

İnfektif Endokardit ve Kanser Neden mi? Sonuç mu?

Yusuf Ziya Demiroğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Enfeksiyon-kanser ilişkisi

Panel 1: Major cancer sites associated with group 1 infectious agents*

- Stomach: *Helicobacter pylori*
- Liver: Hepatitis B virus, hepatitis C virus (HCV), *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*
- Cervix uteri: Human papillomavirus (HPV) with or without HIV
- Anogenital (penile, vulva, vagina, anus): HPV with or without HIV
- Nasopharynx: Epstein-Barr virus (EBV)
- Oropharynx: HPV with or without tobacco or alcohol consumption
- Kaposi's sarcoma: Human herpes virus type 8 with or without HIV
- Non-Hodgkin lymphoma: *H pylori*, EBV with or without HIV, HCV, human T-cell lymphotropic virus type 1
- Hodgkin's lymphoma: EBV with or without HIV
- Bladder: *Schistosoma haematobium*

*Classified as carcinogenic to humans in International Agency for Research on Cancer Monograph 100B.²

Tarihçe/Bilgi birikim dönemi-1

- **1951** (Mc Coy ve Mason);
Kolon kanseri - Enterokokal endokardit
- **1973**; Roses Daniel F ve ark. (New York)
3 olgu; (53 Y/E; Enterokokal endokardit, 36 Y/E
S.salivarius, 83 Y/E; kültür negatif) – Kolon Ca
- **1974**; Gerald T. Keush
S. bovis- kolorektal kanser

Abdulamir SA. [J Exp Clin Cancer Res](#). 2011; 30(1): 11.
Roses DF. [Ann Surg](#). 1974 Feb; 179(2): 190–191.

Tarihçe/Bilgi birikim dönemi-2

- **1983** Robins N, Klein RS;

S. bovis endokarditinden 28 ay sonra **kolon Ca**

- **1983** Reynolds Judith G;

19 *S.bovis* bakteremi (14'ü Endokardit)

Yaş ort: 72, 10 olguya kolonoskopi (tümü End.)

8 divertikülozis,

4 kolonda polip,

3 adenokarsinom

Robins N. Am J Gastroenterol 1983; 78: 162–3.

[Reynolds JG. J Clin Microbiol.](#) 1983 Apr; 17(4): 696–697.

Tarihçe/Bilgi birikim dönemi-3

- **1989** Kathryn L. Rouff (Massachusetts/Boston)

*Nisan 1982-Mart 1987

- **Bakteremi**; 38 *S. bovis* (34'ü anlamlı), 30 (7'si anlamlı)
S. salivarius

- **Endokardit**;

***S. bovis* biyotip I; %94**

S. bovis biyotip II; %18

S. Salivarius; % 23

- **Kolon neoplazm**

***S. bovis* biyotip I; %71 (12/17)**

S. bovis biyotip II veya *S. salivarius* ; %25 (4/16)

Tarihçe/Bilgi birikim dönemi-3

2008 • 198 • 22 • 74 • S.		<i>S. bovis</i>	<i>S. viridans</i>
	Baktermi	107	310
	Endokardit	55 (%51)	41 (%13)
	Kolonoskopi	46	11
	Neoplazi	29 (%63)	2 (%18)
	Adenom	25	1
	Karsinom	4	1
	Takip		
	Adenom	3	
	Karsinom	1 (6 yıl sonra)	

Period	1988–1996	1997–2005	Total
<i>S. aureus</i>	20	32	52
<i>S. coagulase negative</i>	5	3	8
<i>S. bovis</i> ^a	12 (14%)	43 (30%)	55 (24%)
<i>S. viridans</i> ^b	19	22	41
<i>S. agalactiae</i>	2	5	7
Other streptococci	8	7	15
<i>Enterococcus</i> spp.	5	12	17
HACEK and other gram-negative bacilli	5	7	12
Fungi	0	1	1
Polymicrobial	1	1	2
Culture negative	9	7	16
Total	86	142	228

^a *S. bovis* I (52 cases), *S. bovis* II (3 cases)

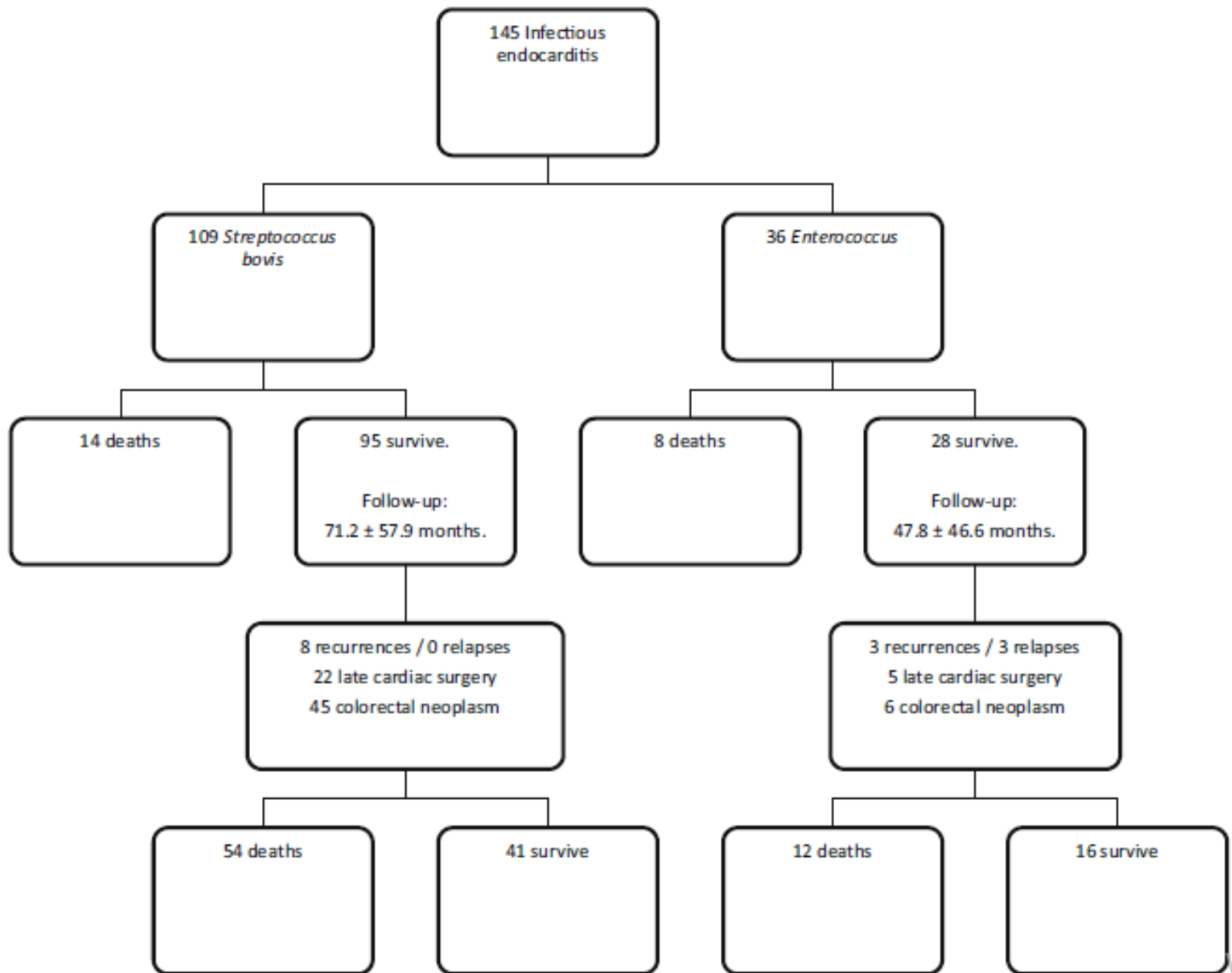
^b *S. mitis* (17 cases), *S. sanguinis* (12 cases), *S. anginosus* (8 cases), *S. salivarius* (3 cases), *S. mutans* (1 case)

	<i>S. bovis</i> endocarditis	<i>S. bovis</i> bacteraemia without endocarditis	<i>p</i>
No. cases	55	52	
Years:			
1988–1996	12 (22%)	6 (12%)	
1997–2005	43 (78%)	46 (88%)	
Age	66	69	
Sex (male)	51 (93%)	34 (65%)	0.0005
Duration symptoms (d)	53.4	2.67	0.0001
Fever	44 (84%)	47 (90%)	
Colon tumour	29 (53%)	13 (25%)	0.003
Comorbidity:			
Non colon cancer	1 (2%)	18 (35%)	0.0001
Diabetes mellitus	8 (14.5%)	12 (23%)	
Cirrhosis	3 (5%)	1 (2%)	
IV drug addiction	1 (2%)	0	
Others	3 (5%)	7 (13%)	
No. blood cultures (+) per patient	4.8	2.3	0.004
Polymicrobial bacteraemia	0	23 (44%)	0.0001
Biotype I	52 (94.5%)	17 (33%)	0.0001
Biotype II	3 (5.5%)	35 (67%)	0.0001

Differences between endocarditis caused by *Streptococcus bovis* and *Enterococcus* spp. and their association with colorectal cancer

J. Corredoira¹ • M. J. García-País¹ • A. Coira² • R. Rabuñal¹ •
E. García-Garrote² • J. Pita² • A. Rodríguez-Macías² • M. Blanco³ •
L. Lopez-Roses⁴ • M.J. López-Álvarez¹ • M. P. Alonso-García²

- İspanya, Lucas Augusti Hastanesi
- 1988-2014 Kasım (26 yıl izlem)
- Tüm olgular ya ölüm yada 2014 Kasım ayına kadar 1,3,6 ve 12. aylarda, ardından yıllık kontrol
- *S. bovis* İE; 3-5 yılda bir semptom olmazsa bile kolonoskopi, Enterokokal İE olgularında semptom varsa kolonoskopi



	<i>S. bovis</i>	<i>Enterococcus spp.</i>
Bakteremi	223	1061
Endokardit	109 (%48.8)	36 (%3.4)
Yaş ortalaması	67.2±13.8	71.1±14.3
>65 yaş	70 (%64.2)	32 (%88.9)
Cinsiyet (erkek)	99 (%90.8)	26 (%72.5)
Multipl kapak	31 (%28.4)	2 (%5.6)
Kolon neoplazm	70 (%64.2)	9 (%25)

Sb İE ; akut dönemde % 85 kolonoskopi (93/109); **70 KRN**; 25 adenom, 37 ilerlemiş adenom, 8 adenokarsinom

Enterococcal İE; akut dönemde %50 kolonoskopi (18/36); **9 KRN**; 4 adenom, 5 ilerlemiş adenom.

Takipte;

- **Sb İE ; 54** kolonoskopi (asemptomatik olmasına karşın) yapılmış, **43** olguda (%80) KRN; 12 olguda başlangıç kolonoskopi N iken takipte KRN , 31 olguda 2. neoplazi gelişmiş. **Yeni KRN gelişme süresi 60,6 ay** (12-181 ay). 20 adenom, 18 ilerlemiş adenom, 5 karsinom.
- 13 hasta takipte malignite nedeniyle ölmüş.
- **Ent. İE;** 6 olguda takipte KRN ; 1 adenokarsinom, 4 adenom, 1 ilerlemiş adenom. **Gelişme süresi 59 ay** (18-99 ay)

Microorganism	Number of bacteremia	Number of endocarditis (%)
<i>Enterococcus</i> spp.	1061	36 (3.4 %)
<i>E. faecalis</i>	741	34 (4.6 %)
<i>E. faecium</i>	243	1 (0.4 %)
<i>E. avium</i>	22	0
<i>E. gallinarum</i>	18	1 (5.5 %)
<i>E. casseliflavus</i>	9	0
<i>E. raffinosus</i>	3	0
<i>E. durans</i>	7	0
<i>E. hirae</i>	5	0
<i>Enterococcus</i> spp.	13	0
<i>Streptococcus bovis</i>	223	109 (48.8 %)
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i>	131	102 (77.8 %)
<i>S. infantarius</i>	57	5 (8.7 %)
<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i>	35	2 (5.7 %)

Sb İE; 70 KRN (akut dönem)

- 67 *S. gallolyticus*,
- 2 *S. infantarius*,
- 1 *S. pasteurianus*

Tüm KRN

- 82*/93 (%88) *S. gallolyticus*

*70 + Takipte eklenen 12 yeni KRN olgusu

S.bovis/S.equinis kompleks taksonomi

- Non beta hemolitik, Lancefield grup D
- *S. equinis* (atlar), *S. bovis* (insan ve sığırlar)
- *S.bovis* *biyotip I* (mannitolden asit)
 biyotip II (asit üretmi yok)
 biyotip II.1 (trehalozdan asit, β -glukuronidaz, β -galaktosidaz)
 biyotip II.2

S.bovis/gallolyticus taksonomi

Old nomenclature	Later nomenclature	Recent nomenclature
<i>S. bovis</i> biotype I	<i>S. gallolyticus</i>	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i>
<i>S. bovis</i> biotype II/1	<i>S. infantarius</i>	<i>S. infantarius</i> subsp. <i>infantarius</i>
	<i>S. infantarius</i> subsp. <i>Coli</i>	<i>S. lutetiensis</i>
<i>S. bovis</i> biotype II/2	<i>S. pasteurianus</i> <i>S. macedonicus</i>	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>Pasteurianus</i> <i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>macedonicus</i>

S. bovis

Currently recommended classification^a

onomi

Current and previous taxonomic designation				Recommended classification ^a
		<i>S. alactolyticus</i>		
Original species designation	Bio classification			
<i>Streptococcus alactolyticus</i>	Var	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> (Sgg)		
<i>Streptococcus bovis</i>	Bio			sp. <i>gallolyticus</i> (Sgg)
	Bio	<i>S. infantarius</i> subsp. <i>infantarius</i> (Sii)		sp. <i>infantarius</i> (Sii)
	Bio	<i>S. lutetiensis</i>		sp. <i>gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> (Sgg) ^b
<i>Streptococcus equinus</i>	Mo bio	<i>S. pasteurianus</i> or <i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>pasteurianus</i> (Sgp) ^b		
<i>Streptococcus macedonicus</i>	Lik	<i>S. equinus</i>		sp. <i>macedonicus</i> (Sgm)
				Identified by biotype (Schlegel et al., 2003)
		<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>macedonicus</i> (Sgm)		

^a Reconstructed from phenotypic data (Schlegel et al., 2003; Whiley and Hardie, 2004)

^b *Incertae sedis*: discrepancy

Association Between Bacteremia Due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* I) and Colorectal Neoplasia: A Case-Control Study

Juan Corredoira-Sánchez,¹ Fernando García-Garrote,² Ramón Rabuñal,³ Leopoldo López-Roses,⁴ M. Jose García-País,¹ Elena Castro,⁴ Roberto González-Soler,⁴ Amparo Coira,² Julia Pita,² M. Jose López-Álvarez,¹ M. Pilar Alonso,² and Jose Varela¹

¹Infectious Disease Unit, ²Department of Clinical Microbiology, ³Department of Internal Medicine, and ⁴Gastroenterology Unit, Hospital Universitario. Lucas Augusti, Lugo, Spain

Windows'u Etki

- 1988-2001 *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (SGG) bakteriyemisi olan hastalar
- Kontrol grubu; 1:2 aynı cinsiyet ve aynı yaş (± 3 yaş)
- Önceden bilinen kanseri olmayan ancak şüphe veya aile öyküsü nedeniyle kolonoskopi yapılan hastalar

Kontrol grubu kolonoskopi endikasyonları

- Rektal kanama (76)
- Kronik ishal (20)
- Karın ağrısı (19)
- Dışkılama değişikliği (15)
- Gaitada gizli kan pozitifliği (7)
- Kabızlık (6)
- Demir eksikliği anemisi (22)
- Ailede KRN (18)
- Diğer (3)

- 199 SGG bakteremi, 98 kolonoskopi

	SGG (n=98)	Kontrol n=196	OR / P-değeri
Yaş ort.	66.2	66.3	1.0/NS
Kolorektal Neoplazi	69 (%70)	62 (%32)	5.1 /0. 0001
Adenom	18 (%19)	23 (%12)	1.7 /NS
İlerlemiş adenom	39 (%40)	31 (%16)	3.5 /0.0001
İnvaziv karsinom	12 (%12.5)	9 (%5)	2.9 /0.03

Table 4. Comparison of Colorectal Pathology in Patients With Bacteremia Due to *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* and Those in the Control Group

	<i>S. gallolyticus</i> subsp. <i>gallolyticus</i> Bacteremia (n = 98) ^a	Control Group (n = 196)	OR (95% CI)	P Value
Age, mean ± SD	66.2 ± 11.7	66.3 ± 11.9		NS
Sex, % male	89 (91%)	178 (91%)	1.0 (.4–2.3)	NS
Born in Spain	98 (100%)	192 (98%)	4.6 (.2–86.4)	NS
Symptoms ^b	11 (11%)	143 (73%)	0.05 (.02–.1)	.0001
Colorectal neoplasia ^c	69 (70%)	62 (32%)	5.1 (3.0–8.6)	.0001
Nonadvanced adenoma	18 (19%)	23 (12%)	1.7 (.9–3.3)	NS
Advanced adenoma	39 (40%)	31 (16%)	3.5 (2.0–6.1)	.0001
Invasive carcinoma	12 (12.5%)	9 (5%)	2.9 (1.2–6.9)	.03
Benign colorectal pathology ^c	44 (45%)	107 (55%)	0.7 (.4–1.1)	NS
Diverticular disease	35 (36%)	63 (32%)	1.2 (.7–1.9)	NS
Internal hemorrhoids	14 (14%)	37 (19%)	0.7 (.4–1.4)	NS
Hyperplastic polyps	10 (10%)	15 (8%)	1.4 (.6–3.2)	NS
Angiodysplasia	4 (4%)	5 (3%)	1.7 (.5–6.0)	NS
Lipoma	2 (2%)	1 (0.5%)	3.4 (.4–25.9)	NS
Leiomyoma	2 (2%)	1 (0.5%)	3.4 (.4–25.9)	NS
Melanosis coli	2 (2%)	0	10.2 (.5–214.2)	NS
Rectal fistula	1 (1%)	0	6.0 (.2–149.8)	NS
Ischemic colitis	1 (1%)	6 (3%)	0.5 (.1–2.7)	NS
Noncolorectal cancer	5 (5%)	12 (6%)	0.9 (.3–2.4)	NS

Abbreviations: CI, confidence interval; NS, not significant; OR, odds ratio; SD, standard deviation.

^a Includes the 98 patients with colonoscopy.

^b Symptoms: rectal bleeding, abdominal pain, chronic diarrhea, change of bowel habit, blood mixed with stools, constipation.

^c Some patients had >1 lesion (eg, diverticular disease, adenoma, and hyperplastic polyps).

Table 2. Histological Features of Colorectal Neoplasia Diagnosed During the Episode of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* Bacteremia

Colonoscopy Findings ^a	Endocarditis (n = 77)	Bacteremia (n = 21)	Total (n = 98)
Tumor	55 (71 %)	14 (67 %)	69 (70 %)
Nonadvanced adenoma	17 (20 %)	1 (5 %)	18 (18 %)
Tubular adenoma <1 cm	13 (17 %)	1 (5 %)	14 (14 %)
Tubular adenoma <1 cm (≥3)	4 (5 %)	0	4 (4 %)
Advanced adenoma ^b	31 (40 %)	8 (38 %)	39 (40 %)
Tubular adenoma >1 cm	13 (17 %)	0	13 (13 %)
Tubulovillous adenoma	7 (9 %)	6 (29 %)	13 (13 %)
Villous adenoma	6 (8 %)	2 (10 %)	8 (8 %)
Adenoma with severe dysplasia (carcinoma "in situ")	5 (6 %)	0	5 (5 %)
Invasive carcinoma (TNM) ^c	7 (9 %)	5 (24 %)	12 (12 %)
Stage 1	4 (5 %)	1 (5 %)	5 (5 %)
Stage 2	2 (3 %)	1 (5 %)	3 (3 %)
Stage 3	1 (1 %)	1 (5 %)	2 (2 %)
Stage 4	0	2 (10 %)	2 (2 %)

Abbreviation: TNM, Classification of Malignant Tumours.

^a Findings are from the 98 patients with colonoscopy and are the most advanced lesion in each patient.

^b Advanced adenoma: 25 cases ≥1 cm, 8 cases ≥2 cm, 2 cases ≥3 cm.

^c Invasive carcinoma: 2 cases >1 cm, 3 cases >2 cm, 4 cases >3 cm.

S.gallolyticus

- Sığır gastrointestinal sisteminde
- Güvercinlerde, hindilerde, otçullarda
- İnsanların %2,5-15'inde GIS'inde düşük oranda
- PCR ile yapılan bir çalışmada %62 (99 sağlıklı gönüllü dışkısında, Dumke, Almanya)
- İnsan enfeksiyonlarında coğrafi farklılıklar;
Avrupa'da *Sgg* , Asya'da *Sgp*, Afrika'da *Sii*

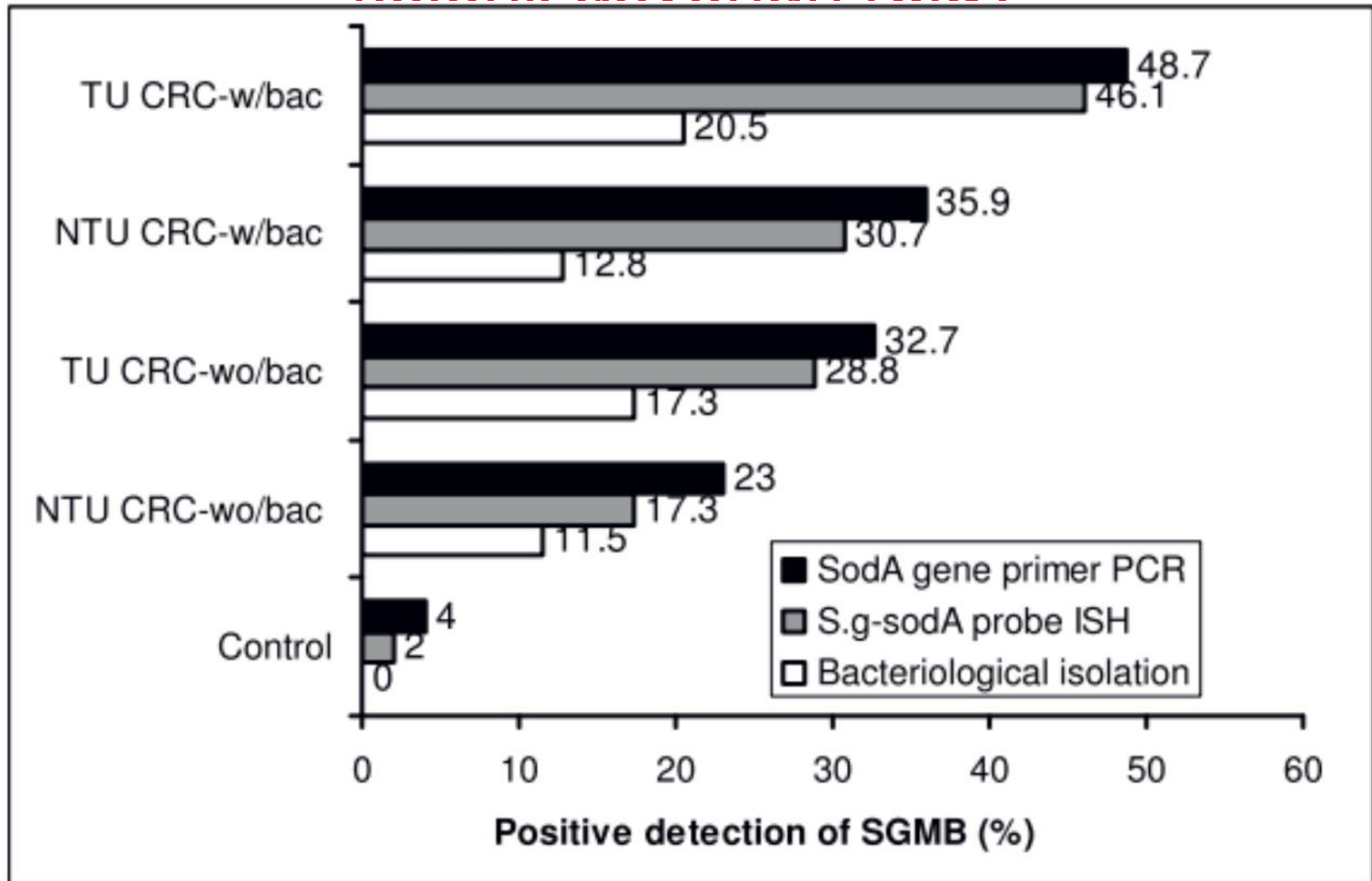
S.gallolyticus

- 3 pilus operonu (*pili1*, *pili2*, *pili3*)
- *Pili1* ve *pili3* oldukça korunmuş *pili2* çok değişken
- *Pili1* tip I ve tip IV kollagene bağlanmada aracı
(Tip I kollagen kalp kapağının major komponenti iken tip IV epitel dokunun hemen altında bazal laminada bulunur. Kolon tm.leri normal dokuya kıyasla daha fazla tip IV kollagen içerir.)
- *Pili1* adezin pıhtılaşma faktörü 12'ye yüksek afinite gösterir.

S.gallolyticus

- Pili3A adezin MUC2 ve MUC5A müesine bağlanır. MUC2 mukusun majör komponenti iken MUC5A müsin normal şartlarda tespit edilmez, adenom ve karsinomlarda salgılanır.
- Pili1 ve pili3 eksprese edilmesi heterojen, 2/3'ünde düşük (Pil^{low}), 1/3 yüksek (Pil^{high})
- Hiperpilili bakteri daha çok fagositoza uğrar iken düşük pili avantajlı

S.bovis/gallolyticus kolon kanseri ilişkisinde kolonizasyonun rolü?



S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-1

1- Sitokin salgılatma yolu ile karsinogenez

- İnvitro çalışmalar *S. bovis* hücre duvarı ekstre antijenlerinin İnsan kolonik kanser hücreleri (CaCo-2) stimüle ederek inflamtuar sitokinler salgılatır.
- TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 gibi inflamtuar sitokinler; nitrik oksit, serbest radikaller; hücre DNA'sında mutasyon
- IL-8 salgılanmasını uyararak anjiogenezise neden olur.

S.bovis / *gallolyticus*-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-2

- *S. bovis* hücre duvarı ekstresi invitro aşırı düzeyde siklooksijenaz-2 (COX-2) salgılatır, prostoglandinler yolu ile hücre proliferasyonu, anjiogenez ve apoptozun inhibisyonuna neden olur.
- NSAİD'lar GIS kanserleri bu nedenle azaltırlar.
- *S. bovis*'ın daha çok NF-kB ve IL-8 salgılatarak p21, p27 ve p53'ü etkiler ve adenomun kansere progresyonunu sağlar.

S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-3

- İnflamatuvar sitokinler, kimyasal mediatörler vazodiltasyon ve kapiller permabilite artışı sonrası bakterinin kan dolaşımına girişi kolaylaşır.

2- Bakterinin tutunma yeteneği

- Kolorektal mukoza ve endokarda tutunmasını sağlayan kollagen bağlayan protein ve pili mevcut.
(microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM))

S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-4

- Bakterinin özellikle kollagen tip I, tip IV, tip V, fibrinojen ve fibronektine güçlü tutunma yeteneği gösterilmiş.

S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-5

- Endo
fazla
göste
yüzey
selek
kolon
mekan
görüle
endol

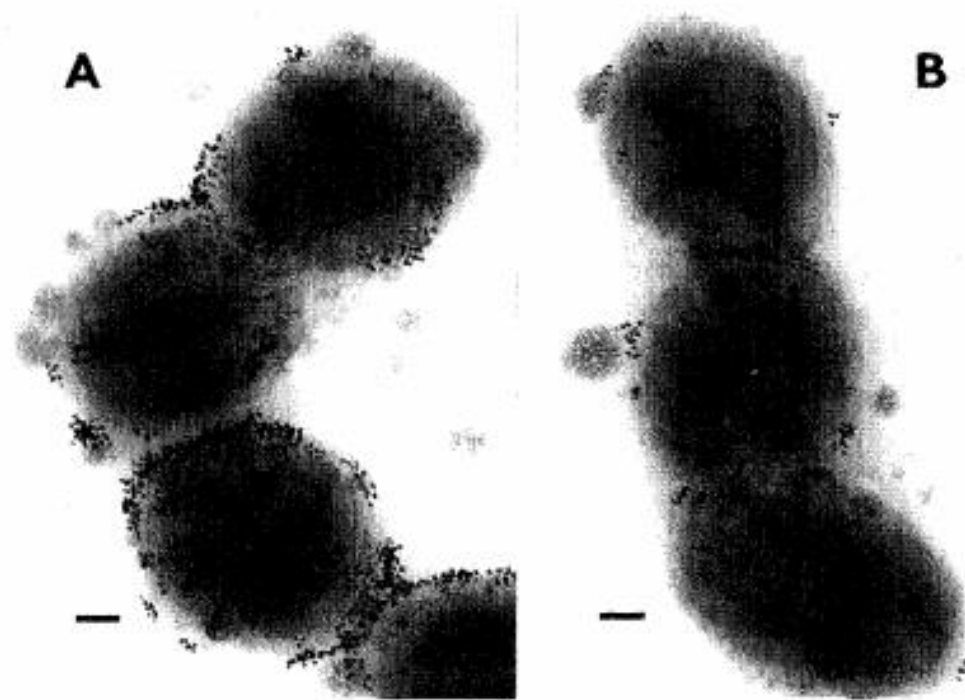


Figure: Immunoelectronmicrographs of (A) *Strep gallolyticus* ACM 3902 (clinical isolate; high sLe^x expressor), and (B) *Strep gallolyticus* ACM 3869 (faecal isolate; low sLe^x expressor)

There are many sLe^x-reactive gold particles on the cell surface of ACM 3902. Bar represents 100 nm.

lerinde daha
e ettikleri
tlerinin
ndoteldeki E-
manda insan
miştir. Benzer
arında da
a çalışılmış.

S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-5

3- Bakteriyel floranın değişmesi

- Kolon ve KC patolojilerinde daha çok End/B olması hepatik sekresyondaki değişiklikler (safra tuzu ve Ig'lerde) bakterinin aşırı çoğalmasına ve lümende portal sisteme geçmesine neden olabilir.
- İntestinal floranın değişmesi karsinogenezi indükleyebilir.

S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-5

4- Erken paraneoplastik lezyonları indüklemesi

Erişkin ratlara 15mg/kg azoksimetan hf. 1 kez 2 hf uygulanmış. 15 gün sonra gavaj ile hf.da 2 kez 5 hf boyunca ya *S.bovis* (10^{10}) yada hücre duvar ekstresi (100µg) verilmiş. Son gavajdan 1 hf sonra kolon mukozasında preneoplastik lezyonlar, hiperproliferatif aberan kolonik kriptler, artmış IL-8 saptanmış.

Bulgular hücre duvar ekstresinin intakt bakteriden daha potent indükleyici olduğunu göstermiş.

Streptococcus gallolyticus subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development

Ritesh Kumar¹✉, Jennifer L. Herold¹✉, Deborah Schady², Jennifer Davis^{3,4}, Scott Kopetz³, Margarita Martinez-Moczygemba¹, Barbara E. Murray^{5,6}, Fang Han⁷, Yu Li⁷, Evelyn Callaway⁸, Robert S. Chapkin⁸, Wan-Mohaiza Dashwood⁹, Roderick H. Dashwood⁹, Tia Berry¹⁰, Chris Mackenzie⁶, Yi Xu^{1,6,11}✉

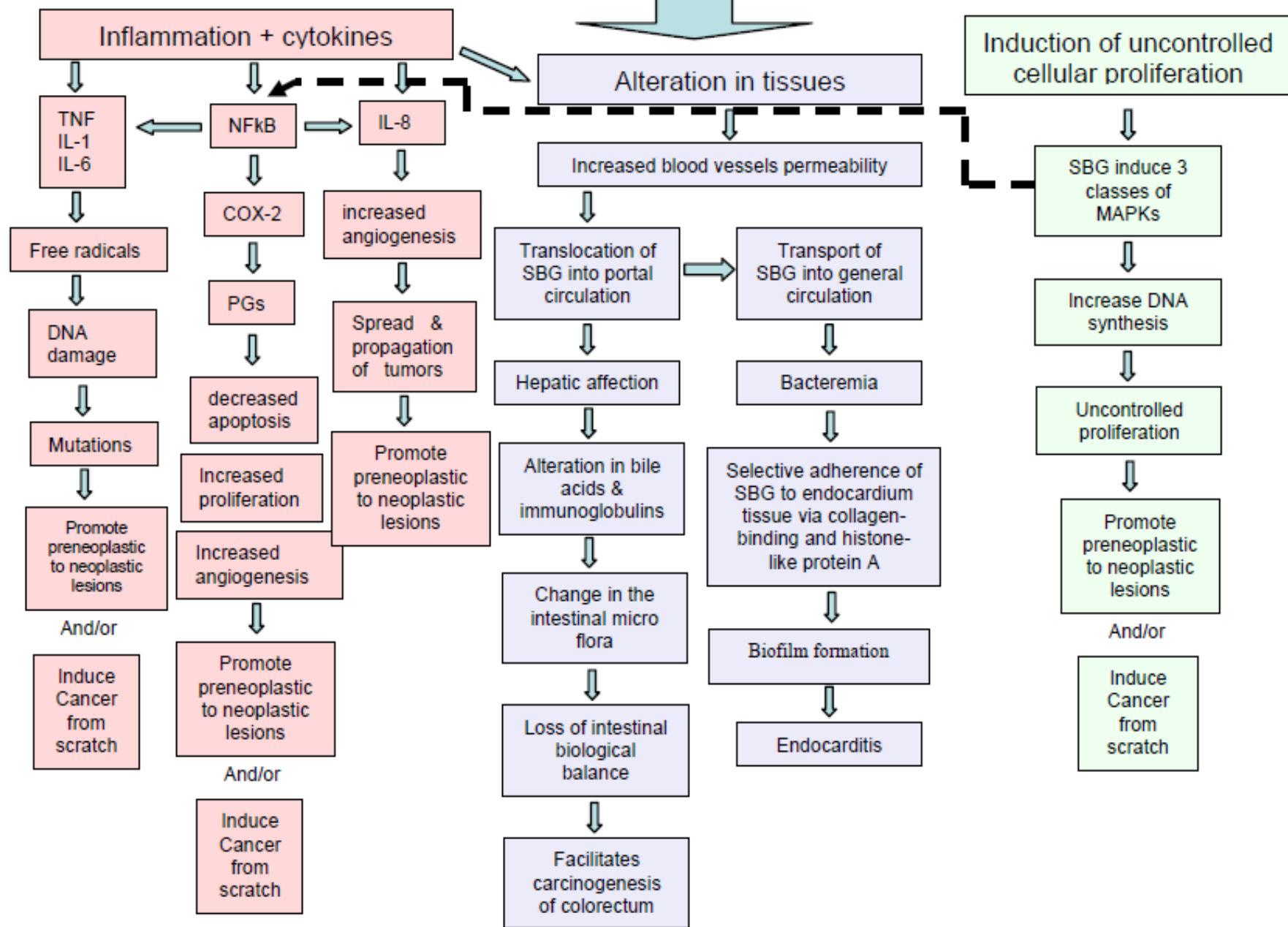
- Sg ile inkübe edilen kolon kanserli hücrelerde daha çok tümör, daha çok hücre proliferasyonu, daha çok displazi
- Farelere Ab tedavisini takiben 2 doz azeksoimetan verilmiş, ardından 24 hf gavaj ile Sg, *L.lactis* ve salin verilmiş.

S.bovis/gallolyticus-koloektal kanser gelişiminde hipotezler-6

5- Kontrolsüz hücresel proliferasyonu indüklemesi

- Bakterinin hücre duvar ekstresinin CaCo2 hücrelerinde 3 sınıf mitojen aktive protein kinaz (MAPKs) fosforilazasyonunu arttırır. MAPKs aktivasyonu DNA sentezini ve kontrolsüz hücre proliferasyonunu arttırır.
- Özellikle p38 MAPKS enzimi COX-2'yi indükler, NF-kB 'da up-regülasyona neden olur.
(İnflamasyonun indüklediği tümör progresyonu)

Colonization & active growth of SBG in colorectum tissues

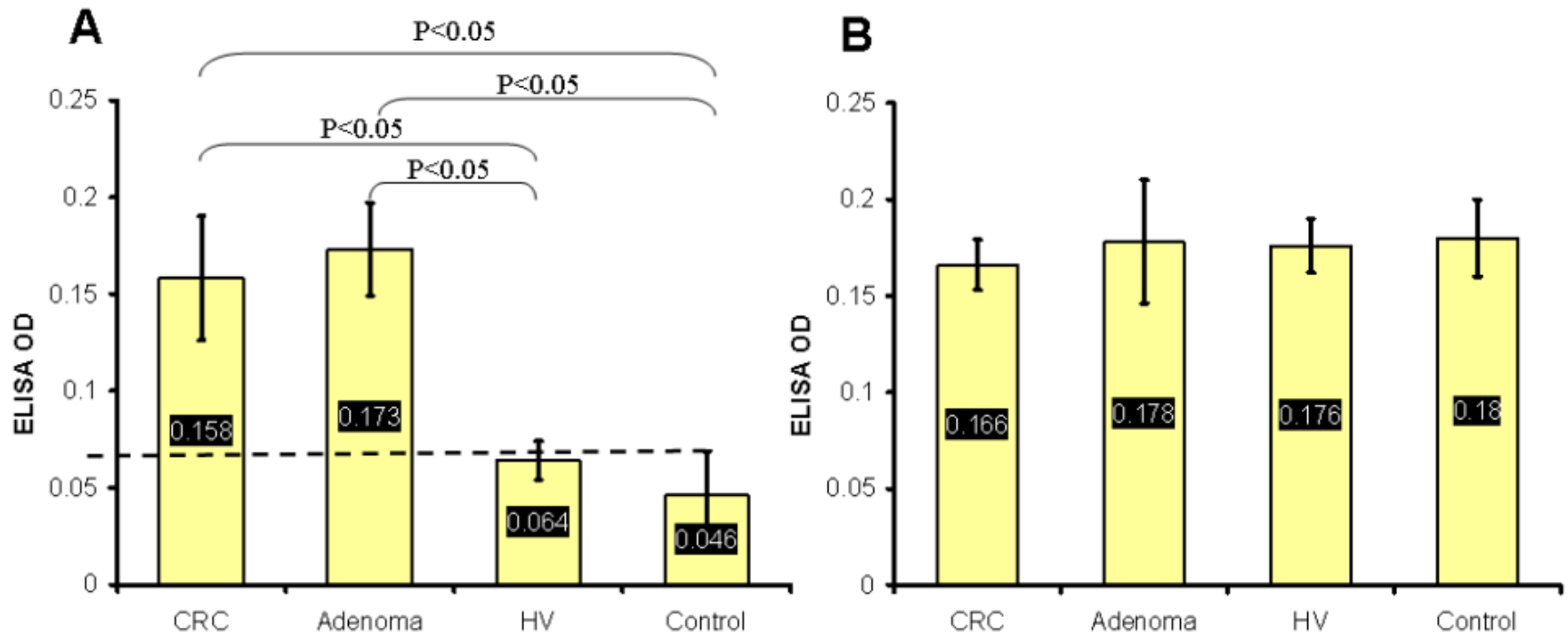


Kolorektal kanserin erken tanısında yararlı olabilir mi?

- Lokalize kolon kanserinde 5 yıllık sağ kalım %90, lokalize rektum kanserinde %80 iken, geç kalındığında (metastaz) %10'dur.
- KRN'ların ancak %40'ı erken tanı alıyor.
- GGK ve CEA yeterince duyarlı ve spesifik değil bu nedenle seroloji bazlı testler avantaj

Kolorektal kanserin erken tanısında yararlı olabilir mi?

- 50 KRN (KT almamış), 14 adenom, 30 yaş ve cins



Kolorektal kanserin erken tanısında yararlı olabilir mi?

- İspanya'da 12 bölgede 2008-2013
- 576 KRN, 576 kontrol (benzer yaş, cins, BMI, sigara, eğitim)
- Multiplex seroloji
- *S.gallolyticus*'a ait pilus proteinleri olan Gallo1569, Gallo2039, Gallo2178 ve Gallo2179 ve Polyamavirüse ait JC VP1 ve PyV 6 VP1

Table 2. Association between CRC and antibody response to SGG pilus proteins evaluated using logistic mixed models

Antigen	No. seropositives (%) ¹		Adjusted OR ²	95% CI	p
	Controls (n = 576)	Cases (n = 576)			
Gallo1569	57 (10)	49 (9)	0.79	0.52–1.20	0.266
Gallo2039	57 (10)	82 (14)	1.58	1.09–2.30	0.017
Gallo2178	57 (10)	83 (14)	1.58	1.09–2.28	0.015
Gallo2179	56 (10)	81 (14)	1.45	1.00–2.11	0.048
any	191 (33)	228 (40)	1.31	1.02–1.68	0.031
any of Gallo1569, 2178, 2179	152 (26)	176 (31)	1.19	0.91–1.54	0.201
any of Gallo2178, 2179	106 (18)	142 (25)	1.42	1.07–1.90	0.017
2 or more	31 (5)	53 (9)	1.85	1.15–2.98	0.012
2 or more of Gallo1569, 2178, 2179	17 (3)	32 (6)	1.93	1.04–3.56	0.036
Gallo2178 and 2179	7 (1)	22 (4)	3.54	1.49–8.44	0.004
JC VP1	341 (59)	345 (60)	1.01	0.79–1.28	0.961
HPyV 6 VP1	546 (95)	532 (92)	0.62	0.38–1.01	0.055

¹Cut-off defines 90% of controls as being seronegative for pilus proteins, for JC VP1 40% and for HPyV6 VP1 5% of controls being seronegative.

²All models were adjusted by age, sex, education, BMI, tobacco consumption, family history of CRC and province (including the province as a random effect term).

- Gallo2178 ve 2179 SGG'da aynı operonda (pili1) (Gallo2177) yer alır. Gallo2179 tip IV kollagene bağlanan etkin bağlanan domain. (kalp kapağında ve kolon mukozasında)

***Enterococcus fecalis* – kolon kanseri ilişkisi?**

Relationship Between Colorectal Neoplasia and 154 Patients[☆]

Juan M. Pericàs,^a Juan Carlos
Ramón Rabuñal,^b Carlos
Manel Almela,ⁱ Juan C. Palencia,^j
Clínica and Hospital Lucus

is and



os Falces,^c
Quintana,^h
behalf of the Hospital

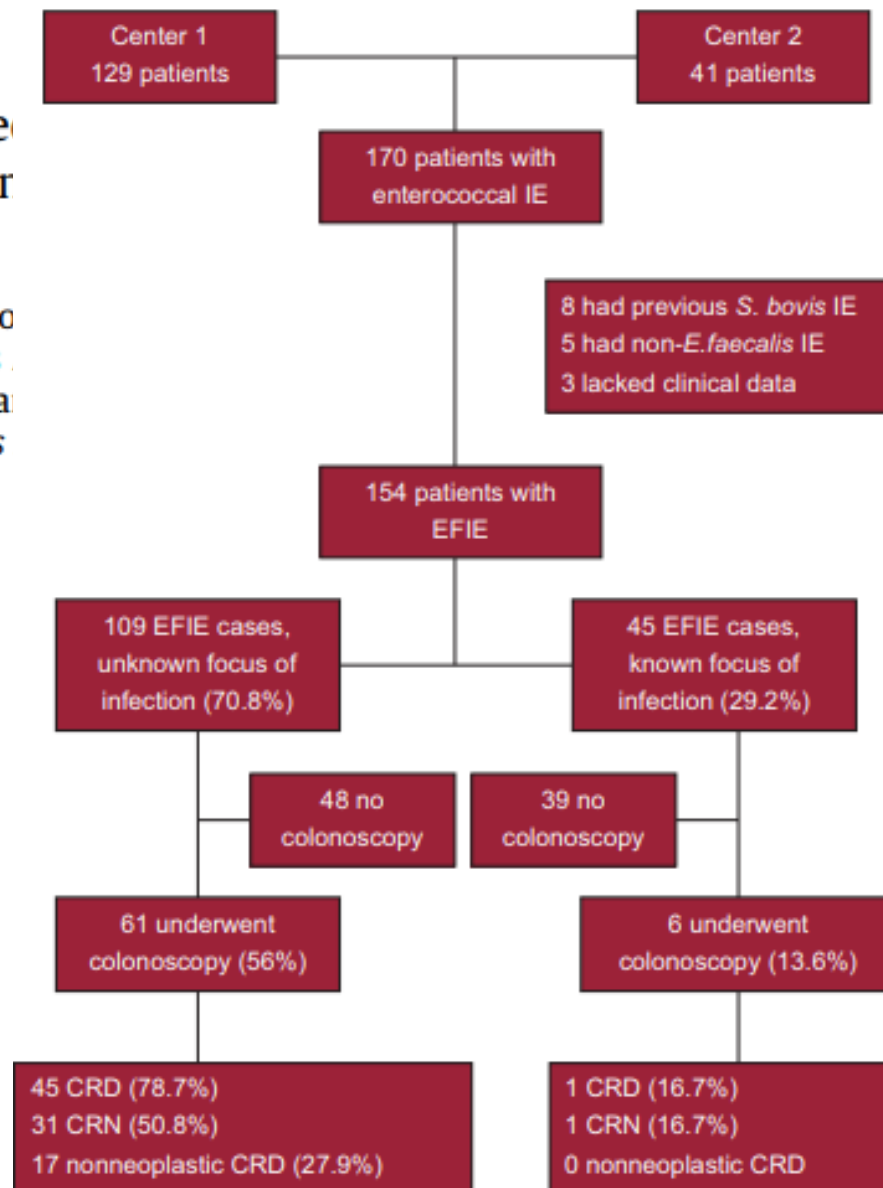


Figure. Patient disposition flowchart. CRD, colorectal disease; CRN, colorectal neoplasm; EFIE, *Enterococcus faecalis* infective endocarditis; IE, infective endocarditis.

Değişken	Bilinmeyen	Kaynak belli	P değeri
Olgu sayısı	109	45	
Yaş (ort)	71 (63-78)	71 (62-76)	0.445
Erkek cinsiyet	73 (62.4)	39 (86.7)	0.002
Endokardit			0.83
Doğal	64 (58.7)	33 (%73.3)	
Prostetik	41 (37.6)	9 (%20)	
Pacemaker/def.	4 (3.7)	3 (56.7)	
Kapak tutulumu			0.72
Aort	51 (46.8)	24 (53.3)	
Mitral	35 (32.1)	15 (33.3)	
Mitral + aort	15 (13.8)	2 (4.4)	
Sağ	5 (4.6)	3 (6.7)	
Diğer	3 (2.8)	1 (2.2)	

Değişken	Kaynak Bilinmeyen	Kaynak belli	P değeri
Olgu sayısı	109	45	
Başvuru/ 90 gün içinde kolonoskopi	61 (56)	6 (13.3)	<0.001
Kolonoskopi ile tanı alan kolon hastalığı	48 (78.7)	1 (16.7)	0.004
Kolorektal Neoplazi	31(28.4)	1(2.2)	<0.001
Adenom	27 (24.8)	1 (2.2)	
Non-advance	22 (20.2)	0 (0)	
Advance	5 (4.6)	3 (56.7)	0.193
Kolorektal kanser	4 (3.7)	0 (0)	
Non neoplastik kolon hst.	17 (15.6)	0 (0)	0.005
Takipte kanser tanısı	1/56 (1.8)	0/31 (0)	

Relationship Between *Enterococcus faecalis* Infective Endocarditis and Colorectal Neoplasm: Preliminary Results From a Cohort of 154 Patients[☆]



Juan M. Pericàs,^a Juan Corredoira,^b Asunción Moreno,^a M. José García-País,^b Carlos Falces,^c Ramón Rabuñal,^b Carlos A. Mestres,^{d,e} M. Pilar Alonso,^f Francesc Marco,^g Eduard Quintana,^h Manel Almela,ⁱ Juan C. Paré,^c Jaume Llopis,^j Antoni Castells,^k and José M. Miró^{a,*}, on behalf of the *Hospital Clínic* and *Hospital Lucus Augusti* Infective Endocarditis Investigators[◇]

Prevalans

- Adenom (hafif yüksek)
- Kolorektal karsinom (17 kat)

(44.350 kolonoskopinin değerlendirildiği Avusturya kohortu ile karşılaştırılmış. 70-74 yaş kolorektal kanser prevelansı kadınlarda %0.7, erkeklerde %1,9)

Kaynağı belli olmayan EFİE olgularına kolonoskopi yapılmalıdır.

Enterococcus Faecalis Infective Endocarditis and Colorectal Carcinoma: Case of New Association Gaining Ground

Zubair Khan^{a, c}, Nauman Siddiqui^b, Muhammad Wasif Saif^b

- 55 Y, E
- 20 paket yılı sigara, Anti-HCV(+)
- Non-iskemik kardiyomyopati nedeniyle AICD
- AF, Ateş, kilo kaybı, sırt ağrısı
- Aort kapakta vejetasyon, anemi
- Kan kültüründe; *E. faecalis*
- T7-8, L4-5 Vertebral osteomyelit

Kolorektal kanser

- Gelişmiş ülkelerde en sık 3. kanser
- %15'inde genetik faktörler, %85 sporadik

Bilinen çevresel faktörler;

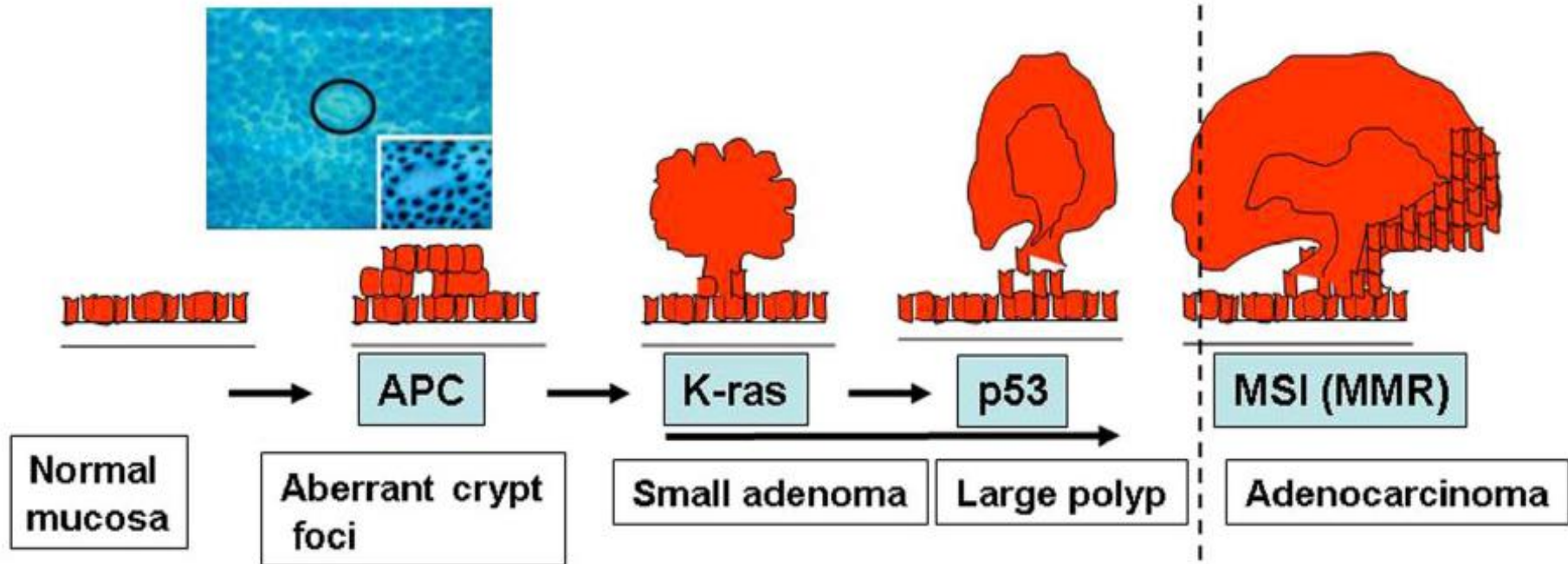
- Sigara,
- Alkol,
- Obezite,
- Sedanter yaşam,
- DM
- Aşırı kırmızı et tüketimi, yağdan zengin diyet, yetersiz lifli besin tüketimi

Kolorektal kanser

- Her iki cinste insidansta 10 kat artış
- En yüksek insidans batı Avrupa, Avusturalya ve Yeni Zellanda
- En düşük İnsidans Afrika ve Hindistan

Kolorektal kanser

- Hem sporadik hem genetik KRK'lerde yüksek dereceden genomik instabilite mevcut.
 - 1- Kromozomal instabilite (CIN)
 - 2- Mikrosatellit instabilite (MSI)
 - 3- Epigenetik instabilite (DNA; CpG adan metilasyonu)
- Wnt, TGF-beta, PI3K, RTK-RAS ve p53 yollarında değişim
- Wnt yolağı intestinal epitelin homeostazisinde hayati önemlidir, KRK'lerin %90'ında aktivedir.
- Mikrobiyotadaki değişiklikler KRK'lerin progresyonunda önemli rol oynar.



Kolorektal kanser

- AB kullanılarak mikrobiyatanın azaltıldığı farelerde kolon kanser riskinin azaldığı gösterilmiş.

Bakterinin indüklediği pro-tumoral etki;

- 1-Kronik inflamasyonu indüklemesi
- 2- Bakteriyel transformasyon ile konak metabolitlerinin karsinojen hale gelmesi
- 3-Bazı bakteriyel toksinlerin onkojenik özellikleri olması
- 4-Bariyer yetmezliği

Kolorektal kanser

İlişkilendirilen bakteriler;

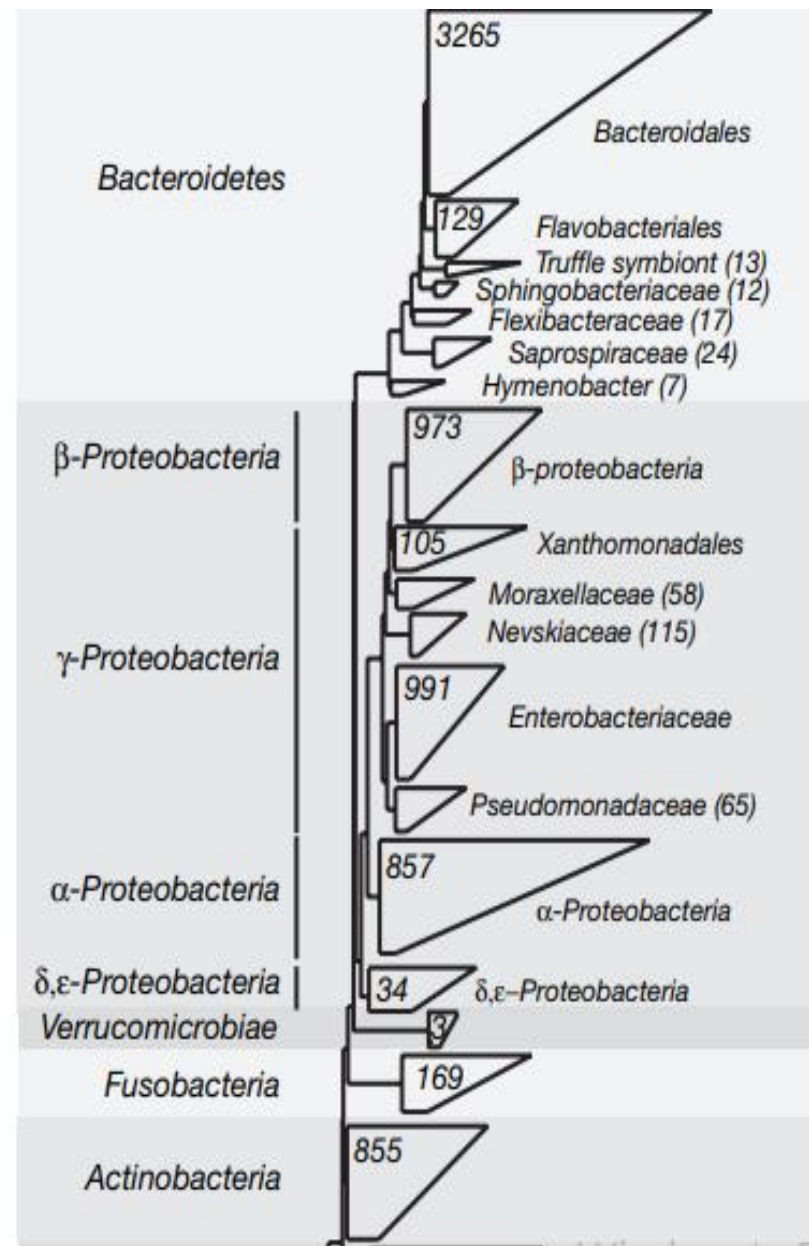
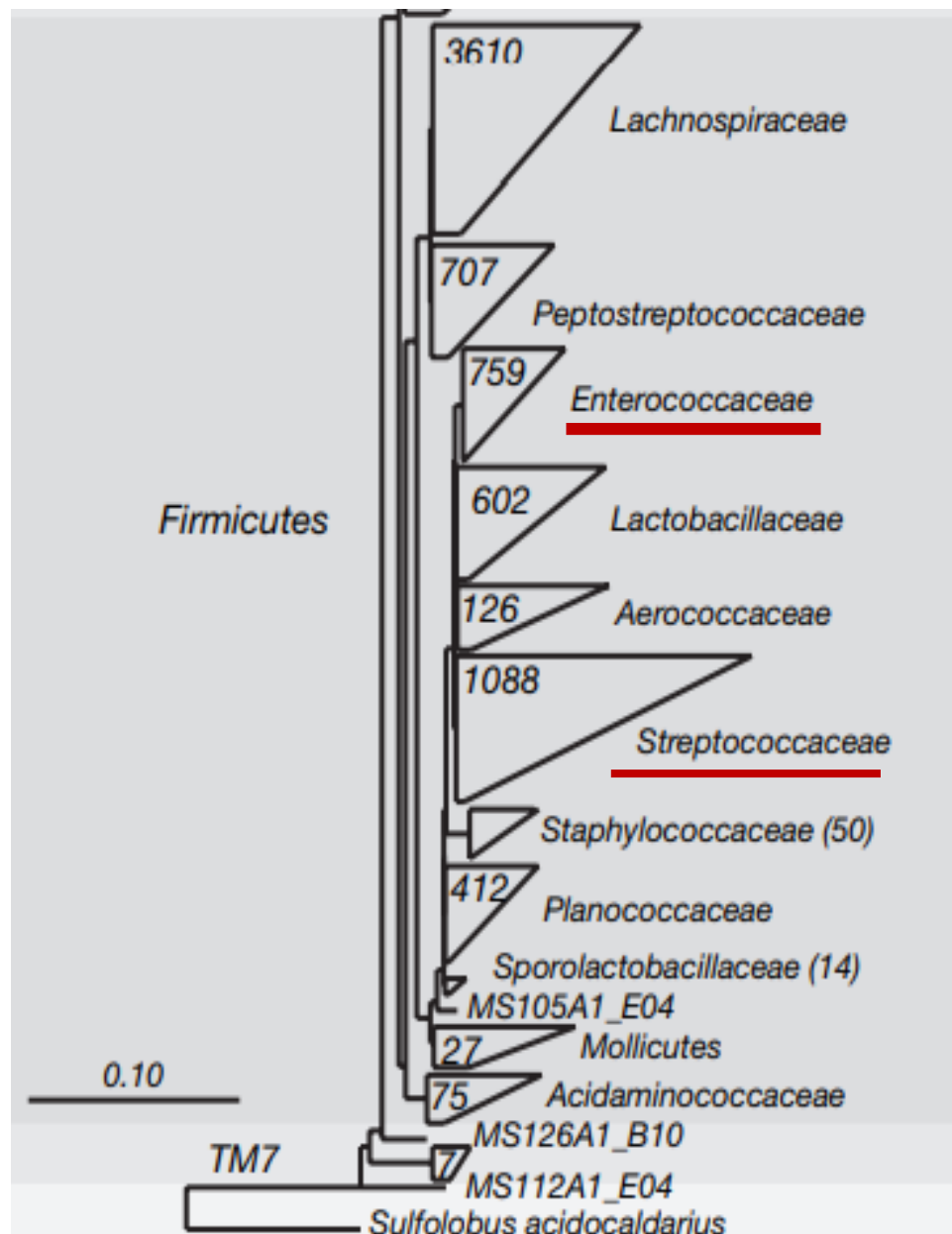
- Fusobacterium nucleatum (Fn)
 - Enterotoksijenik Bacteroides fragilis (ETBF)
 - Kolibaktin ve genotoksin üreten E. coli
 - Enterococcus faecalis
 - Clostridium septicum
-
- Fn ve ETBF, Wnt/ β -katenin sinyal yolağını değiştirdiği gösterilmiş.

Barsak mikrobiyota

4 filum %98'i

- *Firmucutes* (%64)
- *Bacteroidetes* (%23)
- *Proteobacteria* (%8)
- *Actinobacteria* (%3)

> %2; Verrucomicrobia, Fusobacteria, TM7 filum



Enterococcus türleri

- Gram pozitif, katalaz negatif, fakültatif anaerop, sporsuz
- Laktik asit bakterileri
- %6,5 NaCl ve 5-50°C üreme
- %40 safra tuzunda eskülin hidrolizi (BE testi)
- Lösin aminopeptidaz (LAP) oluştururlar
- PYR (pirolidanil beta naftilamid) pozitif

Enterococcus türleri

- Koyun kanlı agarda α yada γ hemoliz
- At, tavşan ve insan kanında β hemoliz
- Lancefield grup D (h.duvarında gliserol teikoik asit)
- DNA G+C içeriği % 32-44
- Genom büyüklüğü 2000-3500 kb
- *E.faecalis* ve *E. faecium* 60 °C, 30' canlı kalabilir.
- *E.faecalis* ve *E. faecium* 4,6-9.9 pH'da üreyebilir.
- İnsan dışkısında; *E. faecalis* 10^5 - 10^7 / gr
E. faecium 10^4 - 10^5 / gr

Virülans faktörleri

- Enterosin (A,B,I,L ve P)
- Agregasyon substans (Agg),
- Ace (adezyon of kollagen; E. faecalis'te, MSCRAMM)
- Ekstraselüler yüzey proteini (Esp);adezyon, kolonizasyon,bağışıklık sitemiden kaçış dışında biofilm oluşumunda rol oynar
- Jelatinaz
- Hiyalüronidaz
- Serin proteaz
- Feromenler

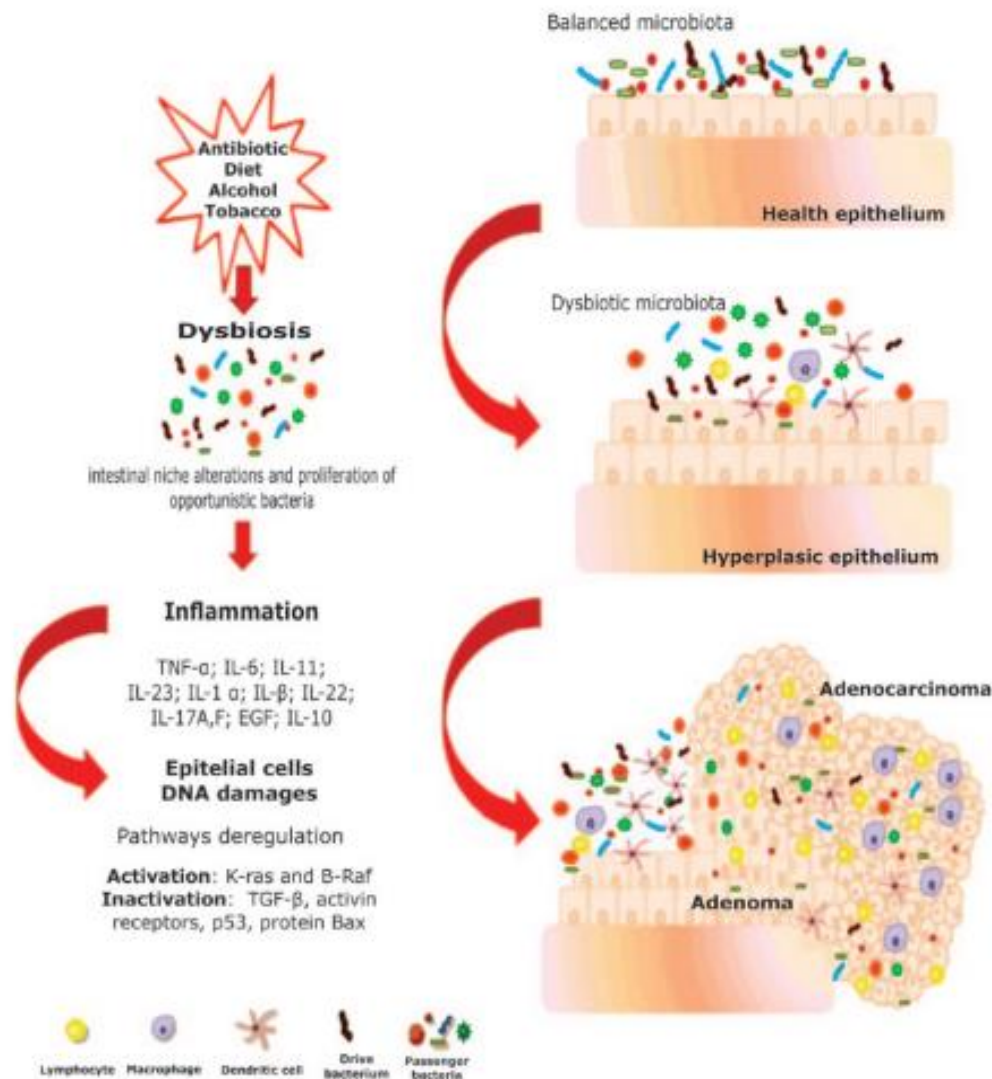


Figure 1. 'Adenoma-carcinoma' progression following the model proposed by Fearon and Vogelstein¹⁷ incorporating the 'bacterial driver-passenger' model of Tjalsma and colleagues. In this situation, the adenoma-carcinoma progression occurs because of the genomic instability [accumulating genetic and epigenetic mutations], caused by changes in gut microbiota. These changes initiate with the presence of a 'drive bacteria' which drives the epithelial DNA damage and contributes to colorectal cancer (CRC) promotion. Then the tumorigenesis induces intestinal niche alterations, which favor the proliferation of opportunistic bacteria [bacterial passengers]. EGF, epidermal growth factor; IL, interleukin; K-ras, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; TGF, transforming growth factor; TNF, tumor necrosis factor.

[Almeida CV.](#)

[Therap Adv Gastroenterol.](#) 2018

Endocarditis and Risk of Cancer: A Danish Nationwide Cohort Study

Reimar Wernich Thomsen, MD, PhD,^a Dóra Körmendiné Farkas, MSc,^a Søren Friis, MD, PhD,^{a,b} Claus Sværke, MSc,^a Anne Gulbech Ording, BSc,^a Mette Nørgaard, MD, PhD,^a Henrik Toft Sørensen, MD, DMSc^a

^aDepartment of Clinical Epidemiology, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ^bInstitute of Cancer Epidemiology, The Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

- 8445 hasta endokardit
- %59 erkek, yaş ort. 62.8
- 997 kanser, SIR; 1,16
- İlk 3 ay; 188 kanser (beklenen 23), SIR: 8,08
- İlk 1 yıl; 292 kanser (beklenen 83), SIR: 3,52
- İlk 3 ayda hematolojik ve KC kanseri 15-30 kat, 3ay-5 yıl Kolorektal K ve KC kanseri 2-4 kat

Endocarditis and Risk of Cancer: A Danish Nationwide Cohort Study

Reimar Wernich Thomsen, MD, PhD,^a Dóra Körmendiné Farkas, MSc,^a Søren Friis, MD, PhD,^{a,b} Claus Sværke, MSc,^a Anne Gulbech Ording, BSc,^a Mette Nørgaard, MD, PhD,^a Henrik Toft Sørensen, MD, DMSc^a

^aDepartment of Clinical Epidemiology, Institute of Clinical Medicine, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ^bInstitute of Cancer Epidemiology, The Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

- İlk 3 ayda yoğun tanısal işlem Ca tanısını kolaylaştırıyor olsa da 4-12 ay sonrada SIR yüksek
- Yoğun AB kullanımı bazı kanserleri azaltırken çoğu kez intestinal florayı bozarak CA riskini arttırıyor. (ör: kalça protez enf. AB kullanımı gastrik kanser riskini, 25'den fazla AB reçetelenen hastada prostat Ca riskini azaltıyor)

SONUÇ

- *S. bovis/gallolyticus* ile KRK arasındaki etiyolojik ilişki kanıtlanmamış olsa da kuvvetli ilişki olduğundan etken olarak saptanan tüm olgulara kolonoskopi yapılması
- *E. faecalis* etken saptanır ve kaynak ürogenital sistem değilse yine kolonoskopi yapılması önerilmelidir.