

**TC**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL ADENOM VE KANSERLİ OLGULARDA**  
**METABOLİK SENDROM VE İNSULİN DİRENCİ VARLIĞININ**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ezgi KARAHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK**

**2022**

**TC**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**KOLOREKTAL ADENOM VE KANSERLİ OLGULARDA**  
**METABOLİK SENDROM VE İNSULİN DİRENCİ VARLIĞININ**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ezgi KARAHAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ**

**ZONGULDAK**

**2022**

## ÖNSÖZ

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikimleriyle katkıda bulunan başta Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Murat CAN 'a Başta Anabilim Dalı Başkanımız olmak üzere bilgileri, tecrübeleri ve ışıkları ile bize yol gösteren tüm hocalarıma; bilgi ve tecrübeleriyle tez çalışmamın planlaması ve yürütülmesindeki yardımlarıyla tez danışmanım değerli hocam, Prof. Dr. Yücel ÜSTÜNDAĞ'a, tez çalışmamın her aşamasında ve her durumda bilgi ve tecrübeleriyle yardımını esirgemeyen ve tez yazımında desteği olan değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Zeynep GÖK SARGIN hocama teşekkür ederim.

Klinik bilgi ve tecrübeleriyle başta Uzman Doktor Halit KANDEMİR ve Uzman Doktor Abdullah TAŞKIN olmak üzere kliniğimizin tüm uzman doktorlarına tez çalışmamda verilerin analizlerinin yapılmasında yardımcı olan Sayın Yandal Dr. Halil İbrahim DÜŞÜNCELİ'ye emek ve katkılarından dolayı teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren, kızları olmaktan gurur duyduğum sevgili annem Yeter KARAHAN ve babam Yaşar KARAHAN'a desteklerinden dolayı kardeşim Melis KARAHAN'a çok teşekkür ederim.

*Zonguldak 2022*

*Dr. Ezgi KARAHAN*

## ÖZET

**Ezgi KARAHAN, Kolorektal Adenom ve Kanserli Olgularda Metabolik Sendrom ve İnsulin Direnci Varlığının Araştırılması, Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2022**

**Giriş ve amaç:** Metabolik sendrom (MetS) ve ilgili bileşenlerinin, hiperinsülinemi, insülin direnci ve oksidatif stres nedeniyle kronik düşük dereceli inflamasyona neden olan kolorektal neoplazmalar geliştirme riski olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı kolorektal neoplazmalar (kolon adenokarsinom ve kolon adenomu), metabolik sendrom bileşenleri ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi açıklamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Kliniğimizde Ocak 2017-2019 tarihleri arasında kolon adenom ve kolorektal adenokarsinom (KRK) tanısı alan 151 hastanın verileri retrospektif olarak gözden geçirilerek kayıt altına alındı. Demografik özellikler, vücut kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri, serum lipid profili, açlık kan şekeri, açlık insülin, HbA1c düzeyi, tam kan sayımı (CBC) ve rutin kan testleri, nötrofil lenfosit oranı (NLO), c-reaktif protein(CRP), albümin, 25-OH-vitamin D düzeyleri kaydedildi. HOMA-IR skorları hesaplandı ve antropometrik ölçümler yapıldı. MetS'li çalışma verileri ve kolonoskopik bulgular, patoloji sonuçları ve TNM evreleri kaydedildi. Steatoz derecesi ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) tanısı, karaciğer hastalığının diğer nedenleri hariç tutulduktan sonra ultrasonografi ve karaciğer biyopsisi ile belirlendi.

**Bulgular:** Çalışma kohortu, adenomlu 71 hasta ve kolorektal karsinomlu 80 hastadan oluşuyordu. Diyabet mellitus (DM), hipertansiyon, hipertrigliseridemi, obezite, MetS ve şiddetli karaciğer steatozu olan hasta sayısı KRK grubunda adenom grubuna göre anlamlı olarak daha fazlaydı. Ayrıca CRP, CRP /albümin oranı ve NLO KRK grubunda adenom grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Tek değişkenli analizde; DM, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, MetS, şiddetli karaciğer steatozu gibi bu faktörlerden birine sahip olan hastaların, bu risk faktörlerine sahip olmayan hastalara göre daha az sağkalıma sahip oldukları bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ileri TNM evresi, şiddetli hepatosteatoz, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi'nin KRK'lı hastaların sağkalımında bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

**Sonuç:** Özetle; DM ve hipertansiyon frekansları, hipertrigliseridemi ve şiddetli karaciğer steatozu KRK grubunda adenom grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptandı. CRP, CRP / albümin oranı ve NLO gibi inflamatuvar belirteçler de KRK grubunda önemli ölçüde yükselmiştir. MetS ayrıca çalışma kohortumuzdaki KRK grubunda önemli ölçüde daha fazla tespit edildi. Ayrıca KRK'lı hastalarda daha kısa sağkalım için bağımsız risk faktörleri olarak TNM evresi, şiddetli steatoz, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi olduğunu bulduk. Bu nedenle MetS, gelecekte randomize kontrollü çalışmalarla araştırılması gereken adenomdan KRK'ya geçiş için potansiyel bir risk olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** *Kolorektal adenokarsinom, kolorektal adenom, metabolik sendrom, insülin direnci, kronik inflamasyon.*

## ABSTRACT

**Ezgi KARAHAN, Investigation of Metabolic Syndrome And Insulin Resistance In Patients With Colorectal Adenoma and Cancer, Zonguldak Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis, Zonguldak, 2022**

**Objective:** Metabolic syndrome (MetS) and its related components are thought to be risk of developing colorectal neoplasms due to hyperinsulinemia, insulin resistance and oxidative stress resulting in a chronic low-grade inflammation. The aim of this study is to explain the association between between colorectal neoplasms (colon adenocarcinoma and colon adenoma), metabolic syndrome components and inflammatory markers.

**Materials and Methods:** Data of 151 patients diagnosed with colon adenoma and colorectal adenocarcinoma (CRC) in our clinic between January 2017-2019 were retrospectively reviewed and recorded. Demographic characteristics, body mass index, waist circumference, blood pressure measurements, serum lipid profile, fasting blood glucose, fasting insulin, HbA1c level, complete blood count (CBC) and routine blood tests, neutrophil lymphocyte ratio (NLR), c-reactive protein (CRP), albumin, 25-OH-vitamine D levels were recorded. The HOMA-IR scores were calculated and the anthropometric measurements were taken. Study subjects with MetS were recorded and the colonoscopic findings, pathology results and TNM stages were noted. The degree of steatosis and the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) were identified by ultrasonography and/or liver biopsy after excluding other causes of liver disease.

**Findings:** The study cohort consisted of 71 patients with adenoma and 80 patients with CRC. The number of patients with diabetes mellitus (DM), hypertension, hypertriglyceridemia, obesity, MetS and severe liver steatosis were significantly more in the CRC group compared to the adenoma group. Additionally, CRP, CRP to albumin ratio and NLR were significantly higher in the CRC group than in the adenoma group. In univariate analysis; the patients having one of these factors such as DM, hypertension, hypertriglyceridemia, MetS, severe liver steatosis, were found to have lesser survival than those patients who did not have these risk factors. In

multivariate analysis, advanced TNM stage ,severe hepatosteatoris, hypertension and hypertriglyceridemia were found to be independent risk factors for survival of the patients with CRC.

**Results:** In summary; the frequencies of DM and hypertension, hypertriglyceridemia and severe liver steatoris were detected significantly more in the CRC group than in the adenoma group. The inflammatory markers such as CRP, CRP to albumin ratio and NLR were significantly elevated in the CRC group as well. MetS was also diagnosed substantially more in CRC group in our study cohort. We also found that advanced TNM stage, severe steatoris, hypertension and hypertriglyceridemia as to be independent risk factors for shorter survival in those patients with CRC. Thus, MetS can be a potential culprit for the transition from adenoma to CRC which should be investigated in the future by randomized controlled studies.

**Keywords:** *Colorectal adenocarcinoma, colorectal adenoma, metabolic syndrome, insulin resistance, chronic inflammation.*



## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolon Adenom ve Adenokarsinom	2
2.1.1. Etyoloji ve Patoloji	2
2.1.2. Tanı ve Evreleme	6
2.1.3. Tedavi	7
2.2. Metabolik Sendrom	8
2.2.1. Tanım	8
2.2.2. Epidemiyoloji	10
2.2.3. Etyoloji	10
2.2.4. Metabolik sendrom ilişkili durumlar	11
2.2.4.1. Diyabet, glukoz tolerans bozukluğu, insülin direnci	11
2.2.4.2. Hipertansiyon	12
2.2.4.3. Endotel hasarı	12
2.2.4.4. İnflamasyon	13
2.2.4.5. Tromboz	13
2.2.4.6. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)	13
2.2.5. Metabolik sendromda klinikyönetimdeki hedefler	13
2.3. İnsülin Direnci ve Diyabet	14
2.3.1. İnsülin sekresyonu	14
2.3.2. İnsülinin VücuttaEtkileri	14
2.3.3. İnsülin direnci	15

2.3.3.1. Kas ve yağ dokuda etkileri	15
2.3.3.2. Karaciğerde insulin direnci	15
2.3.3.3. Beta hücresinde insulin direnci	15
2.3.3.4. HOMA-IR	16
2.3.3.5. Yağ asitleri ve lipit metabolizması	16
3. ARAŞTIRMANIN AMACI VE YÖNTEMİ	17
3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	17
3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemesi	17
3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri	17
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri	18
3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplanma Aracı	20
3.6. Verilerin Analizi	20
3.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi	21
3.8. Araştırma Ön Denemesi	21
3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ	42
7. KAYNAKÇA	43
8. EKLER	52
Ek 1: Etik Kurul Onayı	52

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

Simge / Kısaltma	Açıklamalar
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
BKİ	Beden Kitle İndeksi
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
HDL-K	'High Density Lipoprotein Cholesterol', 'Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterol'
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
NAFLD	'Nonalcoholic Fatty Liver Disease', 'Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı'
NASH	'Nonalcoholic Steatohepatit', Alkolik olmayan steatohepatit
NCEP-ATP III	The 'National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III'
PKOS	Polikistik Over Sendromu
TAG	Triaçilgliserid
IGF-1	İnsulin benzeri growth faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL-K	'Very Low Density Lipoprotein Cholesterol', Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterol'
KRK	Kolorektal kanser
MetS	Metabolik sendrom
NAFLD	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
CIGMA	Glukozun sürekli infüzyon modeli
HOMA-IR	Homeostaz modeli dağılımı – İnsulin direnci

## TABLolar DİZİNİ

Tablonun Numarası	Tablonun Başlığı	Sayfa No
1	Kolon kanseri risk faktörleri	3
2	Kolorektal kanser evrelemesi	7
3	Metabolik sendrom tanımı	9
4	DM Tanı Kriterleri	11
5	Cinsiyete Göre Patolojik Tanı Durumu Dağılımı	25
6	Patolojik Tanı Durumuna Göre Hepatosteatoz Dağılımı	25
7	Hastaların Patolojik Tanı, Yaş, Cinsiyet, Hepatosteatoz Dağılımı	26
8	Adenom Frekansları	27
9	Patolojik Tanı Durumuna Göre DM Hastalığı Dağılımı	28
10	Patolojik Tanı Durumuna Göre Tüm Özellikler	29
11	Patolojik Tanı Durumuna Göre İnsulin Direnci Dağılımı	30
12	Patolojik Tanı Durumuna Göre Obezite Dağılımı	30
13	Patolojik Tanı Durumuna Göre Hipertansiyon Dağılımı	31
14	Patoloji Tanı Durumuna Göre Metabolik Sendrom Dağılımı	31
15	Hepatosteatoz ile metastaz dağılımı	32
16	Kolon tanı durumuna göre hepatosteatoz	32
17	Metabolik sendrom ile kolon tanı durumuna göre kolon lokalizasyonu dağılımı	33
18	Senkron adenom ve metabolik sendrom dağılımı	33
19	Senkron tümör ve hepatosteatoz	33
20	Kolorektal neoplazm ile inflamasyon parametre dağılımı	34
21	Kolon tanı durumuna göre aile öyküsü	34
22	Kolon tanı durumuna göre karaciğer biyopsisi	34
23	Hastaların demografik, labaratuvar ve komorbid durumları	35
24	Genel sağkalım ile tek değişkenli log-rank analizi	36
25	Genel sağkalım ile çok değişkenli cox tehlike analizi	37

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil Numarası	Şekil Başlığı	Sayfa No
1	"Kromozomal instabilite" yolundaki adenom-karsinom kaskadı	2
2	Çalışmaya Katılanların Yaş Dağılım Grafiği	24
3	Çalışmada Yer Alan Hastaların Cinsiyet Dağılım Grafiği	24
4	Patolojik Tanı Durumunun Cinsiyete Göre Dağılımı	25
5	Diyabet Hastalığı Dağılım Grafiği	28
6	Metabolik Sendrom Dağılım Grafiği	31
7	Genel sağkalım analiz grafiği	38

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) dünya çapında en sık görülen üçüncü kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. (1) KRK gelişiminde iyi huylu adenomlardan malign adenokarsinomlara ilerleme vardır. Bu ilerleme için risk faktörleri net değildir. Ancak hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, insülin direnci, NAFLD ve obezite kolon neoplazmalarının oluşumunu ve ilerlemesini paylaşan önemli risk faktörleridir. (2) Metabolik sendromun bileşenleri olan DM ve insülin direnci arasındaki ilişkiye dayanarak, hiperinsülinemi insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi ile hücre çoğalmasını uyararak kanserin patogeneğinde kilit rol oynadığı düşünülmektedir. (3) Gerçekten de metabolik sendrom, hareketsiz yaşam, yüksek kalorili ve yağlı diyet alımı, düşük lif alımı ve oksidatif stres gibi diğer kanser risk faktörlerini barındırır. (4) Visceral obezite ayrıca adipositler yoluyla enflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olur ve kronik düşük dereceli bir inflamasyon ile sonuçlanır. (5) Bununla birlikte, MetS'in kolorektal neoplazi riskinde % 34'lük bir artışla ilişkili olmasına rağmen; kolorektal adenom ve kolorektal karsinom (KRK), çelişkili sonuçlarla yapılan çalışmalar da vardır. (7,10)

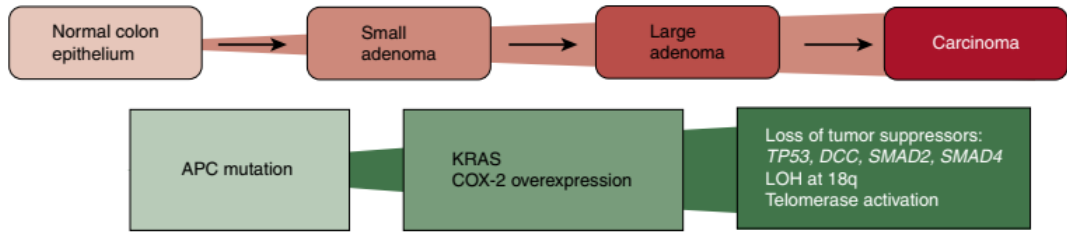
Bu çalışmada, kolorektal adenom ve karsinomlu hastalar arasındaki MetS bileşenleri, insülin direnci derecesi ve karaciğer yağlanması açısından farkı değerlendirmeyi amaçladık. Ayrıca, adenomdan karsinom dönüşümü için olası risk faktörlerini saptamak için C reaktif protein (CRP), nötrofil lenfosit oranı (NLO), CRP/albumin oranı ve çeşitli diğer demografik veriler gibi çeşitli serum inflamatuvar belirteçlerini de inceledik.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kolon Adenom ve Adenokarsinom

#### 2.1.1. Etyoloji ve Patoloji

Kolorektal adenomlar kolondaki epitel hücrelerinin kolorektal kansere farklılaşmasının öncül lezyonlarıdır. Kolonik epitel, sürekli bölünme, çoğalma, farklılaşma ve lümene dökülme döngülerinden geçen tek hücre tabakasından oluşur. Yaklaşık olarak her 5 günde bir kolonik epitelyumun tamamen yenilenmesini sağlayan bu süreç, hücresel bütünlüğü korumak için birden fazla proliferatif kontrol noktası gerektirir, ancak bu düzenli ilerleme genomik değişikliklerle veya çoklu mutajenik çevresel faktörlerle etkileşimler yoluyla kesintiye uğratılabilir. Kolonosit proliferasyonu, sonunda, yüzey epitel hücrelerinin dökülme hızını geride bırakır ve kripler, katlanarak ya da dallanarak adenomatöz bezleri oluşturur. Adenomdan karsinoma ilerleme, tümör süpresör genlerin (APC, TP53, DCC, SMAD2, SMAD4) ve onkogenlerin (KRAS) aktivasyonunu içeren moleküler genetik değişikliklerin birikiminden kaynaklanır (Şekil 1).(2)



Şekil 1. "Kromozomal instabilite" yolundaki adenom-karsinom kaskadı

Kolorektal kanserler (KRK) gastrointestinal sistem kanserlerinde en sık görülen, dünyada meme ve akciğer kanserinden sonra üçüncü en sık görülen kanser olup, akciğer kanserinden sonra ikinci sırada mortalite nedenidir. Gelişmiş olan ülkelerde gelişmekte olan ülkelere göre insidansı daha yüksektir. Kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi erkeklerde kadınlara göre daha fazladır, vakaların %90'dan fazlası 50 yaşından sonra görülür.(5) Halihazırda, KRK için insidans ve ölüm oranları,

beyaz ırka kıyasla siyah ırkta daha yüksektir (6).Küresel olarak, KRK insidansı batı ülkelerinde artmaktadır. Obezite, sigara, yüksek kalorili ve yüksek et içeren diyetler ve azalan fiziksel aktivite muhtemelen bu eğilime katkıda bulunmuştur. ABD, kısmen erken neoplastik lezyonların tarama yoluyla saptanmasını ve çıkarılmasını yansıtan KRK insidans oranlarının önemli ölçüde azaldığı tek ülkedir (7).

**Tablo 1:** Kolon kanseri risk faktörleri

Aile öyküsü	Akromegali
Yaş	Obezite
İnflamatuvar barsak hastalığı	Pelvik radyasyon öyküsü
Adenom ve adenokanser öyküsü	Düşük sebze ve meyve tüketimi
Alkol	Düşük kalsiyum ve D vitamini
Sigara	Heterosiklik aminler
DM	Yüksek yağ ve kırmızı et içeren diyet

Hereditör olmayan KRK gelişiminde yaş önemli bir risk faktörüdür. Bu sıklık 40 yaşından sonra artmaya başlamakla birlikte, KRK'li hastaların % 90'ından fazlası 50 yaş ve üzerinde olup, orta ve ileri yaş orta derece risk faktörüdür. Kolorektal kanserlerin büyük bir kısmı adenomatöz poliplerin displastik dönüşümü ile gelişir. Polibin boyutu ve villöz içeriğinin fazlalığı adenomatöz polipten kansere dönüşümde rol oynamaktadır (8).

Yapılan çalışmalarda adenomdan kansere dönüşüm 5-10 yıl sürebilmektedir. Polipteki displazi ile kanser görülme oranı arasında ilişki bulunmaktadır. Bununla birlikte polipektomi ile KRK nedenli mortalite azaltılabilmektedir. Kolorektal kanseri olan bir bireyde eş zamanlı ikinci bir KRK varlığı (senkron) % 2-6 ve ilerleyen dönemlerde KRK izlenmesi (metakron kanser) % 1.1-4.7 dir. Metakron kanserler ilk maligniteden yaklaşık 5-7 yıl sonra görülebilmektedirler (9). Genetik eğilim sonucunda sporadik KRK gelişimi görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda KRK'li hastaların birinci derece yakınlarında bu hastalığın oluşma riski tüm populasyona göre 2-3 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve varyantları (Gardner Sendromu, Turcot Sendromu, Polipozis Coli Sendromu, Cronchite-Canada Sendromu) ve varyantları, aşırı derecede yüksek KRK riski olan yüzlerce veya binlerce bağırsak polipinin erken başlangıcı ile karakterize otozomal

dominant hastalıklardır. FAP'li hastalar genellikle ergenlik veya genç erişkinlik döneminde adenomatöz polipler geliştirir (4 yaş kadar erken ve 40 yaş kadar geç geliştiği bildirilmiştir). 5.kromozomda APC gen mutasyonu neden olarak gösterilmiştir. Ortalama 40 yaşlarında KRK gelişir. Yüksek KRK riski nedeniyle elektif total kolektomi önerilir. Tüm kolon malignitelerinin yüzde birden azını oluşturur (10). Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC-Lynch Sendromu); otozomal dominant kalıtmı olup, tüm KRK lı olguların yüzde iki ila yüzde altısını oluşturur. Lynch sendromu, kalıtsal kolon kanserinin en yaygın nedenidir ve DNA mismatch repair (MMR) genlerinden birinin mutasyonu veya ekspresyon kaybından kaynaklanır. Lynch sendromlu hastalar ayrıca mide, ince bağırsak, pankreas, hepatobiliyer, endometriyal, renal ve üreteral maligniteler açısından risk altındadır. Bu hastalarda kolorektal maligniteler proksimal kolonda yerleşme eğilimindedir ve adenomdan karsinoma ilerleme hızı fazladır. Senkron ve metakron kanser insidansı yüksektir. Lynch sendromlu hastalar, 20-25 yaşlarında veya ailede KRK tanısının bulunduğu en erken yaştan 2-5 yıl önce başlayarak 1-2 yılda bir kolonoskopik muayeneden geçmelidir. KRK bulunursa, ileorektal anastomozlu subtotal kolektomi yapılmalıdır (11).

Kolorektal kanser gelişim oranının yüksek olduğu Avrupa'da tüm enerjinin yüzde 40-45'ini doymuş ve doymamış yağ asitleri oluşturmakta iken kanser gelişme riskinin düşük olduğu bölgelerde ise yağ oranı tüm enerjinin yüzde 10-12'sini oluşturmaktadır. (12) Sonuç olarak kanser gelişimine yüksek yağ oranı düşük antioksidan, vitamin ve eser element yoksunluğu ile lifli gıda azlığı şeklinde yapılan beslenme neden olabilmektedir. Bütün bu etkenler kolonun rejenerasyon yeteneğini ve mukoza yapısını bozabilmektedirler (13). Besinlerdeki yağ, karaciğerde kolesterol ve primer safra asiti sentezi üretimini arttırmakta, ve sonuçta kolonda bulunan mikroorganizmalar ile ikincil safra asitleri ve kolesterol yıkım ürünlerine dönüştürülerek kolonik yapıda zedelenme oluşturmaktadırlar. İkincil safra asitlerinin etkisiyle protein kinaz C artmakta ve arşidonik asitten prostaglandinler üretilmekte ve hücre büyümesi ve çoğalması artmaktadır. Büyüyen ve çoğalan bu hücrelerin sonucunda kolon içerisinde kanserojenik hücreler oluşabilmektedirler (14).

Kolon kanseri sıklığının DM hastalarında artmış olduğu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır (15). İnsülin anabolik bir hormondur ve hücre büyümesini uyarır.(16) Kanda yüksek IGF-1 ile KRK arasında ilişki belirlenmiştir.(3) En son yapılan çalışmalarda akromegalili olgularda KRK ve tübülovillöz adenomriskinin arttığı net bir şekilde belirlenmiştir.Patofizyolojide Growth hormon/IGF-1 mekanizması sorumlu tutulmuştur (17).

Vegeteryan beslenme, günlük 400 mikrogram folik asit (15 yıl) alınması, zengin lifli beslenme, yeterli kalsiyum alınması, D vitamini, asetilsalisilik asit ve non-steroid antiinflamatuvar alınmasının KRK için koruyucu olduğu gösterilmiştir (14).

Adenomlar 3 morfolojik yapılarına göre üçe ayrılır: tubuler, tubulovillöz, villöz adenom. Poliplerin % 65-80 tubuler, % 5-10 villöz ve %5-10 tubulovillözdür. Tubuler adenomların yüzde 60'ı sol kolon ve rektuma yerleşmektedir (18). Tübüler adenom yapılarında villöz yapı oranıyüzde 40-50 olduğunda tübulovillöz adenom olarak adlandırılırlar. Hücresel olarak müsinde fazla artmış silindirik hücrelerden gelişen villöz komponent arttıkça kansere dönüşüm oranı artar. (19) Adenomda yüksek dereceli displastik değişimden söz edebilmek için en az 3 kriptte displazi olması gerekmektedir (14).

KRK prevalansı rektumda en yüksektir, bunu çekum ve çıkan kolon, sigmoid, transvers kolon ve inen kolon izler. KRK'nin yüzde 90'dan çoğunu adenokarsinomlar oluşturur. DSÖ (Dünya Sağlık örgütü) Kolorektal kanseri adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom, adenoskuamöz karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve nondiferansiye karsinoma olarak gruplandırır. Adenokarsinomların % 15-20'si grade 1 ya da iyi diferansiyedir, % 60-70'igrade 2 veya orta diferansiye, %15-20'si grade 3 ya da az diferansiyedir. Grade 1adenokarsinomlar hücresel olarak adenoma hücrelerine benzer. Grade 2 tümörlerde tübüler yapılar basit olabileceği gibi düzensiz de seyredebilirler. Nükleer atipi hafif-orta seviyede olabilmektedir. Grade 3 tümörlerde glandüler-tübüler yapı bütünüyle ortadan kalkmıştır. Nükleer polarite bütünüyle kaybolmuştur. Müsinöz adenokarsinom tanısı için müsinöz komponentin % 50 oranında olması gerekmektedir (20).

### 2.1.2. Tanı ve Evreleme

Kanser hücrelerinin kolonda yerleştiği bölgeye göre semptomlar ortaya çıkar. Kolonun sağ tarafında ortaya çıkan tümörlerde barsak hareketlerinde anlamlı bir değişiklik olmaz. Sağ kolon malignitelerinde demir eksikliği anemisi olabilmektedir. Sol kolon malignitelerinde karın ağrısı, hematokezya ve barsak hareketlerinde düzensizlik ön planda olabilmektedir. Sağ hipokondriumda ağrı ve bulantı gibi semptomlar transvers kolonun sağ tarafına yerleşen malignitelerde görülürken; sol kısmına yerleşen maligniteler postprandial şişkinlik hissi ve dispepsi gibi belirtiler gösterebilmektedirler. Sol kolon malignitelerinde obstruksiyon daha sık izlenir gaita şeklinde incelme, diyare, distansiyon şeklinde belirtiler gelişebilir. Kolon kanserinin metastazına ait bulgular az da olsa görülebilmektedir. İkter ve piruritus kolon malignitesinin karaciğere metastaz yapması sonucu ortaya çıkabilmektedir (20,21). KRK tanısında gaytada gizli kan testi, çift kontrast baryumlu kolon grafisi, sigmoidoskopi ve kolonoskopi kullanılabilir. Dışkıda gizli kan testi ilk aşamada yapılacak testtir. Arka arkaya alınan 3 örneğin birinde pozitiflik saptanması sonucunda kolonoskopi yapılmalıdır. Yapılan kolonoskopi ile poliplerin çıkarılması tanımlanması ve biyopsisi yapılabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi, kolon malignitelerinde uzak organ metastazlarını yakınındaki organlarla ilişkisi ve lenf nodu tutulumunun belirlenmesini sağlar (21).

Tümör mukozadan lineer olarak submukozaya ilerlerken kan ve lenfatik yayılım gerçekleşmeye başlar. Kolon duvarı katları yayılımı arttıkça, serozaya doğru yayılır ve evresi artar. Kolondaki tümör hücreleri kolon çevresinde lenf yapıları boyunca lenfatik ilerleme yaparken, portal ven ile karaciğere metastaz gerçekleştirirler. KRK evrelendirilmesi için en fazla TNM ve Astler-Coller sınıflandırılması kullanılmıştır (Tablo 2).

Lenf nodu ve uzak organ metastazı kötü prognostik faktörlerdir. Polipoidekzofitik tümör özelliğine sahip olanlar ülser-infiltrate türüne kıyasla daha iyi seyretmektedirler. DCC ve p53 tümör süpresör genini içeren kromozomal eksiklikler daha kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Erken yaşlarda (< 30 yaş) ve erkeklerde prognoz daha kötüdür. Hastalığın semptom vermediği dönemde rektal kanama ile başvuru iyi prognoz göstergesidir. Perforasyon veya obstrüksiyon gibi

prezantasyonlarda prognoz kötüdür. Preop serum CEA seviyelerinin yüksek olması kötü prognozla ilişkilidir (22).

**Tablo 2:** Kolorektal kanser evrelemesi

TNM	Sayısal Sınıflandırma	Patolojik Tanımlama	Tahmin Edilen Sağkalm (Yüzde)
T1NOMO	1	Kanser mukoza ve submukozaya ile sınırlı	>90
T2NOMO	1	Kanser mükümler tabakaya ilerlemiş	85
T3NOMO	2	Kanser serozaya ilerlemiş	70-80
TXNOMO	3	Bölgesel lenf nodu tutulumu	35-65
TXNXM1	4	Uzak metastaz varlığı	5

### 2.1.3. Tedavi

Tespit edilen malign hücrelerin tümüyle çıkarılması tercih edilen tedavi yöntemidir. Yapılan bu tedavide istenen tümörlü doku ve drene olduğu lenf yapılarını birlikte ortadan kaldırarak hastalığın semptomlarını ortadan kaldırmaktır. Cerrahide yapılan ve hedeflenen tümörün proksimal ve distalinden en az 5 cm lik segment çıkarmaktır. Kanserli doku çekum ve çıkan kolondaysa sağ hemikolektomi, proksimal ve orta transvers kolondaysa büyütölmüş sağ kolektomi, distal transvers ve splenik fleksuradaysa büyütölmüş sol kolektomi, inen kolondaysa sol hemikolektomi, sigmoid kolondaysa sigmoid kolektomi, 1/3 rektum üst bölgedeyse anterior rezeksiyon ( anal sfinkter korunur), 2/3 rektum alt bölgesindeyse anteroposterior rezeksiyon (anal sfinkter korunmaz) tercih edilir.

En sık uzak organ metastazı karaciğerdir. Tanı aldıklarında yaklaşık yüzde 10-15'inde karaciğer metastazı bulunmaktadır. Soliter hepatik metastazlar veya bir hepatik lobda lokalize az sayıda lezyon rezekte edilebilir (23).

İleri evre KKK lı hastalarda kemoterapinin etkisinin daha az olduğu belirlenmiştir. 5-FU ilerlemiş KKK için en etkili tek kemoteropatik ajandır. KKKlı

hastaların %15-20'sinden çoğunda kısmi yanıt alınmaktadır. Topoisomeras-I inhibitörü olan irinotecan, 5-FU ve lökoverin kombinasyonları metastatik hastalarda surveyi arttırmaktadırlar. RT rektal ve rektosigmoid tutulumlarında, rekürrensi engellemek için operasyon öncesi veya operasyon sonrası verilmektedir. İleri evre rektal malignitelerde kanama ve ağrılarda palyasyon amaçlı kullanılmaktadırlar (20).

## **2.2. Metabolik Sendrom**

### **2.2.1. Tanım**

Metabolik sendrom (MetS), sendrom X ve insülin direnci sendromu olarak da tanımlanan, kardiovasküler hastalık riskinin artmasıyla alakalı bir grup metabolik bozukluğun oluşturduğu bir tanımlamadır. Tanımlanan metabolik bozukluklar; glukoz intoleransı (Tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin rezistansı, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur (24). MetS yaklaşık 80 yıl önce tanımlanmıştır. 1988 yılında Reaven bu kliniği, sendrom X olarak tanımlamıŐ ve bu sendromu oluşturan kriterlerin her birini kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulmuŐtur. (25)

Son yıllarda obezite ve diyabet sıklığı arttığından dolayı metabolik sendrom prevalansında da ciddi bir artış gözlenmiştir (26). 1998'de WHO, diyabet, glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glisemisi veya insülin direnci ile beraber, hipertansiyon, dislipidemi (hipertrigliseridemi ve/veya d Őuk HDL), obezite veya mikroalbuminüriden en az 2'sinin bulunmasını MetS olarak tanımlamıŐtır (27). Obezite için beden kütle indeksi (BKI) veya bel/kalça oranı belirlenmiştir. İnsülin rezistansını belirlemede, açlık hiperinsülinemisi (15 mIU/L) ya da HOMA indeksi kullanılmaktadır (28).

**Tablo 3:** Metabolik sendrom tanımı (Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği)

<p><b>Aşağıdakilerden en az biri:</b></p> <p>İnsülin direnci</p> <p>Bozulmuş glukoz toleransı</p> <p>Aşikâr diabetes mellitus ve</p> <p><b>Aşağıdakilerden en az ikisi:</b></p> <p>Hipertansiyon (kan basıncı &gt; 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)</p> <p>Dislipidemi (trigliserid düzeyi &gt; 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte &lt;35 mg/dl, kadında &lt;39 mg/dl)</p> <p>Abdominal obezite (VKİ &gt; 30 kg/m<sup>2</sup> veya bel/kalça oranı erkekte &gt; 0.90, kadında &gt; 0.85)</p> <p>Mikroalbuminüri (idrara albumin atılımı &gt; 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı &gt; 30 mg/g)</p>
<p>National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri</p>
<p><b>Aşağıdakilerden en az üçü:</b></p> <p>Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde &gt; 102 cm, kadınlarda &gt; 88 cm)</p> <p>Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)</p> <p>Düşük HDL (erkeklerde &lt;40 mg/dl, kadınlarda &lt;50 mg/dl)</p> <p>Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)</p> <p>Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)</p>
<p>International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri</p>
<p>Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve</p> <p>Aşağıdakilerden en az ikisi</p> <p>Trigliserid ≥ 150 mg/dl</p> <p>HDL: erkekte &lt;40 mg/dl, kadında &lt;50 mg/dl</p> <p>Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg</p> <p>Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM</p>

Amerika Endokrinoloji Derneği, hipertrigliseridemi, düşük HDL, hipertansiyon ve açlık veya OGGT sonrası kan şekeri yüksekliğini en önemli faktör olarak belirlese de insülin direnci ve santral obeziteyi bu sınıflandırmada yer vermediğinden eleştirilmiştir (29). Obezite; kardivasküler hastalıklar için değiştirilebilir bir risk faktörüdür (30).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezite prevalansındaki artış MetS sıklığında artışa yol açmıştır. Bununla birlikte kardiyovasküler hastalık sıklığı da artmıştır. MetS sıklığı, yaş ve ırka bağlı olarak da değişebilmektedir. Fransa'da 30-39 yaş grubunda < % 5,6 iken, 60-64 yaş grubunda % 17,5'e çıkmaktadır (29). (Amerika Birleşik Devletleri'nde, NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) verilerine göre MetS prevalansı genel popülasyonda % 22, 20-29 yaş grubunda % 7, 60-69 yaş grubunda % 44, 70 yaş üzerinde % 42 olarak belirlenmiştir. (31) MetS kadınlarda daha fazla olduğu belirlenmiştir (32).

### 2.2.3. Etyoloji

İnsülin rezistansı ve obezite MetS'un ana unsurlarını oluşturmaktadır. Obezite, insülin direnci ile yakından ilişkilidir (29). Ancak bütün obezlerin bozulmuş metabolik durum ve insülin direnci bulunmamaktadır (33). Obezitenin sebep olduğu yağlanma prematür ateroskleroz ile birlikte, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon gibi metabolik bozukluk ile ilişkilidir (34).

Viseral yağ hücreleri insülin dirençlidir. Katekolamin ilişkili yağ yıkımının artması ve insülin ilişkili yıkımın azalması sonucunda plazma serbest yağ asidi düzeyinde artışa neden olur. Portal ven yoluyla karaciğere sunulan serbest yağ asidi miktarı arttığından, karaciğerde glikoz, trigliserid ve VLDL üretimi artar (35).

Viseral yağ dokusu, yalnızca lipidlerin depolanma ve metabolizmasından sorumlu olmayıp endokrin görevleri de olan bir organdır; parakrin ve otokrin özellikleri olan adipokin olarak adlandırılan maddeler salgırlar. Adipokinler, ateroskleroz ve MetS ile yakın ilişkili olan insülin direnci, inflamasyon, dislipidemi, hiperkoagulabilite ve endotel disfonksiyonuna sebep olabilirler (8).

Viseral yağ dokusu TNF-alfa ve interlekin-6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar (36). TNF-alfa, leptin ve IL-6 ekspresyonunu arttırıp, adiponektini bloke eder. Ayrıca lipolizi uyarıp, insülin sinyal aşamalarını etkileyerek, insülin direnci, hiperinsülinemi ve hipertansiyon gelişimine katkıda bulunur.(37) IL-6, C-reaktif protein (CRP) yapımının da en güçlü aktivatörüdür.(38) CRP, miyokard

enfaktüsü riski için belirleyici olduğu kabul edilen ve plazma düzeyi santral obezitesi olanlarda artan bir inflamatuvar belirteçtir (35).

Adipokinlerin en önemlilerinden biri olan adiponektin, anti-diyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar özelliklere sahiptir. Visseral yağlanması olanlarda adiponektin seviyesi azalır (8). Kilolu farelere adiponektin verilmesi, kas ve karaciğerde trigliserid miktarları ve insülin direncinde azalma sağlamıştır (39). Glukoz ve lipid dengesinde etkilidir (8). Bir diğer adipokin olan resistin de insülin rezistansına sebep olur (38).

## 2.2.4. Metabolik sendrom ilişkili durumlar

### 2.2.4.1. Diyabet, glukoz tolerans bozukluğu, insülin direnci

İnsülin direnci metabolik sendromun diğer etkenlerinden farklı bir şekilde ateroskleroz ve kardiyovasküler olayları etkilemektedir. (40)DM tanılı bir hastanın myokard infarktüsü (MI) riski ile DM tanısı olmayan MI geçirmiş bir hastanın tekrar MI riski birbirine yakın bulunmuştur. (41) Bundan dolayı ATP III rehberinde DM bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmıştır. (42)DM hastalarında diğer metabolik sendrom kriterlerinin bir arada bulunması, aterosklerotik hastalık için daha fazla risk teşkil eder (43).

**Tablo 4: DM Tanı Kriterleri**

<b>Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri</b>
<b>Açlık plazma glukoz değerlerine göre;</b> Açlık plazma glukozu <100 mg/dl =normal Açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl = bozulmuş açlık glukozu (BAG) Açlık plazma glukozu ≥126 mg/dl = DM
<b>OGTT değerine göre;</b> 2. saat plazma glukozu <140 mg/dl= normal 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dl = bozulmuş glukoz toleransı (BGT) 2. saat plazma glukozu ≥ 200 mg/dl = DM
Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde aşikâr DM gelişme riski artmıştır ve bu hastalar “pre-diyabet” olarak tanımlanmaktadır. Tokluk hiperglisemisi, bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

#### 2.2.4.2. Hipertansiyon

Amerikan Ulusal Yüksek Kan Basıncı Önleme, Tanıma, Değerlendirme ve Tedavi Komitesi VII. raporunda (JNC VII) normal kan basıncı olarak <120/80 mmHg olarak kabul edilmekte, önceki kılavuzdaki normal tansiyon sınırları içinde bulunan sistolik 120-139 mmHg ve diyastolik 80-89 mmHg kan basınçları prehipertansiyon olarak sınıflandırılmıştır (43). MetS kriteri olarak kanbasıncı sınırlarında kılavuzlar arasında farklılık vardır. ATP III kılavuzunda kan basıncı kriteri 130/85 mmHg ve üzeri iken, WHO ve EGIR sınıflamalarında 140/90 mmHg alt sınırdır (44). Esansiyel hipertansiyonu olanlarda sıklıkla insülin direnci vardır (45). İnsülin sağlam endotelde, nitrik oksit (NO) yoluyla vazodilatasyon sağlar. İnsülin direncinde, azalmış NO, endotelin-1'in vazokonstriktif etkisini karşılayamadığı için arteriyel vazokonstriksiyon olur (8). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi ile renal sodyum atılımında azalma, sempatik sistem aktivasyonu ve vasküler fonksiyonlarda bozulma hipertansiyon gelişiminde etkilidir (46).

#### 2.2.4.3. Endotel hasarı

Endotel fonksiyon bozukluğu, vazokonstriktör ile vazodilatör, büyümeyi uyaran ile inhibe eden, pro-aterojenik ile anti-aterojenik ve pro-koagulan ile antikoagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi veya tam kaybı olarak tanımlanabilir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine etki ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin vazodilatasyon; endotelin, anjiyotensin II ve tromboksan ise vazokonstruksiyona sebep olurlar (40). Bu mediyatörler yalnızca arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza neden olan diğer parametreleri de etkilemektedirler (47). Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stress, endotel fonksiyon bozukluğu ve inflamasyonuna sebep olur. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, NO ve diğer vazodilatörlerin azalmasına, adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımını uyarak reaktif oksijen radikallerinin ve TNFalfa, IL-1 gibi inflamatuvar aracılardan artışına neden olarak endotel fonksiyonlarını bozar (48).

#### **2.2.4.4. İnflamasyon**

Metabolik sendrom sıklıkla, sitokinler (örn. TNF alfa, IL-6) ve akut faz reaktanlarında (örn. CRP, fibrinojen) artış ile seyreden proinflamatuvar bir durumdur. (24) Serumda akut faz reaktanı olarak bulunan CRP özellikle kadınlarda, metabolik sendromun belirleyicileri ile yakından ilişkilidir ve kardiyovasküler hastalık için tek başına risk faktörüdür (49).

#### **2.2.4.5. Tromboz**

Ateroskleroz aşamasının hızlanmasında bir diğer mekanizma da koagulasyon artışıdır. İnsülin direnci, dislipidemi, hipertansiyon gibi patolojilerde endotel fonksiyonlarının bozulmasıyla normalde plazminojen aktivatörleri ve inhibitörleri arasında bulunan denge inhibitörler yönünde bozulur ve fibrinolizde azalma olur. Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) üretimi azalır, fibrinolitik sistemin temel düzenleyicilerinden biri olan ve t-PA ve u-PA (ürokinaz plazminojen aktivatörü)'nü inhibe eden plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeylerinde artış görülür. Yüksek PAI-1 düzeyleri ile kardiyovasküler hastalık ilişkili bulunmuştur (50).

#### **2.2.4.6. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)**

NAFLD, obezite, hipertrigliseridemi, diyabet ve hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. İnsülin direnci patogenezinde suçlanmıştır (52).

#### **2.2.5. Metabolik sendromda klinik yönetimdeki hedefler**

Hedef; klinik olarak aterosklerotik kalp hastalığı riskini düşürmektir. Tedavi, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabete göre olmalıdır. Kalori alımının yeterince kısıtlanması ve kilo verilmesi en etkili tedavi yöntemidir. Hedef, yaklaşık 6 ay-1 yıllık süreçte, başlangıç kilosunun % 7-10'u kadar kilo verilmesidir. Günlük alınan kalorinin 500-1000 kalori azaltılmasını ile gerçekleştirilir. Medikal tedavi yüksek riskli hastalarda kar ve zarar oranı hesap edilerek ilk seçenek olmamakla birlikte tercih edilebilir. Egzersiz, kilo vermeye katkıda bulunabileceği gibi, metabolik risk

faktörlerinde iyileşmeye ve özellikle de aterosklerozda azalmaya katkı sağlayacaktır. Kilo verilmesi ve kalori kısıtlanmasının yanı sıra diyet; doymuş yağ, şekerler, tuz ve kolesterolden fakir, sebze, meyve ve tam tahıllardan zengin olmalıdır. Protrombotik durum için metabolik sendromu olan bireylerde kontraendike değilse aspirin kullanılmalıdır (53).

### **2.3. İnsülin Direnci ve Diyabet**

#### **2.3.1. İnsülin sekresyonu**

Sağlıklı bireylerde pankreas günde yaklaşık 40-50 IU insülin salgılar. Bir günde üretilen insülinin yarısı bazalde, diğer yarısı yemeklerden sonra üretilir. Yemeklerden yaklaşık on dakika sonra periferik insülin düzeyi artmaya başlar yaklaşık yarım saat sonra en yüksek düzeye ulaşır. Bazal insülin üretimi, dışardan bir uyarıcı olmaksızın, açlık durumunda üretilen insülin miktarıdır. Kandaki 80-100 mg/dl'nin altındaki glukoz düzeyleri insülin salgısını uyarmaz. Bir günde üretilen bazal insülin salgısı obezlerde daha fazladır. BKİ ile üretilen insülin ilişkilidir. İnsülin rezistanslı bireylerde, periferik insülin direncine beta hücrelerine uyum sağlamak amacıyla üretilen insülin artmaktadır. İnsülin üretiminin direkt uyarıcıları glukoz, c-AMP, lösin, mannoz, vagal stimülasyon ve sülfonilüreler iken,, kolesistokinin, sekretin, gastrin, gastrik inhibitör peptid ve glukagon benzeri peptid gibi enterik hormonlar, beta adrenerjik stimülasyon, arjinin ve yağasitleri glukozun indüklediği insülin salınımını artırır. Bununla birlikte alfa adrenerjik stimülasyon, somatostatin, diazoksit, fenitoin, vinblastin ve kolşisinin gibi ilaçlar da insülin salgısını azaltır (29).

#### **2.3.2. İnsülinin Vücutta Etkileri**

İnsülinin etkisiyle karaciğerde glikojen sentaz aktivasyonu sonucunda glukoz, glikojen olarak depolanır. Glukoz karaciğer ve yağ dokuda yağ olarak depolanır. (39) İnsülin kas dokusunda protein sentezini artırır. Kasa glukoz alımını sağlayıp, glikojen sentazı arttırıp ve glikojen fosforilazı bloke ederek glikojen sentez yapımını artırır. İnsülin adipoz dokuda lipazı bloke ederek lipolizi engeller, lipoprotein lipazı aktive

ederek de lipoproteinlerden dokuya serbest yağ asidi alımını sağlar. Hücre içine glukoz alınmasını sağlayan insülin, serbest yağ asitlerinin trigliseridlere esterifikasyonunda kullanılan alfa gliserol fosfat seviyesini de arttırmış olur. Bununla insülin, karaciğere gelen yağ asidini artırarak hepatik glukoneogenez ve ketogenezi düşürür (29).

### **2.3.3. İnsulin direnci**

#### **2.3.3.1. Kas ve yağ dokuda etkileri**

Kas ve yağ dokuda insüline bağlı glukoz taşınmasındaki bozukluk glukoz transporter mekanizmalarındaki bozuklukla ilişkilidir. Adipoz dokuda GLUT-4 ekspresyonu, bozulmuş glukoz toleransı, tip 2 diyabet ve obezitede azalır. İnsülin rezistansında, kas ve adipoz dokuda insülinin reseptörüne tutunmasında, reseptör fosforilasyonu, tirozin kinaz aktivitesi ve İRS fosforilasyonunda azalma izlenir (55).

#### **2.3.3.2. Karaciğerde insulin direnci**

Karaciğerdeki insülin direncinde, artmış neoglukogenez ve/veya baskılanmış glukojenoliz ile birlikte glukoz alımında bozukluk olduğu görülmüştür. Uzun süreli yüksek insülin karaciğerde IRS-2 üretiminde azalma sonucunda artmış glukoneogenez ve yağ hücrelerine sebep olur (30).

#### **2.3.3.3. Beta hücresinde insulin direnci**

Metabolik sendromda insülin direnci dışında sorun beta hücre yetersizliğidir. Eğer beta hücresi yeterliyse hiperglisemi hiperinsulinemi ile aşılar. Beta hücre fonksiyonunda eksiklik olursa glukoz intoleransı başlar. Beta hücre insülin reseptör gen transportuyapılan farelerde, beta hücrelerinde tip 2 diyabetteki gibi fonksiyon bozukluğu olduğu görülür (30).

#### 2.3.3.4. HOMA-IR

Beta hücre fonksiyonlarını glukoz ve insülin değerlerini kullanarak değerlendirebilen bir testtir.

HOMA-IR= (Açlık glukozu (mmol/L) x Açlık insülini (mU/ml)) (57).

#### 2.3.3.5. Yağ asitleri ve lipit metabolizması

İnsülin yağ dokuda lipolizi bloke ederek ve lipoproteinlerden serbest yağ asitlerini arttırarak anabolizan etki gösterir. Artmış glukoz düzeylerinde insülin yağ sentezini sağlar. Serbest yağ asitleri insülin rezistansında artar ve insülinin lipolizi azaltmasına serbest yağ asitlerinin artması neden olur. (58)Vücutta serbest yağ asitlerinin artmasının periferik doku ve karaciğerde önemli sonuçları bulunmaktadır. Periferik dokularda serbest yağ asitleri glukoz alımını engelleyerek plazma glukoz artışına sebep olmaktadır (59). İnsülinin glukoneogenezi azaltıcı etkisi, kısmen de olsa dolaşımdaki serbest yağ asidi düzeyini azaltmasından kaynaklanır (60). İnsülin rezistansı ile birlikte yağ dokusu hariç diğer dokulardaki serbest yağ asitleri artışı sebebiyle trigliserid sentezi ve VLDL seviyesi artar (29). VLDLkullanılarak HDL miktarının düşmesine ve fazla LDL partiküllerinin oluşmasına sebep olur. LDL içindeki kolesterol esterleri VLDL'ye, VLDL içindeki trigliseridler de LDL'ye taşınır (53). Yeni oluşan bu LDL oksidasyona duyarlı daha toksik ve ateroskleroza daha meyillidir (8). İnsülin direncinde, trigliserid, LDL ve apo-B seviyeleri artarken, HDL-2 ve Apo-A1 düzeyleri azalır ve adiposit düşük depolanması artar (53).

### 3. ARAŞTIRMANIN AMACI VE YÖNTEMİ

#### 3.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Çalışmaya 2017-2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) gastroenteroloji polikliniğinde kolon adenom ve adenokarsinom tanısı almış ve takiplerine düzenli gelmiş 151 hasta alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Etik Kurulu ve kurum izinleri doğrultusunda hastane veri tabanından retrospektif olarak taranmış, başvuru anı ve 6. ay poliklinik kontrollerindeki verileri, çalışma kapsamında değerlendirilecek değişkenler saptanarak analiz için kaydedilmiştir.

#### 3.2. Araştırma Evreni ve Örneklemesi

Araştırma evrenini 2017-2019 tarihleri arasında Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi (ZBEÜ) gastroenteroloji polikliniğinde kolon adenom ve adenokarsinom tanısı almış ve takiplerine düzenli gelmiş 151 hastadan oluşmaktadır. Çalışmada örneklem seçilmemiş olup, hastaların tamamına ulaşılması hedeflenmiştir.

Araştırmaya dahil olma kriterlerini sağlayan toplam hasta sayısı 151 kişidir. Çalışmada araştırma kriterlerine uyan hastaların tamamı analizlere dahil edilmiş ve kümülatif olarak araştırma evreninin %100'üne ulaşılmıştır.

#### 3.3. Araştırma Tipi ve Değişkenleri

Çalışma çözümleyici (analitik) tipte epidemiyolojik bir araştırmadır. Araştırma kapsamı dahilinde ilgili kliniğe ait 2017- 2019 tarihleri arasındaki poliklinik verileri, veri kaybı minimum olacak şekilde analize dahil edilmiş ve bu yönüyle elde edilen bulgular ilgili tarihler arasında başvuran hastalar için temsil edici nitelik taşımaktadır.

Çalışmada hastaların;

- ✓ Bazı sosyodemografik ve fiziksel özellikleri (yaş, cinsiyet)
- ✓ Bazı fizik muayene ve ölçüm bilgileri (0. Ay sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, boy, kilo ve beden kitle indeksleri, bel çevresi ölçümü)

- ✓ Tam kan sayımı
- ✓ Total Kolesterol, HDL, LDL, TAG, açlık kan şekeri düzeyleri not edilmiştir. Kolon adenom ve adenokarsinom tanısı almış kişilerde metabolik sendrom varlığı ve arasındaki ilişki araştırılmıştır.
- Başvuruda alınan hemogram, lipid paneli, böbrek fonksiyon ve karaciğer fonksiyon testleri arasındaki ilişkinin incelenmesi hedeflenmiştir.

### 3.4. Araştırmaya Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

Ocak 2017 Ocak 2019 tarihleri arasında gastroenteroloji kliniklerimizde kolon adenomu ve/veya KRK tanısı alan toplam 151 hasta çalışmaya alındı. Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyaları hastane veri tabanından geriye dönük olarak incelendi ve veriler analiz için kaydedildi. Bu çalışmaya gastroenteroloji kliniklerimizde kolon adenomu ve/veya adenokarsinom tanısı alan 18 yaş üstü hastalar dahil edildi.

Hastaların yaş ve cinsiyeti, vücut kitle indeksi, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit, açlık kan şekeri gibi demografik özellikler, açlık insülin düzeyi, HbA1c düzeyi, alanin amino transferaz (ALT), aspartat amino transferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transpeptidaz (GGT), kreatinin, tam kan sayımı (CBC), NLO, CRP, albümin, 25-OH-vitamin D düzeyleri kaydedildi.

Açlık plazma glukozu 126 mg/dl veya HbA1c  $\geq 6,5$  olanlar veya oral antidiyabetik ilaç ve/veya insülin kullananlar diabetes mellitus kabul edildi. HOMA-IR (Homeostaz Modeli Değerlendirmesi- İnsülin Direnci):  $HOMA-IR = (\text{Açlık kan şekeri (mmol/L)} \times \text{açlık insülin (mU/ml)}) / \text{insülin direncini belirlemek için kullanıldı. Çalışma katılımcılarının antropometrik ölçülerine göre, vücut kitle indeksi (VKİ)} > 30$  olanlar obez olarak,  $30 > BMI > 25$  arası fazla kilolu (VKİ: vücut ağırlığının karesi (kg) / boy (m)) olarak sınıflandırıldı. Hipertansiyon tanısı için kan basıncı seviyesi 120/80 mm Hg'nin üzerinde olanlar veya antihipertansif ilaç kullananlar hipertansif olarak kabul edildi. MetS, 2005 yılında yayınlanan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı / Yetişkin Tedavi Paneli III'ün (NCEP / ATP III) revize kriterlerine göre tanımlanmıştır.

Kolonik neoplazm tanısı kolonoskopik bulgulara ve kolonoskopi ile alınan örneklerin patoloji sonuçlarına dayanıyordu. Özellikle kolon tümörlerinin lokalizasyonuna dikkat edildi. NAFLD tanısı ve karaciğer steatozu ve/veya karaciğer fibrozisi derecesi ultrasonografi ile/veya karaciğer biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesi ile konuldu. Steatoz, karaciğer steatozu tanısı için ultrason tabanlı teknikle şu şekilde derecelendirildi. Karaciğerin ekojenikliği normal olduğunda veya diyaframın ve portal damar duvarının normal görselleştirilmesi yok ; karaciğer ekojenikliğinin hafif ve yaygın bir artışı olduğunda hafif, portal damar duvarının ve diyaframın hafifçe bozulmuş görünümü ile karaciğer ekojenikliğinin ılımlı bir şekilde artması durumunda orta, portal damar duvarı ve diyaframın zayıf veya hiç görselleştirilmesi ile karaciğer ekojenikliğinin belirgin bir şekilde artması durumunda şiddetli olarak sınıflandırılmıştır. (11) Karaciğer biyopsisi örneklerinde hastaların patolojik değerlendirmesinde % 5 ila 33 arasındaki steatoz derecesi hafif, % 34-66 orta ve % 66'nın üzerinde şiddetli steatoz olarak sınıflandırıldı. 12 NAFLD tanısı için; son 5 yılda ard arda en az üç ay boyunca kadınlarda günde 20 g'dan veya erkeklerde 30 g'dan fazla alkol tüketimi ve viral hepatit, otoimmün hepatit ve diğer potansiyel etiyolojiler gibi kronik hepatit nedenleri hariç tutulmuştur.

Dekompanse kronik karaciğer hastalığı, akut ve kronik böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, kolon dışı maligniteler, splenektomi öyküsü, endokrin hastalığa bağlı obezite, serebrovasküler hastalık ve son 6 ay içinde postpartum durumu olanlar çalışma dışı bırakıldı. Hormon replasman tedavisi alanlar ve klinik dosyası yetersiz olanlar da dahil edilmedi.

2017-2019 tarihleri arasında ZBEÜ gastroenteroloji polikliniği'ne başvuran 18 yaş üzeri;

- Kolon adenom ve adenokarsinomu tespit edilenler çalışmaya alınmış,
- Karaciğer ve böbrek hastalığı, kalp yetmezliği olanlar
- Metastatik kolorektal kanseri olanlar
- Splenektomi operasyonu geçirmiş,
- Serebrovasküler olay ve derin ven trombozu geçirmiş,
- Tedavisinin başlangıcında ve 6. ayında rutin kontrollerine gelmeyen
- Poliklinik dosyaları yetersiz olan, bilgilerine ulaşılamayan hastalar
- Endokrin kökenli obezitesi olan hastalar

- Son 6 ayda doğum yapmış, hormon replasman tedavisi alan, oral kontraseptif kullanan hastalar
- Antitrombotik ilaç kullanan hastalar,
- Genetik testlerle kanıtlanmış trombofili eğilimi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

### **3.5. Verilerin Toplanması ve Veri Toplanma Aracı**

Çalışmada veri aracı olarak tez sahibi araştırmacı ve ilgili öğretim üyesi danışmanlığında literatürler doğrultusunda hazırlanan bir veri formu kullanılmıştır. Veri formunu oluşturan değişkenler ilgili izinler gözetilerek, hasta dosyalarından doldurulmuştur. Oluşturulan veri formu sonrasında Microsoft Excel dosyasına girilmiş ve en son da ".sav"(SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

### **3.6. Verilerin Analizi**

Veri analizi için SPSS 21.0 (IBM, Armonk, NY, ABD) kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki istatistiksel ilişkiler Ki-Kare testi kullanılarak yapılmıştır. Normalde dağıtılmış değişkenler için gruplar arasında karşılaştırma için iki bağımsız grup t testi, normalde dağıtılmayan değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanılmıştır. İki grup arasındaki oranın karşılaştırılması durumunda iki bağımsız grup oran testi kullanılmıştır. Roc-Analysis, N/L ve CRP/alb değerleri için kesme değerlerini bulmak için kullanılmıştır. Hayatta kalma süreleri Kaplan Mayer istatistikleri ile verilmiş velog-Rank Test ile gruplar arasındaki hayatta kalma süreleri arasında fark olup olmadığına karar verilmiştir. Etik kurul onayı 18/11/2020 tarihli yerel etik kuruldan karar numarası ile alınmıştır; 2020-22.

### **3.7. Araştırma İnsan Gücü ve Bütçesi**

Çalışma tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, verilerine erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Çalışmada oluşan tüm kırtasiye giderleri ise tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır. Çalışma için ek bütçe ayrılmamıştır.

### **3.8. Araştırma Ön Denemesi**

Çalışmanın kayıtlara dayalı retrospektif bir araştırma olması nedeniyle ön deneme yapılmamıştır ancak hastane kayıt sistemiyle ilgili teknik bilgiler ve hasta kayıtlarına erişim durumu araştırma kapsamı açısından tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesi tarafından araştırma öncesi değerlendirilmiştir.

### **3.9. Etik Kurul ve Kurum İzinleri**

Çalışma için ZBEÜ Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuş ve araştırma için etik kurul onayı alınmıştır. Ayrıca çalışma verilerine erişim ve kullanım izni ise ilgili kliniğin bağlı olduğu başhekimlikten yazılı olarak talep edilmiş ve alınmıştır (18/11/2020 tarihli 2020-22 karar numaralı etik kurul toplantı kararı ile). Çalışma verileri sadece bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı bilgiler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

## 4. BULGULAR

71 hastaya kolorektal adenom, 80 hastaya da KRK tanısı konuldu. Çalışma kohortunun yaş ortalaması  $64.68 \pm 12.90$ . Bu adenom grubunda  $63.97 \pm 12.75$  KRK grubunda ise  $65.31 \pm 13.09$  olarak gerçekleşti. Adenom grubunda 44 (%62) erkek ve 27 (%38) kadın, KRK grubunda ise 46 (%57,5) erkek ve 34 (%42,5) kadın vardı. Her iki grupta da yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo1). KRK tanısı alan 80 hastanın 11'i(%7,3) evre 1, 18'i(%11,9) evre 2, 17'si(%11,3) evre 3 ve 34'ü (%22,5) evre 4 olarak sınıflandırıldı. Ortalama sağkalım süresi KRK grubunun 50 ay (%95 güven aralığı, 43-56) idi.

Çalışmamız adenom ve KRK grupları arasındaki metabolik risk faktörleri açısından belirgin farklılıklar ortaya koydu. Örneğin, açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, insülin direnci ve HbA1c düzeyleri KRK'lı hastalarda kolon adenomlarına göre anlamlı olarak daha yüksekti (sırasıyla  $p=0.031$ ,  $p=0.048$ ,  $p=0.032$ ,  $p=0.00$ ). Ayrıca patolojik adenom tanısı olan 31 hastada (%43.66) ve KRK'lı 49 hastada (%61.25) DM gözlenmiş olup, bu da KRK grubunda adenom grubuna göre DM oranının anlamlı olarak daha yüksek saptandığını göstermektedir ( $p=0.035$ ). DM'nin varlığı, KRK'lı hastaların sağkalımı üzerinde önemli ölçüde kötü sonuçlara yol açtı( $p=0.031$ ). (Şekil 5), (Tablo 5). Ayrıca obezite ile KRK grubunda adenom grubuna göre daha fazla karşılaştık (sırasıyla %26.25 ve %12.67  $p<0.05$ ). Benzer şekilde, KRK grubunda hipertansif hasta oranı adenom grubuna göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %83 ve %60,  $p=0,002$ ). Ayrıca KRK grubunda adenom grubuna göre daha fazla hipertrigliseridemili hasta saptadık ( $p<0.05$ ) (Tablo 24).

Bu çalışmadaki bir diğer önemli bulgu Mets ve hastalarımızın hayatta kalmaları üzerindeki etkileri hakkındadır. Nitekim Mets adenomlu hastaların dörtte birinden azında ve KRK'lı hastaların yaklaşık %40'ında saptandı ve fark anlamlıydı ( $p<0.05$ ). Özellikle MetS 'in KRK hastalarımızın hayatta kalması üzerinde korkunç etkileri oldu. Nitekim MetS'li KRK'lı hastaların ortalama sağkalım süresi MetS'siz KRK'lı hastalara göre on üç ay daha az bulunmuştur( $p=0.032$ ) (Şekil 5), (Tablo 25). MetS'li KRK olgularının çoğunda sağ kolonda (%69), geri kalanında %17'si sol kolonda, %14'ü rektumda tümör bulundu. Kohortumuzda ayrıca kolorektaladenom ve

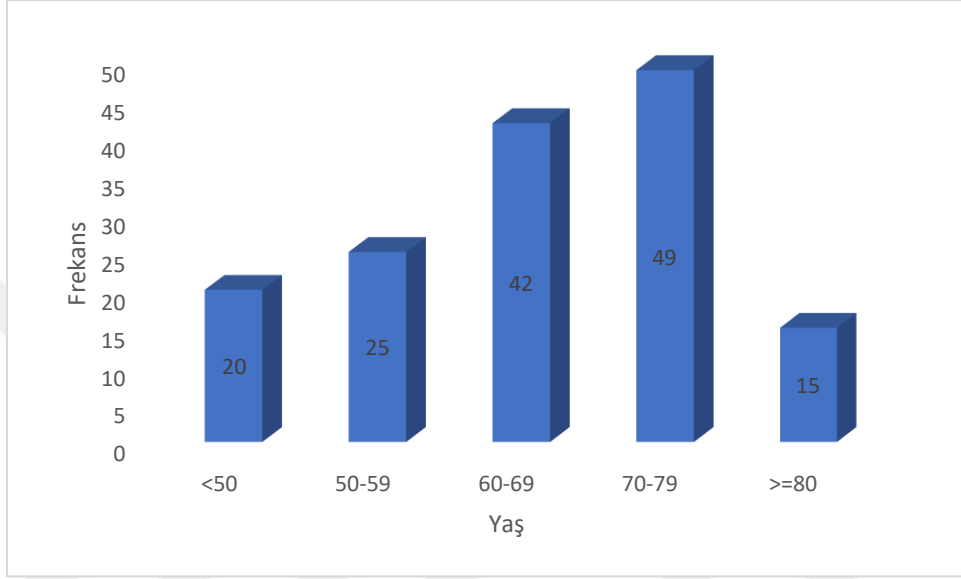
KRK senkron olarak 8 hasta vardı. Bu hastalarda çalışma kohortunun geri kalanına kıyasla daha yüksek bir orana rastlamadık (p:0.301).

Viseral obezite ve MetS'in adipositler yoluyla geniş enflamatuar sitokin üretimi ile ilişkili olduğu ve kronik düşük dereceli bir iltihaplanma ile sonuçlandığı zaten bilinmektedir. Bu nedenle, çalışma kohortumuzdaki birkaç enflamatuar belirteci aradık ve CRP, NLO, CRP / albümin oranı'nın KRK grubunda adenom grubundan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu öğrendik (sırasıyla: p:0.014, p:0.002, p:0.006). Ek olarak, CRP  $\geq$ 10 mg/desilitre olan hastalarda medyan sağkalımın CRP düzeyi <10 mg/desilitre olan hastalardan önemli ölçüde daha az olduğunu fark ettik (p=0,005) (Şekil 5). Cutoff değerleri ayrıca, KRK'lı hastaların sağkalımı ile ilgili olarak NLO ve CRP/alb oranı için alıcı işletim özellikleri (ROC) analizi ile belirlendi. NLR için 2.52, CRP/alb için 3.89 olarak belirlendi. NLO >2,52 olanların medyan sağkalım süresi 48 ay olup, cut-off değeri  $\leq$ 2,52 olan hastalara göre anlamlı olarak daha kısaydı (p=0,039) (Şekil 1). CRP/alb $\geq$  oranı 3.89'dan büyük olan KRK hastalarında medyan sağkalım süresi 47 aydı ve bu, CRP/alb $\geq$  oranı 3.89'a eşit veya daha düşük olan hastalardan anlamlı olarak farklıydı (p=0.015) (Şekil 5), (Tablo 25).

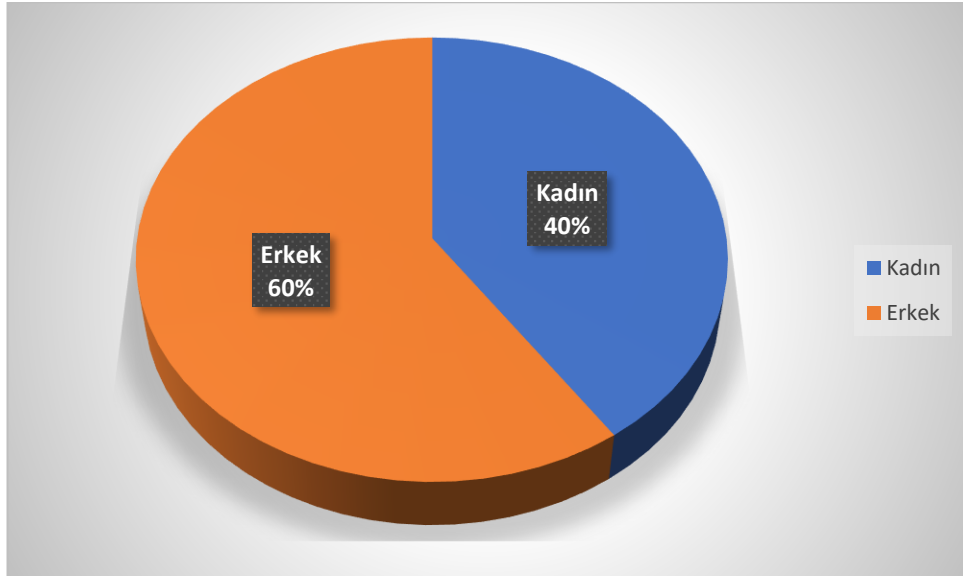
Ayrıca adenomlu ve KRK'li hastalarda NAFLD oranını araştırdık ve karşılaştırdık. Şiddetli hepatosteatoz oranının KRK'lı hastalarda adenom grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk (p=0.018). Bunlara ek olarak; uzak metastaz oranı, şiddetli steatozlu KRK hastalarında hafif orta derecede steatozlu KRK hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek kaydedildi (p=0.048). Sonuç olarak; Şiddetli steatozu olan hastalarda medyan sağkalım süresi 45 aydı. Sağkalım süresinde steatoz düzeyine göre anlamlı farklılık bulundu (p=0.000) (Şekil 5),(Tablo 25). KRK grubunda 80 hastanın 18'inde ve adenom grubunda 71 hastanın 10'unda karaciğer sirozu mevcuttu ve bu oranlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,177). 13 hastaya non-alkolik steatohepatit tanısı ile karaciğer biyopsisi yapıldı (9 hastada KRK, 4 hastada adenom vardı).

Özetle; DM ve hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve şiddetli karaciğer yağlanması sıklıkları, KRK grubunda adenom grubuna göre anlamlı derecede daha fazla saptandı. Bu nedenle, çalışma kohortumuzda MetS, KRK grubunda önemli ölçüde daha fazla teşhis edildi. CRP, CRP/alb $\geq$  oranı ve NLO gibi inflammatuar belirteçler de KRK grubunda önemli ölçüde yükselmiştir. Tek değişkenli analize göre;

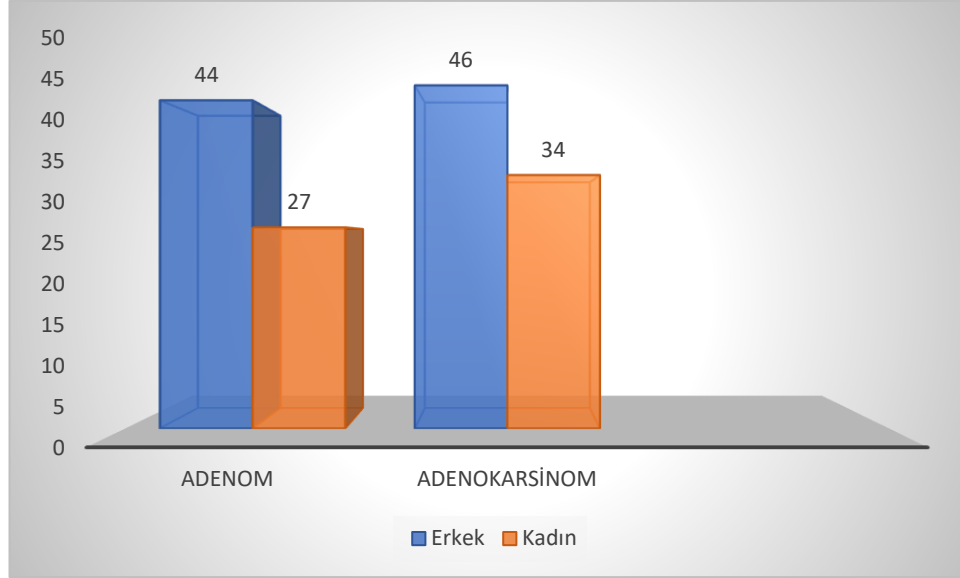
DM ve hipertansiyon, hipertrigliseridemi, şiddetli karaciğer yağlanması, CRP, CRP/albumin oranı ve NLO, KRK hastalarımızın sağkalımı üzerinde önemli etkilere sahipti. Bununla birlikte, çok değişkenli analiz, daha kısa KRK sağkalımı için bağımsız risk faktörleri olarak ileri TNM evresi, şiddetli steatoz, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gösterdi (Tablo 26).



**Şekil 2:** Çalışmaya Katılanların Yaş Dağılım Grafiği



**Şekil 3:** Çalışmada Yer Alan Hastaların Cinsiyet Dağılım Grafiği



**Şekil 4:** Patolojik Tanı Durumunun Cinsiyete Göre Dağılımı

**Tablo 5:** Cinsiyete Göre Patolojik Tanı Durumu Dağılımı

Cinsiyet/ Patolojik Tanı	Adenom	Adenokarsinom	p-value
Erkek	44(%48)	46(%52)	<b>0.620</b>
Kadın	27(%44)	34(%56)	

Çalışmaya dahil edilen bireylerden erkek olanların 44'ü (%48) adenom, 46'sı (%52) adenokarsinom, kadın bireylerin ise 27'si (%44) adenom, 34'ü (%56) adenokarsinom olarak belirlendi. Cinsiyet ile patolojik tanı durumu arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0.620$ ).

Patolojik tanı durumuna göre hepatosteatoz sonuçları Tablo 6'da özetlenmiştir.

**Tablo 6:** Patolojik Tanı Durumuna Göre Hepatosteatoz Dağılımı

Kolon Tanı/Abdomen Usg	Hepatosteatoz Yok	Hafif Hepatosteatoz	İleri Hepatosteatoz	P-value
Adenom	39(%54.9)	28(%39.4)	4(%5.6)	<b>0.036</b>
Adenokarsinom	33(%41.3)	32(%40)	15(%18.8)	

Adenom olanlarda hepatosteatoz olmayan hasta sayısı 39 (%54,9), Hafif-Orta hepatosteatoz olan hasta sayısı 28 (%39,4) ve ileri hepatosteatoz olan hasta sayısı 4 (%5.6) olarak bulundu Adenokarsinom grubunda ise hepatosteatoz olmayan hasta

sayısı 33 (%41.3), hafif-orta hepatosteatoz olan hasta sayısı 32 (%40) ve ileri hepatosteatoz olan hasta sayısı 15 (%18.8) olarak bulundu. Kolon tanı durumu ile yağlanma düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu görüldü (p=0.036).

**Tablo 7: Hastaların Patolojik Tanı, Yaş, Cinsiyet, Hepatosteatoz Dağılımı**

Özellik	Hasta Sayısı (%)
<b>Yaş</b>	
<50	20 (%13.2)
50-59	25 (%16.6)
60-69	42 (%27.8)
70-79	49 (%32.5)
>=80	15 (%9.9)
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	90 (%59.6)
Kadın	61 (%40.4)
<b>Patolojik Tanı</b>	
Adenom	71 (%47)
Adenokarsinom	80 (%53)
<b>Abdomen Usg</b>	
Hepatosteatoz yok	72 (%47.7)
Grade 0-1	32 (%21.2)
Grade 2	23 (%15.2)
Grade 3	8 (%5.3)
Grade 4	16 (%10.6)

**Tablo 8: Adenom Frekansları**

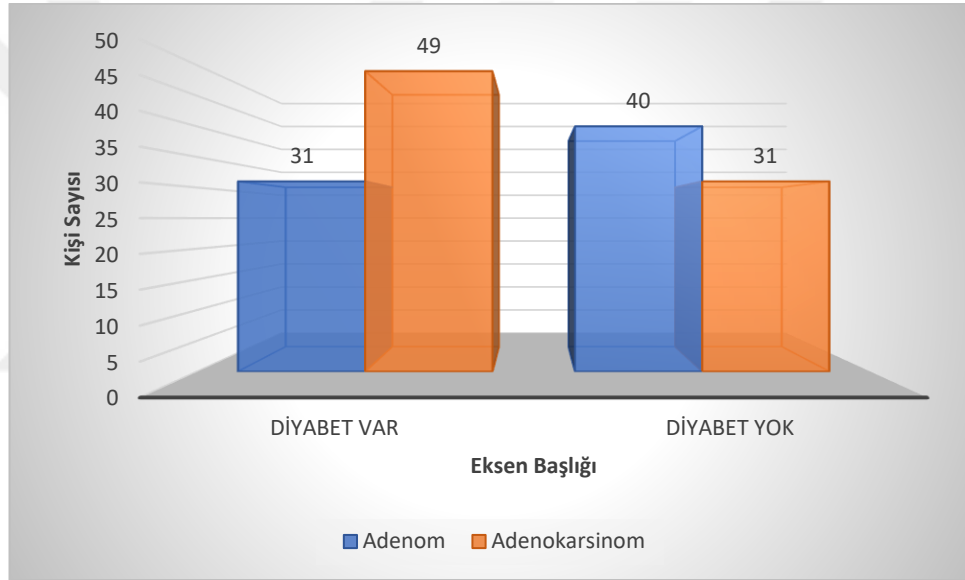
	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Medyan</b>	<b>Mod</b>	<b>Minimum</b>	<b>Maksimum</b>
<b>Yaş</b>	63.97	12.75	63	70	20	89
<b>Ast</b>	26.21	16.78	20	16	11	89
<b>Alt</b>	24.22	16.13	18	17	4	71
<b>Alp</b>	78.33	33.39	74	70	22	278
<b>Ggt</b>	43.27	34.50	27	15	7	190
<b>Alb</b>	3.99	0.72	4.2	4.4	2.3	5.0
<b>Inr</b>	1.19	0.45	1.1	1.2	0.08	2.90
<b>Total Kolesterol</b>	187.55	52.49	186	150	81	301
<b>Ldl</b>	99.68	34.01	96	70	29	223
<b>Hdl</b>	45.08	16.10	45	40	10	88
<b>Tlgliserid</b>	145.36	32.09	145	180	80	227
<b>Crp</b>	17.04	27.15	7.8	0.9	0.61	175
<b>D Vitamini</b>	23.06	10.93	20.2	12.7	7.90	66.10
<b>Total Biluribrin</b>	0.75	0.65	0.55	0.54	0.04	3.40
<b>Direkt Biluribrin</b>	0.48	0.58	0.25	0.1	0.02	2.71
<b>Wbc</b>	8.39	3.98	7.3	5.6	2.70	23.60
<b>Hg</b>	12.32	2.05	12.6	13.7	6.50	16.10
<b>Hct</b>	36.58	6.08	36.4	34.4	18.70	48
<b>Mcv</b>	86.21	6.47	86.80	75	73.80	103.80
<b>Plt</b>	2839.75	21927.56	216	171	26	185000
<b>IGF-1 düzeyi</b>	83.24	39.21	78	88	15	178
<b>Boy</b>	171.32	7.14	171	170	158	188
<b>Kilo</b>	73.49	13.58	73	82	52	122
<b>BKİ</b>	25.17	4.35	24.6	24.8	18,70	37.60
<b>Bel Çevresi</b>	80.84	12.56	79	69	60	112
<b>HOMA_IR</b>	4.42	3.16	3.54	0.68	0.61	14.70
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	133.75	32.62	125	123	94	294
<b>Açlık Ünsilin</b>	14.45	9.79	12.2	12	1.5	42.4
<b>HBA1C</b>	5.88	0.71	5.90	5.5	4.5	8.2
<b>Üre</b>	39.03	21.75	34	39	9	146
<b>Kreatin</b>	1.00	0.54	0.9	0.8	0.5	4.5

**Tablo 9:** Patolojik Tanı Durumuna Göre DM Hastalığı Dağılımı

Patolojik Tanı/ Diyabet Hastalığı	Var	Yok	p-value
Adenom	31(%43.66)	40(%56.34)	<i>0.035<sup>a*</sup></i>
Adenokarsinom	49(%61.25)	31(%38.75)	

<sup>a</sup>Ki-Kare Testi, \* $p<0.05$

Çalışmaya dahil edilen hastaların 79'unda (%52) DM hastalığı mevcuttur. Patolojik tanı durumu adenom olan 31 (%43.66) kişide, adenokarsinom olan 49 (%61.25) kişide DM hastalığı görüldü. Adenokarsinom grubunda, adenom grubuna göre diyabet tanısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $p=0.035$ ).



**Şekil 5:** Diyabet Hastalığı Dağılım Grafiği

**Tablo 10:** Patolojik Tanı Durumuna Göre Tüm Özellikler

	<b>Adenom</b> Ortalama ( $\pm$ Std. Sapma)	<b>Adenokarsinom</b> Ortalama ( $\pm$ Std. Sapma)	<b>P değeri</b>
<b>Yaş</b>	63.97 ( $\pm$ 12.75)	65.31 ( $\pm$ 13.09)	0.413 <sup>a</sup>
<b>Boy</b>	171.32 ( $\pm$ 7.14)	172.09 ( $\pm$ 6.73)	0.493 <sup>a</sup>
<b>Kilo</b>	73.49 ( $\pm$ 13.58)	75.31 ( $\pm$ 14.63)	0.430 <sup>a</sup>
<b>BKİ</b>	25.17 ( $\pm$ 4.35)	25.56 ( $\pm$ 4.61)	0.663 <sup>a</sup>
<b>Bel Çevresi</b>	80.85 ( $\pm$ 12.56)	81.96 ( $\pm$ 10.41)	0.403 <sup>a</sup>
<b>AST</b>	26.21 ( $\pm$ 16.77)	41.45 ( $\pm$ 51.49)	0.192 <sup>a</sup>
<b>ALT</b>	24.22 ( $\pm$ 16.13)	26.88 ( $\pm$ 28.16)	0.661 <sup>a</sup>
<b>ALP</b>	78.34 ( $\pm$ 33.39)	119.45 ( $\pm$ 136.79)	0.034
<b>GGT</b>	43.27 ( $\pm$ 34.50)	52.60 ( $\pm$ 70.43)	0.823 <sup>a</sup>
<b>ALB</b>	3.99 ( $\pm$ 0.72)	3.64 ( $\pm$ 0.82)	0.005
<b>INR</b>	1.19 ( $\pm$ 0.45)	1.21 ( $\pm$ 0.61)	0.626
<b>Total Kolesterol</b>	187.55 ( $\pm$ 52.49)	190.35 ( $\pm$ 50.47)	0.739
<b>LDL</b>	99.68 ( $\pm$ 34.01)	99.61 ( $\pm$ 37.58)	0.826
<b>HDL</b>	45.08 ( $\pm$ 16.10)	47.98 ( $\pm$ 24.52)	0.596
<b>Trigliserid</b>	91.09 ( $\pm$ 100.06)	116.61 ( $\pm$ 104.03)	0.000
<b>CRP</b>	17.04 ( $\pm$ 27.15)	41.04 ( $\pm$ 69.55)	0.014
<b>D vitamini</b>	23.20 ( $\pm$ 10.87)	18.31 ( $\pm$ 7.15)	0.011
<b>Total Biluribrin</b>	0.75 ( $\pm$ 0.65)	1.43 ( $\pm$ 3.33)	0.649 <sup>a</sup>
<b>Direkt Biluribrin</b>	0.49 ( $\pm$ 0.58)	1.16 ( $\pm$ 3.41)	0.794 <sup>a</sup>
<b>WBC</b>	8.39 ( $\pm$ 3.98)	9.42 ( $\pm$ 5.90)	0.550 <sup>a</sup>
<b>HG</b>	12.32 ( $\pm$ 2.05)	11.76 ( $\pm$ 2.00)	0.091 <sup>b</sup>
<b>HCT</b>	36.58 ( $\pm$ 6.08)	35.20 ( $\pm$ 5.76)	0.155 <sup>b</sup>
<b>MCV</b>	86.20 ( $\pm$ 6.47)	85.30 ( $\pm$ 7.37)	0.576 <sup>a</sup>
<b>PLT</b>	236.72 ( $\pm$ 111.93)	247.91 ( $\pm$ 99.46)	0.252 <sup>a</sup>
<b>HOMA_IR</b>	4.16 ( $\pm$ 2.74)	5.26 ( $\pm$ 2.66)	0.004
<b>Açlık Kan Şekeri</b>	129.55 ( $\pm$ 20.91)	145.30 ( $\pm$ 41.18)	0.006
<b>Açlık İnsulin Düzeyi</b>	12.11 ( $\pm$ 7.71)	19.20( $\pm$ 9.82)	0.048
<b>HBA1C</b>	5.80 ( $\pm$ 0.66)	6.19 ( $\pm$ 0.76)	0.000
<b>Üre</b>	39.03 ( $\pm$ 21.75)	53.48 ( $\pm$ 47.43)	0.106
<b>Kreatin</b>	1.00 ( $\pm$ 0.54)	1.06 ( $\pm$ 0.99)	0.377

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi, <sup>b</sup> İki Bağımsız Grup t testi, \*p<0.05

Adenokarsinom grubunda, adenom grubuna göre açlık kan şekeri, insülin direncinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi ( $P_{AKŞ}=0.031$ ,  $P_{İNS\_DİRENCİ}=0.032$ ).

Yine adenokarsinom grubunda, adenom grubuna göre trigliserit düzeyinin, CRP'nin ve ALP'nin anlamlı olarak daha yüksek ( $P_{TLİGLİSERİD}=0.00$ ,  $P_{CRP}=0.014$ ,  $P_{ALP}=0.034$ ), D vitaminin ve albumin düzeyinin ( $P_{D-VİT}=0.041$ ,  $P_{ALB}=0.005$ ) anlamlı olarak daha düşük olduğu izlendi.

**Tablo 11:** Patolojik Tanı Durumuna Göre İnsulin Direnci Dağılımı

Patolojik Tanı/ İnsulin Direnci	Var	Yok	p-value
Adenom	50(%70.42)	21(%29.58)	<b>0.032</b>
Adenokarsinom	68(%85.00)	12(%15.00)	

<sup>a</sup>Ki-Kare Testi, \* $p<0.05$

Patolojik tanı durumuna göre adenom olan 50 (%70.42) kişide, adenokarsinom olan 68 (%85.00) kişide insülin direnci tespit edildi. Kolon tanı durumu ile insülin direnci arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edildi ( $p=0.032$ ).

**Tablo 12:** Patolojik Tanı Durumuna Göre Obezite Dağılımı

Patolojik Tanı/ Obezite	Obez	Kilolu	p-value
Adenom	9(%12.67)	62(%87.33)	<b>0.042<sup>a*</sup></b>
Adenokarsinom	21(%26.25)	59(%73.75)	

<sup>a</sup>Ki-Kare Testi, \* $p<0.05$

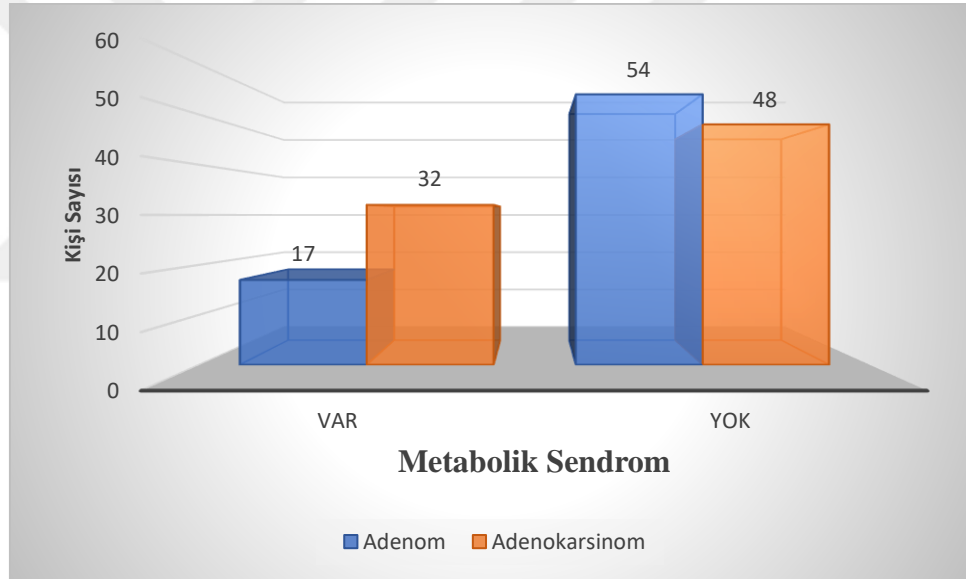
Patolojik tanı durumuna göre adenom olan 9 (%12.67) kişi, adenokarsinom olan 21 (%26.25) kişide obezite tespit edildi. Adenokarsinom grubunda, adenom grubuna göre obez hasta sayısının istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi ( $p=0.042$ ).

**Tablo 13:** Patolojik Tanı Durumuna Göre Hipertansiyon Dağılımı

Kolon Tanı	Hipertansiyon		Toplam	p-value
	Var	Yok		
Adenom	43	28	71	0.002*a
Adenokarsinom	66	14	80	
Toplam	109	42	151	

a. Ki-Kare Testi, \*p<0.05

Hastaların kan basıncı düzeyi 120/80 mm hg üzerinde olanlar hipertansif kabul edildi ve buna göre adenom olanların %60'ında ht görülmüşken, adenokarsinom olanlarda bu oran %83 olarak bulunmuştur. Adenokarsinom grubunda, adenom grubuna göre hipertansif hasta sayısı, anlamlı olarak daha yüksek bulundu.



**Şekil 6:** Metabolik Sendrom Dağılım Grafiği

**Tablo 14:** Patoloji Tanı Durumuna Göre Metabolik Sendrom Dağılımı

Patolojik Tanı/ Metabolik Sendrom	Var	Yok	p-value
Adenom	17(%23.9)	54(%76.1)	0.026**
Adenokarsinom	32(%40.0)	48(%60.0)	

\*\*Ki-Kare Testi, \*p<0.05

Patoloji tanısı adenom olan bireylerin 17'sinde (%23.9'unda), adenokarsinom olan bireylerin ise 32'sinde (%40'ında) metabolik sendrom tespit edildi. Adenokarsinom grubunda, adenom grubuna göre metabolik sendromlu hasta sayısının, anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edildi (P=0.026).

**Tablo 15:** Hepatosteatoz ile metastaz dağılımı

Metastaz		Yok	Var	p
Grade Düzeyi	Hafif-Orta Yağlanma	52	8	0.030 <sup>a*</sup>
	İleri Yağlanma	12	7	

a.ChiSquare Test, \*p<0.05

Yağlanma Düzeyleri ile Hastalarda Metastaz Görülmesi arasında anlamlı ilişki görüldü (p=0.030).

İleri Yağlanma olan bireylerde Metastaz görülme oranının, Hafif-Orta Yağlanma olan bireylere göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede fazla olduğu görüldü (p=0.048).

Yağlanma ile Kanser İlişkisi (Yağlanması olan 79 hasta için bakılmıştır, Hafif-Orta Yağlanma Grade 0-1-2-3 ve İleri Yağlanma Grade 4)

Kolon tanı durumu ile yağlanma düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p<0.05). Yağlanma düzeyi ileri yağlanma olanlarda adenokarsinom görülme oranı adenom görülme oranından anlamlı derecede daha yüksektir.

**Tablo 16:** Kolon tanı durumuna göre hepatosteatoz

Grade Düzeyi		Hepatosteatoz Yok	Hafif-Orta Hepatosteatoz	İleri Hepatosteatoz	p
Kolon Tanı	Adenom	39	28	4	0.018 <sup>a*</sup>
	Adenokarsinom	33	32	15	

a.ChiSquare Test, \*p<0.05

Kolon tanı durumu ile Yağlanma Düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (p=0.018). Kolorektal kanser olanlarda İleri Hepatosteatoz görülme oranının adenom grubuna göre anlamlı daha fazla olduğu görüldü (p=0.011).

**Tablo 17:** Metabolik sendrom ile kolon tanı durumuna göre kolon lokalizasyonu dağılımı

Lokalizasyon		Sağ	Sol	Rectum	p
Metabolik Sendrom	Var	69	17	14	<b>0.011<sup>a*</sup></b>
	Yok	33	17	1	

a.ChiSquare Test, \*p<0.05

Metabolik sendrom ile Tümör lokalizasyonu arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki vardır (p<0.05).

Metabolik Sendrom olanların neoplazi lokalizasyonu sağ tarafta %69, sol tarafta %17 ve Rectumda %14 olarak bulunmuştur.

Tümörün sağda olma oranı tüm hastalarda %67.5, metabolik sendromu olanlarda %69 ve metabolik sendromu olmayanlarda %66'dır. Metabolik Sendrom olanlarda tümörün Rectumda olma oranı Metabolik sendromu olmayanlara göre oransal açıdan anlamlı derecede yüksektir (p=0.003).

**Tablo 18:** Senkron adenom ve metabolik sendrom dağılımı

Metabolik Sendrom		Yok	Var	p
Senkron Adenom	Yok	40	73	<b>0.301<sup>a</sup></b>
	Var	11	27	

a.ChiSquare Test

Senkron Tümör ile Metabolik Sendrom arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

**Tablo 19:** Senkron tümör ve hepatosteatoz

Grade Düzeyi		Hepatosteatoz Yok	Hafif-Orta Hepatosteatoz	İleri Hepatosteatoz	p
Senkron Tümör	Yok	51	46	16	0.431 <sup>a</sup>
	Var	21	14	3	

a.ChiSquare Test

Senkron Tümör ile Yağlanma arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Hastaların 38'inde (%25.2'sinde) senkron tümör vardır.

Çalışmaya katılan hastaların 71'i (%47'si) adenom, 11'i (%7.3'ü) Evre 1, 18'i (%11.9'u) Evre 2, 17'si (%11.3'ü) Evre 3 ve 34'ü (%22.5'i) Evre 4 hastasıdır.

**Tablo 20:** Kolorektal neoplazm ile inflamasyon parametre dağılımı

Kolon Tanı		Min	Max	Ortalama	Standart Sapma
Adenom	Ferritin	11,00	543,00	254,0704	157,78089
	Nörofil	,90	21,30	6,8394	5,36647
	Lenfosit	,50	4,70	2,4239	1,18617
Adenokarsinom	Ferritin	11,00	578,00	169,8750	139,97481
	Nörofil	,90	20,40	5,9775	5,38465
	Lenfosit	,50	5,20	2,3450	1,29007

Tüm hastalardan alınan Ferritin ölçümlerine göre Adenokarsinom olan hastalarda Ferritin miktarının adenom grubundan daha az olduğu görüldü ( $p=0.001$ ). Diğer ölçümler ele alındığında ise adenokarsinom ve adenom grupları arasında anlamlı fark görülmedi ( $p_{\text{Lenfosit}}=0.535$ ,  $p_{\text{Nörofil}}=0.156$ ).

**Tablo 21:** Kolon tanı durumuna göre aile öyküsü

Aile Öyküsü		Yok	Var	p
Kolon Tanı	Adenom	58	13	0.557 <sup>a</sup>
	Adenokarsinom	65	15	

a.ChiSquare Test

Kolon Tanı durumu ile Aile Öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmadı.

**Tablo 22:** Kolon tanı durumuna göre karaciğer biyopsisi

Siroz		Yok	Var
KC Biyopsi	Yok	116	22
	Evre 2	0	1
	Evre 3	0	4
	Evre 4	2	6

İstatistiksel test yapılamaz çok gözede az veri var.

**Tablo 23:** Hastaların demografik, labaratuvar ve komorbid durumları

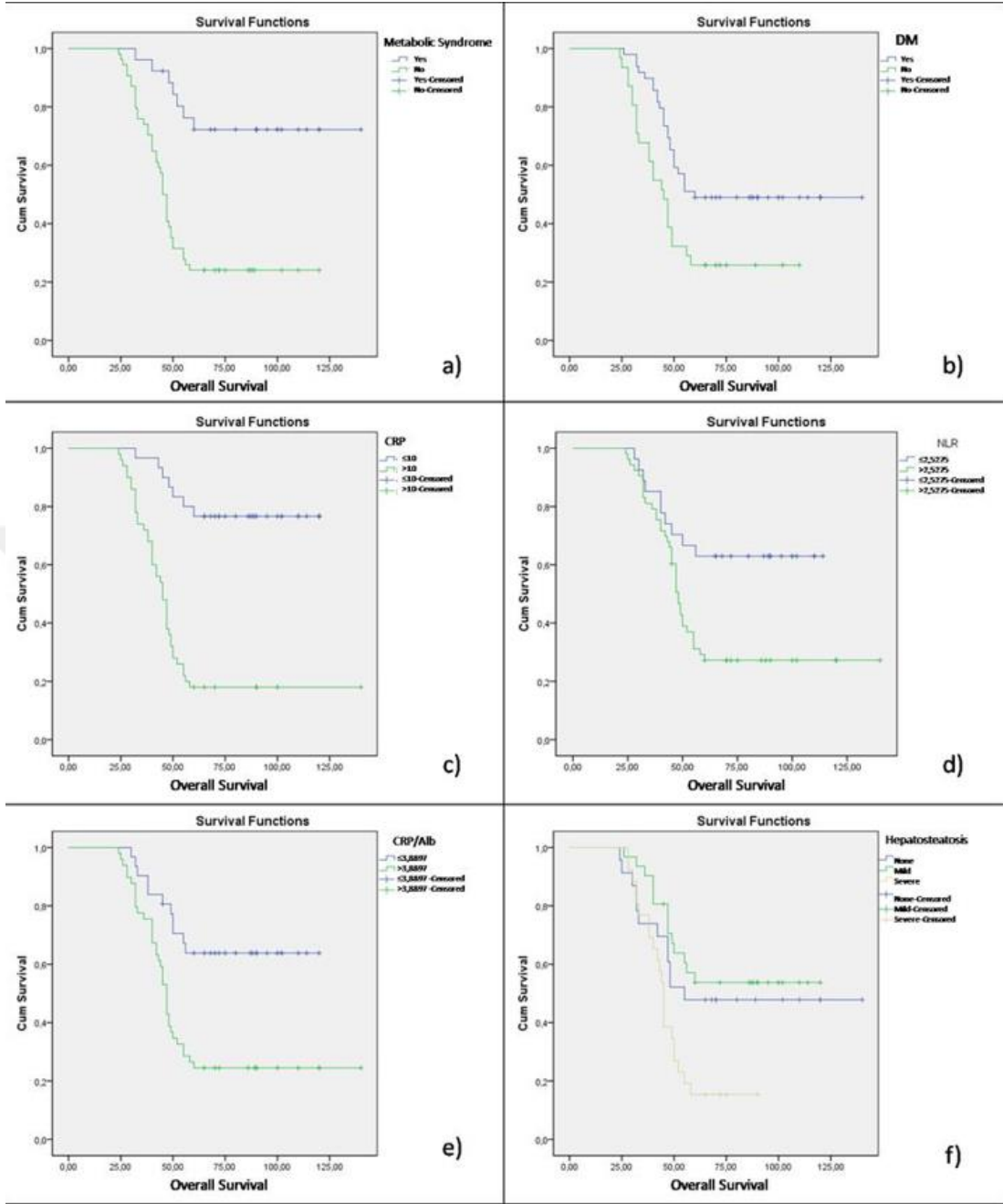
		Adenoma	CRC	p value
Sex	Male	44(%48)	46(%52)	0.620
	Female	27(%44)	34(%56)	
Age		63.97 (±12.75)	65.31 (±13.09)	0.413 <sup>a</sup>
Body Mass Index>30		9 (%12.67)	21 (%26.25)	0.042 <sup>c*</sup>
Waist Circumference		80.85 (±12.56)	81.96 (±10.41)	0.403 <sup>a</sup>
Comorbidity	Diabetes mellitus	31(%43.66)	49(%61.25)	0.035 <sup>c*</sup>
	Hypertension	43 (%60)	66 (%82)	0.002 <sup>c*</sup>
	Metabolic Syndrome	17(%23.9)	32(%40)	0.026 <sup>c*</sup>
	Mild-Moderate Hepatosteatosi	28 (%39)	32 (%40)	0.046
	Severe Hepatosteatosi	4 (%5)	15 (%18)	0.018 <sup>c*</sup>
Laboratory	AST	26.21 (±16.77)	41.45 (±51.49)	0.192 <sup>a</sup>
	ALT	24.22 (±16.13)	26.88 (±28.16)	0.661 <sup>a</sup>
	ALP	78.34 (±33.39)	119.45 (±136.79)	0.034 <sup>a*</sup>
	GGT	43.27 (±34.50)	52.60 (±70.43)	0.823 <sup>a</sup>
	Alb	3.99 (±0.72)	3.64 (±0.82)	0.005 <sup>a*</sup>
	INR	1.19 (±0.45)	1.21 (±0.61)	0.626
	Total Cholesterol	187.55 (±52.49)	190.35 (±50.47)	0.739
	LDL	99.68 (±34.01)	99.61 (±37.58)	0.826
	HDL	45.08 (±16.10)	47.98 (±24.52)	0.596
	Triglyceride	91.09(±100.06)	116.61(±104.03)	0.000 <sup>a*</sup>
	CRP	17.04 (±27.15)	41.04 (±69.55)	0.014 <sup>a*</sup>
	CRP/Alb	5.19 (±10.5)	14.06 (±29.51)	0.006 <sup>a*</sup>
	25-OH-D Vit	23.20(±10.87)	18.31(±7.15)	0.011 <sup>a*</sup>
	Total Bilirubin	0.75 (±0.65)	1.43 (±3.33)	0.649 <sup>a</sup>
	WBC	8.39 (±3.98)	9.42 (±5.90)	0.550 <sup>a</sup>
	Hb	12.32 (±2.05)	11.76 (±2.00)	0.091 <sup>b</sup>
	PLT	236.72 (±111.93)	247.91 (±99.46)	0.252 <sup>a</sup>
	NLR	2.48 (±1.76)	4.53 (±5.517)	0.002 <sup>a*</sup>
	HOMA_IR	4.16(±2.74)	5.26(±2.66)	0.004 <sup>a*</sup>
	Fasting Blood Glucose	129.55(±20.91)	145.30(±41.18)	0.006 <sup>a*</sup>
Fasting Insülin Level	12.11(±7.71)	19.20(±9.82)	0.048 <sup>a*</sup>	
HbA1C	5.80(±0.66)	6.19(±0.76)	0.000 <sup>a*</sup>	
Creatine	1.00 (±0.54)	1.06 (±0.99)	0.377	
<sup>a</sup> Mann-Whitney U test, <sup>b</sup> two-sample unpaired t-test, <sup>c</sup> Chi-square test, *p<0.05				

**Tablo 24:** Genel sağkalım ile tek değişkenli log-rank analizi

Variable		n	Median Survival, months (95% CI)	p
Gender	Women	34	49 (43-54)	0.652
	Men	46	50 (38-61)	
Metabolic Syndrome	No	32	60 (49-60)	0,032*
	Yes	48	47 (40 – 55)	
Hepatosteatozis	No	15	75 (68-89)	0.000*
	Mild-moderate	32	56(41-70)	
	Severe	33	45(42-47)	
Hypertension	No	12	87(70-90)	0.000*
	Yes	66	45(42-47)	
Diabetes	No	31	75 (70-90)	0.031*
	Yes	49	48 (44-51)	
Triglyceride	<=159	35	72 (70-88)	0.000*
	>159	45	47 (44-49)	
TNM Stage	Stage 1-2	36	71 (70-90)	0.001*
	Stage 3	19	50 (38-61)	
	Stage 4	25	45 (34-55)	
Tumor site	Right	54	50 (45-54)	0.744
	Left	18	58 (33-58)	
	Rectum	8	47 (40-53)	
CRP	<=10	34	75 (70-89)	0.005*
	>10	46	47 (43-50)	
CRP/Albumin	<=3,89	43	80 (70-89)	0.015*
	>3,89	46	47 (43-50)	
NLR	<=2,52	27	80 (70-95)	0.039*
	>2.52	53	48 (44-51)	
Cigaret	No	34	52(44-59)	0.558
	Yes	46	48 (41-54)	

**Tablo 25:** Genel sağkalım ile çok değişkenli cox tehlike analizi

<b>Variable</b>		<b>Hazard Ratio (95% CI)</b>	<b>P</b>
Metabolic Syndrome	No vs. Yes	1.45 (0.7-2.9)	0.303
Hepatosteatozis	No vs. Mild-moderate	3.42 (0.7-15)	0.10
	No vs. Severe	7.51 (1.3-25)	0.08*
Hypertension	No vs. Yes	2.17 (1.1-4.4))	0.018*
Diabetes Mellitus	No vs. Yes	1.45 (0.7-2.9)	0,306
TNM /Stage	Stage 1-2 vs. Stage 3	1.19 (0.5-2.3)	0.038*
	Stage 1-2 vs. Stage 4	2.24 (1.1-4.5)	0.022*
CRP	<=10 vs. >10	1.26 (0.6-2.5)	0,523
NLR	<=2.52 vs. >2.52	0.31 (0.7-2.9)	0,315
CRP/ALB	<=3.89 vs. >3.89	1,13 ( 0.4-2.2)	0,733
Triglyceride	<=159 vs. >159	2.53 (1.2-5.5)	0.010*



Şekil 7: Genel sağkalım analiz grafiği

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, adenom grubuna göre adenokarsinom grubunda açlık kan şekeri, açlık insülin seviyesi, insülin direnci, HbA1c düzeyleri, obezite ve/veya DM tanısı alan hastaların oranlarının önemli ölçüde daha yüksek olduğunu bulduk. Ayrıca çalışma kohortumuzda diabetes mellitus varlığı ile kanser hastalarının sağkalımları arasında negatif korelasyon tespit ettik. Bulgularımız, KRK hastalarında diyabet varlığının hastalık prognozunun kötüleşerek yaşam süresini kısalttığını gösteren güncel literatüre paraleldir.(3,13) Obezite arasındaki potansiyel etkileşim mekanizmaları, DM ve kolorektal karsinogenez, insülin direnci, hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I ilişkili kolon epitel proliferasyon ile gelişen enflamatuvar yolun belirgin aktivasyonunu içerir. (14,15) Ayrıca, hiperglisemi kronik oksidatif stres, insülin, adiponektin gibi çeşitli araçlar tarafından kolon epitel apoptozun inhibisyonu, leptin direnci, interlökin-6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), KRK patogenezinde önemli rol oynadığına inanılan önemli arabuluculardır. (16,19)

Ayrıca adenokarsinom grubunda hipertansiyon ve metabolik sendrom prevalansının adenom grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Destekleyici bir şekilde, 13 prospektif çalışmanın meta-analizinde, hipertansif bireylerin KRK için %11 daha yüksek riske sahip olduğu tahmin edilmiştir. (20) Esposito ve ark. hem kohort hem de vaka kontrol çalışmalarını kullanarak, hipertansiyon nedeniyle kolorektal kanser riskinde %9'luk bir artış bulan başka bir meta analiz yayınladı.(21) MetS belirteçlerini (obezite, abdominal yağ dokusu birikimi ve fiziksel hareketsizlik), bu sendromun klinik sonuçlarını (tip 2 DM ve hipertansiyon) araştıran çalışmalardan MetS'nin kolon kanseri için bağımsız bir risk faktörü olduğunu destekleyen veriler elde edilmiştir. Metabolik sendrom tanımının plazma bileşenleri (hipertrigliseridemi, hiperglisemi ve düşük HDL kolesterol) ve metabolik sendromun altında yatan hiperinsülinemi ile kolorektal tümöröenez arasındaki bu ilişki, bizim verilerimizle tamamen aynı olan sol kolon neoplazmalarından ziyade sağ kolon neoplazmalarında çarpıcı biçimde daha fazla fark edildi. (23,24) Kim et al. MetS'nin sağ kolon adenomlarını (OR = 1.50, %95 GA = 1.22–1.85), sol kolon adenomlarını (OR = 1.36, %95 GA = 1.05 1.76) ve çoklu anatomik konumlardaki adenomları (OR

= 1.59, %95) etkilediğini buldu. CI = 1.19–2.12), ancak Bowers ve arkadaşlarının çalışmasında olduğu gibi rektum ile ilişkili değildi.(7,23) Morita ve arkadaşları MetS'nin sağ kolon adenomu ve büyük adenom (>5 mm çapında) riskini artırdığını bildirmiştir.(25) Çalışmamızda metabolik sendromun distal kolon neoplazisinden ziyade proksimal üzerindeki etkisini de fark ettik. Bu ilişkinin nedeni açık değildir, ancak bir sıçan modelinde Steinbach ve arkadaşları, yüksek kalorili diyet alımının distal konum dışında tüm kolonda anormal kript odaklarının çoğalmasını arttırdığını gösterdi. (26) Tüm sendromun taşıdığı risk, bileşenlerinin taşıdığı risklerin toplamından fazla değildir. (21) Böylece MetS ile kolorektal kanser arasındaki ilişkiden abdominal obezite ve anormal glukoz metabolizmasının sorumlu olduğu ve MetS'in bunların ötesinde artmış bir risk oluşturmadığı da açıkça ortaya konmuştur. (10,27) Ayrıca adenokarsinom grubunda adenom grubuna göre serum trigliserit düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemledik. Plazmatrigliseritler ve CRC riski arasındaki ilişkiye ilişkin veriler çelişkilidir. Literatürde hipertrigliserideminin hem kolorektal adenom (28,29) hem de kanser riskini artırdığını gösteren büyük ölçekli çalışmalar bulunmaktadır. (30,31) Ancak diğer çalışmalar plazma trigliserit düzeyleri ile KKK riski arasında bir ilişki gösterememiştir. (32 , 33) MetS'nin bir bileşeni olan trigliserit seviyesinin, dolaşım yoluyla çeşitli organlara salındıktan sonra iletilen serbest yağ asitlerini (FFA) artırarak kanser riskini artırdığı vurgulanıyor. FFA oksidasyonundan kaynaklanan oksidatif stresin KKK riskini artırdığı düşünülmüştür (34). Ayrıca KKK grubunda adenom grubuna göre devam eden sistemik inflamasyonun göstergesi olan serum CRP seviyeleri, daha yüksek NLO ve daha düşük albümin seviyeleri saptadık. Benzer şekilde, Kigawa ve ark. yüksek plazma CRP düzeylerinin daha yüksek kolonik adenom prevalansı ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir (OR 1.30; P = 0.031). Yazarlar ayrıca alt grup analizlerine göre adenomların boyutu ( $\geq 5$  mm) ve sayısı ( $\geq 2$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğunu fark ettiler. (35) Dahası; toplam 15 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde; tedaviden önce serum CRP düzeyinin albümine oranının yüksek olması, genel sağkalımın kötü olmasıyla ilişkilendirildi.( 36) Ancak bu farkın sadece kolon kanserli hastalarda saptandığı, rektum kanseri olanlarda olmadığı belirtildi. (37) Bu çalışmada MetS'nin sağ kolon neoplazmaları ile ilişkisi, inflamasyon derecesinin sol kolon ve/veya rektumdan ziyade sağ kolonda daha yüksek

olabileceğini düşündürmektedir. NLO, sistemik düşük dereceli inflamasyonun iyi bir belirteci olarak öne sürülmüştür ve NLO, kolorektal neoplastik hastalıkta kötü prognostik gösterge olarak rapor edilmiştir (38). Bu çalışmada ayrıca CRP, CRP/alb oranı ve NLO'nin KRK'de adenom grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ve KRK hastalarının sağkalımı ile negatif korelasyon gösterdiğini not ettik.

D vitamini, ayrıca anti-enflamatuar bir etkiye sahip olduğu kanıtlanmıştır ve eksikliğinin kolorektal mukozada kolon epitelinin farklılaşması ve anjiogenez inhibisyonu ile kolon kanseri riskini artırdığı gösterilmiştir. (39) Çalışmamızda KRK grubunda serum 25-OH- vitamin D seviyelerinin adenom grubuna göre önemli bir eksikliğini tespit ettik. Literatürde çeşitli meta-analizlerde serum 25-OH- vitamin D seviyeleri ve kolorektal kanser arasında anlamlı bir ters ilişki gözlenmiştir (40,41).

Şiddetli karaciğer steatozu kolorektal neoplazi riskinin artması ve tekrarlaması ile ilişkilendirilmiştir. (42) Bu çalışmada, şiddetli hepatosteatoz oranı KRK grubunda adenom grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca, şiddetli steatozlu hastalarda hafif ve orta derecede steatozlu hastalara göre uzak metastaz oranı anlamlı olarak daha yüksek ve genel sağkalım daha düşüktü. İnsülin direncinden kaynaklanan NAFLD' nin KRK riski ile pozitif korelasyon gösterdiği, daha önce NAFLD' li hastaların NAFLD' siz KRK hastalarına göre daha kötü prognoza sahip olduğu literatürde olduğu gibi çalışmamızda da gösterilmiştir (43).

Toplum temelli çalışmalarda, 50 yaşın üzerinde olmanın kolon adenom ve adenokarsinom için önemli bir risk oluşturduğu görülmüştür (44,45). Bu çalışmada, Adenom grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte, KRK'lilerde yaş ortalamasının daha yüksek olduğuna dikkat çekmektedir. Tüm grup göz önüne alındığında, kolon neoplazmlı hastaların % 80'i 50 yaşın üzerindedir. Ayrıca cinsiyetin KRK gelişimi riski üzerindeki etkisini de titizlikle inceledik. Erkek hasta sayısının hem adenom hem de KRK gruplarında daha yüksek olduğunu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirterek ifade ettik. Erkek cinsiyetin ileri kolorektal neoplazm için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (44,46). Çok merkezli bir çalışmada, metabolik sendromun tüm bileşenlerindeki kadınlara kıyasla erkeklerde kolorektal kanser riskinin arttığı bulunmuştur (47). Bu durumun olası nedeni, kadınlarda östrojen ve progesteronun koruyucu etkileri ve postmenopozal hormon replasman tedavisi ile ilişkilendirilmiştir.

## 6. SONUÇ

Sonuç olarak, kolorektal adenoma kıyasla KRK'nın MetS ve NAFLD ile daha güçlü ilişkisini gösterdik. Şiddetli hepatosteatoz, hipertansiyon, hipertrigliseridemi ve ileri TNM evresini, KRK sağkalımı için bağımsız risk faktörleri olarak belirledik. Mevcut literatürle uyumlu olarak, MetS'li KRK hastalarımız sağ kolonda sol kolon ve/veya rektumdan daha fazla tümöre sahiptir. Çalışma kohortumuzda ayrıca serum CRP düzeyleri, NLO ve serum CRP/serum albümin oranının KRK hastalarında adenom vakalarına göre anlamlı derecede yüksek olduğunu bulduk. Bununla birlikte, kolorektal adenom ve kanser oluşumunda insülin direnci, şiddetli karaciğer yağlanması, hipertrigliseridemi ve serum inflamatuvar belirteçlerinin etkileri hakkında daha net sonuçlara varmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın birkaç sınırlaması vardır. Diyet ve sigara gibi hastaların kolon neoplazisi riski ile ilişkili olabilecek diğer olası kafa karıştırıcı faktörler dikkate alınmamıştır. Bir diğer önemli sınırlama kolorektal adenom ve karsinomlu her iki hasta grubunun nispeten küçük örneklem büyüklüğü olabilir.

## 7. KAYNAKÇA

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015;65(2):87-108. doi: 10.3322/CAAC.21262
2. Lin XL, You FM, Liu H, Fang Y, Jin SG, Wang QL. Site-specific risk of colorectal neoplasms in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0245921
3. Zhu B, Wu X, Wu B, Pei D, Zhang L, Wei L. The relationship between diabetes and colorectal cancer prognosis: A meta-analysis based on the cohort studies. *PLoS One.* 2017;12(4). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0176068
4. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.*2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
5. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1229(1):45-52. doi:10.1111/J.1749-6632.2011.06096.X
6. Jinjuvadia R, Lohia P, Jinjuvadia C, Montoya S, Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm: systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47(1):33-44. doi:10.1097/MCG.0B013E3182688C15
7. Bowers K, Albanes D, Limburg P, et al. A prospective study of anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers. *Am J Epidemiol.* 2006;164(7):652-664. doi:10.1093/AJE/KWJ253

8. Stocks T, Lukanova A, Bjørge T, et al. Metabolic factors and the risk of colorectal cancer in 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Cancer*. 2011;117(11):2398-2407. doi:10.1002/CNCR.25772
9. Tsilidis KK, Brancati FL, Pollak MN, et al. Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort. *Cancer Causes Control*. 2010;21(1):1-10. doi:10.1007/S10552-009-9428-6
10. Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Metabolic Syndrome and Risks of Colon and Rectal Cancer: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study. *Cancer Prev Res*. 2011;4(11):1873-1883. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-11-0218
11. Ferraioli G, Monteiro LBS. Ultrasound-based techniques for the diagnosis of liver steatosis. *World J Gastroenterol*. 2019;25(40):6053. doi:10.3748/WJG.V25.I40.6053
12. Brown GT, Kleiner DE. Histopathology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Metabolism*. 2016;65(8):1080. doi:10.1016/J.METABOL.2015.11.008
13. Becker DJ, Iyengar AD, Puneekar SR, et al. Diabetes mellitus and colorectal carcinoma outcomes: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(11):1989-1999. doi:10.1007/S00384-020-03666-Z
14. Wu L, Yu C, Jiang H, et al. Diabetes mellitus and the occurrence of colorectal cancer: an updated meta-analysis of cohort studies. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(5):419-427. doi:10.1089/DIA.2012.0263
15. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):6026. doi:10.3748/WJG.V21.I19.6026
16. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0053916
17. Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Obesity and colorectal cancer. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013;5(1):61-77. doi:10.2741/E596

18. Dong Y, Zhou J, Zhu Y, et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep.* 2017;37(6). doi:10.1042/BSR20170945
19. Joshi RK, Lee SA. Obesity related adipokines and colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(1):397-405. doi:10.7314/APJCP.2014.15.1.397
20. Seretis A, Cividini S, Markozannes G, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2019;9(1). doi:10.1038/S41598-019-45014-4
21. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine.* 2013;44(3):634-647. doi:10.1007/S12020-013-9939-5
22. Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer.* 2006;107(1):28-36. doi:10.1002/CNCR.21950
23. Kim BC, Shin A, Hong CW, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control.* 2012;23(5):727-735. doi:10.1007/S10552-012-9942-9
24. Chiu HM, Lin JT, Shun CT, et al. Association of metabolic syndrome with proximal and synchronous colorectal neoplasm. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(2):221-229. doi:10.1016/J.CGH.2006.06.022
25. Morita T, Tabata S, Mineshita M. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 6(4):485-489.
26. G Steinbach , S P Kumar, B S Reddy, M Lipkin PRH. Effects of caloric restriction and dietary fat on epithelial cell proliferation in rat colon. *Cancer Res.* 53(12):2745-2749.
27. Shen X, Wang Y, Zhao R, et al. Metabolic syndrome and the risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2021;36(10):2215-2225. doi:10.1007/S00384-021-03974-Y

28. Coppola JA, Shrubsole MJ, Cai Q, et al. Plasma lipid levels and colorectal adenoma risk. *Cancer Causes Control*. 2015;26(4):635-643. doi:10.1007/S10552-015-0555-Y
29. Passarelli MN, Newcomb PA. Blood Lipid Concentrations and Colorectal Adenomas: A Systematic Review and Meta-Analysis of Colonoscopy Studies in Asia, 2000-2014. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):691-700. doi:10.1093/AJE/KWV294
30. Fang Z, He M, Song M. Serum lipid profiles and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021;124(3):663-670. doi:10.1038/S41416-020-01143-6
31. Yao X, Tian Z. Dyslipidemia and colorectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Causes Control*. 2015;26(2):257-268. doi:10.1007/S10552-014-0507-Y
32. Van Duijnhoven FJB, Bueno-De-Mesquita HB, Calligaro M, et al. Blood lipid and lipoprotein concentrations and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Gut*. 2011;60(8):1094-1102. doi:10.1136/GUT.2010.225011
33. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, et al. Colorectal cancer risk and dyslipidemia: a case-cohort study nested in an Italian multicentre cohort. *Cancer Epidemiol*. 2014;38(2):144-151. doi:10.1016/J.CANEP.2014.02.002
34. Pakiet A, Kobiela J, Stepnowski P, Sledzinski T, Mika A. Changes in lipids composition and metabolism in colorectal cancer: a review. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1). doi:10.1186/S12944-019-0977-8
35. Kigawa N, Budhathoki S, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S. Association of plasma C-reactive protein level with the prevalence of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. *Sci Rep*. 2017;7(1). doi:10.1038/S41598-017-04780-9
36. Liao CK, Yu YL, Lin YC, et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021;19(1). doi:10.1186/S12957-021-02253-Y

37. Zhou B, Shu B, Yang J, Liu J, Xi T, Xing Y. C-reactive protein, interleukin-6 and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2014;25(10):1397-1405. doi:10.1007/S10552-014-0445-8
38. Li MX, Liu XM, Zhang XF, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2014;134(10):2403-2413. doi:10.1002/IJC.28536
39. Kang W, Lee S, Jeon E, Yun Y-R, Kim K-H, Jang J-H. Emerging role of vitamin D in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2011;3(8):123. doi:10.4251/WJGO.V3.I8.123
40. Zhang L, Zou H, Zhao Y, et al. Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9(12). doi:10.1136/BMJOPEN-2019-030513
41. Wu G, Xue M, Zhao Y, et al. Low circulating 25-hydroxyvitamin D level is associated with increased colorectal cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(7). doi:10.1042/BSR20201008
42. Chen J, Bian D, Zang S, et al. The association between nonalcoholic fatty liver disease and risk of colorectal adenoma and cancer incident and recurrence: a meta-analysis of observational studies. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13(4):385-395. doi:10.1080/17474124.2019.1580143
43. Wu K, Zhai MZ, Weltzien EK, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer survival. *Cancer Causes Control*. 2019;30(2):165-168. doi:10.1007/S10552-018-1095-Z
44. Chung KH, Park MJ, Jin EH, et al. Risk Factors for High-Risk Adenoma on the First Lifetime Colonoscopy Using Decision Tree Method: A Cross-Sectional Study in 6,047 Asymptomatic Koreans. *Front Med*. 2021;8:719768. doi:10.3389/FMED.2021.719768
45. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, et al. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019;171(9):643-654. doi:10.7326/M19-0642

46. Tao S, Hoffmeister M, Brenner H. Development and validation of a scoring system to identify individuals at high risk for advanced colorectal neoplasms who should undergo colonoscopy screening. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(3):478-485. doi:10.1016/J.CGH.2013.08.042
47. Pelucchi C, Negri E, Talamini R, et al. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1866-1872. doi:10.1016/J.EJCA.2010.03.010
48. Nirupama Ramkumar , Donald E Kohan ‘‘ The (pro)renin receptor: an emerging player in hypertension and metabolic syndrome ‘‘ *Kidney Int* 2019 May;95(5):1041-1052.
49. Sridevi Devaraj , David Siegel, Ishwarlal Jialal et al ‘‘Statin therapy in metabolic syndrome and hypertension post-JUPITER: what is the value of CRP?’’ *Curr Atheroscler Rep*2011 Feb;13(1):31-42.
50. Boxuan Liang , Yizhou Zhong , Kengkeng Chen , et al ‘‘Serum plasminogen as a potential biomarker for the effects of low-dose benzene exposure ‘‘*Toxicology*2018 Dec 1;410:59-64.
51. R S Legro 1, A R Kunselman, W C Dodson, et al ‘‘Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women’’, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, c. 84, sayı 1, ss. 165–169, Oca. 1999,
52. Naresh Agarwal , Barjesh Chander Sharma ,‘‘Insulin resistance and clinical aspects of non-alcoholic steatohepatitis (NASH)’’, *Hepatol. Res.*, c. 33, sayı 2, ss. 92–96, Eki. 2005,
53. Scott M Grundy, James I Cleeman, Stephen R Daniels, et al ‘‘Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome’’, *Circulation*, c. 112, sayı 17, ss. 2735–2752, Eki. 2005,
54. P R Shepherd , B B Kahn ‘‘Glucose transporters and insulin action--implications for insulin resistance and diabetes mellitus’’, *N. Engl. J. Med.*, c. 341, sayı 4, ss. 248–257, Tem. 1999,
55. Sarit Polsky , Samuel L Ellis, ‘‘Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus’’*Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2015 Aug;22(4):277-82.


56. Eri Amano , Shogo Funakoshi , Kumiko Yoshimura , et al “Fasting plasma mannose levels are associated with insulin sensitivity independent of BMI in Japanese individuals with diabetes” *Diabetol Metab Syndr*2018 Dec 4;10:88.
57. Tara M Wallace , Jonathan C Levy, David R Matthews et al “Use and abuse of HOMA modeling” *Diabetes Care* 2004 Jun;27(6):1487-95.
58. L J Davison ‘ ‘ Diabetes mellitus and pancreatitis--cause or effect? ‘ ‘*J Small Anim Pract*2015 Jan;56(1):50-9.
59. G Boden , “Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes”, *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, c. 111, sayı 3, ss. 121–124, May. 2003,
60. Max C Petersen , Gerald I Shulman, “Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance”, *Physiol Rev* 2018 Oct 1;98(4):2133-2223.
61. P Zimmet , K G Alberti, J Shaw “Global and societal implications of the diabetes epidemic” *Nature*2001 Dec 13;414(6865):782-7.
62. James B Meigs , Peter W F Wilson, Caroline S Fox et al “Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease”, *J. Clin.Endocrinol.Metab.*,c.91,sayı8,ss.2906–2912, 2006,
63. Umut Mousa , Cuneyd Anil , Canan Cicek Demir et al “Thyroid Nodules Are More Prevalent in Subjects with Colon Polyps, Independent of Insulin Resistance”, *Med. Princ. Pract.*, c. 28, sayı 5, ss. 418–424, Eyl. 2019,
64. Edward Giovannucci, “Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review”, *Am. J. Clin. Nutr.*, c. 86, sayı 3, Eyl. 2007,
65. E Giovannucci , G A Colditz, M J Stampfer, et al “Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States)”, *Cancer Causes Control*, c. 7, sayı 2, ss. 253–263, 1996,
66. C R Kahn , M F White “The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action” *J Clin Invest* 1988 Oct;82(4):1151-6.
67. Andrew G Renehan , Margaret Tyson, Matthias Egger et al , “Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies”, *Lancet*2008 Feb 16;371(9612):569-78.

68. Eugenia E Calle, Carmen Rodriguez, Kimberly Walker-Thurmond et al “Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults”, *N. Engl. J. Med.*, c. 348, sayı 17, ss. 1625–1638, Nis. 2003,
69. R E Schoen , C M Tangen, L H Kuller, et al “Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer”, *J. Natl. Cancer Inst.*, c. 91, sayı 13, ss. 1147–1154, Tem. 1999,
70. S. H. Saydah, E. A. Platz, N. Rifai, et al “Association of Markers of Insulin and Glucose Control with Subsequent Colorectal Cancer Risk 1” *J Natl Cancer Inst* 1999 Jul 7;91(13):1147-54.
71. Takeshi Sato, Hiroaki Takeda, Yu Sasaki, et al “Increased homeostasis model assessment-insulin resistance is a risk factor for colorectal adenoma in Japanese males”, *Tohoku J Exp Med* 2011 Apr;223(4):297-303.
72. Shuichiro Yamamoto , Toru Nakagawa, Yumi Matsushita et al “Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia”, *Diabetes Care*, c. 33, sayı 1, ss. 184–189, Oca. 2010,
73. Elife Erarslan , Yusuf Coşkun , Cansel Türkay , et al “IGF-I levels and visceral fat accumulation in colonic neoplasia”, *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.*, c. 38, sayı 1, ss. 99–105, Şub. 2014,
74. A. Grimberg ve P. Cohen, “Role of Insulin-Like Growth Factors and Their Binding Proteins in Growth Control and Carcinogenesis”, *J Cell Physiol* 2000 Apr;183(1):1-9.
75. M. Pollak, “Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia”, *Nat. Rev. Cancer* 2008 812, c. 8, sayı 12, ss. 915–928, Ara. 2008,
76. Takeshi Sato , Hiroaki Takeda, Yu Sasaki, et al “Increased homeostasis model assessment-insulin resistance is a risk factor for colorectal adenoma in Japanese males”, *Tohoku J. Exp. Med.*, c. 223, sayı 4, ss. 297–303, 2011,
77. Konstantinos K Tsilidis , Frederick L Brancati, Michael N Pollak, et al “Metabolic syndrome components and colorectal adenoma in the CLUE II cohort “ *Cancer Causes Control* 2010 Jan;21(1):1-10.
78. G. Youb Noh, D.-Y. Hwang, Y. Hee Choi, et al “Effect of Diabetes Mellitus on Outcomes of Colorectal Cancer”, *J Korean Soc Coloproctol*, c. 2010, sayı 6, ss. 424–428, 2010,

79. Masafumi Tabuchi , Joji Kitayama, Hirokazu Nagawa “Hypertriglyceridemia is positively correlated with the development of colorectal tubular adenoma in Japanese men”, *World J. Gastroenterol.*, c. 12, sayı 8, ss. 1261–1264, Şub. 2006,
80. Jinjuvadia R., Lohia P., Jinjuvadia C., et al. The association between metabolic syndrome and colorectal neoplasm systemic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol.* 2013;47:33–44.
81. Ding W.J., Fan J.G., Qin J.J. Association between nonalcoholic fatty liver disease and colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:322–333.
82. Nano Kigawa, Sanjeev Budhathoki, Taiki Yamaji, et al. Association of plasma C-reactive protein level with the prevalence of colorectal adenoma: the Colorectal Adenoma Study in Tokyo. *Sci Rep.* 2017; 7: 4456.
83. Chun-Kai Liao, Yen-Lin Yu, Yueh-Chen Lin et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2021; 19: 139.
84. Lee JE, Li H, Chan AT, et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians’ Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(5):735–743.

## 8. EKLER

### Ek 1: Etik Kurul Onayı

 **T.C.**  
**ZONGULDAK BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 18/11/2020  
TOPLANTI NO : 2020/22

**KARARLAR :**

23- Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığı'nın "Kolorektal Adenom ve Kanserli Olgularda Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci Varlığının Araştırılması" konulu çalışmasının Etik Kurul İlkelerine uygun olduğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

**ASLI GÜBİDİR**

Prof. Dr. Günür ÖZRAKİŞ DENGİZ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı