

# Kolorektal Kanserli Hastalarda Sitokrom P450 (CYP2C9 ve CYP2C19) Genetik Polimorfizm Sıklığı

Murat BUYUKDOĞAN<sup>1</sup>, M. Cem BORUBAN<sup>2</sup>, Mehmet ARTAC<sup>2</sup>, Sennur DEMİREL<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genetik Hastalıklar Tanı Merkezi

<sup>2</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

<sup>3</sup> Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Konya ,TURKEY

## ÖZET

Özellikle gelişmiş ülkelerin önemli sağlık sorunlarından biri olan kolorektal kanserler, genetik ve çevresel faktörlerin katkılarıyla gelişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu vaka kontrol çalışmasında kolorektal karsinoma ile CYP2C2 alt gurubunun bir üyesi olan endojen ve eksojen maddelerin karsinojenlerin ve ilaçların metabolizmasında önemli rol alan CYP2C9 ve CYP2C19 gen polimorfizmini ve aynı zamanda sigara, alkol, ailede kanser hikayesi, asbestoz maruziyeti gibi risk faktörlerini araştırdık.

Çalışmaya ailesinde kanser hikayesi olmayan 85 sağlıklı gönüllü ile Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji ve Genel Cerrahi kliniklerine başvuran klinik ve histopatolojik olarak çoğunluğu adenokarsinom olan kolorektal kanserli 85 hasta alındı. CYP2C9 ve CYP2C19 genlerinin heterozigot ve mutant genotiplerini belirlemek için CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 mutasyon saptama kitleri Light Cycler Real Time Polymerase Chain Reaction ile kullanıldı. Sonuçlar vaka ve kontrol guruplarında istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve hesaplanan odds oranları kullanıldı.

Kolorektal karsinomdaki risk faktörleri ve CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 genlerinin polimorfik genotip sıklıklarının araştırıldığı bu vaka kontrol çalışmasında; kolorektal kanserli hastalar ve kontrol gurubu arasında anlamlı fark saptanamadı. ( $p > 0.05$ ). Kolorektal kanserli hastalarda beyaz toprağa maruz kalanların oranı anlamlı oranda ( $p < 0.05$ ) yüksek bulundu ve beyaz toprağın kolorektal kanser için bir risk faktörü olabileceği düşünüldü.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, Sitokrom P450, CYP2C9, CYP2C19 gen Polimorfizmi, Asbest

## ABSTRACT

### Frequency of Cytochrome 450 (CYP2C9 and CYP2C19) Genetic Polimorphisms in Patients with Colorectal Carcinoma

Colorectal cancers are important health problems particularly in developed countries, are multifactorial diseases developing by the effects of both genetic and environmental factors. In this case-control study, we evaluated the relationship between colorectal carcinoma and gene polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 which are the members of CYP2C subfamily playing important roles in the metabolism of endogenous and exogenous compounds, and also assessed other possible relations with carcinogens and drugs as well as many other risk factors such as smoking, alcohol, family history of cancer and asbestos exposure.

Eighty-five patients histopathologically diagnosed with colorectal carcinoma admitted to Departments of Medical Oncology and Surgery at Meram Medical Faculty and eighty-five healthy volunteers, who have no family history of cancer, were included in this study. Heterozygote and mutant genotypes of CYP2C9 and CYP2C19 genes were determined by CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 and CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 Mutation Detection Kits by Light Cycler Real Time Polymerase Chain Reaction. Results were statistically compared in these case-control subjects and odds ratios were used.

There were no significant differences between patients with colorectal carcinoma and control groups. However, asbestos exposure ratio in patients with colorectal carcinoma was significantly higher ( $p < 0.05$ ) than control subjects. Therefore, asbestos exposure may be considered as a risk factor for colorectal carcinoma.

**Key Words:** Colorectal carcinoma, Cytochrome P450, CYP2C9 and CYP2C19 Polymorphism, Asbestos

## GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünyada görülen en yaygın neoplaziler arasında yer almaktadır. Kanserlerin patogenezi hücrelerin çoğalması, farklılaşması ve sağ kalımı gibi genel gereksinimlerin düzenlenmesi işlevlerinde anahtar görev üstlenen genlerin mutasyonlarından etkilenmekte ve hastalık bir seri somatik mutasyonun birbirini izlemesiyle gelişmektedir. Bu süreçte beslenme alışkanlıkları ve çevresel etkenler hastalığın gelişiminde risk oluşturan önemli faktörler olarak görülmektedir.<sup>1</sup> Besinleri kızartma, ızgara, alevde pişirme ve kızılama gibi pişirme yöntemlerine bağlı olarak oluşan heterosiklik aromatik aminlerin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların sindiriminde ortaya çıkan ara ürünlerin kolorektal kanser gelişiminde risk oluşturduklarını vurgulayan çalışmalar vardır.<sup>2</sup> Organizmamız besinlerimize ulaşabilen mutajenleri, yiyecek katkı maddelerini, havadan inhalasyonla ya da deriden absorpsiyonla vücuda giren endüstriyel maddeleri; endojen kaynaklı prostaglandin, yağ asitleri, steroidler gibi bileşikler, metabolize eden mikrozomal enzim sistemlerine sahiptir. Bu enzim sistemlerinden en önemlisi ilaç biyotransformasyonunda da işlevi olan Sitokrom P450 monooksijenaz enzim sistemidir. Bunlar yapısal olarak çok çeşitli bileşiklerin oksidasyonunu katalize ederler ve aktiviteleri bu enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizme bağlı kişisel farklılıklar göstermektedir.<sup>3-5</sup>

Sayıları çok olan Sitokrom P450 enzimleri kodladıkları genlerin dizi benzerliklerine göre CYP2A, CYP3A, CYP2B, CYP2C, CYP2D gibi sınıflandırılırlar ve %55'in üzerinde homoloji gösteren alt aileler olarak guruplandırılır.<sup>6</sup> Her alt aile genlerinin polimorfik yapısını ve populasyonlar arasında farklılık gösteren allel sıklığını saptamak için yaygın çalışmalar yapılmış, enzim aktivitesinin değiştiği genotipler tanımlanmıştır.<sup>7-15</sup>

Bu çalışmada kromozom yerleşimi 10 q 24.1 olan CYP2C9 ve CYP2C19 genlerinde tek gen mutasyonları ile farklılaşan mutant ve heterozigot genotiplerin kolorektal kanser için genetik bir yatkınlık oluşturup oluşturmadığı, ayrıca hasta ve kontrol gruplarında sigara-alkol alışkanlıkları, kanserli akrabalarının varlığı, kolorektal kansere eşlik eden hastalıkları ve beyaz toprağa maruziyetleri gibi muhtemel risk faktörleri araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi ve Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dallarına başvurarak tedavi gören klinik ve histopatolojik olarak kolorektal kanser tanısı almış çoğunluğunun patolojik alt tipi adenokarsinom olan gradeleri I-III arası olan 85 hasta (41 kadın ve 44 erkek) ile, ailesinde kanser hikayesi olmayan 85 sağlıklı gönüllü (40 kadın 45 er-

kek)'den oluşturulmuştur. Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 2007/126 no'lu kararı ile onay almış, hasta ve popülasyon grubuna muhtemel risk faktörleri tesbiti ve onamı için hasta tarama ve onam formu uygulanmıştır. Bu formda halen sigara içmekte olanlar ve sigarayı bırakalı 10 yıldan az olanlar sigara içen, sosyal içici kabul edilen düzeyden fazla alkol kullananlar alkol alışkanı, 1. ve 2. dereceden kanserli yakını olanlar kanserli akraba sahibi, diyabet, hipertansiyon, hiperkolesterolemi benzeri sistemik kronik hastalığı olanlar eşlik eden hastalığı olan, yaşadıkları çevrede beyaz toprak (asbest) bulunan, bu toprakla ilgili işlerle uğraşan evlerinin yapısında ve sıvasında beyaz toprak bulunan hastalar beyaz toprağa maruz kalanlar olarak kabul edilmişlerdir.

#### DNA İzolasyonu ve CYP2C9 - CYP2C19 Genotipleme

Genomik DNA izolasyonu için, alınan tam kan örneğinden kit manuelinde belirtilen şekilde DNA izole edildi (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Almanya). 200 µl tam kan örneği sırasıyla proteinaz K ile ve isopropanol ile inkübe edildi. Daha sonra karışım özel filtreli tüplere yerleştirildi ve santrifüj edildi. Filtreli tüpe daha sonra eklenen proteinaz inhibitörü de santrifüj edilerek uzaklaştırıldı. İki kez yıkama işleminden sonra filtredeki DNA izole edilerek analiz için hazırlandı. CYP2C9\*2 (C430T),

CYP2C9\*3 (A1075C) ve CYP2C19\*2 (G 681A), CYP2C19\*3(G 636A) gen polimorfizmleri Light Cycler Real Time PCR ile CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 mutasyon belirleme kitleri (Roche Diagnostic, GmbH, Mannheim, Almanya) kullanılarak saptandı.

#### İstatistiksel Yöntem

Verilere bilgisayar ortamında Statistic Packet of Social Science (SPSS 15.0) paket programı kullanılarak istatistik çözümler yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma ve yüzde olarak özetlendi. Kategorik verilerin karşılaştırması Ki-kare testiyle gerekli durumlarda Fisher Exact testi kullanılarak yapıldı. CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 genotip dağılımları, yüzdeleri ve odds oranları (%95 CI) hesaplandı. Parametrik verilerin gruplar arası karşılaştırması Student t testi ile yapıldı. Farklılık çıkan parametreler Multiple Logistik Regresyon analizine tabi tutuldu. Anlamlılık seviyesi 0.05 olarak alındı.

#### BULGULAR

Seksen beş kişilik sağlıklı, gönüllü kontrol grubu ve 85 hastadan oluşan vaka kontrol çalışmamızda yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksleri ve kolorektal kanser için muhtemel risk faktörleri incelendi. Kontrol grubunda sigara içme %48.2, alkol kullanma %

**Tablo 1.** Vaka-Kontrol grubu demografik bilgiler ve muhtemel risk faktörleri

	Kontrol (n= 85)	Hasta (n= 85)
Cinsiyet	40 kadın (%47) 45 erkek (%53)	41 kadın (%48) 44 erkek (%52)
Yaş	34.1± 9.7	60.1 ± 12.1
Vücut Kitle İndeksi	26.26 ± 5.26	25.46 ± 6.75
Sigara	41 (%48.2)	20 (%23.5)
Alkol	9 (%10.5)	1 (%1.2)
Ailede kanser hikayesi	–	13 (%15.3)
Eşlik eden hastalığı olan	–	10 (%11.8)
Beyaz toprak maruziyeti	1 (%1.1 )	26 (%30.6)*

\* p < 0.05

**Tablo 2.** Kolorektal kanser ve sağlıklı kontrollerde CYP2C9\*2 , CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*2 , CYP2C19\*3 genotip dağılımları odds oranları ve p değerleri (p > 0.05).

Genotip	Kontrol (n=85)	Hasta (n=85)	Odds oranları (% 95 CI)	p
CYP2C9*1*1	63 (%74.1)	66 (% 77.6)	0.824 (0.408-1.66)	0.70
CYP2C9*1*2	12 (%14.1)	9 (%10.6)	0.716 (0.282-1.816)	0.64
CYP2C9 *1*3	7 (%8.2)	8 (%9.5)	1.091 (0.374-3.185)	1.00
CYP2C9*2*2	3 (%3.6)	2 (%2.3)	0.636 (0.103-3.936)	0.67
CYP2C19*1*1	61 (%71.7)	70 (%82.4)	0.545 (0.262-1.131)	0.14
CYP2C19*1*2	9 (%10.6)	4 (%4.7)	0.387 (0.114-1.321)	0.15
CYP2C19*1*3	14 (%16.5)	10 (%11.7)	0.622 (0.258-1.502)	0.38
CYP2C19*2*2	1 (%1.2)	1 (%1.2)	0.871 (0.053-14.230)	0.92

10.5, beyaz toprak maruziyeti olan %1.1. Hasta grubunda ise; sigara içme %23.5, alkol kullanma %1.2, ailesinde kanser hikayesi olan %15.3, eşlik eden hastalığı olan %11.8, beyaz toprak maruziyeti olan % 30.6 olarak saptandı (Tablo 1).

Hasta ve populasyon grubunda CYP2C9\*2, CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*2, CYP2C19\*3 genotip dağılımları değerlendirildi. Hasta grubunda CYP2C9\*1'in genotip dağılımları normaller için %77.6, heterozigotlar için %20.1, mutantlar için %2.3; Kontrol grubunda CYP2C9\*1'in genotip dağılımları normaller için %74.1, heterozigotlar için %22.3, mutantlar için %3.6 olarak saptandı. CYP2C19\*1'in genotip dağılımları ise hasta grubunda normaller için %82.3, heterozigotlar için %16.5, mutantlar için %1.2; kontrol grubunda normaller için %71.8, heterozigotlar için %27.1, mutant genotipi %1.1 olarak saptandı.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CYP2C9\*1/1'in Odds oranları (%95 CI) 0.824 (CI 0.408-1.66), CYP2C9\*1/\*2'nin 0.716 (CI 0.282-1.816), CYP2C9\*1/\*3'ün 1.091 (CI 0.374-3.185), CYP2C9\*2/\*2'nin 0.636 (CI 0.103-3.396), CYP2C19\*1/1'in Odds oranları (%95 CI) 0.545 (CI 0.262-1.131), CYP2C19\*1/\*2'nin 0.387 (CI 0.114-1.321), CYP2C19\*1/\*3'ün Odds oranı 0.622 (CI 0.258-1.502), CYP2C19 \*2/\*2'nin 0.871 (CI 0.053-14.230) olarak hesaplandı (Tablo 2).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Günümüzde süregelen çalışmalara rağmen kolorektal kanserler tüm dünyada önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmekte ve yaklaşık olarak yılda bir milyon yeni vaka görülmektedir, bu yüzden kansere neden olan genetik ve çevresel faktörler araştırılmaktadır.<sup>10</sup> Kansere çeşitli hastalıklara genetik yatkınlıkların saptanması, beslenme alışkanlıkları gen-çevre etkileşiminin incelenmesi, enzim polimorfizmlerinin ilaca yanıtı, genetik kimliğe göre ilaç dozunun ayarlanması ve bireye özel tedavi stratejilerinin düşünülmesi DNA dizi polimorfizm çalışmalarının sonuçlarına dayandırılmaktadır. Genomun farklı bölgelerini veya genin farklı kalıtsal formlarını ayırt edebilmek için polimorfizmler anahtar niteliğinde pratiklik sunmaktadır.

Sitokrom P450 enzim sistemini kodlayan genler baz dizilim benzerliklerine göre 40 farklı aile içinde sınıflandırılmış ve bunlardan en çok çalışılanlar CYP2C gen ailesinin; CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 ve CYP2C19 alt aileleri olmuştur. Bu alt ailelerin tüm üyelerinin polimorfik yapıları ile ilaç metabolizması ve kanser gibi multifaktöriyal hastalıklardaki rolü çeşitli populasyonlarda araştırılmaktadır.<sup>4,5,7</sup>

CYP2C9\*1 için homozigot bireyler enzimin tam kapasite ile çalıştığı 'hızlı' metabolizörlerdir. CYP2C9\*2'de (C430T) ekson 3'ün 144. kodonda arjinin'in sistein ile yer değiştirmesi,

CYP2C9\*3'de (A1075C) ekson 7'nin 359. kodonda izolösün'in lösün ile yer değiştirmesi neden olan şifre değişikliği ve CYP2C19\*2'de (G681A) 681. kodonda guaninin adeninle yer değiştirmesi splicing defektine CYP2C19\*3'de (G636A) 636 kodonda guaninin adeninle yer değiştirmesi stop kodon oluşmasına sebep olmaktadır. Bu allelleri heterozigot veya homozigot taşıyanlarda enzim aktivitesi azalmaktadır.<sup>13,16,17</sup>

Türk popülasyonunda yapılan çalışmalar ile CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3 allellerinin varlığı gösterilmiş ve frekansının Beyaz ırk ile benzerlik gösterdiği bildirilmiştir.<sup>5</sup> alışmamızın sonuçlarına göre, CYP2C9\*1 normal tip için saptadığımız 0.74'lik frekans Stubbins ve arkadaşlarının<sup>6</sup> buldukları Beyaz ırk allel frekansına çok yakın Wang ve arkadaşlarının<sup>8</sup> in toplumu için buldukları allel frekansından düşüktür. CYP2C9\*2 ve CYP2C9\*3'ün heterozigot ve mutant tiplerinin Beyaz ırka benzer olduğu, CYP2C9\*3 ve CYP2C19\*3'ün mutant tipinin ise Stubbins'in sonuçlarıyla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da bulunmadığı gösterilmiştir (Tablo 2).

Martinez ve arkadaşları<sup>18</sup>, CYP9\*1 genotipinin oluşturduğu enzim aktivitesi ve kolorektal kanser arasında ilişki olduğunu, heterosiklik aromatik aminlerin ve polisiklik aromatik hidrokarbonların metabolik aktivitesine aracılık eden CYP2C9\*1'in, distal kolon kanserlerine göre proksimal kolon kanserlerinde daha yüksek bulunduğunu saptamış, bunun çalışılan popülasyonda kolon kanseri için sekonder risk faktörü olabileceğini savunmuşlardır. Yaşar ve arkadaşları<sup>19</sup>, aynı popülasyonda kendi çalışmalarının da olduğunu; Martinez'in çalışmasındaki risk oluşturan yüksek oranın, sağlıklı kontrol grubunun atipik allelik dağılımından kaynaklanabileceğini vurgulamışlardır.

Landi ve arkadaşları<sup>9</sup>, kolorektal kanser riski ile Faz I ve Faz II metabolizma enzimleri polimorfizminin karşılaştırıldığı çalışmalarında, CYP2C9 ve CYP2C19 polimorfizmlerinin risk oluşturmadığını CYP1B1 ve CYP1A1 genlerinin kolorektal kanser etyolojisinden sorumlu tutulduklarını, kolorektal kanserlerde aromatik amin metabolizmasının karsinogenik rol aldığını kanıtladıklarını ne srmuşlerdir. Tamer ve arkadaşları CYP2C19\*2\*2'i gastrik ve kolorektal kanserli hastalarda popülasyona göre yüksek bulmalarına rağmen bu tip kanserlerle ilişkili olmadığını belirtmişlerdir.<sup>20</sup>

Çalışmamızda CYP2C9 ve CYP2C19 genlerinin polimorfizmleri 85 kolorektal kanserli ve 85 kişilik kontrol grubunda ayrı, ayrı tesbit edilerek karşılaştırılmış, genotip dağılımları arasında bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.005$ ). Odds oranları da, kolorektal kanserli hasta grubunda saptanan heterozigot ve homozigot mutant genotip kontrol grubundan farklı olmadığını ortaya koymaktadır (%95CI). Bu durum Sitokrom P450 enzim sistemlerini kodlayan gen sayısının çok fazla olmasının ve polimorfik yapıların yaygınlığı organizma için bir avantaj olabileceğini düşündürmekte, ancak gen evre etkileşimine dikkat çekmektedir. Kolorektal kanser gelişiminde genetik yapı yanında beslenme alışkanlıkları da risk oluşturduğu için, farklı beslenme alışkanlıkları olan benzer çalışmalar çoğaldığında polimorfik genlerin değişen koşullardaki etkileri aydınlatılmış olacaktır. Ancak hasta grubunda beyaz toprağa maruz kalanların oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Konya ili ve çevresinde özellikle Ereğli, Halkapınar, Ayrancı da beyaz toprağa (asbest) maruziyete sık rastlanmaktadır.<sup>21</sup> Vakalarımız incelendiğinde çoğunluğunun bu bölgelerde yaşadığı iftcilik yaptığı toprakla ilgili işlerle uğraştığı, evlerinin yapısı veya sıvasında beyaz toprak kullanıldığı görülmüştür. Bu sonuç beyaz toprağın kolorektal kanser için çevresel bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda çalışmamızı destekleyen yayımlar da bulunmakta<sup>22</sup>; konuyla ilgili ileri çalışmalar yapılması gerekmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Fenoglio-Presier CM, Pascal RR, Perzin KH. Tumors of the large and small intestine. AFIP 34: 261-262, 1990.
2. Clinton SK, Giovannucci EL. Nutrition in the Etiology and Prevention of Cancer. Cancer medicine. Holland JF Frei E, Bast RC, Kufe DW Morton DL Weichselbaum R(eds) Williams and Wilkins Baltimore: 465-494, 1997.
3. Özerol E. Cytochrom P 450 containing monooxygenase enzym systems. Journal of Tugut zal Medical Center. 3: 257-275, 1996.
4. Pchelina O, Sofya N, Anastasiya E, et al. The frequency of cytochrome P450 2C9 genetic variants in the Russian population and their associations with individual sensitivity of warfarin. Thromb Res 115: 199-203, 2005.

5. Aynacıoğlu S, Brockmüller J, Bauer S, et al. Frequency of Cytochrome P450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*. 48: 409-415, 1999.
6. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, et al. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 6: 429-439, 1996.
7. Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF, et al. Cytochrome P4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can J Physiol Pharmacol* 79: 841-847, 2001.
8. Wang R, Liu L, Cheng H. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms involved in the in vitro metabolism of cyclobenzaprine. *DMD* 24: 786-791, 1995.
9. Landi S, Gemignani F, Moreno V, et al. A comprehensive analysis of phase I and phase II metabolism gene polymorphism and risk of colorectal cancer. *Pharmacogenet Genomics* 15: 535-546, 2005.
10. Le Marchand L. Combined influence of genetic and dietary factors on colorectal cancer in Japanese Americans. *JNCI* 26: 101-105, 1999.
11. Martinez C, Garcia-Martin E, Ladero JM, et al. High frequency of mutations related to impaired CYP2C9 metabolism in a Caucasian population. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 47-49, 2001.
12. Pang YS, Wong LP, Lee TC, et al. Genetic polymorphism of cytochrome 2 C19 in P450 healthy Malaysian subjects. *Br J Clin. Pharmacol* 58: 332-335, 2004.
13. Herman D, Dolzan V, Breskvar K. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2 C9 and 2C19 in Slovenian population. *Zdrav Vestn* 72:347-351, 2003.
14. Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, et al. Allel and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genetic polymorphism in an Italian population. *Pharmacol Res* 50: 195-200, 2004.
15. Jose R, Chandrasekaran A, Soya SS, et al. CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphism: frequencies in the South Indian population. *Fundam Clin Pharmacol* 19:101-105, 2004.
16. Tabrizi A, Zehnbaauer A, Brocki B, Mc Grath S, Freeman B. The frequency and effects of Cytochrome P450 CYP2C9 polimorphism in patients receiving warfarin. *J Am Coll Surg* 194: 267-273, 2002.
17. Ablin J, Cabili S, Eldor A, et al. Warfarin therapy is feasible in CYP2C9\*3 homozygous patients. *Eur J Intern Med* 15:22-27, 2004.
18. Martinez C, Garcia-Martin E, Ladero JM, et al. Association of CYP2C9 genotypes leading to high enzyme activity and colorectal cancer risk (Response to letter to editor). *Carcinogenesis* 23: 667-668, 2002.
19. Yasar U, Eliasson E, Dahl ML. Association of CYP2C9 genotypes leading to high enzyme activity and colorectal cancer risk (letter to editor). *Carcinogenesis* vol 23: 665, 2002.
20. Tamer L, Ercan B, Ercan S, et al. CYP2C19 Polymorphisms in Patients with Gastric and Colorectal Carcinoma. *Int J Gastrointest Cancer* 37: 1-5, 2006.
21. Barış YI, Bilir N, Artvinli M, et al. An epidemiological study on an Anatolian village environmentally exposed to tremolite asbestos. *Br J Ind Med* 45: 838-840, 1988.
22. Aliyu O, Cullen M, Barnett M, et al. Evidence for excess colorectal cancer incidence among asbestos-exposed men in beta-carotene and retinol efficacy trial. *Am J Epidemiol* 162: 868-878, 2005.

#### Yazışma Adresi

Dr. Murat BÜYÜKDOĞAN

Selçuk Üniversitesi

Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Başhekimliği

Akyokuş

Konya / TÜRKİYE

Tel: (+90.332) 223 60 01

Faks: (+90.332) 223 61 82

E-mail: mbdogan@hotmail.com