



**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

**GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSERLERDE SERUM HEPATİT B  
X-ETKİLEŞİMLİ PROTEİN (HBXIP) DÜZEYLERİNİN  
TANISAL DEĞERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Faruk YAZICI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**





**T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ  
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**KOLOREKTAL KANSERLERDE SERUM HEPATİT B  
X-ETKİLEŞİMLİ PROTEİN (HBXIP) DÜZEYLERİNİN  
TANISAL DEĞERİNİN İNCELENMESİ**

**Dr. Faruk YAZICI**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serhat TOKGÖZ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA/2022**

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, tecrübesi, hoşgörülerini ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişimime çok değerli katkıları bulunan, İdari ve Eğitim Sorumlumuz sayın Prof. Dr. Melih Akıncı'ya, değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Oğuz HASDEMİR'e, Prof. Dr. Duray ŞEKER'e, Prof. Dr. Metin AYDIN'a, Prof. Dr. İsmail Oskay KAYA'ya, Prof. Dr. Hülagü KARGICI'ya,

Asistanlığım boyunca cerrahi deneyim ve bilgilerinden yararlanma fırsatı bulduğum ve aynı zamanda tez danışmanım olarak, tezimin her safhasında bana her türlü desteği ve imkânı sağlayan, yardımlarını esirgemeyen, Doç. Dr. Serhat TOKGÖZ abime;

Genel Cerrahi kliniğine ve ameliyathaneye ilk girdiğim günden itibaren cerrahinin inceliklerini bana öğreten, hekimliği ve cerrahiye bana sevdiren Doç. Dr. Hakan GÜZEL'e, Doç. Dr. Alper Bilal ÖZKARDEŞ'e, Doç. Dr. Gaye Ebru ŞEKER'e, Doç. Dr. Gülay ÖZGEHAN'a, Op. Dr. Şener BALAS'a, Op. Dr. Engin ÖLÇÜCÜOĞLU'na, Op. Dr. Cem AZILI'ya, Doç. Dr. Sanem ÇİMEN'e, Op. Dr. Yusuf ÖZER'e, Op. Dr. Harun KARABACAK'a, Op. Dr. Ahmet SEKİ'ye, Op. Dr. Turgay SAYIN'a, Op. Dr. İsmail Burak İREM'e;

Genel cerrahi asistanı olmanın zorluğunu ve öğrenmenin zevkini birlikte yaşadığım eş kıdemlilerim Merve Nergis FİDAN'a ve Hikmat ZEYNALOV'a; cerrahi gelişimime katkı sağlayan, abi/abla- kardeş ilişkisi ile beni kollayan ve bildiklerini bana aktaran kıdemlilerime; her birini kardeşim gibi görüp sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma. Uyum içinde çalıştığımız tüm klinik ve ameliyathane hemşirelerine, personellerine;

Beni bu günlere getiren fedakâr anne ve babama,

İhtisasımın zorlukları ile mücadele ederken her an yanımda olan, sevgisi, bitmek bilmeyen sabrı ve özverisi ile beni hep destekleyen, yol arkadaşım, huzur kaynağım, eşim Sunay ERCAN YAZICI'ya; göz bebeklerimiz oğlum Ömer Yekta ve kızım Nevra'ya; sonsuz şükranlarımı sunarım.

***Dr. Faruk YAZICI***

***Ankara, 2022***

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. KOLON EMBRİYOLOJİSİ.....	3
2.2. KOLON HİSTOLOJİSİ.....	3
2.3. KOLON ANATOMİSİ.....	4
2.4. KOLON VASKÜLER SİSTEMİ.....	6
2.5. KOLON İNNERVASYONU.....	10
<b>3. KOLOREKTAL KANSER.....</b>	<b>11</b>
3.1. EPİDEMİYOLOJİ.....	11
3.2. ETYOLOJİ.....	12
3.3. RİSK FAKTÖRLERİ.....	12
3.3.1. Genetik Faktörler.....	13
3.3.2. Aile Öyküsü.....	14
3.3.3. Yaş.....	14
3.3.4. Özgeçmiş.....	14
3.3.5. Irk ve Cinsiyet.....	14
3.3.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı.....	14

3.4. PATOGENEZ.....	15
3.5. TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ.....	18
3.6. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	19
3.7. EVRELEME.....	21
3.8. EVREYE GÖRE TEDAVİ.....	25
3.9. HEPATİT B-X ETKİLEŞİMLİ PROTEİN.....	26
<b>4. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>31</b>
<b>5. BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>6. TARTIŞMA.....</b>	<b>44</b>
<b>7. SONUÇLAR.....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>49</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>55</b>
Ek-1 Etik Kurul Onayı.....	55
Ek Not.....	56
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>57</b>

## KISALTMALAR

<b>AJCC</b>	: Amerikan Ortak Kanser Komitesi
<b>CEA</b>	: Karsiyoembriyojenik Antijen
<b>FAP</b>	: Familyal Adenomatöz Polipozis
<b>GGK</b>	: Gaitada Gizli Kan
<b>HCC</b>	: Hepatoselüler Kanser
<b>HNPCC</b>	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
<b>HBx</b>	: Hepatit B x Protein
<b>HBXIP</b>	: Hepatit B X-Etkileşimli Protein
<b>İMA</b>	: İnferior Mezenterik Arter
<b>KRK</b>	: Kolorektal Kanser
<b>KT</b>	: Kemoterapi
<b>MMR</b>	: Mismatch Repair Genler
<b>MSI</b>	: Mikrosatellit İnstabilite
<b>NCC</b>	: National Cancer İnstitue
<b>PPAR<math>\delta</math></b>	: Peroksizom Proliferatör ile Aktive Edilen Reseptör Delta
<b>RT</b>	: Radyoterapi
<b>SMA</b>	: Süperior Mezenterik Arter

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> National Cancer İnstitue 5 yıllık sağ kalım oranları.....	12
<b>Tablo 2.</b> KRK yerleşim yerlerine göre başvuru semptomları.....	20
<b>Tablo 3.</b> AJCC 8. Edisyona göre TNM Evrelendirmesi.....	23
<b>Tablo 4.</b> Kolorektal Kanser Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	36
<b>Tablo 5.</b> Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Uygulanan Ameliyat Tipi Sıklığı..	37
<b>Tablo 6.</b> Serum HBXIP Düzeyinin KRK için Tanısal Gücünün Değerlendirildiği ROC Analizi.....	38
<b>Tablo 7.</b> HBXIP'in Tanısal Gücü ile İlgili Parametreler.....	39
<b>Tablo 8.</b> Hastaların Klinik Özellikleri ile HBXIP Düzeyinin Karşılaştırılması –1.....	40
<b>Tablo 9.</b> Hastaların Klinik Özellikleri ile HBXIP Düzeyinin Karşılaştırılması – 2.....	41
<b>Tablo 10.</b> Hastaların Klinik Özellikleri ile HBXIP Düzeyinin Karşılaştırılması – 3.....	42
<b>Tablo 11.</b> HXBIP düzeyi ile patolojik değişkenler arasındaki korelasyon sonuçları.....	43

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kolonun anatomik bölümleri (Netter İnsan Anatomisi Atlası).....	4
Şekil 2. Kolonun arteriyel kanlanması (Netter İnsan Anatomisi Atlası).....	7
Şekil 3. Kolon ve rektumun venöz drenajı (Netter İnsan Anatomisi Atlası).....	9
Şekil 4. Adenom-Karsinom Modeli (Kolorektal Karsinogenez).....	16
Şekil 5. Haggit Sınıflaması.....	17
Şekil 6. TNM evrelemesi şematik.....	24
Şekil 7. HBXIP proteinin yapısı: A) Monomerik yapısı B) İki monomere oluşmuş HBXIP dimeri.....	27
Şekil 8. HBXIP, Mitokondriyal sitokrom c-kaspaz apoptotik yolu inhibe eder....	29
Şekil 9. Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Serum HBXIP Düzeyinin Dağılım Grafiği.....	37
Şekil 10. Serum HBXIP Düzeyi İçin ROC Eğrisi.....	38
Şekil 10. Tümör bölgesine göre HXBIP düzeyleri.....	41
Şekil 11. Hastaların evrelerine göre HXBIP düzeylerinin post-hoc analiz sonuçları.....	43

## ÖZET

### KOLOREKTAL KANSERDE SERUM HEPATİT B X-ETKİLEŞİMLİ PROTEİN (HBXIP) DÜZEYİNİN TANISAL DEĞERİNİN İNCELENMESİ

**Giriş ve Amaç:** Kolorektal kanser tüm dünyada en sık morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Erken teşhis ve tedavi prognoz açısından son derece önemlidir. Bu çalışmada kolon kanseri etyopatogenezinde rolü olan HBXIP (Hepatit B X etkileşimli protein) molekülünün, tanısal değeri ve biobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Aralık 2020 ve Haziran 2022 tarihleri arasında başvuran, yeni tanı konulmuş, klinik evre 1-3 kolorektal kanser tanısı ile opere edilen, başka malignitesi olmayan, neoadjuvan tedavi almamış hastalar ile kontrol grubu için herhangi bir malignite tanısı olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Hasta grubundan preoperatif dönemde serum örneği alındı. Serum HBXIP düzeyi ELİSA yöntemi ile her iki grup için ölçüldü. Alınan sonuçlar hastaların klinik ve tümör özelliklerine göre incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya hasta grubunda 68, kontrol grubunda ise 30 sağlıklı gönüllü olmak üzere 98 kişi alındı. KRK grubunda yaş ortalaması 64,1 ( $\pm 10,48$ ) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 54,5 ( $\pm 12,72$ ) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarında serum HBXIP düzeyleri; hasta grubunda medyan serum HBXIP düzeyi 0,765 (QR %25-75=0,642-0,947) iken kontrol grubunda serum HBXIP düzeyi medyan 0,175 (QR %25-75=0,080-0,270) olarak saptandı. Normal dağılım göstermeyen gruplar arasındaki serum HBXIP düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu anlamlı olarak ( $p < 0,001$ ) düşük bulundu. Serum HBXIP düzeyinin KRK için tanısal gücünü tespit etmek için yapılan ROC eğrisi analizinde KRK tanısını öngörmede serum HBXIP düzeyi parametresi tahmini istatistikçe anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Serum HBXIP düzeyinin KRK tanısı koymak için ROC eğrisi (AUC) altında kalan alan 0,991'dir (%95 CI ; 0,973-1,000). KRK tanısının tahmini için  $> 0,445$  kesme değerindeki serum HBXIP düzeyinin duyarlılığı %98,5 ve özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Youden indeksi 0,985 idi.

Hesaplanan cut-off değere göre HBXIP için; KKK tanısında pozitif prediktif değeri %62,3; negatif prediktif değeri %55,5, pozitif olabilirlik oranı 99,4; negatif olabilirlik oranı 1,5 ve tanısal odds oranı ise 66,2 olarak hesaplanmıştır. Yapılan post-hoc analizlerde evre 1 hasta grubunda HXBIP düzeyi (0,518±0,156), evre 3B (0,947±0,236) ve 3c (0,967±0,267) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

**Sonuç:** Serum HBXIP düzeyi KKK hastalarında normal popülasyona kıyasla anlamlı ölçüde yüksektir. KKK açısından tanısal değeri yüksektir ve kolorektal kanser taramasında kullanılabilir bir biobelirteç olma adayıdır. Bununla birlikte çalışmamızı destekleyecek daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Kolorektal kanser, biomarker, HBXIP, CEA

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF SERUM HEPATITIS B X-INTERACTIVE PROTEIN (HBXIP) LEVEL IN COLORECTAL CANCER

**Introduction and Aim:** Colorectal cancer is one of the most common causes of morbidity and mortality worldwide. Early diagnosis and treatment are extremely important in terms of prognosis. In this study, we investigated the diagnostic value and usability of the HBXIP (Hepatitis B X interacting protein) molecule, which has a role in the etiopathogenesis of colon cancer, as a biomarker.

**Materials and Methods:** Patients admitted between December 2020 and June 2022, newly diagnosed, operated with the diagnosis of clinical stage 1-3 colorectal cancer, without any other malignancy, who did not receive neoadjuvant therapy, and healthy volunteers without any malignancy diagnosis for the control group were included in the study. Serum samples were taken from the patient group in the preoperative period. Serum HBXIP level was measured for both groups by ELISA method. The results were analyzed according to the clinical and tumor characteristics of the patients.

**Results:** A total of 98 subjects, 68 in the patient group and 30 healthy volunteers in the control group, were included in the study. The mean age in the CRC group was 64.1 ( $\pm 10.48$ ) years. In the control group, the mean age was calculated as 54.5 ( $\pm 12.72$ ). Serum HBXIP levels in patient and control groups; While the median serum HBXIP level was 0.765 (QR 25-75%=0.642-0.947) in the patient group, the median serum HBXIP level was 0.175 (QR 25-75%=0.080-0.270) in the control group. When the serum HBXIP levels between the non-normally distributed groups were compared, the control group was found to be significantly lower ( $p < 0.001$ ). In the ROC curve analysis performed to determine the diagnostic power of serum HBXIP level for CRC, the estimation of serum HBXIP level parameter in predicting the diagnosis of CRC was statistically significant ( $p < 0.001$ ). The area under the ROC curve (AUC) for the serum HBXIP level to diagnose CRC is 0.991 (95% CI ; 0.973-

1,000). For the estimation of the diagnosis of CRC, the sensitivity of the serum HBXIP level at a cut-off value of  $>0.445$  was calculated as 98.5% and the specificity as 100%. Youden index was 0.985. For HBXIP according to the calculated cut-off value; Its positive predictive value in the diagnosis of CRC was 62.3%; negative predictive value of 55.5%, positive likelihood ratio of 99.4%; The negative likelihood ratio was calculated as 1.5 and the diagnostic odds ratio was calculated as 66.2. In the post-hoc analyzes performed, HXBIP level ( $0.518\pm 0.156$ ) was found to be significantly lower in the stage 1 patient group than in the stage 3B ( $0.947\pm 0.236$ ) and 3c ( $0.967\pm 0.267$ ) groups.

**Conclusion:** Serum HBXIP level is significantly higher in CRC patients compared to the normal population. It has high diagnostic value in terms of CRC and is a candidate to be a biomarker that can be used in colorectal cancer screening. However, studies with larger patient groups are needed to support our study.

**Keywords:** Colorectal cancer, biomarker, HBXIP, CEA

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser; gastrointestinal sistemin en sık görülen kanser türüdür. Tüm dünyada kansere bağlı ölüm nedenlerinde, her iki cinsiyet için de akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer alır [1]. Türkiye’de de Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü 2017 verilerine göre; yıllık 15 bin yeni vaka ve yaklaşık 7000 ölümle en sık görülen üçüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde 5. sırada yer almaktadır [2]. Bu yönü ile çok önemli bir halk sağlığı problemidir.

Kolorektal kanser (KRK) insidansının yüksek olması ve yüksek mortalite oranları erken tanının ve tarama programlarının önemini ortaya koymaktadır. Tüm dünyada tedavi modalitelerinin geliştirilmeye çalışılmasının yanı sıra, ulusal tarama programları ile hastalığın erken evrelerde tanısının konulması amaçlanmaktadır.

Tarama programları ve koruyucu hekimlik uygulamalarına rağmen tanı anında hastaların sadece %15’inin ilk evrede olduğu görülmüştür. Evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağ kalım oranının %90’larda olduğunun bildirilmesi erken tanının önemini tek başına vurgulamaya yetmektedir [3]. Hastaların dörtte biri acil başvuru ile tanı almakta; tüm hastaların %40’ı lokal ileri, %20 si ise metastatik hastalık safhasında saptanmaktadır. Metastatik hastalık varlığında 5 yıllık survi %8’e kadar düşmektedir [3, 4]. Bu nedenle hastalığın erken tanısı oldukça önemlidir.

Kolon kanserinin erken tanısında dünya genelinde en yaygın olarak gaitada gizli kan testleri kullanılmaktadır. Testin sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğundan yapılan araştırmalarda mortalite oranlarında beklenen ölçüde azalma olmadığı gösterilmiştir [3]. Karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve CA 19-9 ise tarama programlarında kullanılmaktan ziyade, tedaviye yanıt ve nüks açısından takipte kullanılan testlerdir. Kolonoskopi gibi invaziv yöntemlerin tarama testi olarak kullanımını uygun olmayacağından yeni tarama testlerine ihtiyaç duyulmaktadır [5].

Kolon kanserinin erken tanısı için minimal invaziv yöntemler tüm dünyada önemli bir araştırma konusu olmaya devam etmektedir. Son yıllarda özellikle

inflamatuvar sitokinler ve çeşitli biyomoleküllerin biyomarker olarak kullanılması üzerinde durulmaktadır.

Hepatit B X-etkileşimli protein (HBXIP) 1p13.3 kromozomu üzerinde yer alan, moleküler ağırlığı yaklaşık 18 kDa olan 173 aminoasitten oluşan korunmuş bir hücresel bileşen proteindir. HBXIP ilk olarak insan hepatoma hücre dizisi HepG2'de keşfedilmiştir [6]. Hepatit B virüsünün replikasyon döngüsünü değiştirdiği ve çeşitli kanserojen sinyallerle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Apoptozu inhibe ederek tümör hücrelerinin proliferasyonunu desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca e-kaderin ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Özellikle interstisyel hücrelerde bulunan ve sitoplazmayı stabilize eden ara flâmanlardan vimentinin yapısını bozarak bazal membran bariyerinin bozulmasına katkı sağlamaktadır. Bu açıdan bakıldığında tümör hücrelerinin göçünü ve invazyonunu desteklemektedir ve metastaz ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir [7].

Güncel Literatürler, ligandla indüklenebilir bir transkripsiyon faktörü olan PPAR $\delta$ 'nın (peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör delta) kolon hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiğini ve kolonik tümör oluşumunda rol oynadığını ortaya koymuşlardır. PPAR $\delta$ 'nın bir ko-aktivatörü olarak işlev gören onkoprotein HBXIP' nin, PPAR $\delta$  veya NF-KB'nin promoter aktivitesini transaktive ettiğini ve mRNA ve protein seviyelerinde PPAR $\delta$  ve NF-KB ekspresyonunu arttırdığını göstermektedir [8]. Bu nedenle, HBXIP ekspresyonunun, klinik kolon kanseri hastalarında PPAR $\delta$ 'nın ekspresyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu bulgular, HBXIP'nin kolonik kanser hücrelerinin çoğalmasını arttırdığı mekanizmaya yeni bir bakış açısı sağlar. Ayrıca HBXIP molekülünü kanser tedavisi için potansiyel bir hedef haline getirir.

HBXIP'nin kolorektal kanserle ilişkisini ortaya koyan çalışmalar devam ederken serum HBXIP düzeyinin saptanmasına yönelik bir araştırma henüz yoktur. Bütün bu sebeplerden ötürü, bu çalışmada, serum HBXIP düzeyi ile kolorektal kanserin biyolojik davranışı arasındaki ilişkiyi araştırmak, erken bir biyobelirteç olup olmayacağını ortaya koymak hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KOLON EMBRİYOLOJİSİ

Gestasyonel gelişimin 4. Haftasında oluşan primitif bağırsak endodermden gelişerek üçe ayrılır; ön bağırsak (foregut), orta bağırsak (midgut) ve son bağırsak (hindgut). Duodenum ikinci kısma kadar olan yapılar foregut, duodenum ampullasından transvers kolon distaline kadar midgut, distal transvers kolondan anal kanala kadar olan kolon bölümleri ise hindguttan gelişir. Distal anal kanal ise ektodermden köken almaktadır. Dentat çizgi, endodermal arka bağırsak ile ektodermal distal anal kanalı birbirinden ayırır [9, 10].

### 2.2. KOLON HİSTOLOJİSİ

Kalın bağırsak duvarının tabakaları; mukoza, submukoza, tunica muscularis ve serozadır. Klinik kullanımdaki önemi kanser evrelemesinde önemli parametrelerden birinin kolon duvarındaki invazyon derecesinin bilinmesidir.

**Tunica mukoza;** epitel, lamina propria ve muscularis mukozadan oluşur. Mukozada kriptalar bulunmaktadır. Kriptalar su absorpsiyonu ve mukus oluşumunda görevlidir.

**Tunica submukoza;** gevşek bir bağ dokusudur. Yağ dokusu, damarlar ve sinir pleksusları ihtiva eder.

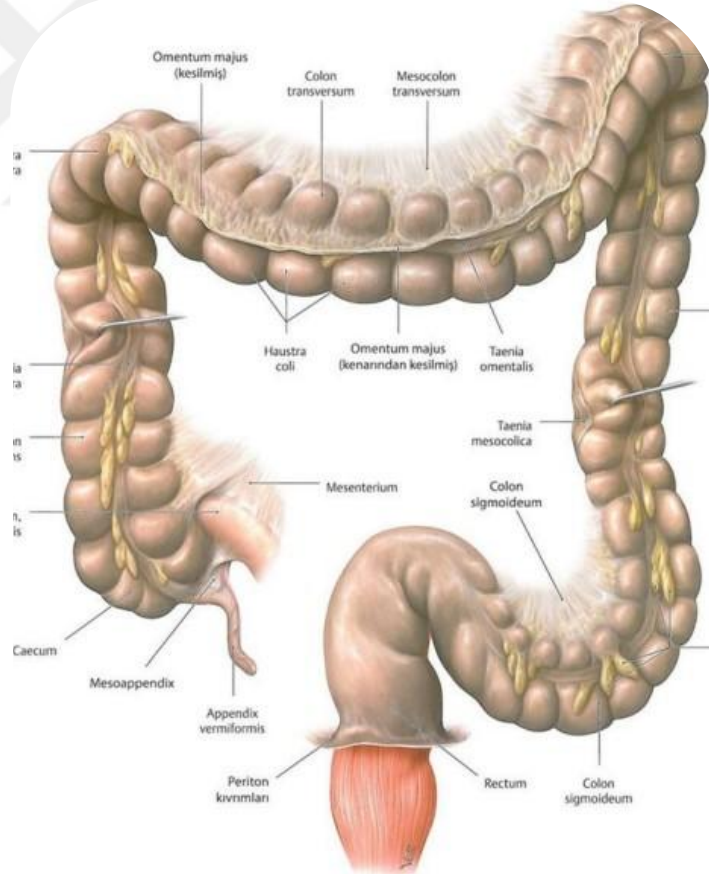
**Tunica muskularis;** içte sirküler kas lifleri, dışta longitudinal kas demetlerinden oluşmuştur. Peristaltizmin sağlanmasında görev alırlar [10].

**Tunica seroza;** en dıştaki fibroadipoz yağ dokudan oluşan tabakadır. Vasküler ve lenfatik yapıların bulunduğu katmandır.

### 2.3. KOLON ANATOMİSİ

Kalın bağırsaklar, ileoçekal valvden başlayıp anüse kadar devam eden yaklaşık 150 cm uzunluğundaki sindirim kanalının son bölümüdür. Anatomik olarak; çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektumdan oluşur [11] (Şekil 1). Çekumdan rektuma doğru gidilirken çapı giderek azalır.

**Çekum:** Terminal ileumun bitiminde ileoçekal valvden başlayan kalın bağırsakların ilk kısmı olan bölümdür. Kase şeklindeki yapısı ile kalın bağırsakların lümeni en geniş (7,5 cm çapta) ve duvarı en ince olan bölümüdür [12]. Bu özelliği ile perforasyona en duyarlı olan kısımdır. Sağ iliak fossa yerleşimli olup tamamen intraperitonealdir. Kısa bir mezenteri olduğundan mobilitesi kısıtlıdır. Apendiks vermiformis çekumun kör bir uçla sonlanan uzantısıdır [13].



**Şekil 1.** Kolonun anatomik bölümleri (Netter İnsan Anatomisi Atlası) [13].

**Çıkan kolon:** Karın boşluğunun sağ tarafında çekumdan başlayıp karaciğerin altına kadar uzanan, hepatik fleksura isimli dönüşle sonlanan bağırsak segmentidir. Ortalama 15-20 cm uzunluğundadır. Sekonder retroperitoneal bir organdır. Anterior ve lateral kenarı peritonla örtülü iken posterioru retroperitona yapışıktır. Kolon mezenteri ile posterior peritonun birleşme yerine told fasyası denilmektedir [14]. Bu beyaz peritoneal oluşumun klinik önemi kolon cerrahisinde diseksiyon sınırı oluşturmasıdır [15]. Kolon ve mezenterin retroperitondan ayrılması bu hat takip edilerek gerçekleştirilir. Çıkan kolon karaciğerin hemen altında mediale doğru keskin bir dönüş yapar ve hepatik fleksurayı oluşturur. Bu seviyede posteriorda duodenum ile komşuluk halindedir.

**Transvers kolon:** Hepatik fleksuradan başlayıp solda dalak altına kadar uzanan kalın bağırsağın en uzun bölümüdür. Yaklaşık 45-50 cm uzunluğundadır. Tamamen peritonla örtülüdür. Gastrokolik ligaman ile mide büyük kurvaturuna bağlanır. Her iki fleksuradan asılmış, mide büyük kurvaturunun eğimine uyarak aşağı doğru kavsi olan oldukça mobil bir yapısı vardır [11, 16]. Transvers kolonun üst ön yüzüne yapışmış boylu boyunca aşağı doğru uzanan, viseral ve parietal periton yapraklarının birleşmesi ile oluşan omentum majus bulunur [14]. Transvers kolon dalağın inferiorunda aşağı doğru dönüş yaparak splenik fleksurayı oluşturur ve burada sonlanır. Dalağın karaciğere göre daha yukarıda ve derinde olması nedeniyle splenik fleksura, hepatik fleksuradan daha yukarıda yerleşimlidir ve dönüşü daha keskindir. Arteriyal beslenmesi de daha zayıftır.

**İnen kolon:** Karın boşluğunun sol tarafında splenik fleksuradan başlayıp aşağı doğru crista iliaca seviyesine kadar uzanan kolon segmentidir. Ortalama uzunluğu 25-30 cm'dir. Çıkan kolon ile benzer özelliklerdedir. Çapı daha dar ve daha derindedir. Çıkan kolon gibi sekonder retroperitoneal olup lateral arka yüzünde told fasyası görülür [10]. Sigmoid kolon ile devamlılık gösterir.

**Sigmoid kolon:** İnen kolon ve rektum arasında bulunan ortalama uzunluğu 15 ile 50 cm arasında değişen kolonun en dar ve oldukça mobil olan bölümüdür. En sık yerleşimi sol alt kadran olmasına rağmen uzun mezenteri sayesinde yerleşimi varyasyon gösterir. Tamamı intraperitonealdir. Promontorium hizasında sigmoid

kolonun son 5 cm'si ve rektumun ilk 5 cm'lik bölümü rektosigmoid bileşke olarak adlandırılır [9].

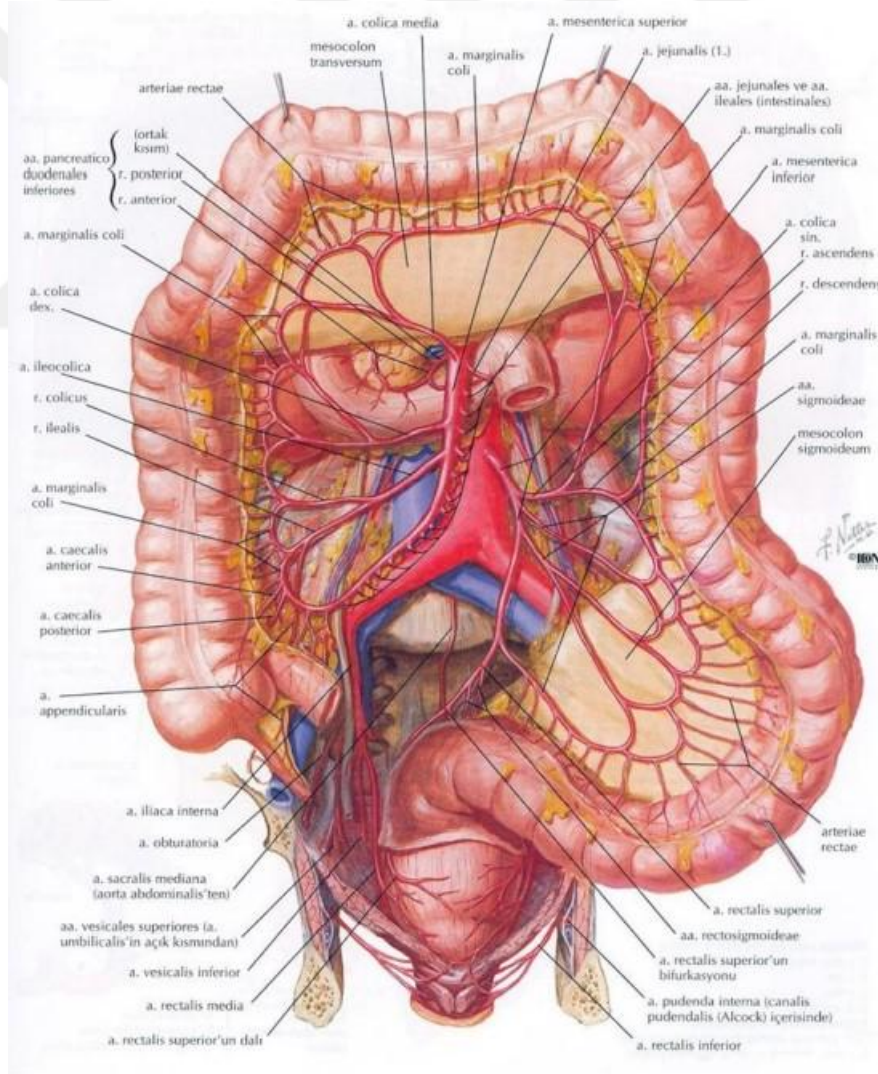
**Rektum:** Kalın bağırsakların son bölümüdür. Rektosigmoid bileşkeden başlayıp koksiksin 2-3 cm altına kadar uzanır. Yaklaşık 13-15 cm uzunluğundadır [14]. Üst, orta ve alt rektum olarak üç segmentte incelenir. Bu ayrımın önemi rektum kanserlerinin yerleşim yerlerine göre uygulanacak operasyon prosedürünün belirlenmesidir [10]. Her bölüm yaklaşık 5 cm olarak kabul edilir. Üst rektumun ön ve yan yüzleri periton ile örtülüdür ki burası refleksiyon hattı olarak tanımlanır. Cerrahi prosedürler için önem arz eder. Bu hattın alt tarafında gerçek bir mezenter yoktur. Üst rektumun posterioru peritonsuzdur. Orta rektumun sadece ön yüzü peritonla kaplıdır, yanlar ve arka duvar peritonsuzdur. Bu bölümde periton erkeklerde rektum üzerinden mesane ve vezika seminalisler üzerine atlayarak rektovezikal çukuru oluşturur. Kadınlarda ise periton, uterusun üzerine atlayarak rektovezikal çukuru oluşturur. Böylelikle rektumun alt kısmı tamamen peritonsuz olarak devam eder. Alt rektum anal kanala açılarak son bulur [10, 16, 17].

#### 2.4. KOLON VASKÜLER SİSTEMİ

Kolonun arteryal kanlanması, superior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter (İMA)'in dalları ve bunlar arasındaki kolletaraller ile sağlanır (Şekil 2). SMA, aort ön yüzünden çıkarak transvers kolon 2/3 distaline kadar beslerken; İMA aortik bifurkasyonun 3 cm yukarisından çıkar ve üst rektuma kadar olan diğer kolon segmentlerini besler [13, 14].

SMA'nın kolonu besleyen damarları sırası ile ileokolik arter, sağ kolik arter ve orta kolik arterdir. A. İleocolica; terminal ileum, çekum ve apendiksi kanlandırır. A. Colica dextra en çok varyasyon gösteren dalıdır. Direkt SMA'dan çıkabildiği gibi ileokolik arterin veya middle kolik arterin dalı olarak da çıkabilir ve çıkan kolon ile hepatic fleksurayı besler. A. Colica Media ise sağ tarafa doğru verdiği dal aracılığı ile transvers kolonun sağ 1/3 kısmı ve hepatic fleksurayı kanlandırır. Sağ kolik arterle anastomoz yapar. Sol tarafa doğru verdiği dal ile de transvers kolonun orta 1/3 kısmını besler [11, 13, 14].

İnferior mezenterik arter; sol kolik arter, sigmoidal arter dallarını verip uç dalı olan süperior rektal arter olarak devam eder. Sol kolik arter, orta kolik arterin sol dalı ile anastomoz yaparak (Drummond arteri) transvers kolon distal 1/3 ünü ve splenik fleksurayı kanlandırır [17]. Drummond arteri bulunmadığında ya da beslenmesi iyi olmadığında splenik fleksura iskemiyeye duyarlı hale gelir. Kalın bağırsakların iskemik patolojilerinin en sık görüldüğü bölge bu nedenle splenik fleksuradır [10]. Sigmoid arter tek bir gövde olarak çıkıp dallanabildiği gibi İMA'dan 2-4 dal olarak da çıkabilir. Sigmoid kolonun kanlanması sağlar. Sigmoid arter ile superior rektal arterin ayrılma noktası Sudeck noktası olarak adlandırılır, klinik önemi İMA'nın bu noktadan tıkanması halinde sigmoid kolonda iskemik görülmektedir [18].

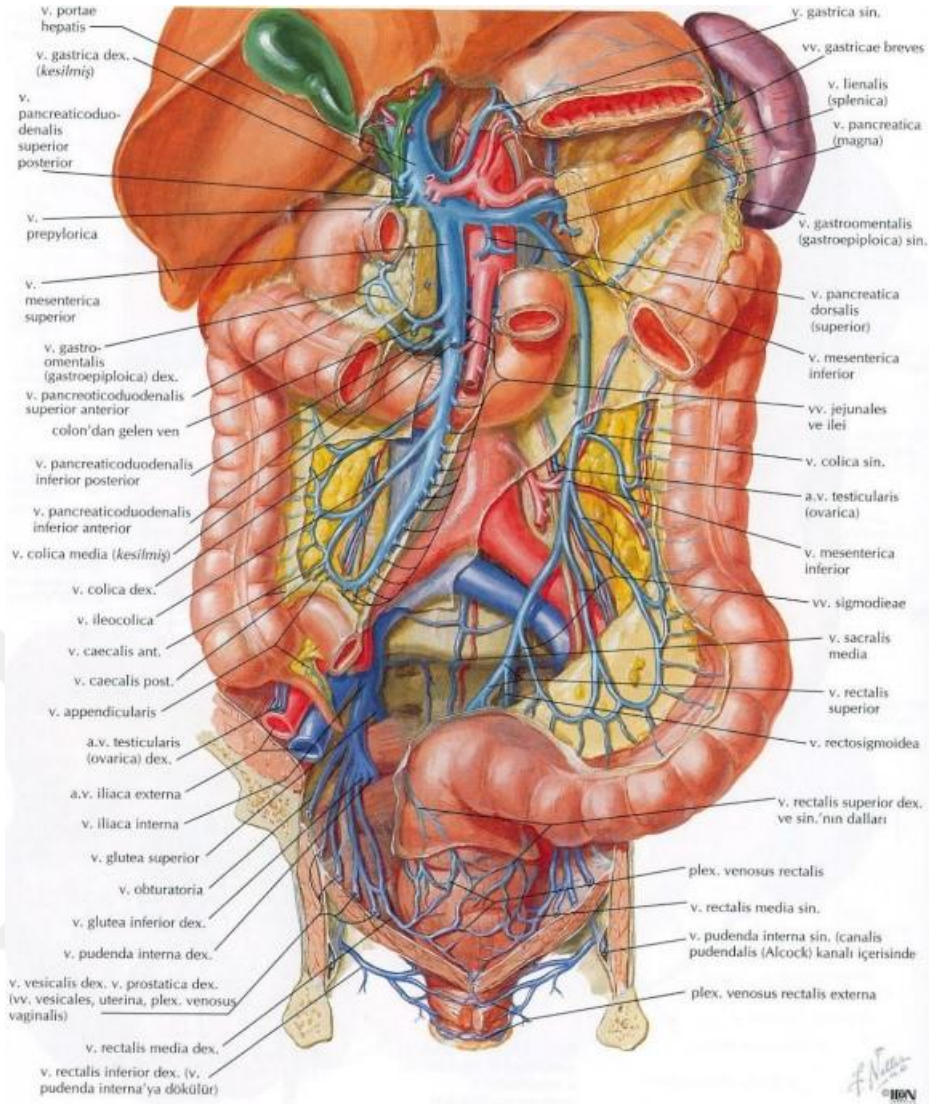


Şekil 2. Kolonun arteriyel kanlanması (Netter İnsan Anatomisi Atlası) [13].

A. rektalis süperior (hemoroidalis süperior) İMA'nın terminal dalıdır ve üst rektumu besler. A. İliaka internadan çıkan middle rektal arter ile anastomoz yapar. Orta rektum middle rektal arter ile beslenir. Rektumun son kısmı olan alt 1/3'ü ise internal pudental arterden çıkan inferior rektal arterden beslenir. Ayrıca rektumun arteriyal beslenmesine median sakral arter de rektuma posteriordan küçük dallar vererek katkı sağlar [19].

SMA ile İMA arasındaki en önemli kollateral Riolan arkıdır. Middle kolik arterin kendisi veya sol dalı ile İMA arasındaki bağlantıdır. Bu arkın önemi dallardan biri oklüde olduğunda arteriyal akımın diğer taraftan sağlanmasıdır [15, 20].

Kolonun venöz ve lenfatik drenajı genel olarak arteriyal sisteme eşlik eder. Vena mezenterica superior sağ kolonun venöz dönüşünü, vena mezenterica inferior sol kolonun ve üst rektumun venöz dönüşünü sağlar (Şekil 3). Vena mezenterica inferior, vena splenica'ya dökülür; Pankreas başının arkasında vena mezenterica superiorla birleşerek vena porta hepatisi oluştururlar [11].



**Şekil 3.** Kolon ve rektumun venöz drenajı (Netter İnsan Anatomisi Atlası) [13].

Rektumun venöz drenajı da yine arteryal beslenmesi gibi bölümlerine göre farklılık gösterir. Üst rektumun drenajı İMV aracılığı ile portal sisteme olur. Orta ve alt rektum ise middle rektal ven ve inferior rektal venler aracılığı ile internal iliak ven yoluyla sistemik dolaşıma drene olur [11, 17].

Lenfatik drenaj en distalde epikolik lenf nodları ile başlayıp parakolik lenf nodları, mezokolik lenf nodları istasyonları olarak toplanır. Mezenterik damarların etrafında birleşip cisterna chyli'ye dökülürler. Duktus torasikus aracılığı ile de venöz sisteme drene olurlar. Rektumun lenfatik drenajı ise hem mezenterica inferior lenf bezlerine hem de iliaka interna lenf bezlerine doğru olur [9, 21].

## 2.5. KOLON İNNERVASYONU

Kalın bağırsakların innervasyonu hem sempatik, hem de parasempatik sinirlerle olur. Kolonun sempatik innervasyonu peristaltizmi ve sekresyonları azaltıp, ileokolik ve rektal sfinkterlerde kontraksiyona neden olur. Parasempatik uyarı ise sekresyonları ve peristaltizmi artırıp sfinkterlerde gevşemeyi sağlar.

- Sağ kolon sempatik innervasyonu T11-12 sempatik zincirden, sol kolonun sempatik innervasyonu L1-13 gangliyonlardan sağlanır.
- Parasempatik innervasyon ise sağ ve transvers kolon için vagus siniri ile; sol kolon için sakral S2-S4 pelvik sinirler ile sağlanır [10, 19].

## 3. KOLOREKTAL KANSER

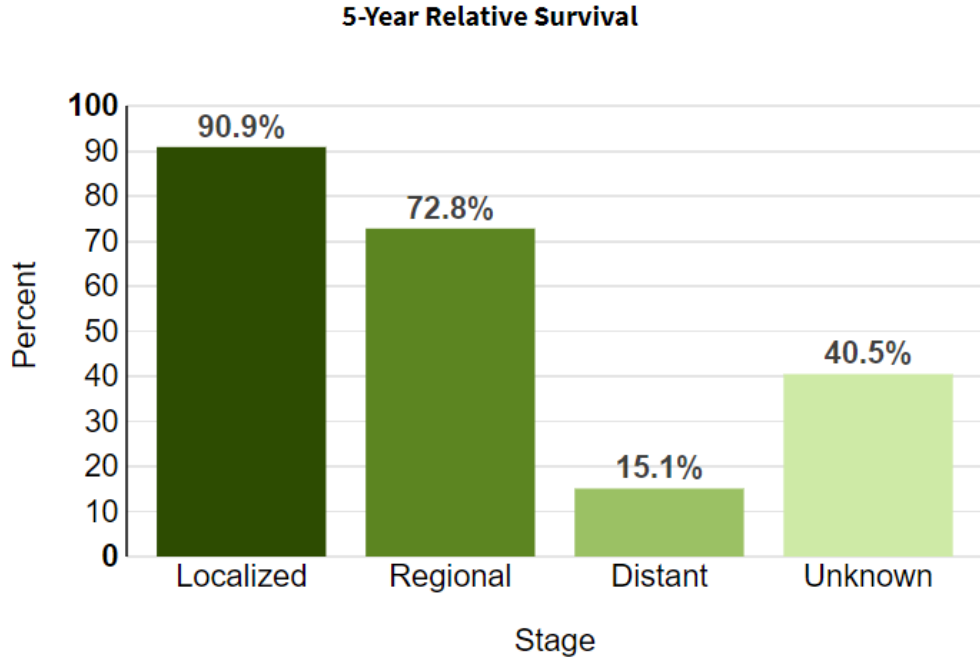
### 3.1. EPİDEMİYOLOJİ

Kolorektal kanser, dünya sağlık örgütü verilerine göre tüm dünyada erkeklerde akciğer ve prostat kanserinden sonra 3. sırada; kadınlarda ise akciğer kanserinden sonra 2. sırada en sık görülen kanser türüdür [1]. Mortalite verilerinde ise kansere bağlı ölüm nedenlerinde her iki cinsiyette ikinci sırada yer alır [22]. NCCN 2020'ye göre ABD' de 2020 yılında yeni vaka sayısı yaklaşık 150,000 olup, bu hastaların 53,000'i hayatını kaybetmiştir [23]. Türkiye'de ise 2020 verilerine göre yılda 21,000 yeni vaka ve yaklaşık 10,600 ölümlü sonuçlanan önemli bir sağlık problemidir [24].

Gelişmiş ülkelerde kolorektal kanser mortalitesi yıllar içerisinde azalma gösterirken, az gelişmiş veya gelişmemiş ülkelerde insidans ve mortalite oranlarında artış olduğu dikkat çekmektedir. Bunun nedeni sağlık hizmet sunumunun yetersiz olması, erken tanı ve tedavi imkanlarının kısıtlı olması olarak karşımıza çıkmaktadır [25].

Amerika Birleşik Devletleri National Cancer Institute verilerine baktığımızda tüm yaş grupları ve evrelerde 5 yıllık sağkalım %65,1'dir [26]. Evrelere göre vaka yüzdesinde evre 1 hastalıkta tanı oranı %37, bölgesel hastalıkta (lenf nodu metastazı mevcut) %36, metastatik safhada tanı oranı ise %22'dir. Erken evrelerde tanı oranının yüksek olması ulusal tarama programlarının etkinliği ile açıklanmaktadır. Evrelere göre 5 yıllık sağ kalım oranlarında ise erken evrede %90,9 iken, metastatik evrede 15,1 olarak bildirilmiştir [4, 26]. Bu verilere baktığımızda erken evrede tanının mortalite oranlarına etkisi tartışmalıdır (Tablo 1).

**Tablo 1.** National Cancer İnstitue 5 yıllık sağ kalım oranları [26].



### 3.2. ETYOLOJİ

Kolorektal kanserlerin asıl nedeni bilinmemekle birlikte kalıtsal, sporadik ve ailesel olarak ortaya çıkabilirler. Kalıtsal özellikli grupta kanser daha genç yaşta görülüp, eşlik eden başka maligniteler de bulunmaktadır. Sporadik grupta ise en önemli risk faktörü yaştır ve yaşa bağlı olarak artan bir insidans vardır [27, 28].

### 3.3. RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin belirlenmesi hem normal popülasyon için hem de normal popülasyondan daha yüksek riske sahip olan bireyler için farklı tarama stratejilerinin belirlenmesini sağlayacaktır.

### 3.3.1. Genetik Faktörler

**Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri Sendromu (HNPCC):** Otozomal dominant geçişlidir. Tüm KRK'lerin %3-4 ünü oluşturur. Lynch sendromu olarak da bilinir. DNA mismatch repair genlerindeki mutasyon sonucunda oluşur. Tanı için Amsterdam kriterleri tanımlanmıştır. Bu kriterler;

1-Bir tanesi birinci derece olmak üzere en az üç akrabada HNPCC ilişkili kanser bulunmalı.

2- Ardışık en az iki nesli etkilemiş olmalı.

3- Hastalardan en az biri 50 yaşından önce tanı almış olmalıdır [29, 30].

**Ailesel Polipozis Sendromu (FAP):** Otozomal dominant geçişlidir. 5q21 kromozomundaki APC genindeki mutasyon sonucu ortaya çıkmıştır. Çocukluk çağından itibaren kolonda çok sayıda poliplerin görülmesi ile karakterizedir. Tedavi edilmezse daima bu poliplerden karsinom gelişecektir. Bu nedenle 25-30'lu yaşlarda profilaktik kolektomi yapılmalıdır [29, 31].

**Gardner Sendromu:** Otozomal dominant geçişlidir. Kolonda adenomatöz poliplerle birlikte kafatası ve mandibulada osteomlar, desmoid tümörler görülür.

**Turcot Sendromu:** Otozomal dominant geçişli olup kolonda adenomatöz poliplere beyin tümörlerinin eşlik ettiği sendromik hastalıktır.

**Peutz-Jeghers Sendromu:** Otozomal dominant geçişlidir. Kolonda hamartamatöz polipler görülür ve bu poliplerin bazılarında kanser gelişir. Karakteristik olarak deride melanin birikimine bağlı ağız çevresinde, yanaklarda, el ve ayaklarda koyu renk görülür. Bu hastalarda ekstraintestinal malignite gelişim riski de artmıştır [32, 33].

**Muir-Torre Sendromu:** Otozomal dominant geçişlidir. Kolonda adenomatöz poliplerle birlikte birden fazla deri lezyonları ve iç organ maligniteleri görülmesi ile tanı konulur.

### 3.3.2. Aile Öyküsü

Aile öyküsü önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabalarda KRK öyküsü olması normal popülasyona göre riski 2 kat artırır [33].

### 3.3.3. Yaş

Sporadik KRK için en önemli risk faktörlerinden biridir. Özellikle 40 yaşından itibaren yaşla birlikte insidans belirgin olarak artmaktadır [34].

### 3.3.4. Özgeçmiş

Hastanın geçmişinde KRK öyküsü veya polip öyküsü olması yeniden kanser gelişimi için başlı başına bir faktörüdür [34].

### 3.3.5. Irk ve Cinsiyet

Erkek cinsiyette risk 1,5 kat daha fazladır. Siyah ırkta da insidansın yüksek olduğu bildirilmiştir [27].

### 3.3.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

Ülseratif kolit hastalarında kolon kanseri arasında hastalığın yaygınlığına göre ilişki vardır. Özellikle pankolit varlığında normal popülasyona göre 10 kat risk artışı söz konusudur. Crohn hastalığında ise striktür varlığında kanser riskinde artış olur [23, 34].

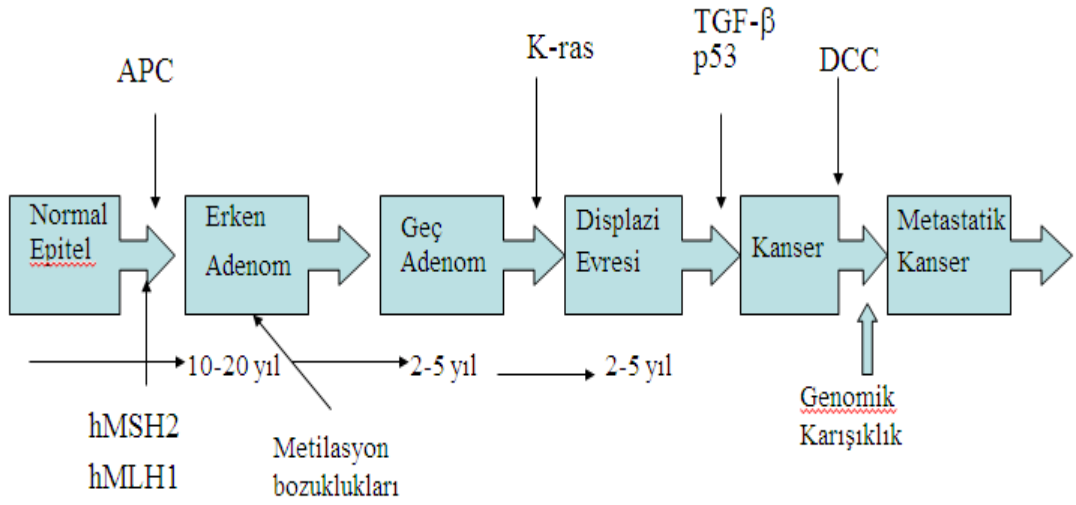
**Diğer faktörler:** Abdominopelvik radyasyon öyküsü, sigara, alkol, obezite, hayvansal yağlardan zengin diyet, kolesistektomi diğer risk faktörleridir [27, 33, 34].

### 3.4. PATOGENEZ

Kolorektal kanser patogenezinde farklı moleküler gelişim modelleri tanımlanmıştır. En çok kabul gören iki model: kromozomal instabilite yolu ve DNA mikrosatellit instabilite yoludur [35, 36].

DNA mikrosatellit yolunda mismatch onarım genlerindeki genetik bozukluklar patogeneze sorumlu tutulmuştur. Bu yolaktaki gen mutasyonları ve oluşan morfolojik değişiklikler tam olarak idantifiye edilmemiş olduğundan serrated morfolojideki öncü lezyonların karsinoma dönüştüğü kabul edilmiştir [36]. Mismatch repair genler (MMR) DNA replikasyonu boyunca doğru DNA sentezinin sağlanmasında görev alarak genomik stabiliteyi sağlarlar. Mutasyonlar sonucu etkin MMR aktivitesi olmadığında mikrosatellit instabilite (MSI)'den söz edilir. Özellikle sağ kolonda lokalize serrated adenomlar, müsinöz karsinomlar gelişir [37].

Kromozomal instabilite modelinde çeşitli onkogen ve tümör süpressör genlerinde görülen seri mutasyonlar sonucu kromozomal instabilite ortaya çıkmaktadır. Epitelyal proliferasyondan adenom oluşumu, displastik değişiklikler ve sonunda invaziv kanser gelişimi gibi progresif bir süreç işler. Bu hipoteze adenom-karsinom sekansı adı verilmiştir [34, 38]. Buna göre epitelde ilk başta APC geninde ortaya çıkan mutasyon ve buna bağlı displazi gelişir (Şekil 4). DNA metilasyonunda değişiklik olması ile erken adenom safhası oluşmaktadır. Daha sonra k-ras mutasyonu ile birlikte geç adenom evresi görülür. Displazinin artması ile birlikte p53 genindeki mutasyon maligniteye geçişte rol alır. Bu modelde normal mukozadan karsinoma doğru giden süreçte farklı morfolojik değişiklikler ve farklı lezyonlar görülür. Histolojik gözlemlerde normal epitel - adenomatöz epitel - adenomatöz displazi ve karsinom sekansı ortaya konulmuştur [34, 36, 39].



**Şekil 4.** Adenom-Karsinom Modeli (Kolorektal Karsinogenez) [34].

**Adenoma:** Kolorektumda epitelyal proliferasyon ve displazi sonucu gelişen polipler neoplastik polip veya adenomatöz polip olarak adlandırılır. Adenomalar gerçek neoplastik lezyonlar olup karsinoma dönüşürler. Kolorektal karsinomların çoğunun adenomalardan geliştiği düşünülmektedir. Adenomatöz polip prevalansı 40 yaşın altında %20 iken, 60 yaş üzerinde %45-50'dir [40].

Adenomalar histolojik tiplerine göre tübüler adenoma, villöz adenoma ve tübülovillöz adenoma olarak sınıflandırılır. En sık görülen tip %80 oranla tübüler adenomadır. Villöz adenoma görülme sıklığı %5 olup kanser gelişim riski en yüksek olan tiptir. Malignite gelişim riskini artıran bir diğer faktör polipin boyutudur. 1 cm'den küçük poliplerde karsinom insidansı %5'ten az iken, 2 cm den büyük poliplerde bu oran %5'ten fazladır [35, 36].

Adenomatöz polip zemininde gelişen karsinomada malign hücrelerin muskularis mukozaya inmesi invaziv karsinom olarak adlandırılır. Bu tabakaya ulaşan karsinoma metastaz yapmaz ancak bu tabakayı aşması durumunda lenf nodu metastazı olduğu kabul edilir. Bu durum tedavi protokolünü değiştirir [9]. Malign hücre içeren poliplerde İnvazyon derinliğine göre Haggit ve arkadaşları bir sınıflama yapmışlardır (Şekil 5). Buna göre;

Level 0: Karsinom muskularis mukozayı invaze etmemiş. (in situ karsinom veya intramukozal karsinom)

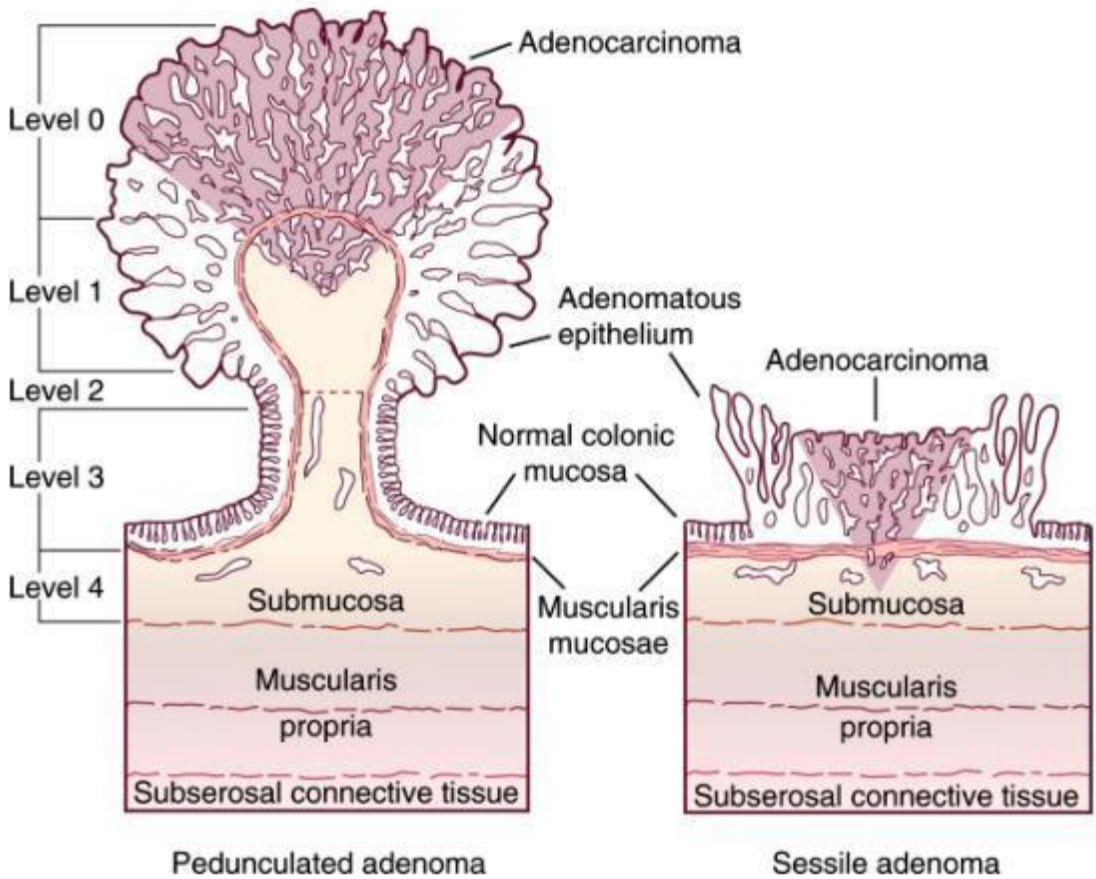
Level 1: Muskularis mukoza invazyonu mevcut ancak polipin baş kısmında sınırlı kalmış.

Level 2: Karsinom polipin boyun kısmına invaze olmuş.

Level 3: Polipin sap kısmında invazyon var ancak sağlam dokuya ulaşmamış.

Level 4: Polip sapını aşmış bağırsak duvarında submukozayı invaze etmiş.

Haggitt evre 0 ve 1 de endoskopik polipektomi yeterli iken, diğer evrelerde lenf nodu tutulumuna bağlı olarak daha geniş rezeksiyonlar gereklidir [40, 41].



Şekil 5. Haggitt Sınıflaması [41].

### 3.5. TANI VE TARAMA YÖNTEMLERİ

Kolorektal kanser uygun tarama programları ve erken tanı ile erken evrelerde yakalandığında morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği bir hastalıktır. Risk faktörlerinin ortaya konulup bireylerin risk düzeyi belirlenerek yaş gruplarına ve bireylere göre tarama programları oluşturulmalıdır [42]. Yukarıda bahsedilen risk faktörlerini taşımayan bireyler kolorektal kanser açısından normal birey kabul edilir. Birçok kılavuzda taramaya başlangıç yaşı 50 kabul edilir. American Gastroenteroloji Derneği ise tarama yaşını 45 olarak belirlemiştir [43]. Taramanın sonlanma yaşı da ülkelerin ekonomik durumlarına, o toplumdaki ortalama yaşam beklentisine, önceki tarama sonuçlarına göre farklılık gösterir. 85 yaş üstünde taramaya devam edilmesi kılavuzlarda önerilmemektedir [44].

Tarama programlarında ve kanseri önlemek için yapılan çalışmalarda ana hedeflerden biri değiştirilebilir risk faktörleri üzerine yoğunlaşmaktır. Beslenme alışkanlıkları ve diğer riski artıran çevresel faktörler bunların başlıcalarıdır. Bir diğer amaç ise prekanseröz lezyonların tespit edilmesidir. Bu sayede hastaları asemptomatik evrede yakalamak önemlidir. Sıklıkla kullanılan tetkikler; gaitada gizli kan testi, sigmoidoskopi ve kolonoskopidir.

**Gaitada Gizli Kan Testi:** en sık kullanılan, ucuz ve kolay kullanılabilen bir testtir. Sağlıklı insanlara yapılan kitlesel taramalarda kullanılır. Test pozitif olarak değerlendirilirse kolonoskopi ile tüm kolonun değerlendirilmesi gerekir. Ancak diyet, ilaç kullanımı gibi faktörlerden de etkilenebileceği için yanlış negatiflik ve yanlış pozitiflik oranı yüksektir ve tek başına tarama için yeterli değildir [28].

**Fekal DNA Testi:** Maliyeti yüksek bir testtir. Kolonoskopik muayeneyi reddeden hastalarda kullanılabilir.

**Fleksible Sigmoidoskopi:** Splenik fleksuraya kadar olan kısmın değerlendirilmesinde kullanılır. Rektum ve sol kolon patolojilerine tanı koydururken daha proksimal bölümler hakkında fikir vermez [45].

**Kolonoskopi:** Tüm kolon segmentlerinin değerlendirilebildiği hem tanısal hem de terapötik özelliği olan, kolon kanseri taraması için altın standart yöntemdir. Birçok kılavuzda mortaliteyi ciddi oranda düşürdüğü gösterilmiştir [23, 43, 46, 47].

**BT Kolonoskopi:** Kolonoskopiye göre avantajı non-invaziv olması ve kolon dışı patolojileri de göstermesidir. Kolonoskopiye göre tanı koymada üstünlüğü yoktur. Kontrast gerektirmesi, radyasyon maruziyeti ve terapötik özelliğinin olmaması dezavantajlarıdır [45].

**Hemogram düzeyi** de dikkat edilmesi gereken bir parametredir. Hastaların bir kısmı anemi ile başvurur ve sebebi bilinmeyen anemide gastrointestinal sistem kanser taraması önerilmektedir.

**CEA düzeyi:** Karsinoembriyjenik antijen (CEA), intrauterin dönemde dokularda bulunan bir protein olup yetişkin dönemde çok düşük seviyelere iner. Yetişkinlerde anormal serum CEA düzeyi kanser göstergesi olarak değerlendirilebilir. Birçok kanserde yükselmesi, sigara kullanımı ve bazı benign hastalıklarda da yüksek saptanabilmesi nedeniyle kolon kanserinde spesifik tanı aracı olarak kullanılmaz. Kılavuzlarda 2,5ng/ml üzeri malignite için eşik değer, 5ng/ml kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir [5, 48, 49]. Tanıya yardımcı bir test olarak değerlendirilmeyip, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve nüks takibinde kullanılır [50-52].

Türkiye Kanser Kontrol Programına göre tarama başlangıç yaşı 50, sonlandırma yaşı olarak 70 yaş belirlenmiştir. Buna göre 2 yılda bir GGK ve normal bulgular olması halinde 10 yılda bir kolonoskopi önerilmiştir. Yüksek riskli hastalara tarama daha erken yaşlarda başlanır [2, 24].

### 3.6. KLİNİK ÖZELLİKLER

Kolorektal kanser hastaları erken evrelerde asemptomatikken ileri evrelerde çeşitli semptomlarla başvururlar. Birçok hastada ise geç evrelere kadar hastalık semptom göstermeyebilir. Semptomlar çok spesifik olmamakla birlikte başlıca semptomlar;

- Anemi
- Karın ağrısı
- Kabızlık
- Diyare
- Bulantı, kusma
- Rektal ağrı
- Tenesmus
- Rektal kanama
- Melena
- Kilo kaybı
- Karında ele gelen kitle
- Karında şişlik, gerginlik

En önemli klinik bulgular bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, rektal kanama ve kilo kaybı olarak saptanmıştır [3, 53]. Tümörün yerleşim yerine göre de klinik bulgular değişiklik gösterebilir (Tablo 2). Sağ kolon tümörlerinde anemi, melena ve kilo kaybı ön plana çıkar. Lümen çapının geniş olması nedeniyle obstrüksiyon semptomları hemen vermez ve tanı daha geç konabilir. Sol kolon tümörlerinde ise obstrüksiyon semptomları, hematokezya, bağırsak alışkanlıklarında değişiklik daha sık görülen bulgulardır [24, 53].

**Tablo 2.** KRK yerleşim yerlerine göre başvuru semptomları [24].

Belirti	Proksimal Kolon-Rektum Kanseri (%)	Distal Kolon Rektum Kanseri (%)
Anemi	70	47
Halsizlik	31	20
Kabızlık	23	30
İshal	16	27
Kilo kaybı	46	34
Gayta değişikliği	17	30
Rektal kanama	43	70
Tenezm	4	12

Hastaların bir kısmına ise ancak acil başvuruda tanı konulur. Acil başvuruda tıkanıklığa bağlı ileus, gaz gaita çıkaramama, distansiyon, kusma ve karın ağrısı en sık görülen semptomlardır. Perforasyona bağlı peritonit ve metastazlara bağlı semptomlar da daha az sıklıkta görülür.

### **3.7. EVRELEME**

Kolorektal kanserlerde tedavi ve takip modaliteleri evreye göre düzenlenir. Bu nedenle KKK evrelemesi oldukça önemlidir. Evreleme; tümörün boyutu ve invazyon durumu, lenf nodu tutulumu olup olmaması ve uzak metastaz varlığına göre yapılır [19, 54]. Daha önce Dukes ve Astler-Coller gibi evreleme sistemleri yaygın kullanılırken günümüzde en yaygın olarak American Ortak Kanser Komitesi (AJCC)'nin oluşturduğu TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır [55].

TNM evreleme sistemindeki amaç; tümörün yayılımını göstermek, en uygun tedaviyi belirlemek ve sağ kalımı tahmin etmektir. Bu sınıflamada T tümörün bağırsak duvarındaki invazyon derecesini temsil etmektedir. N bölgesel lenf nodu tutulum derecesini, M ise uzak metastaz varlığını belirtmektedir (Tablo 3). Ayrıca lenf nodu evrelemesinin yeterli ve doğru yapılabilmesi için en az 12 lenf nodunun örneklenmesi gerektiği belirtilmiştir [54, 56].

#### **Primer tümör (T)**

Tx: Primer tümör değerlendirilemiyor.

T0: Primer tümör için kanıt yok.

Tis: (Karsinoma in situ), intramukozal tümör ve lamina propria invazyonu.

T1: Tümör submukozoya invazidir.

T2: Tümör muskularis propriaya invazidir.

T3: Tümör muskularis propriayı aşmış, subserozayı veya peritonsuz perikolik veya perirektal dokuları tutmuştur.

T4: Tümör, visseral peritonu perforé etmiş ve/veya doğrudan diğér organ ve yapılará invaze olmuştur.

T4a: Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiştir.

T4b: Tümör diğér organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir ya da yapışıkır.

### **Bölgesel lenf nodları (N)**

Nx: Bölgesel lenf nodları değérlendirilemiyor.

N0: Bölgesel lenf nodu tutulumu yok.

N1:1-3 perikolik lenf nodu tutulumu mevcut veya tümör depoziti varlığı

N1a: 1 bölgesel lenf nodu tutulumu

N1b: 2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu

N1c: Bölgesel lenf nodu tutulumu olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri olması

N2: 4 veya daha fazla lenf nodu tutulumu

N2a: 4-6 bölgesel lenf nodu tutulumu

N2b: 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu

### **Uzak metastaz (M)**

Mx: Uzak metastaz değérlendirilemiyor.

M0: Uzak metastaz yok.

M1: Uzak metastaz var.

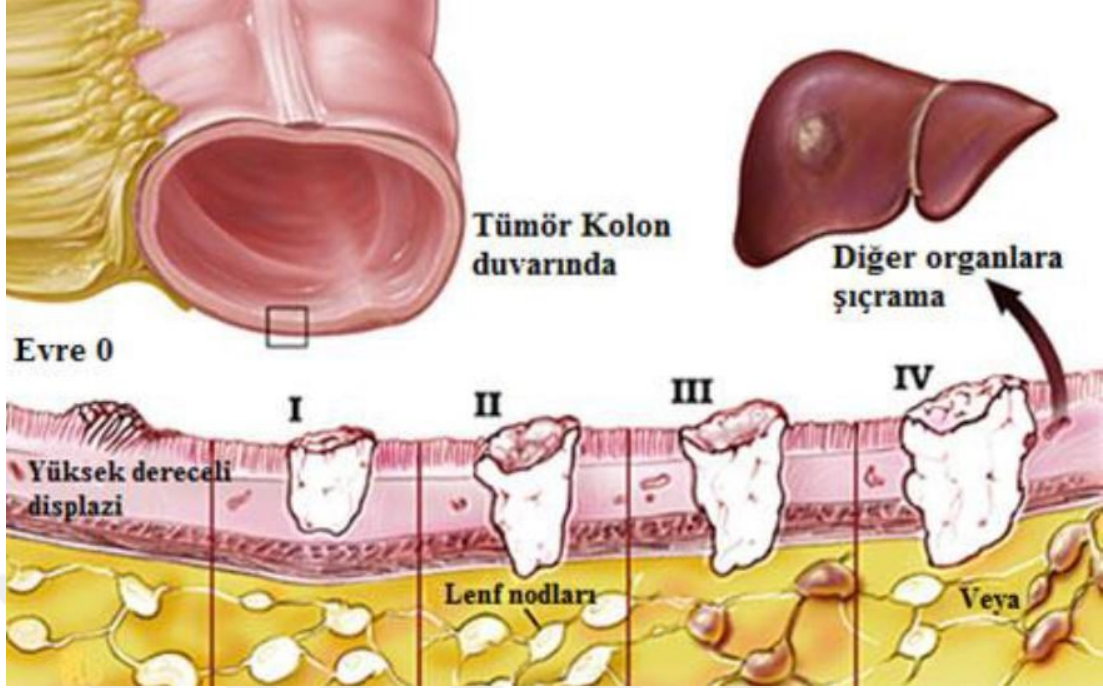
M1a: Peritoneal metastaz olmaksızın bir organ metastazı (karaciğer, akciğer, over gibi)

M1b: Peritoneal metastaz olmaksızın birden fazla organ/alanda metastaz olması

M1c: Tek başına veya uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı olması

**Tablo 3.** AJCC 8. Edisyona göre TNM Evrelendirmesi [55].

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>EVRE</b>
Tis	N0	M0	0
T1	N0	M0	I
T2	N0	M0	
T3	N0	M0	
T4a	N0	M0	IIA
T4b	N0	M0	IIB
T1 / T2	N1 / N1c	M0	IIC
T1	N2a	M0	IIIA
T3 / T4a	N1 / N1c	M0	
T2 / T3	N2a	M0	
T1 / T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	
T3 / T4a	N2b	M0	
T4b	N1 / N2	M0	IIIC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M0	IVA
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	IVB
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	IVC
Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	



Şekil 6. TNM evrelemesi şematik [57].

Kolorektal kanserde prognozu etkileyen faktörler;

- Hastalığın evresi
- Extramural depositlerin bulunması
- Diferansiasyon derecesi
- Histolojik alt tip
- Lenfovasküler invazyon varlığı
- Perinöral invazyon varlığı
- Cerrahi sınır pozitifliği
- Rezidü tümör kalıp-kalmaması
- MSI varlığı
- Preoperatif CEA düzeyidir [55, 58, 59].

Prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın tanı anındaki evresidir. 5 yıllık sağ kalım oranlarına bakıldığında evre ilerledikçe korele olarak sağ kalımın düştüğü görülür [4, 60].

### 3.8. EVREYE GÖRE TEDAVİ

Kolon kanserinde metastatik olmayan hastalar için ana tedavi cerrahi rezeksiyondur. Etkilenen kolon segmentinin sağlam sınırlar ile, etkilenen lenfovasküler dokular ve arteryal segment ile birlikte onkolojik prensiplere uygun bir şekilde çıkarılması olarak tanımlanır [59, 61]. Neoadjuvan tedavinin kolon kanserinde yeri yoktur.

Evre 0: karsinoma in situ veya intramukozal karsinom olan bu evrede lenf nodu metastazı riski yoktur. İnvaziv karsinoma dönüşme riski nedeniyle kolonoskopik olarak sağlam sınırlar ile rezeke edildiğinden emin olmak gerekir. Polip büyükse ya da tamamı çıkarılmıyorsa segmenter rezeksiyon önerilir [39, 41, 62].

Evre I: Polipektomi materyalinde malignite saptanmış hastalarda pT1 evre kanser saptanabilir. Bu durumda tedavi lokal nüks ve lenf nodu metastazı riskine göre düzenlenmelidir. Hastaya yapılan taramalarda bu durum ekarte edilirse kanser patolojisinin özelliklerine göre hareket edilir. Kanser polipin baş kısmında ise, iyi diferansiye özellikte, cerrahi sınır sağlam ve lenfovasküler invazyon yoksa polipektomi bu hastalar için yeterlidir ve takip edilirler [40]. Ancak lenfovasküler invazyon olması, cerrahi sınıra 1 mm den daha yakın tümör varlığı, kötü diferansiyasyon özelliklerinden biri varsa bu durumda segmenter rezeksiyon yapılmalıdır [23, 39]. Hastanın yaşı, ek hastalıkları da göz önünde bulundurulmalıdır. Patoloji pT2 ise diğer patolojik özelliklere bakılmaksızın segmenter rezeksiyon önerilir, çünkü lokal nüks ve lenf nodu metastaz riski artmıştır[34, 62].

Evre II: Erken evre kolon kanseridir ve küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Bu evrede genel olarak adjuvan KT'nin sağ kalıma etkisi olmayacağından önerilmez. Ancak seçili hastalarda yapılabilir. Bunlar:

- Yetersiz lenf nodu diseksiyonu
- Genç ve yüksek riskli hastalar (lenfovasküler invazyon, kötü diferansiyasyon, MSI varlığı, taşlı yüzük komponent)
- Obstrüksiyon veya perforasyon ile başvuru [34, 41, 62-64]

Evre III: lenf nodu metastazının veya tümör depozitinin bulunduğu evredir. Lokal veya uzak nüks ihtimali artmıştır. Bu hastalara rutin adjuvan kemoterapi önerilmektedir, nüksleri azaltır ve sağ kalımı artırır [41, 65].

Evre IV: bu evrede sağkalım oldukça düşüktür. Cerrah ve onkolog birlikte hastayı değerlendirip hastaya özgü en uygun yaklaşım tercih edilmelidir [65]. En sık metastaz karaciğer ve akciğerdir. Tek metastaz varlığında metastazektomiye uygun hastalarda aynı seans rezeksiyon yapılabilir. Sonrasında mutlaka adjuvan kemoterapi verilmelidir. Metastaz rezeke edilemeyecekse Seçilen hastalarda RF ablasyon + cerrahi uygulanabilir veya neoadjuvan tedavi verilebilir. Yaygın metastatik hastalarda yine palyatif amaçlı rezeksiyonlar veya by-pass prosedürleri uygulanabilir. Küratif tedaviden ziyade amaç yaşam kalitesini ve süresini artırmaktır [34, 41, 66].

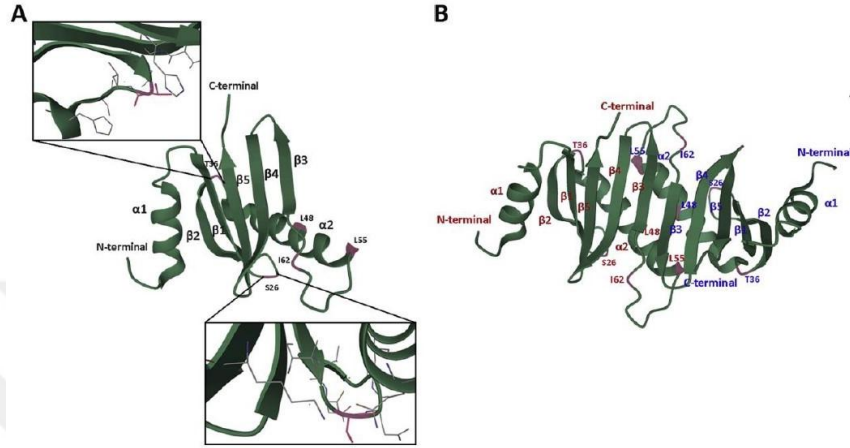
Rektum kanseri tedavisinde kolon kanserinde olduğu gibi total mezorektal eksizyon ilkesi olmazsa olmazdır. Ancak pelvik anatomideki zorluklar ve yakın komşuluklar nedeniyle tedavi yaklaşımında birtakım farklılıklar mevcuttur [21, 41]. En önemlisi ince bağırsakların ve radyasyon duyarlı yapıların daha az olması nedeniyle radyoterapi seçeneğinin olmasıdır [67]. Tümörün yeri, derinliği ve komşu organlarla ilişkisine göre tedavi seçimi yapılır. Lokal ileri ve ileri evre kanserde neoadjuvan RT+KT'nin lokal nüksü azalttığı ve sağ kalıma katkısı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [68-71].

### **3.9. HEPATİT B-X ETKİLEŞİMLİ PROTEİN**

Hepatit B virüsü; C, S ve X proteinlerini ve bir viral DNA polimerazı kodlayan bir DNA virüsüdür [72]. Bu dört protein arasında sadece X proteini (HBx olarak bilinir) açıkça tümör oluşumu ile ilişkilidir. Viral HBx, hücre bölünmesi ve apoptoz mekanizmalarını değiştiren çok işlevli bir proteindir [7, 73].

İnsan HBx etkileşimli protein (HBXIP), HBx proteininin c terminal ucuna bağlanması nedeniyle bu ismi almıştır. Hepatit B X etkileşimli protein, 1p13.3 kromozomu üzerinde bulunan moleküler ağırlığı yaklaşık 19 kda olan 173 aminoasitten oluşan bir hücresel bileşen proteindir (Şekil 7). İlk olarak insan hepatom hücre dizisi HepG2'de keşfedilmiştir [6]. HBX ve HBXIP etkileşimi ile

virüsün replikasyon döngüsünün düzenlendiği ayrıca onkojenik mekanizmalarda da HBXIP'nin rol oynadığı saptanmıştır. HBXIP bir diğer adı ile LAMTOR5 proteini HBx ile etkileşime girerek HCC oluşumunda önemli payı olması ile araştırma konusu olmuştur [7].



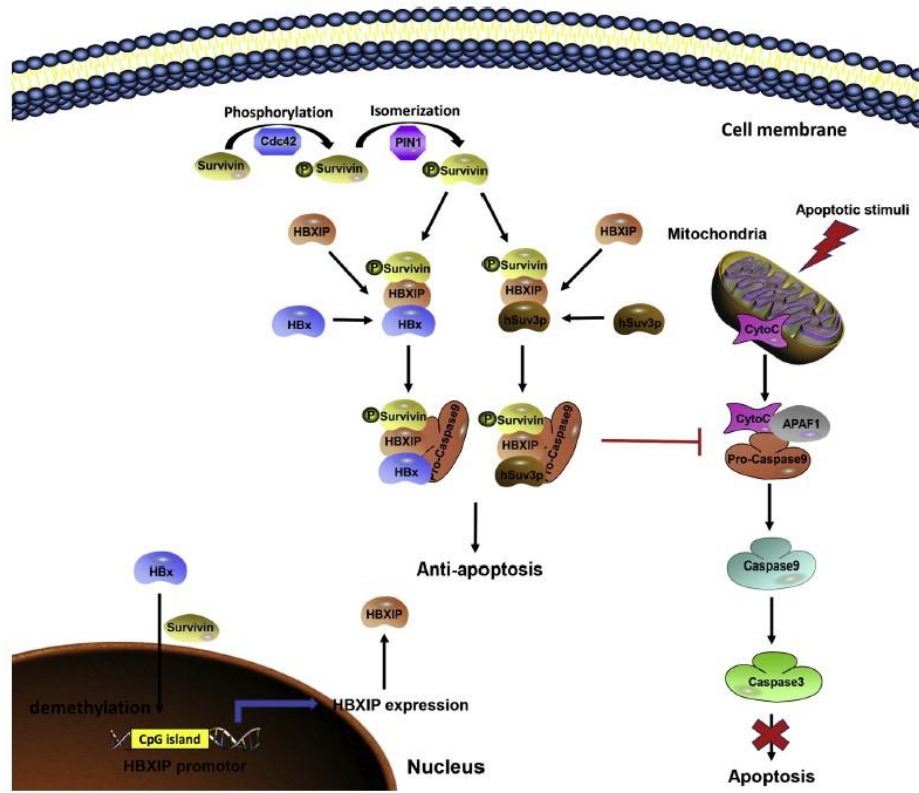
**Şekil 7.** HBXIP proteininin yapısı: A) Monomerik yapısı B) İki monomerden oluşmuş HBXIP dimeri [7].

Son 5 yılda yapılan çalışmalarda HBXIP'nin bölünme, apoptoz ve hücre göçünde onkoprotein olarak yer alması ve yüksek ekspresyonu nedeniyle over kanseri, meme kanseri ve KRK ile de ilişkili olduğunu göstermiştir [74-77]. Ortaya çıkan sonuçlar HBXIP'nin çeşitli kanserlerde yüksek oranda eksprese edildiğini ve kanser patofizyolojisinde önemli rolü olduğunu göstermektedir [7]. HBXIP'nin onkolojik süreçlerde aldığı rolü ortaya koyan çeşitli mekanizmalar saptanmıştır. Bunlar;

- Mitokondriyal sitokrom c – kaspaz apoptotik yolu inhibe eder ve tümör hücrelerinin bölünmesini teşvik ederek çoğalmalarını sağlar [7, 8] (Şekil 8).
- Çeşitli transkripsiyonel faktörleri aktive ederek onkolojik proteinlerin aktivasyonunda rol oynar. Bunlardan en önemlileri p53 ve NF-KB'dir [8, 78].

- Kanser hücrelerinde metabolik süreçleri düzenler. NF-KB sinyali üzerinden glikoz metabolizmasını, yağ asidi sentezi aktive ederek lipid metabolizmasını düzenler [7, 79].
- İlaç direncini indükler. Kanser hücrelerinde genom bütünlüğünü koruyarak bu hücreleri ilaçlara dirençli hale getirdiği gösterilmiştir. Doksorubisin, etoposid, sisplatin ve tamoksifen dahil olmak üzere çeşitli kemoterapötiklere direnç gelişimine katkısı olduğu gösterilmiştir [80, 81].
- Önemli sinyal yolları ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunlar; NF-KB, Akt, p53
  - i. **NF-KB sinyalini aktive ederek;** kolon ve akciğer hücrelerinde tümör hücrelerinin proliferasyonunu destekleyen bir koaktivatör görevi üstlenir. CD46, CD55 ve CD59'u upregüle ederek tümör hücrelerinin apoptozunu önler [8, 82].
  - ii. **Akt sinyalini aktive ederek;** tümör baskılayıcı gen olarak bilinen PTEN'in ekspresyonunu azaltır ve tümör hücrelerinin büyümesi ve hücre göçüne katkı sağlar [83].
  - iii. **p53 sinyalini inaktive ederek** hücre proliferasyonunu artırır [83].
- miR-145, 501, 520b gibi bazı miRNA'ların ekspresyonunu düzenleyerek tümör büyümesini ve anjiyogenezini destekler [84].

Peroksizom proliferatör aktive edici reseptörler hücre büyüme, farklılaşma ve apoptozun düzenlenmesinde görev alan nükleer reseptör ailesidir. PPAR delta özellikle kolon hücrelerinde yüksek oranda eksprese edilir. HBXIP kolonik kanser hücrelerinde PPAR delmayı up regüle eder [8].



Şekil 8. HBXIP, Mitokondriyal sitokrom c–kaspaz apoptotik yolu inhibe eder [7].

Yakın zamanda tanınan HBXIP'nin onkoprotein olarak çeşitli kanser türleri ve prognozu ile ilişkisini göstermek için çalışmalar yapılmıştır. HBXIP'nin aşırı ekspre edildiği tümör dokularında HBXIP ile prognoz ve kanserin ilerlemesi ile ilgili ilişkiler saptanmaya çalışılmıştır. Meme ve over kanserinde hastaların klinikopatolojik özellikleri ve dokularda saptanan HBXIP arasındaki ilişki araştırılmış ve bu dokularda HBXIP'nin yüksek olduğu tespit edilmiş ve prognostik değerlendirme açısından da anlamlı olabileceği vurgulanmıştır [74, 78].

HBXIP ve kolon kanseri ilişkisini ortaya koyan çalışmalarda en dikkat çekici husus HBXIP'nin tümör dokularında normal dokulara oranla oldukça yüksek oranda eksprese edildiğinin gösterilmesidir [75, 85]. Yukarıda HBXIP'nin tümör biyolojisindeki ortaya konulan etki mekanizmalarını incelediğimizde kolonik kanser patogenezinde bir çok yolağın HBXIP ile ortak olduğunu görürüz. Özellikle PPAR deltanın kolon hücrelerine daha yüksek spesifite göstermesi ve yüksek oranda bulunması HBXIP ile kolon kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalara konu olmuştur.

Çalışmalar, PPARD'nin kolon hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiğini ve kolonik tümör oluşumunda rol oynadığını göstermiştir. VEGF ekspresyonunu artırması, K-ras ve APC-katenin yolağında fonksiyon göstermesi kolon kanseri etiopatogenezinde PPAR deltanın oldukça önemli olduğunu ortaya koymuştur. HBXIP'nin kolonik karsinoma dokularında PPAR delta ile pozitif korelasyon gösterdiği ve HBXIP ekspresyon seviyelerinin PPARD'yı hem direk olarak artırdığı; NF-KB aktivasyonunu artırarak da indirekt yoldan uyardığı gösterilmiştir. Bununla birlikte HBXIP ekspresyon seviyelerinin klinik evre, lenf nodu metastazı ile güçlü bir ilişkisi olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [85].

HBXIP'nin patolojik spesmenlerde kolon dokusunda yüksek oranda eksprese edilmesi ve kolonik kanserle ilişkisinin ortaya konulması ile birlikte bu onkoproteinin etki mekanizmaları daha fazla araştırılmaya başlanmıştır. Henüz yeni araştırılan bir onkoprotein olması nedeniyle literatürde sınırlı sayıda çalışma bulunmasına rağmen HBXIP'nin sağ kalım ve kötü prognoz açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edildiği ve biyobelirteç olarak kullanılması açısından araştırılması gerektiği öne sürülmüştür [75, 85].

Mevcut çalışmalarda, HBXIP kolonik kanser ilişkisi patoloji spesmenlerinde doku ekspresyonu ile gösterilmiş olup; henüz serum HBXIP düzeyleri ile ilgili literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bizim bu çalışmadaki amacımız serum HBXIP düzeyi ile kolorektal kanserin biyolojik davranışı arasındaki ilişkiyi araştırmak, evreye göre serum değerlerinde fark olup olmadığını göstermek ve cut-off değer saptamaya çalışmaktır. Çalışmamızda serum HBXIP düzeyi CEA ile de kıyaslanarak HBXIP'nin kolorektal kanserde biyolojik bir belirteç olup olamayacağını araştırdık.

## 4. MATERYAL VE METOD

Prospektif klinik araştırma olarak yaptığımız bu tez çalışması, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne 01.12.2020 ile 01.06.2022 tarihleri arasında başvuran, yeni tanı konulmuş, klinik evre 1-3 kolorektal kanser tanısı ile opere edilen 68 hasta ile yapıldı.

Kontrol grubuna ise hasta grubuyla benzer yaş aralığında ve daha öncesinde kolon kanseri dahil herhangi bir malignite tanısı almamış, bilinen inflamatuvar ve otoimmün hastalığı olmayan 30 kişi dahil edildi. Bu kişiler hastanemiz Genel Cerrahi kliniğinde benign sebeplerden dolayı yatarak tedavi almakta olan kişiler içerisinde 15 kadın ve 15 erkek olarak seçildi.

Kolorektal kanser hasta grubuna, her iki cinsiyetten, klinik evre 1-3 hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri;

- Metastatik hastalığı olmak,
- Neoadjuvan tedavi almış olmak,
- Eş zamanlı başka bir malignitesi bulunmak,
- Daha önceden başka bir malignite tanısı alıp tedavi görmek olarak belirlendi.

Kriterlerden herhangi birini sağlayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların evrelemeleri tanı anındaki klinik bulguları ve radyolojik bulguları, postoperatif patoloji sonuçları ile AJCC TNM evrelemesi 8. Versiyonu kullanılarak yapıldı.

Hastaların cinsiyeti, kan grubu, tanı anındaki yaşı, ek hastalıkları, sigara kullanma durumu, tanı yöntemi, acil-elektif durumu, tümör lokalizasyonu, operasyonun şekli, yapılan ameliyat, stoma durumu, hastalığın patolojik evresi, tümör boyutu, patolojik lenf nodu tutulumu ve sayısı, lenfovasküler ve perinöral invazyon durumu, preop bakılan GGK, CEA, CA 19-9, HG değeri ve preoperatif alınan serum örneğinden çalışılan HBXIP değeri veri kayıt formuna kayıt edildi.

CEA ve CA 19-9 değerleri laboratuvar cut-off değerine (sirasıyla; CEA için  $\geq 4$  ve Ca 19-9 için  $\geq 33$ ) göre kategorize edilirken, hemoglobin seviyesi cut-off değeri her iki cinsiyet için 12,5 olarak kabul edildi.

Her iki grup için gerekli bilgiler kişiler bilgilendirildikten ve yazılı onam alındıktan sonra kayıt altına alındı.

Serum numunelerinin HBXIP değeri ölçümleri, hastanemiz mikrobiyoloji kliniği tarafından gerçekleştirildi. Ölçülen değerler öncelikle hasta ve kontrol grubu, ardından hasta grubu içerisinde belirlenen parametrelere göre karşılaştırıldı.

Çalışma ncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 19.10.2020 tarih ve 98/07 karar nolu, etik kurul onayı (EK-1) alındıktan sonra gerçekleştirildi.

Çalışma, 1975 Helsinki Bildirgesi'nin etik kurallarına uygun olarak yapıldı.

**Serum HBXIP dzevi ölçülmesi;** alışmaya dahil edilen hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden antikoaglansız kan alma tüpleri ile 5-10 ml venöz kan rneği alındı. Örnekler oda ısısında pıhtılaşma için 20 dakika bekletildikten sonra 15 dakika 1500xg'de santrifüj edildi. Daha sonra elde edilen serum örneklerinden 500'er µl iki ayrı steril mikro santrifüj tüpüne konuldu. Tüpler içerisindeki serum örnekleri testlerin çalışılacağı güne kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Her örnekten ayrılan iki tüpten birisi yedek olarak saklandı. Çalışılacak serum örnekleri, testlerin çalışıldığı gün oda ısısında bekletilerek çözdürüldü. Serum rnekleri ile eş zamanlı olarak, kitler de oda ısısında bekletilerek reaktiflerin oda ısısına gelmesi sağlandı. İnsan ENPP2 (Ectonucleotide Pyrophosphatase/Phosphodiesterase 2) antikoru ile kaplı mikroplaklarda (Human ENPP2 ELISA kit, ELK Biotechnology, Çin) sandviç ELISA yöntemi ile üretici firmanın çalışma prospektüsünde belirttiği Şekilde çalışılarak, örnekler ve standartlarda İnsan serum HBXIP proteini kantitatif olarak araştırıldı. Çalışmanın sonlandırılmasını takiben örneklerin absorbans değerleri 450 nm dalga boyunda, eliza okuyucusunda okutuldu. Absorbans değerleri, Curve Expert Professional (Versiyon 2.7.3, Hyams Development, USA) bilgisayar yazılımı

kullanılarak, kit standartları ile oluşturulan standart eğrisine göre numunelerin serum HBXIP konsantrasyonları (ng/ml) saptandı.

**İstatiksel analiz için;** Statistical Package for Social Sciences (SPSS versiyon 20, IBM Corp. NY, USA), Windows için sürüm 20.0 bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler; sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (Quartil %25-75 değer) ile sunulmuştur. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu varyans katsayısı, histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Verilerin normal dağılıma uyduğu (parametrik) durumlarda iki bağımsız grup arasındaki analizlerde T testi, uymadığı durumlarda (nonparametrik) ise Mann Whitney U Testi kullanılmıştır. Üç ve daha fazla grup arasındaki analizler normal dağılıma uyduğu durumlarda ANOVA, uymadığı durumlarda Kruskal Wallis Testi (Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Testi) ile yapılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri kullanılarak) incelenmiştir. Değişkenler normal dağıldığında korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Pearson testi ile, normal dağılmadığında Spearman testi ile hesaplanmıştır.

Serum HBXIP düzeyinin tanısal gücünü incelemek ve en uygun kesim noktasını belirlemek için Receiver Operator Characteristics (ROC) Curve eğrisi analizi yapıldı. ROC analizinde DeLong yöntemi kullanılarak Youden indeksi ile optimal kesim değeri ve eğri altında kalan alan (AUC) hesaplanmıştır. Tip 1 hata düzeyinin %5'in altında olduğu durumlar testin tanısal değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu şeklinde yorumlandı. Bu çalışmada genel istatistik anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Bonferroni düzeltilmeli Mann Whitney U Test için anlamlılık düzeyi  $p < 0,02$  olarak ele alındı.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya, dahil edilme kriterlerini karşılayan hasta grubunda 68, kontrol grubunda ise 30 sağlıklı gönüllü alındı. Kontrol grubunda, hastaların 15'i (%50) erkek, 15'i (%50) kadındı. KKK grubunda ise hastaların 45'i (%66,2) erkek, 23'ü (%33,8) kadındı.

KKK grubunda yaş değişkeni normal dağılım göstermekte idi ve ortalaması 64,1 ( $\pm 10,48$ ) olarak hesaplandı. Kontrol grubunda ise ortalama yaş 54,5 ( $\pm 12,72$ ) olarak hesaplandı.

Hastaların %44,1'inde (n=30) komorbid hastalık yoktu. Görülen komorbid hastalıklar Diabetes Mellitus (DM) (%5,9; n=4), hipertansiyon (HT) (%7,4; n=5), Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) (%1,5; n=1), kalp yetmezliği (%1,5; n=1), serebrovasküler olay (SVO) (%1,5; n=1), kronik böbrek hastalığı (KBH) (%1,5; n=1) idi. Hastaların %13,2'sinde iki komorbid hastalık birlikte görülürken %23,5'unda üç ve daha fazla komorbid hastalık birlikte görülmekte idi. Sigara hikayesine bakıldığında %58,8 (n=40) hasta sigara içmemişken %41,2'si (n=28) sigara içmişti. En sık görülen ilk üç kan grubu A Rh+ (%35,3; n=24), 0 Rh+ (%29,4; n=20), B Rh+ (%14,7; n=10) olarak saptandı. Tanı yöntemi %80,9 (n=55) hastada kolonoskopi iken %19,1 (n=13) hastada bilgisayarlı tomografi idi. Hastaların %20,6'sı (n=14) acil opere edilirken %79,4'ü (n=54) elektif opere edilmişti. Tümör yeri sıklığı sırasıyla; sigmoid kolon (%26,5; n=18), çıkan kolon (20,6; n=14), rektosigmoid (%16,2; n=11), rektum (%14,7; n=10), inen kolon (%8,8; n=6), çekum (%7,4; n=5) ve transvers kolon (%5,9; n=4) idi. Hastalara en sık laparotomi (%88,2; n=60) uygulanmıştı. Laparoskopi (%2,9; n=2) ve konversiyon (%8,8; n=6) az sayıda hastaya uygulandı. Yapılan ameliyat tiplerine bakıldığında hemikolektomi en sık uygulanan operasyon prosedürü olarak görüldü (Tablo 5). Stoma varlığı %22,1 (n=15) hastada görülürken %77,9 (n=53) hastada stoma yoktu. Stoma tipleri hartman (n=12), loop (n=2) ve uç (n=1) olarak gözlemlendi.

Hastaların TNM evrelemesine göre dağılımları, 8'i evre 1 (%11,8), 19'u evre 2A (%27,9), 4 tanesi evre 2B (%5,9), 2'si evre 3A (%2,9), 23 tanesi evre 3B (%33,8) ve 12 tanesi evre 3C (%17,6) şeklindeydi. Tümör boyutu median 4,6 cm (QR %25-75=3-6,3 cm) olarak saptandı. Hastaların 41'inde (%60,3) lenf nodu tutulumu mevcuttu. Çıkartılan lenf nodu sayısı median 23,5 (QR %25-75=17,25-30) ve metastatik lenf nodu sayısı median 1 (QR %25-75=0-2.75) idi. Lenfovasküler invazyon 25 hastada (%36,8) görülürken, perinöral invazyon 16 hastada (%23,5) izlendi. Tamamı adenokarsinom histolojisine sahip hastaların 3'ünde (%4,4) müsinöz komponent vardı. Gaitada gizli kan bakılmış olan 25 hastada %22,1 (n=15) pozitif iken %14,7 (n=10) negatif idi. Tümör belirteçlerine bakıldığında CEA median değeri 3,2 (QR %25-75=2-7,1) iken CA 19-9 median değeri 12,6 (QR %25-75=8,1-24,3) olarak saptandı. Hemoglobinin median değeri 13,3 (QR %25-75=10,7-14,9) idi. Hastaların bazı demografik ve klinik bulguları Tablo 4'te verilmiştir.

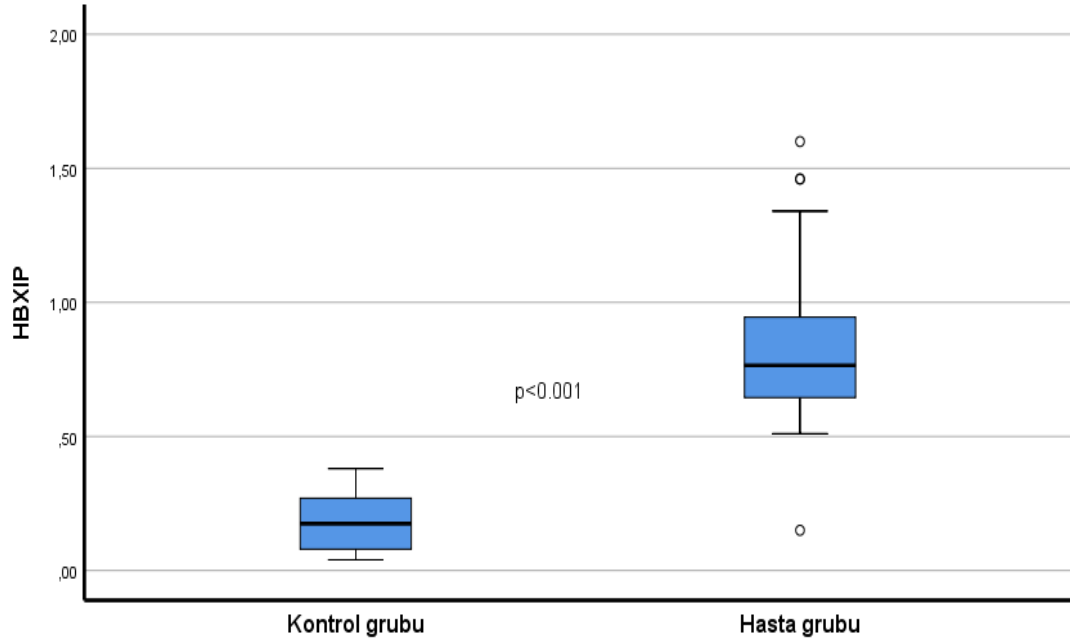
Hasta ve kontrol gruplarında serum HBXIP düzeyine bakıldığında, hasta grubunda medyan serum HBXIP düzeyi 0,765 (QR %25-75=0,642-0,947) iken kontrol grubunda serum HBXIP düzeyi medyan 0,175 (QR %25-75=0,080-0,270) olarak saptandı. Normal dağılım göstermeyen gruplar arasındaki serum HBXIP düzeyleri karşılaştırıldığında kontrol grubu anlamlı olarak ( $p<0,001$ ) düşük bulundu. Hasta ve kontrol grubunun HBXIP düzeyinin dağılım grafiği Şekil 9'da verilmiştir.

**Tablo 4.** Kolorektal Kanser Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri.

	<b>Ortalama (<math>\pm</math>Ss)</b>	<b>Medyan (min-maks)</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	64,1 $\pm$ 10,48	64 (40-86)
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Cinsiyet</b>		
<b>E</b>	45	66,2
<b>K</b>	23	33,8
<b>Sigara</b>		
<b>Var</b>	28	41,2
<b>Yok</b>	40	58,8
<b>Komorbid Hastalık</b>		
<b>DM</b>	4	5,9
<b>HT</b>	5	82,4
<b>KOAH</b>	1	1,5
<b>Kalp Yetmezliği</b>	1	1,5
<b>SVO</b>	1	1,5
<b>KBH</b>	1	1,5
<b>İki komorbidite</b>	9	13,2
<b>Üç ve daha fazla</b>	16	23,5
<b>Tümör yerleşimi</b>		
<b>Çekum</b>	5	4,7
<b>Sağ kolon</b>	14	20,6
<b>Transvers kolon</b>	4	5,9
<b>Sol kolon</b>	6	8,8
<b>Sigmoid kolon</b>	18	26,5
<b>Rektosigmoid</b>	11	16,2
<b>Rektum</b>	10	14,7
<b>Ameliyat şekli</b>		
<b>Laparoskopi</b>	2	2,9
<b>Laparotomi</b>	60	88,2
<b>Konversiyon</b>	6	8,8
<b>Stoma varlığı</b>		
<b>Var</b>	15	22,1
<b>Yok</b>	53	77,9
<b>Lenfovasküler invazyon</b>		
<b>Var</b>	25	36,8
<b>Yok</b>	43	63,2
<b>Perinöral invazyon</b>		
<b>Var</b>	16	23,5
<b>Yok</b>	52	76,5
<b>Gaytada gizli kan</b>		
<b>Pozitif</b>	15	22,1
<b>Negatif</b>	10	14,7
<b>Evre</b>		
<b>I</b>	8	11,8
<b>IIA</b>	19	27,9
<b>IIB</b>	4	5,9
<b>IIIA</b>	2	2,9
<b>IIIB</b>	23	33,8
<b>IIIC</b>	12	17,6

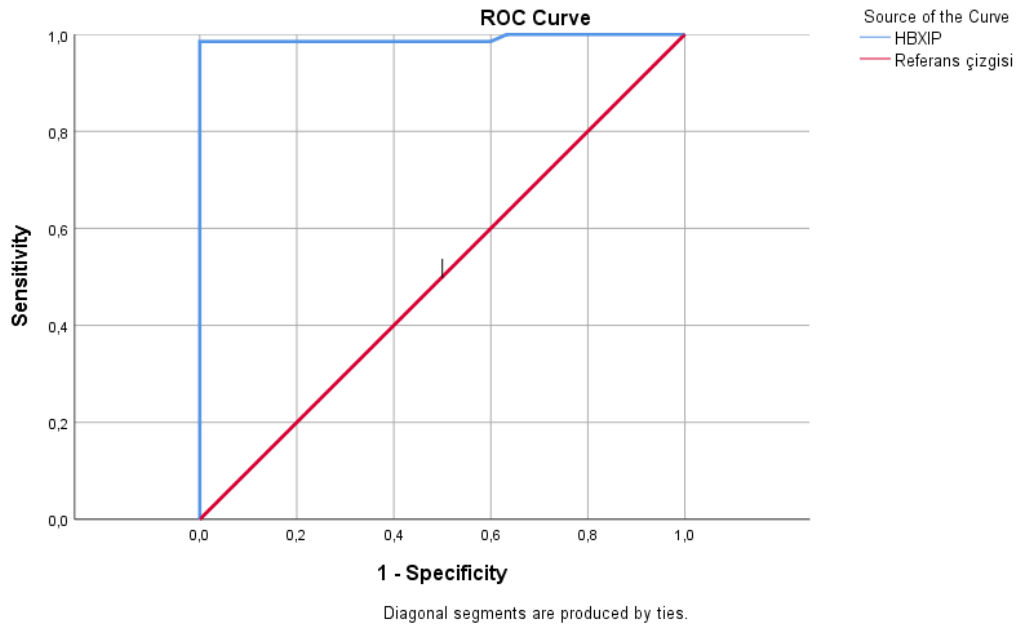
**Tablo 5.** Kolorektal Kanser Tanılı Hastalarda Uygulanan Ameliyat Tipi Sıklığı.

Ameliyat	n	%
Sağ hemikolektomi	11	16,2
Sol hemikolektomi	6	8,8
Genişletilmiş sağ hemikolektomi	7	10,3
Genişletilmiş sol hemikolektomi	1	1,5
Subtotal kolektomi	4	5,9
Sigmoid rezeksiyon	1	1,5
Anterior rezeksiyon	10	14,7
LAR	11	16,2
APR	6	8,8
Segmenter rezeksiyon	11	16,2



**Şekil 9.** Hasta ve Kontrol Grupları Arasında Serum HBXIP Düzeyinin Dağılım Grafiği.

Serum HBXIP düzeyinin KRK için tanısal gücünü tespit etmek için yapılan ROC eğrisi analizinde KRK tanısını öngörmeye serum HBXIP düzeyi parametresi tahmini istatistikçe anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Serum HBXIP düzeyinin KRK tanısı koymak için ROC eğrisi (AUC) altında kalan alan 0,991'dir (%95 CI; 0,973-1,000). KRK tanısının tahmini için  $> 0,445$  kesme değerindeki serum HBXIP düzeyinin duyarlılığı %98,5 ve özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Youden indeksi 0,985 idi. Sonuçlar; Şekil 10'da ve Tablo 6'da gösterilmiştir.



**Şekil 10.** Serum HBXIP Düzeyi İçin ROC Eğrisi.

**Tablo 6.** Serum HBXIP Düzeyinin KRK için Tanısal Gücünün Değerlendirildiği ROC Analizi.

	Cut-Off (ng/ml)	Sensitivite %	Spesifite %	EAA	%95 GA	Standart hata	$p^*$	Youden İndeksi
<b>HBXIP</b>	<b>0,445</b>	<b>98,5</b>	<b>100</b>	<b>0,991</b>	<b>0,973-1,000</b>	<b>0,009</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,985</b>

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı.,

\* Receiver Operator Characteristics Curve Analizi

Hesaplanan cut-off değere göre HBXIP için; KKK tanısında pozitif prediktif değeri %62,3; negatif prediktif değeri %55,5, pozitif olabilirlik oranı 99,4; negatif olabilirlik oranı 1,5 ve tanısal odds oranı ise 66,2 olarak hesaplanmıştır (Tablo 7).

**Tablo 7.** HBXIP'in Tanısal Gücü ile İlgili Parametreler.

HASTA		KONTROL		
				<b>Doğruluk : 0,989</b>
				<b>Sensitivite : 98,5</b>
				<b>Spesifite : 100</b>
				<b>T.O.R : 66,2</b>
<b>HBXIP ≥0,445</b>	67	0	67	<b>PPD : %62,3</b>
<b>HBXIP &lt;0,445</b>	1	30	31	<b>NPD : %55,5</b>
	68	30		<b>OO+ : 99,4</b>
<b>TOR: Tanısal odds ratio OO: Olabilirlik oranı</b>				<b>OO- : 1,5</b>
<b>PPD: Pozitif prediktif değer</b>				
<b>NPD: Negatif prediktif değer</b>				

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile HBXIP düzeyi karşılaştırıldığında, lenfovasküler invazyon var olan grupta (HBXIP=0,840 (min-max; 0,61-1,60) olmayan gruba göre (HBXIP=0,720 (min-max; 0,15-1,46) HBXIP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,035). Cinsiyet, yaş, komorbidite varlığı, sigara hikayesi, tanı yöntemi, acil operasyon varlığı, stoma varlığı, perinöral invazyon varlığı, tümör belirteci yüksekliği ve anemi varlığı durumlarında gruplar arası anlamlı HBXIP düzeyi farkı saptanmamıştır (Tablo 8).

**Tablo 8.** Hastaların Klinik Özellikleri ile HBXIP Düzeyinin Karşılaştırılması – 1.

Değişken	N (%)	HXBIP Düzeyi Medyan (Min-Max)/Mean±SS	P
Yaş			
≥ 60	51 (75)	0,820±0,255	0,788 <sup>a</sup>
< 60	17 (25)	0,818±0,255	
Cinsiyet			
Erkek	45 (66,2)	0,790 (0,51-1,46)	0,564 <sup>β</sup>
Kadın	23 (33,8)	0,720 (0,15-1,6)	
Komorbidite			
Var	30 (44,1)	0,725 (0,15-1,46)	0,208 <sup>β</sup>
Yok	38 (55,9)	0,790 (0,52-1,60)	
Sigara			
Var	40 (58,8)	0,790 (0,15-1,60)	0,466 <sup>β</sup>
Yok	28 (41,2)	0,760 (0,51-1,46)	
Tanı yöntemi			
Tomografi	13 (19,1)	0,840 (0,64-1,46)	0,068 <sup>β</sup>
Kolonoskopi	55 (80,9)	0,750 (0,15-1,60)	
Aciliyet durumu			
Acil	14 (20,6)	0,775 (0,57-1,14)	0,643 <sup>β</sup>
Elektif	54 (79,4)	0,765 (0,15-1,60)	
Stoma varlığı			
Var	15 (22)	0,820 (0,63-1,60)	0,082 <sup>β</sup>
Yok	53 (78)	0,750 (0,15-1,46)	
LVI varlığı			
Var	25 (36,8)	0,840 (0,61-1,60)	<b>0,035*<sup>β</sup></b>
Yok	43 (63,2)	0,720 (0,15-1,46)	
PNI varlığı			
Var	16 (23,5)	0,828±0,200	0,851 <sup>a</sup>
Yok	52 (76,5)	0,816±0,269	
CEA seviyesi <sup>¶</sup>			
Normal	42 (63,6)	0,790 (0,15-1,60)	0,952 <sup>β</sup>
Yüksek	24 (36,4)	0,760 (0,51-1,46)	
Ca 19-9 seviyesi <sup>¶</sup>			
Normal	58 (87,9)	0,817±0,256	0,689 <sup>a</sup>
Yüksek	8 (12,1)	0,860±0,274	
Anemi varlığı			
Var	27 (39,7)	0,750 (0,52-1,46)	0,841 <sup>β</sup>
Yok	41 (60,3)	0,810 (0,15-1,60)	

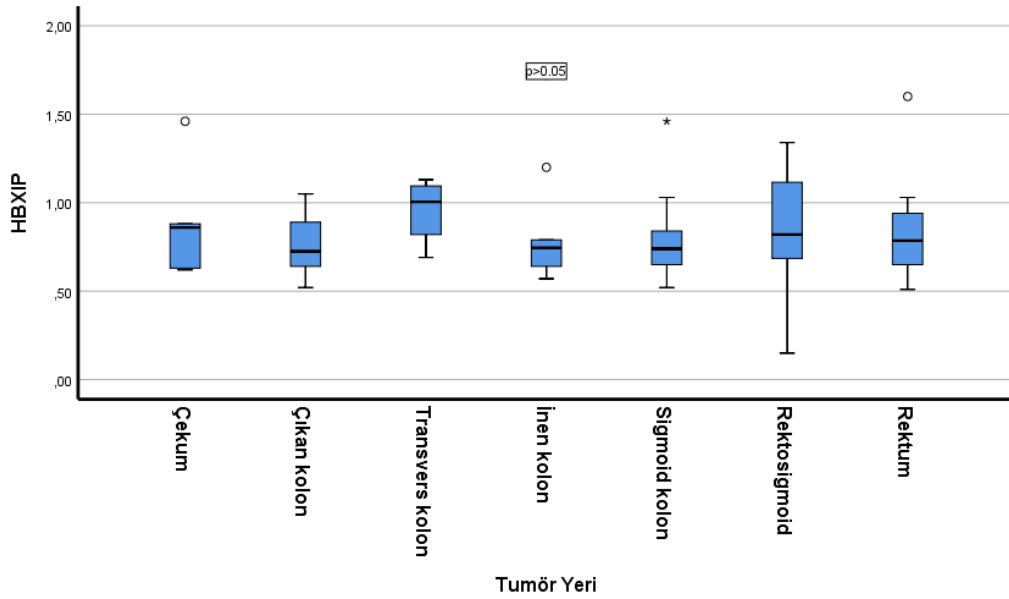
LVI; Lenfovasküler invazyon.  
PNI; Perinöral invazyon.  
CEA; Karsinoembriyonik antijen  
\*;  $p < 0,05$   
<sup>a</sup>; 2 independent test  
<sup>β</sup>; Mann-Withney U test  
<sup>¶</sup>; n=66 (Toplam)

Ayrıca tümör bölgesi, ameliyat şekli ve stoma türü değişkenlerine bakıldığında da HXBIP düzeyleri açısından gruplar arası fark elde edilmemiştir (Tablo 9). Tümör bölgesine göre HXBIP düzeyleri Şekil 11’de gösterilmiştir.

**Tablo 9.** Hastaların Klinik Özellikleri ile HXBIP Düzeyinin Karşılaştırılması – 2.

Değişken	N	HXBIP Düzeyi Medyan (Min-Max)	P
<b>Tümör bölgesi</b>			
Çekum	5 (7,4)	0,860 (0,62-1,46)	0,632 <sup>â</sup>
Çıkan kolon	14 (20,5)	0,725 (0,52-1,05)	
Transvers kolon	4 (5,9)	1,000 (0,69-1,13)	
İnen kolon	6 (8,8)	0,745 (0,57-1,20)	
Sigmoid kolon	18 (26,5)	0,740 (0,52-1,46)	
Rektosigmoid	11 (16,2)	0,820 (0,15-1,34)	
Rektum	10 (14,7)	0,785 (0,51-1,60)	
<b>Ameliyat şekli</b>			
Laparotomi	60 (88,2)	0,790 (0,15-1,60)	0,683 <sup>â</sup>
Laparoskopi	2 (3)	0,875 (0,68-1,07)	
Konversiyon	6 (8,8)	0,685 (0,57-1,46)	
<b>Stoma türü</b>			
Stoma yok	53 (78)	0,750 (0,15-1,46)	0,305 <sup>â</sup>
Loop	2 (3)	0,840 (0,63-1,05)	
Uç ileostomi	1 (1,4)	-	
Hartman kolostomi	12 (17,6)	0,825 (0,65-1,60)	

<sup>â</sup>; *Kruskal Wallis Testi*



**Şekil 11.** Tümör bölgesine göre HXBIP düzeyleri.

Grupların dağılımına göre seçilen analiz sonuçlarında kan grubu ve gaitada gizli kan testi ile HXBIP düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi fakat evre ile HXBIP düzeyinin anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (Tablo 10).

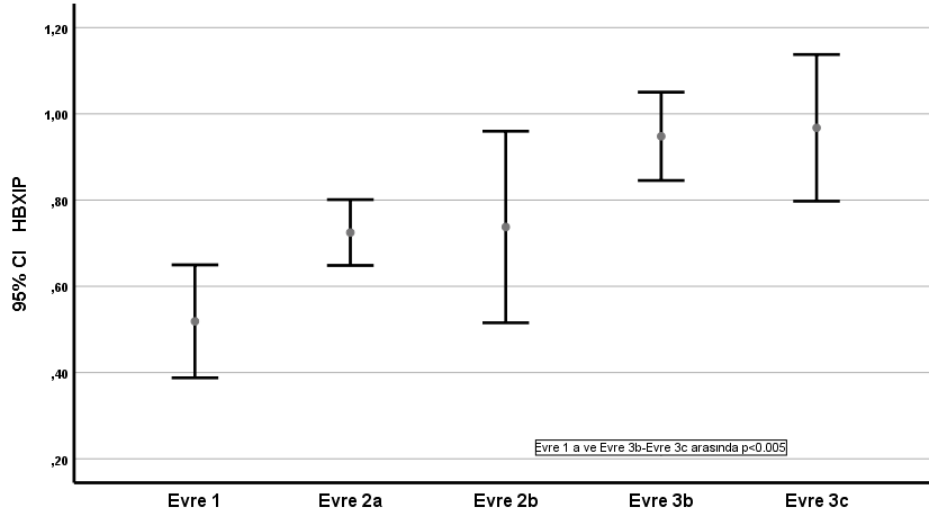
**Tablo 10.** Hastaların Klinik Özellikleri ile HBXIP Düzeyinin Karşılaştırılması – 3.

Değişken	N	HXBIP Düzeyi Mean±SS	CI %95 Aralık	P
<b>Evre</b>				
<b>Evre 1</b>	8	0,518±0,156	0,387-0,649	<b>&lt; 0,001**</b>
<b>Evre 2A</b>	19	0,724±0,158	0,648-0,801	
<b>Evre 2B</b>	4	0,737±0,139	0,515-0,959	
<b>Evre 3A</b>	2	0,730±0,127	0,413-1,873	
<b>Evre 3B</b>	23	0,947±0,236	0,845-1,050	
<b>Evre 3C</b>	12	0,967±0,267	0,797-1,137	
<b>Kan grubu</b>				
<b>A Rh<sup>+</sup></b>	24	0,804±0,246	0,700-0,908	0,480**
<b>B Rh<sup>+</sup></b>	10	0,872±0,310	0,649-1,094	
<b>AB Rh<sup>+</sup></b>	3	1,050±0,346	0,463-1,136	
<b>0 Rh<sup>+</sup></b>	20	0,749±0,204	0,653-0,845	
<b>A Rh<sup>-</sup></b>	4	0,942±0,464	0,203-1,681	
<b>B Rh<sup>-</sup></b>	1	1,060± -	-	
<b>AB Rh<sup>-</sup></b>	2	0,720± -	-	
<b>0 Rh<sup>-</sup></b>	1	0,840± -	-	
<b>Gaitada gizli kan testi</b>				
<b>Yok</b>	43	0,820±0,034	0,751-0,889	0,782**
<b>Pozitif</b>	15	0,788±0,065	0,648-0,928	
<b>Negatif</b>	10	0,862±0,117	0,595-1,128	

\*;  $p < 0,05$

\*\*; ANOVA Testi

Yapılan post-hoc analizlerde evre 1 hasta grubunda HXBIP düzeyi (0,518±0,156), evre 3B (0,947±0,236) ve 3c (0,967±0,267) grubuna göre anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (Şekil 12). Evre 3A grubu 2 hasta olması nedeniyle görselde yer almamıştır.



**Şekil 12.** Hastaların evrelerine göre HbXIP düzeylerinin post-hoc analiz sonuçları.

Ameliyat sonrası değişkenlere bakıldığında metastatik lenf nodu sayısı ile HbXIP düzeyi ve tümör boyutu arasında, çıkartılan lenf nodu sayısı ile tümör boyutu arasında korelasyon saptanmıştır. HbXIP düzeyi ile korelasyonu olan değişken, metastatik lenf nodu sayısı olup zayıf ilişki (Pearson=,378) saptanmıştır (Tablo 11).

**Tablo 11.** HbXIP düzeyi ile patolojik değişkenler arasındaki korelasyon sonuçları.

		HbXIP	Tümör boyutu	Çıkartılan lenf nodu sayısı	Metastatik lenf nodu
HbXIP	Pearson Korelasyon Katsayısı	1			
	P değeri				
Tümör boyutu	Pearson Korelasyon Katsayısı	0,096	1		
	P değeri	0,435			
Çıkartılan lenf nodu sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	0,040	<b>,455**</b>	1	
	P değeri	0,747	<b>&lt;0,001</b>		
Metastatik lenf nodu sayısı	Pearson Korelasyon Katsayısı	<b>,378**</b>	<b>,298*</b>	-0,117	1
	P değeri	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>	0,341	

*Korelasyon, p değeri 0,01 seviyesinde anlamlıdır.\*\**

*Korelasyon, p değeri 0,05 seviyesinde anlamlıdır.\**

## 6. TARTIŞMA

Kolorektal kanser, tüm dünyada en sık görülen üçüncü kanser türü olup, kansere bağlı ölümlerde ikinci sırada yer alır [1]. Morbidite ve yüksek mortalitenin en önemli nedenlerinden biri tanı anında kanserin ileri evrede olmasıdır. Evre 1 hastalıkta 5 yıllık sağkalım %90 üzerinde iken, metastatik hastalıkta bu oran %8'e düşmektedir [2]. Erken evre hastalık ve geç evre hastalık arasında sağkalım oranları arasındaki büyük fark, kolorektal kanserde erken tanının önemini gözler önüne sermektedir.

Kolorektal kanserler erken evrede tanı konulduğunda onkolojik cerrahi prensipleri ile küratif tedavi edilerek mortalitenin ve morbiditenin azaltılabildiği bir hastalık grubudur. Hastalara erken evrelerde tanı koymanın yolu uygun tarama yöntemlerinin kullanılmasıdır. Bununla birlikte KRK taramalarında kullanılan spesifik bir biomarker bulunmamaktadır.

Tüm dünyada yaygın olarak kullanılan tümör markerları CEA ve CA 19-9'un KRK tanı ve tarama çalışmalarında kullanılması kılavuzlarda önerilmemektedir. Ancak tedaviye yanıt ve nüks takibinde bu markerlar faydalıdır.

Son yıllarda inflamatuvar sitokinler ve kanser yolaklarında etkili olan çeşitli biyomoleküller üzerinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Çalışmamızda kolorektal kanser biyolojisi ile güçlü ilişkisi ortaya konulan onkoprotein HBXIP (Hepatit B Virüs etkileşimli protein) serum seviyeleri incelenmiştir. Güncel literatürde HBXIP molekülünün kanser biyolojisinde rol aldığı mekanizmalar ortaya konulmuş, kolon kanserinde bu molekülün yüksek oranda eksprese olduğu saptanmıştır. Bu molekül KRK dışında karaciğer, akciğer, meme ve over kanseri gibi kanser türleri ile de ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte HBXIP proteinin serum düzeylerinin biobelirteç olarak kullanılabilirliğinin incelendiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Literatürde; Mengxi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada HBXIP'nin onkolojik rolü incelenmiş; HBXIP'nin sitokrom-c kaspaz apoptotik yolu inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca mitozu desteklediği, transkripsiyon faktörlerini düzenlediği

saptanmıştır. Kanser hücrelerinin metabolik özelliklerine etki etmesi nedeniyle ilaç direncini indükleyebileceği hipotezi ortaya atılmıştır [7].

Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HCC nedeniyle opere edilen hastalarda patoloji spesmenlerinde kanser dokularında LAMTOR5 proteininin (HBXIP) up-regülasyonu sonucu dokuda yoğun ekspresyon gösterdiği ve bunun hastalığın prognozu ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [76].

Wang ve arkadaşları 2017'de over doku spesmenlerini incelemişler, immünfloresan boyama ile over kanser hücreleri bulunan dokularda HBXIP yoğun ekspresyonu mevcutken, komşu tümör olmayan dokularda HBXIP molekülünün bulunmadığını raporlamışlardır. Buradan yola çıkarak over kanserinde bu onkoprotein tanısı ve prognostik önemini olduğu hatta moleküler terapi hedefi olabileceğini savunmuşlardır [74].

HBXIP ve kolon kanseri ilişkisini ortaya koyan çalışmalarda; PPAR-D'nin kolon hücrelerinde yüksek oranda eksprese edildiğini ve kolonik tümör oluşumunda rol oynadığını gösterilmiştir. VEGF ekspresyonunu artırması, K-ras ve APC katenin yolağında fonksiyon göstermesi kolon kanseri etyopatogenezinde PPAR deltanın oldukça önemli olduğunu ortaya koymuştur. Qian Liu ve arkadaşlarının 2017 de yaptığı çalışmada HBXIP'nin kolonik karsinom dokularında PPAR delta ile pozitif korelasyon gösterdiği ve HBXIP ekspresyon seviyelerinin PPAR deltayla hem direkt olarak artırdığı; NFkB aktivasyonunu artırarak da indirekt yoldan uyardığı gösterilmiştir. HBXIP ekspresyon oranlarına göre iki ayrı çalışma grubu oluşturulduğunda HBXIP ekspresyon seviyelerinin klinik evre, lenf nodu metastazı ile güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermişlerdir [8].

HBXIP'nin kolon dokusunda yüksek oranda eksprese edilmesi ve kolonik kanserle ilişkisinin ortaya konulması ile birlikte bu onkoprotein etki mekanizmaları daha fazla araştırılmaya başlanmıştır. 2019 da Xuanyu Wang ve arkadaşları kolon kanserinde HBXIP'nin prognoz tayininde önemini incelemek için 186 kolon kanserli hasta üzerinde çalışmışlar. Hastaları evrelerine göre kategorize edip, patoloji piyeslerinde HBXIP ekspresyonlarını raporlamışlar. Dokuda HBXIP yoğunluğunun

lenf nodu tutulumu, hastalığın evresi ve sağ kalım için bir göstergeç olduğunu ve tek başına sağ kalımı öngören bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir [85].

HBXIP serum düzeylerini inceleyen çalışmamızda serum HBXIP seviyelerinin kolorektal kanserli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptadık. Hasta ve kontrol grubunda HBXIP medyan değerler karşılaştırıldığında sırası ile; 0,765 ve 0,175 olarak saptandı ve kontrol grubu anlamlı olarak ( $p<0,001$ ) düşük bulundu. Serum HBXIP düzeyinin KRK tanısını öngörme gücünü tespit etmek için yaptığımız ROC analizinde, serum HBXIP düzeyi parametresi tahmini istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Hesaplanan 0,445 cutt-off değerine göre; KRK tanısının tahmini için serum HBXIP düzeyinin duyarlılığı %98,5 ve özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Sonuçlar CEA ve gaitada gizli kan ile kıyaslandığında; CEA düzeyinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark olmaması nedeniyle HBXIP molekülünün tanısal gücünün CEA'dan daha yüksek olduğu sonucuna ulaştık. Ayrıca hasta grubunda HBXIP düzeyleri ile CEA ve gaitada gizli kan sonuçları arasında korelasyon saptamadık. Ancak bazı hastaların gaitada gizli kan değerinin bilinmemesi, gaitada gizli kan tanısal değer ile HBXIP düzeyi kıyaslamamızda kısıtlayıcı veri olarak karşımıza çıktı.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile HBXIP serum düzeyleri karşılaştırıldığında; yaş, cinsiyet, kan grubu, komorbidite varlığı, tümörün yeri gibi faktörlerden etkilenmediğini saptadık. Bu sonucun HBXIP tanısal değeri açısından da önemli olduğu kanaatindeyiz.

Hastalar evrelerine göre gruplandığında Evre 1 hastalık grubunda serum HBXIP düzeylerinin Evre 3 hastalık olanlara göre anlamlı olarak düşük olduğunu gözlemledik. Ayrıca patoloji spesmenlerinde saptanan lenfovasküler invazyon durumu değerlendirildiğinde, lenfovasküler invazyon olan grupta HBXIP düzeyi anlamlı olarak yüksek bulundu. Metastatik lenf nodu sayısının HBXIP yüksekliği ile arasında zayıf ilişki bulunsa da metastatik hastalıkta HBXIP korelasyonunun olduğunu bize göstermiş olduğunu düşünüyoruz. Bu sonuçlar bize erken ve ileri evre kolorektal kanserde serum HBXIP yüksekliğinin korele olduğunu ve prognostik açıdan da bir gösterge olabileceğini düşündürdü.

CEA düzeyinin KKK kanser tanısı için biobelirteç olarak kullanılamıyor oluşu nedeniyle, bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz HBXIP molekülünün tanısal olarak CEA'ya göre daha üstün olduğunu düşünüyoruz. Daha geniş hasta ve kontrol grupları ile çalışılıp CEA ve HBXIP arasında sağlıklı popülasyon ve hasta grubunda kıyaslamaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz. Ayrıca HBXIP düzeylerinin erken ve geç evreye göre farklılık göstermesi nedeniyle; KKK prognoz ve tedavi yanıtı takibinde rutin olarak kullanılan CEA ile kıyaslanması için yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunun postoperatif takiplerinde HBXIP düzeylerinin bilinmemesi ve takip için yeterli sürenin geçmemiş olması çalışmamızı kısıtlayan bir diğer faktördür ve tedavi yanıtı açısından HBXIP düzeyinin bir gösterge olup olmayacağı sorusunu cevapsız bırakmaktadır.

Serum HBXIP düzeylerini değerlendiren başka çalışma olmaması; HBXIP'nin bir onkoprotein olması nedeniyle doku çalışmalarında meme, over ve karaciğer kanser hücrelerinde de HBXIP ekspresyonunun anlamlı yüksek bulunması nedeniyle kolon kanseri için spesifitesinin yeni çalışmalarla irdelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler ve literatür bilgileri kılavuzluğunda baktığımızda HBXIP molekülünün kolorektal kanser ile arasındaki güçlü ilişki ortaya konulmuş olup; bu molekülün KKK hastalarının tarama, tanı ve tedavi aşamalarında önemli bir yeri olacağını, bu nedenle morbidite ve mortalitenin azaltılmasına katkı sunacağı kanaatindeyiz.

## 7. SONUÇLAR

Çalışmamız serum HBXIP düzeyinin KKK hastalarında sağlıklı gönüllülerden anlamlı ölçüde yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda çıkardığımız sonuç tanısal değerinin yüksek olduğu ve kolorektal kanser taramasında kullanılabilir bir biobelirteç olabileceğidir. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak çalışmalara ve diğer kanser türlerinde serum düzeylerinin araştırılmasına ihtiyaç vardır. Ayrıca hedefe yönelik ilaç tedavileri için de bir araştırma konusu olabilir.



## KAYNAKLAR

1. Sung, H., et al., *Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. **71**(3): p. 209-249.
2. [https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye\\_Kanser\\_Istatistikleri\\_2017.pdf](https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017.pdf), *Türkiye Kanser İstatistikleri*. 2017.
3. Cancer, N.C.C.f., *Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer*. 2011.
4. Lee, B.Y. and A. Sonnenberg, *Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis*. JAMA internal medicine, 2013. **173**(12): p. 1148-1150.
5. Lech, G., et al., *Colorectal cancer tumour markers and biomarkers: Recent therapeutic advances*. World journal of gastroenterology, 2016. **22**(5): p. 1745.
6. Fujii, R., et al., *HBXIP, cellular target of hepatitis B virus oncoprotein, is a regulator of centrosome dynamics and cytokinesis*. Cancer research, 2006. **66**(18): p. 9099-9107.
7. Xiu, M., et al., *The oncogenic role of HBXIP*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. **133**: p. 111045.
8. Liu, Q., et al., *HBXIP activates the PPAR $\delta$ /NF- $\kappa$ B feedback loop resulting in cell proliferation*. Oncotarget, 2018. **9**(1): p. 404.
9. Beck, D.E., et al., *Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus*, in *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery*. 2009, Springer. p. 1-29.
10. Hollinshead, H.W., *Embryology and surgical anatomy of the colon*. Diseases of the Colon & Rectum, 1962. **5**(1): p. 23-27.
11. E., S.J., *Skandalakis Cerrahi Anatomi ve Teknik*, ed. S. R. 2009, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
12. Kadrić, N., D. Mesić, and M. Bazardzanović, *[Anatomy of the colon, rectum and anus]*. Med Arh, 2003. **57**(3 Suppl 1): p. 29-31.
13. FH, N., *Atlas of Human Anatomy*, ed. 5th. 2010, Philedalphia. 251-300.
14. Schuenke, M. and E. Schulte, *Thieme Atlas of Anatomy. Neck an Internal Organs*. 2010, Stuttgart.
15. Carmichael, J.C. and S. Mills, *Anatomy and embryology of the colon, rectum, and anus*, in *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery*. 2022, Springer. p. 3-27.

16. Standing, S., *Large İntestine*, in *Gray's Anatomy the anatomical basis of clinical practise*. 2016, Elsevier: London. p. 1136-1160.
17. Moore, K.L., *Karın*, in *Temel Klinik Anatomi*, A.M. agur, Editor. 2006, Güneş Kitabevi: Ankara. p. 161-165.
18. Oglat, A. and E.M. Quigley, *Colonic ischemia: usual and unusual presentations and their management*. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017. **33**(1): p. 34-40.
19. Faucheron, J.L., *Pelvic anatomy for colorectal surgeons*. *Acta Chir Belg*, 2005. **105**(5): p. 471-4.
20. Brandt, L.J. and S.J. Boley, *Colonic ischemia*. *Surg Clin North Am*, 1992. **72**(1): p. 203-29.
21. Lindsey, I., et al., *Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon*. *Br J Surg*, 2000. **87**(10): p. 1288-99.
22. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>. 2022, NIH.
23. *National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice in Oncology Guidelines Colon Cancer Version 3.2021*, ss 56.
24. *T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Kolorektal Kanser Klinik Protokolü (Versiyon 1.0) ISBN: 978-975-590-710-9, ANKARA 2019*.
25. Newland, R., et al., *The relationship of survival to staging and grading of colorectal carcinoma: a prospective study of 503 cases*. *Cancer*, 1981. **47**(6): p. 1424-1429.
26. *NIH, National Cancer İnstitute, Surveillance Epidemiology and End Results Program, Erişim 14 Kasım 2022 . <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>*.
27. *Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol. Haziran 2018;25(6):1454-5*.
28. Dwyer, A.J., et al., *A summary of the fight colorectal cancer working meeting: exploring risk factors and etiology of sporadic early-age onset colorectal cancer*. *Gastroenterology*, 2019. **157**(2): p. 280-288.
29. *Kidambi TD, Kohli DR, Samadder NJ, Singh A. Hereditary Polyposis Syndromes. Curr Treat Options Gastroenterol. Aralık 2019;17(4):650-65*.
30. Vasen, H., et al., *The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC)*. *Diseases of the Colon & Rectum*, 1991. **34**(5): p. 424-425.
31. ÇELEBİ, A., et al., *Familyal adenomatöz polipozis koli olgu grubu*. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji Dergisi*, 2004. **15**(3): p. 117-121.

32. Kopacova, M., et al., *Peutz-Jeghers syndrome: diagnostic and therapeutic approach*. World journal of gastroenterology: WJG, 2009. **15**(43): p. 5397.
33. Scott R. Steele. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 4. bs. Switzerland AG: Springer, Cham; 2022.
34. Courtney M. Townsend. *Sabiston Cerrahi - Modern Cerrahi Pratiğın Biyolojik Temeli*. 18. bs. C. 2. ANKARA: Güneş Tıp Kitabevleri; 2018. 2256 s.
35. Arends MJ. *Pathways of colorectal carcinogenesis*. *Appl Immunohistochem Mol Morphol AIMM*. Mart 2013;21(2):97-102.
36. SAVAFİ, B., et al., *Kolorektal karsinogenez*. *Güncel gastroenteroloji*, 2007. **11**: p. 27-33.
37. Fishel, R., *Signaling mismatch repair in cancer*. *Nature medicine*, 1999. **5**(11): p. 1239-1241.
38. Scott R. Steele, *The ASCR textbook of Colon and Rectal Surgery, third edition*, Springer, USA, 2016 ss443-468 .
39. American Joint Committee on Cancer. *Chapter 20 - Colon and Rectum*. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer;.
40. Kumar S, Burney IA, Zahid KF, Souza CD, Belushi AL. *Colorectal cancer patient characteristics, treatment and survival in Oman—A single center Study*. *APJCP* 2015, **16**(12): 4853-58.
41. Brunicardi, F.C., et al., *Schwartz cerrahinin ilkeleri*. Çev. Özmen M, 2021. **11**.
42. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, vd. *Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. *Am J Gastroenterol*. Temmuz 2017;112(7):1016-30.
43. Rex, D.K., et al., *American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2009. **104**(3): p. 739-750.
44. Davila, R.E., E. Rajan, and T.H. Baron, *ASGE guideline: colorectal cancer screening and surveillance*. *Gastrointestinal endoscopy*, 2006. **63**(4): p. 546-557.
45. Hissong, E. and M.E. Pittman, *Colorectal carcinoma screening: Established methods and emerging technology*. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2020. **57**(1): p. 22-36.
46. *NICE Guideline, Clinical management, Colorectal cancer: the diagnosis and manegement of colorectal cancer, 2020*.

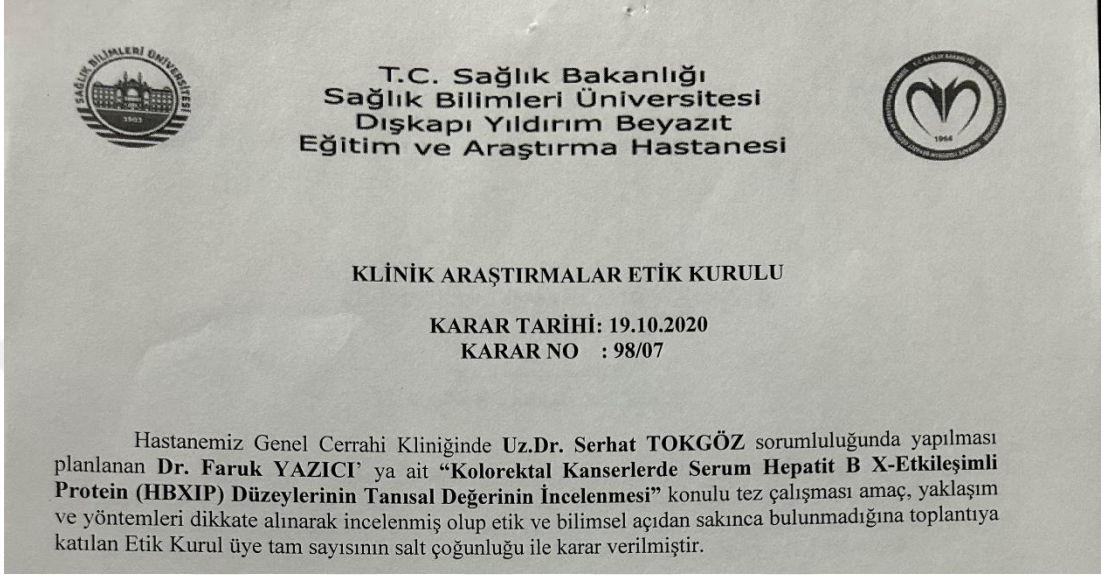
47. El-Shami, K., et al., *American Cancer Society colorectal cancer survivorship care guidelines*. CA: a cancer journal for clinicians, 2015. **65**(6): p. 427-455.
48. Sepulveda, A.R., et al., *Molecular biomarkers for the evaluation of colorectal cancer: guideline from the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and American Society of Clinical Oncology*. American journal of clinical pathology, 2017. **147**(3): p. 221-260.
49. Vatandoost, N., et al., *Early detection of colorectal cancer: from conventional methods to novel biomarkers*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2016. **142**(2): p. 341-351.
50. Bendardaf, R., H. Lamlum, and S. Pyrhönen, *Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma*. Anticancer research, 2004. **24**(4): p. 2519-2530.
51. Duffy, M.J., et al., *Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use*. European journal of cancer, 2007. **43**(9): p. 1348-1360.
52. Wiratkapun, S., et al., *High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results of a five-year study*. Diseases of the colon & rectum, 2001. **44**(2): p. 231-235.
53. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, vd. *A systematic review and metaanalysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer*. PloS One. 2014;9(8):e103910.
54. Deans, G., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer*. British journal of surgery, 1992. **79**(7): p. 608-613.
55. Weiser, M.R., *AJCC 8th edition: colorectal cancer*. Annals of surgical oncology, 2018. **25**(6): p. 1454-1455.
56. Mlecnik, B., et al., *Histopathologic-based prognostic factors of colorectal cancers are associated with the state of the local immune reaction*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(6): p. 610-618.
57. Yarbuğ Karakayalı F. *Kolon ve Rektum Kanserinin Evreleri* <https://fezayarbugkarakayali.com.tr/hastaliklar/kolon-ve-rektum-kanseri/kolon-ve-rektum-kanserinin-evreleri/> Son erişim tarihi: 2 Aralık 2022.
58. Dursun, N. and E. Paşaoğlu, *Kolon-rektum tümörlerinde Amerikan Ortak Kanser Komitesi 8. Basım evrelemesi ve Amerikan Patologlar Akademisi protokolündeki değişiklikler ve güncellemeler*. Güncel Patoloji Dergisi, 2018. **3**: p. 78-84.
59. Hashiguchi, Y., et al., *Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer*. International journal of clinical oncology, 2020. **25**(1): p. 1-42.

60. Ratto, C., et al., *Prognostic factors in colorectal cancer*. Diseases of the colon & rectum, 1998. **41**(8): p. 1033-1049.
61. Winawer, S.J., et al., *Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale*. Gastroenterology, 1997. **112**(2): p. 594-642.
62. Buccafusca, G., et al., *Early colorectal cancer: diagnosis, treatment and survivorship care*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2019. **136**: p. 20-30.
63. Dotan, E. and S.J. Cohen. *Challenges in the management of stage II colon cancer*. in *Seminars in oncology*. 2011. Elsevier.
64. Gao, Z., Cao, H., Xu, X. et al. *Prognostic value of lymphovascular invasion in stage II colorectal cancer patients with an inadequate examination of lymph nodes*. *World J Surg Onc* 19, 125 (2021).
65. Dienstmann, R., R. Salazar, and J. Tabernero, *Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(16): p. 1787-1796.
66. Vogel, J.D., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the treatment of colon cancer*. Diseases of the Colon & Rectum, 2017. **60**(10): p. 999-1017.
67. Keller, D.S., et al., *The multidisciplinary management of rectal cancer*. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2020. **17**(7): p. 414-429.
68. Poulsen, L.Ø., et al., *Review on adjuvant chemotherapy for rectal cancer—why do treatment guidelines differ so much?* Acta Oncologica, 2015. **54**(4): p. 437-446.
69. You, Y.N., et al., *The American society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the management of rectal cancer*. Diseases of the Colon & Rectum, 2020. **63**(9): p. 1191-1222.
70. Glynne-Jones, R., et al., *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2017. **28**: p. iv22-iv40.
71. Benson, A.B., et al., *Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2018. **16**(7): p. 874-901.
72. Tiollais, P., C. Pourcel, and A. Dejean, *The hepatitis B virus*. Nature, 1985. **317**(6037): p. 489-495.
73. Seeger, C. and W.S. Mason, *Hepatitis B virus biology*. Microbiology and molecular biology reviews, 2000. **64**(1): p. 51-68.

74. Wang, Y., et al., *HBXIP overexpression is correlated with the clinical features and survival outcome of ovarian cancer*. Journal of ovarian research, 2017. **10**(1): p. 1-8.
75. Zaniani, N.R., et al., *LAMTOR5 expression level is a biomarker for colorectal cancer and lncRNA LAMTOR5-AS1 predicting miRNA sponging effect*. Molecular Biology Reports, 2021. **48**(8): p. 6093-6101.
76. Guo, Z., L. Jiang, and Z. Zhu, *High HBXIP expression is related to poor prognosis in HCC by extensive database interrogation*. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2021. **25**(20): p. 6196-6207.
77. Xu, F.-f., et al., *The modulation of PD-L1 induced by the oncogenic HBXIP for breast cancer growth*. Acta Pharmacologica Sinica, 2022. **43**(2): p. 429-445.
78. Liu, Q., et al., *The oncoprotein HBXIP upregulates Lin28B via activating TF II D to promote proliferation of breast cancer cells*. International journal of cancer, 2013. **133**(6): p. 1310-1322.
79. L. Qiu, F. Lu, L. Zhang, G. Wang, R. Geng, Y. Miao, *HBXIP regulates gastric cancer glucose metabolism and malignancy through PI3K/AKT and p53 signaling*, *Onco Targets Ther.* 13 (2020) 3359–3374.
80. Zou, W., et al., *Hepatitis B X-interacting protein promotes cisplatin resistance and regulates CD147 via Sp1 in ovarian cancer*. Experimental Biology and Medicine, 2017. **242**(5): p. 497-504.
81. Liu, B., et al., *Oncoprotein HBXIP enhances HOXB13 acetylation and co-activates HOXB13 to confer tamoxifen resistance in breast cancer*. Journal of hematology & oncology, 2018. **11**(1): p. 1-18.
82. DiDonato, J.A., F. Mercurio, and M. Karin, *NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer*. Immunological reviews, 2012. **246**(1): p. 379-400.
83. Liu, S., et al., *The oncoprotein HBXIP uses two pathways to up-regulate S100A4 in promotion of growth and migration of breast cancer cells*. Journal of Biological Chemistry, 2012. **287**(36): p. 30228-30239.
84. Jiang, Y., et al., *MiR-145-targeted HBXIP modulates human breast cancer cell proliferation*. Thoracic cancer, 2019. **10**(1): p. 71-77.
85. Wang, X., et al., *HBXIP: a potential prognosis biomarker of colorectal cancer which promotes invasion and migration via epithelial-mesenchymal transition*. Life sciences, 2020. **245**: p. 117354.

## EKLER

### Ek-1 Etik Kurul Onayı



## EK NOT

Tez çalışmasına S.B.Ü. Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde başlanmış ancak Ekim 2022 tarihinde S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi'nin açılması ile hastanemizin S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi'ne taşınması üzerine tez çalışmasının yazımındaki son aşamalar S.B. Ankara Etlik Şehir Hastanesi'nde tamamlanmıştır.



# ÖZGEÇMİŞ

## A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	
Akademik unvan/pozisyon	
Görev yeri	
Telefon numarası	
E-posta adresi	

## B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece

## C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Tarih Aralığı	Kurum	Görev

## D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri:		
Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih	
2. Görev alınan klinik araştırma bilgileri:		
Klinik araştırma	Tarih Aralığı	Görev

## E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

Yukarıda beyan ettiğim bilgilerin doğru ve güncel olduğunu kabul ve beyan ederim.

Ad Soyadı	
Tarih (gün/ay/yıl olarak)	
İmza	