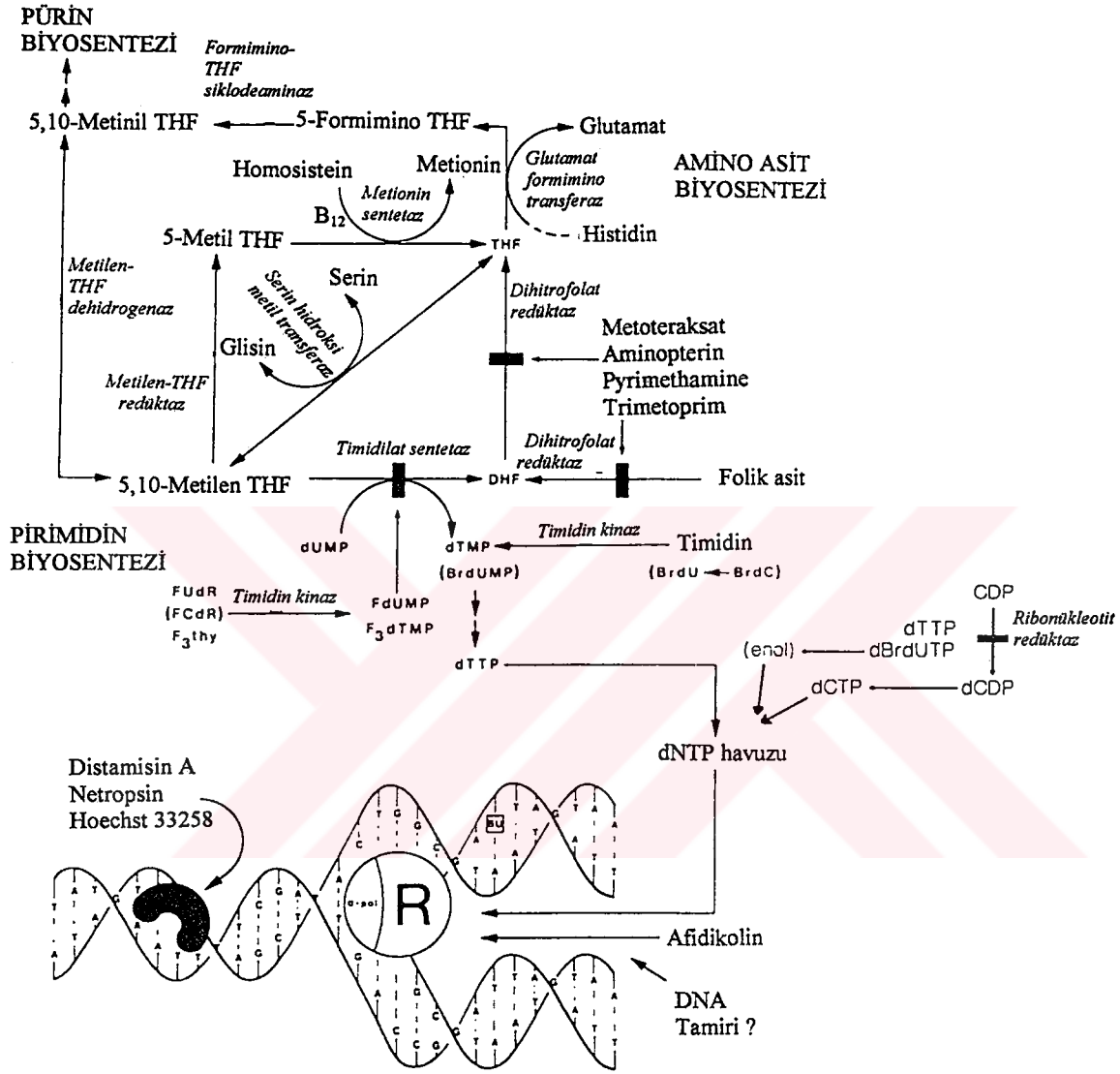
Bu frajil bölgelerin uyarılması kültür medyumundaki folik asit ve timidinin azaltılması ile olur (70). Timidin ve bromodeoksiürüdin (BrdU) in düşük seviyeleri genellikle ekspresyonu inhibe eder. Metoteraksat, trimetoprim ve primethamin gibi antifolat ilaçlar memeli dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini inhibe ederler (71,111,124) (Şekil 10).Sutherland çalışmaları, timidilat sentetazın inhibisyonu ile oluşan frajil bölge ekspresyonundaki artışın benzer bir mekanizma ile oluştuğunu ortaya çıkarmıştır (71). Bu hipotezi açıkça destekleyen deneyler fluorodeoksiüridin (FUdR) ve FCdR ile yapılmıştır (106,107,125). Bu iki ajanda timidilat sentetazı inhibe ederek methotreksatın uyarması ile gözlenen frajil bölgelere benzer şekilde ortaya çıkmaktadır. FUdR ile timidilat sentetazın inhibasyonu DNA sentezinde rol oynayan dTMP'nin ve folik asit sentezinde kullanılan DHFR'in azalmasına neden olur. Bundan dolayı kültür ortamına katılan FUdR folik asit eksikliğinde kültüre alınan hücrelerle aynı etkiyi gösterir (124). Sutherland ve arkadaşlarının daha sonraki çalışmalarında timidinin düşük seviyelerinin folata duyarlı frajil bölgelerin ekspresyonunu inhibe etmesine rağmen timidinin yüksek konsantrasyonlarının ters etki göstererek benzer frajil bölgeleri oluşturduğu gösterilmiştir (126). Burada timidin trifosfatın (dTTP) yüksek konsantrasyonları normalde meydana gelen sitidin difosfattan (CDP) deoksisitidin difosfata (dCDP) dönüşümü sağlayan ribonükleotid redüktazı inhibe etmektedirler (Şekil-10). Bunun sonucunda DNA sentezinde kullanılan deoksisitidin 5'-trifosfatın(dCTP) azalışı kromozom frajilitesine neden olmaktadır. Bundan dolayı folik asite duyarlı frajil bölgeler DNA sentezi sırasında dCTP yada dTTP'lerin azaldığı durumlarda meydana gelirler (127). Ancak BrdU'nun yüksek konsantrasyonları bu tip frajil bölgeleri uyarmaz. Onun bu seviyeleri deoksisitidin azalmasına neden olur. Bu eksiklik, DNA'da deoksitidin yerine BrdU'nun enol formunun yerleşmesi ile meydana gelmektedir (116,127).

Hem dTTP ve hemde dCTP'nin azalışı folik asite duyarlı rare frajil bölgelerin oluşumunu indüklemesinden dolayı Sutherland ve arkadaşları böyle frajil bölgelerin replike edilemeyen ve mitoz için paketlenmemiş amplifiye polipürin/poliprimidin dizileri olduğu hipotezini ortaya koymuşlardır (116). Hücrelerde timidinin yüksek seviyeleri en az düşük seviyeleri kadar nükleotid havuzunda değişikliklere neden olarak yanlış baz eşleşimine yol açar (116,128). Bu bölgelerin DNA üzerinde uzaklaştırılması frajil bölge ekspresyonunu arttıracaktır (106). Bu teori deoksiüridin (dU) folat stresi altında folata duyarlı frajil bölgelerin ekspresyonunu artırmasına ait bulgularla desteklenmektedir. Folik asit varlığında bu etki gözlenmemektedir çünkü dUMP dTMP'ye timidilat sentetaz ile dönüştürülebilmektedir (121,129,130).

#### **1.9.5.2.Frajil bölgelerin distamisin-A ile uyarılması**

Bu frajil bölgeler sadece distamisin A ile değil netropsin, Hoechst 33258, berenil ve DAPI gibi diğer DNA-ligandları tarafından da uyarılırlar (74,93,110,111,131,132). Bu bileşiklerin hepsi dA-dT bölgelerine bağlanmak için yüksek bir afinite gösterirler. Birer oligopeptit olan distamisin A ve netropsin antibiotiktirler. Bu bileşikler in vivo da AT'ce zengin double helix DNA'nın minör oyuğuna bağlanırlar ve çok kararlı kompleksler oluştururlar (133). Hoechst 33258 ise DNA'nın majör oyuğuna bağlanmaktadır. Bu bağlanmalar ile polimerazlar, restriksiyon endonükleazlar ve DNAaz'lar gibi DNA'ya bağlanan enzimlerin aktiviteleri bloke edilir ve DNA konformasyonunda değişiklikler meydana gelir. Kromozomlarda gözlenen gapler bu DNA konformasyonundaki değişiklikler yada DNA'ya bağlanan enzimlerin inhibisyonunun direkt sonucu olabilirler (Şekil-10) (111,124).





Şekil-10: Frijil bölge ekspresyonunu etkilediği bilinen kimyasal faktörlerin etki mekanizması. Şekilde koyu bloklar (■) ile enzim inhibasyonu gösterilmiştir. R ile DNA polimeraz α'nında dahil olduğu replikasyon enzimi gösterilmiştir. Distamisin A, Netropsin ve Hoechst 33258 DNA ipliğinde A-T baz çiftlerine bağlanır. Kısaltmalar: DHF, dihidrofolat; THF, tetrahidrofolat; dUMP, deoksiüridin 5'-monofosfat; dTMP, timidilat; FUdR, 5-flora-2'-deoksiüridin; FCdR, 5-flora-2'-deoksisitidin; F<sub>3</sub>thy, trifloratimidin; FdMP, 5-flora-2'-deoksiüridin; BrdC, 5-bromo-2'-deoksitidin; BrdUMP, 5-bromo-2'-deoksiüridin 5'-fosfat; dTTP, deoksitimidin 5'-trifosfat; dCDP, deoksisitidin 5'-difosfat; dCTP, deoksisitidin 5'-trifosfat; dNTP, deoksinükleotid; α-pol, DNA polimeraz alfa; BU, bromourasil (Glover, 1985'den alındı).

### 1.9.5.3.Frajil bölgelerin BrdU ile uyarılması

Frajil bölgeleri oluşturmada BrdU iki etkiye sahiptir;

1. BrdU yeni sentezlenen DNA'da timidinin yerine geçerek DNA'ya bağlanır.
2. CTP'den dCTP'ye dönüşümü engelleyen ribonükleotid redüktazın inhibasyonu ile normal dTNP havuzunda dengesizlik oluşur.

Böylece kültür medyumuna eklenen BrdU'nun direkt ve indirekt etkisi gözlenmektedir. BrdU'nun en büyük etkisi DNA'da timidinin yerine geçerek bağlanması sonucu oluşmaktadır. Bu bağlanma direkt olarak kromozom spiralizasyonunu etkilemesi, boyanma özelliklerini değiştirmesi, kromozom kırıklarına neden olması ve replikasyon sırasında bromodeoksiüridinin adenin yerine guanin ile birleşmeye neden olduğundan yanlış baz eşleşmelerine neden olarak görülmektedir (125).

### 1.9.5.4.Frajil bölgelerin afidikolin ile uyarılması

Afidikolin 75 common frajil bölgenin ekspresyonunu uyaran etkili bir kimyasal ajandır (88,92). Bu frajil bölgelerin birkaç tanesi folat stresi altında da meydana gelebilir fakat bu çok düşük bir oranda oluşur. Afidikolin, *Cephalosporium aphidicola*'dan izole edilen tetrasiklik diterpenoid mikotoksindir. DNA replikasyonunda ve DNA tamir işleminde görev alan DNA polimeraz  $\alpha$ 'yı inhibe eder (134-138). Afidikolin tarafından replikasyon çatalındaki olaylar bloke edilir (139), ayrıca komşu DNA parçalarının birleşmesine neden olarak DNA'nın yapısına zarar verir (140). Buna karşılık afidikolin; DNA tamiri, mitokondrial DNA sentezi, RNA yada protein sentezinde rol oynayan polimeraz  $\beta$  ve  $\gamma$  üzerinde etkili değildir. Bundan dolayı ne deoksiribonükleotidlerin sentezini ne de DNA ligaz aktivitesini etkilemez (124). Daha sonraki çalışmalar afidikolinin DNA polimeraz  $\delta$ 'yı da inhibe ettiğini ortaya koymuştur (141-143). Polimeraz  $\alpha$ 'nın mı yoksa  $\delta$ 'nın mı yada her ikisinin birden mi aphidicolin tarafından frajil bölge ekspresyonunu arttırdığı

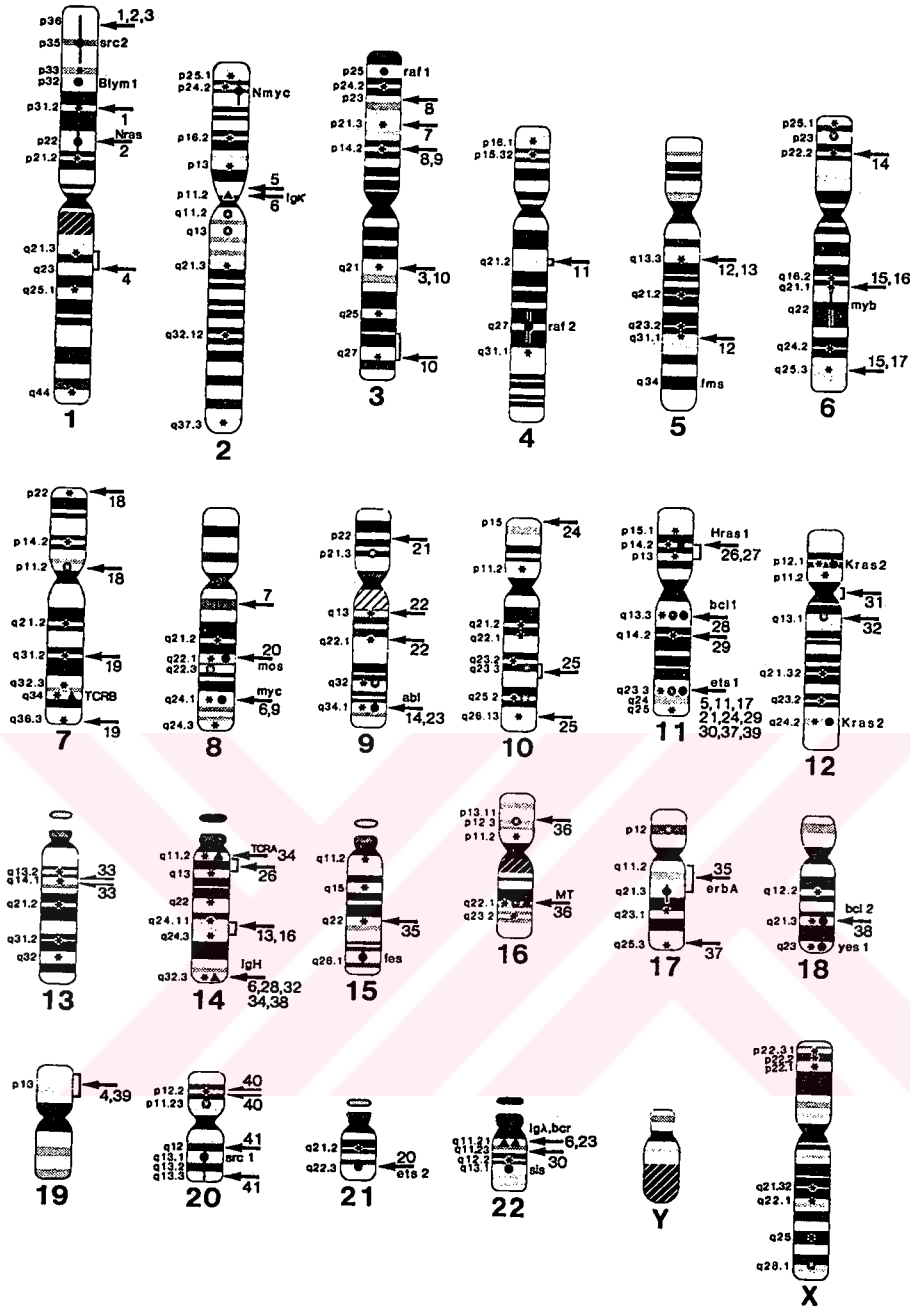
bilinmemektedir (144). Aphidicolinden başka kafein de benzer common frajil bölgeleri uyarmaktadır (84,145). Kafein replike olan hücrelerde DNA tamir sürecini inhibe ederek ve tamir işlemi için G2 evresinde mitotik erteleme olayını iptal ederek frajiliteyi uyarır (84,146,147). Bu 2 aktivite ile kafein G2-profaz tamir mekanizmasını başarılı bir biçimde inhibe eder.

### **1.10.Frajil bölgeler ve kanser**

Son zamanlarda bazı spesifik kromozomal defektlerin kanserin oluşumunda rol oynadığı ve bazı kişiler ile ailelerde kanser oluşma oranının diğer kişilere oranla daha yüksek olduğu konusu üzerinde durulmaktadır. Onkogenler ve tümör süpressör genler, bu bölgelerin yanında bulunabilirler ve onlar kanserojenik ajanlar ile indüklenebilirler (148). Common frajil bölgelerin büyük bir çoğunluğu Giemsa-negatif ve Giemsa-pozitif bantların birleşim yerlerinde lokalize olmuşlardır yada Giemsa-negatif bantların bitim noktalarında bulunmaktadır. İnsanlardaki yapısal genler Giemsa-negatif bantlarda ve Giemsa-pozitif bantların adenin-timin tekrarları zengin bölgelerinde bulunur. T yönünden zengin diziler evrim boyunca korunmuşlardır ve frajil bölgelerin çoğu bu bölgelerde bulunmaktadır. Bu bölgeler timin eksikliğinde oluşan frajil bölgeleri içerir. Benzer frajil bölgeler  $\alpha$ -polimerazı inhibe eden aphidicolin ile de meydana gelir (88,148). Bazen hücre kültürlerinin timidine maruz kalması ile aphidicolin ile uyarılan frajil bölgelerin bir kısmı eksprese olabilirler. Daha önemlisi gama radyasyon, bisülfan ve sitarabin gibi çeşitli tiplerdeki kimyasal mutajenlerin frajil bölgelerde kırık noktaları oluşturabilmesidir (148). Bundan başka FdU, kafein, aphidicolin yada diğer mutajenler bazı kanser türlerinde bulunan yapısal kromozom anomalilerini oluşturabilir (148). Böylece folik asit ve timidinin hücrede oluşumunun karsinojenler, onkogenler ve diğer bazı faktörler ile ilişkili olabileceği ortaya konabilir. Yunis ve Soreng lösemi ve lenfomalı hastaların malignant hücrelerinde belirlenen spesifik kromozomal anomalilerinden bazılarını bu iki grup hastanın normal kan hücrelerinde de

belirlemişlerdir (84). Bu olaydan sonra bazı özel common frajil bölgelerin, bazı bireylerde normal bireylerdeki ekspresyon oranından %3 ile 10 arasında daha yüksek olarak belirlenmesi onların malignansiler için genetik yatkınlık oluşturan faktörler olabileceklerini düşündürmüştür (148) (şekil-11).





Şekil-11: 670 giemsa bant oluşturmuş insan kromozom haritası üzerinde 96 common frajil bölge(\*), 17 heritable frajil bölge (⊙), 21 proto-onkogen (●), Farklılaşmış hücrelerdeki aktif genler (▲), ve 41 neoplazmada gözlenen rearrangementlerin (←) yerleşimi. 1.Nöroblastoma, 2.Melanoma, 3.Myelodysplastic sendromlar (MDS), 4.pre B-akut lenfositik lösemi (pre-B-ALL), 5.MDS, 6.ALL-L3, Burkitt's lenfoma, non-Burkitt's lenfoma, 7.Tükrük bezi tümörleri, 8.Küçük hücreli akciğer kanseri, 9.Kalıtısal böbrek kanserleri, 10.Akut non lenfositik lösemi (ANLL), 11.Akut lenfositik lösemi (ALL), 12.ANLL, 13.Böbrek kanserleri, 14.ANLL, 15.Non-Hodgkin's lenfoma (NHL), 16.Ovaryum kanserleri, 17-21.ANLL, 22.MDS, 23.Kronik miyologenous lösemi (CML), 24.ANLL, 25.Prostat kanseri, 26.T-ALL, 27.Wilm's tümörü, 28-29.NHL, 30.Ewing's sarkoma, 31.Testiküler tümörler, 32.T hücreli lenfoma, 33.Retinoblastoma, 34.Sezary sendromu, 35.Akut promiyositik lösemi, 36-37.ANLL, 38.Foliküler lenfomalar, 39.ANLL, 40.Endokrik hücre karsinomları, 41.MDS (Yunis,1986).

Common frajil bölgelere ek olarak 16 heritable kromozomal frajil bölge (h-fra) identifiye edilmiştir (78). Heritable frajil bölgeler genellikle heterozigot şekilde görülen gaplar, kırıklar yada kromozom parçalarının özel bölgelerinin kaybı şeklinde eksprese olurlar. Bu bölgeler genel popülasyonda %0.2'den daha az sıklıkta gözlenirler ve mendelian dominant kalıtım özelliği gösterirler. h-fra 10q25.2 , 16q22.1 ve 17p12 bölgeleri hariç olmak üzere heritable frajil bölgelerin ekspresyonu timidilat sentetazın inhibasyonu ile ve timidin kaybına bağlı olarak meydana gelir. Common frajil bölgeler gibi, onlar kültür ortamının folik asit ve timidince fakirleştirilmesi veya FdU gibi timidilat sentetaz inhibitörleri ile hücrelerin maruziyeti sonucu oluşturulur. Çeşitli lösemi ve lenfomalı hastalarda kanserli hücrelerinde görülen kırık noktaları, translokasyonlar, inversiyonlar ve delesyonlar bu hastaların normal kan hücrelerinde de heritable frajil bölgeler olarak görülmüştür (101,149). Bu gözlemler lenfohematopatik malignansili kişilerin kanserli hücrelerinde bulunan rearrangementlerin kırık noktaları ile normal kan hücrelerinde bulunan frajil bölgelerin arasında bir ilişkiye ihtiyaç göstermektedir. Bu çalışmalar, frajil bölgelerin bazı kansere yatkınlık faktörlerinin anlaşılmasına ve neden bazı bireylerin ve ailelerin kansere yüksek bir insidans ile yatkınlık gösterdiklerini açıklamaya yardımcı olacaktır. Bu hipotez frajil bölgelerin, proto-onkogenlerin ve hücre farklılaşmasında rol oynayan aktif genlerin bulunduğu timince zengin bölgelerde bulunuyor olması ile desteklenmektedir (148). Bu bölgeler hızlı transkripsiyon yaptıklarından buradaki DNA kolayca açılmaya uygun yapıdadır ve çeşitli kanserojenik ajanların saldırısına ve timidinin kaybına uygun yapıdadır. Bundan dolayı frajil bölgeler insan kanserlerinde bulunan özel translokasyonlar ve bu translokasyonlarla oluşan proto-onkogen düzensizliğinde (bozulmasında) direkt rol oynayabilirler. Alternatif olarak, onlar kırık bölgelerindeki delesyonlar yada kırık noktaları gibi somatik rekombinasyonlara neden olabilirler (148). Translokasyon yada inversiyonlar ile oluşan tiplerinde frajil bölgeler proto-onkogenin yanında yada bir bölümü içinde yer

alabilirler yada proto-onkogenlerin onkogenlere dönüşümüne neden olan özel gen regülatör dizilerinin yanında yada içinde meydana gelebilirler. Delesyonla oluşan frajil bölgeler önemli dizileri içeren düzenleyici DNA parçalarının kaybına neden olurlar (148).

Bu çalışmanın amacı kolorektal kanserli hasta ve yakınlarında frajil bölge ekspresyonu yoluyla kansere karşı genetik yatkınlığı araştırmak ve bu bölgelerin kansere genetik yatkınlığı gösteren uygun markırlar olup olmadığını ortaya koymaktır.



## **2.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **2.1.Gereçler**

#### **2.1.1Aletler**

1. Kaba terazi (0.01gr hassasiyette)
2. Hassas terazi (0.0001gr hassasiyette)
3. Laminairflow (hepa filtre çapı <0.3µ)
4. pH metre
5. Etüv
6. Santrifüj
7. Karıştırıcı (Vorteks)
8. Su banyosu
9. Derin dondurucu

#### **2.1.2.Kitler**

1. RPMI 1640 Medium 10X, "Gibco 061-5140"
2. Fetal kalf serum, "Gibco-011-0629011"
3. Phytohemagglutinin L, "Seromed-M5030"
4. L Glutamine "Sigma G 3126"
5. Penicillin / Streptomycin, "Gibco 061-51440"
6. Giemsa stain, "Sigma GS 500"
7. Colcemid, "Sigma D-6279"
8. Heparin, "Sigma H-3149"



### **2.1.3.Kimyasal maddeler**

1. Aseton “Merck 100014”
2. Sodyum bi karbonat, “Merck 104928”
3. Potasyum klorür, “Merck 104938”
4. Glasiyal asetik asit, “Merck 100056”
5. Methanol, “Merck 106009”
6. KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, “Merck 105108”
7. Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, “Merck 106566”
8. Sodyum klorür, “Merck 101540”
9. Ksilol, “Merck 108681”
10. Sitrik asit, “Sigma C0759 ”
11. Aphidicolin, “Sigma A0781”
12. Dimetil sülfoksit (DMSO), “Merck 102952”
13. BrdU, “Sigma B50002”
14. Caffeine, “Sigma C8960”
15. Ethidium Bromide, “Sigma E 7637”
16. Sodyum hidroksit, “Merck 106495”
17. Hidroklorik asit, “Merck 100316”
18. İmmersiyon yağı, “Merck 1.04699.0500”
19. Tripsin, “Sigma T 4799 “

## **2.2. Yöntemler**

### **2.2.1. Örneklerin Toplanması**

Çalışmamız 1993 yılının Mart ayı ile 1998 yılının Mayıs ayı arasında Uludağ Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Genetik Laboratuvarı ve Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi-Biyoloji Anabilim Dalı Sitogenetik ve Kanser Genetiği Laboratuvarında

gerçekleştirildi. Çalışmamızda 68 ardışık kolorektal kanserli (32 kolon ve 36 rektum) hasta, ailesinde en az 1 kolon kanserli vaka olan 30 kişi (kolon akraba grubu), ailesinde en az 1 rektum kanserli vaka olan 30 kişi (rektum akraba grubu)ve ailesinde kalıtsal veya sporadik hiçbir kanser vakası bulunmayan 30 sağlıklı kişiden venöz heparinli kan örneği alınmıştır. Kolorektal kanserli hastalar Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi ABD kliniğinde yatan ve kanser tanısı biyokimyasal testler, kolonoskopi ve patolojik değerlendirme ile kesinleşmiş kişilerdir.

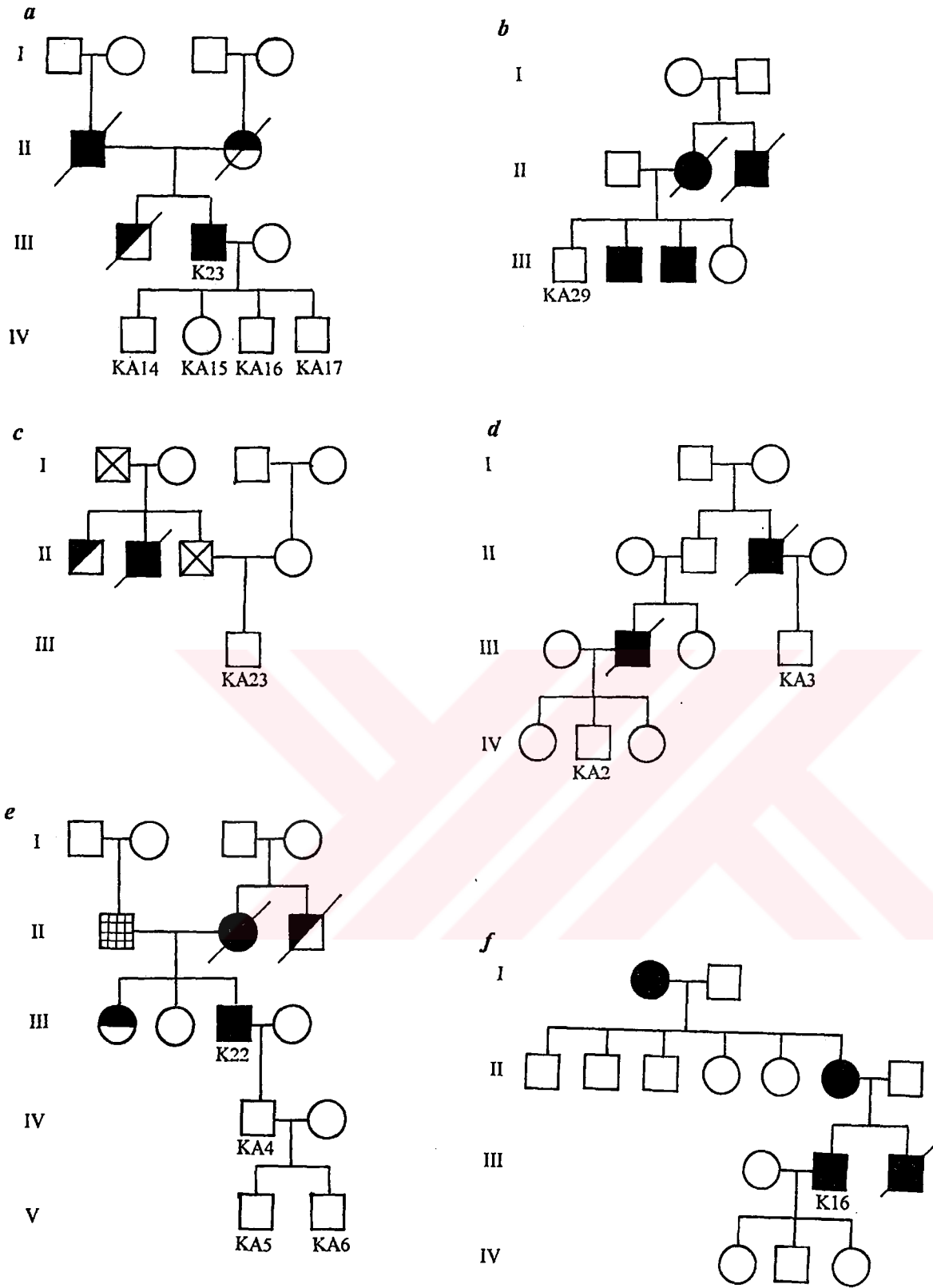
### ***Kolon kanserli hasta grubu***

23 erkek ve 9 kadından oluşan kolon kanserli hasta grubundaki vakaların yaşları 25 ile 73 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $56.16 \pm 12.09$  idi. Kolon kanserli hastalarımızdan 10 tanesi günde yarım ile 2 paket arasında değişen miktarlarda sigara içmekteydi. Bu grup hastaların 8'inin ailelerinde kendilerinden başka en az 1 vakada kolorektal kanser görülmekteydi. Yine bu grup hastaların 8'inin ailesinde en az 1 vakada mide, akciğer, prostat, başboyun, ovaryum, uterus ve meme gibi kolorektal dışı kanserler görülmekteydi (Tablo-5 ve Şekil-12).

Tablo-5:Kolon kanserli hastaların özellikleri.

Vaka no	İsim	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Sigara alışkanlığı /gün	Alkol alışkanlığı	Ailesinde kolorektal kanser olgusu		Ailesinde kolorektal kanser dışı kanser olgusu			Tümör lokalizasyonu	TNM	Evre	Tümör özelliği		
						Sayısı	Hastaya yakınlığı	Sayısı	Kanser tipi	Hastaya yakınlığı				Tipi	Müsinöz hücre buluşu	Taşlı yüzlük hücre buluşu
1	RK	E	65	-	-	-	-	3	mid	k,b	sol	T3N0M0	2	Adeno	-	-
2	AÖ	E	62	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N0M0	2	Adeno	-	-
3	HP	E	28	2	-	-	-	1	akc	b	sol	T3N0M0	2	Adeno	-	-
4	OA	E	55	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N0M0	2	Adeno	-	-
5	AD	E	73	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N0M0	2	Adeno	-	-
6	ÖV	K	56	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N1M0	3	Adeno	-	-
7	ZÇ	E	52	-	-	-	-	1	pro	amc	sol	T3N1M0	3	Adeno	-	-
8	AD	K	71	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N1M0	3	Adeno	-	-
9	NG	E	55	-	-	-	-	-	-	-	sol	T2N1M0	3	Adeno	-	-
10	ZG	E	25	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N2M0	3	Adeno	-	-
11	MA	E	72	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N2M1	4	Adeno	-	-
12	FV	E	67	-	-	1	k	1	baş	ba	sol	T3N1M1	4	Adeno	-	-
13	OG	K	65	1	-	-	-	-	-	-	sol	T3N2M1	4	Adeno	-	-
14	MK	K	50	-	-	-	-	-	-	-	sol	T3N2M0	3	Adeno	+	-
15	GD	E	65	-	-	-	-	-	-	-	sol	T4N2M1	4	Adeno	-	-
16	VG	K	49	0.5	-	2	a,aa	-	-	-	sağ	T3N0M0	2	Adeno	-	-
17	MD	K	72	-	-	-	-	-	-	-	sağ	T3N2M0	3	Adeno	-	-
18	Mİ	E	50	-	-	-	-	1	mid	b	sağ	T3N1M0	3	Adeno	-	-
19	TG	E	54	-	-	-	-	-	-	-	sağ	T4N1M0	3	Adeno	-	-
20	MÖ	K	60	1	-	-	-	-	-	-	sağ	T4N2M1	4	Adeno	-	-
21	NR	E	60	-	-	-	-	-	-	-	sağ	T3N1M1	4	Adeno	-	-
22	İD	E	65	-	-	1	a	3	mid	b,k, ra da	sağ	T2N0M1	4	Adeno	-	-
23	EH	E	63	1	-	1	b	2	akc	k,a	sağ	T4N2M1	4	Adeno	-	-
24	İE	E	60	2	-	-	-	-	-	-	sağ	T3N1M1	4	Adeno	-	-
25	ŞD	E	61	1.5	az	-	-	-	-	-	sağ	T3N0M0	2	Adeno	+	-
26	UA	E	52	-	-	1	b	2	me	a,t	sağ	T4N2M1	4	Adeno	+	-
27	MA	E	66	-	-	-	-	-	-	-	sağ	T3NxM1	4	Adeno	+	-
28	HT	E	42	1	az	8	a,t, da d	-	-	-	sağ	T3N2M0	3	Adeno	+	-
29	ST	E	55	-	-	-	-	-	-	-	sağ	T3N1M0	3	Adeno	+	-
30	ND	E	42	1	-	-	-	-	-	-	sağ	T3N2M1	4	Adeno	-	+
31	ZA	K	51	-	-	8	a,b, k,y	-	-	-	sağ	T3N1M0	2	Adeno	-	-
32	HY	E	34	1	-	8	b,k, h,d	-	-	-	sol	T3N0M0	2	Adeno	-	-

E:erkek; K:kadın; k:kardeş; a:anne; aa:anneanne; b:baba; t:teyze; da:dayı; d:dede; y:yeğen; h:hala; amc:amca; ba:babaanne; akc:akciğer Ca; pro:prostat Ca; baş:baş boyun Ca; ra:rahim Ca; ute:uterus Ca; me:meme Ca; Adeno:Adenokarsinoma; TNM: Tümör evreleme sistemi

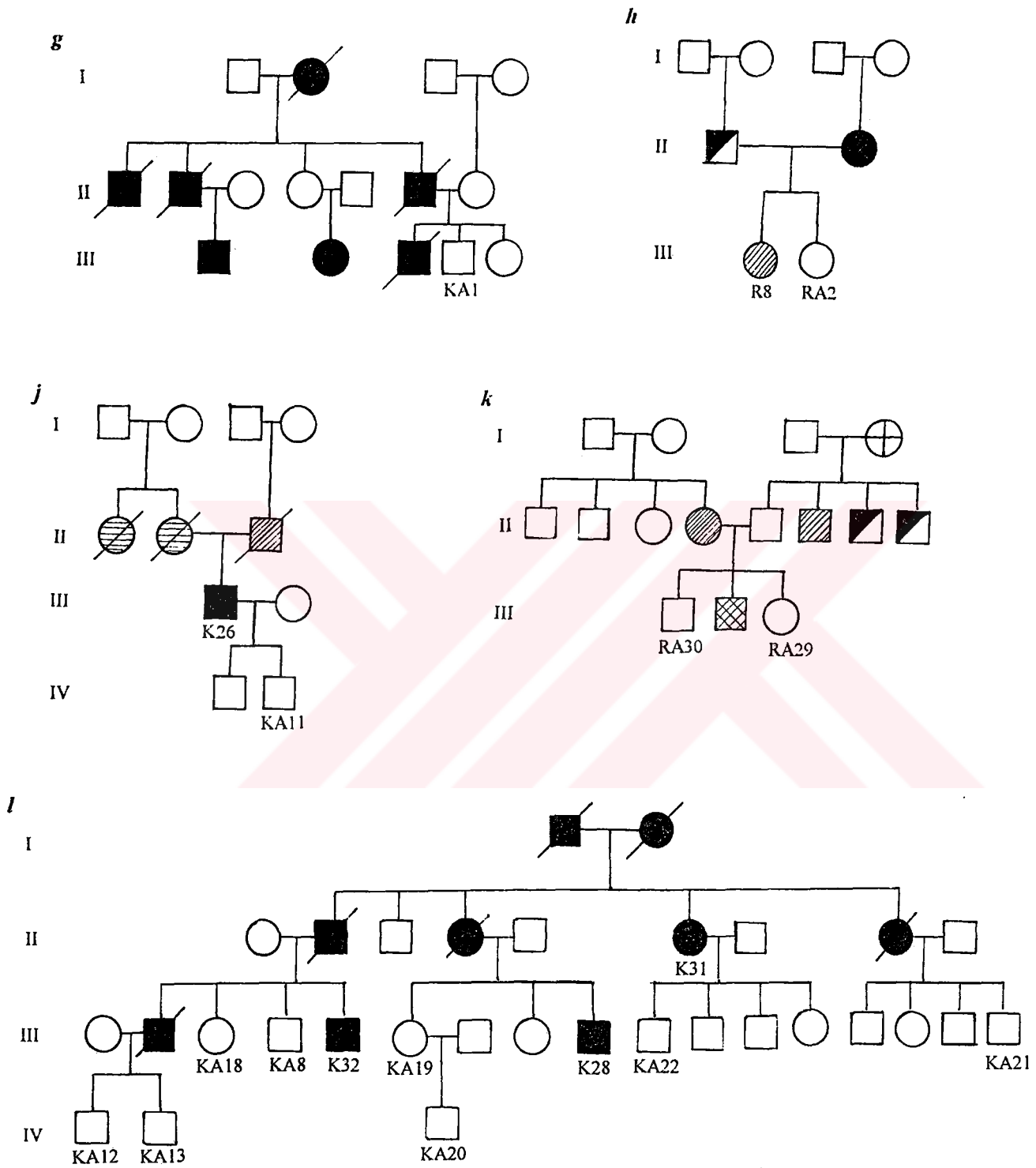


Şekil-12: Vakalarımızdan bazılarının ait pedigrî örnekleri.

K:Kolon Ca; R:rektum Ca; KA: Kolon akraba; RA:Rektum akraba

■:Kolon Ca; ▨:Rektum Ca; ▩:Meme Ca; ▪:Karaciğer Ca; ▫:Mesane; ▧:Akciğer Ca;

⊠:Başboyun Ca; ▨:Mide Ca; ▩:Cilt Ca; ▪:Lenf Ca ▫:Ovaryum Ca



Şekil-12 : Devam

### ***Rektum kanserli hasta grubu***

18 erkek ve 18 kadından oluşan rektum kanserli hasta grubundaki vakaların yaşları 25 ile 75 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması  $53.39 \pm 15.49$  idi. Rektum kanserli hastalarımızdan 9 tanesi günde çeyrek paket ile 1,5 paket arasında değişen miktarlarda sigara içmekteydi. Bu grup vakaların ikisinin ailesinde kendisinden başka bir kolorektal kanserli olgu bulunurken 6 tanesinin ailesinde ise akciğer, endometrium, karaciğer, mesane ve mide gibi kolorektal dışı kanserler bulunmaktaydı (Tablo-6).

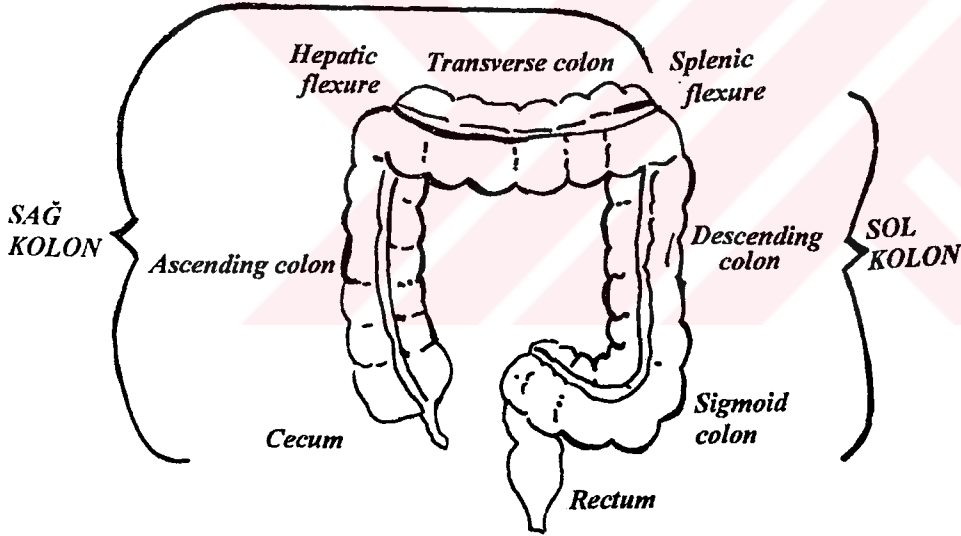
Tablo-6. Rektum kanserli hastaların özellikleri.

Vaka no	İsim	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Sigara alışkanlığı Paket /gün	Alkol alışkanlığı	Ailesinde kolorektal kanser olgusu		Ailesinde kolorektal kanser dışı kanser olgusu			Tümör lokalizasyonu	TNM	Tümör özelliği			
						Sayısı	Hastaya yakınlığı	Sayısı	Kanser tipi	Hastaya yakınlığı			Evre	Tipi	Müsinöz hücre buluşu	Taşlı yüzük hücre buluşu
1	GL	K	64	-	-	-	-	-	-	-	R	T1N0M0	1	Adeno	-	-
2	SA	K	62	-	-	-	-	-	-	-	R	T1N0M0	1	Adeno	-	-
3	HP	K	65	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
4	HÇ	E	71	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
5	NÇ	E	68	1	-	-	-	1	akc	b	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
6	ZE	E	69	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
7	Mİ	E	72	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
8	ZŞ	K	32	1	-	1	anne	1	akc	b	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
9	AO	E	75	0.5	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	2	Adeno	-	-
10	GT	K	30	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
11	AK	K	30	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
12	AB	K	51	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N1M0	3	Adeno	-	-
13	GŞ	K	39	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
14	RB	E	36	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
15	HS	E	65	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
16	ET	K	51	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
17	SA	E	56	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
18	FC	E	73	0.3	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
19	MS	E	65	1.5	-	-	-	1	end	k	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
20	GY	K	57	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	-
21	SA	E	54	-	-	-	-	-	-	-	R	T3NXM0	3	Adeno	-	-
22	YS	K	35	1	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M1	3	Adeno	-	-
23	MG	K	64	-	-	-	-	-	-	-	R	T3NXM1	4	Adeno	-	-
24	HÖ	K	75	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N1M1	4	Adeno	-	-
25	AA	E	25	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	4	Adeno	-	-
26	ŞM	E	62	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N0M0	2	Adeno	+	-
27	EU	K	39	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M	4	Adeno	+	-
28	İF	E	47	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	+	-
29	RE	K	38	-	-	-	-	1	akc	d	R	T3N2M2	3	Adeno	+	-
30	HK	E	59	1	az	-	-	2	krc	a,b	R	T3N2M0	3	Adeno	+	-
31	GG	K	75	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	+	-
32	BT	K	54	-	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M1	4	Adeno	+	-
33	TS	E	38	1	az	-	-	1	mid	a	R	T3N2M0	3	Adeno	-	+
34	NY	K	48	-	-	1	hala	-	-	-	R	T3N2M1	4	Adeno	-	+
35	HA	E	51	-	az	-	-	-	-	-	R	T3N2M0	3	Adeno	-	+
36	SD	E	27	1	-	-	-	-	-	-	R	T3N2M1	4	Adeno	-	+

end: endometrium Ca; krc: karaciğer Ca; mes: mesane Ca; R: rektum

### 2.2.1.1.Hasta Grubunun Kanser Lokalizasyonlarının ve Tiplerinin Belirlenmesi

Gerek kolon ve gerekse rektum kanserli vakalarımızın patoloji raporlarından tümör lokalizasyonları, tümör evrelendirmesi ve tümörün özellikleri belirlendi. Kolon kanserli hastalarda tümör lokalizasyonu belirlenirken inen kolon ile transvers kolon arasında bulunan splenik fleksura'dan yukarıda lokalize olan tümörler sağ, splenik fleksura'dan aşağıda lokalize olan tümörler ise sol yerleşimli olarak kabul edildiler (Şekil-13). Buna göre 16 sol ve 16 sağ lokalizasyonlu vaka değerlendirildi.



Şekil.-13: Kalın barsağın bölümleri.

Tümörlerin evrelendirilmesi TNM sınıflandırmasına göre yapıldı (Tablo-7, Şekil-14)

(150).



Tablo-7: TNM sınıflandırmasında kabul edilen kriterler (Hermanek ve Sobin,1987).

**Klinik-patolojik tümör tanımlaması (T)**

- TX: Primer tümör değerlendirilmemiş  
TO: Primer tümöre ait delil bulunmuyor  
T1S: Karsinoma insitu; intra epitelyal veya lamina propira invazyonu  
T1: Tümör submukozaya invaze  
T2: Tümör muskularis propriaya invaze  
T3:Tümör,subseroza içinde veya peritonu içermeyen perikolit dokuda invaze.  
T4: Tümör diğer organ ve yapıları invaze etmiş

**Lenf nodu (N)**

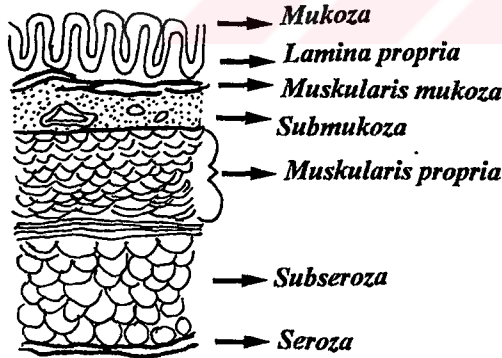
- NX: Bölgesel lenf nodu metastazı değerlendirilmemiş  
NO: Bölgesel lenf nodu metastazı bulunmuyor  
N1: Perikolik veya perirektal lenf nodlarında 1 yada 3 metastaz  
N2: Perikolik veya perirektal lenf nodlarında 4 veya daha fazla metastaz  
N3: Damarlar çevresinde pozitif lenf nodülü mevcut

**Uzak metastaz (M)**

- MX: Uzak metastaz varlığı değerlendirilmedi  
MO: Uzak metastaz bulunmuyor  
M1: Uzak metastaz mevcut

**Evreleme**

- Evre: TisNOM0  
Evre 1: T1NOM0 veya T2NOM0  
Evre 2: T3NOM0 veya T4NOM0  
Evre 3: T<sub>herhangibiri</sub>N1M0, T<sub>herhangibiri</sub>N2M0, T<sub>herhangibiri</sub>N3M0  
Evre 4: T<sub>herhangibiri</sub> N<sub>herhangibiri</sub> M1



Şekil-14: Kolon ve rektum dokusunun histolojik kesitindeki tabakaları

Kolon ve Rektum kanserli hastalarımızın tümör özelliği belirlenirken tipi ve müsinöz hücre komponenti yada taşlı yüzük hücre komponenti taşıyıp taşımadıkları değerlendirildi (Tablo-5 ve 6).

### ***Kolon akraba grubu***

21 erkek ve 9 kadından oluşan, ailesinde enaz 1 kolon kanserli vaka bulunan kolon akraba grubumuz asemptomatik kişilerden oluşmaktaydı. Bu grubumuzun bireyelerinin yaşları 5 ile 48 arasında değişmekteydi, yaş ortalaması  $26.97 \pm 11.26$  idi. Bu grubun 16 bireyi günde çeyrek ile 1 paket arasında değişen oranlarda sigara içmekteydi. Bu grubun 19 bireyinin ailesinde 2 ve daha fazla sayıda kolon kanseri vakası bulunmaktaydı. Yine aynı grubun 2 bireyinin ailesinde kolon kanserine ek olarak rektum kanserli birey ve 14 bireyin ailesinde mide, ovaryum, akciğer, meme, uterus, başboyun gibi kolorektal dışı kanserli vakalar bulunmaktaydı (Tablo-8).

Tablo-8: Kolon kanserli hastaların yakınlarının özellikleri.

Vaka no	İsim	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Sigara alışkanlığı paket/gün	Alkol alışkanlığı	Ailesinde kolon kanseri olgusu		Ailesinde rektum kanseri olgusu		Ailesinde kolorektal dışı kanser olgusu		
						Sayısı	Yakınlığı	Sayısı	Yakınlığı	Sayısı	Kanser tipi	Hastaya yakınlığı
1	HV	E	24	1	az	7	b,k,amc,d,ku	-	-	-	-	-
2	Rİ	E	33	0.5	-	2	b,ku	-	-	-	-	-
3	Fİ	E	19	0.25	-	2	b,bamc	-	-	-	-	-
4	RD	E	33	0.5	-	2	b,ba	-	-	3	mid,ra,akc	d,ha,bda
5	MD	E	8	-	-	2	d,ba	-	-	3	mid,ra,akc	db,dk,dda
6	İD	E	5	-	-	2	d,ba	-	-	3	mid,ra,akc	db,dk,dda
7	LŞ	K	30	1	-	1	a	1	k	1	akc	b
8	MY	E	21	1	az	8	k,b,h,d	-	-	-	-	-
9	ES	K	40	1	-	1	k	-	-	-	-	-
10	HA	K	35	0.5	-	1	k	-	-	-	-	-
11	YA	E	29	-	az	1	b	1	d	2	me	ba,bt
12	FY	E	6	-	-	8	b,amc,d	-	-	-	-	-
13	FY	E	12	-	-	8	b,amc,d	-	-	-	-	-
14	AH	E	21	-	-	2	b,d	-	-	2	ak,ut	amc,ba
15	Mİ	K	40	-	-	2	b,d	-	-	2	ak,ut	amc,ba
16	MH	E	26	0.5	az	2	b,d	-	-	2	ak,ut	amc,ba
17	MH	E	35	1	az	2	b,d	-	-	2	ak,ut	amc,ba
18	NE	K	24	0.25	-	8	k,b,h,d	-	-	-	-	-
19	ZD	K	38	-	-	8	k,d,a,da,t	-	-	-	-	-
20	FD	E	16	-	-	8	da,aa	-	-	-	-	-
21	EC	E	37	-	az	8	a,t,da,d	-	-	-	-	-
22	RA	E	31	1	az	8	a,t,da,d	-	-	-	-	-
23	YÖ	E	38	0.5	az	1	amc	-	-	3	baş,akc	b,d,amc
24	AŞ	E	29	-	-	1	a	-	-	1	baş	d
25	MŞ	E	35	0.75	-	1	a	-	-	1	baş	d
26	EŞ	K	24	-	-	1	a	-	-	1	baş	d
27	NT	K	37	-	-	1	a	-	-	-	-	-
28	KG	K	27	0.25	-	1	a	-	-	-	-	-
29	HA	E	48	1	-	4	k,a,da	-	-	-	-	-
30	ÇD	E	8	-	-	1	b	-	-	1	akc	d

### ***Rektum akraba grubu***

Rektum akraba grubumuzun vakalarının yaşları 24 ile 72 arasında değişen  $39.73 \pm 11.55$  ortalamaya sahip olan 14 erkek ve 16 kadından oluşmaktaydı. Bu grubun 16 bireyi sigara (0.25 ile 1.5 paket/gün) içmekteydi. Bu grubun bireylerinin 28 tanesinin ailesinde sadece 1 rektum kanserli vaka bulunurken 2 vakasının ailesinde 2 rektum kanserli vaka bulunmaktaydı. Vakalarımızın sadece 1 tanesinin ailesinde rektum kanserine ilave olarak 1 kolon kanserli vaka bulunmaktaydı. Bu grubumuzun 7 vakasında ise akciğer, karaciğer, mesane, insutu, meme, lenf, cilt ve pankreas gibi kolorektal dışında lokalize olmuş tümörleri taşıyan aile bireyleri vardı (Tablo-9).

Tablo-9: Rektum kanserli hastaların yakınlarının özellikleri.

Vaka no	İsim	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Sigara alışkanlığı paket/gün	Alkol alışkanlığı	Ailesinde rektum kanseri olgusu		Ailesinde kolon kanseri olgusu		Ailesinde kolorektal dışı kanser olgusu		
						Sayısı	Yakınlığı	Sayısı	Yakınlığı	Sayısı	Kanser tipi	Hastaya yakınlığı
1	EY	E	33	1	orta	1	k	-	-	-	-	-
2	LŞ	K	30	1	-	1	k	1	a	1	akc	b
3	İD	E	41	1	-	1	k	-	-	-	-	-
4	BY	E	61	-	-	1	k	-	-	-	-	-
5	MO	E	36	0.25	-	1	b	-	-	-	-	-
6	NY	E	72	-	-	1	k	-	-	-	-	-
7	ŞY	K	43	-	-	1	k	-	-	-	-	-
8	SK	E	49	1	az	1	k	-	-	2	krc, mes	a,b
9	TE	K	53	-	-	1	k	-	-	1	ins	k
10	ED	E	26	1	-	1	b	-	-	-	-	-
11	MT	E	37	-	az	1	k	-	-	-	-	-
12	ŞŞ	K	49	-	az	1	k	-	-	1	me	k
13	PK	K	32	0.5	-	1	b	-	-	-	-	-
14	RB	E	39	1	az	1	k	-	-	-	-	-
15	AD	E	28	-	-	1	b	-	-	-	-	-
16	VD	E	27	-	-	1	b	-	-	-	-	-
17	ÜŞ	E	28	1.5	az	1	b	-	-	-	-	-
18	RÖ	E	31	1	-	1	a	-	-	-	-	-
19	CK	K	26	0.5	-	1	a	-	-	-	-	-
20	BE	K	39	0.25	-	1	b	-	-	-	-	-
21	AT	K	34	0.25	-	1	a	-	-	-	-	-
22	AÖ	K	58	1	-	1	k	-	-	3	pa,mes, akc	a,t,da
23	TÇ	K	49	-	-	1	k	-	-	-	-	-
24	GK	K	48	-	-	1	k	-	-	-	-	-
25	DA	K	24	1	-	1	a	-	-	-	-	-
26	BD	K	37	-	-	1	a	-	-	-	-	-
27	AO	K	45	-	-	1	a	-	-	-	-	-
28	NO	K	31	-	-	1	a	-	-	-	-	-
29	FB	K	44	0.25	-	2	a,amc	-	-	4	akc,1,c	amc,k,ba
30	HK	E	42	-	-	2	a,amc	-	-	4	akc,1,c	amc,k,ba

### **Kontrol grubu**

Çalışmamızda incelediğimiz 4 grubumuzu karşılaştırmak amacı ile ailesinde herhangi bir kanser vakası bulunmayan, yaş ortalamaları bu 4 gruba uygunluk gösteren 11 erkek ve 19 kadından oluşan 30 sağlıklı birey kontrol grubu olarak çalışıldı. Bu grubumuzun yaşları 25 ile 74 arasında ( $40.03 \pm 11.70$ ) değişmekte idi. Kontrol grubumuzun 9 bireyi günde yarım ile birbuçuk paket arasında değişen miktarlarda sigara içmekteydiler (Tablo-10).

Tablo-10: Sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunun özellikleri.

Vaka no	İsim	Cinsiyet	Yaş (yıl)	Sigara alışkanlığı (paket/gün)	Alkol alışkanlığı	Ailesinde kanser olgusu
1	EŞ	E	35	1.5	-	-
2	HT	E	32	0.5	az	-
3	GT	K	40	-	-	-
4	OÖ	E	31	-	-	-
5	SÖ	K	27	-	-	-
6	MG	K	40	1	-	-
7	ÇÇ	K	27	-	-	-
8	HD	E	25	1	-	-
9	ŞG	E	30	1	-	-
10	NA	K	34	1	-	-
11	EM	K	25	-	-	-
12	İÜ	E	35	-	-	-
13	NŞ	K	39	0.5	-	-
14	FK	K	46	-	-	-
15	SK	K	29	-	-	-
16	ŞÖ	K	40	-	-	-
17	SG	K	55	-	-	-
18	NA	K	32	-	-	-
19	MS	K	50	1.5	-	-
20	ZÇ	K	74	-	-	-
21	CÇ	E	48	-	-	-
22	HA	K	47	-	-	-
23	NE	E	40	-	-	-
24	AG	E	70	-	-	-
25	UŞ	K	34	-	-	-
26	ET	K	48	-	-	-
27	AS	E	39	1	-	-
28	BY	E	41	-	az	-
29	MT	K	43	-	-	-
30	ŞD	K	45	-	-	-

### 2.2.2. Örneklerin Kültürlerinin Hazırlanışı

Çalışmamızda incelediğimiz 5 grubu oluşturan tüm vakalardan antikogulan olarak kullanılan heparinden geçirilmiş enjektörlerle yaklaşık 1'er cc kan alındı. Alınan kanlardan 12 damlası vakit geçirmeden kültür ortamına ekildi. Kültür ortamının içeriği şu şekildedir (151);

10cc	RPMI 1640 medyum (10X)
10cc	Fetal kalf serum
0.0584 gr	L-Glutamine
0.5cc	Penicillin-Streptomycin solüsyonu
2.5cc	Phytohemaglutinin L (1.2 mg/5 cc distile su)
77cc	Steril distile su
Toplam 100cc	
pH %20'lik Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> ile 7'ye ayarlanır.	

Kan örnekleri 37°C'lik etüvde 72 saat süreyle kültür ortamında üretildi. Kültür süresinin bitimine 5 saat kala frajil bölge ekspresyonunu indüklemek amacı ile kültür ortamına Aphidicolin, BrdU ve kafein katıldı.

#### *Frajil Ajanların Hazırlanışı*

**Aphidicolin:** 1mg aphidicolin 100 ml DMSO içinde çözülür. Kültür ortamına bu çözeltilerden 0.03 ml katılır (88, 134, 135, 138, 151).

**BrdU:** 0.005gr BrdU tartılır, 10cc steril distile su içinde çözülür. Kültür ortamına bu çözeltilerden 0.05cc katılır (73, 75, 109, 151).

**Kafein:** 0.0015gr kafein 100cc etil alkolde çözülür. Bu çözeltilerden 1cc alınarak 9cc etanolde çözülür. Elde edilen 2. çözeltilerden kültür ortamına 0.05 cc katılır (145-147,151).

Kültür süresinin bitimine 2 saat kala hücrelerin prometafazdan metafaza geçişlerini azaltarak uzun kromozom elde etmek amacı ile kültür ortamına ethidium bromide katıldı.

#### *Ethidium Bromide'nin Hazırlanışı*

0.01 gr ethidium bromide 10 ml distile suda çözülür. Kültür ortamına bu çözeltilerden 0.1 cc katılır (151).

Kültür süresinin bitimine 1 saat kala hücreleri metafaz safhasında durdurmak amacı ile iğ ipliklerini parçalama yeteneğinde olan kolsemid kültür ortamına katılır.

### ***Colcemide'nin Hazırlanışı***

1 gr colcemide 10 cc steril distile suda çözülür. Bu çözültiden kültür ortamına 0.05 cc katılır (151).

72 saatlik kültür süresi tamamlandığında harvest işlemine başlanır.

### **2.2.3. Harvest İşlemi**

1. 37°C'lik etüvden alınan kültürler santrifüj tüpüne aktarılır.
2. 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilir.
3. Süpernatant atılır.
4. 37°C'ye ısıtılmış 6-7 cc 0.075 M KCl santrifüj tüpündeki hücrelerin üzerine ilave edilir. Karıştırılır.
5. 37°C'de 10 dakika bekletilir.
6. 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilir.
7. Süpernatant atılır.
8. Hücrelerin üzerine taze olarak hazırlanmış 3:1 oranındaki soğuk metanol asetik asit karışımından (fiksatif) yavaş ve karıştırılarak 6-7 cc ilave edilir.
9. Karışım + 4°C'de 20 dakika bekletilir.
10. 1500 devirde 10 dakika santrifüj edilir.
11. Süpernatant atılır.
12. 8, 10 ve 11. basamaklar 2 kez daha tekrarlanır
13. Hücrelerin üzerine yaklaşık 1cc taze fiksatif ilave edilir. Karıştırılır.
14. Daha önceden alkolle yıkanarak temizlenmiş 3 adet kuru lamın üzerine hücre fiksatif karışımı damlatılır, üflenerek yayılır ve havada kurutulur.
15. Kuruyan preparatlar giemsa boyasında 15 dakika boyanır



### ***Giemsa Boyasının Hazırlanması***

4 cc AB buffer fosfat tamponu

7 cc Giemsa solüsyonu

89 cc distile su

karıştırılır, kurutma kağıdı ile süzülerek kullanılır.

AB buffer fosfat solüsyonu:

Sol A: 9.08 gr  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1 litre distile suda çözülür.

Sol B: 9.47 gr  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1 litre suda çözülür.

200cc A ve 800cc B solüsyonu karıştırılır. pH 6.8'e ayarlanır.

### **2.2.4.Preparatların Değerlendirilmesi**

Her vakadan hazırlanan 3 preparattan iyi dağılmış, süperpozesi mümkün olduğunca az olan yada olmayan metafaz plaklarından 50 adet ışık mikroskobunun 100'lük objektifinde immersiyon yağı ile incelendi. Metafaz plaklarında gap, kırık, asentrik fragman ve exchange figür gibi yapısal kromozom anomalileri değerlendirildi. Kromozom figürlerinde kromozomun bir kolunun enine genişliğinden daha fazla olan açıklıklar kırık olarak tanımlandı (Şekil-15). Değerlendirmemizde kromozom kollarının bir tanesinin enine genişliğinden daha az olan boya almamış bölgeler gap olarak tanımlandı (Şekil-16). Sentromersiz olan kromozom parçaları asentrik fragman olarak değerlendirildi (Şekil-15). İki yada daha fazla kromozomda birden meydana gelen kırık noktalarının daha sonra birbirleri ile birleşmesi ile oluşan değişik kromozom şekilleri exchange figür olarak adlandırıldı (Şekil-15). Aberasyonlu figürlerin defektif kromozomlarının yerleri tespit edildi (Şekil-15, 16 ve 17). Yapılan bu ilk değerlendirmeler harvestten sonra 3 gün içerisinde tamamlandı. 4. gün preparatların yağı ksilol ile çıkartıldı. Daha sonra fiksatif kullanılarak preparatların boyaları alındı. Boyaları çıkartılan preparatlar giemsa bantlama yöntemi ile bantlandılar.

### ***Giemsa Bantlama Yöntemi***

- 1.Preparatlar 0.1 gr tripsin ilave edilmiş ve 32°C'deki 50 cc PBS solüsyonunda 17 sn bekletilir.
- 2.Süre sonunda preparatlar tripsinsiz soğuk yıkama PBS'sine batırılıp çıkarılır.
- 3.Preparatlar giemsa ile hazırlanan bantlama boyasında 5 dakika boyanır.
- 4.Distile suda yıkanır. Havada kurutulur (151).

### PBS solusyonunun hazırlanışı

8 gr NaCl

0.2 gr KCl

0.92 gr Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

0.2 gr KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>

sırasıyla çözülerek 1000 cc distile suya tamamlanır. pH 7.2'ye ayarlanır.

### Bantlama boyasının hazırlanışı

6cc Giemsa

3cc Metanol

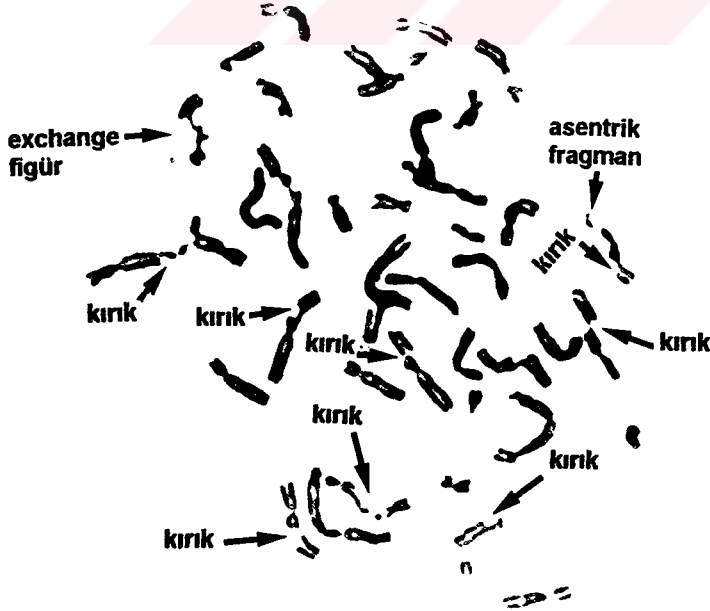
4cc 0.1 M sitrik asit

8cc 0.2 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>

79 cc Distile su

karıştırılarak süzildükten sonra kullanılır.

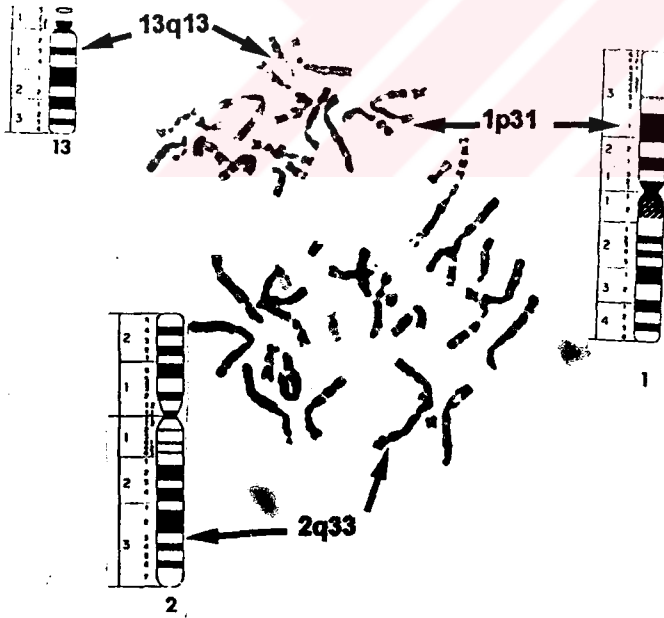
Bantlama işleminden sonra preparatlarda aberasyonlu metafaz plakları mikroskopta tekrar incelendi. Gap ve kırık noktalarının kromozomal lokalizasyonları belirlendi (Şekil-16b, 17b). Daha sonra her bir kromozom kırık noktasının çalışmamızda incelediğimiz gruplarda ve her bir vakada nasıl dağılım gösterdiği incelendi. Her grup içerisinde en az 4 vakanın yine en az birer metafaz plağında bulunan ve kolon hasta ile kolon akraba gruplarında ve rektum hasta ile rektum akraba gruplarında ortak olan kırık noktaları frajil bölge olarak tanımlandı.



Şekil-15: Rektum akraba grubumuzun 12 nolu vakasına ait solid giemsa boyalı metafaz figüründe kırık asentrik fragman ve exchange figürlerin gösterilmesi.



A)



B)

Şekil-16:Kolon kanserli hasta grubumuzun 31 nolu vakasına ait giemsa boyalı (A) ve bantlama yapılmış (B) high resolution metafaz figürü.



A)



B)

Şekil-17: Kolon kanserli hasta grubumuzun 31 nolu vakasına ait giemsa boyalı (A) ve bantlama yapılmış (B) high resolution metafaz figürü.

### 2.2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma sonuçları "Microstat" istatistik programı kullanılarak student-t testi ile değerlendirildi. Anlamlılık düzeyi  $P < 0.05$  olarak alındı.

### 3. BULGULAR

Araştırmamızda incelediğimiz tüm gruplara ait kromozomal değerlendirme sonuçları Tablo 11-15’da verildi. Bu değerlendirmelerde, aberasyonlu hücre oranını hesaplariken her bireyde en az bir kromozomal yapı kusurunu iğereren hücrelerin sayısı o bireyde incelenen toplam metafaz sayısına bölünerek bulundu. Gap, kırık, asentrik fragman ve exchange figür oranlarının her biri bir vakada toplam olarak gözlendiği sayının değerlendirilen toplam metafaz sayılarına bölünerek hesaplandı.

Tablo-11: Kolon kanserli hastalarda incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.

Vaka no	İsim	İncelenen metafaz sayısı	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + / kırık metafaz sayısı
1	RK	50	0.32	0.26	0.44	0.02	0.02	0.74	0.70
2	AÖ	50	0.06	0.06	0	0	0	0.06	0.06
3	HP	50	0.46	0.08	0.64	0.10	0	0.82	0.72
4	OA	50	0.02	0	0.04	0	0	0.04	0.04
5	AD	50	0.16	0.18	0.02	0.06	0	0.26	0.20
6	ÖV	50	0.24	0.20	0.16	0.02	0	0.38	0.36
7	ZÇ	50	0.20	0.30	0.18	0.02	0	0.50	0.48
8	AD	50	0.32	0.12	0.66	0.06	0	0.84	0.78
9	NG	50	0.38	0.18	0.32	0	0	0.50	0.50
10	ZG	50	0.44	0.22	0.56	0.04	0	0.82	0.78
11	MA	50	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0.02
12	FV	50	0.12	0.04	0.12	0.02	0	0.18	0.16
13	OG	50	0.28	0.08	0.44	0	0	0.52	0.52
14	MK	50	0.16	0.10	0.08	0.02	0	0.20	0.18
15	GD	50	0.36	0.12	0.92	0.02	0	1.06	1.04
16	VG	50	0.14	0.02	0.22	0	0	0.24	0.24
17	MD	50	0.04	0.04	0	0	0	0.04	0.04
18	Mİ	50	0	0	0	0	0	0	0
19	TG	50	0	0	0	0	0	0	0
20	MÖ	50	0.38	0.52	0.54	0.08	0	1.14	1.06
21	MR	50	0.08	0.06	0	0.02	0	0.08	0.06
22	İD	50	0.18	0.16	0.30	0.02	0	0.48	0.46
23	EH	50	0.30	0.24	0.60	0	0	0.84	0.84
24	İE	50	0.12	0.04	0.08	0.02	0	0.14	0.12
25	ŞD	50	0.06	0.08	0.02	0	0	0.10	0.10
26	UA	50	0.50	0.32	1.00	0	0	1.32	1.32
27	MA	50	0.04	0	0.04	0	0	0.04	0.04
28	HT	50	0.16	0.06	0.16	0	0	0.22	0.22
29	ST	50	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0.02
30	ND	50	0.30	0.12	0.68	0	0	0.80	0.80
31	ZA	50	0.58	0.24	0.74	0	0	0.98	0.98
32	HA	50	0.36	0.40	0.08	0.14	0	0.62	0.48

As.Fr.:Asentrik fragman; Exch.:Exchange figür

Tablo-12 : Rektum kanserli hastalarda incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.

Vaka no	İsim	İncelenen metafaz sayısı	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap +./ kırık metafaz sayısı
1	GL	50	0.10	0	0.26	0	0	0.26	0.26
2	SA	50	0.28	0.08	0.28	0.02	0.02	0.40	0.36
3	HP	50	0.08	0.08	0	0	0	0.08	0.08
4	HÇ	50	0.24	0.24	0	0	0	0.24	0.24
5	NÇ	50	0.18	0.08	0.12	0	0	0.20	0
6	ZEA	50	0.08	0.04	0.04	0.02	0	0.10	0.08
7	Mİ	50	0.18	0.02	0.26	0.08	0.02	0.38	0.28
8	ZŞ	50	0.18	0.06	0.34	0.04	0	0.44	0.40
9	AO	50	0.14	0.08	0.10	0	0	0.18	0.18
10	GT	50	0.12	0.02	0.10	0.02	0	0.14	0.12
11	AK	50	0.12	0.06	0.18	0	0	0.24	0
12	AB	50	0.22	0	0.38	0	0	0.38	0.38
13	GŞ	50	0	0	0	0	0	0	0
14	RB	50	0.20	0.06	0.54	0	0	0.60	0.60
15	HS	50	0.24	0.04	0.36	0.12	0	0.52	0.40
16	ET	50	0.20	0.14	0.04	0.02	0	0.20	0.18
17	SA	50	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0.02
18	FC	50	0.10	0.04	0.04	0.04	0	0.12	0.12
19	MAS	50	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0.02
20	GY	50	0.32	0.22	0.18	0	0	0.40	0.40
21	SA	50	0.06	0.04	0.06	0	0	0.10	0.10
22	YS	50	0.06	0	0.04	0.02	0	0.06	0.04
23	MG	50	0.06	0.06	0	0	0	0.06	0.06
24	HÖ	50	0.04	0.02	0.02	0.02	0	0.06	0.04
25	AA	50	0.18	0.06	0.14	0.04	0	0.24	0.20
26	ŞOM	50	0.28	0.24	0.12	0	0	0.36	0.36
27	EU	50	0	0	0	0	0	0	0
28	İF	50	0.08	0.12	0.02	0.02	0	0.16	0.14
29	RE	50	0.22	0.12	0.34	0	0	0.46	0.46
30	HK	50	0.48	0.06	0.76	0.06	0	0.88	0.82
31	GG	50	0.10	0.04	0.04	0.02	0	0.10	0.08
32	BT	50	0.38	0.24	0.20	0.02	0	0.46	0.44
33	TS	50	0.08	0.10	0	0	0	0.10	0.10
34	NY	50	0.08	0.02	0.14	0	0	0.16	0.16
35	HTA	50	0.04	0.02	0	0.02	0	0.04	0.02
36	SD	50	0.26	0.20	0.36	0.06	0	0.62	0.56

Tablo-13 : Kolon kanserli hastaların yakınlarında incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.

Vaka no	İsim	İncelenen metafaz sayısı	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + / kırık metafaz sayısı
1	HB	50	0.16	0.20	0.04	0	0	0.24	0.24
2	Rİ	50	0.12	0.14	0.04	0.02	0	0.20	0.18
3	Fİ	50	0.14	0.14	0.02	0	0	0.16	0.16
4	RD	50	0.04	0.04	0	0	0	0.04	0.04
5	MD	50	0.06	0.02	0.06	0.02	0	0.10	0.08
6	İD	50	0.20	0.16	0.52	0.02	0	0.72	0.70
7	LŞ	50	0.28	0.16	0.32	0.08	0	0.56	0.46
8	MY	50	0.26	0.02	0.80	0	0	0.82	0.82
9	ES	50	0.12	0.04	0.16	0	0	0.20	0.20
10	HA	50	0.04	0.02	0.06	0	0	0.08	0.08
11	YA	50	0.18	0.10	0.16	0	0	0.26	0.26
12	FY	50	0.28	0.06	0.38	0	0.02	0.46	0.44
13	FY	50	0.36	0.08	0.82	0.04	0	0.94	0.90
14	AH	50	0.28	0.34	0.38	0	0.04	0.76	0.72
15	Mİ	50	0.32	0.22	0.66	0	0	0.88	0.88
16	MH	50	0.30	0.06	0.86	0	0	0.92	0.92
17	MH	50	0.16	0.02	0.50	0	0	0.52	0.52
18	NE	50	0.18	0.10	0.18	0	0	0.28	0.28
19	ZD	50	0.18	0.06	0.18	0.08	0	0.32	0.24
20	FD	50	0.22	0.08	0.34	0.06	0	0.36	0.30
21	EC	50	0.34	0.12	0.40	0	0	0.52	0.52
22	RA	50	0.28	0.16	0.12	0.02	0	0.30	0.28
23	YÖ	50	0.18	0.08	0.10	0.06	0	0.24	0.18
24	AŞ	50	0.10	0.10	0	0.02	0	0.12	0.10
25	MŞ	50	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0.02
26	EŞ	50	0.04	0.04	0	0	0	0.04	0.04
27	NT	50	0	0	0	0	0	0	0
28	KG	50	0.18	0.10	0.08	0	0	0.18	0.18
29	HA	50	0.28	0.16	0.14	0.04	0	0.28	0.24
30	ÇD	50	0.22	0.16	0.08	0	0	0.24	0.24



Tablo-14 : Rektum kanserli hastaların yakınlarında incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.

Vaka no	İsim	İncelenen metafaz sayısı	Aberasyonlu hücre sayısı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + / kırık metafaz sayısı
1	EY	50	0.16	0.04	0.36	0.04	0	0.44	0.40
2	LŞ	50	0.28	0.16	0.32	0.08	0	0.56	0.46
3	İD	50	0.14	0.06	0.18	0	0	0.24	0.24
4	BY	50	0.30	0.30	0.12	0	0	0.42	0.42
5	MO	50	0.02	0	0	0.02	0	0.02	0
6	NY	50	0.20	0.04	0.16	0.02	0	0.22	0.20
7	ŞY	50	0.26	0.12	0.20	0.02	0	0.34	0.32
8	SK	50	0.30	0.10	0.24	0.02	0	0.36	0.34
9	TE	50	0.44	0.22	0.56	0.06	0	0.84	0.78
10	ED	50	0.18	0.06	0.32	0.04	0	0.42	0.38
11	MY	50	0.06	0.02	0.04	0	0	0.06	0.06
12	ŞŞ	50	0.42	0.32	0.92	0	0.06	1.30	1.24
13	PK	50	0.34	0.28	0.28	0.04	0.02	0.60	0.54
14	RB	50	0.44	0.26	0.48	0.10	0	0.84	0.74
15	AD	50	0.04	0	0.02	0.02	0	0.04	0.02
16	VD	50	0.06	0.06	0	0	0	0.06	0.06
17	ÜŞ	50	0.10	0.10	0	0	0	0.10	0.10
18	RÖ	50	0.26	0.12	0.06	0.10	0.02	0.30	0.18
19	CK	50	0.22	0.12	0.18	0.02	0	0.32	0.30
20	BE	50	0.42	0.28	0.42	0	0	0.70	0.70
21	AT	50	0.08	0.06	0.02	0	0	0.08	0.08
22	AÖ	50	0.06	0	0.04	0.02	0	0.06	0.04
23	TÇ	50	0.04	0	0.04	0.02	0	0.06	0.04
24	GK	50	0.06	0.04	0.02	0	0	0.06	0.06
25	DA	50	0.14	0.04	0.06	0.04	0	0.14	0.10
26	BD	50	0.12	0.10	0.06	0	0	0.16	0.16
27	AO	50	0.10	0.06	0.04	0	0	0.10	0.10
28	NO	50	0.14	0.10	0.06	0	0	0.16	0.16
29	FB	50	0.16	0.02	0.12	0.06	0.02	0.22	0.14
30	HK	50	0.64	0.30	1.44	0.02	0	1.76	1.74

**Tablo-15 : Kontrol grubunda incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.**

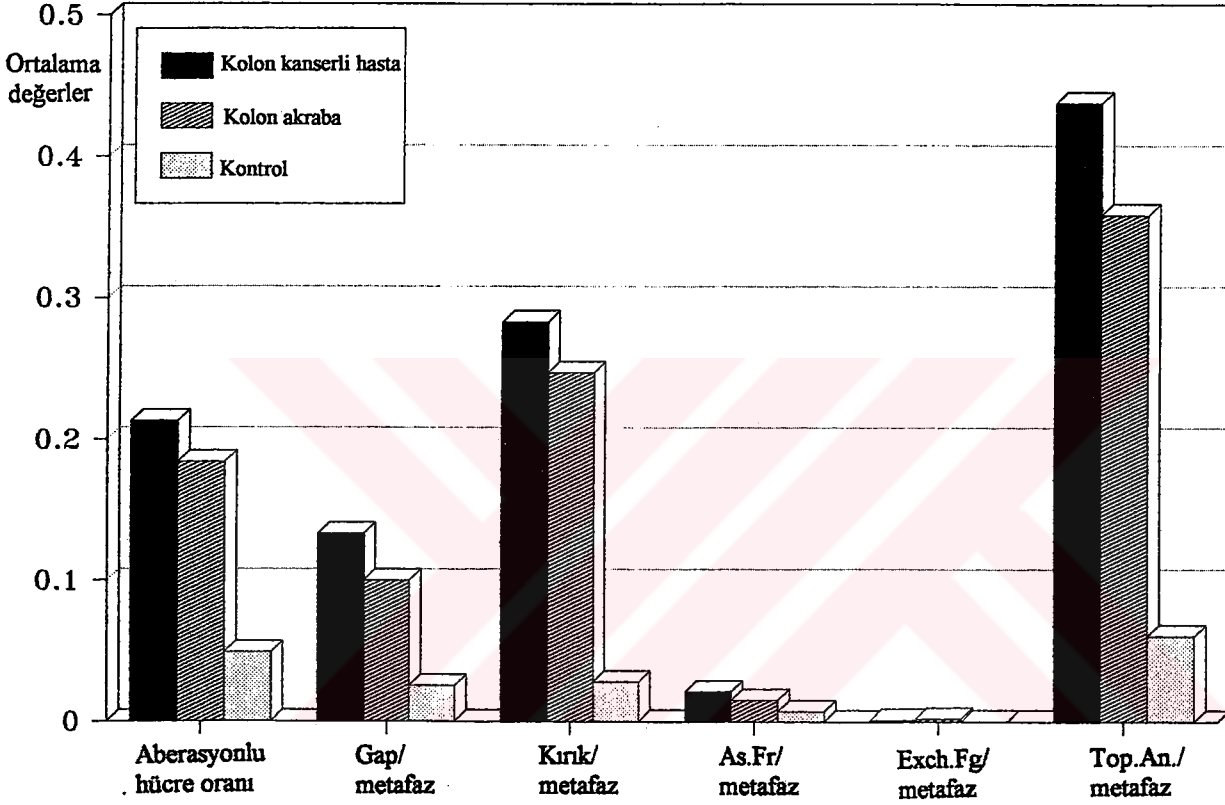
Vaka no	İsim	İncele- nen metafaz sayısı	Aberas- yonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + / kırık metafaz sayısı
1	EŞ	50	0.12	0.12	0.04	0	0	0.16	0.16
2	HT	50	0	0	0	0	0	0	0
3	GT	50	0	0	0	0	0	0	0
4	OÖ	50	0.06	0.06	0.04	0.02	0	0.14	0.12
5	SÖ	50	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0.02
6	MG	50	0	0	0	0	0	0	0
7	ÇÇ	50	0.06	0	0.06	0	0	0.06	0.06
8	HD	50	0.04	0	0.02	0.02	0	0.04	0.02
9	ŞG	50	0	0	0	0	0	0	0
10	NA	50	0	0	0	0	0	0	0
11	EM	50	0	0	0	0	0	0	0
12	İU	50	0	0	0	0	0	0	0
13	NŞ	50	0.08	0.02	0.06	0.02	0	0.10	0.08
14	FK	50	0.08	0.02	0.06	0.02	0	0.10	0.08
15	SK	50	0	0	0	0	0	0	0
16	ŞÖ	50	0.08	0.02	0.08	0	0	0.10	0.10
17	SG	50	0.04	0.02	0.02	0	0	0.04	0.04
18	NA	50	0.18	0.12	0.08	0.04	0	0.24	0.20
19	MS	50	0.10	0.04	0.10	0	0	0.14	0.14
20	ZÇ	50	0.04	0.02	0	0.02	0	0.04	0.02
21	CÇ	50	0	0	0	0	0	0	0
22	HA	50	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0.02
23	NE	50	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0.02
24	AG	50	0.06	0.08	0	0	0	0.08	0.08
25	UŞ	50	0	0	0	0	0	0	0
26	ET	50	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0.02
27	AS	50	0.14	0.06	0.10	0.02	0	0.18	0.16
28	BY	50	0.12	0.02	0.08	0.02	0	0.12	0.10
29	MT	50	0.06	0.02	0.02	0.02	0	0.06	0.04
30	ŞD	50	0.14	0.10	0.04	0	0	0.14	0.14

İncelediğimiz tüm gruplarımızın yapısal kromozom anomali oranlarının ortalama değerleri Tablo-16'da verildi.

Tablo-16: Kromozom anomalilerinin tüm gruptaki ortalama değerleri (Ortalama  $\pm$  SD).

Grup	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz	Kırık/ metafaz	As.Fr./ metafaz	Exch.Fig/ metafaz	Top.Anom./ metafaz	Gap+kırık/ metafaz
Kolon Kanserli	0.213 $\pm 0.164$	0.133 $\pm 0.023$	0.283 $\pm 0.054$	0.021 $\pm 0.006$	0.001 $\pm 0.001$	0.438 $\pm 0.069$	0.416 $\pm 0.067$
Rektum Kanserli	0.151 $\pm 0.111$	0.073 $\pm 0.073$	0.152 $\pm 0.176$	0.018 $\pm 0.027$	0.001 $\pm 0.005$	0.244 $\pm 0.207$	0.204 $\pm 0.201$
Kolon akraba	0.184 $\pm 0.101$	0.100 $\pm 0.075$	0.247 $\pm 0.265$	0.015 $\pm 0.025$	0.002 $\pm 0.008$	0.359 $\pm 0.286$	0.341 $\pm 0.282$
Rektum akraba	0.206 $\pm 0.153$	0.116 $\pm 0.103$	0.225 $\pm 0.309$	0.025 $\pm 0.029$	0.004 $\pm 0.012$	0.366 $\pm 0.398$	0.337 $\pm 0.387$
Kontrol	0.049 $\pm 0.052$	0.025 $\pm 0.036$	0.028 $\pm 0.034$	0.007 $\pm 0.011$	0.00 $\pm 0.00$	0.061 $\pm 0.066$	0.056 $\pm 0.060$

Kolon kanserli hasta grubumuzda ve kolon kanserli hastaların akrabalarından oluşan grubumuzda aberasyonlu hücre oranları kontrol grubuna oranla yüksek bulundu (Tablo-16, Şekil-18). Kontrol grubunda 0,049 olarak bulunan aberasyonlu hücre oranının gerek kolon kanserli grupta gerekse kolon akraba grubunda yaklaşık 4 kat artarak sırasıyla 0,213 ve 0,184 olduğu görüldü. Toplam kromozom anomali oranları da buna paralellik göstererek kolon hasta ve akraba grubunda kontrol grubuna oranla artış gösterdi. Bu artış toplam kromozom anomalilerini oluşturan parametrelerden asentrik fragman ve exchange figürden değil gap ve kırık oranlarından kaynaklanmaktadır. Çünkü asentrik fragman ve exchange figür oranları kolon kanserli hastalarda ve kolon akraba grubunda kontrol grubundan çok farklı değildir (Şekil-18).



Şekil-18: Kolon kanserli hastalar, onların akrabaları ve kontrol grubunda gözlenen yapısal kromozom anomali oranlarının ortalamalarından yararlanılarak çizilen sütun grafiği

Kolon kanserli hastalarımız tümörün kolondaki yerleşiminin 'splenik flexure' den önce yada sonra olmasına göre 2 gruba ayrılarak incelendi. Tablo-17'de sol kolon kanserli hastalarımıza, Tablo-18'de de sağ kolon kanserli hastalarımıza ait kromozomal anomali değerleri verildi.

Tablo-17 :Sol kolon kanserli hastalarda incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.

Vaka no	Sıra no	İsim	İncelenen metafaz sayısı	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + ./ kırık metafaz sayısı
1	1	RK	50	0.32	0.26	0.44	0.02	0.02	0.74	0.70
2	2	AÖ	50	0.06	0.06	0	0	0	0.06	0.06
3	3	HP	50	0.46	0.08	0.64	0.10	0	0.82	0.72
4	4	OA	50	0.02	0	0.04	0	0	0.04	0.04
5	5	AD	50	0.16	0.18	0.02	0.06	0	0.26	0.20
6	6	ÖV	50	0.24	0.20	0.16	0.02	0	0.38	0.36
7	7	ZÇ	50	0.20	0.30	0.18	0.02	0	0.50	0.48
8	8	AD	50	0.32	0.12	0.66	0.06	0	0.84	0.78
9	9	NG	50	0.38	0.18	0.32	0	0	0.50	0.50
10	10	ZG	50	0.44	0.22	0.56	0.04	0	0.82	0.78
11	11	MA	50	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0.02
12	12	FV	50	0.12	0.04	0.12	0.02	0	0.18	0.16
13	13	OG	50	0.28	0.08	0.44	0	0	0.52	0.52
14	14	MK	50	0.16	0.10	0.08	0.02	0	0.20	0.18
15	15	GD	50	0.36	0.12	0.92	0.02	0	1.06	1.04
32	16	HA	50	0.36	0.40	0.08	0.14	0	0.62	0.48

Tablo-18: Sağ kolon kanserli hastalarda incelenen metafaz figürlerinde belirlenen yapısal kromozom anomalileri.

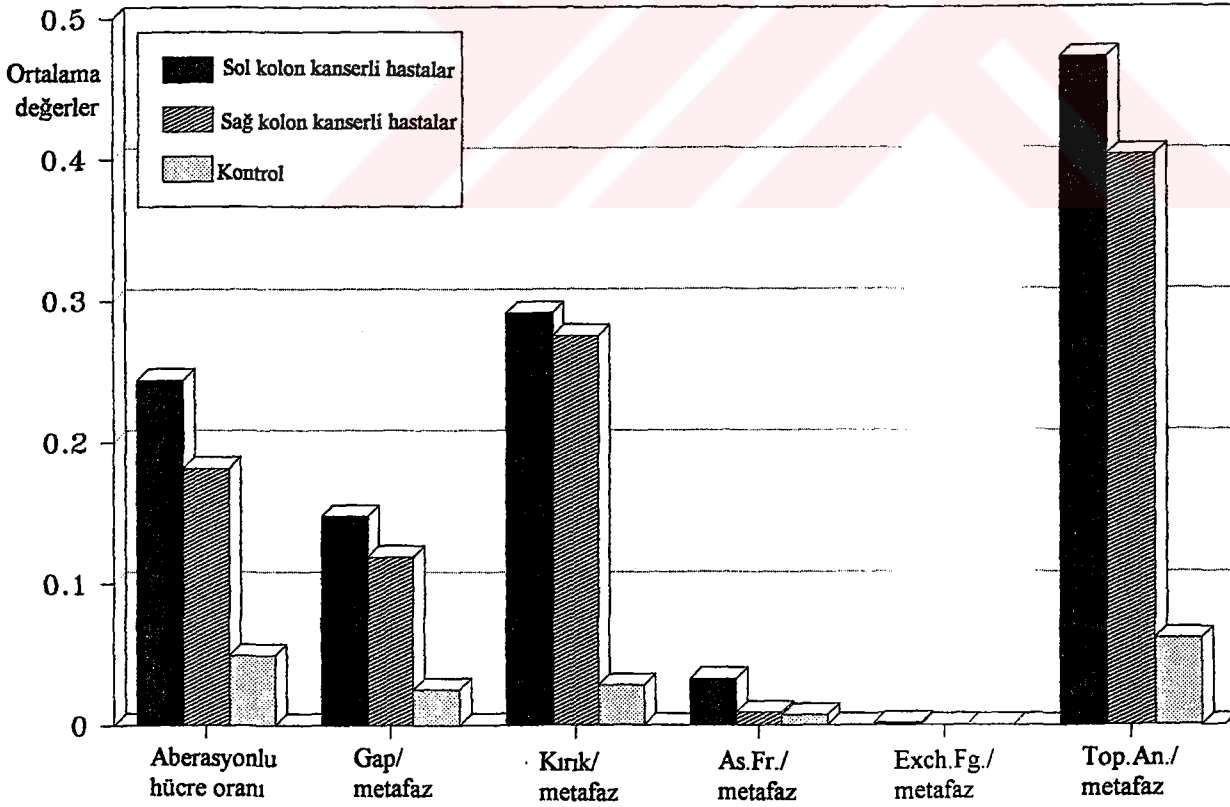
Vaka no	Sıra no	İsim	İncelenen metafaz sayısı	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + ./ kırık metafaz sayısı
16	1	VG	50	0.14	0.02	0.22	0	0	0.24	0.24
17	2	MD	50	0.04	0.04	0	0	0	0.04	0.04
18	3	Mİ	50	0	0	0	0	0	0	0
19	4	TG	50	0	0	0	0	0	0	0
20	5	MÖ	50	0.38	0.52	0.54	0.08	0	1.14	1.06
21	6	MR	50	0.08	0.06	0	0.02	0	0.08	0.06
22	7	İD	50	0.18	0.16	0.30	0.02	0	0.48	0.46
23	8	EH	50	0.30	0.24	0.60	0	0	0.84	0.84
24	9	İE	50	0.12	0.04	0.08	0.02	0	0.14	0.12
25	10	ŞD	50	0.06	0.08	0.02	0	0	0.10	0.10
26	11	UA	50	0.50	0.32	1.00	0	0	1.32	1.32
27	12	MA	50	0.04	0	0.04	0	0	0.04	0.04
28	13	HT	50	0.16	0.06	0.16	0	0	0.22	0.22
29	14	ST	50	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0.02
30	15	ND	50	0.30	0.12	0.68	0	0	0.80	0.80
31	16	ZA	50	0.58	0.24	0.74	0	0	0.98	0.98

Sol ve sağ kolon kanserli hastalarımıza ait kromozomal anomali ortalamaları Tablo 19'da verildi.

Tablo-19 : Sol ve sağ yerleşimli kolon kanserli hastalarda kromozom anomali ortalamaları (Ortalama  $\pm$ SD).

Grup adı	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + / kırık metafaz sayısı
Sol kolon kanseri	0.2438 $\pm$ 0.1435	0.1475 $\pm$ 0.1090	0.2912 $\pm$ 0.2860	0.0325 $\pm$ 0.0390	0.0013 $\pm$ 0.0050	0.4725 $\pm$ 0.3260	0.4387 $\pm$ 0.3100
Sağ kolon kanseri	0.1813 $\pm$ 0.0450	0.1187 $\pm$ 0.1460	0.275 $\pm$ 0.3290	0.0088 $\pm$ 0.0210	0.0000 $\pm$ 0.0000	0.4030 $\pm$ 0.4570	0.3940 $\pm$ 0.4500

Tümörleri sol ve sağda yerleşmiş vakalarımızın kromozomal anomali ortalamalarından yararlanılarak çizilen grafik Şekil-19'da verildi.



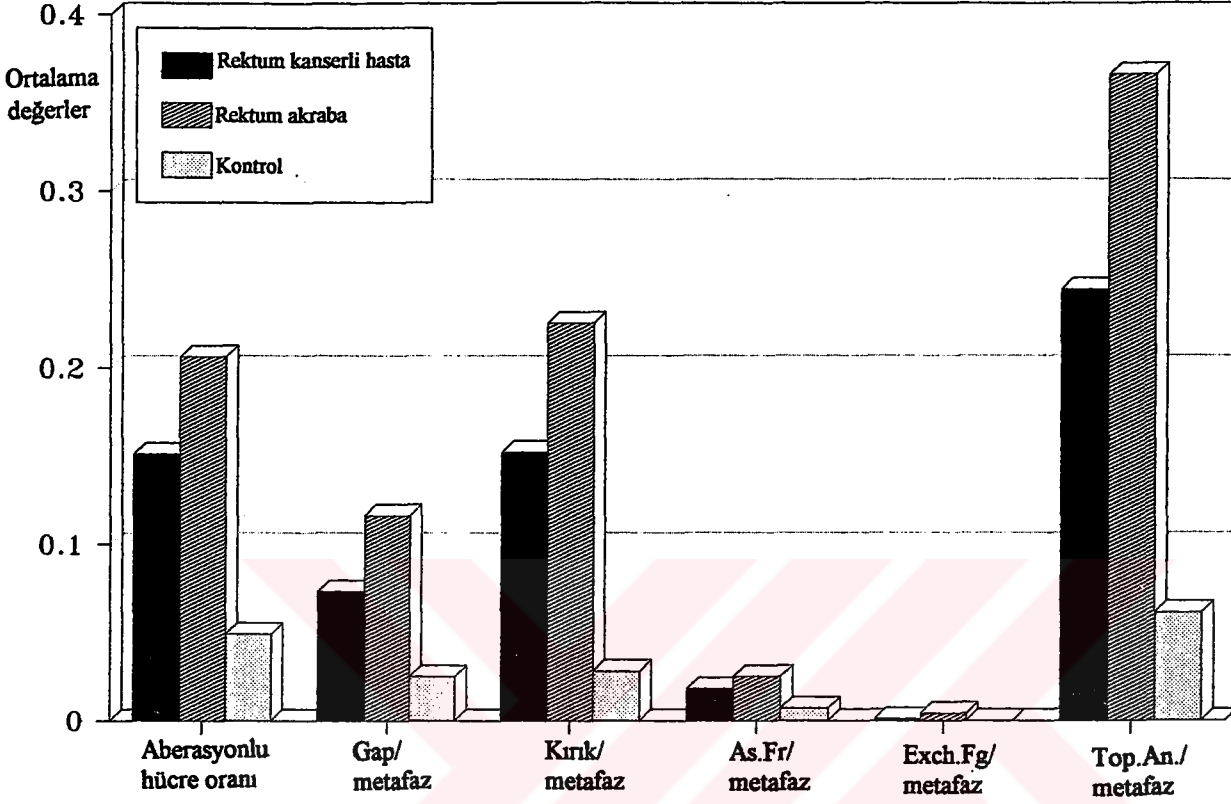
Şekil-19: Sağ ve sol kanserli hastalarımızda kromozomal anomali ortalamalarından yararlanılarak çizilen grafik.

Kromozom anomali ortalamaları tüm parametrelerde tümör lokalizasyonu solda olan vakalarımızda, sağda olan vakalarımıza oranla biraz daha yüksek çıkmasına rağmen sol ve sağ kolon kanserli vakalarımız istatistiki olarak karşılaştırıldığında sadece asentrik fragman parametresinde anlamlılık ( $P<0.05$ ) bulundu. Bu iki grubun kontrol grubu ile karşılaştırmalarında sol kolon kanserinde anlamlılığın daha yüksek olduğu gözlemlendi (Tablo 20).

Tablo-20: Sol ve Sağ kolon kanserli hastaların kromozomal bulgularının birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırmaları (Pdeğerleri).

Karşılaştırılan kriterler	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz sayısı	Kırık/ metafaz sayısı	As.Fr./ metafaz sayısı	Exch./ metafaz sayısı	Top.A./ metafaz sayısı	Gap + kırık/ metafaz sayısı
Sol kolon ve Sağ kolon	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P<0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P>0.05$
Sol kolon ve kontrol	$P<0.0001$	$P<0.0001$	$P<0.0001$	$P<0.005$	$P>0.05$	$P<0.0001$	$P<0.0001$
Sağ kolon ve kontrol	$P<0.01$	$P<0.01$	$P<0.01$	$P>0.05$	$P>0.05$	$P<0.01$	$P<0.01$

Rektum kanserli hastalar ve rektum akraba gruplarının yapısal kromozom anomali oranları kontrol grubuna göre kolon grubunda olduğu gibi artış göstermiştir. Rektum kanserli hastaların aberasyonlu hücre oranı kontrol grubunun 3 katı kadar belirlenirken rektum akraba grubunda 4 katı artış belirlenmiştir. Total anomali oranlarında gerek rektum kanserli hastalarda gerekse rektum akraba grubunda kontrol grubuna oranla artış göstermiştir. Bu artış kolon ve kolon akraba grubuna paralellik göstererek gap ve kırık oranlarından kaynaklanmıştır (Tablo-16 , Şekil-20).



Şekil-20: Rektum kanserli hastalar, rektum akrabalar ve kontrol grubunda gözlenen yapısal kromozom anomali oranlarının ortalamalarından yararlanılarak çizilen sütun grafiği

Yapılan istatistiki değerlendirmelerde tüm hasta ve akraba gruplarımızın aberasyonlu hücre oranı, gap, kırık, toplam anomali oranlarının bulunduğu parametrelerde kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarda yüksek derecelerde anlamlılık gösterdiği belirlendi (Tablo-21,  $p < 0.005-0.0001$ ). Asentrik fragman ve exchange figür oranlarının karşılaştırmalarında ise sadece rektum akraba grubu ile kontrol grubunun karşılaştırmasında bir anlamlılık belirlenirken diğer grupların kontrol grubu ile yapılan karşılaştırmalarında anlamlılık belirlenmemiştir (Tablo 21). Daha sonra gruplar kendi aralarında karşılaştırılmış bunların hiçbir parametrede istatistiki bir anlamlılık belirlenmemiştir ( $p > 0.05$ , Tablo-21).



Tablo-21: Kromozom anomalilerinin gruplar arası karşılaştırmaları (P değerleri).

Karşılaştırılan gruplar	Aberasyonlu hücre oranı	Gap/ metafaz	Kırık/ metafaz	As.Fr./ metafaz	Exch.Fig/ metafaz	Top.Anom./ metafaz	Gap+kırık/ metafaz
Kolon Hasta -Kontrol	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P>0.05	P>0.05	P<0.0001	P<0.0001
Rektum Hasta -- Kontrol	P<0.0001	P<0.001	P<0.001	P>0.05	P>0.05	P<0.0001	P<0.005
Kolon akraba - Kontrol	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P>0.05	P>0.05	P<0.0001	P<0.0001
Rektum akraba-Kontrol	P<0.0001	P<0.0001	P<0.0001	P<0.01	P>0.05	P<0.0001	P<0.0001
Kolon hasta -Rektum hasta	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P<0.05
Kolon akraba-Rektum akraba	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Kolon hasta -Kolon akraba	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05
Rektum hasta - Rektum akraba	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05	P>0.05

Çalışmamızda incelediğimiz grupların herbiri kromozom anomalileri açısından karşılaştırıldıktan sonra sigara kullanımının kromozom anomali oranlarını etkileyip etkilemediğini belirleyebilmek için gruplar kendi içlerinde sigara kullanımına göre iki gruba ayrıldı. Her grupta bu alt grupların ortalama değerleri bulundu. Her grupta alt gruplar birbirleri ile karşılaştırıldı (Tablo-22). Ortalama değerleri, sigara içen gruplarda gerek kolon kanserli hastalar ( $0.544\pm 0.357$ ) ve gerekse rektum kanserli hastalarda ( $0.291\pm 0.294$ ) içmeyenlere

(sırasıyla  $0.389\pm0.405$  ve  $0.228\pm0.174$ ) oranla biraz yüksek bulundu. Tüm gruplarda alt gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiki anlamlılık belirlenmedi ( $p>0.05$ ).

Tablo-22: Tüm gruplarımızda sigara içen ve içmeyen alt grupların total kromozom anomali ortalamaları ve istatistiki karşılaştırmaları.

Grup adı	Total kromozom anomali/ metafaz sayısı		İstatistiki karşılaştırma (P değerleri)
	Sigara içen grup (Ortalama±SD)	Sigara içmeyen grup (Ortalama±SD)	
Kolon kanserli hastalar	$0.544\pm0.357$	$0.389\pm0.405$	$P>0.05$
Rektum kanserli hastalar	$0.291\pm0.294$	$0.228\pm0.174$	$P>0.05$
Kolon akraba	$0.315\pm0.261$	$0.409\pm0.314$	$P>0.05$
Rektum akraba	$0.337\pm0.243$	$0.399\pm0.533$	$P>0.05$
Kontrol grubu	$0.069\pm0.076$	$0.057\pm0.064$	$P>0.05$

Hasta ve yakınlarımızın bulunduğu gruplarda alkol alışkanlıklarına göre alt gruplar oluşturulduğunda alkol kullananlarının sayısı istatistiki karşılaştırmaya imkan tanımadığı için yapılamadı.

Gerek hasta ve akrabaların olduğu gruplarda ve gerekse kontrol grubunda normal giemsa ile boyanan preparatlarda yapısal kromozomal anomalilerin değerlendirilmesinden sonra boyası çıkartılarak GTG bantlama işlemine tabii tutulan preparatlarda kromozom defektlerinin lokalizasyonları belirlendi. Tüm gruplarımızdaki vakalarımızda lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları Tablo 23-27'da verildi.

Tablo-23 : Kolon kanserli hastalarda lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları.

- 1.R.K. :1q44, 3x2q21-22, 2q33, 3p14, 2x5p13-14, 4x5q31, 5q13-15, 3x5q21, 2x7p13-14, 4q36, 12q21, 14q24, 2x17p13.
- 2.A.Ö. :5q31
- 3.H.P. :1p21-22,1p32, 1p36, 5q21, 2x1q25, 2x2q31-33, 4x3p14, 3p27, 5q21, 5q31,11q23, 12q21, 12q24, 14q24, 2x16q23, 17q23, 18q21, 18q23, 2x22q12
- 4.O.A. :17p13
- 5.A.D. :1p36, 1q25, 2q21, 5q21, 7p13-14, 7q31-32, 14q24, 14q32, 22q12
- 6.Ö.V. :1q25, 2q31, 3p21, 3q21, 3p14, 3x5p13, 2x5q33, 5q13, 7q22, 2x14q24, 16q22, 17q23, 18q21
- 7.Z.Ç. :1p31, 2x1q31-33, 1q44, 2p24, 2q21, 2q31-33, 2x2q37, 5p15, 2x5q13, 3x5q21, 5x5q31-33
- 8.A.D. :1p21-22, 2x1q21, 2p15-16, 2q21, 6x2q31-33, 2q37, 6x3p14, 3p24, 3q24, 2x4p16, 5q13, 5q33, 9p21-22, 9q32, 11p13-14, 11q13-14, 13q13, 2x14q24, 16q22-23, 17p13, 2x18q12, 18q21
- 9.N.G. :1q25, 1q44, 2p21-22, 2q21, 2x2q31-33, 4x3p14, 3q25-26, 4q12, 5p15, 5q21, 3x5q31
- 10.Z.G.:1p21-22, 1q21, 1q44, 2x2p16, 2x2p24, 4x2q31-33, 12x3p14, 2x3p21, 3q25, 2x2q37, 6q26, 3x14q24, 16q23, 18q12, 2x22q12
- 11.M.A.:14q24
- 12.F.V. :2q31, 2q37, 5q31
- 13.O.G.:1q21, 1q31, 1q44, 2p24, 2q21, 6x3p14, 3p21, 3q27, 5q21-22, 2x5q31, 6q13, 2x12q21, 16p13
- 14.M.K.:1p31, 1q21, 2p16, 3q27, 3p14, 14q24, 2x22q12
- 15.G.D.:3x1p31-32, 3x1q21, 1q25, 1q32, 2x2p15-16, 3x3p24, 2x2q21, 3x2q31-33, 2x2q37, 3x3p14, 7q31-32, 11p14, 12q24-25, 13q13, 14q24, 16p11, 2x18q12, 18q21, 2x22q12
- 16.V.G.:1p36, 2q33, 3p14, 3p21, 5x16q23, 22q12
- 17.M.D.:3p14
- 18.M.İ. :-
- 19.T.G.::-
- 20.M.Ö.:1p21-22, 1p32, 1q21, 1q32, 2x1q44, 3x2q31-33, 2x2q37, 3x3p14, 3q27, 3x5p13-14, 2x5q21-22, 2x5q31-33, 13q13, 3x14q24, 3x16q22-23, 3x17q23, 4x18q21
- 21.N.R. :-
- 22.İ.D. :1p21-22, 2x1p31-33, 1p36, 2x1q44, 2p21-22, 2q31-33, 3p14, 3q21, 5q21-22, 5x5q31-33
- 23.E.H. :1p22, 1p24, 2x1q21, 2x1q25, 3x2q21, 3x2q33, 2q37, 5x3p14, 3q27, 4q12, 5q21, 5q33, 13q13, 14q24, 18q21
- 24.İ.E. :1p31-33, 5q21, 3x5q31
- 25.Ş.D.:1q21, 1q25, 2x5q21-22, 14q24
- 26.U.A.:2x1p21-22, 3x1p31-33, 1p36, 1q21, 3x1q25, 2x1q44, 2p16, 2p24, 2x2q21, 5x2q31-33, 2x2q37, 8x3p14, 3p21, 3p24, 2x5p13-14, 5q13, 8x5q21-22, 6x5q31, 2x7q22, 13q13
- 27.M.A.:1q44, 5q15
- 28.H.T.:3p14, 3q27, 2x5q21-22, 2x5q31-33, 17q23
- 29.S.T.:18q21
- 30.N.D.:1p21, 1p31, 4x1q21, 2x1q25, 2p13, 4x2q31-33, 3x3p14, 3p24, 3q27, 6q26, 11p13-14, 12q24, 2x13q13, 2x13q21, 2x14q24, 16q23, 17q23, 18q12, 18q21
- 31.Z.A.:1q31, 2x1q21, 1q25, 2p16, 2p24, 10x2q31-33, 2q37, 10x3p14, 3p24, 5q13-15, 3x5q21-22, 3x5q31, 10q24, 13q13, 14q24, 16q22-23, 17q21-22, 18q12
- 32.H.Y.:1q44, 3x3p14, 2x5q21-22, 18q12, 22q12

Tablo-24 : Rektum kanserli hastalarda lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları..

- 
- 1.G.L. :2x1p31-32, 1q25, 1q44, 2q31-33, 2x5q21-22, 5q33
  - 2.S.A. :4x1q25, 2x3p14, 3p21, 5q21, 6p22, 7p14, 12q24, 13q13, 15q22, 2x16q22-23, 19q13, 22q12
  - 3.H.P. :2q33, 5q22, 14q24
  - 4.H.Ç. :2x3p14, 5q21, 2x5q31, 13q13, 3x14q24, 20p12
  - 5.N.Ç. :1p36, 2q13, 2q21, 3p14, 5x5q21-22, 2x5q31-33
  - 6.Z.E. :1p22, 1q32, 2q31-33, 14q24
  - 7.M.İ. :1p21-22, 1q21, 2x1q25, 5p14, 5q33
  - 8.Z.Ş. :1q44, 2q37, 3p14
  - 9.A.O. :1p31-32, 1p36, 2q31-33, 2q37, 3p14, 4q35, 16q22-23
  - 10.G.T.:2q31, 5p14, 5q21-22, 14q24, 18q21
  - 11.A.K.:1p22, 2x1q21, 2p24, 5q21-22, 5q33
  - 12.A.B.:2x1p21-22, 2x1q32, 1q44, 5q15, 5q21-22, 14q24
  - 13.G.Ş.:-
  - 14.R.B.:2x1p21-22, 1p36, 1q21, 1q25, 1q32, 1q44, 2p13, 2q21, 2q33, 3p21, 3q21, 5q31, 14q24, 18q21, 2q12
  - 15.H.S.:1p21, 1p31, 1q25, 1q44, 2p13, 2q21, 2x2q31-33, 3q25
  - 16.E.T.:1q21, 1q25, 5q31, 7p13-14, 12q21
  - 17.S.A.:18q21
  - 18.F.C.:4q12, 5q31, 18q12
  - 19.M.S.:1q21
  - 20.G.Y.:2x1q25, 1q32, 2x3p14, 3p25, 2x3q27, 2x6q21, 2x7p14, 7q31, 2x12q24, 17q23, 18q21
  - 21.S.A.:7q21-22, 14q24, 16q22
  - 22.Y.S.:1p31-32, 5q31
  - 23.M.G.:1q31-32,2q21, 14q24
  - 24.H.Ö.:5p13-14, 5q21-22
  - 25.A.A.:1p21,1q21,2q21, 4x3p14
  - 26.Ş.M.:2x2q31, 2x3p14, 4q21, 5p13, 2x5q31, 6q21, 3x17q21, 18q21
  - 27.E.U.:-
  - 28.İ.F.:1q44, 2q21, 2q31, 2x5q31, 14q24
  - 29.R.E.:1p36, 1q21, 2x1q25,1q32,2p24, 3x2q31-33, 2x3p14, 3p21, 3p24, 5q21-22, 5q31, 5q35, 11p13-14, 2x14q24
  - 30.H.K.:2x1p21-22, 3x1q21, 1q44, 3x2p24, 2q31-33, 4x3p14, 3p21, 5q15, 5q21, 11q24, 13q13, 14q24, 16q22-23, 17p13, 2x17q23, 2x18q21, 22q12
  - 31.G.G.:2q37, 5q31, 13q32, 14q32
  - 32.B.T.:1p31-32, 1q25, 2q21, 3x2q31-33, 3p14, 3p21, 3q21, 3q25, 5q31, 7q21, 2x11q23-24, 12q21, 14q24, 2x17q21, 18q21
  - 33.T.S.:2q13,5q21-22
  - 34.N.Y.:2q31-33
  - 35.T.A.:-
  - 36.S.D.:1p31, 1q21, 1q25, 1q31, 2p13, 4x2p24, 2q21, 3x2q31-33, 2q37, 2x3p14, 13q13, 14q24, 18q12, 20p12
-

Tablo-25: Kolon kanserli hastaların yakınlarında lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları.

---

1.H.B. :1p31-33, 2x2p13, 2q21, 3p14, 5q31, 13q21, 14q24, 18q12
2.R.İ. :2q13, 3p14, 4q31, 5q13-15, 3x5q31, 6q13
3.F.İ. :1p31, 1q21, 2x5q31, 2x14q24
4.R.D. :1q32, 2q33
5.M.D. :1p22, 1q25, 2q37
6.İ.D. :1p21, 1p25, 4x1p31-32, 1p36, 2x1q21, 2p21-22, 4x2q31-33, 2q37, 3x3p14, 3x3p21, 2x3q21, 3q27, 5p13, 5q21, 5q31, 5q33, 14q24
7.L.Ş. :2x1p21-22, 1q21, 1q44, 2p24, 2q31-33, 2q37, 3p14, 5q21-22, 5q31, 5q33
8.M.Y. :1p36, 2x1p31, 1q21, 2x1q25, 1q32, 2p16, 2q13, 4x2q31-33, 3p14, 3p21, 3p24
9.E.S. :2x1q21, 3x2q31-33, 4x5q31
10.H.A. :1p21-22, 5q31
11.Y.A. :2p16, 2p24, 2x2q31-33, 2q37, 2x3p14, 5q21-22, 2x5q31
12.F.Y. :1p36, 2x1q25, 2p16, 2p24, 2q21, 5x2q31-33, 3p14, 2x5q31, 12q21, 14q24
13.F.Y. :1p36, 1q25, 3x2p15-16, 2x2p24, 2q21, 2x2q31-33, 2x2q37, 3x3p14, 2x3q21, 5q15, 2x5q31-33, 9p21-22, 11p14-15, 3x13q13, 13q21-22, 2x16q22-23, 18q12
14.A.H. :2x1p31, 1q32, 2p16, 8x2q31-33, 2q37, 2x3p14, 5q15, 5q21, 2x5q31, 10q26
15.M.İ. :1p21-22, 2x1p31-32, 4x1q21, 1q25, 1q44, 2x2p13, 2x2p16, 4x2q31-33, 5x3p14, 4q21, 4q31, 6x5q21, 4x5q31, 5q35
16.M.H. :3x1p21-22, 2x1p31-33, 3x1q25, 1q44, 3x2p16, 2x2p13, 5x2q31-33, 3x2q21, 2q37, 3x3p14, 3q21, 5q15, 2x5q21, 5q31, 12p12, 22q12
17.M.H. :2x1q21, 2x1q25, 2q33, 3p14, 5p13, 2x5q31
18.N.E. :2p24, 3x3p14, 3p21, 4p16
19.Z.D. :1p36, 5x2q31-33, 3p14, 5q21-22
20.F.D. :1p21-22, 2x1p31-32, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2q21, 2x2q31-33, 3p14, 3q21, 5q21, 5q31
21.E.C. :3x1q21, 2p15-16, 2q31-33, 2q37, 5x3p14, 3x3p21, 3x5q21-22, 12q21, 2x18q12, 18q21
22.R.E. :1p31-32, 3p14, 3p21, 4p16, 2x5q21, 2x5q31-33, 11p14-15, 17p13, 18q21
23.Y.Ö. :3p14, 3p24, 5q13, 3q13, 5q34, 13q13, 22q12
24.A.Ş. :1q21, 3p14, 4q12, 22q12
25.H.Ş. :17q23
26.E.Ş. :2q31-33
27.N.T. :-
28.K.G. :1q21, 2p13, 2q33, 3p14, 4q31
29.H.A. :2x3p14, 3p24, 2x3q27, 5p13, 7q21, 11q21, 13q13, 14q24, 17q23
30.Ç.D. :1p21, 1q44, 2q21, 2q33, 3x3p14, 7q22, 17q21, 18q21

---

Tablo-26: Rektum kanserli hastaların yakınlarında lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları.

- 
- 1.E.Y. :1p31, 1q21, 1q25, 1q32, 2x2p15-16, 2q21, 2q31-33, 2q37, 2x3q25, 2x5q15, 14q24
  - 2.L.Ş. :2x1p21-22, 1q21, 1q44, 2p24, 2q31-33, 2q37, 3p14, 5q21-22, 5q31, 5q33
  - 3.İ.D. :1p21-22, 1p31-32, 1p36, 1q21, 2q31-33, 2x2q37, 3p14, 11q23
  - 4.B.Y. :1p21-22, 1q21, 2x1q25, 2q21, 2x2q31-33, 2x2q37, 3p14, 3p21, 2x5q21, 2x7q31-32, 12q21, 2x13q13, 14q24, 16q22-23
  - 5.M.O. :-
  - 6.N.Y. :2x1p21-22, 1q44, 2q31-33, 3p14, 5q21-22
  - 7.Ş.Y. :1q21, 3p24, 2x3q25, 5q31, 6p22, 7p11-13, 7q21-22, 13q21, 2x14q24
  - 8.S.K. :1p31-32, 1q25, 2p21-22, 2q31-33, 3p14, 3q21, 5p13-14, 5q21, 2x5q31-33, 17p13, 2x18q21
  - 9.T.E. :1q21, 3x1q25, 2p15-16, 2q13, 3x2q31-33, 2q37, 6x3p14, 3p21, 3p24, 3q27, 2x5q21, 5q31-33, 12q21, 13q13, 3x14q24, 16q22-23, 18q21
  - 10.E.D. :2x1p21, 1q25, 1q32, 3x2q31-33, 4x3p14, 11p14-15, 14q24
  - 11.M.T. :1q25, 14q24
  - 12.Ş.Ş. :3x1q21, 2x1q44, 2x2p15-16, 3x2p24, 3x2q21, 2x2q31-33, 8x3p14, 3p24, 5p13-14, 3x5q31, 6q21, 7p22, 12q24, 4x13q13, 14q24, 4x16q22-23, 18q12, 18q21, 3x22q12
  - 13.P.K. :2x1q21, 2x2q31-33, 2x3p14, 3q27, 2x13q13, 4x14q24, 2x16q22-23, 2x18q12, 2x22q12
  - 14.R.B. :1p21-22, 1p36, 1q21, 1q25, 5x2p24, 4x2q31-33, 2q37, 2x3p14, 5q15, 5q21-22, 5q31, 7p13-14, 7q21-22, 8q22, 4x13q13, 3x16q22-23, 17p13, 3x17q23, 2x18q21, 22q12
  - 15.A.D. :3p14
  - 16.V.D. :2q33, 3p14, 5q21
  - 17.Ü.Ş. :2p21-22, 2q33, 11q14, 13q22, 15q26
  - 18.R.Ö. :2p24, 2q33, 2x5q21, 7p21-22, 7q31, 9q32, 11q14, 12q21
  - 19.C.K. :1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2q37, 3p14, 5q21, 3x5q31-33, 11q24-25, 14q24, 2x18q21
  - 20.B.E. :1p21-22, 3x1p31-32, 1q25, 3x2p15-16, 3x2q31-33, 2q37, 6x3p14, 2x5q21, 5q31, 7q31-32, 7q37, 2x14q24, 16q22, 18q12, 2x18q21, 20p12
  - 21.A.T. :2p24, 14q24, 17q23, 22q12
  - 22.A.Ö. :2q37, 3p14
  - 23.T.Ç. :-
  - 24.G.K. :1q21, 5q15, 6q25
  - 25.D.A. :1q44, 6q13, 13q21, 14q24, 16q22-23
  - 26.B.D. :1p21-22, 12q12, 14q24
  - 27.A.O. :1p36, 3p14, 5q21, 18q21
  - 28.N.O. :5q21, 2x11q13-14, 11q23, 2x18q12
  - 29.F.B. :2x3p14, 14q24, 17q21, 20p12
  - 30.H.K. :1p31, 1p36, 3x1q21, 2x2p24, 5x2q21, 4x2q31-33, 9x3p14, 3x3q27, 2x5q21, 5q33, 6q21, 11p15, 11q14, 11q13, 11q21, 12q12, 4x12q21, 12q24, 5x13q13, 2x13q31-32, 3x14q24, 15q13-14, 4x16q22-23, 18q12, 2x18q21, 7x22q12
-

Tablo-27: Kontrol grubunda lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları

---

1.E.Ş. :	1p31-32, 2x2q21-22, 4q31, 5q13, 11q12
2.H.T. :-	
3.G.T. :-	
4.O.Ö. :	5q31, 14q24, 16q22-23
5.S.Ö. :	5q31
6.M.G. :-	
7.Ç.Ç. :	2q21, 2q33, 5q21
8.H.D. :	2q21-22
9.Ş.G. :-	
10.N.A. :-	
11.E.M. :-	
12.İ.U. :-	
13.N.Ş. :	3p14, 5q31
14.F.K. :	1q32
15.S.K. :-	
16.Ş.Ö. :	1q44, 3p14, 3p24, 5q31
17.S.G. :	2p24, 3p14
18.N.A. :	2x1p21-22, 1p31, 2x3p14, 13q13, 2x16q22-23, 20p12
19.M.S. :	1p21-22, 1p31-33, 1p36, 1q21, 3p14, 5q33
20.Z.Ç. :	2p24
21.C.Ç. :-	
22.H.A. :	3q27
23.N.E. :-	
24.A.G. :	2q37, 5q15, 5q21
25.U.Ş. :-	
26.E.T. :-	
27.A.S. :	1p31-33, 1q21, 1q31-33, 2x2q21, 15q22, 16q23
28.B.Y. :	1q31-33, 5q15, 22q12
29.M.T. :	2q37, 13q13
30.Ş.D. :	1q21, 2p24, 3p14, 14q24, 22q12

---

Tüm gruplarımızın kromozomal aberasyonları ve bu aberasyonların lokalizasyonları saptandıktan sonra her grupta 1 kromozom bant bölgesinin kaç kişide ve toplam olarak kaç tane görüldüğü belirlendi (Tablo-28).

Tablo-28: Tüm gruplarımızda lokalizasyonu belirlenen kırk noktalarının gözlenen kişi ve nokta sayıları.

Lokalizasyonu belirlenen kırk noktaları	Kolon kanserli hastalar		Rektum kanserli hastalar		Kolon akraba grubu		Rektum akraba grubu		Kontrol grubu	
	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı
1p36	5	5	4	4	5	5	4	4	1	1
1p31	10	15	6	7	10	18	5	7	4	4
1p21	8	9	8	11	8	11	8	11	1	1
1q21	12	24	9	12	11	19	12	17	4	5
1q25	10	15	10	16	8	13	9	12	-	-
1q31	4	5	6	7	2	2	2	2	3	3
1q44	10	13	7	7	5	5	5	6	1	1
2p24	5	8	4	8	6	7	7	14	3	3
2p21	2	2	1	1	1	1	-	-	-	-
2p16	6	8	-	-	8	13	5	9	-	-
2p13	1	1	2	2	4	7	-	-	-	-
2q13	-	-	3	3	2	2	1	1	-	-
2q21	9	15	8	8	6	8	5	11	3	4
2q33	16	48	15	23	18	51	16	29	1	1
2q37	9	14	4	4	8	9	9	11	2	2
3p24	5	5	2	2	3	3	3	3	1	1
3p21	5	6	5	5	5	9	2	2	-	-
3p14	19	74	12	24	22	43	18	49	6	7
3q21	2	2	2	2	5	7	1	1	-	-
3q25	3	3	2	2	-	-	2	4	-	-
3q27	6	6	1	2	2	3	3	5	1	1
4p16	1	2	-	-	3	3	-	-	-	-
4q12	2	2	1	1	1	1	-	-	-	-
4q21	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
4q31	-	-	1	1	3	3	-	-	1	1
5p13	6	10	4	4	3	3	2	2	-	-
5q13	7	8	2	2	4	4	3	4	3	3
5q21	15	32	12	17	10	19	13	18	2	2
5q31	16	42	14	18	17	34	9	15	5	5
5q35	-	-	1	1	1	1	-	-	-	-
6p22	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
6q13	1	1	-	-	1	1	1	1	-	-
6q21	-	-	2	3	-	-	3	3	-	-
6q25	2	2	-	-	-	-	1	1	-	-
7p22	-	-	-	-	-	-	2	2	-	-
7p13	2	3	3	4	-	-	2	2	-	-
7q22	2	3	2	2	2	2	2	2	-	-
7q31	2	2	1	1	-	-	3	4	-	-
7q36	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
8q22	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-
9p21	1	1	-	-	1	1	-	-	-	-
9q32	1	1	-	-	-	-	1	1	-	-
10q24	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
10q26	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
11p13	2	2	1	1	2	2	2	2	-	-
11q13	1	1	-	-	-	-	4	5	-	-
11q23	1	1	2	3	1	1	4	4	1	1
12p12	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-
12q21	3	4	2	2	2	2	5	9	-	-
12q24	3	3	2	3	-	-	2	2	-	-
13q13	7	8	4	4	4	6	6	18	2	2



Tablo-28 :devam

Lokalizasyonu belirlenen kırık noktaları	Kolon kanserli hastalar		Rektum kanserli hastalar		Kolon akraba grubu		Rektum akraba grubu		Kontrol grubu	
	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı
13q32	-	-	1	1	-	-	2	3	-	-
14q24	14	21	14	17	5	6	15	22	2	2
14q32	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
15q22	-	-	1	2	-	-	2	3	1	1
16p12	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-
16q23	8	15	4	5	1	2	8	17	3	4
17p13	3	4	1	1	1	1	2	2	-	-
17q21	1	1	2	5	1	1	1	1	-	-
17q23	5	7	2	3	2	2	2	4	-	-
18q12	6	8	3	4	3	4	5	7	-	-
18q21	8	11	6	6	3	3	8	13	-	-
18q23	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-
19q13	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-
20p12	-	-	2	2	-	-	2	2	1	1
22q12	7	11	3	3	3	3	5	14	2	2

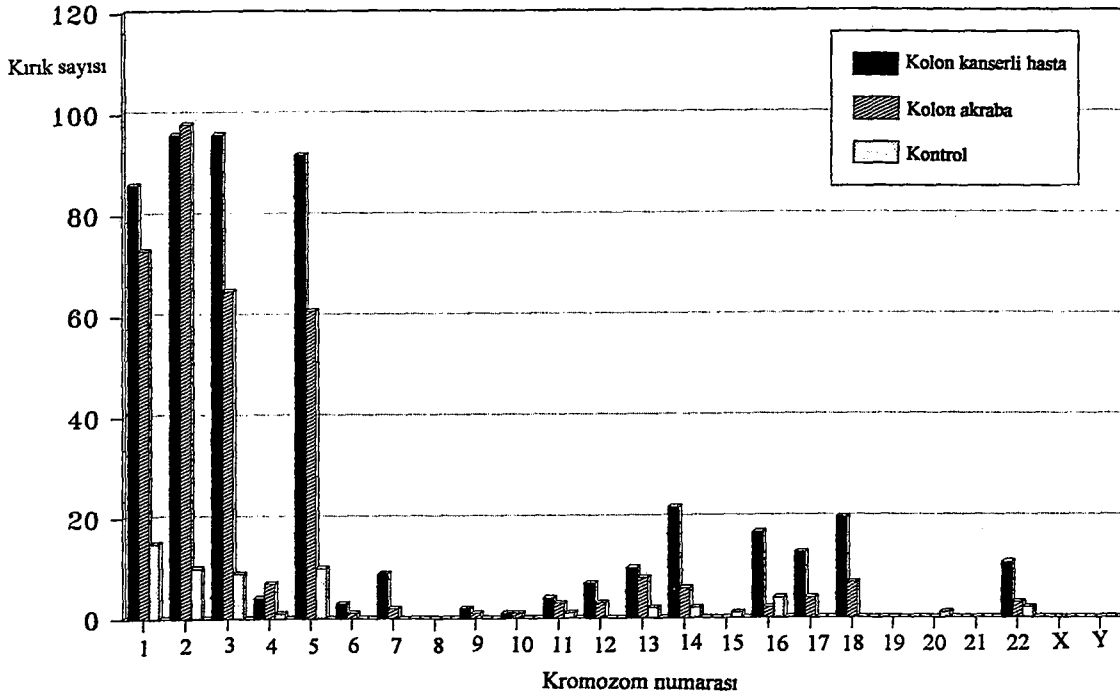
Çalışmamızda incelediğimiz tüm gruplarımıza ait kırık noktalarının kromozomlar üzerindeki dağılımları Tablo 29'da verildi.

**Tablo-29: Çalışmamızda incelediğimiz hasta ve yakınlarımızın bulunduğu gruplarda ve kontrol grubunda kırık noktalarının kromozomlar üzerinde yoğunlaşmaları.**

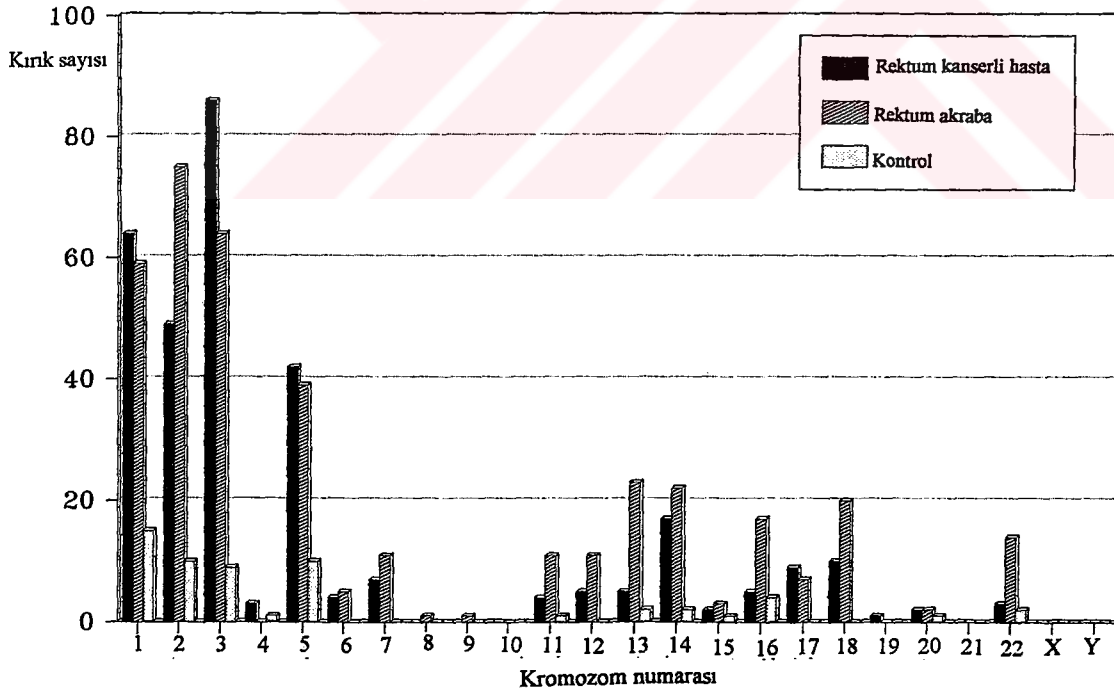
Kırık noktalarının sayıları					
Kromozom no	Kolon kanserli hastalar	Rektum kanserli hastalar	Kolon akraba	Rektum akraba	Kontrol
1	86	64	73	59	15
2	96	49	98	75	10
3	96	86	65	64	9
4	4	3	7	0	1
5	92	42	61	39	10
6	3	4	1	5	0
7	9	7	2	11	0
8	0	0	0	1	0
9	2	0	1	1	0
10	1	0	1	0	0
11	4	4	3	11	1
12	7	5	3	11	0
13	10	5	8	23	2
14	22	17	6	22	2
15	0	2	0	3	1
16	17	5	2	17	4
17	13	9	4	7	0
18	20	10	7	20	0
19	0	1	0	0	0
20	0	2	0	2	1
21	0	0	0	0	0
22	11	3	3	14	2
X	0	0	0	0	0
Y	0	0	0	0	0

Kolon kanserli hastalar ve yakınlarında kırık noktaları en yoğun şekilde 1, 2, 3 ve 5. kromozomlar üzerinde toplanırken daha düşük yoğunluklarla 14, 16, 17 ve 18. kromozomlar üzerinde toplandığı belirlendi (Tablo-29, Şekil-21).

Rektum kanserli hastalar ve yakınlarında kırık noktaları en yoğun şekilde 1, 2, 3 ve 5. kromozomlar üzerinde toplanırken daha düşük yoğunluklarla 13,14, 16 ve 18. kromozomlar üzerinde toplandığı belirlendi (Tablo-29, Şekil-22).



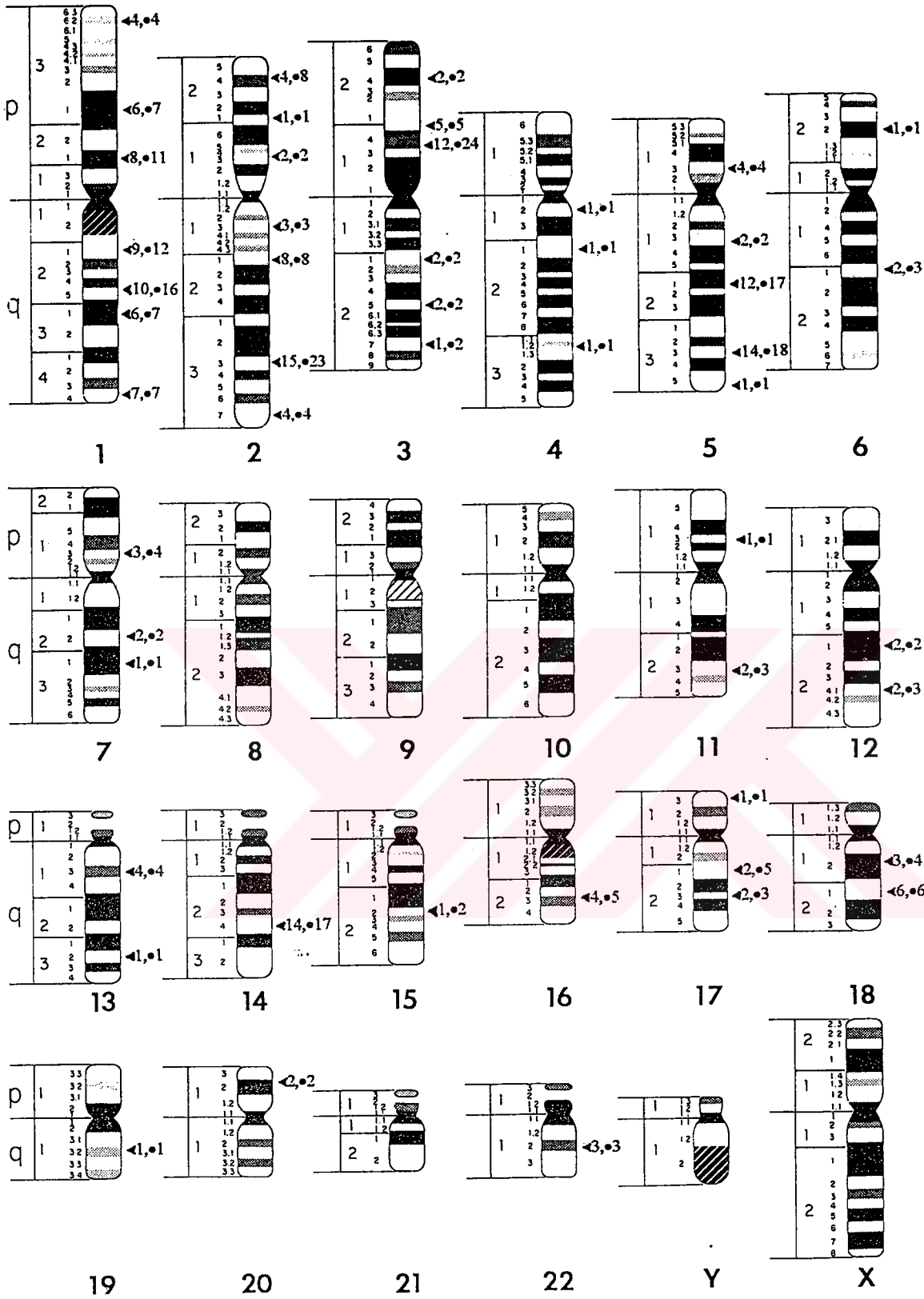
Şekil-21: Kolon kanserli hastalar, akrabaları ve kontrol grubunda kırık noktaların kromozomlar üzerindeki dağılımları.



Şekil-22: Rektum kanserli hastalar, akrabaları ve kontrol grubunda kırık noktaların kromozomlar üzerindeki dağılımları.

Kanserli hastalarımızda ve akrabaların olduğu gruplarda her bir bant bölgesinde belirlenen kırık noktalarının kaç kişide ve kaç tane görüldüğü Şekil-23-26'da verildi.

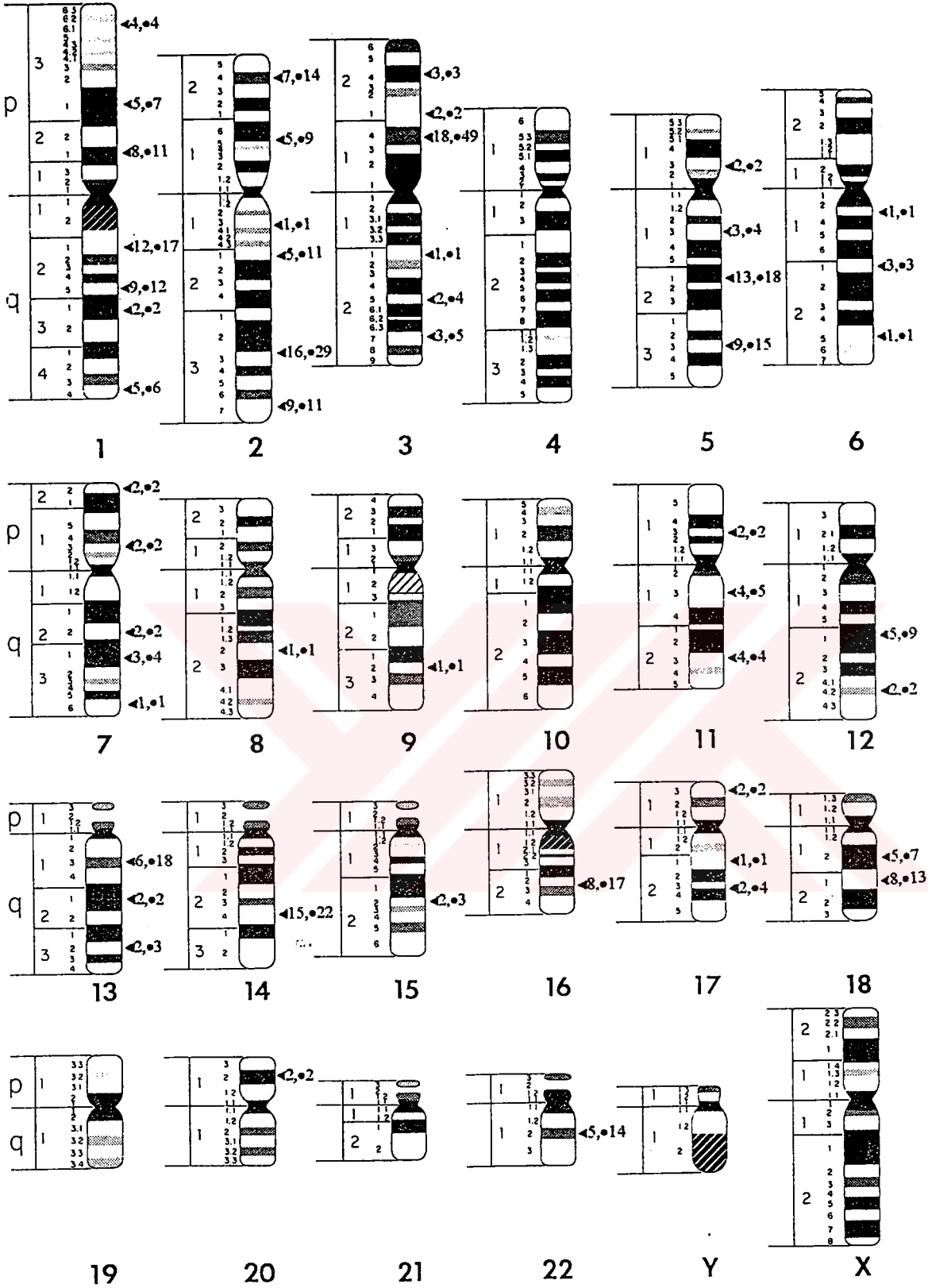




Şekil-24: Rektum kanserli hastalarımızda her bir bant bölgesinde belirlenen kırık noktalarının

kaç kişide (◀) ve kaç tane (•) görüldüğünün kromozom şekilleri üzerinde gösterilmesi.





Şekil-26: Rektum akrafa grubumuzda her bir bant bölgesinde belirlenen kırk noktalarının kaç kişide (◀) ve kaç tane (•) görüldüğünün kromozom şekilleri üzerinde gösterilmesi.

Çalışmamızda incelediğimiz hasta ve akraba gruplarında her grupta en az 4 kişide görülen ve kolon ile kolon akraba grubunda ortak olan kırık noktaları ile rektum ve rektum akraba gruplarında ortak olan kırık noktaları frajil bölge olarak kabul edildi. Bu kritere göre kolon ve kolon akraba gruplarında 1p36, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2p16, 2q21, 2q33, 2q37, 3p21, 3p14, 5q15, 5q21, 5q31, 13q13 ve 14q24 'den oluşan 18 frajil bölge belirlendi (Tablo-30 ve 32). Rektum ve rektum akraba gruplarında ise 1p36, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2q21, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31, 13q13,, 14q24, 16q23 ve 18q21'den oluşan 17 frajil bölge saptandı (Tablo-31 ve 33).





Tablo-30: Kolon kanserli hastalarda belirlenen frajil bölge oranları.

No	İsim	1p36	1p31	1p21	1q21	1q25	1q44	2p24	2p16	2q21	2q33	2q37	3p21	3p14	5q15	5q21	5q31	13q13	14q24	Total
1	RK	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.06	0.02	0	0	0.02	0.02	0.06	0.08	0	0.02	0.30
2	AÖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02
3	HP	0.02	0.02	0.02	0.10	0.04	0	0	0	0	0.06	0	0	0.08	0	0.02	0.02	0	0.02	0.40
4	OA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	AD	0.02	0	0	0	0.02	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0.10
6	ÖV	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0.02	0	0.04	0	0.04	0.18
7	ZÇ	0	0.02	0	0	0	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0.04	0	0	0.04	0.06	0.10	0	0	0.34
8	AD	0	0	0.02	0.04	0	0	0	0.02	0.02	0.12	0.02	0	0.12	0.02	0	0.02	0.02	0.04	0.46
9	NG	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0.02	0.04	0	0	0.08	0	0.02	0.06	0	0	0.26
10	ZG	0	0	0.02	0.02	0	0.02	0.04	0.04	0	0.08	0.04	0.04	0.24	0	0	0	0	0.06	0.60
11	MA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02
12	FV	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0	0.06
13	OG	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0.12	0	0.02	0.04	0	0	0.28
14	MK	0	0.02	0	0.02	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.02	0.10
15	GD	0	0.06	0	0.06	0.02	0	0.06	0.04	0.04	0.06	0.04	0	0.06	0	0	0	0.02	0.02	0.48
16	VD	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0.08
17	MD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02
18	Mİ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	TG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	MÖ	0	0.02	0.02	0.02	0	0.04	0	0	0	0.06	0.04	0	0.06	0	0.04	0.04	0.02	0.06	0.42
21	NR	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	İD	0.02	0.04	0.02	0	0	0.04	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0.02	0.10	0	0	0.28
23	EH	0	0	0.02	0.04	0.04	0	0	0	0.06	0.06	0.02	0	0.10	0	0.02	0.02	0.02	0.02	0.42
24	İE	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.06	0	0	0.10
25	ŞD	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0.02	0.10
26	UA	0.02	0.06	0.04	0.02	0.06	0.04	0.02	0.02	0.04	0.10	0.04	0.02	0.16	0.02	0.16	0.12	0.02	0	0.96
27	MA	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.04
28	HT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.04	0.04	0	0	0.10
29	ST	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	ND	0	0.02	0.02	0.08	0.04	0	0	0	0	0.08	0	0	0.06	0	0	0	0.04	0.04	0.38
31	ZA	0	0.02	0	0.04	0.02	0	0	0.02	0	0.20	0.02	0	0.20	0.02	0.06	0.06	0.02	0.02	0.70
32	HY	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.06	0	0.04	0	0	0	0.12

Tablo-31: Rektum kanserli hastalarda belirlenen frajil bölge oranları.

No	İsim	1p36	1p31	1p21	1q21	1q25	1q44	2p24	2q21	2q33	2q37	3p14	5q21	5q31	13q13	14q24	16q23	18q21	Total
1	GD	0	0.04	0	0	0.02	0.02	0	0	0.02	0	0	0.04	0.02	0	0	0	0	0.16
2	SA	0	0	0	0	0.08	0	0	0	0	0	0.04	0.02	0	0.02	0	0.04	0	0.20
3	HP	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.06
4	HÇ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0.02	0.04	0.02	0.06	0	0	0.18
5	NÇ	0.02	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0.10	0.04	0	0	0	0	0.20
6	ZA	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.06
7	Mİ	0	0	0.02	0.02	0.04	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.10
8	ZŞ	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0	0.06
9	AO	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0.12
10	GT	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0.02	0.08
11	AK	0	0	0.02	0.04	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0.14
12	AB	0	0	0.04	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.08
13	GÇ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	RB	0.02	0	0.04	0.02	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0	0.02	0	0.02	0.22
15	HS	0	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0	0.02	0.04	0	0	0	0	0	0	0	0	0.14
16	ET	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.06
17	SA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02
18	FC	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02
19	MS	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02
20	GY	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0.02	0	0.04	0	0	0	0	0	0.02	0.12
21	SA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0.04
22	SY	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.04
23	MG	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.04
24	HÖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02
25	AA	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0	0	0.08	0.02	0	0	0	0	0	0.16
26	ŞM	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0.04	0	0.04	0	0	0	0.02	0.14
27	EU	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	İF	0	0	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0.02	0.04	0	0.02	0	0	0.14
29	RE	0.02	0	0	0.02	0.04	0	0.02	0	0.06	0	0.04	0	0.02	0	0.04	0	0	0.26
30	HK	0	0	0.04	0.06	0	0.02	0.06	0	0.02	0	0.08	0	0	0.02	0.02	0.02	0	0.34
31	GG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0.02	0	0	0.06
32	BT	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.02	0.06	0	0.02	0	0.02	0	0.02	0	0.02	0.20
33	TS	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	NY	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02
35	TA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	SD	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0.08	0.02	0.06	0.02	0.04	0	0	0.02	0.02	0	0	0.32

Tablo-32 : Kolon kanserli hastaların yakınlarında belirlenen frajil bölge oranları.

No	İsim	1p36	1p31	1p21	1q21	1q25	1q44	2p24	2p16	2q21	2q33	2q37	3p21	3p14	5q13	5q21	5q31	13q13	14q24	Total
1	HB	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0.02	0.10
2	RI	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0.06	0	0	0.10
3	FI	0	0.02	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0.04	0.12
4	RD	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04
5	MD	0.02	0	0.02	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0.08
6	ID	0.02	0.08	0.02	0.04	0	0	0	0	0	0.08	0.02	0.06	0.06	0	0.02	0.04	0	0.02	0.48
7	LŞ	0.04	0	0.04	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0.02	0.02	0	0.02	0	0.02	0.04	0	0	0.26
8	MY	0	0.04	0	0.02	0.04	0	0	0.02	0	0.08	0	0.02	0.02	0	0	0	0.02	0	0.26
9	ES	0	0	0	0.04	0	0	0	0	0	0.06	0	0	0	0	0	0.08	0	0	0.18
10	HA	0.02	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.06
11	YA	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0.04	0.02	0	0.04	0	0.02	0.04	0	0	0.20
12	FY	0	0	0	0	0.04	0	0.02	0.02	0.02	0.10	0	0	0.02	0	0	0.04	0	0.02	0.26
13	FY	0	0	0	0	0.02	0	0.04	0.06	0.02	0.04	0.04	0	0.06	0.02	0	0.04	0.06	0	0.40
14	AH	0	0.04	0	0	0	0	0	0.02	0	0.16	0.02	0	0.04	0.02	0.02	0.04	0	0	0.36
15	MI	0.02	0.04	0.02	0.08	0.02	0.02	0	0.04	0	0.08	0	0	0.10	0	0.12	0.08	0	0	0.62
16	MH	0.06	0.04	0.06	0	0.06	0.02	0	0.06	0.06	0.10	0.02	0	0.06	0.02	0.04	0.02	0	0	0.62
17	MH	0	0	0	0.04	0.04	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.04	0	0	0.16
18	NE	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.02	0.06	0	0	0	0	0	0.10
19	ZD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.10	0	0	0.02	0	0.02	0	0	0	0.14
20	FD	0.02	0.04	0.02	0.02	0.02	0.02	0.02	0	0.02	0.04	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0.28
21	EC	0	0	0	0.06	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0.06	0.10	0	0.06	0	0	0	0.34
22	RA	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0.04	0.04	0	0	0.14
23	YÖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0.02	0	0.06
24	AŞ	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.04
25	HŞ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	EŞ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02
27	NT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	KG	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.06
29	HA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0.02	0.02	0.08
30	ÇD	0.02	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.02	0.02	0	0	0.06	0	0	0	0	0	0.16

**Tablo-33: Rektum kanserli hastaların yakınlarında belirlenen frajil bölge oranları.**

No	İsim	1p36	1p31	1p21	1q21	1q25	1q44	2p24	2q21	2q33	2q37	3p14	5q21	5q31	13q13	14q24	16q23	18q21	Total
1	EY	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0.02	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0	0.14
2	LŞ	0	0	0.04	0.02	0	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0.02	0.02	0.04	0	0	0	0	0.22
3	ID	0.02	0.02	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0.04	0.02	0	0	0	0	0	0	0.16
4	BY	0	0	0.02	0.02	0.04	0	0	0.02	0.04	0.04	0.02	0.04	0	0.04	0.02	0.02	0	0.32
5	MO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	NY	0	0	0.04	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0.12
7	ŞY	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.04	0	0	0.08
8	SK	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0.02	0.02	0	0.02	0.02	0.04	0	0	0	0.04	0.20
9	TE	0	0	0	0.02	0.06	0	0	0	0.06	0.02	0.12	0.04	0.02	0.02	0.06	0.02	0.02	0.46
10	ED	0	0	0.04	0	0.02	0	0	0	0.06	0	0.08	0	0	0	0.02	0	0	0.22
11	MT	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.04
12	ŞŞ	0	0	0	0.06	0	0.04	0.06	0.06	0.04	0	0.16	0	0.06	0.08	0.02	0.08	0.02	0.68
13	PK	0	0	0	0.04	0	0	0	0	0.04	0	0.04	0	0	0.04	0.04	0.04	0	0.24
14	RB	0.02	0	0.02	0.02	0.02	0	0.10	0	0.08	0.02	0.04	0.02	0.02	0.08	0	0.06	0.04	0.54
15	AD	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.02
16	VD	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0.06
17	ÜŞ	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02
18	RÖ	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.02	0	0	0.04	0	0	0	0	0	0.08
19	CK	0	0	0	0.02	0.02	0.02	0.02	0	0	0.02	0.02	0.02	0.06	0	0.02	0	0.04	0.26
20	BE	0	0.06	0.02	0	0.02	0	0	0	0.06	0.02	0.12	0.04	0.02	0	0.04	0.02	0.04	0.46
21	AT	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.04
22	AÖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0	0.04
23	TÇ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	GK	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02
25	DA	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0.06
26	BD	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.04
27	AO	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0.08
28	NO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02
29	FB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0.02	0	0	0.06
30	HK	0.02	0.02	0	0.06	0	0	0.04	0.10	0.08	0	0.18	0.04	0.02	0.10	0.06	0.08	0.04	0.84

Çalışmamızda belirlenen frajil bölgelerde kontrol grubumuzun ortalama değerleri Tablo-34’de verildi.

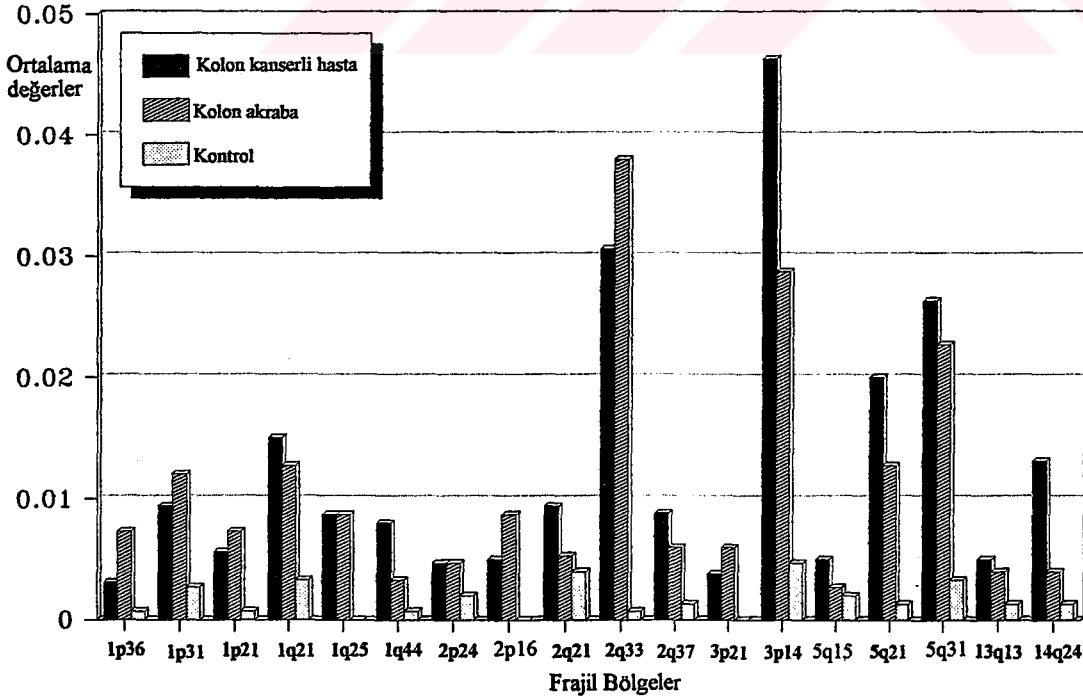
Tablo-34 :Çalışmamızda belirlenen frajil bölgelerin kontrol grubumuzdaki oranları.

No	İsim	1p36	1p31	1p21	1q21	1q25	1q44	2p24	2p16	2q21	2q33	2q37	3p21	3p14	5q15	5q21	5q31	13q13	14q24	16q23	18q21	Total	
1	EŞ	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.06	
2	HT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
3	GT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
4	OÖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.02	0.02	0	0.06	
5	SÖ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.02	
6	MG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
7	ÇÇ	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.06	
8	HD	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	
9	ŞG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
10	NA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0.04	
11	EM	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
12	IÜ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
13	NŞ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0	0	0.04	
14	FK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
15	SK	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
16	ŞÖ	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0	0	0.06	
17	SG	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0.04	
18	NA	0	0	0	0.04	0	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0.02	0	0	0	0.10	
19	MS	0.02	0.02	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0	0	0.12	
20	ZÇ	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	
21	CÇ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
22	HA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
23	NE	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
24	AG	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0.02	0	0	0	0	0	0.06	
25	UŞ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
26	ET	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
27	AS	0	0.02	0	0.02	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0.10
28	BY	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0	0.04	
29	MT	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0.04	
30	ŞD	0	0	0	0.02	0	0	0.02	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0	0	0.02	0	0	0.08	

Kolon kanserli hastalar ve kolon akraba gruplarında belirlenen frajil bölge oranlarının ortalama değerleri Tablo-35’de verildi. Tablo-35’ de ve Şekil-27’de de görüldüğü gibi 2q33, 3p14, 5q21 ve 5q31 frajil bölgeleri hem kolon kanserli hastaların hemde akrabaların olduğu grupta tüm frajil bölgeler içerisinde en yüksek ortalamalara sahiptir.

Tablo-35: Kolon kanserli hastalar, onların yakınları ve kontrol grubunda belirlenen frajil bölge ortalamaları ve SD değerleri.

Frajil bölgeler	Kolon Kanserli Hasta (Ortalama $\pm$ SD)	Kolon akraba (Ortalama $\pm$ SD)	Kontrol (Ortalama $\pm$ SD)
1p36	0.0031 $\pm$ 0.0074	0.0073 $\pm$ 0.0144	0.0007 $\pm$ 0.0037
1p31	0.0094 $\pm$ 0.0168	0.0120 $\pm$ 0.0201	0.0027 $\pm$ 0.0070
1p21	0.0056 $\pm$ 0.0105	0.0073 $\pm$ 0.0144	0.0007 $\pm$ 0.0037
1q21	0.0150 $\pm$ 0.0254	0.0127 $\pm$ 0.0207	0.0033 $\pm$ 0.0092
1q25	0.0094 $\pm$ 0.0160	0.0087 $\pm$ 0.0163	0.0 $\pm$ 0.0
1q44	0.0081 $\pm$ 0.0133	0.0033 $\pm$ 0.0076	0.0007 $\pm$ 0.0037
2p24	0.0050 $\pm$ 0.0134	0.0047 $\pm$ 0.0101	0.0020 $\pm$ 0.0061
2p16	0.0050 $\pm$ 0.0113	0.0087 $\pm$ 0.0172	0 $\pm$ 0
2q21	0.0094 $\pm$ 0.0176	0.0053 $\pm$ 0.0128	0.0040 $\pm$ 0.0110
2q33	0.0306 $\pm$ 0.0460	0.0380 $\pm$ 0.0421	0.0007 $\pm$ 0.0037
2q37	0.0088 $\pm$ 0.0152	0.0060 $\pm$ 0.0107	0.0013 $\pm$ 0.0051
3p21	0.0038 $\pm$ 0.0094	0.0060 $\pm$ 0.0159	0.0 $\pm$ 0.0
3p14	0.0463 $\pm$ 0.0631	0.0287 $\pm$ 0.0281	0.0047 $\pm$ 0.0101
5q15	0.0050 $\pm$ 0.0101	0.0027 $\pm$ 0.0069	0.0020 $\pm$ 0.0061
5q21	0.0200 $\pm$ 0.0325	0.0127 $\pm$ 0.0254	0.0013 $\pm$ 0.0051
5q31	0.0263 $\pm$ 0.0350	0.0227 $\pm$ 0.0245	0.0033 $\pm$ 0.0076
13q13	0.0050 $\pm$ 0.0101	0.0040 $\pm$ 0.0122	0.0013 $\pm$ 0.0051
14q24	0.0131 $\pm$ 0.0180	0.0040 $\pm$ 0.0097	0.0013 $\pm$ 0.0051
Total	0.2288 $\pm$ 0.2366	0.1907 $\pm$ 0.1691	0.0320 $\pm$ 0.0359



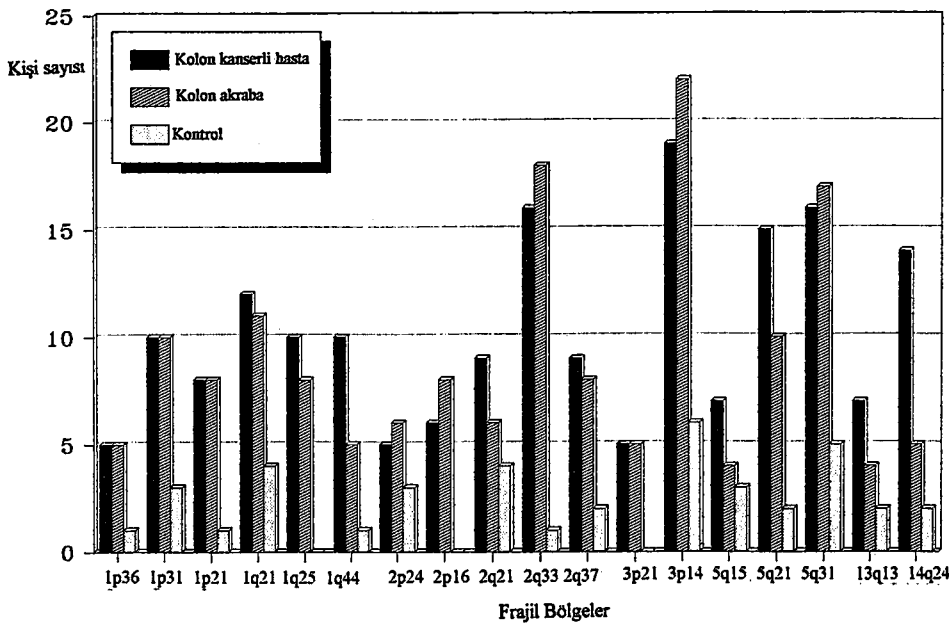
Şekil-27: Kolon kanserli hastalar ve kolon akraba grubunda belirlenen frajil bölge ortalamaları ve kontrol grubunda bu bölgelerin ortalama değerlerinden yararlanılarak çizilen grafik.

Kolon kanserli hastalarımız ve akrabalarında belirlenen frajil bölgelerin kontrol grubu ile ve kendi aralarında karşılaştırılmaları Tablo-36'da verildi.

Tablo-36: Kolon kanserli hastalar ve yakınlarında belirlenen frajil bölge oranlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Frajil bölgeler	Karşılaştırılan kriterler (P değerleri)		
	Kolon hasta ve Kontrol	Kolon akraba ve Kontrol	Kolon Hasta ve Kolon akraba
1p36	P>0.05	P<0.05	P>0.05
1p31	P>0.05	P<0.05	P>0.05
1p21	P<0.05	P<0.05	P>0.05
1q21	P<0.05	P<0.05	P>0.05
1q25	P<0.005	P<0.01	P>0.05
1q44	P<0.005	P>0.05	P>0.05
2p24	P>0.05	P>0.05	P>0.05
2p16	P<0.05	P<0.01	P>0.05
2q21	P>0.05	P>0.05	P>0.05
2q33	P<0.0001	P<0.0001	P>0.05
2q37	P<0.05	P<0.05	P>0.05
3p21	P>0.05	P>0.05	P>0.05
3p14	P<0.0005	P<0.0001	P>0.05
5q15	P>0.05	P>0.05	P>0.05
5q21	P<0.0005	P<0.01	P>0.05
5q31	P<0.005	P<0.0005	P>0.05
13q13	P>0.05	P>0.05	P>0.05
14q24	P<0.001	P>0.05	P<0.05
Total	P<0.0001	P<0.0001	P>0.05

Kolon kanserli hastalarımızda ve yakınlarında belirlenen frajil bölgelerin eksprese oldukları kişi sayılarından yararlanarak çizilen grafik Şekil-28'de verildi.



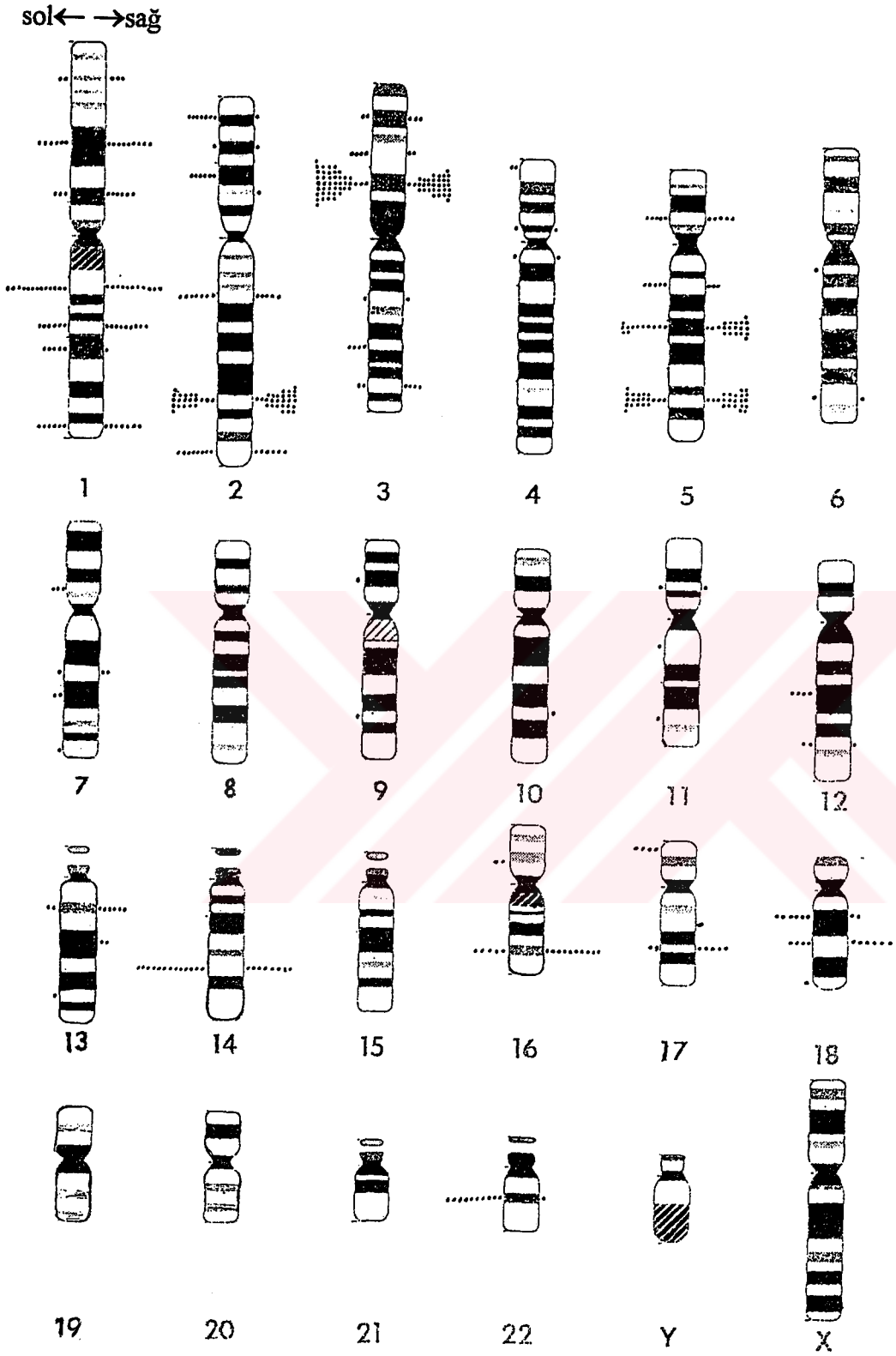
Şekil-28: Kolon kanserli hastalarımız ve yakınlarında belirlenen frajil bölgelerin eksprese olduğu kişi sayılarından yararlanılarak çizilen grafik.

Kromozom anomali oranlarını değerlendirirken kolon kanserli hastalarımızı tümör yerleşimi sol ve sağda olmasına göre iki gruba ayırarak kromozom anomali oranlarını karşılaştırmıştık. Frajl bölgeleri incelerkende kolonu sol ve sağ yerleşimine göre ayırarak kromozom kırık noktalarının ne şekilde lokalize olduklarını inceledik. Kırık noktalarının kaç kişide ve kaç tane görüldüğü Tablo-37'de verildi. Bu kırık noktalarının kromozomlar üzerindeki dağılımlarını daha iyi gözlemliyebilmek amacı ile Şekil-29 hazırlandı.

Tablo-37 : Sol kolon kanserli hastalar ve sağ kolon kanserli hastalarda lokalizasyonu belirlenen kırık noktalarının kaç kişide ve kaç tane görüldüğünün gösterilmesi.

Lokalizasyon belirlenen kırık noktaları	Sol kolon Ca		Sağ kolon Ca		Lokalizasyon belirlenen kırık noktaları	Sol kolon Ca		Sol kolon Ca	
	Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı		Kişi sayısı	Nokta sayısı	Kişi sayısı	Nokta sayısı
1p36	2	2	3	3	7p22	-	-	-	-
1p31	4	6	6	9	7p13	2	3	-	-
1p21	3	3	5	6	7q22	1	1	1	2
1q21	6	13	6	11	7q31	2	2	-	-
1q25	5	6	5	9	7q36	1	1	-	-
1q31	4	5	1	1	8q22	-	-	-	-
1q44	6	6	4	7	9p21	1	1	-	-
2p24	4	7	1	1	9q32	1	1	-	-
2p21	1	1	1	1	10q24	-	-	1	1
2p15	4	6	-	-	10q26	-	-	-	-
2p13	-	-	1	1	11p13	1	1	1	1
2q13	-	-	-	-	11q13	1	1	-	-
2q21	6	7	2	5	11q23	1	1	-	-
2q33	8	20	7	27	12p12	-	-	-	-
2q37	5	8	4	6	12q21	3	4	-	-
3p24	2	2	3	3	12q24	2	2	1	1
3p21	3	4	2	2	13q13	2	2	5	6
3p14	10	41	9	33	13q21	-	-	1	2
3q21	1	1	1	1	13q32	-	-	-	-
3q25	3	3	-	-	14q24	9	13	5	8
3q27	2	2	4	4	14q32	1	1	-	-
4p16	1	2	-	-	15q22	-	-	-	-
4q12	1	1	1	1	16p12	2	2	-	-
4q21	-	-	-	-	16q23	4	5	4	10
4q31	-	-	-	-	17p13	3	4	-	-
5p13	4	5	2	5	17q21	-	-	1	1
5q13	4	5	3	3	17q23	2	2	3	5
5q21	7	12	8	20	18q12	4	6	2	2
5q33	9	20	7	22	18q21	4	4	4	7
5q35	-	-	-	-	18q23	1	1	-	-
6p22	-	-	-	-	19q13	-	-	-	-
6q13	1	1	-	-	20p12	-	-	-	-
6q21	-	-	-	-	22q12	6	10	1	1
6q25	1	1	1	1					



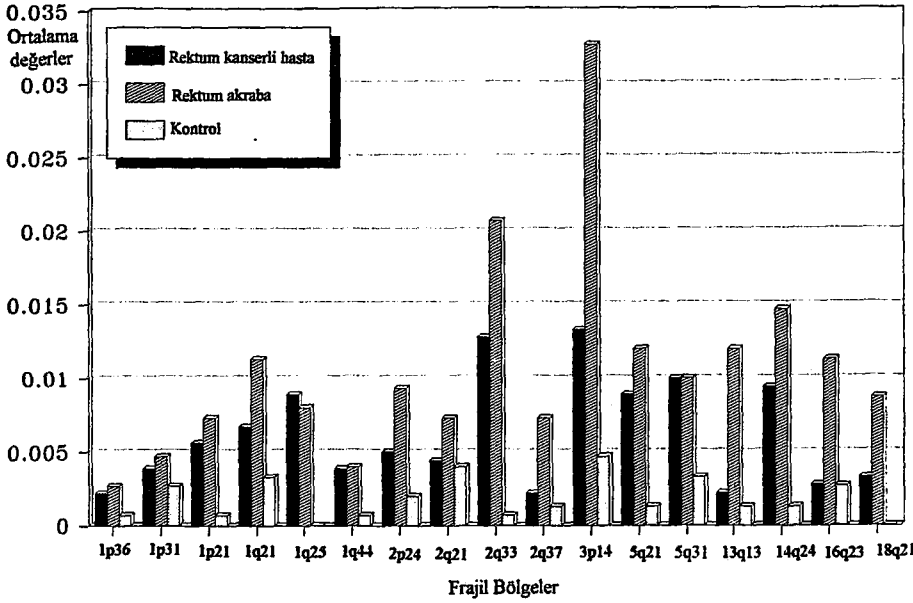


Şekil-29. Lokalizasyonları belirlenen kırık noktalarının sol ve sağ kolundaki dağılımları.

Rektum kanserli hastalar ve rektum akraba gruplarında belirlenen frajil bölge oranlarının ortalama değerleri Tablo-38’de ve Şekil-30’de verildi.

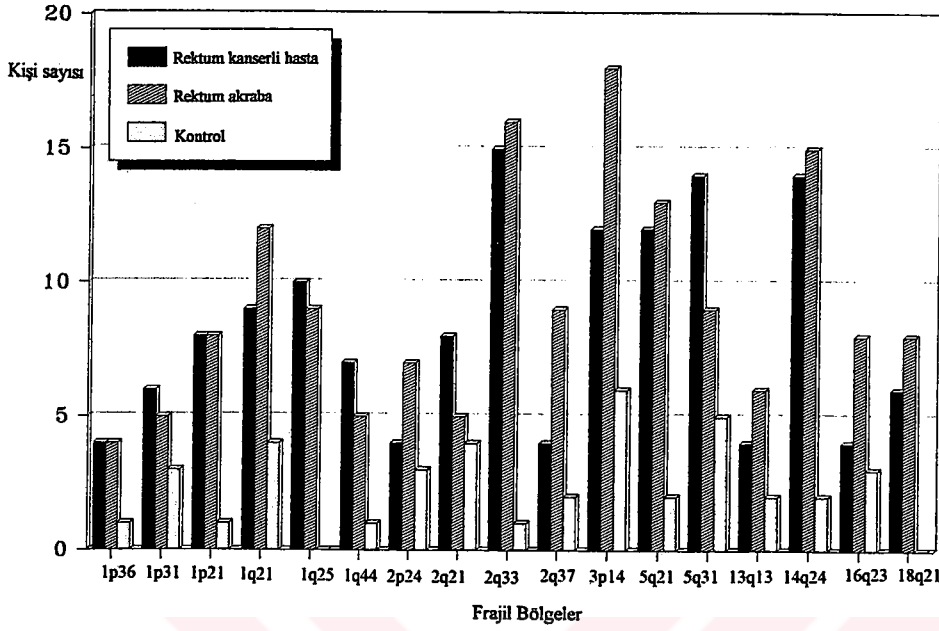
Tablo-38:Rektum kanserli hastalar, onların yakınları ve kontrol grubunda belirlenen frajil bölge oranları.

Frajil bölge	Rektum Hasta (Ortalama±SD)	Rektum akraba (Ortalama±SD)	Kontrol (Ortalama±SD)
1p36	0.0022 ±0.0063	0.0027 ±0.0069	0.0007 ±0.0037
1p31	0.0039 ±0.0093	0.0047 ±0.0125	0.0027 ±0.0070
1p21	0.0061 ±0.0125	0.0073 ±0.0134	0.0007 ±0.0037
1q21	0.0067 ±0.0135	0.0113 ±0.0172	0.0033 ±0.0092
1q25	0.0089 ±0.0175	0.0080 ±0.0145	0.0 ±0.0
1q44	0.0039 ±0.0080	0.0040 ±0.0097	0.0007 ±0.0037
2p24	0.0050 ±0.0168	0.0093 ±0.0221	0.0020 ±0.0061
2q21	0.0044 ±0.0084	0.0073 ±0.0213	0.0040 ±0.0110
2q33	0.0128 ±0.0186	0.0207 ±0.0254	0.0007 ±0.0037
2q37	0.0022 ±0.0064	0.0073 ±0.0123	0.0013 ±0.0051
3p14	0.0133 ±0.0224	0.0327 ±0.0491	0.0047 ±0.0101
5q21	0.0089 ±0.0188	0.0120 ±0.0154	0.0013 ±0.0051
5q31	0.0100 ±0.0139	0.0100 ±0.0180	0.0033 ±0.0076
13q13	0.0022 ±0.0064	0.0120 ±0.0276	0.0013 ±0.0051
14q24	0.0094 ±0.0139	0.0147 ±0.0181	0.0013 ±0.0051
16q23	0.0028 ±0.0085	0.0113 ±0.0233	0.0027 ±0.0087
18q21	0.0033 ±0.0076	0.0087 ±0.0155	0.0 ±0.0
Total	0.1061 ±0.0906	0.1840 ±0.2141	0.0320 ±0.0359



Şekil-30: Rektum kanserli hastalar ve onların akrabalarında belirlenen frajil bölge ortalamaları ve kontrol grubunda bu bölgelerdeki ortalama değerler.

Rektum kanserli hastalarımızda ve yakınlarında belirlenen frajil bölgelerin eksprese oldukları kişi sayılarından yararlanılarak çizilen grafik Şekil-31’de verildi.



Şekil-31: Rektum hasta ve akraba grubunda belirlenen frajil bölgelerin gözlemlendiği kişilerin sayılarından yararlanılarak çizilen grafik.

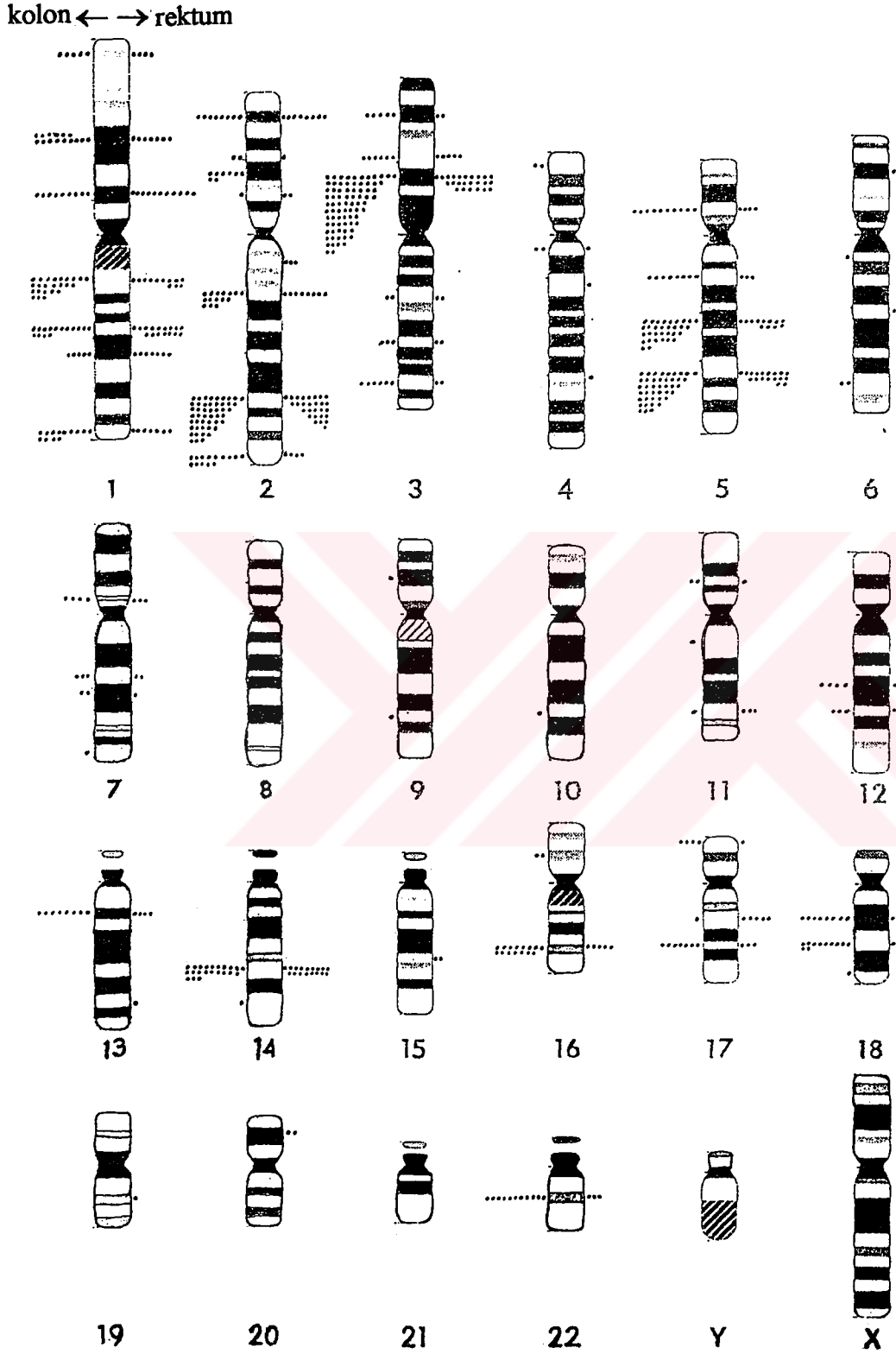
Rektum kanserli hastalar ve yakınlarında belirlenen frajil bölge oranlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması Tablo-39’da verildi.

Tablo-39: Rektum kanserli hastalar ve yakınlarında belirlenen frajil bölge oranlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

Karşılaştırılan kriterler(P değerleri)

Frajil bölge	Rektum Hasta ve Kontrol	Rektum akraba ve Kontrol	Rektum Hasta ve Rektum akraba
1p36	P>0.05	P>0.05	P>0.05
1p31	P>0.05	P>0.05	P>0.05
1p21	P<0.05	P<0.05	P>0.05
1q21	P>0.05	P<0.05	P>0.05
1q25	P<0.01	P<0.005	P>0.05
1q44	P<0.05	P>0.05	P>0.05
2p24	P>0.05	P>0.05	P>0.05
2q21	P>0.05	P>0.05	P>0.05
2q33	P<0.0005	P<0.0001	P>0.05
2q37	P>0.05	P<0.05	P>0.05
3p14	P>0.05	P<0.001	P>0.05
5q21	P<0.05	P<0.001	P>0.05
5q31	P<0.05	P>0.05	P>0.05
13q13	P>0.05	P>0.05	P>0.05
14q24	P<0.005	P<0.0005	P>0.05
16q23	P>0.05	P>0.05	P>0.05
18q21	P>0.05	P<0.01	P>0.05
Total	P<0.0001	P<0.0001	P>0.05

Kolon ve rektum kanserli hastalarımızda kırık noktalarının lokalizasyonlarını karşılaştırabilmek amacı ile Şekil-32 oluşturuldu. Bu şekilde kromozomların sol tarafında kolon sağ tarafında ise rektum kanserli hastaların kırık noktalarının lokalizasyonları verildi (Şekil-32).



Şekil-32: Kolon ve rektum kanserli hastalarımızda lokalizasyonu belirlenen kırık noktalarının kromozomlar üzerindeki dağılımları. Kromozomların sol tarafındaki noktalar kolon , sağ tarafındaki noktalar rektum kanserli hastalarımızın lokalizasyonu belirlenen kırık noktalarını göstermektedir.

Çalışmamızda frajil bölge olarak belirlenen kırık noktalarının literatürdeki tanımlamaları Tablo-40'da verildi.

Tablo-40: Çalışmamızda belirlenen frajil bölgelerin literatürdeki tanımlamaları (HGM9).

Belirlediğimiz frajil bölgeler	Gen sembolü	Adı	Tipi	Sınıfı	Kaynaklar
1p36	FRA1A	fra(1)(p36)	apc	common	Glover et al (1984), Ventruto et al (1986)
1p31	FRA1C	fra(1)(p31.2)	apc	common	Daniel et al (1984), Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
1p21	FRA1E	fra(1)(p21.2)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
1q21	FRA1F	fra(1)(q21)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987), Hecht et al (1988)
1q25	FRA1G	fra(1)(q25.1)	apc	common	Glover et al (1984), Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
1q44	FRA1I	fra(1)(q44.1)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Craig-Holmet et al (1987), Tedeschi et al (1987)
2p24	FRA2C	fra(2)(p24.2)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
2p16	FRA2D	fra(2)(p16.2)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
2q21	FRA2F	fra(2)(q21.3)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
2q33	FRA2I	fra(2)(q33)	apc	common	Glover et al (1984), Daniel et al (1984), Craig-Holmet et al (1987),
2q37	FRA2J	fra(2)(q37.3)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
3p21	?				
3p14	FRA3B	fra(3)(p14.2)	apc	common	Berger et al (HGM8)
5q15	FRA5D	fra(5)(q15)	apc	common	Kohkonen and Tengstrom (HGM9), Hecht et al (1988)
5q21	?				
5q31	FRA5C	fra(5)(q31.1)	apc	common	Glover et al (1984), Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
13q13	FRA13A	fra(13)(q13.2)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)
14q24	FRA14C	fra(14)(q24.1)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Glover et al (1984), Tedeschi et al (1987) Craig-Holmet et al (1987),
16q23	FRA16D	fra(16)(q23.2)	apc	common	Berger et al (HGM8)
18q21	FRA18B	fra(18)(q21.3)	apc	common	Yunis and Soreng (1984), Tedeschi et al (1987)

Çalışmamızda frajil bölge olarak kabul edilen kırık noktalarının lokalize olduğu kromozom bölgelerinin pek çoğunda onkogenler, tümör süpressör genler ve tamir genleri bulunmaktadır (Tablo-41).

Tablo-41: Çalışmamızda kabul edilen frajil bölgelerde bugüne kadar belirlenen onkogen, tümör süpressör gen ve tamir genleri (Kurzrock ve Talpaz,1995; Verma ve Babu, 1995).

Belirlediğimiz frajil bölgeler	Onkogenler	Tümör süpressör genler	Tamir genleri
1p36	SRC,FGR,TNFR2,NB,TRE,PAX7	p73	
1p31	RAB3B		
1p21			
1q21	PRCC,AF1Q,TREL1,PE1		
1q25	ARG,ABL2		
1q44			
2p24	MYCN		
2p16	LCFS2		
2q21	RAB6,LCO,FOS		
2q33	PMS1		hPMS1
2q37			
3p21	AERB2,CTNNB1,AERB2		hMLH1
3p14		FHIT,RCC	
5q15			
5q21		APC,MCC	
5q31	Acidic FGF, IL-3		
13q13		BRCA2	
14q24	FOS		
16q23	MAF		
18q21	SSAU1,BCL3,BCL2,YES1,FVT1	DCC	

## 5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma kolorektal kanserli hasta ve yakınlarında kromozom instabilitesinin arttığını göstermektedir. Böylece mevcut bulgular common fragil bölgelerin insan genomunda primer kromozomal anomalilerin oluşumuna yardımcı olabileceğini kanıtlamaktadır.

Kanser oluşumu ile kromozom aberasyonları arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarda vurgulanmıştır ve bu ilişki kromozom düzensizlik sendromu olarak tanımlanmıştır (11, 151). Bu genomik düzensizlik bazı kanser türlerinde hastaların normal lenfosit kültürlerinde de düşük oranda görülmektedir (97, 153, 154). Liu ve arkadaşları (1989) ve Egeli ve arkadaşları (1987) akciğer kanserli hasta ve yakınlarının periferik kan lenfosit kültürlerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarda gerek hasta gerekse yakınlarında sağlıklı kontrol grubu bireylere göre yapısal kromozom anomalilerinin ve fragil bölge ekspresyon sıklıklarının anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir (154,155). Lenfosit kültürüne verilen bazı kimyasal maddeler ile oluşan bu kromozom düzensizliklerinin oranı artırılabilir. Nitekim Paz-y-Mino ve arkadaşları 1997 yılında meme ve serviks kanserli kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmada değerlendirdikleri hastaların bir kültürüne afidikolin verirken diğer kültüre herhangi bir ajan vermemişlerdir. Çalışma sonucunda her iki kültürde de kanserli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda yapısal kromozom anomalisi belirlenmiştir. Aphidicolin eklenen grupta anomali oranları ajan katılmayan kültürlere oranla daha yüksek bulunmuştur. (151). Bizde çalışmamızda kromozom aberasyonlarını daha görünür hale getirebilmek için kültür ortamına afidikolin, BrdU ve kafein verdik. Çalışmamızda değerlendirdiğimiz total yapısal kromozom anomali oranları gerek kolon kanserli hastalar ( $0.438\pm 0.069$ ) gerekse rektum kanserli hastalarda ( $0.244\pm 0.207$ ) kontrol grubuna ( $0.061\pm 0.066$ ) oranla çok daha yüksek bulunmuş

olup istatistiki olarak büyük oranda anlamlılık göstermiştir ( $P<0.0001$ , Tablo 21). Vernole ve arkadaşları nöroblastomalı hastalar ve onların asemptomatik akrabaları ile kültür ortamına aphidicolin vererek yaptıkları çalışmalarında hastaların yanı sıra akrabaların olduğu grupta kromozom anomalilerinde artış olduğunu göstermişlerdir (156). Bizim çalışmamızda da kolon akraba ( $0.359\pm 0.286$ ) ve rektum akraba ( $0.366\pm 0.398$ ) gruplarında kromozom anomali oranları kontrol grubuna oranla oldukça yüksek bulundu ve bu oranlar hastalarda olduğu gibi istatistiki olarak  $P<0.0001$  düzeyinde anlamlılık gösterdi (Tablo-21). Çalışmamızda gerek kanserli hastalar ve gerekse kanserli hastaların yakınlarının bulunduğu gruplarda kromozom anomalilerinin ortalama değerlerinin kontrol grubuna oranla oldukça yüksek bulunmasına karşılık, bu grupları oluşturan bireylerin her birinde gap ve kırık noktalarının miktarları farklı bulunmuştur. Reidy ve arkadaşları bu bireysel farklılığın plazma, intrasellüler folik asit değerlerinin ve diğer plazma yada hücresel komponentlerin değişikliğinden kaynaklanabileceğini savunmuşlardır (157). Hem hasta hemde akrabaların bulunduğu gruplarda kromozom anomalilerinin, ailesinde her hangi bir kanserli yakını bulunmayan sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuna göre anlamlılık göstererek artmış olması kolorektal kanserler ile genomik instabilite arasındaki ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Dave ve arkadaşları tarafından 1993'de yapılan bir çalışmada 10 kolorektal polipi olan vaka ve 10'da ailesinde kolorektal polipli veya kolorektal kanserli birinci dereceden yakını olan asemptomatik akrabaların periferik kan lenfositlerinde yapılan sitogenetik değerlendirmede bulunan kırık noktalarının rastgele olmadığı gösterilmiştir. Kırık noktalarının özellikle 1, 5, 12, 17 ve 18. kromozomlarda yoğunlaştığı vurgulanmıştır (158). Bizim çalışmamızda da kromozom kırıklarının tüm kromozomların üzerinde görülmesine rağmen özellikle bazı kromozomların spesifik bölgelerinde daha sıklıkla toplandıkları belirlendi. Hem kolon ve rektum kanserli hastalarımızda hemde bunların akrabalarında kırık noktalarının özellikle 1, 2, 3,



ve 5. kromozomlarda toplanırken daha az bir yoğunluklarda 13, 14, 16, 17 ve 18. kromozomlar üzerinde toplanmış olduğu görüldü (Tablo-29).

Çalışmamızda lokalizasyonu belirlenen kırık noktalarının kolon ve rektum ayrı ayrı ele alınarak hasta ve yakınların herbirinde en az 4 kişide görülen ve bu iki grupta ortak olan kırık noktalarının frajil bölge kabul edilmesi ile kolon grubunda 18, rektum grubunda ise 17 frajil bölge belirlendi. Kolon grubunda frajil bölge olarak kabul edilen 1p36, 1p31, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2p16, 2q21, 2q33, 2q37, 3p21, 3p14, 5q15, 5q21, 5q31, 13q13 ve 14q24 bölgelerinden 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p16, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31 ve 14q24 bölgeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık belirlendi. Rektum grubunda da kolon grubundan az bir farklılık göstererek 1p36, 1p31, 1p21, 1q21, 1q25, 1q44, 2p24, 2q21, 2q33, 2q37, 3p14, 5q21, 5q31, 13q13, 14q24, 16q23 ve 18q21 bölgeleri frajil bölge olarak belirlenirken bunların içinden 1p21, 1q25, 1q44, 2q33, 5q21, 5q31 ve 14q24 bölgeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiki anlamlılık saptandı. Her iki grupta da 2q33, 3p14, 5q21 ve 5q31 bölgelerinde en yüksek ortalama değerler gözlemlendi.

1988 yılında Hecht tarafından yapılan bir çalışmada common frajil bölgelerin tamamının, onkogenlerin hemen hepsinin ve kanser kırık noktalarının çoğunun kromozomların açık bantlarında yerleşmiş olduğu gösterilmiştir (159). Kromozomlar üzerinde açık bantlarda bulunan frajil bölgeler guanin-sitozince zengin, adenin-timince fakir aktif genleri içeren koyu G bantlarının moleküler komşularıdır (160). Hecht ve arkadaşları frajil bölgelerin bu aktif genlerin sadece komşusu olmakla kalmayıp, frajilitelerinin aktif genlerin yan ürünleri şeklinde de olabileceğini savunmuşlardır (159). Bugüne kadar yapılan bazı çalışmalar ile meme kanserli hastalarda (161), akciğer kanserli hasta ve yakınlarında (154,155,161), retinoblastomalı hastalar ve yakınlarında (162), Wilms tümörlü hasta ve yakınlarında (163) frajil bölge ekspresyonu ile kansere genetik yatkınlık arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Liu ve arkadaşları bu ilişkiyi genetik yatkınlık gösteren kişilerin dNTP havuzundaki dengesizlik

veya DNA tamir kapasitelerindeki eksiklikle açıklamışlardır. Bundan dolayı common frajil bölgelerin genetik kromozomal dengesizliğin göstergesi olarak kansere genetik yatkınlığı gösteren uygun markırlar olabileceğini savunmuşlardır (154). Frajil bölge ekspresyonunun sadece kanserli hastalar değil bu bölgelerin birinci derece yakınlarında da artıyor olması, onlara kansere genetik yatkınlığın araştırılmasında kullanılabilecek uygun markırlar olduğunu göstermesi bakımından önemlidir (162).

Buna karşılık frajil bölgeler ile kanser hücrelerindeki kırık noktaları arasında bir ilişkinin olmadığını savunan yayınlarda mevcuttur (164-169). Bu yayınlardan Sundereshan ve Augustus'un kültür ortamına kafein vererek akciğer kanserli hasta ve yakınları ile yaptıkları çalışmalarında sadece 10 hasta ve 10 akraba değerlendirilmiştir (169). Yine kültür ortamına aphidicolin verilerek yapılan Mitchell ve arkadaşlarına ait başka bir çalışmada ise 9 meme kanserli hasta ve 9 kontrol birey incelenmiştir (165). Anlamlı sonuçlar elde ettiğimiz mevcut çalışmamızda biz 32 kolon, 36 rektum kanserli hasta, 30 kolon, 30 rektum akraba ve 30 kontrol vakası olmak üzere toplam 158 vaka değerlendirdik. Yine Liu ve arkadaşları 96 akciğer kanserli hasta, 40 akciğer akraba ve 45 kontrol vakası değerlendirirken (154), Ardisa ve arkadaşlarının çalışmalarında da 26 meme kanserli hasta çalışılmıştır (161). Bilimsel araştırmalarda önemli bir kriter olan vaka sayısının fazlalığı, istatistiki analizleri daha sağlıklı kıldığı bilinen bir gerçektir. Ayrıca bu durum frajil bölge çalışmalarının en önemli kriterlerinden birini oluşturmaktadır.

Frajil bölgelerden bazıları tümör hücrelerinde yer alan translokasyon bölgeleri yada onkogenlerin üzerinde bulunabilir (170). Çalışmamızda belirlediğimiz 20 frajil bölgeden 13 tanesinde çeşitli onkogenler bulunmaktadır (Tablo-41). Buda frajil bölgeler ile kanser gelişiminde rol oynayan onkogenler arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Kanser gelişiminde rol oynayan diğer önemli gen sınıfı tümör süpressör genlerdir. Özellikle çalışma grubumuzu oluşturan kolorektal kanserlerin gelişiminde tümör süpressör genlerin rolü büyüktür (Şekil-4,

43). Belirlediğimiz fragil bölgelerin 5 tanesinde 7 adet tümör süpressör gen bulunmaktadır (Tablo-41). Çalışmamızda fragil bölge olarak kabul edilen 1p36 bölgesinde 1997 yılında belirlenmiş p73 adını alan tümör süpressör gen bulunmaktadır (171). Bu genin proteini ile p53 geninin proteini arasındaki yapısal benzerliklerden dolayı her iki genin hücre içindeki görevlerinde benzer olabileceği düşünülmektedir. Fakat p73 proteini daha çok immün sistem ve beyinde görev yapan bir proteindir (171). Ayrıca p73, diğer tümör süpressör genlerden farklı olarak tek kopyasının kaybı ile inaktive olabilir. p73 tümör süpressör geni özellikle nöroblastoma oluşumu ile ilgili olmasının yanı sıra meme, kolon, melanoma ve diğer tümörler ilede ilgisinin olduğu gösterilmiştir (172).

Çalışmamızda fragil bölge olarak kabul edilen bölgelerden 3p14 (FRA3B) bölgesinde özellikle akciğer kanserlerine spesifik olan FHIT ve böbrek tümörleri ile karakterize RCC tümör süpressör genleri yer almaktadır. FHIT tümör süpressör geni histidin gen ailesinin bir üyesidir ve evrim boyunca korunmuş önemli bir gendir. FHIT genin lokalize olduğu bölge karsinojenlere hassas bir bölge olduğundan akciğer kanserlerinin oluşumunda bu gendeki mutasyonların çok önemli bir rolü vardır. Akciğer kanserlerinin %85'inden fazlasında FHIT geninde çeşitli mutasyonlar belirlenmiştir (173). Bunun yanı sıra FRA3B'nin çeşitli kanserlerde homozigot delesyonları gösterilmiştir. Ohta ve arkadaşları 1996 yılındaki çalışmalarında primer sindirim sistemi kanserlerinde bu gendeki mutasyonları göstermişlerdir (174). Thiagalingam ve arkadaşlarının 1996 yılında gerçekleştirdikleri moleküler bir çalışmada FHIT gen mutasyonlarının kolorektal kanserlerde de azda olsa etkili olduğu saptanmıştır (175). Kolorektal kanserlerin gelişiminde beslenme biçimide etkili olmaktadır. Bazı hazırlama yöntemleri ile besinlerimizde karsinojen maddeler ortaya çıkabilmektedir. Lifin az, yağın fazla tüketilmesine bağlı olarak barsaktan atılım süresinin uzaması karsinojenler ile barsak epitel hücrelerinin birlikteliğini arttıracaktır. FHIT geninin çeşitli karsinojenlere hassas bir bölgede lokalize olması, bu kanser tipinde de FHIT geninin mutasyonlarının belirlenmesini

desteklemektedir. Moleküler düzeyde yapılan diğer araştırmalarla sadece akciğer, gastrik tümörler ve kolon değil baş-boyun (176), özefagus (177) ve meme kanserlerinde de (178) FHIT genindeki mutasyonların rolü olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda frajil bölge olarak kabul edilen 5q21 bölgesinde iki tümör süpressör gen bulunmaktadır. Bunlar kolorektal kanser gelişiminde önemli rolü olan APC ve MCC genleridir. APC kolorektal tümörlerde kalıtsal ve somatik mutasyonlar taşımaktadır (179). APC genindeki mutasyonların belirlenmesi ile FAP'lı ailelerde asemptomatik kişilerdeki kalıtsal mutasyonların tespiti kanser gelişiminden çok önce risk taşıyan bireyler saptanabilir (180).

DCC geni kolon karsinogenezisinde rol oynayan en önemli tümör süpressör genlerdendir. Tümörlerin %70'inde DCC geninde delesyonlar mevcuttur. DCC geni transmembran proteinlerini kodlar ve bu proteinler normal hücreler arası iletişimi düzenlemesinde rol oynar. Genin bu görevi tümör süpressör özelliğini desteklemektedir. Kolorektal kanser gelişiminde bu gende meydana gelen delesyonlar moleküler genetik çalışmalarla desteklenmektedir (181).

Çalışmamızda belirlediğimiz frajil bölgelerden ikisi DNA tamir genlerinin bulunduğu bölgelere rastlamaktadır. Bunlar 2q33'de bulunan hPMS1 ve 3p21'de bulunan hMLH1'dir. Mismatch tamir genlerindeki mutasyonlar kolorektal kanser gelişiminde adenomların oluşumlarında rol oynar (60). Mismatch tamir genlerinden sadece bir tanesindeki mutasyon diğer tamir genlerinin fonksiyonunuda etkilemekte ve bu mekanizmanın tamamının bozulmasına sebep olmaktadır. Ayrıca mismatch tamir genlerinde meydana gelen mutasyonlar hücre genomunda tamir olayının gerçekteştirilememesi sonunda proto-onkogenler ve tümör süpressör genlerde de mutasyonların oluşumuna öncülük etmekte ve böylece mutator bir fenotip meydana gelmektedir (182). Bu olayı mevcut çalışmada da olduğu gibi tamir genlerinin lokalize olduğu bölgelerde frajil bölgelerin oluşumu sonucu proto-onkogen ve tümör süpressör

genlerinin lokalize olduğu kromozom bölgelerinde frajil bölge ekspresyonunun artabileceği şekilde yorumlamak mümkündür.

Kromozomların evrimleri sırasında primatlarda belirlenen kırık noktaları frajil bölgelerin içinde veya yanında yer almaktadır. Yine viral genomla alakalı kromozom bölgeleri ve insan tümörlerindeki kromozomal rearrangementlar frajil bölgeler ile uyum göstermektedir. Son dönemde yapılan moleküler genetik çalışmalar ile frajil bölgelerinin pek çoğunun CpG tekrar dizilerini içerdiği ve bunların anormal metillendiğini göstermiştir (183). Bütün bu çalışmalar göz önüne alındığında frajil bölgelerin kanserle ilgili “hot spot” bölgelerin belirlenmesinde uygun markırlar olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak frajil bölgeler insan genomunun instabil bölgeleri olabilirler ve bu bölgeler genetik faktörler tarafından etkilenebilirler. Bunun sonucu olarak bu bölgeler kolorektal kanserlere karşı genetik yatkınlıkta önemli bir rol oynayabilirler. Hasta ve yakınlarında frajil bölgelerin yüksek ekspresyonu kolorektal kanserlere karşı genetik yatkınlığı gösteren uygun markırlar olabilir. Ancak bu tip çalışmaların moleküler genetik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

## 5.KAYNAKLAR

1. COOPER, G.M.: Oncogenes second edition, Jones and Bartlett Publishers, Boston, London, 3-18,1995.
2. DOLL, R., PETO, R.: The Causes of Cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. New York ; Oxford University Press, 1981.
3. COOPER, G.M.: The Cell, A molecular approach, ASM press Washington DC, USA, 599-636,1997.
4. FIALKOW, P.J.: Clonal origin of human tumors, Ann. Rev. Med. 30:135-143, 1979.
5. FIRAT, D., HAYRAN, M.: Cancer statistics in Turkey and in the world. Turkish Association for cancer research and control, İz Matbacılık, Ankara, TURKEY, 1990-1992.
6. AKA, H., GÜLLÜ, İ., BALTALI, E.: Kolorektal Kanserler, Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi, 11(3):176-182, 1992.
7. GUILLEM, J.G., BASTAR, A.L., NG, J., HUH, J.L., COHEN, A.M.: Clustering of colorectal cancer in families of probands under 40 years of age. Dis. Colon Rectum, 1004-1007, 1996.
8. BOS, J.L.: Ras oncogenes in human cancer: A review. Cancer Res. 49:4682-4689, 1989.
9. STEHELIN, D., VARMUS, H.E., BISHOP, J.M., VOGT, P.K.: DNA related to the transforming gene(s) of avian sarcoma viruses is present in normal avian DNA. Nature 260:170-3, 1976.
10. LOWY, D.R., WILLUMSEN, B.M.: Function and regulation of ras. Ann. Rev. Biochem. 62:851-891, 1993.
11. THOMPSON, M.W., McINNES, R.R., WILLARD, H.F.: Genetic In Medicine, Fifth Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, PA, 1991.

12. KNUDSON, A.G.: Antioncogenes and human cancer. Proc. Natl. Acad. Sci.USA 90:10914-10921, 1993.
13. KURZROCK, R., TALPAZ, M.: Molecular Biology in Cancer Medicine, Martin Dunitz, London, 273-293, 1995.
14. STANBRIDGE, E.J.: Human tumor suppressor genes. Ann.Rev. Genet. 24:615-657, 1990.
15. MARSHALL, C.J.: Tumor suppressor genes. Cell 64:313-326, 1991.
16. LEVINE, A.J.: The tumor suppressor genes. Ann. Rev. Biochem. 62:623-651,1993.
17. SHERR, C.J.: G1 phase proression: Cycling on cve. Cell, 79:551-555, 1994.
18. VERMA, R.S., BABU, A.: Human Chromosomes: Principles and Technigues. Second Edition. McGraw-Hill, Inc. USA, 1995.
19. COX, T.M., SINCLAIR, J.: Molecular Biology in Medicine. Blackwell Science Ltd, Oxford UK, pp 176-179, 1997.
20. MULERIS, M., SALMON, R.J., DUTRILLAUX, B.: Cytogenetics of colorectal adenocarcinomas. Cancer Genet Cytogenet 46:143-156, 1990.
21. OUDEJANS, J.J., SLEBOS, R.J.C., ZOETMULDER, A.N.: Differential activation of ras genes by point mutation in human colon cancer with metastases to either lung or liver. Int. j. Cancer. 49:875-879, 1991.
22. ROYDS, J.A., SHARRARD, M., WAGNER, B.: Cellular localisation of c-myc product in human colorectal epithelial neoplasia. J. Pathol. 166:2225-233, 1992.
23. SHARRARD, R.M., ROTDS, J.A., ROGERS, S.: Patterns of methylation of the c-myc gene in human colorectal cancer progression. Br. J. Cancer, 65:667-672, 1992.
24. ICHII, S., TAKEDA, S., HORI, A.: Detailed analysis of genetic alterations in colorectal tumors from patients with and without familial adenomatous polyposis (FAP). Oncogene 8:2399-2405, 1993.
25. MIYOSHI, Y., NAGESE, H., ANDO, H.: Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation closter region in the APC gene. Hum. Mol. Genet 1:229-233, 1992.
26. RUBINFELD, B., SOUZA, B., ALBERT, I.: Association of the APC gene product with  $\beta$ -catenin. Science, 262:1731-1734, 1993.
27. SU, L.K., VOGELSTEIN, B., KINZLER, K.W.: Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. Science, 262:1734-1737, 1993.

28. NISHISHO, I., NAKAMURA, Y., MIYOSHI.: Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*, 253:665-669, 1991.
29. CURTIS, L.J., BUBB, V.J., GLEDHILL, S.: Loss of heterozygosity of MCC is not associated with mutation of the retained allele in sporadic colorectal cancer. *Hum. Mol. Genet.* 3:443-446, 1994.
30. FEARON, E.R., CHO, K.R., NIGRO, J.M.: Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science* 247:49-56, 1990.
31. LAWLOR, K.G., TELANG, N.T., OSBORNE, M.P.: Antisense RNA to the putative tumor suppressor gene "deleted in colorectal cancer" transform fibroblasts. *Ann NY Acad Sci.* 660:283-285, 1992.
32. KIKUCHI-YANOSHITA, R., KONISHI, M., ITO, S.: Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res.* 52:3965-3971, 1992.
33. BAKER, S.J., FEARON, E.J., NIGRO, J.M.: Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science* 244:217-221, 1989.
34. NIGRO, J.M., BAKER, S.J., PREISINGER, A.C.: Mutations in the p53 gene occur in diverse human tumors types. *Nature* 342:705-708, 1989.
35. SUN, X.F., CARSTENSEN, J.M., ZHANG, H.: Prognostic significance of cytoplasmic p53 oncoprotein in colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 340:1369-1373, 1992.
36. MELING, G.L., LOTHE, R.A., BORRESEN, A.J.: Genetic alterations with in the retinoblastoma locus in colorectal carcinomas. Relation to DNA ploidy pattern studied by flow cytometric analysis. *Br. J. Cancer.* 64:475-480, 1991.
37. LOTHE, R.A., PELTOMAKI, P., MEKING, G.L.: Genomic instability in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables and family history. *Cancer Res.* 53:5849-5852, 1993.
38. COHN, K.H., WANG, F., DeSOTO-LaPAIX, F.: Association of nm23-H1 allelic deletions with distant metastases in colorectal carcinoma. *Lancet* 338:772-724, 1991.
39. CAWKWELL, L., QUIRKE, P., SCOTT, N.: The Nm23 gene and colorectal cancer reply. *Gut.* 35:141, 1994.
40. WHITELAW, S.C., NORTHOVER, L.A.: The Nm23 gene and colorectal cancer. *Gut.* 35:141, 1994.



41. SCHWEINFEST, C.W., HENDERSON, K.W., SUSTER, S.: Identification of colon mucosa gene that is down-regulated in colon adenomas and adenocarcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:4166-4170, 1993.
42. VOLGELSTEIN, B., FEARON, E.R., KERN, S.E.: Allelotype of colorectal carcinomas. *Science* 244:207-211, 1989.
43. FEARON, E.R., VOGELSTEIN, B.: A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61:759-767, 1990.
44. CHUNG, D.C., RUSTGI, A.K.: DNA mismatch repair and cancer. *Gastroenterology*. 109:1685-1699, 1995.
45. HOULSTON, R.S., COLLINS, A., SLACK, J., MORTON, N.E.: Dominant genes for colorectal cancer are not rare. *Ann. Hum. Genet.* 56:99-103, 1992.
46. LYNCH, H.T., SMYRK, T.C., WATSON, P., LANSPA, S.J., LYNCH, J.F., LYNCH, P.M., CAVALIERI, R.J., BOLAND, C.R.: Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer : an updated review. *Gastroenterology*, 104:1535-1549, 1993.
47. KROKAN, H.E., STANDAL, R., SLUPPHAUG, G.: DNA glycosylases in the base excision repair of DNA. *Biochem. J.* 325:1-16, 1997.
48. SANCAR, A.: Mechanisms of DNA Excision Repair. *Science*. 266:1954-1956, 1994.
49. HANAWALT, P.C.: Transcription-coupled repair and human diseases. *Science*. 266:1957-1958, 1994.
50. REARDON, J.T., BESSHO, T., KUNG, H.C., BOLTON, P.H., SANCAR, A.: In vitro repair of oxidative DNA damage by human nucleotide excision repair system: Possible explanation for neurodegeneration in Xeroderma pigmentosum patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 94:9463-9468, 1997.
51. COOPER, G.M.: *The Cell, A Molecular Approach*, ASM press, Washinton DC, USA, Chapter 5; pp 561-577, 1997.
52. KOLODNER, R.D.: Mismatch repair: Mechanisms and relationship to cancer susceptibility. *Trends Biochem. Sci.* 20:397-401, 1995.
53. BENACHENHOU, N., SEBASTIEN, G., IZABELLA, G.F., DANISAN, L., SINNETT, D.: High resolution deletion mapping reveals frequent allelic losses at the DNA mismatch repair loci hMLH1 and hMSH3 in non-small cell lung cancer. *Int. J. Cancer* 77:173-180, 1998.

54. STRAND, M., PROLIA, T.A., LISKAY, R.M.: Destabilization of tracts of simple repetitive DNA in yeast affecting DNA mismatch repair. *Nature*, 365:274, 1993.
55. WEISSENBACH, J., GYAPAY, G., DIB, C., VIGNAL, A., MORISSETTE, J., MILLASSEAU, P., VAYSSEIX, G., LATHROP, M.: A second-generation linkage map of the human genome. *Nature*, 359:794-801, 1991.
56. AALTONEN, I., POLLOMAKI, P., LOACH, F.S., SISTONEN, P., PYLKKANEN, I., MECKLIN, J.P., JARVINEN, H., POWEL, S.M., JEN, J., HAMILTON, S.R., PETERSEN, G.M., KINZLER, K.W., VOGELSTEIN, B., de la CHAPELLE, A.: Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, 260:812-816, 1993.
57. AALTONEN, L.A., PELTOMAKI, P., MECKLIN, J.P., JARVINEN, H., JASS, J.R., GREEN, J.S., LYNCH, H.T., WATSON, P., TALLQVIST, G., JUHOLA, M., SISTONEN, P., HAMILTON, S.R., KINZLER, K.W., VOGELSTEIN, B., de la CHAPELLE, A.: Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res*, 54:1645-1648, 1994.
58. MARY, J.L., BISHOP, T., KOLODNER, R., LIPFORD, J., KANE, M., WEBER, W., TORHORST, J., MULLER, H., SPYCHER, M., SCOTT, R.: Mutational analysis of the hMSH2 gene reveals a three base pair deletion in a family predisposed to colorectal cancer development. *Hum. Mol. Genet.* 3:2067-2069, 1995.
59. KOLODNER, R.D., HALL, N.R., LIPFORD, J., KANE, M.F., MORRISON, P.T., FINAN, P.J., BURN, J., CHAPMAN, P., EARABINO, C., MERCHANT, E., BISHOP, D.T.: Structure of the human MLH1 locus and analysis of a large hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma kindred for MLH1 mutations. *Cancer Res.* 55:242-248, 1995.
60. TORIBARA, N.W., SLEISENGER, M.H.: Screening for colorectal cancer. *N.Engl. J. Med.* 332:861, 1995.
61. SUTHERLAND, G.R., HECHT, F.: Fragile sites on human chromosomes. Oxford University Press, New York, 1985.
62. LEJEUNE, J., DUTRILLAUX, B., LAFOURCADE, J., BERGER, R., ABONYI, D., RETHORE, M.O.: Endoreduplication selective du bras long du chromosome 2 chez une femme et sa fille. *CR Acad Sci Paris* 266:24-26, 1968.
63. GIRAUD, F., AYME, S., MATTEI, J.F.: Constitutional chromosomal breakage. *Hum Genet* 34:125-136, 1976.

64. HARVEY, J., JUDGE, C., WIENER, S.: Familial X-linked mental retardation with an X chromosome abnormality. *J Med Genet* 14:46-50, 1977.
65. LUBS, H.A., SAMUELSON, J.: Chromosome abnormalities in lymphocytes from normal human subjects. A study of 3720 cells. *Cytogenetics* 6:402-411, 1967.
66. OBE, G., LUERS, H.: Inter and intrachromosomal distribution of achromatic lesions and chromatid breaks in human chromosomes. *Mutat Res* 16:337-339, 1972.
67. FERGUSON-SMITH, M.A.: Inherited constriction fragility of chromosome 2. *Ann Genet* 16:29-34, 1973.
68. AULA, P. VON KOSKULL, H.: Distribution of spontaneous chromosome breaks in human chromosomes. *Hum Genet* 32:143-148, 1976.
69. AYME, S., MATTEI, J.F., MATTEI, M.G., AURRAN, Y., GIRAUD, F.: Nonrandom distribution of chromosome breaks in cultured lymphocytes of normal subjects. *Hum Genet* 31:161-175, 1976.
70. SUTHERLAND, G.R.: Fragile sites on human chromosomes: Demonstration of their dependence on the type of tissue culture medium. *Science* 197:265-266, 1977a.
71. SUTHERLAND, G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes I. Effect of composition of culture medium on expression. *Am J Hum Genet* 31:125-135, 1979a.
72. SUTHERLAND, G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes II. Distribution, phenotypic effects, and cytogenetics. *Am J Hum Genet* 31:136-148, 1979b.
73. SCHERES, J.M.J.C., HUSTINX, T.W.J.: Heritable fragile sites and lymphocyte culture medium containing BrdU. *Am J Hum Genet* 32:628-629, 1980.
74. SCHMID, M., KLETT, C., NIEDERHOFER, A.: Demonstration of a heritable fragile site in human chromosome 16 with distamycin A. *Cytogenet Cell Genet* 28:87-94, 1980.
75. SUTHERLAND, G.R., BAKER, E., SESHADRI, R.S.: Heritable fragile sites on human chromosomes. V. A new class of fragile site requiring BrdU for expression. *Am J Hum Genet* 32:542-548, 1980.
76. GUICHAOUA, M., MATTEI, M.G., MATTEI, J.F., GIRAUD, F.: Aspects genetiques des sites fragiles autosomiques. A propos de 40 cas. *J Genet Hum* 30:183-197, 1982.
77. SUTHERLAND, G.R.: Heritable fragile sites on human chromosomes. VIII. Preliminary population cytogenetic data on the folic-acid-sensitive fragile sites. *Am J Hum Genet* 34:452-458, 1982a.

78. SUTHERLAND, G.R., JACKY, P.B., BAKER, E., MANUEL, E.: Heritable fragile sites on human chromosomes. X. New folate-sensitive fragile sites: 6p23, 9p21, 9q32 and 11q23. *Am J Hum Genet* 35:432-437, 1983.
79. HECHT, F., RAMESH, K.H., LOCKWOOD, D.H.: A guide to fragile sites on human chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 44:37-45, 1990.
80. LUTHARDT, F.W.: In vitro induced expression of genomic "hot spot" at 3p14. *Am J Hum Genet* 34:134A, 1982.
81. MARKKANEN, A., HEINONEN, K., KNUUTILA, S., de la CHAPELLE, A.: Methotrexate-induced increase in gap formation in human chromosome band 3p14. *Hereditas* 96:317-319, 1982.
82. BARBI, G., STEINBACH, P., VOGEL, W.: Nonrandom distribution of methotrexate-induced aberrations in human chromosomes. Detection of further folic acid sensitive fragile sites. *Hum Genet* 68:290-294, 1984.
83. SMEETS, D.F.C.M., SCHERES, J.M.J.C., HUSTINX, T.W.J.: The fragile site on chromosome 3. *Hum Genet* 67:351, 1984.
84. YUNIS, J.J., SORENG, A.L.: Constitutive fragile sites and cancer. *Science* 226:1199-1204, 1984.
85. HECHT, F., FRYNS, J.P., VLIETINCK, R.F., VAN DEN BERGHE, H.: Genetic control over fragile X chromosome expression. *Clin Genet* 29:191-195, 1986.
86. LUBS, H.A.: A marker X chromosome. *Am J Hum Genet* 21:231-244, 1969.
87. MAGENIS, R.E., HECHT, F., LOVRIEN, E.W.: Heritable fragile site on chromosome 16: Probable localization of haptoglobin locus in man. *Science* 170:85-87, 1970.
88. GLOVER, T.W., BERGER, C., COYLE, J., ECHO, B.: DNA polymerase- $\alpha$  inhibition by aphidicolin induces gaps and breaks at common fragile sites in human chromosomes. *Hum Genet* 67:136-142, 1984.
89. HECHT, F.: Rare, polymorphic, and common fragile sites: a classification. *Hum Genet* 74:207-208, 1986.
90. BERGER, R., BLOOMFIELD, C.D., SUTHERLAND, G.R.: Report of the committee on chromosome rearrangements in neoplasia and on fragile sites. Eight International Workshop on Human Gene Mapping. *Cytogenet Cell Genet* 40:490-535, 1985.
91. SUTHERLAND, G.R., MATTEI, J.F.: Report of the committee on cytogenetic markers. Ninth International Workshop on Human Gene Mapping. *Cytogenet Cell Genet* 46:316-324, 1987.

92. SUTHERLAND, G.R., LEDBETTER, D.H.: Report of the committee on cytogenetic markers. *Human Gene Mapping* 9.5 (1988); Update to the Ninth International Workshop of Human Gene Mapping. *Cytogenet Cell Genet* 49:221-223, 1988.
93. SUTHERLAND, G.R., LEDBETTER, D.H.: Report of the committee on cytogenetic markers. *Human Gene Mapping* 10 (1989). *Cytogenet Cell Genet* 51:452-458, 1989.
94. HARRISON, C.J., JACK, E.M., ALLEN, T.D., HARRIS, R.: The fragile X: a scanning electron microscope study. *J Med Genet* 20:280-285, 1983.
95. GLOVER, T.W., STEIN, C.K.: Chromosome breakage and recombination at fragile sites. *Am J Hum Genet* 43:265-273, 1988.
96. SHABTAI, F., KLAR, D., BICHACHO, S., HART, J., HALBRECHT, I.: Familial fragility on chromosome 16 (fra16q22) enhanced by both interferon and distamycin A. *Hum Genet* 63:341-344, 1983.
97. SANDBERG, A.A.: *The Chromosomes in Human Cancer and Leukemia*. New York, Elsevier/North Holland, 1990.
98. BJELKE, E.: Dietary factors and the epidemiology of cancer of the stomach and large bowel. In: *Aktuelle Probleme der Klinischen Diätetik, Supplement zu "Aktuelle Ernährungsmedizin"* Stuttgart. George Thieme Verlag, 10-17, 1978.
99. MODAN, B., BARELL, V., LUBIN, F.: Low-fiber intake as an etiologic factor in cancer of the colon. *J Natl Cancer Inst* 55:15-18, 1975.
100. YUNIS, J.J.: High resolution of human chromosomes. *Science* 191:1268-1270, 1976.
101. YUNIS, J.J.: The chromosomal basis of human neoplasia. *Science* 221:227-236, 1983.
102. YUNIS, J.J., BLOOMFIELD, C.D., ENSRUD, K.: All patients with acute nonlymphocytic leukemia may have a chromosomal defect. *N Engl J Med* 305:135-139, 1981.
103. YUNIS, J.J.: Chromosomes and cancer: New nomenclature and future directions. *Hum Pathol* 12:494-503, 1981.
104. YUNIS, J.J.: Nomenclature for high resolution human chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 2:221-229, 1980.
105. YUNIS, J.J., HOFFMAN, W.R.: Nuclear enzymes, fragile sites, and cancer, *Journal of Gerontology*, 44(6):37-44, 1989.

106. GLOVER, T.W.: FUdR induction of the X chromosome fragile site: Evidence for the mechanism of folic acid and thymidine inhibition. *Am J Hum Genet* 33:234-242, 1981.
107. TOMMERUP, N., POULSEN, H., BRONDUM-NIELSEN, K.: 5-fluoro-2'-deoxyuridine induction of the fragile site on Xq28 associated with X linked mental retardation. *J Med Genet* 18:374-376, 1981a.
108. DANIEL, A., EKBLUM, L., PHILLIPS, S.: Constitutive fragile sites 1p31, 3p14, 6q26, and 16q23 and their uses as controls for false-negative results with the fragile-X. *Am J Med Genet* 18:483-491, 1984.
109. CROCI, C.: BrdU-sensitive fragile site on the long arm of chromosome 16. *Am J Hum Genet* 35:530-533, 1983.
110. SUTHERLAND, G.R., JACKAY, P.B., BAKER, E.: Heritable fragile sites on human chromosomes. XI. Factors affecting expression of fragile sites at 10q25, 16q22 and 17p12. *Am J Hum Genet* 36:110-122, 1984.
111. EGELI, U., TUNCA, B.: Detection of fragile sites induced by pyrimethamine, *Teratogenesis, Carcinogenesis and Mutagenesis*, 17:59-69, 1997.
112. PELLICCIA, F., ROCCHI, A.: DAPI-inducible common fragile sites. *Cytogenet Cell Genet* 42:174-176, 1986.
113. THESTRUP-PEDERSEN, K., ESMANN, V., JENSEN, J.R., HASTRUP, J., THORLING, K., SAEMUNDSSEN, A.K., BISBALLE, S., PALLESEN, G., MADSEN, M., MASUCCI, M.G., ERNBERG, I.: Epstein-Barr-virus-induced lymphoproliferative disorder converting to fatal Burkitt-like lymphoma in a boy with interferon-inducible chromosomal defect. *Lancet* II:997-1002, 1980.
114. SHABTAI, F., ORLYN, J., HART, J., BICHACHO, S., HALBRECHT, I.: Alpha-interferon and fragility at 16q22. A study on 15 selected controls and 146 selected patients. *Hum Genet* 75:48-52, 1987.
115. SUTHERLAND, G.R., PARSLOW, M.I., BAKER, E.: New classes of common fragile sites induced by 5-azacytidine and bromodeoxyuridine. *Hum Genet* 69:233-237, 1985a.
116. SUTHERLAND, G.R., BAKER, E.: Effects of nucleotides in expression of folate sensitive sites. *Am J Med Genet* 23:409-417, 1986a.
117. LI, N., ZHOU, X.T.: Human chromosome hot points. IV. Uridine-induced hot point breaks at 3p14 and 16q23-24 and increased expression of fragile site Xq27 in folate-free medium. *Hum Genet* 71:363-365, 1985.

118. YAN, Z., LI, X., ZHOU, X.: Synergistic effect of hydroxyurea and excessive thymidine on the expression of the common fragile sites at 3p14 and 16q23. *Hum Genet* 80:382-384, 1988.
119. LI, N., WU, Y., ZHOU, X.: Human chromosome hot points. V. The effect of four nucleosides on chromosomes in folate-free medium. *Hum Genet* 74:101-103, 1986.
120. PORFIRIO, B., TEDESCHI, B., VERNOLE, P., NICOLETTI, B.: The distribution of Msp I-induced breaks in human lymphocyte chromosomes and its relationship to common fragile sites. *Mutat Res* 213:117-124, 1989a.
121. KUWANO, A., KAJII, T.: Synergistic effect of aphidicolin and ethanol on the induction of common fragile sites. *Hum Genet* 75:75-78, 1987.
122. CAPOROSI, D., BACHETTI, S., NICOLETTI, B.: Synergism between aphidicolin and adenoviruses in the induction of breaks at fragile sites on human chromosomes. *Cancer Genet Cytogenet* 54:39-53, 1991.
123. LEJEUNE, J., LEGRAND, N., LAFOURCADE, J., RETHORE, M.O., RAOUL, O., MAUNOURY, C.: Fragilité du chromosome X et effets de la triméthoprime. *Ann Genet* 25:149-151, 1982.
124. GLOVER, T.W.: Biochemistry of fragile site expression. In: Sutherland GR and Hecht F. *Fragile sites on human chromosomes*. Oxford Press, New York pg.80-94, 1985.
125. JACKY, P.B., SUTHERLAND, G.R.: Thymidylate synthetase inhibition and fragile site expression in lymphocytes. *Am J Hum Genet* 35:1276-1283, 1983.
126. SUTHERLAND, G.R., BAKER, E., FRATINI, A.: Excess thymidine induces folate sensitive fragile sites. *Am J Med Genet* 22:433-443, 1985b.
127. SUTHERLAND, G.R.: The role of nucleotides in human fragile site expression. *Mutat Res* 200:207-213, 1988a.
128. KUNZ, B.A.: Genetic effects of deoxyribonucleotide pool imbalances. *Environ Mutagenesis* 4:695-725, 1982.
129. LIN, S.J., FIGUEIREDO, C., SCIORRA L.J., LEE, M.: Study of human chromosome V. The effect of thymidine concentration and timing on the expression of uridine-induced constitutive fragile sites. *Hum Genet* 76:173-175, 1987.
130. REIDY, J.A.: Role of deoxyuridine incorporation and DNA repair in the expression of human chromosomal fragile sites. *Mutat Res* 200:215-220, 1988a.
131. TAKAHASHI, E., HORI, T., MURATA, M.: Population cytogenetics of rare fragile sites in Japan. *Hum Genet* 78:121-126, 1988a.

132. HORI, T., TAKAHASHI, E., MURATA, M.: Nature of distamycin A-inducible fragile sites. *Cancer Genet Cytogenet* 34:189-194, 1988a.
133. HAHN, F.E.: Distamycin a and netropsin. In: *Antibiotics vol.III*. Eds JW Corcoran and FE Hahn, Berlin. Heidelberg, New York, Springer, pp. 79-100, 1975.
134. Ikegami, S., Taguchi, T., Ohashi, M., Oguro, M., Nagano, H., Mano, Y.: Aphidicolin prevents mitotic cell division by interfering with the activity of DNA polymerase  $\alpha$ . *Nature* 275:458-460, 1978.
135. SNYDER, R.D., REGAN, J.D.: Aphidicolin inhibits repair of DNA in UV-irradiated human fibroblasts. *Biochem Biophys Res Com* 99:1088-1094, 1981.
136. CLEAVER, J.E.: Specificity and completeness of inhibition of DNA repair by novobiocin and aphidicolin. *Carcinogenesis* 3:1171-1174, 1982.
137. DRESLER, S.L., FRATTINI, M.G.: DNA replication and UV-induced DNA repair synthesis in human fibroblasts are much less sensitive than DNA polymerase  $\alpha$  to inhibition by butylphenyl-deoxyguanosine triphosphate. *Nucl Acid Res* 14:7093-7102, 1986.
138. REIDY, J.A.: Aphidicolin, DNA repair, and fragile sites. *Hum Genet* 78:198, 1988b.
139. LONN, U., LONN, S.: Aphidicolin inhibits the synthesis and joining of short DNA fragment but not the union of 10-kilobase DNA replication intermediates. *Proc Natl Acad Sci USA* 80:3996-3999, 1983.
140. YAGURA, T., KOZU, T., SENO, T.: Arrest of chain growth of replicon-sized intermediates by aphidicolin during rat fibroblast cell chromosome replication. *Eur J Biochem* 123:15-21, 1982.
141. BYRNES, J.J.: Structural and functional properties of DNA polymerase delta from rabbit bone marrow. *Mol Cell Biochem* 62:13-24, 1984.
142. LEE, M.Y.W.Y., TAN, C.K., DOWNEY, K.M., SO, A.G.: Further studies on calf thymus DNA polymerase  $\delta$  purified to homogeneity by a new procedure. *Biochemistry* 23:1906-1913, 1984.
143. NISHIDA, C., REINHARD, P., LINN, S.: DNA repair synthesis in human fibroblasts requires DNA polymerase  $\delta$ . *J Biol Chem* 263:501-510, 1988.
144. BENDER, M.A.: Time course of enhancement of chromosomal aberration production in human lymphocytes by post-treatment with aphidicolin following X-irradiation in G2. *Mutat Res* 213:175-183, 1989.



145. RAO, P.N., HEEREMA, N.A., PALMER, C.G.: Fragile sites induced by FUdR, caffeine, and aphidicolin. Their frequency, distribution, and analysis. *Hum Genet* 78:21-26, 1988.
146. DAS, S.K., LAY, C.C., PARDEE, A.B.: Comparative analysis of caffeine and 3-aminobenzamide as DNA repair inhibitors in syrian baby hamster kidney cells. *Mutat Res* 131:71-79, 1984.
147. GONZALEZ-FERNANDEZ, A., HERNANDEZ, P., LOPEZ-SAEZ, J.F.: Effect of caffeine and adenosine on G2 repair: mitotic delay and chromosome damage. *Mutat Res* 149:275-281, 1985.
148. YUNIS, J.J.: Chromosomal rearrangements, genes, and fragile sites in cancer: Clinical and Biologic Implications. *Important Advances in Oncology*: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA: Chapter 5:93-128, 1986.
149. YUNIS, J.J.: Recurrent chromosomal defects are found in most patients with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 11:125-137, 1984.
150. HERMANEK, P., SOBIN, L.E.: TNM classification of malignant tumor. 4<sup>th</sup> edition, Berlin, Springer-Verlag, 1987.
151. BARCH, M.J.: The association of cytogenetic technicians inc, cytogenetic laboratory manual, Second Edition, Raven Press, New York, 1991.
152. PAZY-MINO, C., PENAHERRERA, S., SANCHEZ, Ma.E., CORDOVA, A., GUTIERREZ, S., OCAMPO, L., LEONE, P.: Comparative study of chromosome aberrations induced with aphidicolin in women affected by breast cancer and cervix uterine cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 94:120-124, 1994.
153. VERNOLE, P., TEDESCHI, B., CAPOROSI, D., NICOLETTI, B.: A study on lymphocytes of neuroblastoma patients. *Cancer Genet Cytogenet* 36:13-23, 1988.
154. LIU, C., WANG, G., LI, P.: The expression frequency of common fragile sites and genetic susceptibility to lung cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 42:107-114, 1989.
155. EGELI, U., KARADAG, M., TUNCA, B., OZYARDIMCI, N.: The expression of common fragile sites and genetic predisposition to squamous cell lung cancers. *Cancer Genet Cytogenet* 20:1-6, 1997.
156. VERNOLE, P., TEDESCHI, B., NICOLETTI, B.: Fragile site induction by aphidicolin may be increased in parents of neuroblastoma patients. *Cancer Genet Cytogenet* 50:35-44, 1990.

157. REIDY, A.J., XIANTING, Z., ANDREW, T.L., CHEN, L.T.A.: Folic acid and chromosome breakage I. Implications for genotoxicity studies. *Mutat. Res.* 122:217-221, 1983.
158. DAVE, B.J., HOPWOOD, V.L., HUGHES, J.I., MELLILO, D., JACKSON, G.L., PATHAK, S.: Nonrandom chromosomal abnormalities in lymphocyte cultures of individuals with colorectal polyps and of asymptomatic relatives of Patients with colorectal cancer of polyps. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2:587-591, 1993.
159. HECHT, F.: Fragile sites, cancer chromosome breakpoints, and oncogenes all cluster in light G bands. *Cancer Genet Cytogenet* 31:17-24, 1988.
160. HOLMQUIST, G., GRAY, M., PORTER, T., JORDAN, J.: Characterization of Giemsa dark-and light-banded DNA. *Cell* 31:121-129, 1982.
161. ARDISIA, C., VENTI, G., COLOZZA, M.A., BRESCHI, C., PORFIRIO, B., DAVIS, S., TONATO, M., DONTI, E.: Expression of aphidicolin-induced fragile sites in lymphocytes of patients with breast cancer. *Cancer Genet Cytogenet* 67:113-116, 1993.
162. SUNDARESHAN, T.S., AUGUSTUS, M.: Expression of fragile sites in patients with retinoblastoma, their parents and unaffected siblings: A study of ten families. *Cancer Genet Cytogenet* 78:72-77, 1994.
163. SUNDARESHAN, T.S., AUGUSTUS, M.: Expression of common fragile sites in lymphocytes+ of Wilms' tumor, in patients, their parents and siblings. *Cancer Genet Cytogenet* 84:51-5/885, 1995.
164. KOVACS, G., BRUSA, P.: Recurrent genomic rearrangements are not at the fragile sites on chromosome 3 and 5 in human renal cell carcinomas. *Human Genet* 80:99-101, 1988.
165. MITCHELL, E.L.D., WOODHOUSE, B., BIRCH, J.M., SANTIBANEZ-KOREF, M.F.: The expression of aphidicolin-induced fragile sites in familial breast cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet* 67:108-112, 1993.
166. PORFIRIO, B., PALADINI, P., MACHERINI, M., GOTTI, G., CINTORINO, M., De MARCHI, M.: Patients with different lung cancers show normal expression of fra(3)(p14.2) in aphidicolin-treated lymphocyte cultures. *Cancer Genet Cytogenet* 43:95-101, 1989.
167. SUTHERLAND, G.R.: Fragile sites and cancer breakpoints-the pessimistic view. *Cancer Genet Cytogenet* 31:5-7, 1988.

168. KAMPMANN, T., SCHMIDT, A., RUDIGER, H.W., TAN, T.L., PASSARGE, E.: No difference in expression of chromosomal fragile sites in patients with solid malignant tumours and normal controls. *Genes Chrom Cancer* 2:44-47, 1990.
169. SUNDARESHAN, T.S., AUGUSTUS, M.: Normal expression of fra(3)(p14.2) in lymphocytes of lung cancer patients. *Cancer Genet Cytogenet* 89:82-84, 1996.
170. Le BEAU, M.M.: Chromosomal fragile sites and cancer specific rearrangements. *Blood* 67:849-858, 1986.
171. VOGELSTEIN, B.: First p53 relative may be a new tumor suppressor. *Science* 277:1605-1606, 1997.
172. LEFF, D.N.: Discovery of p73 gene. *Bio World Today* .The daily biotechnology newspaper. Sept II, page 1 and 4, 1997.
173. SOZZI, G., VERONESE, M.L., NEGRINI, M., BAFFA, R., COTTICELLI, M.G., INOVE, H., TORNIELLI, S., PILOTTI, S., GNEGORIO, L.D., PASTORINO, U., PIEROTTI, M.A., OHTA, M., HUEBNER, K., CROCE.: The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in lung cancer. *Cell*, 85:17-26, 1996.
174. OHTA, M., INOVE, H., COTTICELLI, M.G., KASTURY, K., BAFFA, R., PALAZZO, J., SIPRASHULI, Z., MORI, M., McCUE, P., DRUCK, T., CROCE, C.M., HUEBNER, K.: The FHIT gene , spanning the chromosome 3p14.2 fragile site and renal carcinoma-associated t(3;8) breakpoint, is abnormal in digestive tract cancers. *Cell*, 84:587-597, 1996.
175. THIAGALINGAM, S., LISITSYN, N.A., HAMAGUCHI, M., WIGLER, M.H., WILLSON, J.K.V., MARKOWITZ, S.D., LEACH, F.S., KINZLER, K.W., VOGELSTEIN, B.: Evaluation of the FHIT gene in colorectal cancers. *Cancer Research*, 56:2936-2939, 1996.
176. VIRGILIO, L., SHUSTER, M., GOLLIN, S.M., VERONESE, M.L., OHTA, M., HUEBNER, K., CROCE, C.M.: FHIT gene alterations in head and neck squamous cell carcinomas. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93:9770-9775, 1996.
177. MICHAEL, D., BEER, D.G., WILKE, C.W., MILLER, D.E., GLOVER, T.W.: Frequent deletions of FHIT and FRA3B in Barrett's metaplasia and esophageal adenocarcinomas. *Oncogene* 15:1653-1659, 1997.
178. NEGRINI, M., MONACO, C., VORECHOVSKY, I., OHTA, M., DRUCK, T., BAFFA, R., HUEBNER, K., CROCE, C.M.: The FHIT gene at 3p14.2 is abnormal in breast carcinomas.

179. TOYOOKA, M., KONISHI, M., YANOSHITA, R.K., IWAMA, T., MIYAKI, M.: Somatic mutations of the adenomatous polyposis coli gene in gastroduodenal tumors from patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Research* 55:3165-3170, 1995.
180. POWELL, S.M., PETERSEN, G.M., KRUSH, A.J., BOOKER, S., JEN, J., GIARDIELLO, F.M., HAMILTON, S.R., VOGELSTEIN, B., KINZLER, K.W.: Molecular diagnosis of familial adenomatous polyposis. *The New England Journal of Medicine*, 27:1982-1987, 1993.
181. GOTLEY, D.C., REEDER, J.A., FAWCETT, J., WALSH, M.D., BATES, P., SIMMONS, D.L., ANTALIS, T.M.: The deleted in colon cancer (DCC) gene is consistently expressed in colorectal cancers and metastases. *Oncogene*, 13:787-795, 1996.
182. REMUIKOS, Y., MULERIS, M., SALMON, R.J., DUTRILLAUX, B.: Colorectal carcinogenesis: from chromosomal evolution pathways to molecular pathogenesis. *Cancer Genet Cytogenet.* 93:63-73, 1997.
183. RASSOOL, F.V., Le BEAU, M.M., SHEN, M.L., NEILLY, M.E., ESPINOSA, R., ONG, T., BOLDOG, F., DRABKIN, H., Mc CARROLL, R., Mc KERLHAN, T.W.: Direct cloning of DNA sequences from the common fragile site region at chromosome band 3p14.2. *Genomics* 35:109-117, 1996.

## 7. TEŞEKKÜR

Çalışmam boyunca destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç.Dr.Ünal Egeli'ye, tez vakalarımın belirlenmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof.Dr.Abdullah Zorluoğlu'na, tezimin hazırlanması sırasında sonsuz desteklerinden dolayı eşim Hasan Tunca'ya ve tüm aile bireylerime teşekkürlerimi sunarım.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

1969 yılında Bursa'da doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Bursa'da tamamladıktan sonra 1986-87 öğrenim döneminde Uludağ Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümüne girmeye hak kazandım. Aynı fakülteden 1990 Haziran döneminde mezun oldum. Ekim 1990'da Uludağ Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nde Yüksek Lisans öğrenimime başladım. "Ayakkabı işçilerinde sitogenetik incelemeler" konulu yüksek lisans tezimi Şubat 1993'de tamamlayarak yüksek lisansımı bitirdim. Yine Şubat 1993'de aynı enstitüde doktora öğrenimime başladım. 1997 Güz yarıyılında Uludağ Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi-Biyoloji ABD'na yatay geçiş yaptım. Halen Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi-Biyoloji ABD'da doktora öğrenimime ve araştırma görevliliğime devam etmekteyim. Genetik Hastalıkları Araştırma ve Mücadele derneğinde genel sekreter olarak görev yapmaktayım. Yabancı dilim İngilizcedir. Evli ve bir çocuk annesiyim.