

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PROF. DR. MEHMET ÇOLAKOĞLU
ANABİLİM DALI BAŞKANI

ENDOMETRİUM KANSERLİ HASTALARDA METİLEN
TETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ, PROTROMBİN GEN,
FAKTÖR-V LEİDEN MUTASYONLARININ
PREVALANSLARI

UZMANLIK TEZİ
DR. RENGİN KARATAYLI

Tez Danışmanı
DOÇ. DR. ÇETİN ÇELİK

KONYA- 2009

1. İÇİNDEKİLER.....	1
2. KISALTMALAR	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER.....	5
4.1. ENDOMETRİUM KANSERİ	5
4.1.1 Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri.....	6
4.1.2 Endometrium Kanserinde Tanı	8
4.1.3 Endometrium Kanserinde Patoloji.....	10
4.1.4 Cerrahi Evreleme	11
4.1.5 Prognostik Faktörler.....	12
4.1.6 Endometrium Kanserinde Tedavi.....	13
4.2. TROMBOFİLİ.....	14
4.2.1 Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Geni.....	15
4.2.2 Protrombin Geni.....	17
4.2.3 Faktör 5 Leiden Geni.....	17
4.3. TROMBOFİLİ VE KANSER.....	17
5. GEREÇ ve YÖNTEM.....	21
5.1. Örneklerin Seçimi ve Verilerin Toplanması.....	21
5.2. Genetik İnceleme ve Mutasyonların Tesbiti.....	22
5.2.1. Araştırma Kanlarının Toplanması.....	22
5.2.2. DNA İzolasyonu	22
5.2.3. Polimeraz Zincir Reaksiyonu.....	23
5.2.4. Jel Elektroforezi.....	24
5.2.5. Mutasyon Analizi.....	24
5.3. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	25
6. BULGULAR.....	26
7. TARTIŞMA	36
7.1. Tromboz ve Kanser: Literatürün Gözden Geçirilmesi.....	36
7.2. Çalışma Gruplarına Ait Sosyodemografik Veriler.....	37
7.3. Hastalara Ait Genel Bulgular ve Prognostik Bulgular.....	38
7.4. Çalışma Bulgularının Değerlendirilmesi ve Mutasyon Sonuçları.....	39
7.5. Prognostik Bulguların Mutasyon Sonuçları ile İlişkisi.....	47
7.6. Sonuç	48
8.ÖZET.....	49

9.SUMMARY	51
10.KAYNAKLAR.....	53
11.TEŞEKKÜR.....	64

2.KISALTMALAR:

APC	:Aktive Protein C Rezistansı
CA-125	:Karsinojenik antijen-125
CBS	:Sistationin B Sentaz
EEK	:Endometrioid Tipte Endometrial Karsinom
EK	:Endometrium Kanseri
FVL	:Faktör 5 Leiden
HCY	: Homosistein
HNPCK	:Hereditör nonpolipöz kolorektal kanser
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
LVSI	: Lenfovasküler Saha İnvazyonu
MAT	: Metiyonil Adenozil Transferaz
MMP-9	: Metalomatrix Proteinaz-9
MS	: Metionin Sentaz
MTHFR	: Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NEEK	: Non- endometrioid Tipte Endometrial Karsinom
PAI	: Plasminojen Aktivatör İnhibitör
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRT	: Protrombin
TAE	: Tris-Asetik asit ve EDTA
TVUS	: Transvajinal ultrasonografi
USG	:Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

3. GİRİŞ ve AMAÇ:

Dünyada özellikle 1950'li yıllardan itibaren gelişmiş ülkelerde görülme sıklığında artış gösteren endometrium kanseri (EK) 1970'li yıllardan sonra batı ülkelerinde yapılan yayınlarda en çok görülen ve özellikle postmenopozal yaş grubundaki kadınları sıklıkla etkileyen genital sistem kanseri olarak bildirilmiştir. Ayrıca, kadın popülasyonunda meme, kolon ve akciğer kanserlerinden sonra en sık rastlanan kanser olup, kanser ölümlerinin 7. en sık sebebidir (1).

Endometrium kanseri yüksek insidansına karşın, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır.

Endometrium kanseri genelde postmenopozal kadınlarda görülen ve yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. Ancak, hastaların %25'i premenopozal, hatta %5'i 40 yaş öncesinde, %70'i postmenopozal dönemde görülür (2,3). Genellikle 50-65 yaşları arasında görülmesine rağmen ortalama görülme yaşı 60'dır.

Klinikopatolojik ve moleküler özellikleri göz önünde bulundurulduğunda endometrium kanseri iki ayrı yol izler. İlk tipi, tip1 ya da estrogen bağımlı endometrioid endometrial karsinoma (EEK) olarak bilinir ve daha genç yaşta saptanan sporadik EK vakalarının çoğunu oluşturur. Estrojen veya progesteron reseptörü içerir ve sıklıkla karşılanmamış estrogen fazlalığı ile bağlantılıdır. Bu tipte prognoz daha iyidir (4).

İkinci grup, tip 2 veya non-endometrioid endometrial karsinoma (NEEK) olarak bilinir ve yüksek gradeli papiller seröz, skuamöz, adenoskuamöz, berrak hücreli karsinom ve undiferansiye tiplerinden oluşur. Daha yaşlı hastalarda saptanır. Genellikle estrogen fazlalığı ile bağlantılı değildir, atrofik endometrium zemininde gelişir. Prognozu daha kötüdür (4).

Endometrium kanserinin gelişiminde östrojenin rolü kesinlikle ortaya konmuştur ve karşılanmamış östrojene maruz kalmayı artıran tüm faktörler riski artırmaktadır. Bunun yanı sıra endometrium kanserinin gelişiminde etkili olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

Son yıllarda kanser hastalarında görülen trombozun, kanser komorbiditesi olmasının yanı sıra, kanser oluşumu, gelişimi ve metastazında önemli yeri olduğu kanaati yaygınlaşmıştır. Genetik olarak tromboza yatkınlığı olan hastalarda, sınırlı yayınlarda kanser gelişiminin arttığı bildirilmiştir.

Bu çalışmada amaç, endometrium kanserli hastalarda, protrombin gen ve faktör 5 leiden mutasyonları gibi trombofili ile ilişkili mutasyonların yanı sıra metilen tetrahidrofolat redüktaz enzimi gibi hem tromboza yatkınlıkta hem de karsinogenezde etkili olan önemli bir enzime ait mutasyonun prevalanslarının gösterilmesidir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1.ENDOMETRİUM KANSERİ:

Endometrium karsinomu kadın genital yollarının en sık rastlanan kötü huylu tümörüdür. Endometrium kanseri meme, barsak ve akciğer kanserlerinin ardından kadınlarda dördüncü en sık rastlanan kanser olup, kanser ölümlerinin yedinci en sık sebebidir. Genel olarak bakıldığında, kadınların yaşamları boyunca %2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir (5). Endometrium kanseri yüksek insidansına karşın, ölüme neden olan kanserler arasında alt sıralarda yer almaktadır.

Endometrium kanseri primer olarak postmenapozal kadınlarda görülen ve yaş arttıkça seyri kötüleşen bir hastalıktır. Hastaların %25'i premenopozal hatta %5'i 40 yaş öncesinde, %70'i post menapozal dönemde görülür (2,3). Endometrium kanserlerinin çoğunun gelişiminde östrojenin rolü olduğu açıkça ortaya konmuştur; karşılanmamış östrojene maruz kalmayı artıran tüm faktörler endometriyum kanseri riskini artırmaktadır.

Hastaların %75'inde, tümör teşhis edildiğinde korpusta sınırlıdır ve 5 yıllık yaşam oranı %75'ten fazladır (6). Endometrium kanserli olguların %90'ında tek şikayet vajinal kanama veya akıntıdır. Yaşlı hastalarda bazen servikal stenoz nedeniyle vajinal kanama meydana

gelmeyebilmektedir, bu durum ise pürülan vajinal akıntıya neden olmaktadır. Bu bulgu sıklıkla kötü prognozla birliktelik gösterir (7).

4.1.1. Endometrium Kanserinde Risk Faktörleri

Sosyoekonomik durum:

Önceki yıllarda yapılan çalışmalarda yüksek sosyo-ekonomik durumdaki hastalarda endometrial kanser riskinin daha yüksek olduğu bildirilmesine rağmen, yapılan bazı ileri düzeydeki çalışmalarda bu teyid edilmemiştir. Bu farkın, daha ileri düzeyde eğitim almış kişilerde östrojen replasman tedavisinin daha sıklıkla kullanılmasından veya bu populasyon grubunun tıbbi kontrollere daha fazla önem vermesi ve daha sık ayrıntılı muayene yaptırmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (8,9).

Aile öyküsü:

Bazı çalışmalarda, endometrial kanser ile aile öyküsü arasında bağlantının görülme riskinde küçük (%50) bir artış olduğunu göstermişlerdir (10,11). Genç kadınlarda (<50 yaş) endometrial kanser aile öyküsü mevcut ise, çoğunlukla beraberinde bir başka hastalık görülme riski yüksektir. Herediter nonpolipoz kolorektal kanser (HNPKK) genlerinde bir mutasyonu olan bir kadında genellikle 50 yaş öncesinde endometrial kanser görülmektedir (12).

Menstürel faktörler:

Birçok çalışmada, özellikle 11-12 yaşından önce gerçekleşen erken menarş vakalarında, endometrial kanser riskinin 1.5-4 kat arttığı bildirilmiştir. Bu etkinin özellikle premenapozal endometrial kanserde etkili olduğu düşünülmektedir. Yine geç menapozun da endometrial kanser riskini artırdığı bildirilmiştir (13). Yapılan bir çalışmada, bu kanser üzerinde menstruasyon görülen yılların (gebelik hariç) etkili olduğu ve bu vakalarda daha uzun süre menstruasyon görüldüğü ortaya konmuştur (14).

Reprodüktif faktörler:

Evlenmemiş ve nullipar kadınların endometrial kanserden dolayı ölüm oranlarının, evlenmiş ve doğum yapmış kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (15). Ayrıca artan sayıda doğum yapmanın bu kanserin görülme olasılığını azalttığı bildirilmiştir (16). Evlenmiş nullipar kadınlar, evlenmemiş nullipar kadınlara göre daha riskli bulunmuştur (17).

Östrojenler:

Artmış endojen estrojen seviyelerine sahip kadınlar (polikistik ovarian sendrom veya östrojen salgılayan tümör varlığında) artmış endometrial kanser riskine sahiptir, bu durumlar endometrial kanserlerin genç kadınlarda görülmesini açıklamaktadır (18).

Dengelenmemiş östrojen tedavisi alan kadınlarda EK görülme sıklığı hiç replasman tedavisi almayanlara göre 1.4 ila 10 kat oranında artış göstermektedir (19). Östrojen kullanım süresi de EK riskini etkilemektedir.

Kombine oral kontraseptif hapların (östrojen+ progesteron) EK riskini azalttığı kesin olarak rapor edilmiştir (20).

Tamoksifen:

Tamoksifen kullanımı ile EK riskinin yaklaşık 6 kez arttığı ve gelişen tümörlerin iyi diferansiye ve yaşam sürelerinin yüksek olduğu ortaya konmuştur (21)

Vücut Kitlesi:

Artmış vücut kitle indeksi ve obezite EK riskini artırmaktadır. Postmenapozal obez kadınların daha yüksek oranda endojen estrojene sahip oldukları bilinmektedir.

Diyabet ve Hipertansiyon:

Diyabet- EK ilişkisi artmış estrojen seviyelerine, hiperinsülinemiye veya insülin benzeri büyüme faktörüne (IGF-1) bağımlıdır. Diyabette EK gelişme riskinin 2.8 kat arttığı

bulunmuştur (22). EK olanlarda %25-60 oranında hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı görülmüştür (22).

Sigara :

Yapılan çalışmalar daha önceden sigara içmiş olan kadınlarda endometrial kanser görüme riski azalmaktadır (23). Endometrium kanseri üzerinde sigaranın risk azaltıcı etkisinin, östrojeni yıkan enzimleri indükleyerek gerçekleştirdiği anti-östrojenik etkisine bağlı olduğu bildirilmiştir (24).

Diyet, alkol ve egzersiz:

Düşük yağ oranına sahip diyet, biyoyararlanımı olan estrogen oranını azaltmaktadır. Bu kadınlarda serum estrogen oranında azalma görülmüştür (25). Yüksek alkol seviyesi artmış estrogen seviyeleri ile bağlantılıdır. Fiziki aktivite serum estrogen seviyelerini düşürmektedir.

4.1.2. Endometrium Kanseri Tanı

Endometrium kanserli kadınların yaklaşık %90'ında tek şikâyet olarak anormal vajinal kanama veya akıntı vardır. Bazı kadınlar hastalığın uterus dışına yayılmasının bir belirtisi olan pelvik baskı ya da rahatsızlık hissi ile başvurmaktadır. Özellikle yaşlı kadınlarda servikal stenoz nedeni ile kanama meydana gelmeyebilir veya hematometra veya piyometra ile birlikte olabilir. Bu bulgu sıklıkla kötü prognoz ile birlikte. Postmenapozal kanaması olan hastaların yalnızca %10'unda EK vardır. EK'li premenapozal kadınlarda değişmez şekilde anormal uterin kanama vardır. Kronik anovulasyon veya obezitesi ya da tekrarlayan-sebat eden anormal uterin kanaması olan premenapozal kadınlarda EK düşünmek gerekir.

Tanı Yöntemleri:

1- Sitoloji : Pap-smear testi endometrium kanseri için güvenilir bir tanı yöntemi değildir.

Nedeni de endometrium kanserli hastalarda ancak %30-50 anormal pap-smear tesbit edilebilmesidir (26).

2- Biyopsi : Endometriyal aspirasyon biyopsisi, endometriyal patolojiden şüphelenilen veya anormal uterin kanaması olan hastanın değerlendirilmesinde ilk basamaktır. Burada örnekleme amacı ile kolay uygulanabilir araçlar kullanılmaktadır (Pipelle, Novak, Explora, Kevorki-en kanülü, endometrial brush, endometrial washing v. b).

3- Ultrasonografi: Özellikle transvaginal ultrasonografi (USG) endometrial kaviteye ait özellikler hakkında bilgi vermektedir. Endometrial düzensizlik, subendometrial hipoekojenik katların kesintiye uğraması ve endometrial kalınlığın artması (postmenapozal kadınlarda >5mm) malignite kriteri olabilir.

4- Histeroskopi ve histerografi: Histeroskopi, tümör yerinin tespiti, servikal yayılım olup olmadığı ve özellikle postmenapozal hastalarda kanamanın nedeninin gösterilmesi açısından değerli bulgular verir. Ancak, işlemin evreyi IIIA'a çıkardığı yönünde şüpheler bulunmaktadır.

5- Tomografi ve Manyetik rezonans görüntüleme: Her iki yöntem de hastalığın lokal yada uzak yayılımının tespitinde kullanılabilen değerli yöntemlerdir. Ancak, pahalı yöntemler olmaları dolayısıyla kullanımları sınırlıdır.

4.1.3. Endometrium Kanserinde Patoloji

Endometrium kanserinin histopatolojik olarak en sık görülen tipi endometrioid tip endometrium kanseridir, endometriyal karsinomların yaklaşık %85'inden sorumludur. Endometrium kanserinin diğer histolojik tipleri papiller seröz tip, müsinöz tip, berrak hücreli, skuamöz hücreli, mikst tip ve undifferansiye tiptir. Nadiren, glassy cell karsinom, arginofilik hücreli karsinom, giant cell karsinom, koryokarsinom, yolc sac tümörü ve transizyonel hücreli karsinom gibi olgular da bildirilmiştir. Endometriumdaki kaynaklanan karsinomların histolojik sınıflandırması (WHO) tablo-1'de özetlenmiştir (4).

Tablo-1: Endometriumdaki kaynaklanan karsinomların histolojik sınıflandırması

- **Endometrioid adenokarsinom**
 - Yaygın tip
 - Varyantlar
 - Villoglandüler/papiller
 - Sekretuar
 - Squamöz diferansiyasyonlu
- **Müsinöz karsinom**
- **Seröz papiller karsinom**
- **Clear cell karsinom**
- **Skuamöz karsinom**
- **Undiferansiye karsinom**
- **Mikst karsinom**
- **Diğer nadir görülen tipler**
 - Glassy cell karsinom
 - Arginofilik hücreli karsinom
 - Giant cell karsinom
 - Koryokarsinom
 - Yolk sac tümörü

4.1.4. ENDOMETRİUM KANSERİNDE CERRAHİ EVRELEME

Endometrial kanserli hastalarda FIGO'nun 1988 evreleme sistemine göre cerrahi evrelemesi yapılmaktadır (27). Cerrahi evreleme Tablo-2'de özetlenmiştir.

Tablo 2 : Endometrium kanserinin 1988 FIGO evreleme sistemine göre cerrahi evrelemesi.

Evre I	Tümör korpus uteride sınırlıdır.
Stage IA	Tümör endometriumda sınırlıdır.
Stage IB	İnvazyon myometriumun ½ sinden azdır.
Stage IC	İnvazyon myometriumun ½ sinden fazladır.
Evre II	Tümör servikse yayılmıştır.
Stage IIA	Yalnızca endoservikal glandlar tutulmuştur.
Stage IIB	Servikal stromal invazyon vardır.
Evre III	Tümör peritona, pelvik ve/veya paraaortik lenf nodlarına ve vajene metastaz yapmıştır.
Stage IIIA	Tümör serozaya/adnekslere yayılmıştır veya pozitif peritoneal sitoloji vardır.
Stage IIIB	Vajinal metastazlar vardır.
Stage IIIC	Pelvik ve paraaortik lenf nodu tutulumu vardır.
Evre IV	Tümör çevre dokulara veya uzak organlara metastaz yapmıştır.
Stage IVA	Tümör mesaneye ve barsak mukozasına invazyon yapmıştır.
Stage IVB	Uzak metastazlar vardır.

4.1.5. ENDOMETRİUM KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER

1. Cerrahi Evre: Hastalığın sağ kalımını etkileyen en önemli değişkendir. Cerrahi evre arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

2. Hasta yaşı: Genç hastalarda prognoz genellikle daha iyidir (28).

3. Hormon reseptör yapısı: Östrojen ve progesteron reseptör dereceleri birçok çalışmada prognostik belirteç olarak gösterilmiştir. Bir ya da iki reseptörün pozitif olduğu tümörü olan hastalarda sağ kalım süreleri, reseptörlerin bulunmadığı tümörü olan hastalara göre daha uzundur (4).

4. Histolojik tip ve grade: Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler EK'lerin %10'unu oluşturur ve artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşır. Endometrioid ve müsinöz tiplerin dışındakiler kötü prognozludur (29). EK'de histolojik grade prognozla kuvvetle ilişkilidir. Grade 3 tümürlü hastalarda nüks gelişme olasılığı grade 1 ve 2'den 5 kat daha fazladır (4).

5. Lenfatik alan invazyonu: Lenfovasküler saha invazyonu (LVSI) nüks ve ölüm açısından endometriyal kanserlerin tüm çeşitleri için bağımsız bir prognostik faktördür. LVSI mevcut ise prognoz kötüleşmektedir.

6. Myometrial İnvazyon: Myometriyal invazyon derinliği arttıkça prognoz kötüleşmektedir.

7. Isthmus - serviks yayılımı: Uterus isthmusu, serviks veya her ikisinin birden tutulumu, ekstrauterin hastalık, lenf nodu metastazı ve nüks riskinin artışı ile birliktelik gösterir. Servikal tutulumu olanlar aynı zamanda yüksek gradeli, daha büyük ve derin invazyonlu tümöre sahip olma eğilimindedir (28).

8. Adneksiyal tutulum: Adneksiyal yayılım kötü prognostik faktördür.

9. Periton Sitolojisi: Pozitif periton sitolojisinin derin myometrial invazyon, servikal tutulum, adneksiyal yayılım, lenf nodu metastazı ve intraabdominal hastalık nüksü ile

birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. EK'de peritoneal sitoloji %12-15 oranında pozitif bulunmuştur (29). Sitolojinin negatif olduğu olgularda hastalıklı yaşamın daha uzun olduğu bildirilmektedir (30).

10. Lenf Nodu Metastazı: Lenfatik yayılım EK'de hematojen yayılımdan daha önemli rol oynar. Lenf nodu metastazı olan hastalarda, lenf nodu metastazı olmayan hastalara kıyasla hemen hemen 6 kat fazla rekürens gelişme riski mevcuttur.

11. Ekstraperitoneal Tümör: Ekstrauterin yayılım varlığında prognoz kötüleşmektedir.

12. Tümör Büyüklüğü: Tümör büyüklüğü lenf nodu metastazı ve EK'li hastalarda sağ kalım için önemli bir prognostik faktördür. Tümör çapı >2cm olan vakalarda prognoz kötüleşmektedir.

13. Onkojen Amplifikasyonu/Ekspresyonu: C-myc, K-ras mutasyonu varlığı, artmış telomerase aktivitesi kötü prognoza işaretir (31).

14. DNA Ploidi/ Proliferatif İndeks: Aneuploid hücre oranı fazla olan tümörlerde prognoz kötüdür.

4.1.6. ENDOMETRİUM KANSERİNDE TEDAVİ

Cerrahi, endometrium kanserlerinin ilk tedavi seçeneğini oluşturur. Standart cerrahi yaklaşım "evreleme cerrahisi" dir. Evreleme cerrahisi, peritoneal sitoloji, total ekstrasfasiyal histerektomi, bilateral salpingooferektomi, total omentektomi ve retroperitoneal lenfadenektomiye içerir.

Evreleme cerrahisi sonrasında, yüksek risk grubunda yer alan, Clear cell, papiller seröz tip ya da herhangi histolojik tipte olup, lenf nodu tutulumu ve abdominal yayılım gösteren olgularda surviyi artırmak için adjuvan tedavi gereklidir (32). Adjuvan tedavi olarak radyoterapi, kemoterapi, hormon reseptörü pozitif vakalarda hormonal tedavi tercih edilebilir.

4.2.TROMBOFİLİ

Dolaşımdaki bazı düzenleyici proteinler pıhtılaşmayı inhibe ederler. Bunlar; antitrombin, protein C ve S'dir. Bu proteinlerin kalıtsal eksikliklerinde rekürren tromboemboli atakları görülebilir ve bu bozukluklar grubu trombofili olan durumlar olarak adlandırılır. Bu gruptaki diğer önemli bozukluklar, faktör V mutasyonu sonucu görülen aktive protein C rezistansı, protrombin gen (G20210A) mutasyonu ve hiperhomosisteinemidir.

Protein C ve S rezistansı otozomal dominant geçiş gösterir. Her iki protein seviyesi gebelik sırasında varyasyon gösterdiği için tanı gebelik öncesinde konulmalıdır. 1993 yılına kadar tromboemboli öyküsü olanlarda kalıtsal antitrombin, protein C ya da S eksikliği sıklığı %10'u oluştururken %90 vakada altta yatan neden bilinmiyordu. 1993 yılında Dahlback tarafından bulunan ve Aktive protein C rezistansı (APC) olarak adlandırılan bozukluğun en sık kalıtsal tromboz nedeni olduğu gösterilmiştir. Aktive protein C rezistansının nedeninin koagülasyon faktörlerinden biri olan faktör V'in 1691 nolu geninde bir nokta mutasyonu sonucu oluştuğu gösterilmiş ve bu mutant faktör V'e 'faktör V Leiden' adı verilmiştir. Kalıtsal trombozu olan hastaların %50'ye yakınında trombozdan APC rezistansı sorumludur. Faktör V Leiden için heterozigot taşıyıcılarda venöz tromboz riski 5-10 kat, homozigot taşıyıcılarda ise 50-100 kat artar (33)

Hiperhomosisteinemi homosistein seviyesini düzenleyen proteinlerin eksikliği sonucu görülür. Ateroskleroz, tromboemboli, fetal nöral tüp defektleri ve rekürren düşüklere sebep olabilir, fakat nadir görüldüğünden komplikasyonları da nadirdir (34).

1996 yılında Poort ve arkadaşları venöz tromboembolizm gelişiminde rol oynayan yeni bir risk faktörü yayınladılar (35). Bu mutasyon protrombin geninin translasyona uğramamış 3' nolu bölgesindeki 20210 pozisyonundaki guanin yerine adenin gelmesi ile oluşur. Protrombin serin proteaz olan trombinin prekürsörüdür. Protrombin G20210A mutasyonu nadir görülür,

bu mutasyona sahip hastalarda diğer trombofilik anomaliler sık görülür. Bunlar içinde en sık görüleni antifosfolipid antikor varlığı ve faktör V Leiden mutasyonudur.

Trombofili nedenleri ve genel populasyondaki insidansı tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hereditör Trombofili Nedenleri ve Populasyondaki İnsidansı

Trombofili Nedenleri	İnsidansı
Aktive olmuş protein C rezistansı	%3-7
Faktör V Leiden mutasyonu	%3-5
Hiperhomosisteinemi	%2-3
Protein S eksikliği	%0.2-2
Protein C eksikliği	%0.1-0.3
Antitrombin eksikliği	%0.1

4.2.1 Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Geni

Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi 5,10-metilen tetrahidrofolatı 5-metil tetrahidrofolata redükte eden ve homosistein/metiyonin dönüşümünde karbon donasyonunda rol alan önemli bir enzimdir. Homosistein (HCY) metiyonin metabolizması ara ürünü bir aminoasittir. Proteinlerin yapısında yer almaz. Metiyonin, esansiyel bir aminoasit olup homosisteinin tek kaynağıdır. Metiyoninden Metiyonil adenozil transferaz (MAT) enzimi varlığında transmetilasyon reaksiyonu ile homosistein oluşur. Homosistein metabolizmasında 3 enzim ve 3 vitamin rol oynar. B6 vitamini varlığında sistationin B sentaz (CBS) enzimi ile transsülfürasyon reaksiyonu sonucunda sisteine, B12 ve folik asit varlığında remetillasyon reaksiyonu ile metionin sentaz (MS) enzimi yoluyla metionine dönüştürülür. Remetilasyon için gerekli metil kaynağı ise folikasittir.

Bazı genetik hastalıkların varlığında ve vitaminlerin eksikliği durumunda HCY plazma ve dokularda artar. Klasik homosisteinüri otozomal resesif geçişli bir hastalık olup sistationin

B sentaz enzim eksikliğinden kaynaklanır, karakteristik olarak; çok yüksek HCY düzeyleri, ateroskleroz, tromboembolik komplikasyonlar, iskelet anormallikleri, ektopia lentis ve mental retardasyon tablosuna yol açar (34).

Son yıllarda spesifik ısıya duyarlı folik asit bağımlı MTHFR enziminde parsiyel eksiklik tanımlanmıştır. Bu eksiklik MTHFR enzimini kodlayan gende nokta mutasyon sonucu yani 667. nükleotidde Timidinin yerine Sitozinin geçmesidir.(667C-T) Bu mutasyona bağlı gelişen termolabil varyant Kanada popülasyonunda %5–15, beyazlarda %12 oranında saptanmıştır. Bu mutasyon ile MTHFR enziminde aktivite azalması ile HCY metiyonine dönüştürülemediği için hiperhomosisteinemi gelişir. Ancak termolabil varyant MTHFR orta derecede Hiperhomosisteinemiye sebep olur ve kardiyovasküler anormallikler ile ilişkisi gösterilmiştir (36).Termolabil varyant MTHFR'ı taşıyan ve serum folik asit seviyesi düşük gebelerde saptanan orta derecede hiperhomosisteinemi, diyetle folik asit yerine konulduğunda normal homosistein seviyelerine getirilebilir (34).

MTHFR geninde iki sık polimorfizm tanımlanmıştır: C677T ve A1298C. C677T polimorfizminin enzimatik aktiviteyi ve homosistein seviyelerini etkilediği bilinmektedir. A1298C polimorfizminin ise gerçek biyolojik önemi belirsizdir ve bu mutasyona sahip kişilerde çoğunlukla plazma homosistein ve folat konsantrasyonları normal sınırlardadır (37,38).

5-metiltetrahidrofolat, folatın dolaşımdaki bir formudur ve de DNA sentezi, tamiri ve metilasyonunda çok önemlidir. Birçok araştırmacı, metilasyon anormalliklerinin birçok kanser tipinde patogeneizde önemli olduğunu göz önünde bulundurarak, MTHFR C677T polimorfizmi ile çeşitli kanserler arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (39-49).

4.2.2 Protrombin Geni

Son zamanlarda protrombin gen (PRT) mutasyonu tanımlanmıştır. Bu mutasyonun 20210 nükleotidinde adenin yerine guanin geçerek oluştuğu saptanmıştır ve bunu takiben plazma protrombin konsantrasyonunda artışa ve böylece bu artış tromboembolizm, myokard infarktüsü ve serebral ven trombozuna neden olmaktadır. Genel popülasyonda bu gen mutasyonu %3, obstetrik komplikasyonu olan grupta ise %10 olarak saptanmıştır (35).

4.2.3. Faktör V Leiden Geni

Aktive olmuş protein C rezistansı, ailesel trombofilinin önemli nedenlerinden biri olduğu ve bu rezistansın FaktörV geninde (FVL) nokta mutasyondan kaynaklandığı (506. nükleotidinde guanin yerine adenin geçmesi) gösterilmiştir. Protein C, trombinin endotelial hücre yüzey faktörü olan trombomodüline bağlandığı zaman aktive olur ve böylece aktive olmuş protein C faktör Va ve faktörVIIa' yi inaktive edip fibrinolitik sistemi aktive ederek daha fazla trombin oluşmasını engeller. FVL mutasyonu varlığında, aktive olan protein C'nin faktörV'e bağlanması ve fibrinolitik sistemin aktivasyonu engellenmektedir (50).

4.3.TROMBOFİLİ VE KANSER

Son yıllarda, tromboz ve trombotik olayların kanser komplikasyonu olmaktan daha ziyade, kanser oluşumu, gelişimi ve yayılımı üzerinde primer rol oynadığına dair inanışlar ortaya çıkmış ve bu konuda yapılan yayınlar artmıştır (39,41-49,51).

Prokoagulan faktörler, hücre proliferasyonu ve hücrel sinyal sistemlerinde yer alırlar. Koagülasyon ve kanser biyolojisi çift yönlü bir kısır döngü içerisindedir. Ve bu kısır döngüde, kanser kütlesi büyük prokoagulanlarının ve trombinin salınımına yol açar ve bunlar da daha sonra kanser gelişim ve yayılımının güçlü promotörleri olarak görev yaparlar (51)

Uzun zamandır kanser komorbiditesi olarak adlandırılmasına rağmen, vasküler tutulum artan bir şekilde tümör gelişiminin, invazyon ve metastazının temel patogenetik mekanizması

olarak kabul görmektedir. Bu konuda cevaplanması gereken esas soru, vasküler bozulmanın tümör mikroçevresel koşullarına verilmiş basit bir tepki mi, yoksa malignensinin başlangıç ve gelişiminde etkin olduğu düşünülen genetik hasarla mı ilişkili olduğudur (52).

Tsopanoglou ve arkadaşları, birçok kanser hastasında aktive olan koagülasyon sisteminin, tümör biyolojisinde klinik, laboratuvar, histopatolojik ve de farmakolojik birçok kanıtının olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca trombinin, tümör büyümesi ve metastazında esansiyel rol oynayan anjiyogenezi aktive ettiğini ve bunu da trombinin, endotel hücrelerinin bazal membran proteinlerine bağlanmalarını azaltarak, vasküler endotelial büyüme faktörüne (VEGF) bağlı endotel hücre proliferasyonunu artırarak başardığını bildirmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak, trombinin angiogenik ve tümör promotör etkisini açıklanabileceğini belirtmişlerdir (53).

Kanserdeki hemostatik bozuklukların patogenezi karmaşıktır ve genellikle edinilmiştir. Günümüze dek, kanser hiperkoagülopatisi ile ailesel trombofili arasındaki ilişki hakkında literatürde çok az kesin bilgi bulunmaktadır.

Yakın zamanda Miller ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, koagülasyon kaskadının persistan aktivasyonu saptanan kişilerde sindirim sistemi neoplazilerinde artmış insidans saptamışlardır (54). Bu çalışmada, artmış trombin oluşumu ve aktivitesinin malignensi (özellikle sindirim sistemi) insidansını ve agresivitesini artırmakta olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, her ne kadar çalışmanın, malignensi evriminin en erken basamaklarında trombinin çok önemli rolü olduğunu desteklemekte olduğunu belirtmişlerse de, erken kanser teşhisi için koagülasyon sisteminin persistan aktivasyonunun taranmasının yararlı bir tarama metodu olmadığını vurgulamışlardır. Kanser gelişiminin koagülasyon sisteminin persistan aktivasyonu ile bağlantısının, trombinin, fibrin birikiminin ve trombositlerin malignensilerde angiogenez, büyüme ve metastazda rollerini açıkça ortaya koyduğuna dikkat çekilmiştir (54). Bu çalışmayı desteklemek üzere, iki ayrı çalışmada da tümör gelişiminin angiogeneze

dayandığı ve de bu çeşitli deneysel çalışmalarda gösterildiği üzere trombin tarafından başlatıldığı bildirilmiştir (55,56).

Farklı çalışmalarda yine trombozun kanser oluşumu ve gelişimi üzerine araştırmalar yapılmış, Sörensen ve ark tarafından yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, primer tromboemboli atağını takiben 6-12 ay sonra, kanser teşhis riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir (57). Zacharsky ve ark trombinin belirli malignensiler için büyüme faktörü olarak rol alabileceğine dair kanıtları bildirmişlerdir (58).

Yakın dönemde, angiogenez, tromboz ve inflamasyon ile ilişkili faktörler, çeşitli kanser tipleri ile de bağlantılı olarak bildirilmiştir. Bu bilgilerin ışığında araştırmacılar tromboz ve angiogenezde etkili olabilecek aktive protein C rezistansı, dolaşımdaki trombin ve fibrinopeptid seviyeleri, plasminojen aktivatör inhibitörü-1 polimorfizmi ve metalloproteinaz-9 v.b. gibi tümör anjiyogenez ve metastazında etkili olabilecek birçok faktörü, çeşitli kanser türlerinde incelemişlerdir (53,55,56,59,60).

Tüm bu faktörlerin yanı sıra, son zamanlarda birçok kanser türünde ailesel trombofiliye ait genetik mutasyonlar incelenmiş, farklı sonuçlara varılmıştır. Bu genetik mutasyonlardan en sık rastlananları ve araştırmalarda popüler olanları MTHFR (C677T) geni, protrombin geni, ve de faktör V Leiden genine ait farklı bölgelere ait mutasyonlardır.

Beyaz ırkta en sık genetik defekt faktör V leiden mutasyonudur ve bu nokta mutasyonu faktör Va'nın aktive protein C'nin proteolitik aktivitesine rezistan hale gelmesini sağlar, böylece aktive faktör V inaktive olamaz ve de etkinliği devam eder. FVL mutasyonu için heterozigozite varlığında venöz tromboembolizm için risk 5–10 kat, homozigosite varlığında ise 50–100 kat artmaktadır (61).

Mozsik ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, özefagus, mide, karaciğer, pankreas ve kolorektal kanserli hasta gruplarında faktör V Leiden mutasyon sıklığını araştırmışlar ve de

gastrointestinal kanserli tüm hasta gruplarında Leiden mutasyonunun prevalansının belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (62)

Bir diğer genetik defekt olan protrombin G20210 polimorfizmi yüksek protrombin seviyeleri ve artmış trombin oluşumu ile birlikte tromboz riski ile bağlantılıdır. PRT için mutant allel varlığında derin ven trombozu riski 3–5 kat artmaktadır (63). Protrombin gen mutasyonlarının kanser türleri ile bağlantısı, genellikle Faktör 5 Leiden ve de MTHFR gen mutasyonları ile birlikte değerlendirilmiştir (64,65).

Meyve ve sebzelerin az tüketilmesinden kaynaklabilen folat eksikliği artmış kolorektal kanser ile bağlantılı olarak bildirilmiştir. Folat, intraselüler metilasyon reaksiyonları ve de novo deoksinülezid trifosfat sentezi için metil grubu sağlar. Folat eksikliği, DNA metilasyonu ve DNA sentezi, hatta bozuk DNA tamirinin bozulmasına yol açar ve karsinojeniktir. MTHFR folat metabolizmasında görev alan önemli bir enzimdir. Bu enzimi kodlayan gendeki bir nokta mutasyon dolaşımdaki folat seviyelerini düşürecektir. C677T mutasyonu Avrupa topluluklarında artmış sıklıkta görülür (41,42).

MTHFR'nin genetik polimorfizmi, son dekadda kanserle bağlantılı potansiyel bir genetik marker olarak dikkati çekmektedir. Çoğu kanser tipinin patogeneğinde metilasyon anormallikleri önemli olarak görülmektedir. MTHFR enzimi de metilasyon işleminde katalizör rol oynadığından, bu enzime ait bir genetik mutasyon azalmış enzim aktivitesi ve de artmış kanser duyarlılığı ile bağlantılı olacaktır (39).

Bu mutasyon için homozigot olanlar genel populasyonun %8-8.5'ünü oluşturur ve bu grup trombotik olaylar için daha risklidir, öte yandan heterozigot olanlar %50-55'dir. Birçok çalışmada bu mutasyonun çeşitli kanser tipleri ile bağlantısı bildirilmiştir (39,42,44,45,46,48,49).

5.GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Örneklerin Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışma, prospektif olarak yürütüldü. Bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ağustos 2006 ve Ağustos 2008 yılları arasında kliniğimize anormal uterin kanama şikayeti ile (çoğunlukla postmenopozal kanama ve disfonksiyonel uterin kanama) başvuran ve histopatolojik incelemesinde endometrium kanseri tanısı veya benign histolojik tanı (proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, endometrit v.b.) alan toplam 216 hasta dahil edildi. Çalışmada 2 hasta grubu oluşturuldu. 1. hasta grubunda 105 adet endometrium adenokarsinom vakası, 2. hasta grubunda 111 adet endometrial örnekleme yapıldı, patolojisi benign rapor edilen hasta yer aldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan yaş, detaylı obstetrik hikaye, menopozal durum, menopoz süresi, endometrial kanser açısından herhangi bir risk faktörü olup olmadığı yönünde detaylı anamnez alındı. Hastalar östrojen veya hormon replasman tedavisi, oral kontraseptif kullanıp kullanmadığı, ailede kanser öyküsünün olup olmadığı, obezite, diyabet ve hipertansiyon gibi eşlik eden bir sistemik hastalık ve sigara alışkanlığı açısından detaylı bir şekilde incelendi. Hastalar obezite yönünden değerlendirilirken vücut kitle indeksleri [Vücut Kitle İndeksi = kilo (kg) / (Boy)²(m)] hesaplandı. Her iki hasta grubunda, endometrial örneklemenin öncesinde yapılan pelvik inceleme bulguları ve transvaginal ultrasonografi ile ölçülen endometrial kalınlıklar tesbit edilerek kaydedildi. Hastaların başvuru şikâyetlerine göre, endometrial örnekleme endikasyonları kategorize edildi. Ayrıca endometrium kanserli hastalar, cerrahi evre ve prognostik faktörler (grade, nükleer grade, tümör çapı, lenfovasküler alan invazyonu) açısından değerlendirmeye alındı. Yine 1. grupta yer alan hastaların preoperatif CA-125 değerleri kaydedildi. CA-125 seviyeleri, uygun kitler kullanılarak ölçüldü

(Roche diagnostics GmbH, D68298, Mannheim, Almanya) ve 0-35 IU/L değer aralığı normal olarak kabul edildi.

Endometrium kanserli hasta grubu oluşturulurken histopatolojik olarak endometrioid tipte olan ve 1989 FİGO'nun cerrahi evreleme kriterlerine göre tüm evrelere ait hastalar seçildi. Endometrium kanserinde kötü prognoza sahip diğer (clear cell karsinom, squamoz hücreli karsinom, seröz papiller karsinom...gibi) histopatolojik tipler çalışma dışı bırakıldı.

Endometrium kanserli hastalar eşlik eden sekonder kanser varlığında, geçmişe ait tromboz hikayesi varlığında, perioperatif dönemde gelişen trombotik komplikasyon varlığında ve çalışmaya katılmak istememe koşuluyla çalışma dışı bırakılırken, kontrol grubuna endometrial örnekleme sonucu endometrial hiperplazi ile uyumlu olanlar ve de eşlik eden kanser birlikteliği olanlar ve trombotik olaya ait anamnezi bulunanlar dahil edilmemiştir.

5.2 Genetik İnceleme ve Mutasyonların Tesbiti

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait genetik mutasyon alışmaları, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na ait moleküler genetik labaratuvarında yürütülmüştür.

5.2.1. Araştırma kanlarının toplanması

Çalışma ile ilgili bilgi verildikten sonra, teşhis esnasında genetik incelemeleri yürütmek amacıyla, hastalardan ve kontrol grubundan alınan 2 ml'lik periferik kan rneği EDTA'lı tüplere steril olarak alındı.

5.2.2.DNA İzolasyonu:

Hastalardan alınan her bir kan rneği steril şartlarda Vivantis (Malezya) Firmasının spin klon yöntemi kullanılarak DNA izolasyonu gerçekleştirildi. Bunun için kısaca;

- Ependorf tüp içine 200 µl liziz tamponu ilave edildi.

- Lizis tamponunun üzerine 200 µl tam kan ilave edildi.
- Kan ve Lizis tamponu karışımının üzerine 20 µl Proteinaz-K ilave edilerek karıştırıldı.
- Karışım 56 °C'lik hot plate de 20 dakika inkübasyonda tutuldu.
- Sürenin sonunda karışım vortekslendi.
- İnkübasyonun sonunda karışıma 200 ul %100 alkol ilave edilerek karıştırıldı ve spin kolona yüklendi. Tekrar santrifüj edilerek tüpün dibi boşaltıldı.
- Spin kolon 3 kez yıkama solüsyonları ile yıkadı ve son santrifüjden sonra tekrar kısa süreli santrifüj yapıldı.
- İnkübatörde 56 °C' de ısıtılış 200 µl distile su spin kolona yüklendi ve spin kolondaki filtreye tutunan DNA çözülerek elde tüpün altına geçmesi sağlandı..
- Elde edilen DNA, PZR analizinde kullanana kadar -20 °C' de depolandı.

5.2.3.Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR)

MTHFR (C677T), Faktör-V (R506Q, H1299R, Y1702C) ve Faktör-II Prothrombin (G20210A) mutasyonlarının taranması için:

Elde edilen DNA ile spesifik gen bölgelerini çoğaltmak için PZR reaksiyonu gerçekleştirildi. Bunun için PZR reaksiyonu 50 µl'de gerçekleştirildi.

Reaksiyon;

- 47 µl mix (ticari)
- 0,5 µl Taq DNA polimeraz enzimi (5U/µl)
- 2,5 µl genomik DNA

İçeren karışım ile PZR için hazır hale getirildi.

PCR reaksiyonu için Applied Biosystems GeneAmp PCR System 2700 model termal cycler'da;

- 95 °C'de 10 dakika bir döngü

- 95 °C’de 15 saniye,
 - 60 °C’de 30 saniye,
 - 72 °C’de 45 saniye,
 - 72 °C’de 2 dakika
 - 4 °C’de bir döngü; olacak şekilde gerçekleştirildi.
- } 35döngü

5.2.4.Jel Elektroforezi

Elde edilen PZR ürününü değerlendirmek için %2’lik agaroz (Vivantis, Malezya) TAE (Tris, Asetik asit ve EDTA) kullanıldı. Agaroz TAE içinde eritildikten sonra EtBr (10µg/ml Ethidium Bromür) ilave edilerek boyandı. PZR sonucu elde edilen PZR ürünleri yükleme boyası (6 x loading dye) ile karıştırılarak kuyucuklara yüklendi. Jel 30 dakika 190 voltluk elektrik akımına tabi tutuldu. Jelde, MTHFR C677T 182 bp, Faktör V R506Q 146 bp, Faktör V H1299R 308 bp, Faktör V Y1702C 337 bp ve Faktör II (prothrombin) G20210A 251 bp büyüklüğündeki bantlar gözlemlendi. Ayrıca gözlenen bantların beklenen bantlar olup olmadığını tespit etmek için 100 bp’lik ladder kullanıldı. Jel UV illüminator altında değerlendirilerek spesifik PZR ürününün varlığı tespit edildi.

5.2.5. Mutasyon Analizi

Beş bölgedeki (MTHFR C677T, Faktör-V R506Q, Faktör-V H1299R, Faktör-V Y1702C ve Faktör-II (prothrombin) G20210A bölgeleri) mutasyonları tespit etmek için NLM (İtalya) firmasının Strip Kiti kullanıldı. Bunun için NML kit protokolü takip edildi. Protokol kısaca aşağıdaki gibi uygulandı:

— 20 µl PZR ürünü ile 20µl DNAT ile karıştırılıp oda ısısında 5 dakika inkübe edilerek DNA’lar denatüre edildi.

— Denatürasyondan sonra tray içine strip yerleştirildi.

— Strip üzerine 45 °C 'de ısıtılan Hibridizasyon tamponu ilave edilerek 45 °C s'lik su banyosunda 30 dakika hibridizasyon için inkübasyona bırakıldı.

— Sürenin sonunda hibridizasyon solüsyonu uzaklaştırıldı ve 45°C 'de ısıtılmış 1 ml Yıkama-I Solüsyonu ile 45 °C 'de 10 dakika süreyle 3 kez yıkandı.

— Yıkama işlemi sonunda Yıkama-I Solüsyonu uzaklaştırılıp konjugat solüsyonu 1 ml ilave edilip oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.

— Sürenin sonunda konjugat solüsyonu uzaklaştırıldı ve yine oda sıcaklığında 1 ml Yıkama-II Solüsyonu ile 5 dakika süreyle 3 kez yıkandı.

— İkinci yıkama işleminden sonra Yıkama-II Solüsyonu uzaklaştırılıp oda sıcaklığında 1 ml Developer Solüsyonu içinde karanlık ortamda 20 dakika kontrollü olarak bekletildi.

— Sürenin sonunda Developer Solüsyonu uzaklaştırıldı ve stripler distile su ile yıkanıp oda sıcaklığında kurutuldu

Bu işlemlerin sonunda her bir stripte toplam 5 bölge olmak üzere (MTHFR C677T, Faktör-V R506Q, Faktör-V H1299R, Faktör-V Y1702C ve Faktör-II (prothrombin) G20210A bölgeleri) homozigot normal, heterozigot ve homozigot mutant genotip olarak 3 farklı formu analiz edildi.

5.3. Verilerin İstatistiksel Analizi

Çalışmamızda istatistikî analizde kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Gerekli olduğu durumlarda normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için Student t-testi ve normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

$P < 0,05$ olduğu durumlarda gruplar arasındaki farkın önemli olduğuna karar verildi.

6.BULGULAR

Çalışmaya 1. grupta 105 adet endometrium kanseri tanısı almış ve 2. grupta 111 adet anormal uterin kanama nedeniyle endometrial örnekleme yapılmış ve patoloji sonucu benign endometrial histoloji olarak tespit edilmiş hasta olmak üzere toplam 216 hasta dahil edildi. İlk grupta yer alan endometrium kanserli hastaların yaş ortalaması 59.65 ± 9.2 (33-82), ikinci grupta yer alan hastaların yaş ortalaması 58.84 ± 9.1 (41-83) idi. Her iki grup arasında yaş bakımından istatistiki olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.270$). Her iki grup obstetrik hikayeleri açısından kıyaslandığında 1. grupta ve 2. grupta sırasıyla ortalama gravida sayısı 4.2 ± 2.5 (0-14) ve 4.7 ± 2.4 (0-15), ortalama parite sayısı 3.3 ± 2.0 (0-11) ve 3.8 ± 2.0 (0-13), ortalama yaşayan çocuk sayısı 2.9 ± 1.7 (0-8) ve 3.3 ± 1.5 (0-8), ortalama abortus sayısı 0.83 ± 0.9 (0-4) ve 0.76 ± 0.9 (0-5) olup, tüm bu parametreler bakımından her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.202$, $p=0.141$, $p=0.132$, $p=0.812$).

1. gruptaki hastaların 81'i (%77.1) postmenopozal dönemde iken, 24'ü (%22.9) premenopozal dönemdeydi. 2. gruptaki hastaların 60'ı (%54.0) postmenopozal dönemde iken, 51 hasta (%46.0) premenopozal dönemdeydi. Endometrium kanserli hasta grubunda ortalama menopoz süresi 9.78 ± 9.2 (0-38) yıl olarak tespit edildi. 2. gruptaki hastaların ortalama menopoz süresi 7.23 ± 9.3 (0-36) yıl idi. Her iki grup arasında menopozal durum ve ortalama menopoz süreleri bakımından istatistiki olarak anlamlı farklılık bulundu ($p=0.001$, $p=0.004$).

1. gruptaki endometrium kanserli hasta grubunda 37 hastada (%35.2) diyabet, 65 hastada (%61.9) hipertansiyon, 31 hastada (%29.5) hiperkolesterolemi, 2. gruptaki hastaların 41'inde (%36.9) diyabet, 64'ünde (%57.6) hipertansiyon, 29'unda (%26.1) hiperkolesterolemi mevcut idi. Hasta grupları eşlik eden sistemik hastalıklara göre

kıyaslandığında her iki grup arasında sırasıyla diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi bakımından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.887$, $p=0.580$, $p=0.649$).

Ailedeki kanser hikâyeleri göz önünde bulundurulduğunda, 1. grupta 9 hastada (%8.5) ailede meme kanseri hikayesi, 3 hastada (%2.8) endometrium kanseri hikayesi, 2 hastada (%1.9) meme ve endometrium kanseri birlikteliği, 3 hastada (%2.8) gastrointestinal sisteme ait kanser hikayesi bulunmakta iken, 2. grupta 13 hastada (%11.7) ailede meme kanseri hikayesi, 4 hastada (%3.6) endometrium kanseri hikayesi, 1 hastada (%0.9) over kanseri hikayesi, 1 hastada (%0.9) meme ve endometrium kanseri birlikteliği, 2 hastada (%1.8) gastrointestinal sisteme ait kanser hikayesi bulunmaktadır. Ailesel kanser öyküleri bakımından her iki grup arasında istatistikî olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.812$).

Endometrium kanserli hasta grubunda 15 hastada (%14.2) sigara kullanım öyküsü, 7 hastada (%6.6) hormon replasman tedavisi öyküsü, 8 hastada (%7.6) oral kontraseptif (OKS) kullanım öyküsü mevcut iken, kontrol hasta grubunda 22 hastada (%19.8) sigara kullanım öyküsü, 7 hastada (%6.3) HRT kullanım öyküsü, 11 hastada (%9.9) OKS kullanım öyküsü mevcuttur. Her iki grup arasında sırasıyla tüm bu parametreler bakımından istatistikî olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.789$, $p=0.619$, $p=0.635$).

Hastalar body mass indekslerine göre değerlendirildiğinde, 1. grupta 3 hastada (%2.8) BMI <25, 20 hastada (%19.0) 25-30, 60 hastada (%57.1) 31-35, 21 hastada (%20) 36-40, ve 1 hastada (%0.9) >40 olarak tespit edilirken, 2. grupta 3 hastada (%2.7) <25, 33 hastada (%29.7) 25-30, 62 hastada (%55.8) 31-35, 13 hastada (%11.7) 36-40 olarak tespit edilmiştir. BMI değerlerine göre hastalar arasında istatistikî olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=1.000$).

Her iki grupta hastalar çalışma öncesi ve endometrial örnekleme öncesi transvaginal ultrasonografi ile değerlendirildi. TVUS ile tespit edilen endometrial kalınlıklar aşağıda yer alan tablo-4'de gösterilmiştir.

Tablo-4: TVUS ile tespit edilen endometrial kalınlıklar

Hasta sayısı(n:216)	Transvaginal ultrasonografi endometrial kalınlık sonuçları (mm)					
	silik	<5 mm	5-10 mm	11-20 mm	>20 mm	total
1.grup (n:105)	3	4	34	36	28	105
2.grup (n:111)	9	23	50	28	1	111

Her iki hasta grubu arasında TVUS ile tespit edilen endometrial kalınlıklar açısından istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmiş olup, endometrial kalınlık 1. grupta yer alan endometrium kanserli hastalarda daha fazla olarak tespit edildi (p=0.000).

Çalışmaya dahil edilen hastalara uygulanan endometrial örnekleme endikasyonları tablo-5’de gösterilmektedir.

Tablo-5: Endometrial örnekleme endikasyonları

Hasta sayısı(n:216)	Total prolapsus	Postmenopozal kanama	Postmenopozal endometrial kalınlık artışı	Premenopozal disfonksiyonel uterin kanama	Total
1.grup (n:105)	0	74	7	24	105
2.grup (n:111)	10	39	11	51	111

1. grupta yer alan 74 hastaya (%70.4) endometrial örnekleme postmenopozal kanama nedeniyle uygulanmış olup, bu açıdan kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistikî anlamlılık bulunmaktadır (p=0.000).

Endometrium kanserli hasta grubunda tanı öncesi endometrial örnekleme yolu ile tespit edilen patolojiler tablo-6’de yer almaktadır.

Tablo-6:Endometrium kanserli hasta grubunda tanı öncesi endometrial örnekleme yolu ile tespit edilen patolojiler

	Hasta sayısı (n=105)	%
Endometrioid tip adenokarsinom	93	88,6
Atipili kompleks hiperplazi	10	9,5
Basit kistik hiperplazi	2	1,9
Total	105	100,0

Kontrol grubuna dahil edilen hasta grubunda endometrial örnekleme yolu ile tespit edilen patolojiler tablo-7’de yer almaktadır.

Tablo-7: Kontrol grubuna dahil edilen hasta grubunda endometrial örnekleme yolu ile tespit edilen patolojiler

	Hasta sayısı (n=105)	%
Proliferatif endometrium	55	49,5
Sekretuar endometrium	23	20,7
Düzensiz proliferasyon gösteren endometrium	5	4,5
Atrofik endometrium	26	23,4
Endometrit	2	1,9
Total	111	100,0

Endometrial kanserli hasta grubunda evreleme cerrahisini takiben, 71 hasta (%67.6) evre 1 {17 hasta (%16.2) evre 1a, 38 hasta (%36.2) evre 1b,16 hasta (%15.2) evre 1c}, 19 hasta (%18.1) evre 2 {4 hasta (%3.8) evre 2a, 15 hasta (%14.3) evre 2b}, 14 hasta (%13.3) evre 3 {1 hasta (%0.95) evre 3a (sadece sitoloji pozitif olan), 3 hasta (%2.95) evre 3a (sadece adnex tutulumu olan), 1 hasta (%0.95) evre 3a (sadece seroza tutulumu olan), 9 hasta (%8.6) evre 3c} ve sadece 1 hasta (%1.0) evre 4 olarak tespit edildi.

1. grupta yer alan hastalar nükleer grade ve histolojik grade açısından değerlendirildiğinde, sırasıyla 72 hastada (%68.6) nükleer grade 1, 25 hastada (%23.8) nükleer grade 2, ve 8 hastada (%7.6) nükleer grade 3 iken, 76 hastada (%72.4) histolojik grade 1, 20 hastada (%19.0) histolojik grade 2, ve 9 hastada (%8.6) histolojik grade 3 endometrium kanseri tespit edildi.

Tümör çapı değerlendirmeye alındığında, 36 hastada (%34.3) tümör çapı <2cm iken, 69 hastada (%65.7) tümör çapı ≥ 2 cm olarak tespit edilirken, 24 hastada (%22.8) lenfovasküler alan invazyonu mevcut idi. Hastaların teşhis esnasındaki CA-125 değerlerine bakıldığında, 79 hastada (%75.2) seviye normal, 26 hastada (% 24.8) artmış olarak tespit edildi.

Protrombin gen mutasyonu değerlendirildiğinde, endometrium kanserli hasta grubunda sadece 5 hastada (%4.8) protrombin gene ait (G20210A) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, diğer 100 hastada (%95.2) bu gene ait mutasyon tespit edilmedi. Hiçbir hastada homozigot formda mutasyona da rastlanmadı. Kontrol grubunda yer alan 111 hastanın 4'ünde (%3.6) heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot formda mutasyon saptanmadı, diğer 107 hastada (%96.4) bu gene ait mutasyon tespit edilmedi (Tablo 9). Her iki grup protrombin gen (G20210A) bölgesine ait mutasyon bakımından kıyaslandığında, istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.743$)

Tablo-9: Protrombin gen (G20210A) bölgesine ait mutasyon dağılımları

Hasta Grupları	Protrombin gen mutasyon durumu						Total
	normal	%	heterozigot	%	homozigot	%	
1.grup (n:105)	100	95,2	5	4,8	0	0	105 (%100)
2.grup (n:111)	107	96,4	4	3,6	0	0	111 (%100)
Total (n:216)	207	95,8	9	4,2	0	0	216 (%100)

Her iki grupta faktör 5 Leiden genine ait mutasyonlar 3 ayrı bölgede değerlendirildi (G1691A, A4070G, A5279G). Çalışmaya dahil edilen 216 hastanın hiçbirinde faktör 5 Leiden A5279G bölgesine ait mutasyon tespit edilmedi.

1. grupta yer alan hastaların 12' sinde (%11.4) faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi, diğer 93 hastada (%88.6) bu bölgeye ait mutasyona rastlanmadı. 2. grupta yer alan hastaların 9'unda (%8.2) faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi, diğer 102 hastada (%91.8) bu bölgeye ait mutasyona rastlanmadı (Tablo 10). Her iki grup 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait mutasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.493).

Tablo-10: Faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait mutasyon dağılımları

Hasta Grupları	Faktör 5 Leiden (G1691A)mutasyon durumu						Total
	normal	%	heterozigot	%	homozigot	%	
1.grup (n:105)	93	88,6	12	11,4	0	0	105 (%100)
2.grup (n:111)	102	91,8	9	8,2	0	0	111 (%100)
Total (n:216)	195	90,3	21	9,7	0	0	216 (%100)

1. grupta yer alan hastaların 6' sında (%5.7) faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi, diğer 99 hastada (%94.3) bu bölgeye ait mutasyona rastlanmadı. 2. grupta yer alan hastaların 11'inde (%9.9) faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi, diğer 100 hastada (%90.1) bu bölgeye ait mutasyona rastlanmadı (Tablo 11). Her iki grup 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait mutasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (p=0.493).

Tablo-11: Faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait mutasyon dağılımları

Hasta Grupları	Faktör 5 Leiden (A4070G)mutasyon durumu						Total
	normal	%	heterozigot	%	homozigot	%	
1.grup (n:105)	99	94,3	6	5,7	0	0	105 (%100)
2.grup (n:111)	100	90,1	11	9,9	0	0	111 (%100)
Total (n:216)	199	92,1	17	7,9	0	0	216 (%100)

Faktör 5 Leiden genine ait her üç bölgeye ait mutasyonları tek bir mutasyon başlığı altında değerlendirecek olursak, 1. grupta 18 hastada (%17.1) faktör 5 leiden genine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, diğer 87 hastada (%82.9) mutasyona rastlanmadı. 2. grupta ise 19 hastada (%17.1) mutasyon saptanırken, diğer 92 hastada (%82.9) mutasyona rastlanmadı (Tablo 12). Her iki grup arasında faktör 5 Leiden mutasyon sıklığı açısından istatistikî olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1.000$).

Tablo-12: Faktör 5 Leiden geni üç bölgeye ait mutasyon dağılımları

Hasta Grupları	Faktör 5 Leiden mutasyon durumu						Total
	normal	%	heterozigot	%	homozigot	%	
1.grup (n:105)	87	82,9	18	17,1	0	0	105 (%100)
2.grup (n:111)	92	82,9	19	17,1	0	0	111 (%100)
Total (n:216)	179	82,9	37	17,1	0	0	216 (%100)

Her iki hasta grubu, MTHFR genine ait (C677T) bölgesine ait mutasyonlar açısından değerlendirildiğinde, 1. grupta yer alan hastaların 51'inde (%48.5) mutasyon izlenmezken, 48 hastada (%45.8) heterozigot formda mutasyon, 6 hastada (%5.7) ise homozigot formda mutasyon saptandı. 2. grupta yer alan hastaların 54'ünde (%48.7) mutasyon saptanmadı, 51 hastada (%45.9) heterozigot, 6 hastada (%5.4) ise homozigot formda mutasyon tespit edildi (Tablo-13). Her iki grup MTHFR genine ait (C677T) bölgesine ait mutasyonlar açısından karşılaştırıldığında istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.995$).

Tablo 13: MTHFR geni (C677T) bölgesine ait mutasyon dağılımları

Hasta Grupları	MTHFR geni (C677T) mutasyon durumu						Total
	Normal	%	heterozigot	%	homozigot	%	
1.grup (n:105)	51	48,5	48	45,8	6	5,7	105 (%100)
2.grup (n:111)	54	48,7	51	45,9	6	5,4	111 (%100)
Total (n:216)	105	48,6	99	45,8	12	5,6	216 (%100)

Endometrium kanserli hasta grubunda, 3 hastada (%2.8) Faktör 5 Leiden (A5040G) bölgesinde ve MTHFR (C677T) bölgesine heterozigot formda mutasyon birlikteliği saptanırken, kontrol grubunda 2 hastada (%1.8) tespit edildi. 1. grupta sadece 1 hastada (%0.9) protrombin gen ve MTHFR genine ait heterozigot formda mutasyon birlikteliği mevcut iken, 2. grupta 2 hastada (%1.8) tespit edildi. 1. grupta 9 hastada (%8.5) faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesinde ve MTHFR (C677T) bölgesine heterozigot formda mutasyon birlikteliği saptanırken, kontrol grubunda bu birliktelik 7 hastada (%6.3) saptandı.

Protrombin gen ve Faktör 5 Leiden (G1691A) genine ait heterozigot formda mutasyon 1. grupta 2 hastada (%1.9), 2. grupta ise sadece 1 hastada (%0.9) tespit edildi. 1. grupta her üç genetik mutasyona ait birliktelik hiçbir hastada saptanmazken, 2. grupta 1 hastada (%0.9) protrombin gen, faktör 5 Leiden (G1691A) ve MTHFR genine ait heterozigot formda mutasyon birlikteliği ve yine 1 hastada (%0.9) protrombin gen, faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ve MTHFR genine ait heterozigot formda mutasyon birlikteliği tespit edildi. Her iki grup arasında mutasyonların birlikte görülme sıklığı bakımından istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=1.000$).

Endometrium kanserinde rol oynayan prognostik belirteçlerin trombofili ile bağlantılı bu üç genetik mutasyon ile ilişkisi gözden geçirildiğinde, tümör çapı ile protrombin gen mutasyonu arasında ($p=1.000$), tümör çapı ve faktör 5 Leiden genine ait her iki bölge için

(G1691A, A4070G) mutasyon sıklığı arasında ($p=0.748$, $p=0.662$) ve son olarak tümör çapı ve MTHFR genine ait mutasyon sıklığı arasında ($p=0.706$) istatistikî olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Bir diğer prognostik faktör olan lenfovasküler alan invazyonu ve genetik mutasyonların bağlantısı incelendiğinde, LVAİ ile protrombin gen mutasyonu arasında ($p=1.000$), LVAİ ve faktör 5 Leiden genine ait her iki bölge için (G1691A, A4070G) mutasyon sıklığı arasında ($p=1.000$, $p=1.000$) ve son olarak LVAİ ve MTHFR genine ait mutasyon sıklığı arasında ($p=0.424$) istatistikî olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Nükleer grade ile sırasıyla protrombin gen, MTHFR geni ve faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait mutasyon sıklığı arasında istatistikî bir anlamlılık yok iken ($p=0.323$, $p=0.536$, $p=0.440$), faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait mutasyon sıklığı ile istatistikî olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ($p=0.045$).

Önemli bir diğer prognostik faktör olan histolojik grade açısından bakıldığında, histolojik grade ile sırasıyla protrombin gen mutasyonu sıklığı arasında, faktör 5 Leiden genine ait her iki bölge için (G1691A, A4070G) mutasyon sıklığı arasında ve de MTHFR genine ait mutasyon sıklığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.633$, $p=0.075$, $p=0.055$, $p=0.04$).

Endometrium kanserli hasta grubuna ait tüm evreler ayrı ayrı değerlendirilecek ve de evreler genel olarak evre 1,2,3,4 olarak değerlendirilecek olursa, her iki durumda da her üç genetik mutasyon sıklığı ile evreler arasında istatistikî olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.279$, $p=0.917$, $p=0.175$).

CA-125 seviyeleri ile genetik mutasyonların korelasyonu göz önünde bulundurulduğunda, her üç mutasyon ile arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı ($p=1.000$, $p=1.000$, $p=0.893$).

7.TARTIŞMA

7.1. Tromboz ve Kanser: Literatürün Gözden Geçirilmesi

Son zamanlarda araştırmacılar, trombozun bir kanser komplikasyonu olmaktan daha ziyade kanser oluşumu, gelişimi ve yayılımına neden olan primer patogenetik mekanizma olduğunu düşünerek çalışmalarını bu yönde yoğunlaştırmışlardır. Özellikle trombofilinin kanser gelişimi açısından risk faktörü olabileceği varsayılarak, trombofiliye neden olan genler ve bunlara ait mutasyonlar çoğu kanser türlerinde araştırılmıştır (54,39-49,64,65).

Ancak, yapılan literatür taramasında jinekolojik kanserlerde trombofiliye neden olabilecek genetik mutasyonlar yeterince araştırılmamış olup, özellikle endometrium kanserinde tek bir genetik mutasyon (MTHFR genine ait) incelenerek yapılmış sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (39,40,42).

Son zamanlarda trombofiliye neden olan ve sıklıkla trombozla bağlantısı ortaya konmuş çok önemli genetik mutasyonlar ortaya konmuştur. Bunlardan en önemlileri ve sıklıkla çalışmalarda üzerinde durulan mutasyonlar, faktör 5 Leiden genine (özellikle G1691A, A4070G, A5279G bölgeleri), protrombin genine (G20210A), ve MTHFR genine ait mutasyonlardır. Birçok çalışmada, çeşitli kanser türlerinde bu genetik mutasyonlar incelenmiş, çeşitli sonuçlar ortaya konmuştur (54,39-49,64,65).

Literatür gözden geçirildiğinde, hiçbir jinekolojik kanser türünde bu üç genetik mutasyon varlığının birlikte araştırılmadığı ve özellikle endometrium kanserinde benzer bir çalışma olmadığı saptandı. Bu çalışmada, böylelikle sık rastlanan bir jinekolojik kanser türü olan endometrium kanserinde faktör 5 Leiden genine (özellikle G1691A, A4070G, A5279G bölgeleri), protrombin genine (G20210A), ve MTHFR genine ait mutasyonların incelenmesi hedeflendi.

7.2. Çalışma Gruplarına Ait Sosyodemografik Veriler

Endometrium kanseri gelişimi için birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin büyük çoğunluğu endometriumda uzun süre karşılanmamış östrojen uyarımı ile ilişkilidir. Polikistik over sendromu (PKOS) ve fonksiyone over tümörleri gibi uzun süre östrojene maruz kalmaya yol açan diğer faktörler de endometrial kanser riskini arttırmaktadır (66).

Endometrium kanseri genelde postmenopozal kadınlarda görülen bir hastalıktır. Ancak hastaların %25'i premenopozal hatta %5'i 40 yaş öncesinde, %70'i ise postmenopozal dönemde görülür. Genellikle 50-65 yaşları arasında görülmesine rağmen ortalama görülme yaşı 60'dır (3). Çalışmada, ilk grupta yer alan endometrium kanserli hastaların yaş ortalaması 59.65 ± 9.2 (33-82) olarak tespit edildi, 81'i (%77.1) postmenopozal dönemde idi, bu bulgular literatür ile uyumlu idi. Ortalama menopoz süresi bu grupta 9.78 ± 9.2 (0-38) yıl olarak tespit edildi.

Endometrium kanser riski; vücut kitle indeksi 20-25 arasında olan bir kadına kıyasla; 10-23 kg fazla kilosunu olan kadınlarda 3 kat, 23 kg'dan daha fazla kilosunu olan kadınlarda 10 kat artmaktadır (4). Çalışmada, endometrium kanserli hastaların, %78.0'ının BMI değerlerinin >30 olduğuna,* saptandı.

Diabetes mellitus endometrial kanser riskini 1.3-2.8 kat arttırmaktadır. Hipertansiyon ve hipotiroidi gibi diğer medikal durumlar endometrium kanseri ile birlikte görülebilmekte birlikte birebir nedensel ilişki gösterilememiştir (4). Eşlik eden sistemik hastalıklar bakımından değerlendirdiğimizde, endometrium kanserli hasta grubunda 37 hastada (%35.2) diyabet, 65 hastada (%61.9) hipertansiyon mevcut idi, 31 hastada (%29.5) hiperkolesterolemi saptandı.

Meme kanseri tedavisi için antiöstrojen tamoksifen kullanımının endometrium kanseri gelişimini 2-3 kat arttırdığı gösterilmiştir. Menopozda östrojen replasman tedavisinin progesteronsuz kullanımı endometrial kanser riskini 4-8 kat arttırmaktadır (4). Bu çalışmada, eşlik eden kanser varlığında hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sigara kullanan kadınlarda endometrium kanseri daha az görülmektedir (67). Sigara kullanımı ve alınan hormon replasman tedavisi bakımından; çalışmada, endometrium kanserli hasta grubunda 15 hastada (%14.2) sigara kullanım öyküsü, 7 hastada (%6.6) hormon replasman tedavisi öyküsü, 8 hastada (%7.6) oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcut idi.

7.3. Hastalara Ait Genel Bulgular ve Prognostik Bulgular

Endometrial kanserli kadınların yaklaşık %90'ında tek şikayet olarak anormal vaginal kanama veya akıntı vardır (68). Çalışmaya dahil edilen hastalara ait klinik belirtiler postmenopozal kanama ve premenopozal disfonksiyonel uterin kanama olup, 1. grupta yer alan 73 hastaya (%69.5) endometrial örnekleme postmenopozal kanama nedeniyle uygulanmıştır, bu açıdan kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiki anlamlılık bulunmaktadır ($p=0.000$).

Kolayca uygulanabilen tanısal yöntemlerin bulunması ve endometriyumun premalign lezyonlarının daha açık şekilde anlaşılması da endometriyum kanseri tanısının konulmasında artışa yol açmıştır. Tüm bu nedenlerden dolayı hastalar erken evrelerde yakalanmaktadır (4). Bu çalışmada da hastaların %67.6'sı evre 1 olarak saptandı.

Endometrioid tip adenokarsinom, endometrial karsinomların yaklaşık %80'inden sorumludur (4). Endometrioid dışındaki histolojik tipler endometrial kanserlerin %10'unu oluşturur ve artmış nüks riski ve uzak yayılım riski taşır (69). Çalışmaya, sadece endometrioid tipte EK vakaları dahil edildi.

Tümör büyüklüğü ve lenf nodu metastazı, endometriyal kanserli hastalarda sağ kalımı belirlemek için önemli prognostik faktörlerdir. Lenfovasküler alan invazyonu nüks ve ölüm

açısından endometriyal kanserlerin tüm çeşitleri için bağımsız bir prognostik faktördür (70). Çalışmada, endometrium kanserinin prognostik belirteçleri değerlendirmeye alındığında, 36 hastada (%34.3) tümör çapı <2cm iken, 69 hastada (%65.7) tümör çapı ≥ 2 cm olarak tespit edilirken, 24 hastada (%22.8) lenfovasküler alan invazyonu mevcut idi.

İlerlemiş over kanserlerinin %80'inde yüksek saptanan serum CA-125 düzeyi, ilerlemiş ya da metastatik endometriyal kanserlerin çoğunda da yükselmektedir. Preoperatif serum CA-125 düzeyi cerrahi evrelemenin genişliğini saptama konusunda yardımcı olabilmekte ve eğer yüksek bulunmuşsa sonradan yapılabilecek kemoterapiye yanıtı değerlendirmede tümör belirteci olarak faydalı olabilmektedir (71).

Son dönemde yapılan bir çalışmada, Moore ve arkadaşları 171 endometrioid tipte endometrium adenokarsinomu tanısı alan hastada (122 hasta evre I, 17 hasta evre II, 26 hasta evre III, ve 6 hasta evre IV) preoperatif serum CA-125 seviyelerini değerlendirmişler ve teşhis esnasında tüm evreler genel olarak değerlendirildiğinde, %24.6 oranında CA-125 yüksekliği bildirmişlerdir (72). Çalışmada, hastaların teşhis esnasındaki CA-125 değerlerine bakıldığında, 79 hastada (%75.2) seviye normal, 26 hastada (% 24.8) artmış olarak tespit edildi. CA-125 seviyesi artmış olarak tespit edilen 26 hastanın, 5'i evre 1, 9'u evre 2, 11'i evre 3 ve 1 hasta evre 4 olarak tespit edildi.

7.4. Çalışma Bulgularının Değerlendirilmesi ve Mutasyon Sonuçları

EK etiyolojisinde rol oynayan genetik faktörlerle ilgili çok az bilgi bulunmaktadır.

Tümör supresör genler ve onkogenler üzerinde yapılan bu genetik incelemelerin yanı sıra araştırmacılar, diğer kanser türlerinde tromboz ve kanser bağlantısını irdelemişler, özellikle de trombofiliye neden olan genler üzerinde incelemeleri artırmışlardır (53,54).

Koagulasyon mekanizması ve metastatik yayılım arasındaki ilişkinin tanınmasından sonra, araştırmacılar kanser hastalarında kan pıhtılaşma kaskadının sistemik aktivasyonunun varlığını desteklemeye yönelik laboratuvar ve klinik kanıt elde etmeye çalışmışlardır (74).

Tsopanoglou ve arkadaşları (53), trombinin tümör büyümesi ve metastazında esansiyel rol oynayan anjiyogenezi aktive belirtmişlerdir.

Miller ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, koagulasyon kaskadının persistan aktivasyonunu saptadıkları kişilerde sindirim sistemi neoplazilerinde artmış insidans bildirmişlerdir (54). Bu çalışmayı desteklemek üzere, iki ayrı çalışmada da tümör gelişiminin angiogeneze dayandığı ve de bu çeşitli deneysel çalışmalarda gösterildiği üzere trombin tarafından başlatıldığı bildirilmiştir (55,56).

Yakın dönemde, angienez, tromboz ve inflamasyon ile bağlantılı faktörler çeşitli kanser tipleri ile de bağlantılı olarak bildirilmiştir. Bu bilgilerin ışığında araştırmacılar tromboz ve angienezde etkili olabilecek birçok faktörü, çeşitli kanser türlerinde incelemişlerdir.

Bazı alışmalar, malignensilerde artmış APC resistansını göstermiştir (75,76). 1992'de Prandoni ve arkadaşları, idiopatik venöz tromboz ve sonrasında gelişen klinik olarak aşıkr kanser arasındaki bağlantıyı göstermiştir (77).

Tüm bu faktörlerin yanı sıra, son zamanlarda birçok kanser türünde ailesel trombofiliye ait genetik mutasyonlar incelenmiştir. Bu genetik mutasyonlardan en sık rastlananları ve araştırmalarda popüler olanları MTHFR (C677T) geni, protrombin geni, ve de faktör V Leiden genine ait farklı bölgelere ait mutasyonlardır (39,42,44,45,46,48,49,64,65).

Beyaz ırkta ailesel trombofiliye sebep olan en sık genetik defekt Faktör V Leiden mutasyonudur ve bu nokta mutasyonu faktör Va'nın aktive protein C'nin proteolitik aktivitesine rezistan hale gelmesini sağlar, böylece aktive faktör V inaktive olamaz ve de

etkinliği devam eder. FVL mutasyonu için heterozigozite varlığında venöz tromboembolizm için risk 5–10 kat, homozigozite varlığında ise 50–100 kat artmaktadır (61).

Faktör V Leiden mutasyon sıklığı büyük etnik ve coğrafik varyasyon göstermektedir. Avrupalılarda FV Leiden mutasyon sıklığı %3–10 civarındadır, ancak Asyalı, Afrikalı ve yerli Amerika populasyonlarında oldukça nadirdir (78,79). Beyaz ırkta, FV Leiden taşıyıcı sıklığı %2–15 arasında bildirilmiştir (80). Türkiye'ye ait bir çalışmada, FV Leiden taşıyıcı sıklığı %8,4 olarak (%7,3 heterozigot ve %1.06 homozigot) bildirilmiş. Sonuç olarak Türkiye'nin Ege bölgesinde sağlıklı populasyonda FV Leiden prevalansının oldukça yüksek olduğu belirtilmiştir (81). Çalışmada değerlendirilen Faktör 5 (A4070G) bölgesi aynı zamanda, faktör 5 R2 allel olarak da bilinmektedir. Literatürde, sağlıklı populasyonda yapılan az sayıda prevalans çalışması bulunmaktadır. Bir alışmada, ABD'de beyaz ırkta R2 allelinin prevalansı %11.9, Afrikalı Amerikalılarda %5.6, Asyalılarda %13.4, ve İşpanyol asıllılarda %11.3 olarak bildirilmiştir (82). Türk populasyonunda, faktör 5 R2 allelinin prevalansına ait bildirilmiş rakamlar mevcut değildir. Bu çalışmada, sağlıklı hasta grubunda faktör 5 R2 allelinin oranı %9.9 olarak bulundu.

Literatürü gözden geçirdiğimizde, tromboz ve kanser bağlantısını değerlendirmek üzere FVL mutasyonunu kanser türlerinde inceleyen sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır (64,65,83).

Mozsik ve arkadaşları, özefagus, mide, karaciğer, pankreas ve kolorektal kanserli hasta gruplarında faktör 5 Leiden mutasyon sıklığını araştırmışlar ve de gastrointestinal kanserli tüm hasta gruplarında Leiden mutasyonunun prevalansının belirgin olarak arttığını bildirmişlerdir (62)

Yapılan diğer çalışmalarda; sırasıyla gastrointestinal karsinomda, kolorektal kanserde, ve gastrik kanserde faktör 5 Leiden mutasyon sıklığında istatistiki anlamlı fark saptamamışlardır (64,65,83).

Literatürde, jinekolojik kanserlerde faktör 5 Leiden mutasyon sıklığını araştıran hiçbir yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmada, her iki grupta faktör 5 Leiden genine ait mutasyonlar 3 ayrı bölgede değerlendirildi (G1691A, A4070G, A5279G). Çalışmaya dahil edilen 216 hastanın hiçbirinde faktör 5 Leiden A5279G bölgesine ait mutasyon tespit edilmedi.

1. grupta yer alan hastaların %11,4'ünde faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi, 2. grupta yer alan hastaların %8.1'inde faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi. Her iki grup, faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait mutasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.493$).

1. grupta %5,7 oranında faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi, 2. grupta yer alan hastaların %9.9'unda faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot mutasyon tespit edilmedi. Her iki grup, faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ait mutasyon sıklığı açısından karşılaştırıldığında istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.493$).

Faktör 5 Leiden genine ait her üç bölgeye ait mutasyonları tek bir mutasyon başlığı altında değerlendirdiğimizde, 1. grupta %17,1 faktör 5 leiden genine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, 2. grupta ise %17,1 mutasyon saptandı. Her iki grup arasında faktör 5 Leiden mutasyon sıklığı açısından istatistikî olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=1.000$).

Bu çalışmada, FV Leiden mutasyonu açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistikî olarak anlamlı fark bulunmadı ve endometrium kanserinde FVL mutasyon sıklığının artmadığı tespit edildi. Literatürde endometrium kanserinde yapılan benzer çalışma olmadığı için kıyaslama imkânı olmamıştır.

Bir diğerk genetik defekt olan protrombin G20210 polimorfizmi yüksek protrombin seviyeleri ve artmış trombin oluşumu ile birlikte tromboz riski ile bağlantılıdır. PRT için mutant allel varlığında derin ven trombozu riski 3–5 kat artmaktadır (63).

Literatürde PRT gen mutasyon sıklığına ait, sağlıklı hasta popülasyonlarında yürütölen çalışmalara ait sonuçlar bulunmaktadır.

Hollanda popülasyonunda PRT gen 20210 A allel frekansı sağlıklı bireylerde %2.3 iken, trombozlu hasta grubunda %6.2 olarak bildirilmiştir (84). Bir başka çalışmada, İngiltere popülasyonunda benzer sonuçlar sırasıyla, 1.2% ve 5.5% olarak bildirilmiştir (85). Türkiye'den yapılan bir çalışmada Türk popülasyonunda Protrombin gen 20210 G/A Genotip frekansı %2.7, DVTli popülasyonda %6.25 olarak bildirilmiştir (86). Türkiye'den yapılan bir başka çalışmada, Prothrombin G20210A mutasyonu güneydoğu Anadolu'da 1.2% olarak bildirilmiştir (87).

Sağlıklı popülasyona ait Türkiye'den yapılan bir çalışmada FV Leiden ve prothrombin G20210A mutasyonlarının birlikteliği 0.3% olarak bildirilmiştir (81). Bir diğerk çalışmada, Türkiye'de sağlıklı popülasyonda FV Leiden ve prothrombin G20210A mutasyonlarının birlikteliği %0.5 olarak bildirilmiştir (88).

Literatürde, protrombin gen mutasyonu sıklığının kanser türleri ile bağlantısı, genellikle Faktör 5 Leiden ve de MTHFR gen mutasyonları ile birlikte değerlendirilmiştir.

Pihusch ve arkadaşları, gastrointestinal karsinomu olan 175 hastadan oluşan çalışma grubunda, FVL ve PRT gen polimorfizmi için kohort bir çalışma analiz etmişler ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla protrombin gen mutasyonu için belirgin olarak artmış prevalans saptamışlardır (64).

Paspatis ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada, kolorektal kanserli hastalarda koagülasyon/fibrinolizis dengesinde bozukluk olduğu kanaatine varmışlar, ancak bu

hastalarda artmış APC resistansına karşılık, faktör 5 leiden ve protrombin gen sıklığında bir fark saptamamışlardır (65).

Battistelli ve arkadaşları, gastrik kanserli hastalarda FVL ve PRT gen prevalanslarını analiz etmek üzere yürüttükleri prospektif vaka kontrollü çalışmada, 121 gastrik kanserli hasta ve 130 sağlıklı kontrol hasta grubunda FVL ve PRT gen mutasyon sıklığı araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda her iki grup arasında her iki gen mutasyon sıklığı açısından istatistikî bir fark saptanmadığını bildirmişlerdir (83).

Vairaktaris ve arkadaşları, oral kanserle PRT ve FVL gen mutasyon sıklığının bağlantısını araştırmışlar ve bu iki gene ait mutasyonun oral onkogenezele bağlantısının olmadığı sonucuna varmışlardır (89).

Bu çalışmada, endometrium kanserli hasta grubunda %4.8 oranında protrombin geninin (G20210A) bölgesine ait heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot formda mutasyona rastlanmadı. Kontrol grubunda ise %3.6 hastada heterozigot formda mutasyon saptanırken, hiçbir hastada homozigot formda mutasyon saptanmadı. Her iki grup protrombin gen (G20210A) bölgesine ait mutasyon bakımından kıyaslandığında, istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0.743$). Çalışmaya dahil edilen ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı hasta grubuna ait mutasyon sıklığı %3.6 olarak tespit edildi ve bu oran Türk popülasyonuna ait oranla (%2.7) benzer olarak değerlendirildi.

Bu çalışmada, endometrium kanserinde PRT gen (G20210A) mutasyon sıklığında bir artış saptanmadı.

MTHFR'nin genetik polimorfizmi, son dekadda kanserle bağlantılı potansiyel bir genetik marker olarak dikkati çekmektedir. Folat eksikliği artmış kolorektal, ezofagus, endometrial, meme ve over kanseri ile bağlantılı olarak bildirilmiştir (42). Folat, intraselüler metilasyon reaksiyonları ve de novo deoksinülezid trifosfat sentezi için metil grubu sağlar. Folat eksikliği, DNA metilasyonu ve DNA sentezi, hatta bozuk DNA tamirinin bozulmasına

yol açar ve karsinojeniktir. MTHFR folat metabolizmasında görev alan önemli bir enzimdir. Bu enzimi kodlayan gendeki bir nokta mutasyon dolaşımdaki folat seviyelerini düşürecektir (66).

Sağlıklı Türk populasyonunda, MTHFR C677T heterozigot ve homozigot taşıyıcı sıklığı sırasıyla, %47.4, ve %9.6'dır (90).

Literatürde, MTHFR C677T polimorfizmi çok çeşitli kanser türlerinde araştırılmış, farklı sonuçlara varılmıştır. Bazı yayınlarda sırasıyla, endometrium kanserinde (39), meme kanseri ve servikal neoplazilerde (42,44), baş-boyun kanserleri (45), prostat kanserinde (46) ve gastrik kanserde (48,49) MTHFR C677T polimorfizminin artmış risk ile beraber olduğu bildirilmiştir.

Bu yayınların aksine, bazı çalışmalarda MTHFR C677T polimorfizminin sırasıyla endometrium kanserinde (40), kolon kanserinde (41), akut lösemilerde (42), meme kanserinde (43,45), prostat kanserinde (45), gastrik ve kolorektal kanserde (47,91) kanser riski ile bağlantısı olmadığı bildirilmiştir.

Esteller ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada, 80 endometrium kanserli hasta ve 60 sağlıklı kontrol hasta grubunda MTHFR genine ait (C677T) bölgesine ait mutasyonları araştırmışlar, endometrium kanserli hasta grubunda 43 hastada (%53.7) heterozigot mutasyon, 12 hastada (%15) homozigot mutasyon tespit etmişler, öte yandan kontrol grubunda ise 20 hastada (%33.3) heterozigot formda mutasyon, 6 hastada (%10) homozigot mutasyon tespit etmişlerdir. Heterozigot ve homozigot mutasyon sıklığını bir arada değerlendirmişler ve her iki grup arasındaki farkı istatistikî olarak anlamlı bildirmişler ve de sonuç olarak, MTHFR genindeki polimorfizmin endometrial kansere duyarlılığı artırdığını ifade etmişlerdir (39).

Kim ve arkadaşları, MTHFR TT genotipinin erişkin akut lösemisi için düşük risk, endometrial kanser, meme kanseri ve servikal neoplazi için artmış risk ile beraber olduğunu bildirmiştir (42).

Bu çalışmaların aksine, Paynter ve arkadaşları MTHFR C677T polimorfizmi ile endometrial kanser arasında bir bağlantı olmadığını ifade etmişlerdir (40).

Çalışmada, her iki hasta grubu, MTHFR genine ait (C677T) bölgesine ait mutasyonlar açısından değerlendirildiğinde, 1. grupta %45,8 heterozigot formda mutasyon, %5,7 homozigot formda mutasyon saptanmıştır. 2. grupta %45,9 heterozigot, %5,4 homozigot formda mutasyon tespit edilmiştir. Her iki grup arasında istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p=0.995).

Çalışmada tespit edilen heterozigot taşıyıcı sıklığı populasyon ile benzer, ancak homozigot mutasyon sıklığı biraz daha düşük bulunmuştur. Çalışma verileri MTHFR C677T polimorfizmi ile endometrial kanser arasında bir ilişki olmadığını desteklemektedir.

Literatürde endometrium kanserinde her üç genetik mutasyonun birlikte değerlendirildiği yapılmış hiçbir çalışma bulunmamaktadır.

Sağlıklı populasyona ait Türkiye'den yapılan bir çalışmada, sağlıklı populasyonda, FV Leiden ve MTHFR C677T mutasyonlarının birlikteliği %4.4, FV Leiden ve prothrombin G20210A mutasyonlarının birlikteliği 0.3% ve her üçünün birlikte görülme sıklığı 0.2% olarak bildirilmiştir (81).

Çalışmamızda, endometrium kanserli hasta grubunda, 3 hastada (%2.8) Faktör 5 Leiden (A5040G) bölgesinde ve MTHFR (C677T) bölgesine heterozigot formda mutasyon birlikteliği saptanırken, kontrol grubunda 2 hastada (%1.8) tespit edilmiştir. 1. grupta sadece 1 hastada (%0.9) protrombin gen ve MTHFR genine ait heterozigot formda mutasyon birlikteliği mevcut iken, 2. grupta 2 hastada (%1.8) tespit edildi. 1. grupta 9 hastada (%8.5) faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesinde ve MTHFR (C677T) bölgesine heterozigot formda mutasyon birlikteliği saptanırken, kontrol grubunda bu birliktelik 7 hastada (%6.3) saptandı. Protrombin gen ve faktör 5 Leiden (G1691A) genine ait heterozigot formda mutasyon 1. grupta 2 hastada (%1.9), 2. grupta ise sadece 1 hastada(%0.9) tespit edildi. 1. grupta her üç

genetik mutasyona ait birliktelik hiçbir hastada saptanmazken, 2. grupta 1 hastada (%0.9) protrombin gen, faktör 5 Leiden (G1691A) ve MTHFR genine ait heterozigot formda mutasyon birlikteliği ve yine 1 hastada (%0.9) protrombin gen, faktör 5 Leiden (A4070G) bölgesine ve MTHFR genine ait heterozigot formda mutasyon birlikteliği tespit edildi. Her iki grup arasında mutasyonların birlikte görülme sıklığı bakımından istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=1.000$).

Sonuç olarak endometrium kanserinin bu üç genetik mutasyonun farklı kombinasyonları ile veya üçünün birlikteliği ile bağlantısının olmadığı sonucuna varıldı.

7.5. Prognostik Bulguların Mutasyon Sonuçları ile İlişkisi

Literatürde, yapılmış benzer bir çalışma olmadığı için çalışma verilerimizi karşılaştırma imkânı olmamıştır.

Çalışmada, endometrium kanserinde rol oynayan prognostik belirteçlerin trombofili ile bağlantılı bu üç genetik mutasyon ile korelasyonu gözden geçirildiğinde, tümör çapı ile protrombin gen mutasyonu arasında ($p=1.000$), tümör çapı ve faktör 5 Leiden genine ait her iki bölge için (G1691A, A4070G) mutasyon sıklığı arasında ($p>0.05$) ve son olarak tümör çapı ve MTHFR genine ait mutasyon sıklığı arasında ($p=0.706$) istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Bir diğer prognostik faktör olan lenfovasküler alan invazyonu ve genetik mutasyonların bağlantısı incelendiğinde, LVAİ ile protrombin gen mutasyonu arasında ($p=1.000$), LVAİ ve faktör 5 Leiden genine ait her iki bölge için (G1691A, A4070G) mutasyon sıklığı arasında

($p=1.000$, $p=1.000$) ve son olarak LVAİ ve MTHFR genine ait mutasyon sıklığı arasında ($p=0.424$) istatistikî olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Nükleer grade ile sırasıyla protrombin gen, MTHFR geni ve faktör 5 Ledien (A4070G) bölgesine ait mutasyon sıklığı arasında istatistikî bir anlamlılık yok iken ($p=0.323$, $p=0.536$, $p=0.440$), faktör 5 Leiden (G1691A) bölgesine ait mutasyon sıklığı ile istatistikî olarak anlamlı bir bağlantı tespit edildi ($p=0.045$).

Önemli bir diğer prognostik faktör olan histolojik grade açısından bakıldığında, sırasıyla histolojik grade ile protrombin gen mutasyonu sıklığı arasında, Faktör 5 Leiden genine ait her iki bölge için (G1691A, A4070G) mutasyon sıklığı arasında ve de MTHFR genine ait mutasyon sıklığı arasında anlamlılık bulunmadı ($p=0.633$, $p=0.075$, $p=0.055$, $p=0.04$).

Son olarak endometrium kanserli hasta grubuna ait tüm evreler ayrı ayrı değerlendirilecek ve de evreler genel olarak evre 1,2,3,4 olarak değerlendirilecek olursa, her iki durumda da her üç genetik mutasyon sıklığı ile evreler arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p=0.279$, $p=0.917$, $p=0.175$).

CA-125 seviyeleri ile genetik mutasyonların korelasyonu göz önünde bulundurulduğunda, her üç mutasyon ile arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p=1.000$, $p=1.000$, $p=0.893$).

Çalışma bulgularımıza göre, prognostik belirteçler ile genetik mutasyonlar arasında bir ilişki saptanmadı.

7.6 Sonuç

Sonuç olarak endometrium kanserinin protrombin gen, faktör 5 Leiden ve MTHFR genine ait mutasyonlarla veya bu üç gene ait mutasyonların farklı kombinasyonları ile veya üçünün birlikteliği ile bağlantısının olmadığı sonucuna vardık. Ayrıca endometrium kanserindeki prognostik belirteçler ile trombofiliye ait genetik mutasyonlar arasında bir ilişki saptanmadı. Çalışma bulgularını desteklemek üzere farklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8.ÖZET

Son zamanlarda araştırmacılar, trombozun bir kanser komplikasyonu olmaktan daha ziyade kanser oluşumu, gelişimi ve yayılımına neden olan primer patogenetik mekanizma olduğunu düşünerek çalışmalarını bu yönde yoğunlaştırmışlardır. Özellikle tromboza ve trombotik olaylara genetik olarak yatkınlığın, bir diğer ifade ile trombofilinin kanser gelişimi açısından risk faktörü olabileceği varsayılarak, trombofiliye neden olan genler ve bunlara ait mutasyonlar çoğu kanser türlerinde araştırılmıştır.

Son zamanlarda trombofiliye neden olan ve sıklıkla trombozla bağlantısı ortaya konmuş çok önemli genetik mutasyonlar ortaya konmuştur. Bunlardan en önemlileri ve sıklıkla çalışmalarda üzerinde durulan mutasyonlar, faktör 5 Leiden genine (özellikle G1691A, A4070G, A5279G bölgeleri), protrombin genine (G20210A), ve MTHFR (C677T) genine ait mutasyonlardır. Birçok çalışmada, çeşitli kanser türlerinde bu genetik mutasyonlar incelenmiş, çeşitli sonuçlar ortaya konmuştur.

Literatüre göz attığımızda, hiçbir jinekolojik kanser türünde bu üç genetik mutasyon varlığının birlikte araştırılmadığını ve özellikle endometrium kanserinde benzer bir çalışma olmadığını saptadık. Böylelikle sık rastlanan bir jinekolojik kanser türü olan endometrium kanserinde faktör 5 Leiden genine (özellikle G1691A, A4070G, A5279G bölgeleri), protrombin genine (G20210A), ve MTHFR genine ait mutasyonların incelenmesi hedeflendi.

Bu çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na Ağustos 2006 ve Ağustos 2008 yılları arasında benzer şikayetlerle (çoğunlukla postmenopozal kanama ve disfonksiyonel uterin kanama) başvuran ve histopatolojik incelemesinde endometrium kanseri ve proliferatif endometrium, sekretuar endometrium, endometrit vs gibi benign endometrial patoloji tanısı konulan toplam 216 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada 2 hasta grubu oluşturuldu. 1. hasta grubunda 105 adet

endometrioid tipte endometrium adenokarsinom vakası, 2. hasta grubunda 111 adet endometrial örnekleme yapıp, patolojisi benign rapor edilen hasta yer aldı.

Her iki grup, protrombin gen (G20210A), faktör 5 gen (G1691A, A4070G, A5279G) ve MTHFR gen (C677T) bölgelerine ait mutasyon sıklığı bakımından kıyaslandığında, istatistikî olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.743$, $p=1.000$, $p=0.995$). Sonuç olarak endometrium kanserinde bu üç gene ait mutasyon sıklığında bir artış olmadığı saptandı. Ayrıca, genetik mutasyonların farklı kombinasyonlarının veya her üçünün birlikteliğinin endometrium kanseri ile ilişkisi olmadığı tespit edildi.

Aynı zamanda, endometrium kanserinde rol oynayan prognostik belirteçler ile genetik mutasyonlar arasında bir ilişki olmadığı saptandı.

Endometrium kanseri, trombofili ve trombofili ile bağlantılı protrombin gen (G20210A), faktör 5 gen (G1691A, A4070G, A5279G) ve MTHFR gen (C677T) bölgelerine ait mutasyonlar arasında ilişki görünmemektedir. Bu hastalarda, rutin olarak tetkik edilmesi faydasızdır ve de oldukça maliyetlidir, prognoz üzerine de belirli katkısı bulunmamaktadır.

9.SUMMARY

Currently, researches are focused on the way that thrombosis itself is a primary pathogenetic mechanism that promotes cancer development and progression, rather than being a complication of cancer. Especially, estimating thrombophilia itself as a risk factor for cancer development, genes related with thrombophilia and mutations on these genes are carefully investigated in many cancer types.

Nowadays, there are several proven important genetic mutations related with thrombosis and thrombophilia. The most important and mostly investigated ones among all are, mutations on factor 5 Leiden gene (especially G1691A, A4070G, A5279G loci), prothrombin gene (G20210A locus), and MTHFR gene (C677T locus). In many studies, these mutations were investigated in several cancer types, several results were reported.

When we look at literature, we detected that there are no studies considering these three mutations together in any gynecologic cancer and especially there are no studies related with endometrium cancer. In this study, our aim was to investigate the frequency of mutations on factor 5 Leiden gene (especially G1691A, A4070G, A5279G loci), prothrombin gene (G20210A locus), and MTHFR gene (C677T locus) in endometrium cancer patients.

216 patients who admitted to Selcuk University Meram Faculty of Medicine Obstetrics and Gynecology Department between August 2006 and August 2008 with similar complaints (such as postmenopausal bleeding and dysfunctional uterine bleeding) and those with the histopathological result of endometrium adenocancer and benign endometrial pathologies such as proliferative endometrium, secretory endometrium, endometritis etc were included into the study. Patients were divided into 2 groups. In the 1st group, there were 105 endometrioid type endometrium adenocarcinoma patients and in the second group, there were 111 patients whose endometrial pathology result was reported as benign.

When 2 groups are compared according to frequencies of mutations on factor 5 Leiden gene (especially G1691A, A4070G, A5279G loci), prothrombin gene (G20210A locus), and MTHFR gene (C677T locus), there were not any statistically significant differences between groups (respectively $p=0.743$, $p=1.000$, $p=0.995$). As a result we concluded that there is no increase in frequencies of these three genetic mutations in endometrium cancer cases. Besides, is also concluded that there is not any association of different coexistences of these genetic mutations with endometrium cancer.

In our study, our last conclusion is that there is not any association between these genetic mutations and prognostic markers of endometrium cancer.

Thrombophilia and mutations on thrombophilia related genes, factor 5 Leiden gene (especially G1691A, A4070G, A5279G loci), prothrombin gene (G20210A locus), and MTHFR gene (C677T locus), seem unrelated with endometrium cancer.

In endometrium cancer patients, routine examination of these genetic mutations is unnecessary and expensive, also has no benefit on determination of prognosis.

10. KAYNAKLAR

1. Mutter GL: Endometrial intraepitelial neoplasia: will it bring order to chaos? The Endometrial Collaborative Group. *Gynecol Oncol*,2000; 76:278-290.
2. Sosolw RA, Pirog E, Isacson C. Endometrial intraepitelial carcinoma with associated peritoneal carcinomatosis. *Am J Sur Pathol*,2000; 24 (5):726-732.
3. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van Limbergen E, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet*, 2005; 366:491-505.
4. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak Jinekoloji*. Çeviri Editörü: Erk Ahmet, Nobel Tıp Kit Ltd Sti,1996; s:1058-1059.
5. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin*,1996; 46:5-28.
6. International Federation of Gynecology and Obstetrics; annual report on the results of treatment in gynecologic cancer. Stockholm; FIGO:1985.
7. Smith M, Mc Cartney AJ. Occult, high-risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1985; 22:154-61.
8. Silverberg E, Boring CC, Squires BA: Cancer statistics. *CA*,1990; 90:40-41.
9. Wingo PA, Tang T, Bolden S. Cancer statistics 1995. *Cancer J Clin Jan/Feb* 45,1995; (1):9-11.
10. Ali IU. Gatekeeper for endometrium: the PTEN tumour suppressor gene. *J Natl Cancer Inst*, 2000; 92:861-863.
11. Gallup DG, Stock R. J . Adenocarcinoma of the endometrium in women 40 years of age or younger. *Obstet Gynecol*, 1984; 64:417-419.
12. Okamoto A, Sameshima Y, Yamada Y, Teshima S, Terashima Y, Terada M, Yokota J. Allelic loss on chromosome 17p and mutations in human endometrial carcinoma of the uterus. *Cancer Res*.19905; 1:5632-5636.

13. International Federation of Gynecology and Obstetrics, Corpus cancer staging. *Int. J. Gynecol Obstet.* 1989; 28:190-194.
14. Semple D. Endometrial cancer. *BR J Hosp Med.* 1997; 57:260-262.
15. Shapiro S, Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen OS, Stolley PD, Rosenshein NB, Watring WG, Leavitt Jr, Knapp RC. Recent and past use of conjugated estrogens in relation to adenocarcinoma of the endometrium. *New Eng J Med*, 1980; 303:485-489.
16. Kelsey JL, LiVolsi VA, Holford TR, Fischer DB, Mostow ED, Schwartz PE, O'Connor T, White C. A case-control study of cancer of the endometrium. *Am J Epidemiol.* 1982; 116:333-342.
17. Ewertz M, Schou G & Boice JD Jr. The joint effect of risk factors on endometrial cancer. *Eur J Can Clin Oncol*, 1988; 24:189-194.
18. Berends MJ, Kleibeuker Jh, de Vries EG, Mourits MJ, Hollema H, Pras E, van der Zee AG. The importance of family history in young patients with endometrial cancer. *Eur J Obs Gyne Reprod Bio*, 1999; 82:139-141.
19. Henderson BE, Casagrande JT, Pike MC, Mack T, Rosario I, Duke A. The epidemiology of endometrial cancer in young women. *British Journal of Cancer*, 1983 47:749-756.
20. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, Magnusson C, Lindgren A, Persson I. Use of oral contraceptives and endometrial cancer risk. *Cancer Causes and Control*, 1999; 10:277-284.
21. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat. Rep.* 1985; 60:237-239.

22. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, Riboldi GL, Surace M, Benzi G, Maina A, Chiaffarino F. Diabetes and endometrial cancer: an Italian case-control study. *International Journal of Cancer*,1999;81:539-542.
23. Stockwell HG, Lyman GH. Cigarette smoking and risk of female reproductive cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,1987;157:35-40.
24. Franks AL, Kendrick JS, Tyler CW Jr. Postmenopausal smoking, estrogen replacement therapy and the risk of endometrial cancer. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*,1987;156:20-23.
25. Barbone F, Austin H &Partridge EE. Diet and endometrial cancer: a case-control study. *American Journal of Epidemiology*,1993;137:393-403.
26. Gordon MD, Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. *Semin Oncol*, 2003; 21:64-70.
27. DiSaia PJ, Creasman WT. Adenocarcinoma of the uterus. DiSaia PJ, Creasman WT *Clinical Gynecologic Oncology*, Mosby-Year Book,1993; pp:156-93.
28. Gusberg SB: Current concepts in cancer-the changing nature of endometrial cancer. *N. Eng. J. Med*,1980; 302:729-731.
29. Nolan JF, Huen A: Prognosis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*,1976; 4:384-385.
30. Andersson MD, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoksifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst*,1991; 83:1013-1017.
31. Ebina Y, Yamada H, Fujino T, Furuta I, Sakuragi N, Yamamoto R, Katoh M, Oshimura M, Fujimoto S. Telomerase activity correlates with histo-pathological factors in uterine endometrial carcinoma. *Int j Cancer*,1999; 84: 529-532.
32. Look K.Y. An evidence-based approach to adjuvant therapy for stages I-II endometrial cancer. *Reviews in Gynecological Practice*, 2002; 2:10-15.

33. Perry DJ, Pasi KJ. Resistance to activated protein C and factor V Leiden. *QJ Med*,1997; 90:379-85.
34. Gudnason V, Stansbie D, Scott J, Browron A, Nicaud V, Humphries S. C677T (thermolabile alanine/valine) polymorphism in methylenetetrahydrofolat reductase (MTHFR): its frequency and impact on plasma homocysteine concentration in different European populations. *Atherosclerosis*,1998; 136:347-354.
35. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*,1996; 88:3698-703.
36. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keeley EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*,1999; 24:733-736.
37. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ, den Heijer M, Kluijtmans LA, van den Heuvel LP et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*,1995; 10: 111–113.
38. Van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet*,1998; 62: 1044–1051.
39. Esteller M, Garcia A, Martinez-Palones JM, Xercavins J, Reventos J. Germ line polymorphisms in cytochrome-P450 1A1 (C4887 CYP1A1) and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) genes and endometrial cancer susceptibility. *Carcinogenesis*,1997;18:2307-2311.

40. Paynter RA, Hankinson SE, Hunter DJ, De Vivo I. No association between MTHFR C->T or 1298 A->C polymorphisms and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2004;13:1088-1089.
41. Ma J, Stampfer MJ, Giovannucci E, Artigas C, Hunter DJ, Fuchs C, Willett WC, Selhub J, Hennekens CH, Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, dietary interactions, and risk of colorectal cancer. *Cancer Res*,1997; 57:1098-1102.
42. Kim YI. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev*,2000; 58:205-209.
43. Hekim N, Ergen A, Yaylım İ, Yılmaz H, Zeybek Ü, Öztürk O, İsbir T. No association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer. *Cell Biochem Funct*,2007; 25:115-117.
44. Gershoni- Baruch R, Dagan E, Israeli D, Kasinetz L, Kadouri E, Friedman E. Association of the C677T polymorphism in the MTHFR gene with breast and /or ovarian cancer risk in Jewish women. *Eur Cancer*,2000; 36:2313-2316.
45. Reljic A, Simundic A, Topic E, Nikolac N, Justinic D, Stefanovic M. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism and cancer risk: The Croatian case-control study. *Clinical Biochemistry*,2007; 40:981-985.
46. Singal R, Ferdinand L, Das PM, Reis IM, Schlesselman JJ. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and prostate cancer risk. *Int J Oncol*,2004; 25:1465-71.
47. Zeybek U, Yaylım I, Yılmaz H, Agachan B, Ergen A, Arıkan S, Bayrak S, İsbir T. The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer. *Cell Biochem Funct*, 2007; 25:419-422.

48. Miao X, Xing D, Tan W, Qi j, Lu W, Lin D. Susceptibility to gastric cardia adenocarcinoma and genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase in an at risk Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomark prev*, 2002; 11:1454-1458.
49. Shen H, Xu Y, Zheng Y, Qian Y, Yu R, Qin Y, Wang X, Spitz MR, Wei Q. Polymorphisms of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase and risk of gastric cancer in a Chinese population: a case control study. *Int J Cancer*, 2001; 95:332-336.
50. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, van der Velden PA, Reitsma PH: Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature*, 1994; 369:64–67.
51. Franchini M, Montagnana M, Targher G, Manzato F, Lippi G. Pathogenesis, clinical and laboratory aspects of thrombosis in cancer. *J Thromb Thrombolysis*, 2007; 24:29-38.
52. Rak J, Klement P, Yu J. Genetic determinants of cancer coagulopathy, angiogenesis and disease progression. *Vnitr Lek. Mar*, 2006; 52 Suppl 1:135-8.
53. Tsopanoglou NE, Maragoudakis ME. Role of Thrombin in Angiogenesis and Tumor Progression. *Semin Thromb Hemost*, 2004; 30: 63-69.
54. Miller GJ, Bauer KA, Howarth DJ, Cooper JA, Humphries Se, Rosenberg RD. Increased incidence of neoplasia of the digestive tract in men with persistent activation of the coagulant pathway. *J Thromb Haemost*, 2004; 2:2107-2114.
55. Tsopanoglou NE, Pipili-syenetos E, Maragoudakis ME, Thrombin promotes angiogenesis by a pathway independent of fibrin formation. *J Appl Physiol*, 1993;264: C1302-7.
56. Caunt M, Huang Y-Q, Brooks PC, karparkin S. Thrombin induces neoangiogenesis in the chick chorioallantoic membrane. *J Thromb Haemost*, 2003;1:2097-102.

57. Sørensen HT, Mellem KL, Steffensen FH, Olsen JH, Nielsen GL. The risk of diagnosis of cancer after primary deep venous thrombosis or pulmonary embolism. *N Engl J Med*, 1998; 338:1169-1173.
58. Zacharsky LR, Memoli VA, Morain WD, Schlaeppi JM, Rousseau SM. Cellular localisation of enzymatically active thrombin in intact human tissues by hirudin binding. *Thromb. Haemost*, 1995; 73:793-797.
59. Vairaktaris E, Vassiliou S, Nkenke E, Serefglou Z, Derka S, Tsigris C, Vylliotis A, Yapijakis C, Neukam FW, Patsouris E. A metalloproteinase-9 polymorphism which affects its expression is associated with increased risk for oral squamous cell carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 2008; 34:450-5.
60. Vairaktaris E, Yapijakis C, Serefglou Z, Vylliotis A, Ries J, Nkenke E, Wiltfang J, Derka S, Vassiliou S, Springer I, Kessler P, Neukam FW. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism is associated with increased risk for oral cancer. *Oral Oncol*, 2006; 42:888-92.
61. Dahlback B. New molecular insights into the genetics of thrombophilia. Resistance to activated protein C caused by Arg 506 to Gln mutation in factor V as a pathogenetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost*, 1995; 74:139-148.
62. Mozsik G, Rumi G, Dömötör A, Figler M, Gasztonyi B, Papp E, Par A, Belagyl J, Matus Z, Melegh B. Involvement of serum retinoids and leiden mutation in patients with esophageal, gastric, liver, pancreatic and colorectal cancers in Hungary. *World J Gastroenterol*, 2005; 11:7646-7650.
63. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *New Engl J Med*, 2001; 344: 1222-1231.

64. Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, Hiller E. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer*, 2002;94:3120-3126.
65. Paspatis GA, Sfyridaki A, Papanikolaou N, Triantafyllou K, Livadiotaki A, Kapsoritakis A, Lydataki N. Resistance to activated protein C, factor V Leiden and the prothrombin G20210 A variant in patients with colorectal cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2002;32:2-7.
66. MacMahon B. Risk factors for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 1974;2:122-9.
67. Yenen MC, Dede M. Korpus Uterinin Premalign-Malign hastalıkları. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Güneş Kit. Ltd. Şti. Ankara, 2006 s:1179-1210.
68. Smith M, McCartney AJ. Occult-high risk endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*, 1985;22:154-61.
69. Wilson TO, Podratz KC, Gaffey TA, Malkasian GDJ, O'Brien PC, Naessens JM. Evaluation of unfavorable histologic subtypes in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 1990;162:418-26.
70. Hanson MB, Van Nagell Jr, Powell DE, Donaldson ES, Gallion H, Merhige M, Pavlik EJ. The prognostic significance of lymph-vascular space invasion in stage -1 endometrial cancer. *Cancer*, 1985;55:1753-7.
71. Patsner B, Mann WJ, Cohen H, Loesch M. Predictive value of preoperative serum CA-125 levels in clinically localized and advanced endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*, 1988; 158:399-402.
72. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, Granai CO, Bast RC Jr, Lu K. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*, 2008;110(2):196-201.

73. Doll A, Abal M, Rigau M, Monge M, Gonzalez M, Demajo S, Colás E, Llauradó M, Alazzouzi H, Planagumá J, Lohmann MA, Garcia J, Castellvi S, Ramon y Cajal J, Gil-Moreno A, Xercavins J, Alameda F, Reventós J. Novel molecular profiles of endometrial cancer-new light through old Windows. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*, 2007; 108:221-9.
74. Rickles FR, Edwards RL. Activation of blood coagulation in cancer: Trousseau's syndrome revisited. *Blood*, 1983; 62:14-31.
75. Green D, Maliekel K, Sushko E, Akhtar R, Soff GA: activated –protein C resistance in cancer patients. *Haemostasis*, 1997;27:112-118.
76. De Lucia D, De Vita F, Orditura M, renis V, Belli A, Conte M, di Grazia M, Iacoviello L, Donati MB, Catalona G: Hypercoagulable state in patients with advanced gastrointestinal cancer: Evidence for an acquired resistance to activated protein C. *Tumori*, 1997; 83:948-952.
77. Prandoni P, Lensing AW, Buller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini s, Noventa F, ten Cate JW: Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med*, 1992; 327:1128-1133.
78. Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor VLeiden in Europe. *Blood Cells Mol Dis*, 2001;27(2):362-4.
79. Herrmann FH, Koesling M, Schröder W, et al. Prevalence of factor V Leiden mutation in various populations. *GenetEpidemiol*, 1997;14:403-5.
80. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet*, 1995;346:1133-37.
81. Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. The Frequency of Factor V Leiden and Concomitance of Factor V Leiden With Prothrombin G20210A Mutation and

- Methylene Tetrahydrofolate Reductase C677T Gene Mutation in Healthy Population of Denizli, Aegean Region of Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2007; 13; 166-70.
82. Benson JM, Ellingsen D, El-Jamil M, Jenkins M, Miller CH, Dilley A, Evatt BL, Hooper WC. Factor V Leiden and factor V R2 allele: high-throughput analysis and association with venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. Nov, 2001; 86(5):1188-92.
83. Battistelli S, Stefanoni M, Genovese A, Vittoria A, Cappelli R, Roviello F. Prevalence of factor 5 Leiden and prothrombin G20210A in patients with gastric cancer. *World J gastroenterol*, 2006; 12:4179-4180.
84. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM: A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood*, 1996;88:3698–3703.
85. Cumming AM, Keeney S, Salden A, Bhavnani M, Shwe KH, Hay CRM: The prothrombin gene G 20210 A variant: Prevalence in a UK anticoagulant clinic population. *Br J Haematol*, 1997; 98: 353–355.
86. Akar N, Mısırlıoğlu M, Akar E, Avcu F, Yalcın A, Sozuoğlu A. Prothrombin Gene 20210 G-A Mutation in the Turkish Population. *American Journal of Hematology*, 1998;58:248–252.
87. Ayyıldız O, Kalkanlı S, Batun S, Aybak M, Isıkdoğan A, Tiftik N, Bolaman Z, Soker M, Muftuoğlu E. Prothrombin G20210A gene mutation with lightcycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. *Heart Vessels*, 2004;19:164-68.
88. Akar N, Yılmaz E, Akar E. Coexistence of two prothrombotic mutations, factor V 1691 G-A and prothrombin 20210 G-A, and the risk of thrombosis in the Turkish population. *Turk J Haematol*, 2003;20(1):31-33.

89. Vairaktaris E, Yapijakis C, Wiltfang J, Ries J, Vylliotis A, Derka S, Vasiliou S, Neukam FW. Are factor V and prothrombin mutations associated with increased risk of oral cancer? *Anticancer Res.* 2005;25(3c):2561-5.
90. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylene tetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct,* 2004;23(1):51-54.
91. Marchand LL, Wilkens LR, Kolonel LN, Henderson BE. The MTHFR C677T polymorphism and colorectal cancer: The multiethnic cohort study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev,* 2005; 14:1198-1203.

11.TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yürütülmesinde değerli tecrübeleriyle yol gösteren Sayın Doç. Dr. Çetin Çelik'e, Prof. Dr. Hasan Acar'a, verilerin istatistiksel analizinde yardımlarını hiç esirgemeyen Sayın Yrd. Doç. Dr. Faruk Uğuz'a teşekkürü bir borç bilirim.

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkıda bulunan Sayın Prof. Dr. Mehmet Cengiz Çolakoğlu'na, Sayın Prof. Dr. Cemalettin Akyürek'e, Sayın Prof. Dr. Nedim Çiçek'e, Sayın Prof. Dr. Metin Çapar'a, Sayın Doç.Dr. Ali Acar'a, Sayın Doç. Dr. Hüseyin Görkemli'ye, Sayın Yrd. Doç.Dr. Kazım Gezinç'e, Sayın Yrd. Doç.Dr. Osman Balcı ve Sayın Yrd. Doç.Dr. Suna Özdemir'e, genetik incelemelerin yürütülmesinde yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Süleyman Nergiz'e ve uyum içinde çalıştığımız araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde çalışan tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Projenin yürütülmesinde, gerekli mali desteği sağlayan Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Koordinatörlüğü'ne de teşekkürlerimi sunuyorum.

Beni her zaman destekleyen sevgili eşime anlayışı ve yardımlarından dolayı, biricik oğluma ve kızıma fedakârlıklarından dolayı teşekkür ederim.

Dr. Rengin KARATAYLI

KONYA 2009