



T.C.

KARABÜKÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLON KANSERLİ HASTALARDA

VİTAMİN D DÜZEYİNİN ÖNEMİ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

Dr. Yusif JAFAROV

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Burçak KAYHAN

Doç. Dr. Fatih KARATAŞ

KARABÜK

2021

TEZ ONAY

Arş. Gör. Yusif JAFAROV'un hazırladığı “Kolon Kanseri Hastalarda Vitamin D Düzeyinin Önemi” adlı bu çalışma 04/03/2020 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Burçak KAYHAN

Tez danışmanı

Doç. Dr. Fatih KARATAŞ

Tez danışmanı

Doç. Dr. Gökşen İnanç İMAMOĞLU

Üye

Bu tez Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Yönetim Kurulu

Tarafından TIPTA UZMANLIK tezi olarak onaylanmıştır.

TIP FAKÜLTESİ
DEKANI

BEYAN

Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içerisinde yer alan tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallara uygun şekilde elde ettiğimi,
- Elde ettiğim tüm bilgi ve sonuçları etik kurallara uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun şekilde atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum tüm eserleri kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan bilgi ve verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya farklı bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

Tarih : 17/03/2020

İmza

Dr. Yusif JAFAROV

TEŞEKKÜRLER

Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim almamız için bize gerekli koşulları sağladığı için Karabük Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Refik POLAT 'a,

Uzmanlık eğitimi aldığım bu süreçte bana her türlü yardımı sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, huzur ve sevgi dolu bir ortamda çalışmamıza olanak sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız sayın *Prof. Dr. Burçak KAYHAN'a*,

Uzmanlık eğitim sürecimde ve tezimin hazırlık aşamasında bana yol gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanım benim için çok değerli olan *Doç. Dr. Fatih KARATAŞ'a* ve asistanlığım sürecinde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım *Doç. Dr. Nurhayat ÖZKAN SEVENCAN'a*, *Dr. Öğr. Üyesi. Dr. Ayşegül ERTINMAZ ÖZKANA'a*, *Dr. Öğr. Üyesi. Dr. Özlem Baykala*, *Dr. Öğr. Üyesi. Dr. Fatih İNCİ'ye*,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tecrübelerinden faydalandığım *Uzm. Dr. Ali RIZA BAYKAL*, *Uzm. Dr. Bekir POÇAN*, *Uzm. Dr. Gökhan AKSAKAL*, *Uzm. Dr. Yunus DURMAZ*, *Uzm. Dr. Mehmet POLAT*, *Uzm. Dr. Seda EREM BASMAZ*, *Uzm. Dr. Ali YİĞİT*, *Uzm. Dr. Kenan KOŞAR*, *Uzm. Dr. Nilay DANIŞ*, *Uzm. Dr. Abdülkerim YILDIZ*, *Uzm. Dr. Ahmet MERT YANIK*, *Uzm. Dr. Yasin İZGİ*, *Uzm. Dr. Filiz CEMRE TAŞGÖZ*, *Uzm. Dr. Murat ACAT*, *Doç. Dr. Mustafa KÖROĞLU*, *Prof. Dr. Orhan ÖNALAN* ve bu süreci paylaştığım sevgili arkadaşlarım *Dr. İlhan ASUDE AKÇA*, *Dr. Duygu GÜL*, *Dr. Erol BAT*, *Dr. Onur TANGUR* ve *Dr. Adem AKBAL* başta olmak üzere tüm hekim arkadaşlarıma, benim için değerli olan Aile Hekimliği asistan doktorları ve dostum *Dr. Fahri ÇAKAN'a*

Evlatları olmaktan her zaman gurur duyduğum, beni yetiştiren ve hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili *annem ve babama*, her zaman kalbimde taşıdığım canım aileme ve bütün hemşirelerimize

Teşekkürlerimi sunarım .

Dr. Yusif JAFAROV

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI	ii
BEYAN	iii
TEŞEKKÜRLER.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİK VE ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
EKLER DİZİNİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT	xvi
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. KAVRAMSAL VE KURAMSAL AÇIKLAMALAR	2
2.1. Kanser	2
2.2. Kolorektal Kanser.....	6
2.2.1. Epidemiyoloji	6
2.2.2. Etiyoloji.....	7
2.2.2.1. Risk Faktörleri	7

2.2.2.2. Herediter Kanser Sendromları.....	7
2.2.2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH).....	8
2.2.2.4. Yaş ve Cinsiyet.....	9
2.2.2.5. Diyabet ve Obezite	9
2.2.2.6. Alkol	9
2.2.2.7. Sigara	10
2.2.2. Mikrobiyom.....	10
2.2.3. Sağ ve Sol Kolon Tümörleri.....	13
2.2.4. Tarama.....	15
2.2.4.1. Kolonoskopi	16
2.2.4.2. Fleksibl Sigmoidoskopi	17
2.2.4.3. Kapsül Kolonoskopi	18
2.2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kolonografi.....	18
2.2.4.5. Guaiac Bazlı Gaytada Gizli Kan Testi.....	19
2.2.4.6. Fekal İmmünokimyasal Test (FIT).....	19
2.2.4.7. Kombine FIT-Fekal DNA Testi	20
2.2.4.8. Mikrobiyom Bazlı Kolorektal Kanser Taraması	20
2.2.5. Evreleme.....	21
2.2.6. Tedavi.....	23
2.2.6.1. Cerrahi.....	23
2.2.6.2. Kemoterapi	23
2.3. D vitamini ve Kanser İlişkisi.....	24
2.3.1. D Vitamininin Tanımı ve Genel Özellikleri	24
2.3.2. D Vitamini Metabolizması	26

2.3.3. D Vitaminin Başlıca Görevleri	28
2.3.4. D Vitamini ve Kanser	31
3. MATERYAL VE METOD	34
4. BULGULAR.....	36
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKÇA.....	49
8. EKLER.....	69
9. ÖZGEÇMİŞ	74

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Katılımcıların Tanıtıcı Özellikleri ve Antropometrik Ölçüm Dağılımları...38	38
Tablo 4.2. Katılımcıların Tanıtıcı Özellikleri ve Antropometrik Ölçümlerinin Gruplara Göre Farklılaşma Durumları	40
Tablo 4.3. Katılımcıların Gruplara Göre 25-OH D Vitamini Ölçümlerinin Ait Dağılımlar	43
Tablo 4.4. Katılımcıların Tanıtıcı Özelliklerinin ve Antropometrik Ölçümlerinin Gruplara Göre Farklılaşma Durumları.....	43

GRAFİK ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Vitamin D2 ve D3'ün kimyasal yapısı	26
Grafik 4.1 . Katılımcıların Cinsiyete Göre Dağılımları	36
Grafik 4.2. Katılımcıların Yaşa Göre Dağılımları	37
Grafik 4.3. Hasta Grubunda Yer Alan Bireylerin 25-OH D Vitamini Ölçüm Sonuçları.....	41
Grafik 4.4. Normal Grupta Yer Alan Bireylerin 25-OH D Vitamini Ölçüm Sonuçları	42

EKLER DİZİNİ

Ek 1 . Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu	69
Ek 2 . Etik Kurul Onayı.....	73



SİMGELER VE KISALTMALAR

AJCC : American Joint Committee on Cancer

Anti - EGFR : Anti - Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü

Anti - VEGF : Anti - Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

BKİ : Beden Kitle İndeksi

BT : Bilgisayarlı Tomografi

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

CEA : Karsinoembriyonik antijen

COX - 2 : Siklooksijenaz - 2

DNA : Deoksiribonükleik asit

FDA : Food And Drug Administration

FAP : Familial Adenomatöz Polipozis

FGF - 23 : Fibroblast Büyüme Faktörü

FİT : Fekal İmmünokimyasal Test

FIT - DNA : Fekal İmmünokimyasal Test-Deoksiribonükleik Asit

GİS : Gastrointestinal Sistem

HNPCC : Herediter Non-Polipozis Kolorektal Kanser

HPP : Hiperplastik Polipozis

HPV : Human Papilloma Virus

HTERT : İnsan Telomeraz Ters Transkriptaz

IGF - 1 : İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

İBH : İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları

KRK : Kolorektal kanser

NFkB : Nuclear factor kapa B

MAP : MUTYH ilişkili polipozis

MAP kinaz : Mitojenle Etkinleşen Protein Kinaz

MKP5 : Mitojenik Aktivite Fosfataz 5

miRNA : MikroRNA

mRNA : Mesajcı RNA

MSİ : Mikrosatellit İnstabilitesi

PCR : Polymerasa Chain Reaction

Pg : Porphyromonas gingivalis

PI3 - Kinaz : Fosfoinozid 3 - Kinaz

PTH : Paratiroid hormon

RANKL : Plazma membran Reseptör Aktivatör ve NFkB ligandı

RNA : Ribonükleik Asit

r - RNA : Ribozomol RNA

Sg : Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus

THSB 1 : Trombospondin 1

TP53 : Tümör Protein 53

UV : Ultraviyole

UV - B : Ultraviyole - B

WHO : Dünya Sağlık Örgütü

VDBP : D vitamini bağlayıcı protein

VDR D : Vitamini Reseptörü

VDRE D : Vitamini Cevap Elemanları



ÖZET

Kolon Kanserli Hastalarda Vitamin D Düzeyinin Önemi

Amaç: Araştırmada kolon kanseri tanısı almış fakat onkolojik tedavisi başlamamış bireylerin D vitamini ölçümlerinin herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden farklılık gösterme durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Bu araştırma Eylül 2019 - Ağustos 2020 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırmada Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde kolon kanseri tanısı almış fakat onkolojik tedavisi henüz başlanmamış 50 birey (hasta) ile aynı hastanenin Dahiliye Polikliniği gelen ve hiçbir ek hastalığı bulunmayan 50 birey (normal) yer almaktadır. Araştırmanın amacına uygun olarak hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin kişisel bilgileri alınıp, antropometrik ölçümler yapıldıktan sonra katılımcıların D vitamini seviyelerinin tespiti için 25-OH d vitamini ölçümü yapılmıştır. Araştırmada elde edilen verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS 20 bilgisayar programı kullanılmıştır. Katılımcıların yaş, boy, ağırlık ve BKİ gibi tanıtıcı özellikleri ile D vitamini ölçüm değerlerinin gösterimi ortalama ve standart sapma değerleri ile yapılmıştır. Ayrıca katılımcıların cinsiyet ve eğitim durumu değişkenlerinin gösterimi frekans ile belirtilmiştir. Araştırmada yer alan hasta ve kontrol grubunun tanıtıcı özelliklerinin farklılaşma durumlarının incelenmesi için veri sayısı az olduğundan nonparametrik testlerden biri olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyet ve eğitim durumu gibi sınıflamalı değişkenlerin gruplara göre dağılımının farklılaşma durumlarının incelenmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Araştırmada 25-OH d vitamini ölçüm sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarına göre farklılık gösterme durumlarının incelenmesinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Araştırmanın verileri %95 güven düzeyinde incelenmiştir.

Bulgular: Araştırmada hasta grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini değerleri ortalamasının $13,96 \pm 9,54$ ng / mL olduğu görülmekte olup, minimum değer $4,20$ ng / mL ve maksimum değer ise $51,32$ ng / mL olduğu

görülmektedir. Benzer şekilde kontrol grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini değerleri ortalamasının $14,31 \pm 9,13$ ng / mL olduğu görülmekte olup, minimum değer 4,20 ng / mL ve maksimum değer ise 52,90 ng / mL olduğu görülmektedir.

Sonuç: Kolon kanserli hastalar ve sağlıklı erişkinler arasında serum vitamin 25-OH D vitamin düzeyi arasında fark saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, serum, D vitamini, düzey, vaka-kontrol.

ABSTRACT

The Importance of Vitamin D Level in Colon Cancer Patients

Objective: In the study, we aimed to determine the differentiation of vitamin D measurements of individuals diagnosed with colon cancer before any oncological treatment from individuals without any disease.

Materials and Methods: This research was conducted in Karabük Training and Research Hospital between September 2019 and August 2020. The study included 50 individuals (patients) diagnosed with colon cancer in the Medical Oncology Outpatient Clinic of Karabük Training and Research Hospital but whose oncological treatment has not yet been initiated, and 50 individuals (normal) who came to the Internal Medicine Polyclinic of the same hospital and did not have any additional disease. In accordance with the purpose of the study, 25-OH vitamin D was measured to determine the vitamin D levels of the participants, after obtaining personal information of the individuals in the patient and control groups and making anthropometric measurements. IBM SPSS 20 computer program was used to analyze the data obtained in the study. Introductory characteristics such as age, height, weight and BMI of the participants and their vitamin D measurement values were shown with mean and standard deviation values. In addition, the representation of the variables of the gender and educational status of the participants was indicated by frequency. The Mann Whitney U test, one of the nonparemetric tests, was used to examine the differentiation of the descriptive characteristics of the patient and control groups in the study, since the number of data is low. Chi-square analysis was used to examine the distribution of classifiable variables such as gender and educational status according to groups. In the study, the Mann Whitney U test was used to examine the differences in the results of 25-OH vitamin D measurement according to the patient and control groups. The data of the research were analyzed at a 95% confidence level.

Results: The average value of 25-OH vitamin D of the participants in the patient group in the study was 13.96 ± 9.54 ng / mL, with a minimum value of 4.20 ng / mL

and a maximum value of 51.32 ng / mL. Similarly, the average value of 25-OH vitamin D values of the participants in the control group is 14.31 ± 9.13 ng / mL, with a minimum value of 4.20 ng / mL and a maximum value of 52.90 ng / mL.

Conclusion: There was no difference in serum vitamin 25 OH vitamin D levels between patients with colon cancer and healthy adults.

Keywords: Colon cancer, serum, vitamin D, level, case-control.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kanser, bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve birikmesidir. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Kolorektal kanser ise, dünya genelinde kadınlar ve erkeklerde en sık tanı alan üçüncü kanser olup, yılda bir milyondan fazla yeni kolon kanseri vakası bildirilmektedir. Klasik risk faktörleri olan kırmızı et tüketimi ve sigara gibi risk faktörlerinde azalma, tarama testlerinin yaygınlaşması ve tedavideki gelişmelerle beraber, son yıllarda kolon kanserinin insidans ve mortalitesinde azalma göze çarpmaktadır. Kolorektal kanser genel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul edilebilir. Kırk yaşın altında nadir olup, hastalığın insidansı 50 yaş üzerinde hızla artmaktadır. Genel olarak batılı diyet ve yaşam tarzının yaygın olduğu bölgeler olan Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da en yüksek insidanslar bildirilmiştir. Asya ve Afrika kıtası, kolorektal kanser insidansının en düşük olduğu bölgelerdir. Bu kanser türü bağlamında bu araştırmada kolon kanseri tanısı almış fakat onkolojik tedavisi başlamamış bireylerin D vitamini ölçümlerinin herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden farklılık gösterme durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kanser

Kanser, bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve birikmesidir. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Her ne kadar bazı standartlar belirlenmiş olsa da her kanser türüne özgü olarak farklı yaklaşımlar ve tedaviler uygulanmaktadır. Her insanın farklı bir DNA'ya sahip olması oyunun kuralını değiştiren en büyük etmendir. Bu nedenle “onkolojik hastalıklar” terimini kullanmak daha uygun olabilir. Onkoloji kanserin tüm türlerini kapsamaktadır. Kanserin tedavisinin yanısıra, kansere neden olan etmenlerin bulunması, kanserin oluşmadan engellenmesi, sosyal ve psikolojik destekler ile hastanın ve hasta yakınlarının rahatlatılması kanseri son derece karmaşık ve büyük bir problem haline getirmektedir. Tüm bu sorunları çözmek adına onkoloji tıbbın farklı dallarını birlikte kullanır. Hücrenin transformasyonu, çoğalma hızının artması, apoptozisin yavaşlaması veya ortadan kalkması sonucunda kontrolsüz hücre büyümesiyle beraber ortaya çıkan süreç “kanser” olarak isimlendirilir. Psikolojik, fiziksel, sosyal ve manevi boyutları etkileyen kanser kişinin yaşantısında önemli değişikliklere neden olmaktadır. Kanserin tedavisinde radyoterapi, kemoterapi, cerrahi, immünoterapi, hormon terapisi, hedeflenmiş terapiler ve gen terapi gibi biyolojik terapiler tek başına veya birlikte kullanılabilirler. İnsan vücudunu etkilediği bilinen çok fazla kanser türü bulunmaktadır. Normal vücut hücreleri belirli düzen içinde büyür, gelişir, bölünür ve ölürlür. İnsan yaşamının ilk dönemlerinde vücuttaki hücreler çoğunlukla, kişi yetişkin oluncaya kadar hızla bölünürken ilerleyen zamanlarda ise ya ölenlerin yerinin yenisinin alması ya da yenilenmek amacıyla bölünür. Kansersiz hücrelerde ise bu durum hiçbir şeye ihtiyaç duymaksızın vücutta herhangi bir kısımdan kontrol dışı olağan olarak çoğalan hücrelerdir. Çok fazla kanser türünün olmasına karşın bütün kanser çeşitlerinin temeli program dışı ve kontrolsüz hücre bölünmelerine dayanmaktadır. Moleküler olarak hücrelerin kontrol dışı bölünebildiği halde dağılma göstermeyip, bu şekilde görünen tümörler iyi huylu (benign) tümörler olarak bilinmektedir. Bu tümörler herhangi bir cerrahi işlemler yardımı ile normal dokudan

uzaklaştırmak mümkündür. İlk meydana geldiği yerdeki birincil (primer) dokunun parçalanarak lenf sistemine veya kan sistemine dahil olduktan sonra vücudun diğer kısımlarına ulaşabilen kanserleşmiş tümör hücreleri kötü huylu (malignant) tümör olarak bilinmektedir. Malignant hücrelerin farklı dokulardaki sekonder (ikincil) tümör oluşmasına metastaz denir (1).

Kanserin genetik bir hastalık olduğu olgusu hemen hemen günümüzdeki tüm araştırmacılar tarafından kabul edilmektedir. Kanser; DNA tamir mekanizması genlerinin, proto-onkogenlerin, tümör baskılayıcı genlerin ve hücre döngülerini kontrol altına alan diğer genlerin mutasyona uğramasıyla ilişkili bir durumdur. Bu görüşün destek aldığı başlıca iki nokta vardır. İlki kanser hücrelerinin bölünerek çoğalması sonucu meydana gelen hücrelerin yine kanser hücresi olması; ikincisi ise bu hücrelerin fenotipik özelliklerinin hücre genomunda kodlanıyor olmasıdır. Kanser hücreleri aşırı çoğalma eğilimi göstermekle kalmaz; hücreler arası uyum ilişkisini kaybederek bağımsız hale gelebilirler. Ortamda yeterli besin bulunduğu sürece kontrolsüz çoğalmalarını sürdürürler. Bu özellikleri nedeniyle kanserli hücrelere ölümsüzlük sıfatı verilmiştir. Ayrıca bu hücreler, dolaşım sistemleri aracılığıyla organizma içinde dağılarak yeni kanserli koloniler oluşturabilirler ki bu da metastaz özelliğidir. Kanserin oluşumuna yol açan faktörleri üç grup altında toplamak mümkündür. Bunlar fiziksel, kimyasal ve biyolojik etkenlerdir.

Kanserlerin köken aldıkları doku çeşidine göre sınıflandırılabilirler:

- **Karsinoma:** Epitel dokunun içinden,
- **Sarkoma:** Bağ dokusundan ve kas dokusundan,
- **Lösemiler ya da lenfomalar:** Kan hücreleri ve hematopoietik hücrelerin içinden köken almış olanlar (2).

Kanser, mortalite ve morbidite açısından ilk sıralarda bulunurken bununla beraber topluma getirmiş olduğu ekonomik ve sosyal yük de bir toplumda büyük bir sorunu olarak tanımlanabilmektedir (3). Ortaya çıkmasının önlenmesi, çeşitli tarama basamaklarıyla ölümün yok edilebileceği, erken tedavinin yaşam kalitesine

çok fazla şey katabildiğini ve kanserlerden korunmanın önemli bir durum olduğu bilinmektedir (4).

Tarihsel sürecine bakıldığında ise kanserin moleküler biyolojisi değerlendirilebilecektir. İlk olarak 1914 yılında Boveri genomik yapıda bulunan anormalliklerin kanser oluşumunda etkileyici olabileceğini söylemiş ve uzun zaman sonrası yapılan araştırmalarda bu hipotezi kanıtlar niteliktedir (5, 6). Teknolojideki gelişmelere paralel olarak ve yeni keşiflerle birlikte kanserin moleküler mekanizmasına ışık tutulmuş oldu. Hücrelerin bölünmesi ve kontrolü genlerin kontrolü altında olduğundan kanser temel olarak genlerle ilişkili olan bir hastalıktır. Kromozomlar üzerinde bulunan genler sıkıca paketlenmiş durumda olup bu genlerin üzerindeki fiziksel veya kimyasal değişimler doğrudan hücrenin işlevini etkileyebilir. Her ne kadar gende meydana gelen bir hasara bağlı olarak DNA tamir sistemleri genin işlevini yeniden kazandırmaya çalışsa da her zaman başarı sağlanamaz. Bu durumda genlerin ürünü olan proteinlerin eksik veya hatalı üretilmesi hücresel işlevlerde bozulmaya yol açar. Genin işlevini değiştiren bir başka etmen ise genin yapısını değiştirmeden işlevinin değişmesine neden olan metillenme, asetillenme, fosforillenme, ribozillenme gibi epigenetik modifikasyonlardır. Bu modifikasyonlar sadece özel bir bölge üzerinde etki gösterebileceği gibi kromozomların tamamını veya büyük bir bölünü etkileyen bölgesel delesyonlar, insersiyonlar veya inversiyonlar şeklinde de görülebilir.

Kanserin oluşumunda en büyük role sahip olan 3 gen grubu bulunmaktadır. Bunlar onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve DNA tamir genleridir. Hücre büyümesini ve farklılaşmasını sağlayan normal genler olan proto-onkogenler, mutasyonlar, artmış gen ifadesi, gen duplikasyonları ve/veya kromozal yeniden düzenlemeler nedeniyle etkin hale geçip onkogen haline dönüşebilirler. En bilinen onkogenlere örnek olarak *RAS*, *Erk*, *MYC* gibi genler gösterilebilir. Hücrenin bölünmesini ve çoğalmasını kontrol eden, hasar durumunda DNA tamirini başlatan, tamir girişiminin başarısız olması durumunda apoptozu tetikleyen gen gruplarına ise tümör baskılayıcı genler denir. Bunlardan en bilineni ve en çok çalışılanı *TP53* genidir. Delesyonlar, nokta mutasyonları, epigenetik susturmalar, kromozomların düzgün ayrılabilmesi ve mitotik rekombinasyonlar tümör baskılayıcı genin işlevinin

kaybolmasına yol açarak hücre döngüsündeki kontrol kaybolmasına ve sonuçta da karsinogeneze neden olabilirler. Bir diğer önemli gen grubu ise, hasarlı DNA'yı tamir etmek üzere gerekli proteinleri o bölgeye çeken ve böylece genin işlevinin yeniden kazanılmasını sağlayan DNA tamir genleridir. DNA tamir genlerinin bir diğer önemli işlevi ise tamirin başarısız olması durumunda hücrenin apoptotik veya nekrotik yolak yok edilmesini sağlamaktır. Ancak bu önemli gen grubundaki işlev kayıpları hücrenin kanserleşmesinde sıklıkla karşılaşılan bir problemdir. En çok bilinen DNA tamir genlerinden bir tanesi, işlevinin bozulması nedeniyle meme kanserinin oluşmasına yol açan BRCA (göğüs kanseri) genidir. Mutasyonlar kanser hücrelerindeki; apoptoz sinyallerinde duyarsızlaşma ve büyüme faktörü üretebilme işlevleri gibi normal hücrelerde mevcut bulunmayan özellikleri kazandırır ve bu özellikleri sahip olan kanser hücrelerinin de kontrol dışında çoğalması gözlenir. Öyle ki hücreler içinde meydana gelmiş olan her mutasyon da kansere neden olmaz, ama bazı genler üzerindeki mutasyonlar kanser ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar; tümör baskılayıcı, proto-onkogenler ve DNA tamir mekanizması genleridir.

Kanserin ortaya çıkmasında tütün ve tütün ürünlerinin kullanımı, alkol, kötü beslenme, obezite, virüsler, iyonizan ışınlar maruziyet, mesleki hastalıklar ve çevresel kirlenimler sayılabilir. Hepatit B, Hepatit C ve HPV (Human Papilloma Virus) gibi virüsler karsinogeneze çok çalışılan virüslerdir. Deoksiribonükleik asit (DNA)'te mutasyonların oluşmasından sonraki kısımda: tümör başlangıcı, tümör gelişimi, malignans dönem ve tümör yayılma dönemi olmak üzere 4 farklı süreç ortaya çıkar (7). Tümörün oluşumunda birçok basamak katkıda bulunur ve bunların her biri tümörün gelişimini hızlandırmaktadır (8). Bu zaman zarfında oluşabilecek olayların tamamına henüz net olarak ışık tutulmamış olsa da, tümör oluşumunun önemlilik arz eden genlerde oluşabilen ve tümör hücrelerine bazı büyüme olanakları taşıyan mutasyonların çoğalmasıyla bulunmuştur (9). Kanserin tedavisine gelindiğinde ise kemoterapi, radyoterapi, cerrahi yöntemleri en sık başvurulan yöntemler olmakla birlikte, hormon terapisi ve biyolojik yöntemlerin kullanılması gibi farklı yaklaşımlar dahi diğer yöntemlere destek olacak şekilde birlikte veya tek başına kullanılabilir. Her yöntemin kendine özgü avantaj ve dezavantajlarının bulunması, kanserin kişiye özgü bir hastalık olması, tedavilerin kişiden kişiye farklılık gösterebilmesi nedeniyle tek bir kesin tedavi yönteminin varlığından

bahsetmek imkansızdır (10). Bir toplumda kanser nedeniyle meydana gelen ölümlerin enaza indirgenmesi için kanserin erken evrede teşhisiyle mümkündür. Kanserın erken evrede teşhis edildiği popülasyonlarda, kanserin görölme sıklığı daha düşüktür (11). Kanserde erken teşhis ve taramayla birlikte, sebepleri, risk faktörleri ve belirtilerinin nasıl oluştuğuhakkında toplum içinde farkındalık yaratarak bilinç oluşturmakta oldukça önemlidir (11, 12).

2.2. Kolorektal Kanser

2.2.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser, dünya genelinde kadınlar ve erkeklerde en sık tanı alan üçüncü kanser olup, yılda bir milyondan fazla yeni kolon kanseri vakası bildirilmektedir. Klasik risk faktörleri olan kırmızı et tüketimi ve sigara gibi risk faktörlerinde azalma, tarama testlerinin yaygınlaşması ve tedavideki gelişmelerle beraber, son yıllarda kolon kanserinin insidans ve mortalitesinde azalma göze çarpmaktadır.

Kolorektal kanser genel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul edilebilir. Kırk yaşın altında nadir olup, hastalığın insidansı 50 yaş üzerinde hızla artmaktadır (13). Genel olarak batılı diyet ve yaşam tarzının yaygın olduğu bölgeler olan Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda'da en yüksek insidanslar bildirilmiştir. Asya ve Afrika kıtası, kolorektal kanser insidansının en düşük olduğu bölgelerdir (14).

Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre, kolorektal kanserin beş yıllık sağkalımı %65 düzeylerindedir. Kolorektal kanser ilişkili mortalitede, 1976-2000 yılları arasında %26 azalma olmuştur. Kolorektal kanser ölüm hızlarında ise 2000-2013 yılları arasında; 50 yaş ve üstü popülasyonda %34, 50 yaş altı popülasyonda ise %13 azalma izlenmiştir. Bu durumun başlıca nedenleri; prekanseröz poliplerin tarama metotları ile tanınıp rezeke edilmesi, tarama metotları ile KRK'nin daha erken evrelerde yakalanması, risk faktörlerinin azalması ve KRK tedavi metotlarındaki iyileşmeler olarak sıralanabilir (13, 15).

2.2.2. Etiyoloji

2.2.2.1. Risk Faktörleri

Kolorektal kanser ile ilgili tanımlanmış risk faktörleri; aile hikâyesi, bireysel medikal hikâye ve yaşam tarzı ilişkili risk faktörleri olarak üçe ayrılabilir. Spesifik mutasyonlar KRK vakalarının %5'inden azından sorumlu tutulurken çevresel faktörlerin KRK gelişiminde majör etkenler olduğu düşünülmektedir (16).

Son yıllarda, KRK ile bazı gastrointestinal sistem (GİS) flora bakterileri arasındaki ilişkiyi irdeyelen birçok araştırma yapılmış olup KRK'nin patogeneğinde bakterilerin de rolü olabileceği hipotezi, bu çalışmalardan elde edilen verilerle güçlenmiştir (17).

2.2.2.2. Herediter Kanser Sendromları

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %20'sinde aile hikâyesi olmasına karşın mendelyan genetik ile aktarılan sendromlar, vakaların %5'ini oluşturmaktadır. Familiyal adenomatöz polipozis (FAP) ve herediter non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) başta olmak üzere bu sendromların bir kısmında özel genetik test ve tarama önerileri oluşturulmuştur (18).

Herediter kanser sendromları; klinik, patolojik ve genetik bulgulara göre sınıflandırılmaktadır. İlgili sendromdaki polip türü sınıflandırmalarda ana belirleyici olup; polipozis sendromları bu doğrultuda adenomatöz, hamartomatöz ve hiperplastik polipozis olmak üzere üçe ayrılabilir. Adenomatöz polipler ile seyreden sendromlar; HNPCC, FAP, atenuye FAP, Turcot sendromu, Gardner sendromu, MUTYH ilişkili polipozis (MAP) olarak tanımlanabilir (19). Hamartomatöz polipler ile seyreden sendromlar Peutz-Jeghers sendromu, ailesel juvenil polipozis ve Cowden sendromudur (20). Hiperplastik polipozis (HPP) ise nadir görülen ancak kanser riskinde önemli derecede artışa neden olan bir durumdur (21). MUYTH ilişkili polipozis dışındaki bütün sendromlar otozomal dominant kalıtılırken, MAP otozomal resesif kalıtılmaktadır. Bu sendromlar arasında en sık görülenler ise FAP ve HNPCC sendromlarıdır (15).

Kolorektal kanser tanısı alan hastalarda postoperatif dönemde yılda ortalama %0,3 metakron (primer tümörden en az 12 ay sonra gelişen tümör) tümör gelişmektedir (22). Kendisinde ya da ailesinde sporadik kolorektal kanser veya adenomatöz polip olanlarda özellikle de polip boyutu büyük olan (>1 cm), birden fazla polibi olan veya ilerlemiş lezyonu olan (yüksek dereceli displazi veya villöz histoloji) vakalarda, kolon kanseri gelişme ihtimali artmıştır (23, 24). Çalışmalarda 50 yaşın altında olan ve ilerlemiş lezyonu olan hastalarda (>1 cm veya villöz histoloji) KRK riskinin arttığı gösterilmiş olup bu hastalara yönelik özel tarama ve takip önerileri geliştirilmiştir (25).

Aile hikâyesi KRK için önemli bir risk faktörüdür. En az bir tane 1. derece akrabada KRK öyküsü, kolon kanseri riskini genel popülasyona göre 2 kat artırmaktadır. İkinci ve 3. derece akrabalarda KRK olması ve bu akrabalarda KRK tanısının 50 yaşın altında konması da kolon kanseri riskini artırmaktadır (26). Bu bağlamda, birinci derece bir akrabasına 50 yaşın altında kolon kanseri tanısı konmuş bireylere, 40 yaşından itibaren veya en erken tanı alan akrabanın yaşından on yıl önce başlanarak kolon kanseri taraması yapılması önerilmektedir (27).

2.2.2.3. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda (Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı), kolorektal kanser riski artmıştır (28). Ülseratif kolit hastalarında; hastalık süresi ve tutulum yaygınlığı KRK ile ilişkili ana faktörlerdir. Pankolit ve sol kolit tutulumlarında belirgin artmış risk mevcuttur. Ayrıca inflamasyonun şiddetli olması, ailede KRK hikâyesi ve primer sklerozan kolanjit varlığı kanser riskini arttırmaktadır. İzole rektum tutulumu olan hastalarda KRK riski artmamış görünmektedir (29, 30). Amerikan Gastroenteroloji Derneği, pankoliti olan olgularda tanıdan 8-10 yıl sonra, sol kolon yerleşimli kolitte ise tanıdan 15-20 yıl sonra başlanarak, tarama amaçlı 1-2 yılda bir kolonoskopi yapılmasını önermektedir (31, 32).

Crohn hastalarında, sağlıklı popülasyona göre artmış KRK riski olmasına karşın, bu risk ülseratif kolitteki kadar belirgin değildir. Kolondaki tutulumun yaygınlığına göre KRK riski değişkenlik göstermekte olup, pankolit olgularında risk

artışı en belirgindir. Crohn hastalarında KRK taraması açısından tam bir konsensus bulunmamakla birlikte Amerikan Gastroenteroloji Derneği, tanıdan 8 yıl sonra başlanarak 1-3 yıl aralıklarla kolon kanseri taraması yapılmasını önermektedir (33).

2.2.2.4. Yaş ve Cinsiyet

Epidemiyolojik çalışmalarda kolon kanseri riskinin yaşla birlikte arttığı görülmüştür. Kırk yaşın altında nadir olan KRK insidansı, 50 yaşın üstünde belirgin olarak artmaktadır (13). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından yayınlanan 2013 Yılı Türkiye Kanser İstatistiklerinde de 35-39 yaş arası erkeklerde 100.000'de 3,1 olan kanser insidansı yaşla birlikte artarak 70-74 yaşları arasında 100.000'de 130'a kadar çıkmaktadır (34).

Kolorektal kanser, erkeklerde daha fazla görülmektedir ancak ileri yaşlarda ve postmenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında bu fark azalmaktadır. Araştırmalarda erkeklerde en sık rektum kanseri görülürken, kadınlarda sağ kolon kanserleri daha sık görülmektedir. Postmenopozal kadınlarda azalan östrojene bağlı, mikrosatellit instabilitesi (MSİ) olan proksimal kolon kanserlerinin artışı ile iki cinsiyet arasındaki farkın azaldığı düşünülmektedir (35, 36).

2.2.2.5. Diyabet ve Obezite

Diyabet ve KRK arasında bir ilişki olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişki kısmen obezite ve fiziksel inaktivite ile açıklanmasına rağmen, diyabet varlığı ek olarak bağımsız bir risk faktörü gibi görünmektedir (37).

Obezite, özellikle de abdominal obezite, KRK için bağımsız bir risk faktörüdür. Bu ilişki özellikle erkeklerde daha belirgin olup insülin rezistansı ve hiperinsülinizm patogenezi sorumlu tutulmaktadır (38).

2.2.2.6. Alkol

Yüksek alkol alımı ile KRK ilişkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu konuda 2014 yılı öncesi yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde

düzenli alkol alanlarda, hafif (< 12,5 gr / gün) içicilerde %7, orta içicilerde (12,6-49,9 gr / gün) %23, ağır içicilerde (> 50 gr / gün) ise %37 KKK risk artışı olduğu belirtilmiştir. Risk artışı, iki cinsiyet için de geçerli olup tümör bölgesinden bağımsız olarak izlenmiştir (39).

2.2.2.7. Sigara

Sigara ile kolorektal kanser arasında ilişki bildirilmiş olup, risk artışının sigara bırakıldıktan sonra 25 yıla kadar sürdüğü belirtilmiştir. Sigara ile KKK arasındaki en güçlü ilişki rektum kanserlerinde izlenmektedir (40, 41).

2.2.2.8. Mikrobiyom

İnsan vücudunda $\geq 10^{14}$ mikrobiyal hücre olup, bu sayının tüm somatik ve germ hücrelerimizin toplamının yaklaşık on katı olduğu düşünülmektedir (42). Bu mikrobiyal hücreler arasında bakteriler, arkae ailesi, ökaryotlar (mantar) ve virüsler bulunmaktadır. Bu mikrobiyal yapı ve bu yapının kolektif genomuna beraber mikrobiyom adı verilmektedir. Mikrobiyom, normal şartlarda konak metabolizması ve immünesinde aldığı rollerle konak sağlığının korunmasına katkıda bulunmaktadır (43).

Son zamanlarda, yeni nesil dizileme ve hedeflenmiş 16S RNA (ribonükleik asit) analizlerini birleştiren metagenomik analizler yardımı ile bu yapı tanımlanmakta olup, farklı anatomik bölgelerdeki mikrobiyom kompozisyonu öğrenilmektedir (44, 45). Mikrobiyom statik bir yapı olmayıp; diyet, çevresel faktörler, ilaç kullanımı ve kronik hastalıklar ile değişmektedir. Disbiyozis olarak adlandırılan normal mikrobiyomdan sapmalar, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kolon kanseri, irritabl bağırsak hastalıkları da dahil olmak üzere birçok gastrointestinal sistem hastalığına neden olmaktadır (46).

Dünya genelinde yeni tanı konan kanserlerin yaklaşık %20'si, Uluslararası Kanser Araştırmaları Topluluğu tarafından tanımlanmış olan infeksiyöz ajanlara sekonder gelişmektedir (47). *Helicobacter pylori*, hepatit B ve C virüsleri ve human papilloma virus (HPV) bu ajanların başında gelmekte olup, bu ajanların spesifik

kanser türleri ile belirgin bir ilişkisi mevcuttur. Kolon kanserinde ise spesifik mikroorganizmalar aracılığıyla tümör promosyonu yanında, kolektif mikrobiyom değişikliklerinin de patogenetik rolü olduğu düşünülmektedir (48). Gastrointestinal sistem mikrobiyomundaki değişikliklerin kolon kanseri ile ilişkili olabileceği, kırk yılı aşkın süredir tartışılan bir hipotezdir. Kolonik mikrobiyomun, epitel hücre proliferasyon ve diferansiasyonu, esansiyel besin ve biyoaktif ürünlerin üretimi, patojenik organizmalarının üremesinin engellenmesi ve immün sistemin stimülasyonu basamaklarına etki ederek KRK gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (49).

Mikroplar ve kolon kanseri ilişkisi ilk olarak 1951 yılında Mccoy ve Mason tarafından, infektif endokardit ve kolon kanseri birlikteliği ile öne sürülmüştür. 1974 yılında ise bu ilişkinin *Streptococcus bovis* (yeni adıyla (50) *Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus*) aracılığıyla olduğu ortaya konulmuştur (51). Mikrobiyomun kanser patogenezindeki yerine ilişkin en erken verilerden biri 1997 yılında yayınlanan bir araştırmadan gelmektedir. Genetik bir fare modeli olan *Apc^{min/+}* modelinde bakteri varlığı olmayan ortamda yetiştirilen (germ-free) farede, patojen olmayan bakterilerin bulunduğu ortamda üretilen fareye kıyasla daha az intestinal adenom geliştiği gösterilmiştir (52). Daha sonra yapılan araştırmalarda, *Bacteroides fragilis* ve *Escherichia coli*'nin bir suşunun KRK gelişimine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (53, 54). İnsanlarda yapılan kültür bazlı çalışmalarda, KRK ile *Sg* ve *Clostridium septicum* arasındaki ilişki rapor edilmiştir (50, 55, 56).

Yapılan gaita ve tümör dokusu çalışmalarında; *Fusobacterium nucleatum* (57, 58), *Prevotella* (59), *Porphyromonas* (60, 61), *Streptococcus gallolyticus subspecies gallolyticus* (62), *Coriobacteridae* (63), *Eubacteriaceae* (61), *Staphylococcaceae* (61), *Enterobacteriaceae*(64), *Campylobacteraceae* (61), *Escheria coli* (65), *Methanobacteriales* (64), *Akkermansia muciniphila* (66) bakterilerinin, kolorektal kanser hastalarında göreceli olarak arttığı gösterilmiştir. Bu bakterilerden *Fusobacterium nucleatum* ve *Porphyromonas gingivalis*'in, PCR ile tükürükte de tespit edilebildiği gösterilmiştir (67).

Gram negatif, anaerobik bir bakteri olan *Fusobacterium nucleatum*, kolit ve periodontal hastalıklar ile ilişkili bir bakteridir (68). *Fusobacterium nucleatum* ile KRK ilişkisi, hem tümör dokusu hem de fekal örneklerde, birden fazla araştırmada gösterilmiştir (69, 70). Çalışmalarda KRK tanısı olan hastalarda *Fusobacterium nucleatum*'un kolon ve gaytada rölatif artışı gösterilmesine karşın, bu bakterinin KRK gelişimindeki rolü, insanlarda tam olarak ortaya konulamamıştır. *Fusobacterium nucleatum*'un, KRK gelişiminde etiyolojik rolü olabileceği gibi, sadece tümör ortamının bu bakterinin kolonize olmasını kolaylaştırıcı etkileri nedeniyle tümörlü dokularda sık görüldüğü ve herhangi bir kanserojen etkisinin olmadığı da öne sürülmektedir (58, 71).

Porphyromonas gingivalis, ağızda ve gastrointestinal traktusta sıklıkla bulunan ve periodontal hastalıklar ile ilişkili olan bir bakteridir (72). Jinjival epitelyal hücrelerin *Porphyromonas gingivalis* ve *Fusobacterium nucleatum*'a maruz kalması halinde, hücre büyümesinin kontrolü ve inflamasyondan sorumlu genlerinde histon metilasyonunda farklılıklar izlenmiştir (73). 2012 yılında seroloji ile yapılan bir epidemiyolojik çalışmada, serum *Porphyromonas gingivalis* IgG (immünglobulin G) ile KRK mortalitesi arasında ilişki bulunmuştur. Analizde toplam olay sayısı az olmasına rağmen (KRK mortalitesi = 39), bu ilişki dikkat çekicidir (74). Fekal mikrobiyom çalışmalarında, KRK hastalarında kontrol grubuna kıyasla, daha fazla Pg bulunduğu dair çalışmalar mevcuttur (60, 69).

Streptococcus gallolyticus subspecies *gallolyticus* (Sg); oksidaz ve katalaz negatif, gram pozitif bir bakteri olup çiftler veya zincirler oluşturan kok şeklinde büyümektedir (75). Endokardit ile KRK ilişkisinden hareketle KRK ile ilişkisi tanımlanmış olan bu patojen hakkında, 1970-2010 yılları arasında yapılan araştırmaların incelendiği bir sistematik analizde, *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus* ile endokardit ve/veya bakteriyemisi olup endoskopik inceleme yapılan hastaların %60'ında kolorektal neoplazi (adenom veya kanser) tespit edilmiştir (76). *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus* enfeksiyonu olanlarda kolon neoplazisi açısından tarama ve takip yapılması önerilmektedir (77). *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus*'un kolon neoplazisi üzerinde kolonize olarak bakteriyemi yapması yanında, bu patojenin siklooksijenaz-2 (COX-

2) yolağını etkileyerek, kolorektal karsinogenezin promotor fazında da rolü olduğu düşünülmektedir (78).

Fusobacterium nucleatum ve *Porphyromonas gingivalis*, sağlıklı bireylerde PCR (polymerase chain reaction) ile tükürük örneğinden saptanabilmiştir (67) ancak GİS malignitesi olanlarda bu patojenlerin tükürükte tespiti ile ilgili literatürde çok az çalışma bulunmaktadır (79, 80). İngilizce ve Türkçe literatürde, *Streptococcus gallolyticus* subspecies *gallolyticus*'un tükürükte izolasyonu ile malignite korelasyonunu irdeleyen bir çalışma yoktur.

2.2.3. Sağ ve Sol Kolon Tümörleri

Kolon embriyolojik olarak orta bağırsak (midgut) ve arka bağırsak (hindgut)'tan gelişmiş olup bu nedenle sağ ve sol kolon farklı anatomik ve fizyolojik özelliklere sahiptir. Günümüzde sol kolon tümörleri daha sık görülse de sağ kolon tümörlerinin KRK içindeki oranı yıllar içinde artmaktadır (81). Geleneksel olarak splenik fleksura proksimalindeki kolon kanserleri sağ kolon tümörleri, splenik fleksuranın distalindeki kolon kanserleri ise sol kolon tümörleri olarak adlandırılmaktadır. Sağ ve sol kolon tümörlerinin epidemiyolojik ve histolojik farkları incelenecek olursa; sağ kolon tümörü olan hastaların sıklıkla kadın ve ileri yaş hastalar olduğu, müsinöz, farklılaşmamış veya taşlı yüzük hücreli tümör morfolojisinde tümörleri olduğu görülecektir (82). Sağ kolon tümörleri sıklıkla peritoneal yayılım gösterirken, sol kolon tümörlerinde toraks ve kemik metastazı daha sık izlenmektedir (83).

Sağ ve sol kolon tümörleri ayrımının tedavi seçimine katkıları ve bu iki grup arasındaki moleküler ve prognostik farklar birçok araştırmaya konu olmaktadır. Tümör lokalizasyonuna göre genel sağkalımın incelendiği 15 araştırmanın dahil edildiği bir meta-analizde sağ kolon tümörlerinin sol kolon tümörlerine göre daha kötü prognozlu olduğu rapor edilmiştir (84). Petrelli ve ark. tarafından 2016 yılında yayınlanan bir meta-analizde, 66 araştırmadan 1.437.846 hastanın verileri incelenmiş ve sol kolon tümörlerinde mortalite riskinin sağ kolon tümörlerine kıyasla %18 daha az olduğu bildirilmiştir (85). Kanada'dan 2017 yılında yayınlanan, 1992-2010 yılları arasında metastatik KRK tanısı almış 1947 hastanın tümör lokalizasyonuna göre

karşılaştırıldığı bir araştırmada; ortanca sağkalım sağ kolon tümörlerinde 14 ay, sol kolon tümörlerinde ise 20,5 ay olarak bulunmuş olup lokalizasyon çok değişkenli analizlerde de prognozda etkili faktörlerden biri olmuştur. Araştırmada sağ taraflı tümörlerde %40 mortalite artışı olduğu belirtilmiştir (86).

Hedefe yönelik ajanlarla yapılan araştırmalarda, tümör lokalizasyonuna göre sağkalım farklılıkları bildirilmektedir. Boisen ve ark. tarafından bir araştırmada, bevacizumab ve oksaliplatin bazlı kemoterapi ile genel sağkalım sol kolon tümörlerinde 23,5 ay iken sağ kolon tümörlerinde 13 ay olarak rapor edilmiştir (87). CRYSTAL (FOLFIRI plus cetuximab in the Cetuximab Combined With Irinotecan in First-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer) ve FIRE-3 (FOLFIRI Plus Cetuximab Versus FOLFIRI Plus Bevacizumab as First-Line Treatment For Patients With Metastatic Colorectal Cancer) araştırmalarındaki verilerin retrospektif olarak incelenmesinde FOLFIRI kemoterapisine cetuximab eklenmesi ile sol kolon tümörlerinde sağkalım avantajı belirginken, sağ kolon tümörlerinde standart tedaviye kıyasla belirgin sağkalım farkı gösterilememiştir (88). Meta-analizlerde de anti-EGFR (epidermal büyüme faktörü reseptörü) monoklonal antikorları ile tedavide sol kolon tümörlerinde genel sağkalımın sağ kolon tümörlerine göre daha iyi olduğu bildirilmiştir(89).

Sağ ve sol kolon tümörleri arasında, moleküler farklılıklar da araştırmalara konu olmuştur. Kromozomal instabilite varlığı, sol kolon gelişiminde öne çıkmaktadır (81). Kromozomal instabilite göstergelerinden biri olan p53 mutasyonunun sol kolon tümörlerinde daha fazla izlendiği birden fazla araştırmada gösterilmiştir(90, 91).DNA yanlış eşleşme onarım (mismatch repair) genlerindeki değişikliklerin bir sonucu olan MSİ kolon kanserindeki önemli karsinogenez mekanizmalarından biridir. Sporadik KRK'de %12 ile %20 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir. Shin ve ark. tarafından 245 evre 2 ve 3 KRK hastasının değerlendirildiği bir araştırmada MSİ pozitif kanserlerin sağ kolonda daha sık olduğu gösterilmiştir (90). Evre 3 kolon kanserlerinin incelendiği N0147 çalışmasında, sağ kolon tümörlerinin %21'inde, sol kolon tümörlerinin ise %2,8'inde MSİ gösterilmiştir (92). Sağ kolon tümörlerinde sık bir fenotip olan mikrosatellit instabilitesi, mikrosatellit stabil kanserlere kıyasla daha iyi sağkalımla ilişkilidir (81).

2.2.4. Tarama

Kolorektal kanserlerin büyük kısmı, premalign lezyonlar olan adenomlardan gelişmektedir. Bu ilerleme genellikle öncelikle polip boyutunun büyümesi, sonra polipte displastik özelliklerin gelişmesi daha sonra da kolorektal kanser gelişimi şeklinde olmaktadır (93). Adenomların rezeke edilmesinin KRK riskini azalttığı 1993 yılında yayınlanan The National Polyp Study çalışmasında gösterilmiştir. KRK taramasına alınarak endoskopik polipektomi yapılan 1418 hastanın izleminde, polipektomi ile KRK gelişme riskinde %90'a varan azalma izlenmiştir (94).

Adenomdan karsinom gelişiminin ortalama 10 yılda olduğu düşünülmektedir (95). Bu hipotez kolonoskopi ile taramanın 10 yılda bir yapılması önerisine de temel oluşturmaktadır (94). Sekiz milimetrenin üstündeki adenomlarda displastik değişiklikler bulunması ve kanser gelişme ihtimali daha yüksektir (96). Genel anlamda KRK riski adenom boyutunun artması, adenom sayısının artması ve adenomda villöz histoloji bulunması ile artmaktadır (97). Saptanan adenomların büyük kısmı polipoid olmakla birlikte poliplerin %20'sinden fazlasının düz veya deprese olduğu bilinmektedir (98). Bu lezyonların kolonoskopide tanınması daha zor olup, bu lezyonlar sıklıkla ileri mukozal değişiklikler ile birlikte dir.

Erişkin popülasyonda erkeklerin %30'unda, kadınların ise %20'sinde kolonda adenom görülmektedir. Bu prevalans yaşla beraber artmaktadır (99). Adenomlar, kolon boyunca görece dengeli dağılmasına karşın; pedinküllü (saplı) lezyonlar daha çok distal kolonda, düz veya deprese lezyonlar daha çok proksimal kolonda izlenmektedir (100). Kolonoskopide izlenen lezyonlar tübüler ve villöz olarak ikiye ayrılabilir. Adenomların çoğunluğu tübüler adenom morfolojisindedir. Yapısında %25'ten fazla villöz yapı bulunduran lezyonlara tübülovillöz, %75'ten fazla villöz yapı bulunduran lezyonlara ise villöz adenom adı verilmektedir. Villöz yapı, boyutu büyük adenomlarda ve adenomda displazi varlığında daha sık görülmektedir (101).

Kolorektal kanser taramasında önemli bir kavram de ilerlemiş lezyonların tanımıdır. Genel olarak 1 santime eşit veya daha büyük lezyonlar, yüksek dereceli displazi içeren lezyonlar ve villöz yapı içeren lezyonlar ilerlemiş lezyon olarak adlandırılmaktadır (101). İlerlememiş lezyonlarda KRK ihtimalinin düşük olması

nedeniyle, tarama testlerinin ileri lezyonları yeterli düzeyde belirlemesi halinde faydalı olacağı öngörülmektedir (94).

Kılavuzlarda, 50 yaşın üstünde olup; KRK için aile hikâyesi olmayan, İBH hikâyesi olmayan, adenom, serrate adenom veya KRK hikâyesi olmayan bireyler ortalama risk grubunda değerlendirilmektedir (27). Bu kriterlerin tamamını karşılamayan bireylerde genel popülasyondan farklı sıklıkta tarama testlerinin yapılması uygun olacaktır.

Kolorektal kanser taramasında kullanılan testler geleneksel olarak, feçes bazlı testler ve endoskopik ve radyolojik testler olarak ikiye ayrılmaktadır. Feçes bazlı testler; guaiac-bazlı gaytada gizli kan testi, fekal immünokimyasal test ve fekal immünokimyasal test-deoksiribonükleik asit (FIT-DNA) testidir. Kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi kolonoskopi, sigmoidoskopi ve kapsül kolonoskopi ise endoskopik ve radyolojik tarama testleridir. Bu modalitelere ek olarak bir kan testi olan, serum septin9 düzeyleri tayini de yakın zamanda kolon kanserinde kullanılmak üzere FDA (Food And Drug Administration) onayı almıştır (94).

Daha önce kolon kanseri taramasında kullanılmış olan baryumlu kolon grafisi, rektal dijital muayene ve ofis bazlı gaytada gizli kan testi günümüzde kolon kanseri taramasında önerilmemektedir.

2.2.4.1. Kolonoskopi

Kolorektal kanser taramasının kolonoskopi ile yapılmasının avantajları arasında, KRK ve prekanseröz lezyonlar için yüksek sensitiviteye sahip olması, aynı seansta tanı ve tedavinin sağlanabilmesi ve incelemeler arasındaki aralıkların uzun olması sayılabilir (94). Kolonoskopi ile taramaya ilişkin randomize kontrollü çalışmalar bulunmamakta, kolonoskopik taramaya ilişkin veriler vaka kontrol çalışmaları ve kohort çalışmalarından gelmektedir (27). Amerika Birleşik Devletleri ve Almanya'dan yapılan çalışmalarda, kolonoskopi ile tarama yapılmasıyla KRK insidans ve mortalitesinde distal kolonda %80, proksimal kolonda %40-60 azalma izlenmiştir (100, 102, 103). Kalitesi ve kapsamında değişkenlikler olsa da KRK taramasında en sık kullanılan yöntem olarak bilinmektedir. Kolonoskopinin

faydalarının optimize edilmesi için çekuma ulaşma oranı, adenom tespit oranı, minör ve majör komplikasyon gibi kalite indikatörleri ile kolonoskopi yapılan merkezlerin izlenmesinin olacağı düşünülmektedir (104).

Kolonoskopinin dezavantajları ise kapsamlı bağırsak temizliği gerekliliği, sedasyon gerekliliği, diğer metotlara kıyasla daha yüksek perforasyon, aspirasyon pnömonisi ve post-prosedür kanama riski olarak sayılabilir. Ancak geniş kapsamlı çalışmalarda bu komplikasyonlara sekonder mortalitenin nadir olduğu görülmektedir (105).

Kolonoskopinin operatör bağımlı bir tetkik olduğu unutulmamalıdır. Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti tarafından, operatör yeterlilik kriterlerinin düzenli olarak kontrol edilmesi önerilmiştir. Kolonoskopinin sağ kolon tümörlerindeki yeterliliği literatürde birçok defa sorgulanmıştır (95, 102, 106).

2.2.4.2. Fleksibl Sigmoidoskopi

Fleksibl sigmoidoskopi, sol kolonu değerlendirmeye yarayan endoskopik bir görüntüleme metodudur. Sigmoidoskopi, görüntüleme ile eş zamanlı olarak poliplerin tedavisine de olanak sağlamaktadır. Düşük maliyetli bir metot olup sedasyon gerektirmemektedir. İşlem öncesi temel bir bağırsak temizliği sonrası uygulanabilmesi de avantajları arasında sayılmaktadır (94, 104).

Sigmoidoskopinin bu avantajları yanında, sağ kolonu değerlendirememesi önemli bir dezavantaj gibi gözükmemektedir. Sağ kolon tümörlerinin artış gösterdiği ileri yaş kadınlarda, bunun ciddi bir sorun olacağı öngörülmektedir (107).

Bazı çalışma grupları, fleksibl sigmoidoskopinin yıllık gaytada gizli kan veya fekal immünokimyasal test ile kombine edilmesini önermektedir ancak bu uygulamanın hasta uyumunu düşürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (104).

Geleneksel olarak 5 yılda bir yapılması önerilen fleksibl sigmoidoskopinin, endoskopik bir metot olması nedeniyle 10 yılda bir da yapılabileceği görüşü yeni kılavuzlarda dile getirilmektedir (94, 104).

2.2.4.3. Kapsül Kolonoskopi

Bu teknikte hasta, kablosuz bağlantı ile görüntü kaydı yapan bir video kamerayı yutmaktadır. Prosedür sedasyon gerektirmemekle birlikte işlem öncesi kapsamlı bağırsak temizliği yapılması gerekmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde, inkomplet kolonoskopisi olan hastalarda onay almıştır. Kapsül kolonoskopide patolojik bulgular varlığında kolonoskopik inceleme yapılması gerekmektedir. Sekiz yüz seksen dört hastanın dahil edildiği bir çalışmada, kapsül kolonoskopinin >6 milimetre (mm) adenomlarda sensitivitesinin %88 olduğu ancak düz lezyonlarda inefektif olduğu belirtilmiştir (108).

Kapsül endoskopinin günümüzde KRK için ortalama riske sahip genel popülasyonda tarama testi için onayı bulunmamaktadır. Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti tarafından 3. sıra tarama testi olabileceği belirtilmiştir (94).

2.2.4.4. Bilgisayarlı Tomografi (BT) Kolonografi

Sanal kolonografi olarak da adlandırılan BT kolonografi, günümüzde umut vadeden bir tarama metodu olarak öne çıkmaktadır. Non-invaziv olan ve sedasyon gerektirmeyen bu metodun, yapılan geniş ölçekli çalışmalarda sensitivite ve spesifitesinin %90'a yakın olduğu belirtilmiştir (109). Özellikle 1 cm üzeri lezyonları tespit etmede sensitivitesi yüksek bir metod olduğu göze çarpmakta iken 5 mm ve altındaki lezyonlarda sensitivitesi düşmektedir (27).

Birçok merkezde bağırsak temizliği sonrası yapılması ve radyasyon maruziyetine neden olması dezavantajlarıdır. Patolojik bulguların kolonoskopi ile doğrulanması ve örneklenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Bu tetkikte, diğer tarama testlerine ek olarak ekstrakolonik patolojiler de tespit edilebilmektedir. Ekstrakolonik bulguların Amerikan Radyoloji Cemiyeti Kılavuzları doğrultusunda raporlanması ve takip edilmesi gerekmektedir (110, 111).

Normal BT kolonografisi olan bireylerde kontrol incelemelerin 5 yıl aralıklarla yapılması gerektiği önerilmektedir (108).

2.2.4.5. Guaiac Bazlı Gaytada Gizli Kan Testi

Kolorektal kanserler, klinik olarak asemptomatik oldukları dönemde bile gaytada tespit edilebilecek ölçüde kan saçılmasına (shedding) neden olurlar. Büyük adenomlarda bu saçılım aralıklı olarak görülebilmeye karşın, küçük adenomlarda gaytada kan tespit edilemeyebilir. Gaytada gizli kan testleri, bu kan saçılımının tespiti ile kolorektal tümörlerin erken tanısına olanak sağlayabilmektedir. Testin pozitif olması durumunda tam kolonoskopi yapılmalıdır, negatif olması durumunda ise test yıllık olarak uygulanmaya devam edilmelidir (27).

Gaytada gizli kanın incelendiği testler arasında en sık kullanılanı, guaiac bazlı gaytada gizli kan testidir. Hemin psödoperoksidaz aktivitesine dayalı aktivite gösteren bu testin en önemli dezavantajları insan kaynaklı olmayan hem molekülleri ile verdiği reaksiyon nedeniyle sık yalancı pozitiflik göstermesi ve aralıklı kan saçılımı yapan tümörleri kaçırma ihtimalidir (27). İnsan kaynaklı olmayan hem nedeniyle yalancı pozitiflikler görülebildiğinden özel diyet yapılması sonrası uygulanması önerilmektedir (112).

Mortalitede azalma yaptığı birden fazla randomize kontrollü çalışmada gösterilmiş bir metottur (113, 114). Bir kez test yapıldığında %50 düzeyinde olan sensitivitesinin 3 gün üst üste test yapıldığında %90'a kadar çıkabildiği unutulmamalıdır (115, 116). Bu nedenle test rutin olarak 3 ardışık örnekte uygulanmalıdır. Ortalama KKK riskine sahip bireylerde, tarama modalitesi olarak kolonoskopi kullanılıyorsa, ek olarak gayta bazlı tarama yapılması önerilmemektedir (27).

2.2.4.6. Fekal İmmünokimyasal Test (FIT)

Guaiac bazlı testin kısıtlılıkları, immünohistokimyaya dayalı yeni bir test gelişiminin önünü açmıştır. Randomize olmayan çalışmalarda guaiac bazlı testlerden daha sensitif olduğu gösterilmiş (117, 118) olan bu testin uygulanması öncesi özel diyet yapılması zorunluluğu da yoktur. Fekal immünohistokimyasal test ile gaytada tespit edilen hem, yalnızca insan kaynaklı hemdir. Yılda bir kez tek gayta örneğinde

yapılabilmesi de bu testi maliyet etkin yapmaktadır. Fekal immünohistokimyasal test, günümüzde feçes bazlı taramada önerilen metot haline gelmiştir (119).

2.2.4.7. Kombine FIT-Fekal DNA Testi

Fekal immünohistokimyasal test ve anormal DNA belirteçlerini içeren kombine bir test de KRK taramasında kullanılmaktadır. Bu test ile hem gaytada gizli kan, hem de tümörden gaytaya dökülen hücrelerdeki moleküler bozukluklar (KRAS mutasyonları, aberan NDRG4 ve BMP3 metilasyonları ve ACTB) tespit edilmektedir. Fekal immünohistokimyasal teste kıyasla, KRK ve ileri lezyonlar için daha yüksek sensitivite ve daha düşük spesifitesi olduğu gösterilmiştir(120). Fekal immünohistokimyasal teste kıyasla daha pahalı olması önemli bir dezavantaj olarak görünmektedir. Takip aralıkları konusundaki veriler kısıtlı olsa da kılavuzlar, 3 yılda bir test yapılmasının uygun olacağını belirtmektedir (27, 96).

2.2.4.8. Mikrobiyom Bazlı Kolorektal Kanseri Taraması

Kolorektal kanser tarama testlerine yaklaşımın değerlendirildiği çalışmalarda; erişkinlerin %50-60'ının non-invaziv metotlarla KRK taramasını tercih ettiği görülmektedir (121, 122). Günümüzde kullanılan non-invaziv tarama testlerinin eksiklikleri göz önünde bulundurulduğunda, yeni non-invaziv KRK tarama testlerine ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Mikrobiyomun kolorektal kanserdeki yeri ile ilgili bilgiler arttıkça, kolorektal kanser tanısında mikrobiyom bazlı testlerle tarama yapılması hedefi birçok araştırmaya konu olmaktadır. Bu konuda Zackular ve ark. tarafından yapılan bir araştırmada; klinik ve fekal mikrobiyolojik veriler ile bir model geliştirilmiştir. Irk ve yaşın yanında Bacteroides, Clostridiales, Clostridium ve Lachnospiraceae'nin rölatif artışının kullanıldığı bir model ile %90 sensitivite ve %80 spesifite ile adenom varlığı tespit edilmiştir. Yaş, cinsiyet, beden kitle endeksi yanında Fusobacterium, Lachnospiraceae, Porphyromonas, Porphyromonadaceae, Bacteroides ve Enterobacteriaceae'nin kullanıldığı bir model ile sağlıklı popülasyon ve KRK hastaları %90 sensitivite ve %83,3 spesifite ile ayrılmıştır (123).

Amiot ve ark. tarafından 2014 yılında Fransa'dan yayınlanan bir çalışmada; fekal metile Wif-1 geni ve fekal guaiac gizli kan testi karşılaştırılmıştır. İdrar veya serum metile Wif-1 geninin, gaytada gizli kan testinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir. Analizlerde KRK grubunda Bacteroides ve Provatella yoğunluğunun daha fazla olduğu gösterilmesine karşın mikrobiyom yapısındaki sapmaların (disbiyozis) değerlendirmesinin gaytada gizli kan ve/veya metile Wif-1 genine eklenmesi ile test performansında bir iyileşme kaydedilememiştir (124). Yine 2014 yılında yapılan fekal örneklerin metagenomik analizinin gaytada gizli kan ölçümleri ile karşılaştırıldığı bir araştırmada, metagenomik analiz ve gizli kan ölçümlerinin sensitivitesi eşdeğer bulunmuştur (125).

Amitay ve ark. tarafından 2017 yılında yayınlanan bir araştırmada, 500 denekten alınan gayta örneklerinde yapılan 16S rRNA analizinde, gaytada Fn artışı KRK ile ciddi oranda ilişkili bulunmuş ($p < 0,0001$) ancak ilerlemiş ve ilerlememiş adenomatöz lezyonlarda Fn artışı izlenmemiştir. Toplum temelli bir tarama kohortunda öncül lezyonlarda Fn artışının gösterilememesi, Fn'nin KRK taramasındaki kullanışlılığını sorgulatan bir veri olmuştur (58).

Mikrobiyom bazlı taramaların, feçes bazlı taramalarda olduğu gibi, pozitiflik halinde invaziv endoskopik yöntemlere ihtiyaç duyulması, tümör lokalizasyonu hakkında bilgi verememesi gibi hipotetik dezavantajları olacağı unutulmamalıdır. Ancak non-invaziv olmamalarının hasta uyumunu arttırabilecek olması bir avantaj olarak görülmektedir. Amitay ve ark. tarafından yapılan araştırma dışındaki araştırmalar, vaka kontrol çalışmaları şeklinde olup bir tarama kohortunda yapılmamıştır (58). Mikrobiyom bazlı taramaların günlük pratikteki yerinin değerlendirilmesi için toplum tabanlı geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Geniş kapsamlı ve uzun takip süreli araştırmalar ile mikrobiyom bazlı taramalarda kullanılacak belirteçlerin performanslarının ve sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.2.5. Evreleme

Kolorektal kanser, genellikle son derece sinsi şekilde gelişmektedir. Hastanın semptomlarla başvurması veya tarama programları ile hastalığın tanınması ile tanı

alabilir. Asemptomatik hastalarda demir eksikliği anemisi bulunması da bir hastalık prezentasyonu olabilir. Erken tümörlerin sıklıkla asemptomatik olması veya özgül olmayan semptomlara neden olması nedeniyle kolorektal kanserlerin tarama programları aracılığıyla erken tanınmasına öncelik verilmesi gerekmektedir.

Kolorektal kanser semptomları, lümene veya diğer organlara tümörün büyümesi ve yayılımı ile ilişkilidir. Semptomatik hastalarda, kanama epizodları (hematokezya, melena), bağırsak disfonksiyonu (konstipasyon ve diyare) ve müphem karın ağrıları görülebilir. Kilo kaybı genellikle ileri hastalıkta görülmesine karşın, halsizlik ve güçsüzlük erken evrelerde sık görülmektedir. Okült koroner hastalığı olan yaşlı hastalarda, aneminin ciddi olması halinde kardiyak iskemi semptomları ve senkop izlenebilir.

Yorgunluk ve demir eksikliği anemisi, sağ kolon tümör tümörlerinde daha belirgindir. Parlak kırmızı renkli kan, konstipasyon ve krampların varlığı ise sol taraflı lezyonları düşündürmektedir. Akut karınla gelen hastalarda kolonda kitleye sekonder perforasyon da akılda tutulması gereken tablolardan biridir (15, 126).

Kolorektal kanser tanısı konanların yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz saptanmaktadır (13). Bölgesel lenf nodları, karaciğer, akciğer ve periton en sık metastatik bölgelerdir. İlerlemiş lezyonlarda komşu organlara invazyona ilişkin bulgular bulunabilir.

Kolonoskopi, en güvenilir tanı yöntemidir. Direkt görüntüleme, tümör lokalizasyonunun belirlenmesi ve histolojik tanı için örneklemeye olanak sağlamaktadır. Endoskopik tanı sonrası bilgisayarlı tomografi, karaciğer manyetik rezonans görüntülemesi ve pozitron emisyon tomografisinin yardımı ile uzak metastaz değerlendirmesi genellikle yapılmaktadır (15, 126). Evreleme, lokal invazyon, lenf nodu tutulumu ve uzak metastaz varlığı değerlendirilerek AJCC (American Joint Committee on Cancer) kriterlerine göre yapılmaktadır (127). Dukes ve Modifiye Astler-Coller de kullanılan diğer sınıflandırmalardır (104).

Kolorektal kanser tanısında rutin laboratuvar tetkiklerinin yeri yoktur. Birçok tümör belirteci, özellikle karsinoembriyonik antijen (CEA) kolorektal kanser ile

ilişkili bulunmuştur. Benign durumlarda da yükselmeleri ve sensitiviteilerinin düşük olması nedeniyle, KRK'de tümör belirteçleri tanıda kullanılmamaktadır. Yapılan bir meta-analizde, kullanılan tümör markerlarının sensitivitesi %50'den daha az saptanmıştır (128). CEA, KRK'de takipte ve prognozu değerlendirmede kullanılabilir (129).

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Cerrahi

Lokalize kolon kanserlerinde küratif tedavi, cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyon ile tümör dokusu ve lenfatiklerin çıkarılması hedeflenir. Lokalize hastalık yanında, rezektabl lokal ileri veya metastatik hastalığı olan seçilmiş vakalarda primer tümör ve metastatik bölge için agresif cerrahi yapılabilir. Rezeksiyon yapılamayan metastatik hastalık varlığında, yalnızca tümöre bağlı şiddetli semptom ve lokal komplikasyonlar varlığında cerrahi yapılabilir (perforasyon, obstrüksiyon gibi). Günümüzde cerrahi tekniğin gelişmesiyle, kolorektal kanser cerrahisinde laparoskopik kolektomi bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. Laparoskopik ve açık kolektomiyle, 5 yıllık rekürrens ve sağkalım oranları benzer görünmektedir (15).

2.2.6.2. Kemoterapi

Kolorektal kanser için başarılı cerrahi yapılan hastaların %50 ile %60'ında rezidüel mikrometastatik hastalık olduğu bilinmektedir. Adjuvan kemoterapinin hedefi, olası rezidüel mikrometastatik hastalığın eradike edilmesidir. Evre 1 kolon kanserinde kemoterapi önerilmemekte olup cerrahi rezeksiyon yeterlidir. Evre 2 kolon kanserinde; yüksek risk faktörleri (T4 tümör, cerrahi ile çıkarılan lenf nodu sayısının 12'den az olması, kötü diferensiyasyon, perforasyon, obstrüksiyon, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon) varlığında kemoterapi önerilmektedir (129). Evre 3 tümörlerde ise adjuvan kemoterapi ile mortalite ve nüks riskinde azalma net bir şekilde gösterilmiştir (15). Kemoterapi şemalarında genellikle fluorourasil ve oksaliplatin kullanılır.

Kolorektal kanserde metastatik hastalığın primer tedavisi kemoterapidir. Karaciğer metastazı olan hastalar başta olmak üzere, metastatik hastalığı olan tüm hastaların metastazektomi açısından değerlendirilmesi önerilmektedir. Metastatik kolon kanserinde konvansiyonel kemoterapiye ek olarak, RAS mutasyonu durumuna göre, anti-EGFR monoklonal antikoları olan setuksimab veya panitumumab veya anti-VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) monoklonal antikor olan bevacizumab eklenebilmektedir. Yeni bir oral tirozin kinaz inhibitörü olan regorafenib de progresif metastatik KRK hastalarında kullanılabilmektedir (104).

2.3. D Vitamini ve Kansere İlişkisi

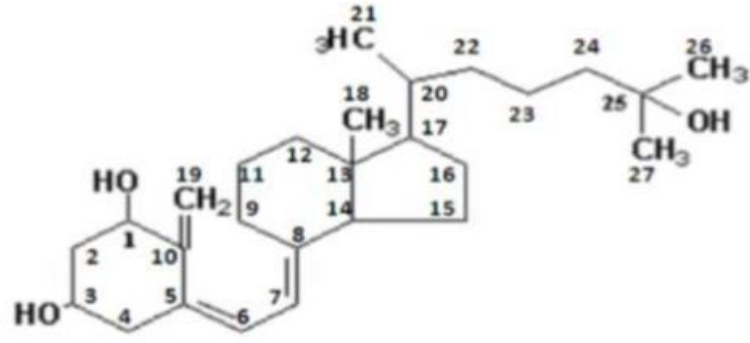
2.3.1. D Vitamininin Tanımı ve Genel Özellikleri

D vitamini, A, E ve K vitamini gibi yağda eriyen vitamin ailesinin bir üyesidir. Vitaminler ekzojen olarak besinlerle ya da direkt alınmasına rağmen, endojen aktif D vitamini sentezinin iki farklı dokuda gerçekleşmesi, hedef dokuya etki etmek amacıyla sistemik dolaşıma katılması ve dolaşımdaki miktarının geri-bildirim (feedback) mekanizmaları ile düzenlenmesi nedeniyle, vitaminden ziyade steroid hormon olarak görev yapmaktadır (130).

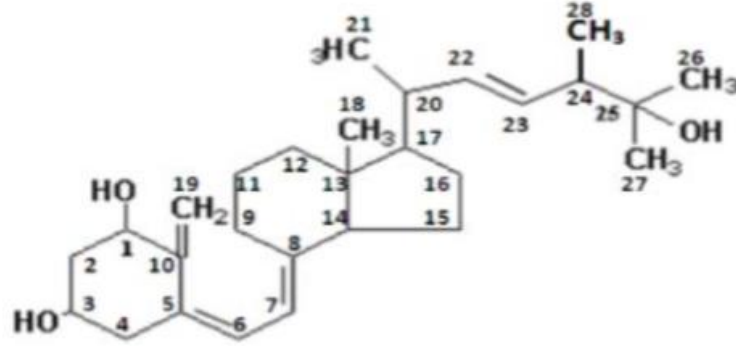
Vitamin D₃ (kolekalsiferol) ve vitamin D₂ (ergokalsiferol) D vitamininin 37 farklı metaboliti arasından en iyi bilinen iki formudur (131). D vitamini bir siklopentanoperhidrofenentren türevidir olup halka sistemindeki dörtlü halka yapısının (A-D) B halkasının beşinci ve altıncı karbon atomları (C5-C6) ile yedinci ve sekizinci (C7-C8) karbon atomları arasında 2 tane çift bağ vardır ve dokuzuncu ve onuncu karbon atomları (C9-C10) arasındaki bağ açılmıştır. A, C ve D halkalarındaki karbon atomları ise doymuş durumdadır. Vitamin D₃'de (kolekalsiferol) 17. karbon atomuna bağlı olan yan zincirdeki karbon atom sayısı 8 iken, vitamin D₂'ye (ergokalsiferol) bağlı olan yan zincirdeki karbon atom sayısı 9'dur ve kolekalsiferolün yan grubu tamamen doymuşken ergokalsiferolün yan grubunda 1 tane doymamış çift bağ vardır. Bununla birlikte, vitamin D₂ molekülünün 25. karbon atomunda vitamin D₃ den farklı olarak bir tane metil grubu vardır (132) (Grafik 2.1).

Sonuçta, vitamin D3 üç tane çift bağ içerirken vitamin D2 dört tane çift bağ içerir, dolayısıyla da her iki molekülün erime noktaları sırasıyla, 83-85 °C ile 114-121 °C' dir. Buna ek olarak, her iki molekülün moleküler UV absorpsiyonu ve çözünürlükleri aynı olmakla birlikte D vitamini ışık ve ısıya karşı duyarlı bir moleküldür.

Vitamin D3 balık, karaciğer, yumurta sarısı hayvansal besinlerden; vitamin D2 ise mantar, maydonoz, yulaf gibi bitkisel besinlerden alınabilmektedir. D vitamini diyet ile alınabildiği gibi endojen olarakta sentezlenmektedir. İnsanlar D vitamininin %80-90 kadarını kendi vücutlarında endojen olarak güneş ışığı yardımı ile deride sentezlerken, %10-20 kadarını da diyetle besinlerden karşılamaktadır. Vücudun D vitamini ihtiyacının büyük çoğunluğunu vücut endojen olarak kendi yapmaktadır. Yapılan araştırmalarda, vitamin D3'ün Vitamin D2'ye göre insan vücudunda daha etkili olduğu ve bu etkisinin daha uzun sürdüğü belirtilmiştir (133).



$C_{27}H_{44}O_3$, kolekalsiferol, vitamin D₃



$C_{28}H_{44}O_3$ ergokalsiferol, vitamin D₂

Şekil 2.1. Vitamin D₂ ve D₃'ün kimyasal yapısı

2.3.2. D Vitamini Metabolizması

D vitamini, steroid omurgasında kırık bir zincir taşıyan sekosteroid olarak bilinen bir hormondur. İnsan vücudunun ihtiyacı olan D vitamininin %90-95'i güneş ışığında bulunan 290-315 nm dalga boyundaki ultraviyole-B (UV-B) ışınlarının yardımıyla deride sentezlenir (134). Deride endojen olarak sentezlenen D vitamininin yüzde seksenini derininin epidermis tabakasında geriye kalan yüzde yirmisini dermis tabakasında sentezlenir (135). Endojen olarak güneş ışığı yardımıyla D vitamini sentezlenmesinde, ülkenin bulunduğu enlem, güneş ışınlarının yeryüzene geliş açısı (zenith açısı) mevsimler, hava kirliliği, deri pigmentasyonu, deriye sürülen koruyucu kremler ve kıyafet tipi gibi faktörler etkilidir (136). Deride bulunan 7-dehidrokolestrol molekülünün C-9 ile C-10 atomları arasındaki karbon bağlarının

yıkılması sonucu pre- vitamin D3 oluşur. Bu molekülün 48 saat içinde gerçekleşen molekül içi (intra- moleküler) düzenlenme tepkimeleri sonucu vitamin D3 sentezlenir (137). Dışarıdan diyetle alınan hayvansal besinlerden D3, bitkisel besinlerden D2 vitamini duodenumdan ve jejunumdan emilir. D vitaminin yağda eriyen bir vitamin olması nedeniyle bağırsaktaki emilimi safra ile artar. Bağırsakta emilen D vitaminleri lümendeki lipidlerle beraber lenfatik kanal yoluyla dolaşıma katılarak karaciğer tarafından hızla alınır ve depolanırlar. Diyetle alınan veya deride sentezlenen D vitaminleri, D vitamini bağlayıcı protein (Vitamin D Binding Protein, VDBP)'e bağlanarak kanda taşınır (138). Hem endojen olarak sentezlenmiş olan D3 vitamini hem de ekzojen olarak dışarıdan alınan D3 ve D2 vitaminleri, karaciğerdeki hepatosit mikrozomlarında bulunan sitokrom p450 ailesine ait CYP27A1, CYP3A4, CYP2R1, CYP2J3 gibi 25-hidroksilaz enzimleri ile 25. karbon atomlarından (C-25) hidroksillenerek 25-hidroksi vitamin D [25-(OH)D]'ye dönüşür. D3 vitaminin hidroksillemesi ile 25-(OH)D3 (hidroksikolekalsiferol), D2 vitaminin hidroksillenmesi ile 25-(OH)D2 (hidroksiergokalsiferol) oluşur (139).

Plazmadaki 25-(OH)D düzeyi negatif geri bildirim (feed-back) mekanizması ile sabit tutulmaktadır. Karaciğer tarafından üretilen 25-(OH)D biyolojik olarak inaktif form olup plazmadaki miktarı ise biyolojik aktif formu olan 1,25-(OH)2D3 den yaklaşık 1000 kat daha fazladır. 25-(OH)D yarılanma ömrü 4-6 hafta olması nedeniyle stabil bir molekül olup vücutta D vitamini deposu olarak bilinir. Karaciğer tarafından üretilmiş olan 25-(OH)D VDBP'ye bağlanarak böbreğe gelir. Böbrekteki proksimal tübül hücrelerinin membranında bulunan megaline bağlanarak 25-(OH)D hücre içine alınır (140). Hücre içinde serbest olan 25-(OH)D mitokondride 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile C-1 bölgesinden ikinci bir hidroksilasyon tepkimesi ile biyolojik aktif formu olan 1,25-(OH)2D3'e dönüşür (7). 1,25-(OH)2D3 'nin yarı ömrü 6-8 saattir. 1-alfa hidroksilaz enzimi, 1,25-(OH)2D3 sentezindeki hız kısıtlayıcı enzimdir ve böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzimi kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon (PTH), fibroblast growth faktör-23 (FGF-23) ile kontrol edilir (137).

Vücutta karaciğerde depo edilen D vitamini düzeyinin kısa sürede düzenlenmesi ve kontrol altında tutulması 1-alfa hidroksilaz enzimi ile 1,25-(OH)2D3'ün arasındaki negatif geri bildirim mekanizması sayesinde gerçekleşir.

PTH'ın, kandaki kalsiyum ve fosfor miktarının azalmasına bağlı olarak veya direkt olarak böbrekdeki 1-alfa hidroksilaz enzimini uyarması, kandaki 1,25-(OH)2D3 düzeylerinin artmasına neden olur (141). Bununla birlikte, dolaşımdaki yüksek kalsiyum ve fosfor seviyeleri kemik hücrelerinden osteosit ve osteoblastlardan FGF-23 salgılanmasına yol açar. Kemikten salgılanan FGF-23, 1,25-(OH)2D3'ün katabolizmasından sorumlu olan 24-hidroksilaz (CYP24A1) enzimini aktive ederek 1,25-(OH)2D3'ü inaktif metabolitlerine dönüştürür (142). Benzer şekilde, kanda belirli bir düzeyde bulunan 1,25-(OH)2D3'ün bu düzeyin üzerine çıkması durumunda aktif D vitamini metabolitinin öncülü olan 25-(OH)D, 24-hidroksilaz enzimi tarafından inaktif metabolit olan 24,25-(OH)2D3'e dönüştürülerek 1,25-(OH)2D3 düzeyi düzenlenir (143).

D vitamini katabolik enzimi olan 24-hidroksilaz enzimi, 1,25-(OH)2D3'ü inaktif metabolitleri olan 1,24,25-(OH)3D3 ile kalsitroik asite dönüştürür ve 25-(OH)D'yi de 24,25-(OH)2D3'e dönüştürerek D vitamini katabolizmasından sorumludur . Bir çok hücre ve çeşitli doku tiplerinde 1-alfa hidroksilaz enziminin varlığı gösterilmişse de dolaşımdaki 1,25-(OH)2D3'ün üretiminden temel olarak böbrekler sorumludur (144). Bununla birlikte, kronik böbrek yetmezliği, gebelik, tüberküloz, sarkoidoz gibi durumlarda dolaşımdaki 1,25-(OH)2D3 düzeyine böbrek dışındaki 1-alfa hidroksilazların katkısı olmaktadır (145).

2.3.3. D Vitaminin Başlıca Görevleri

VDBP ile hücrelere taşınan 1 α -25(OH)2D3 iki şekilde aktifleşmektedir. Genomik olarak hücre içinde D Vitamin Reseptörü (VDR) ve Retinoik asit X-reseptörü ile üçlü kompleks yaparak DNA üzerinde D Vitamin Cevap Elemanlarına (VDRE) bağlanabilir ya da direk olarak plazma membranında VDR reseptörüne bağlanarak sitoplazmada bulunan ikincil mesajcıları (fosfolipaz C, cAMP, MAP kinaz ve PI-3 kinaz) aktive eder (146). Genomik etkisini transkripsiyon faktörleri

üzerinden; hücrede apoptozunu, diferansiyonu, poliferasyonu, DNA onarımını, oksidatif stresi ve hücrel metabolizmaları düzenleyerek gösterdiği bilinmektedir. Genomik olmayan direk etkilerini ise membrana bağlı VDR ile etkileşime girerek, kalsiyum ve klor transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi ikincil mesajcıları aktive ederek göstermektedir (147).

D vitaminin anti-kanser etkisi ile tümör hücreleri üzerinde anti-proliferatif, apoptotik ve anti-anjiyogenetik düzenlemeler sağlanır (148). D vitaminin aktif metaboliti olan kalsitriolün meme, prostat ve kolon gibi birçok kanser türünde Bcl-2'yi inhibe ederek hücreyi apoptoza götürdüğü görülmüştür (149). Over kanseri hücre hattı ile yapılan çalışmalarda D vitamininin hTERT (insan telomeraz ters transkriptaz) mRNA seviyesini düşürerek telomerazın etkinliğini azalttığı ve kanserli hücreleri apoptoza sevk ettiği görülmüştür (150, 151). Akciğer kanseri hücre kültüründe yapılan çalışmalarda D vitamini metabolitlerinin insulin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1)'in mitojenik aktivitesini engellediği, hücre poliferasyonunu arttırdığı ve apoptozu tetiklediği belirtilmiştir (152, 153). 1α -25(OH) $2D_3$ 'ün meme tümörü MCF-7 ve HL-60 lösemi hücre hatlarında BCL2 ekspresyonunu azalttığı; prostat kanseri, kolorektal adenom ve karsinom hücrelerinde ise BAX ve BAK ekspresyonunu azalttığı bildirilmiştir (154).

1α -25(OH) $2D_3$, endotel hücrelerinin poliferasyonunu inhibe ederek anjiyogenezini azaltabilir. D vitamini'nin VEGF mRNA ekspresyonu ile anti-anjiyogenetik faktör trombospondin 1 (THSB 1) mRNA ekspresyonunu arttırarak insan kolon tümör hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (154).

MikroRNA'lar (miRNA), mRNA traslasyonunda, hücre döngüsü ile apoptozun düzenlenmesinde önemli işlevlere sahip kısa, tek zincirli RNA'lardır. miRNAlar da 1α -25(OH)D'nin anti-kanser fonksiyonunda görev alabilir. Mide kanser hücrelerinde yapılan bir çalışmada 1α -25(OH) $2D_3$ 'ün miR-145'i tetikleyerek anti-proliferatif ve gen düzenleyici etkilere aracılık ettiği tespit edilmiştir (155).

Kronikleşmiş inflamasyon da kansere neden olmaktadır. 1α -25(OH) $2D_3$ 'ün immün hücreleri üzerine doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Mitojenik aktivite

fosfataz 5 (MKP5)'in sentezini arttırarak doğrudan proinflamatuvar sitokinlerin sentezini tetikleyebilmektedir. İnflamasyonda önemli rol oynayan NFkB sinyalizasyonu sayesinde 1α -25(OH)2D3, pek çok genle etkileşime geçerek dolaylı olarak immün sistemde ve inflamasyonda rol oynayabilmektedir (156, 157).

Kalsiyum dengesinin düzenlenmesinde oldukça önemli olan D vitamini kemik mineralizasyonu için barsaktan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak, PTH beraber Ca/P seviyesini dengede tutar (130). Besinle yeterli miktarda Ca^{2+} alınmaması durumunda kemikte depo halde bulunan Ca^{2+} kullanılır. Kemikte depo halde bulunan Ca^{2+} için D vitamini VDR'ye bağlanır. Bu bağlanma ile osteoblast hücreleri üzerinde bulunan plazma membran reseptör aktivatör ve NFkB ligandı (Receptor activator of nuclear factor k-b ligand, RANKL) yapımını arttırır, böylece preosteolastların osteoklastlara farklılaşması gerçekleşir. Osteoklastlardan salgılanan hidroklorik asit ve kollegenaz sayesinde kemikte depolanan, Ca^{2+} ve P perifer dolaşıma katılırlar. Ca^{2+} barsaktan, P böbrekten emilerek dengelenir. D vitamini eksikliği, çocuklarda raşitizm yetişkinlerde ise osteomalaziye neden olabilir (158).

D vitamini insulin seviyesini düzenlediği için hem hormon hem de vitamin olarak tanımlanmaktadır. D vitamini seviyesinin düşük olduğu durumlarda Tip 1 ve Tip 2 diyabet gelişim riskinin arttığını destekleyen çalışmalar vardır (159). Yapılan epidemolojik çalışmalarda erken evrede sağlanan D vitamini yeterliliğinin Tip 1 diyabeti önlemede önemli etkisi olduğunu gösterilmiştir (160). D vitamininin obezite gelişimi üzerinde de etkileri vardır. Yapılan çalışmalarda, yağ kitlesi ile 25(OH)D seviyesi arasında negatif, PTH seviyesi arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Daha az gün ışığına maruz kalan bireylerin adipoz dokularında 25(OH)D'ün sekrestasyonunu arttırır. Serumda artan PTH ve azalan 25(OH)D konsantrasyonu adipoz dokularda Ca^{2+} 'u arttırmaktadır. Bu durum lipogenezi uyarır ve vücudu kilo almaya yatkın hale getirir (161).

D vitamini immün sisteminde de oldukça etkilidir. Antimikrobiyal aktivasyonu arttırırken, inflamatuvar aktivitesini baskılar. 25(OH)D vitamini T ve B

hücreler, monosit, makrofaj gibi bir çok immün hücrede VDR'ye bağlanarak etki göstermektedir (162).

Kalp kası hücrelerinde de VDR'nin varlığı tespit edilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalar, VDR polimorfizmi ile koroner kalp kası hastalığı arasında pozitif ilişki olduğunu göstermektedir. Kalp yetmezliği olan bireylerin plazmalarında 25(OH)D seviyesi incelenmiş ve düşük bulunmuştur (163, 164).

2.3.4. D Vitamini ve Kanser

Büyük BİR prevelansa sahip olan kanserin literatürde tam olarak tanımlanmış bir tanımı ve nedeni yoktur. 1800'lü yıllarda bulunmuş olan D vitaminin, kalsiyum dengesinin düzenlenmesi gibi önemli fonksiyonlarının yanında yaklaşık yüz yıldır kanserle olan ilişkisi bilinmektedir (165). Aynı zamanda 2008 yılında uluslararası kanser araştırma merkezi tarafından D vitamini ve kanser arasında nedensel bağlantının kanıtını gösteren bir rapor yayımlanmıştır (166). 1,25-(OH)₂D₃ hücre proliferasyonu, invazyonu, anjiogenez ve metastaz üzerine azaltıcı etki gösterirken diferansiasyon ve apoptozis üzerine ise artırıcı etki göstermektedir (167). Kanser hücrelerinde yapılan çalışmalar D vitamininin antiproliferatif etkisini hücre döngüsünü kesintiye uğratarak gösterdiği bildirilmiştir (168). 1,25-(OH)₂D₃'ün hücre döngüsünün G1 fazını etkileyerek hücre döngüsünü düzenlediği düşünülürken hücre döngüsünde 1,25-(OH)₂D₃'ün, indüklediği veya baskıladığı birçok siklin, siklin bağımlı kinaz ve siklin bağımlı kinaz inhibitörleri vardır. Bununla birlikte, transkripsiyon faktörlerinin de olaya dahil edilmesiyle 1,25-(OH)₂D₃, DNA replikasyonu ve tamirinde görev yapan genlerin aktive olmasını sağlar (169). D vitamini etkisini kinaz inhibitörlerini uyararak ya da kinaz aktivitesini baskılayarak gösterir (170). Kemoterapik ilaçlar ile tümörlü hücrelerin yok edilmesindeki temel amaç, bu ilaçlar ile tümörlü hücrelerin programlı hücre ölümü olarak bilinen hücredeki apoptozis yolunu uyararak tümörlü hücrelerin yok edilmesidir (171). D vitamini programlı hücre ölümü üzerindeki etkisini ya apoptozisi önleyen (anti-apoptotik) proteinlerin ekspresyonunu azaltarak ya da apoptotik proteinlerin ekspresyonunu uyararak gösterir (172). D vitamini ile kanserli hücreler arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma melanom ve lösemi hücre kültürlerinde yapılmış olup,

1,3 nM derişiminde 1,25-(OH)2D3 uygulamasının tümörlü hücrelerin çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir (173, 174). In vitro deneylerin yanı sıra ratlar üzerinde Milczarek ve arkadaşlarının yapmış olduğu in vivo çalışmalarda da D vitamini analoglarının kanserli hücrelerin büyümesini inhibe ederek anti kanser etki gösterdiğini belirtilmiştir (175, 176). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada ise, D vitaminin kötü huylu prostat kanser hücrelerinin sayısını azalttığını bu nedenle de D vitamininin düzeltilebilir bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini önermiştir (176).

In vitro ve in vivo yapılan çalışmalar, D vitaminin aktif metaboliti olan 1,25-(OH)2D3'ün kanserli hücrelerde farklılaşma ve programlı hücre ölümünü tetiklemesinin yanı sıra anti-inflamatuvar ve anti-anjiyogenik özellikleriyle de çoğalmayı inhibe ettiğini ortaya koymaktadır. Laboratuvar çalışmaları ayrıca, 1,25-(OH)2D3'ün VDR'ye bağlanarak hücre çoğalmasından sorumlu olan çeşitli genleri düzenleyerek kanserli hücrelerin büyümesini inhibe ettiği göstermiştir (177, 178).

Yapılan çalışmalar sonucu D vitamini depo formu olan 25-(OH)D3'ün yüksek düzeylerinin çeşitli kanser türlerinde düşük insidans ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (178, 179). Kanserli kişilerde D vitamini düzeylerinin düşük olduğunu göstermek amacıyla Liang Shi ve ark. tarafından yapılan araştırmaya göre kanser tanısı konmuş olan 1940 kişinin 25-(OH)D seviyeleri ölçüldüğünde % 71'inin 25-(OH)D seviyelerinin yetersiz ve eksik olduğu gösterilmiştir (180). 25-(OH)D düzeyi ile kanserli bireylerin patolojik sonuçları arasındaki ilişkiyi araştıran Ji Riyang Kim ve ark. düşük D vitamini seviyesine sahip olan hastalarda kanserli hücreler ile lenf nodlarına yayılma alanının daha büyük olduğunu göstermiştir (181). Bir başka çalışmada Neuhouse ve ark., Amerikada meme kanserine yakalanan hastaların %75,6'sının 25-(OH)D seviyesinin düşük olduğunu belirtmiştir (182).

D vitamini eksikliği nedeniyle kolon kanserine yakalanan kişilerde düşük yaşam sürelerine de işaret edilmiştir (183, 184). Prospektif ve retrospektif çalışmalara göre 25-(OH)D düzeylerinin 20 ng/ml'den düşük olması kolon, prostat ve akciğer kanserine bağlı ölümleri %20–50 oranında artırmaktadır (185).

Kanser dışında dışuk D vitamini seviyelerinin iskemik hastalıklar, bağışıklık sistemiyle ilgili hastalıklar, enfeksiyonlar ve metabolik sendrom gibi hastalıklarla da ilişkili olabileceği önerilmiştir (186).



3. MATERYAL VE METOD

Bu vaka kontrol çalışmasına Eylül 2019 - Ağustos 2020 tarihleri arasında Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde kolon kanseri tanısı almış fakat onkolojik tedavisi henüz başlanmamış 50 hasta ile aynı hastanenin Dahiliye Polikliniği gelen ve hiçbir ek hastalığı bulunmayan 50 kişi dahil edildi. Araştırmaya katılmayı kabul eden tüm katılımcılardan yazılı onam alındı (Ek 1).

Hem hasta hem de kontrol grubundaki bireylerin SECA markalı stadiometre ile kilo ve boy ölçümleri yapıldı. Katılımcıların antropometrik ölçümler onlar ayakta duruyor iken ve ayaklarında ayakkabı olmadan aynı ölçüm aletleriyle ve aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Ölçümlerin gerçekleştirilmesinin ardından katılımcıları Beden Kitle Endeksi (BKİ) vücut ağırlığı (kg) / boy² (m²) formülü ile hesaplandı. Araştırmada hasta grubunda yer alan bireylerin kolon kanseri tanısı haricinde başka ek bir hastalığı bulunmamakta olup, her türlü ölçüm bireylerin onkolojik tedavisi henüz başlanmadan alındı. Araştırmanın amacına uygun olarak hasta ve kontrol grubunda yer alan bireylerin kişisel bilgileri alınıp, antropometrik ölçümler yapıldıktan sonra katılımcıların D vitamini seviyelerinin tespiti için 25-OH d vitamini ölçümü yapıldı.

Araştırmada elde edilen verilerin analiz edilmesinde IBM SPSS (Statistical package for the social sciences) sürüm 20 bilgisayar programı kullanılmıştır. Katılımcıların yaş, boy, ağırlık ve BKİ gibi tanıtıcı özellikleri ile D vitamini ölçüm değerlerinin gösterimi ortalama ve standart sapma değerleri ile yapılmıştır. Ayrıca katılımcıların cinsiyet ve eğitim durumu değişkenlerinin gösterimi frekans ile belirtilmiştir. Araştırmada yer alan hasta ve kontrol grubunun tanıtıcı özelliklerinin farklılaşma durumlarının incelenmesi için veri sayısı az olduğundan nonparametrik testlerden biri olan Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Cinsiyet ve eğitim durumu gibi sınıflamalı değişkenlerin gruplara göre dağılımının farklılaşma durumlarının incelenmesinde Ki-kare analizi kullanılmıştır. Araştırmada 25-OH d vitamini ölçüm sonuçlarının hasta ve kontrol gruplarına göre farklılık gösterme durumlarının incelenmesinde Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Araştırmanın verileri %95 güven düzeyinde incelenmiştir.

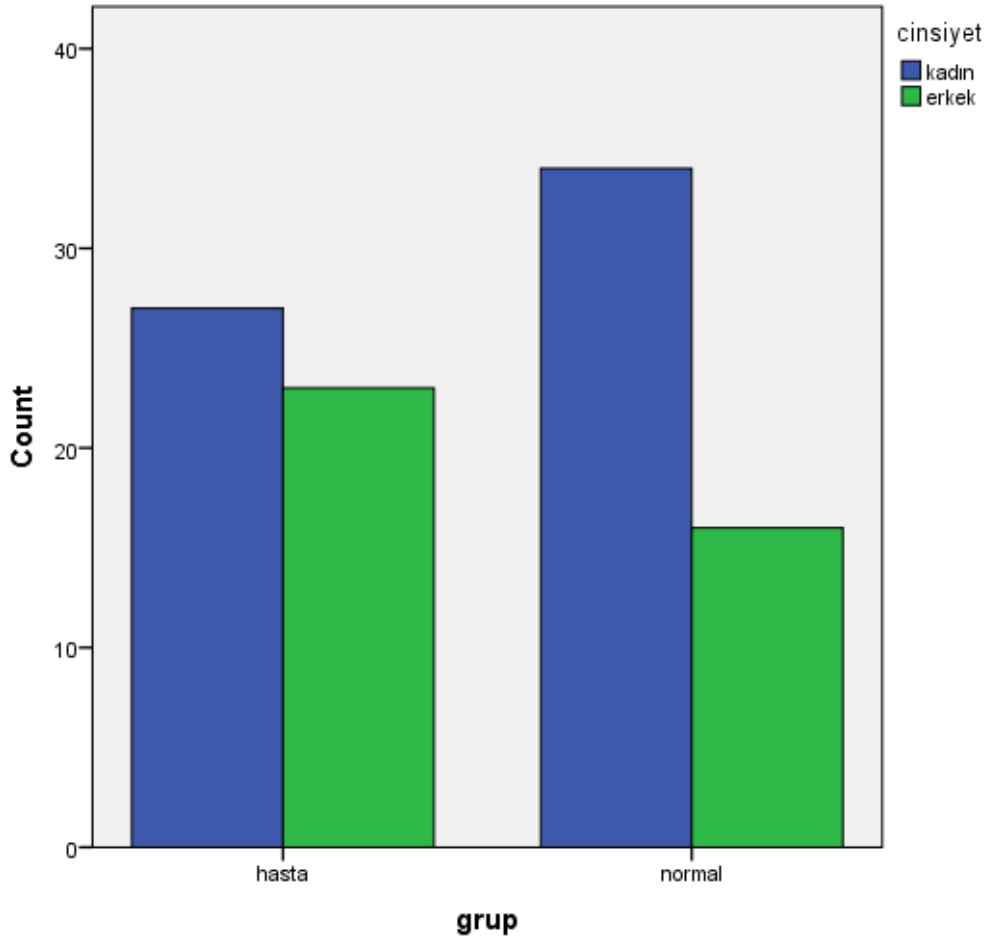
Araştırmada yer alan grupların içerdiği sayının gücü hakkında bilgi edinilmesi için Gpower programından yararlanılmış olup, "Tails=İki yönlü" , "d(etki büyüklüğü)=0,7" , " $\alpha=0,05$ " , "1.grup sayısı=50" ve "2.grup sayısı=50" olmak üzere Mann Whiyney U testi için örneklem gücü 0,92 olarak tespit edilmiş olup araştırmada yapılan analizler için katılım gösteren bireylerin sayıca yeterli olduğu kabul edilirdir.

Çalışma Karabük Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'un 2021/3008 numaralı onayı ile yürütüldü (Ek 2).



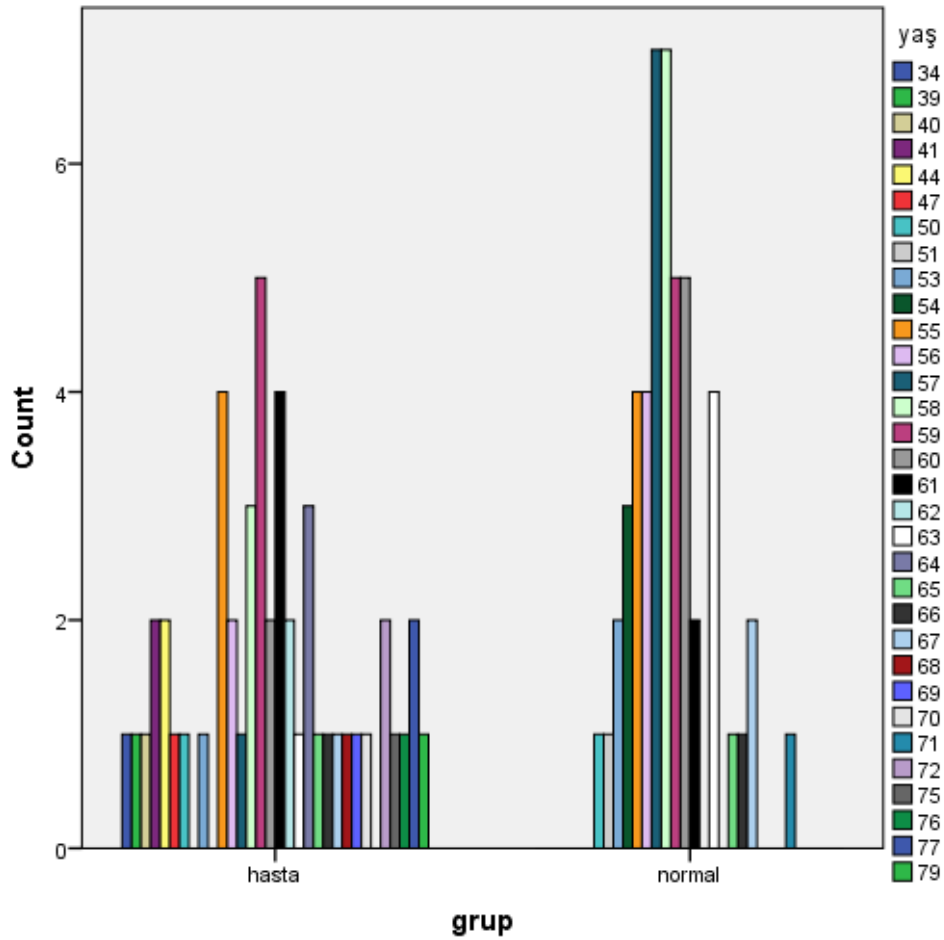
4. BULGULAR

Araştırmada Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde patolojik kolon kanser hastası tanısı almış fakat onkolojik tedavisi henüz başlanmamış 50 birey hasta grubuna , aynı hastanenin Dahiliye Polikliniğine muayeneye gelmiş olan 50 birey kontrol grubuna olmak üzere toplamda 100 birey dahil edildi. Araştırmaya katılım gsteren bireylerin gruplara gbre cinsiyet dağılımları Grafik 4.1'de belirtilmiştir. Grafik 4.1'e gbre araştırmanın hasta grubunda yer alan katılımcıların kadın sayısı erkek sayısından fazladır. Benzer şekilde kontrol grubunda yer alan katılımcılarda da kadın sayısının erkek sayısına oranla daha fazla olduğu gbrlmektedir. Ayrıca kontrol grubunda yer alan kadın sayısının hasta grubundaki kadın sayısından fazla olduğu tespit edilmiştir.



Grafik 4.1. Katılımcıların Cinsiyete Gbre Dağılımları

Araştırmaya katılım gösteren bireylerin gruplara göre yaş dağılımları Grafik 4.2'de belirtilmiştir. Grafik 4.2'ye göre hasta grubunda yer alan katılımcıların 55-60 yaş grubu arasında toplandıkları buna karşılık normal grupta yer alan katılımcıların yaşlarının 54-63 yaş aralığında toplandıkları görülmektedir. Kontrol grubunda yer alan katılımcıların maksimum ve minimum yaş değerleri erimi hasta grubuna göre daha azdır.



Grafik 4.2. Katılımcıların Yaşa Göre Dağılımları

Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan bireylerin tanıtıcı özelliklerinin ve antropometrik ölçümlerinin dağılımı Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Katılımcıların Tanıtıcı Özellikleri ve Antropometrik Ölçümleri Dağılımları

Özellikler		Grup 1 n=50				Grup 2 n=50				Toplam n=100			
		Min	Mak	Ort	Ss	Min	Mak	Ort	ss	Min	Mak	Ort	ss
Yaş (yıl)		34	79	59,3	10,4	50	71	58,4	4,1	34	79	58,90	7,91
Boy (cm)		143,2	191,3	153,6	3,69	142,3	187,3	155,1	4,02	142,3	191,3	154,3	22,3
Ağırlık (kg)		52,3	111,3	69,1	9,32	51,3	112,4	71,5	11,5	51,3	112,4	70,2	8,93
BKİ (kg / m ²)		20,1	33,2	28,9	3,03	21,3	31,9	27,3	5,21	20,1	33,2	28,1	4,2
Cinsiyet	Kadın	-	-	27	-	-	-	34		-	-	61	
	Erkek	-	-	23	-	-	-	16		-	-	39	
Eğitim Durumu	Okur-yazar	-	-	6	-	-	-	12		-	-	18	
	İlk/ort aokul	-	-	16	-	-	-	16		-	-	32	
	Lise	-	-	23	-	-	-	16		-	-	39	
	Lisans ve üstü	-	-	5	-	-	-	6		-	-	11	
Grup 1: Kolon Kanser Tanılı , Grup 2:Kontrol													

Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan bireylerin tanıtıcı özelliklerinin ve antropometrik ölçümlerinin gruplar arasındaki farklılaşma durumlarının incelenmesi Tablo 4.2'de yapılmıştır. Tablo 4.1'e göre araştırmaya hasta grubunda katılım gösteren bireylerin yaş ortalaması $59,3 \pm 10,4$; kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $58,4 \pm 4,1$ olarak tespit edilmiş olup, araştırmada minimum 34 yaşında maksimum 79 yaşında katılımcı bulunmaktadır. Araştırmada hasta grubunun boy ortalaması $153,6 \pm 3,69$ ve kontrol grubunun boy ortalaması $155,1 \pm 4,02$ olarak tespit edilmiş olup, araştırmada en düşük boy 142,3 cm olup, maksimum boy uzunluğu 191,3 cm'dir. Araştırmada hasta grubunun ağırlık ortalaması $69,1 \pm 9,32$ ve kontrol grubunun ağırlık ortalaması $71,5 \pm 11,5$ olarak tespit edilmiş olup, araştırmada en düşük ağırlık 51,3 kg olup, maksimum ağırlık 112,4 kg'dır. Katılımcıların BKİ oranları incelendiğinde hasta grubunun ortalaması $28,9 \text{ kg / m}^2$ olarak belirlenmişken; kontrol grubunun BKİ ortalaması $27,3 - 28,9 \text{ kg / m}^2$ olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın hasta grubunda yer alan bireylerden 27 kişi

kadın ve 23 kişi erkek iken; kontrol grubundaki 34 kişi kadın ve 16 kişi erkektir. Ayrıca hasta grubunda yer alan katılımcılardan 23 kişi lise mezunu, 16 kişi ilk/ortaokul mezunu, 6 kişi yalnızca okuryazar ve 5 kişi lisans ve üstü mezunudur. Buna karşılık kontrol grubunda ise 16 kişi lise, 16 kişi ilk / ortaokul, 12 kişi yalnızca okuryazar ve 6 kişi lisans ve üstü mezunudur.

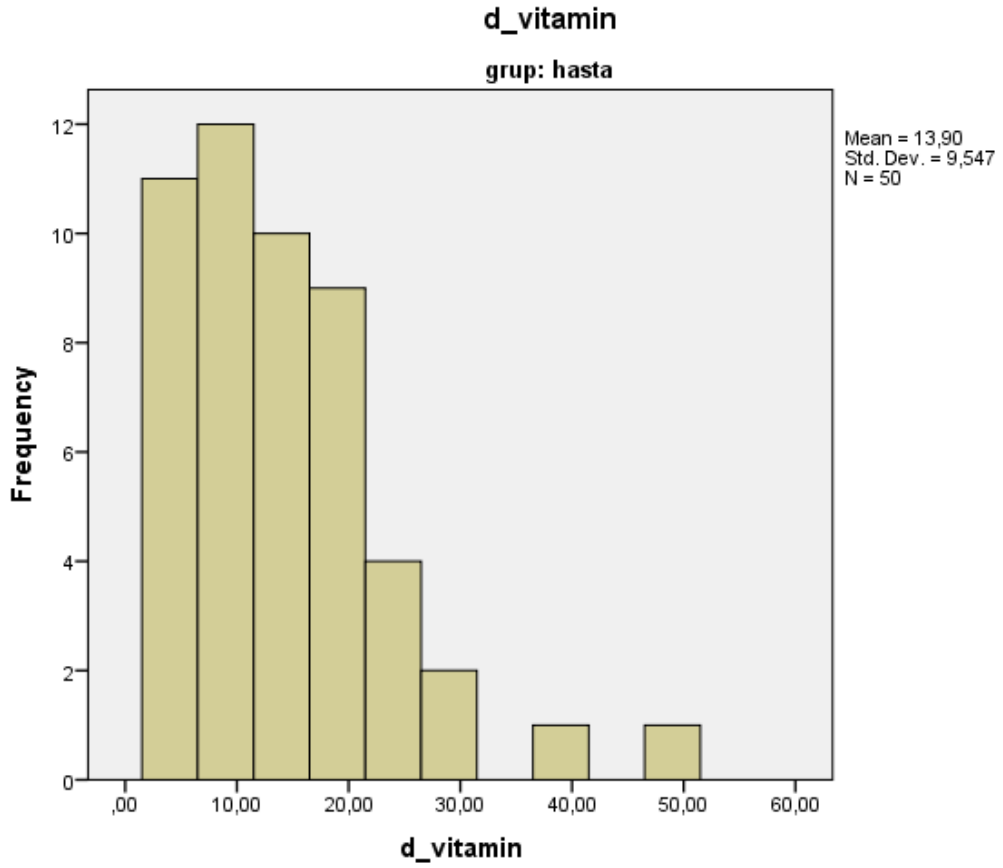
Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan katılımcıların yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerinin yer aldıkları gruba göre farklılık gösterme durumlarının incelenmesi için yapılan Mann Whitney U testi sonucunda %95 güven düzeyinde grupların birbiri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna göre yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerine göre grupların homojen bir yapıda içinde oldukları belirtilebilir.

Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan katılımcıların cinsiyet ve eğitim durumu dağılımlarının yer aldıkları gruba göre farklılık gösterme durumlarının incelenmesi için yapılan Ki-kare testi sonucunda %95 güven düzeyinde grupların birbiri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna göre yaş gruplarının cinsiyet ve eğitim durumu değişkenleri bakımından homojen bir yapıda içinde oldukları belirtilebilir.

Tablo 4.2. Katılımcıların Tanıtıcı Özelliklerinin ve Antropometrik Ölçümlerinin Gruplara Göre Farklılaşma Durumları

Özellikler		Grup 1 n=50 (X±ss)	Grup 2 n=50 (X±ss)	U/X ²	P
Yaş (yıl)		59,34 ± 10,43	58,46 ± 4,15	1052,00	0,171*
Boy (cm)		153,62 ± 3,69	155,12 ± 4,02	1202,50	0,236*
Kilo (kg)		69,12 ± 9,32	71,58 ± 11,52	1820,00	0,325*
BKİ (kg / m ²)		28,94 ± 3,03	27,36 ± 5,21	1920,50	0,421*
Cinsiyet	Kadın	27	34	2,060	0,151**
	Erkek	23	16		
Eğitim Durumu	Okur-yazar	6	12	3,347	0,341**
	İlk/ortaokul	16	16		
	Lise	23	16		
	Lisans ve üstü	5	6		
Grup 1: Kolon Kanseri Tanılı , Grup 2: Kontrol , *Mann Whitney U Testi, **Ki-kare testi, p<0,05 BKİ:Beden Kitle İndeksi					

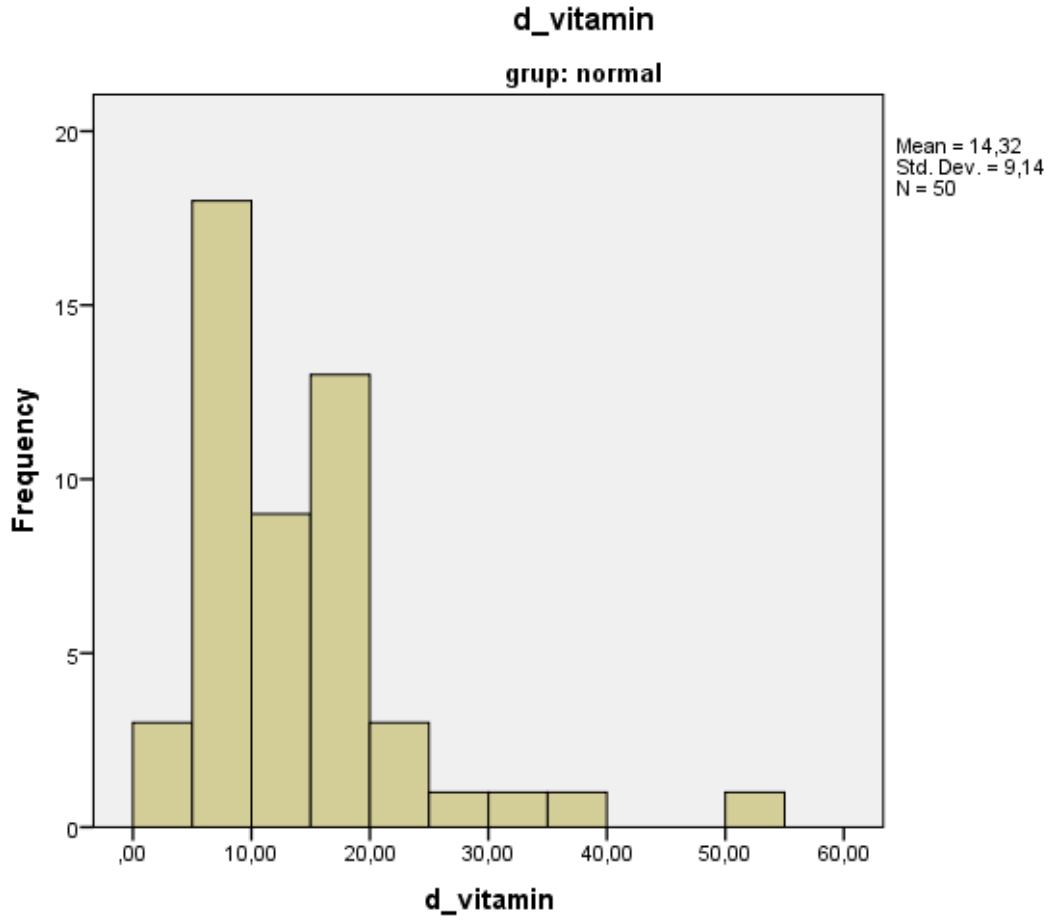
Araştırmada yer alan hasta grubunda bulunan bireylerin 25-OH D vitamini ölçümü Grafik 4.3'te gösterilmiştir. Grafik 4.3'e göre hasta grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini ölçümlerinin ağırlıklı olarak 4,20 ng / ml ile 20,00 ng/ml arasında dağılım gösterdiği görülmektedir.



Grafik 4.3. Hasta Grubunda Yer Alan Bireylerin 25-OH D Vitamini Ölçüm Sonuçları

Araştırmada yer alan kontrol grubunda bulunan bireylerin 25-OH D vitamini ölçümü Grafik 4.4'te gösterilmiştir. Grafik 4.4'e göre kontrol grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini ölçümlerinin ağırlıklı olarak 4,20 ng / ml ile 20,00 ng/ml arasında dağılım gösterdiği görülmektedir. Buna göre hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların 25-OH D vitamini ölçümleri dağılımının benzerlik gösterdiği ifade edilebilir.

Araştırmada yer alan katılımcıların gruplara ve toplama göre 25-OH D vitamini ölçümü ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri Grafik 4.4'te gösterilmiştir.



Grafik 4.4. Normal Grupta Yer Alan Bireylerin 25-OH D Vitamini Ölçüm Sonuçları

Tablo 4.3'e göre hasta grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini değerleri ortalamasının $13,96 \pm 9,54$ ng / mL olduğu görülmekte olup, minimum değer 4,20 ng / mL ve maksimum değer ise 51,32 ng/mL olduğu görülmektedir. Benzer şekilde kontrol grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini değerleri ortalamasının $14,31 \pm 9,13$ ng / mL olduğu görülmekte olup, minimum değer 4,20 ng / mL ve maksimum değer ise 52,90 ng / mL olduğu görülmektedir.

Tablo 4.3. Katılımcıların Gruplara Göre 25-OH D Vitamini Ölçümlerin Ait Dağılımlar

Özellikler	Grup 1 n=50				Grup 2 n=50				Toplam n=100			
	Min	Mak	Ort	Ss	Min	Mak	Ort	ss	Min	Mak	Ort	ss
25-OH D vitamini (ng / mL)	4,20	51,32	13,96	9,54	4,20	52,90	14,31	9,13	4,20	52,90	14,13	9,29
Grup 1: Kolon Kanseri Tanılı , Grup 2:Kontrol												

Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan bireylerin 25-OH D vitamini ölçümlerinin gruplar arasındaki farklılaşma durumlarının incelemesi Tablo 4.4'te yapılmıştır. Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan katılımcıların 25-OH D vitamini değerlerinin kolon kanseri tanılı ve normal birey olma durumuna göre farklılıklarının incelenmesi için yapılan Mann Whitney U testi sonucunda %95 güven düzeyinde grupların birbiri arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir farklılığı olduğu bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 4.4. Katılımcıların Tanıtıcı Özelliklerinin ve Antropometrik Ölçümlerinin Gruplara Göre Farklılaşma Durumları

Özellikler	Grup 1 n=50 ($\bar{X} \pm ss$)	Grup 2 n=50 ($\bar{X} \pm ss$)	U	p
25-OH D vitamini (ng / mL)	13,96 \pm 9,54	14,31 \pm 9,13	1183,00	0,644
Grup 1: Kolon Kanseri Tanılı , Grup 2:Kontrol , *Mann Whitney U Testi				

5. TARTIŞMA

Kolon kanseri tanısı almış hastalarda, tanı anındaki D vitamini düzeyinin sağlıklı erişkinlerle karşılaştırıldığı bu çalışmada, kolon kanserli hastaların 25-OH D vitamini değerlerinin sağlıklı erişkinlerle göre benzer düzeyde olduğu saptanmıştır. Klinik araştırmalara göre literatürde Vitamin D eksikliğinin, vitamin D den ve kalsiyumdan fakir diyetin kolon kanseri ile ilişkisini gösteren bir çok klinik prospektif ve retrospektif kohort çalışmaları vardır (187). Özellikle diyetteki kalsiyum takviyesinin, ve sayılı çalışmada olsa da vitamin D takviyelerinin kolorektal kanser riskinde anlamlı azalma sağladığını düşündüren veriler mevcuttur (188, 189). Ancak, genel olarak burada bahsedilen, kolon kanserli hastaların normal vitamin D düzeyinden düşük vitamin D değerlerine sahip oldukları yönündedir ve sağlıklı erişkinlerle birebir düzey karşılaştırılması yapılan çalışma sayısı azdır. Sağlıklı erişkinlerle kolon kanserlilerin birebir karşılaştırıldığı çalışmalarda, sonuçlarda genel bir geçerlilik yoktur.

Bazı çalışmalarda vitamin D düzeyi kolon kanserli hastalarda erişkinlere göre düşük saptanırken, iki grup arasında fark olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur. Ellen ve ark. tarafından 1993 kolon kanserli hasta ve 2000 erişkin sağlıklı kişiyle yaptıkları çalışmada, diyetteki takviye vitamin D alımı düzeyinin kolon kanseri riskinde bir artışa yol açmadığını göstermişlerdir. Ancak, 8 büyük çalışmayı içeren bir metaanalize göre, vitamin D düzeyindeki her 20 ng / mL artışta kolon kanseri riskinin %44 oranında azaldığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda, her iki grubun demografik özelliklerinin de benzer olması dolayısıyla, iki grup arasındaki vitamin D düzeylerinin farksız bulunmasının başkaca bir nedeninin de olmayacağını düşünmekteyiz.

Kolon kanseri ile vitamin D ilişkisi şunlarla mümkün olabilir. Kolorektal kanser, insidans ve mortalite açısından epidemiyolojik ve gözlemsel çalışmalarda en sık D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilen neoplazidir. Birçok mekanik çalışma, aktif vitamin D metabolitinin (1α , 25-dihidroksivitamin D3 veya kalsitriol) proliferasyonu engellediğini ve yüksek sayıda genin düzenlenmesi yoluyla vitamin D reseptörünü (VDR) eksprese eden insan kolon karsinom hücre dizilerinin epitel farklılaşmasını

teşvik ettiğini göstermektedir. Bu etkinin altını çizen önemli bir eylem, kolon epitel hücrelerinde anormal aktivasyonu kolorektal kanseri başlatan ve teşvik eden Wnt /- katenin sinyal yolunun çok düzeyli inhibisyonudur. Son zamanlarda grubumuz, kalsitriolün gen ekspresyonunu modüle ettiğini ve hastadan türetilen kolon kanseri ile ilişkili fibroblastların (CAF'ler) protümoral özelliklerini inhibe ettiğini göstermiştir. Buna göre, tümör stromal fibroblastlarda yüksek VDR ekspresyonu, kolorektal kanser hastalarının daha uzun hayatta kalması ile ilişkilidir. Dahası, birçok tipte bağışıklık hücresi VDR ifade eder ve kalsitriol tarafından düzenlenir, bu da muhtemelen kolorektal kansere karşı etkisine katkıda bulunur. KKK'de bağırsak mikrobiyotasına atfedilen rol ve D vitamini eksikliği ile değiştiği bulgusu göz önüne alındığında, kalsitriolün dolaylı bir antitümoral etkisi de bu düzeyde makuldür. Özetle, kalsitriol, karsinom hücreleri, CAF'ler, bağışıklık hücreleri ve muhtemelen bağırsak mikrobiyotası üzerinde etki ederek kolorektal kansere karşı bir dizi potansiyel koruyucudur (190). Tüm bu bilgiler ışığında, kolon kanserinin yalnızca vitamin D düzeyi ile değil, vitamin D nin etkinliği ile daha çok ilgisi olduğu sonucuna varılabilir. Bu nedenle, her ne kadar bizim çalışmamızda hasta- kontrol grubu arasında vitamin D düzeyi benzer saptansa da, hasta grubundaki vitamin D reseptör durumunun bilinmesi daha aydınlatıcı olabilir.

Çalışmamızda Vitamin D düzeyini etkileyebilecek olan cinsiyet, yaş, eğitim ve beslenme, sosyoekonomik durumlar her iki grupta da benzerdir. Bu da elde edilen sonuçlarımızın vitamin D düzey mukayesesi açısından çok tutarlı olduğunun bir göstergesidir. Ancak, popülasyon temelli kontrol grubumuz ile hastaların, kan örneklerinin aynı mevsim ve aylarda alınmamış olması, ve bu konudaki data eksikliği belki de iki grup arasında farkın olmayışının açıklayıcı bir sebebi olabilir. Çünkü, yaz aylarında vitamin D düzeyleri yüksek iken, kış ve sonbahar aylarında düşmektedir (191). Ancak, literatürdeki çalışmalarda da bakıldığında bu durumun çoğu çalışmada dikkate alınmadığı görülmüştür ki bu da belki de literatürdeki mozaik sonuçların açıklayıcısı olabilir. Çalışmamızda dikkat çekici bir nokta, sağlıklı erişkinlerin de vitamin D ortalama düzeylerinin düşük (yaklaşık 14 ng / mL) saptanmış olmasıdır. Gelişmiş ülkelerde gıdalardaki vitamin D rutin takviyelerinin ülkemizde olmayışı, inanç açısından örtünme kültürü ve toplumsal yapıdan dolayı daha az güneşlenen bir toplum oluşumuz ve Karabük ilinin ülkemizin nispeten kuzey

kuşağında yer alması nedeniyle bu sonuçlar oluşmuş olabilir ki bu sebeplerin her biri daha önceden ülkemizde vitamin D eksikliği açısından teyit edilmiş faktörlerdir (192-194). Toplumda bu denli yüksek vitamin D düşüklüğünün bulunması dolayısı ile, kolon kanserinin etyopatolojisinde düşük vitamin D düzeyinin bir payı olabilese de, toplumdaki genel düşüklük nedeniyle bu durum net olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle, çalışmadaki verilerimizin, ülkenin diğer bölgelerindeki datalarla harmanlanarak yeniden analiz edilmesi, sebebin tek başına vitamin D ilişkili mi yoksa çevresel ve bölgesel başka etkenlerin de bu süreçte olumsuz bir katkısının olup olmadığının teyit edilmesi gereklidir. Kolon kanserli hasta grubunda literatürdekine benzer olarak yüksek oranda vitamin D eksikliği görülmüş olması, bu kanserin düşük D vitamini düzeyi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Ancak, sağlıklı erişkinlere göre kanserlilerde anlamlı vitamin D düzeyi düşüklüğü olmayışı, kolorektal kanserlerdeki genetik temel, ve çevresel sigara, alkol , obezite gibi diğer etmenlerin ve yaşın halen en önemli etyopatolojik sebepler olduğunu, kolon kanserinde temel sorunlardan birinin vitamin D eksikliği olduğunu kabul etsek te, sağlıklı kişilere göre bölgemizde daha fazla görülmesinin bu hastalığın bölgemiz hastalarında oluşumunun bağımsız tek nedeninin vitamin D olmadığını düşünüyoruz.

Çalışmanın kısıtlayıcı noktalarından birincisi, az sayıda hasta içermesidir. Bu nedenle iki grup arasındaki ufak D vitamini farklılığının anlamlı düzeylere erişemediğini, çok sayıda hasta ile yapılacak çalışmalarda, bu farklılığın anlamlı olup olmayacağını değerlendirilmesi gereklidir ve bu nedenle çalışma verilerinin ilerleyen zamanlarda yeni hasta ve kontrol grubu olgularıyla geliştirilerek yeniden analiz edilmesi planlanmıştır. Bir diğer kısıtlayıcı noktamız, vitamin D düzeyi ile sağkalım arasındaki ilişkinin yeterli data olmaması nedeniyle gösterilememiş olmasıdır. Sonucu nokta ise, hasta ve kontrol grubu serum örneklerinin homojen olarak aynı mevsim ve aylarda alınıp alınmadığının bilinmemesidir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (2017)'den elde edilen veriler ışığında kanser hastalığı kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin ardından ikinci sırada bulunmaktadır. Kanser görülme sıklığı bir toplum içerisinde bir yıl içerisinde yüz binlik nüfus oranında ifade edilmektedir. Gerçekleştirilen araştırmalarda, erkeklerde en sık olarak akciğer kanserinin olduğu, bunu takiben kolorektal kanserin ve prostat kanserin geldiği bulunmuştur. Kadınlarda ise en sık karşılaşılan kanser türünün meme kanseri olduğu (%26), sonrasında kolorektal kanserin geldiği (%12) ve mide kanseri olarak (%7) devam ettiği belirlenmiştir (WHO, 2017). Günümüz şartlarında hastalık süreçlerinin en meşakkatlilerinden olan kanser hastalığının kaynağının tam olarak ne olduğu, kanserin gelişim ve tetiklenme sebepleri, tanı almış hastaların tedavi biçimleri gibi pek çok problem bulunmaktadır. Bu sebeple kanser pek çok araştırmacı için odak konulardan bir tanesi olmuştur. Kolon kanserinin erken teşhisi ile ilgili olarak vücutta meydana gelebilecek gizli değişimlerin keşfedilmesi önemli olmakta olup, D vitamini miktarı ile kolon kanseri arasında bir ilişkinin varlığı önemli bir adım olabilecektir.

Araştırmada kolon kanseri tanısı almış fakat onkolojik tedavisi başlamamış bireylerin D vitamini ölçümlerinin herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden farklılık gösterme durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu araştırma Eylül 2019 - Ağustos 2020 tarihleri arasında Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde gerçekleştirilmiştir. Araştırmada Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde kolon kanseri tanısı almış fakat onkolojik tedavisi henüz başlanmamış 50 birey (hasta) ile aynı hastanenin Dahiliye Polikliniği gelen ve hiçbir ek hastalığı bulunmayan 50 birey (normal) yer almaktadır.

Araştırmaya katılım gösteren hasta grubundaki bireylerin yaş ortalaması $59,3 \pm 10,4$; kontrol grubundaki katılımcıların yaş ortalaması $58,4 \pm 4,1$ olarak tespit edilmiştir. Katılımcıların BKİ oranları incelendiğinde hasta grubunun ortalaması $28,9 \text{ kg} / \text{m}^2$ olarak belirlenmişken; kontrol grubunun BKİ ortalaması $27,3 \text{ kg} / \text{m}^2$ olarak hesaplanmıştır. Araştırmanın hasta grubunda yer alan bireylerden 27 kişi kadın ve 23 kişi erkek iken; kontrol grubundaki 34 kişi kadın ve 16 kişi erkektir. Ayrıca hasta grubunda yer alan katılımcılardan 23 kişi lise mezunu, 16 kişi

ilk/ortaokul mezunu, 6 kişi yalnızca okuryazar ve 5 kişi lisans ve üstü mezunudur. Buna karşılık kontrol grubunda ise 16 kişi lise, 16 kişi ilk / ortaokul, 12 kişi yalnızca okuryazar ve 6 kişi lisans ve üstü mezunudur. Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan katılımcıların yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerinin yer aldıkları gruba göre anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$). Buna göre yaş, boy, kilo ve BKİ değerlerine göre grupların homojen bir yapıda içinde oldukları belirlenmiştir. Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan katılımcıların cinsiyet ve eğitim durumu dağılımlarının yer aldıkları gruba göre farklılık göstermediği ve yaş grupların cinsiyet ve eğitim durumu değişkenleri bakımından homojen bir yapıda içinde oldukları belirlenmiştir.

Araştırmada hasta grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini değerleri ortalamasının $13,96 \pm 9,54$ ng / mL olduğu görülmekte olup, minimum değerin 4,20 ng / mL ve maksimum değerin ise 51,32 ng / mL olduğu görülmektedir. Benzer şekilde kontrol grubunda yer alan katılımcıların 25-OH D vitamini değerleri ortalamasının $14,31 \pm 9,13$ ng / mL olduğu görülmekte olup, minimum değerin 4,20 ng/mL ve maksimum değerin ise 52,90 ng / mL olduğu görülmektedir.

Araştırmada yer alan hasta ve kontrol gruplarında bulunan katılımcıların 25-OH D vitamini değerlerinin kolon kanseri tanılı ve normal birey olma durumuna göre farklılık göstermediği ve kolon kanserinin bireylerin D vitamini düzeyleri ile ilişki halinde olmadığı tespit edilmiştir.

7. KAYNAKÇA

1. Gupta GP, Massagué J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*. 2006;127(4):679-95.
2. Ries L, Eisner M, Kosary C, Hankey B, Miller B, Clegg L, et al. SEER cancer statistics review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute. 2003;2.
3. Korkmaz E. Kanser ve kanser hastalarına ilişkin tutumların incelenmesi: Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, İstanbul; 2010.
4. Tuncer M. Kanser in ülkemiz ve dünyadaki önemi, hastalık yükü ve kanser kontrol politikaları. Türkiye’de Kanser Kontrolü, Sağlık Bakanlığı Yayınları. 2007(707):5-9.
5. Descamps S, Prigent C. Protein kinases aurora, centrosome amplification, aneuploidy, and cancers. *M S-MEDICINE SCIENCES*. 2002;18(4):474-80.
6. Sathananthan AH, Ratnasooriya W, de Silva A, Randeniya P. Rediscovering Boveri's centrosome in *Ascaris* (1888): its impact on human fertility and development. *Reproductive biomedicine online*. 2006;12(2):254-70.
7. Hahn WC, Weinberg RA. Modelling the molecular circuitry of cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(5):331-41.
8. Lewin B. *Genes VIII*: Person Prentice Hall. View Article PubMed/NCBI Google Scholar. 2004.
9. Saus E, Iraola-Guzmán S, Willis JR, Brunet-Vega A, Gabaldón T. Microbiome and colorectal cancer: Roles in carcinogenesis and clinical potential. *Molecular aspects of medicine*. 2019;69:93-106.
10. Baykara O. Kanser Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2016;5(3):154-65.
11. Açıkgöz A, Çehreli R, Ellidokuz H. Kadınların kanser konusunda bilgi ve tutumları ile erken tanı yöntemlerine yönelik davranışları. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011;25(3):145-54.

12. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer research*. 2010;70(6):2406-14.
13. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2016;66(1):7-30.
14. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 1999;49(1):33-64.
15. Van Schaeybroeck S, AsCOFE, J.O. Armitage, ve ark., Editors, Philadelphia. p. 1278-1335.e14. . *Abeloff's Clinical Oncology (Fifth Edition)*, J.O. Armitage, ve ark., Editors, Philadelphia. p. 1278-1335.e14. . 2014.
16. Lynch HT, De la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(10):919-32.
17. Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y, Levy M, Auriault M-L, Van Nhieu JT, et al. Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2013;6(3):215-29.
18. Tanakaya K. Current clinical topics of Lynch syndrome. *International journal of clinical oncology*. 2019;24(9):1013-9.
19. Shussman N, Wexner SD. Colorectal polyps and polyposis syndromes. *Gastroenterology report*. 2014;2(1):1-15.
20. Manfredi M. Hereditary hamartomatous polyposis syndromes: understanding the disease risks as children reach adulthood. *Gastroenterology & hepatology*. 2010;6(3):185.
21. Kalady MF, Jarrar AM, LaGuardia L, O'Malley M, Church JM. Hyperplastic polyposis syndrome: a call for broader diagnostic criteria. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2010;8(1):1-.
22. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, Rob JT, Kuipers EJ, van Leerdam ME. The incidence and risk factors of metachronous colorectal cancer: an indication for follow-up. *Diseases of the colon & rectum*. 2012;55(5):522-31.

23. Martínez ME, Thompson P, Messer K, Ashbeck EL, Lieberman DA, Baron JA, et al. One-year risk for advanced colorectal neoplasia: US versus UK risk-stratification guidelines. *Annals of internal medicine*. 2012;157(12):856-64.
24. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *The American journal of gastroenterology*. 2000;95(11):3053.
25. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2012;156(10):703-9.
26. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon–Albright LA. Population-based family history–specific risks for colorectal cancer: a constellation approach. *Gastroenterology*. 2010;138(3):877-85.
27. Provenzale D, Jasperson K, Ahnen DJ, Aslanian H, Bray T, Cannon JA, et al. Colorectal cancer screening, version 1.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2015;13(8):959-68.
28. Itzkowitz S. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease: applying molecular genetics to clinical practice. *Journal of clinical gastroenterology*. 2003;36(5):S70-S4.
29. Eaden J, Abrams K, Mayberry J. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.
30. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami H-O. Ulcerative colitis and colorectal cancer: a population-based study. *New England journal of medicine*. 1990;323(18):1228-33.
31. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel disease: What is new? *World journal of gastrointestinal endoscopy*. 2012;4(4):108.
32. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(29):9872.
33. dos Santos SCD, Barbosa LER. Crohn's disease: risk factor for

colorectal cancer. *Journal of Coloproctology*. 2017;37(1):55-62.

34. Gültekin M, Boztaş G. Türkiye kanser istatistikleri. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. 2014;43:12-32.

35. Gao R-N, Neutel CI, Wai E. Gender differences in colorectal cancer incidence, mortality, hospitalizations and surgical procedures in Canada. *Journal of public health*. 2008;30(2):194-201.

36. Kim S-E, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung M-K. Sex-and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(17):5167.

37. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Diabetes and colorectal cancer incidence in the cohort of Swedish men. *Diabetes care*. 2005;28(7):1805-7.

38. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):556-65.

39. Wang Y, Duan H, Yang H, Lin J. A pooled analysis of alcohol intake and colorectal cancer. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(5):6878.

40. Gong J, Hutter C, Baron JA, Berndt S, Caan B, Campbell PT, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2012;21(11):1974-85.

41. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2009;124(10):2406-15.

42. Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annual review of microbiology*. 1977;31(1):107-33.

43. O'Keefe SJ. Nutrition and colonic health: the critical role of the microbiota. *Current opinion in gastroenterology*. 2008;24(1):51-8.

44. Barbara A M, Karen E N, Mihai P, Heather H C, Michelle G G, Curtis H, et al. A framework for human microbiome research. *Nature*.

2012;486(7402).

45. Costello EK, Lauber CL, Hamady M, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *science*. 2009;326(5960):1694-7.
46. Nagao-Kitamoto H, Kitamoto S, Kuffa P, Kamada N. Pathogenic role of the gut microbiota in gastrointestinal diseases. *Intestinal research*. 2016;14(2):127.
47. De Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The lancet oncology*. 2012;13(6):607-15.
48. Schwabe RF, Jobin C. The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2013;13(11):800-12.
49. Tappenden KA, Deutsch AS. The physiological relevance of the intestinal microbiota-contributions to human health. *Journal of the American College of Nutrition*. 2007;26(6):679S-83S.
50. Kornbluth AA, Danzig JB, Bernstein LH. Clostridium septicum infection and associated malignancy. Report of 2 cases and review of the literature. *Medicine*. 1989;68(1):30-7.
51. Boleij A, Tjalsma H. The itinerary of Streptococcus gallolyticus infection in patients with colonic malignant disease. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(8):719-24.
52. Dove WF, Clipson L, Gould KA, Luongo C, Marshall DJ, Moser AR, et al. Intestinal neoplasia in the ApcMin mouse: independence from the microbial and natural killer (beige locus) status. *Cancer research*. 1997;57(5):812-4.
53. Arthur JC, Perez-Chanona E, Mühlbauer M, Tomkovich S, Uronis JM, Fan T-J, et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *science*. 2012;338(6103):120-3.
54. Wu S, Rhee K-J, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen H-R, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nature medicine*. 2009;15(9):1016-22.

55. Boleij A, Schaeps RM, Tjalsma H. Association between *Streptococcus bovis* and colon cancer. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(2):516-.
56. Alpern RJ, Dowell V. *Clostridium septicum* infections and malignancy. *Jama*. 1969;209(3):385-8.
57. Mima K, Nishihara R, Qian ZR, Cao Y, Sukawa Y, Nowak JA, et al. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016;65(12):1973-80.
58. Amitay EL, Werner S, Vital M, Pieper DH, Höfler D, Gierse I-J, et al. *Fusobacterium* and colorectal cancer: causal factor or passenger? Results from a large colorectal cancer screening study. *Carcinogenesis*. 2017;38(8):781-8.
59. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F, Roperch JP, Letulle S, Langella P, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PloS one*. 2011;6(1):e16393.
60. Wang T, Cai G, Qiu Y, Fei N, Zhang M, Pang X, et al. Structural segregation of gut microbiota between colorectal cancer patients and healthy volunteers. *The ISME journal*. 2012;6(2):320-9.
61. Wu N, Yang X, Zhang R, Li J, Xiao X, Hu Y, et al. Dysbiosis signature of fecal microbiota in colorectal cancer patients. *Microbial ecology*. 2013;66(2):462-70.
62. Abdulmir AS, Hafidh RR, Bakar FA. Molecular detection, quantification, and isolation of *Streptococcus gallolyticus* bacteria colonizing colorectal tumors: inflammation-driven potential of carcinogenesis via IL-1, COX-2, and IL-8. *Molecular cancer*. 2010;9(1):1-18.
63. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N, Peters WH, Roelofs R, Boleij A, et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PloS one*. 2011;6(5):e20447.
64. Mira-Pascual L, Cabrera-Rubio R, Ocon S, Costales P, Parra A, Suarez A, et al. Microbial mucosal colonic shifts associated with the development of colorectal cancer reveal the presence of different

bacterial and archaeal biomarkers. *Journal of gastroenterology*. 2015;50(2):167-79.

65. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B, et al. Colonization of the human gut by *E. coli* and colorectal cancer risk. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(4):859-67.

66. Weir TL, Manter DK, Sheflin AM, Barnett BA, Heuberger AL, Ryan EP. Stool microbiome and metabolome differences between colorectal cancer patients and healthy adults. *PloS one*. 2013;8(8):e70803.

67. Zhou X, Liu X, Li J, Aprecio RM, Zhang W, Li Y. Real-time PCR quantification of six periodontal pathogens in saliva samples from healthy young adults. *Clinical oral investigations*. 2015;19(4):937-46.

68. Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2003;52(1):79-83.

69. Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(24):1907-11.

70. Liang Q, Chiu J, Chen Y, Huang Y, Higashimori A, Fang J, et al. Fecal bacteria act as novel biomarkers for noninvasive diagnosis of colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(8):2061-70.

71. Oke S, Martin A. Insights into the role of the intestinal microbiota in colon cancer. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2017;10(5):417-28.

72. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *The lancet*. 2005;366(9499):1809-20.

73. Yin L, Chung WO. Epigenetic regulation of human β -defensin 2 and CC chemokine ligand 20 expression in gingival epithelial cells in response to oral bacteria. *Mucosal immunology*. 2011;4(4):409-19.

74. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality.

Carcinogenesis. 2012;33(5):1055-8.

75. Schlegel L, Grimont F, Ageron E, Grimont PA, Bouvet A. Reappraisal of the taxonomy of the *Streptococcus bovis*/*Streptococcus equinus* complex and related species: description of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* subsp. nov., *S. gallolyticus* subsp. *macedonicus* subsp. nov. and *S. gallolyticus* subsp. *pasteurianus* subsp. nov. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*. 2003;53(3):631-45.

76. Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2011;53(9):870-8.

77. Zammit SC, Azzopardi N, Ellul P. *Streptococcus gallolyticus* bacteraemia in hepatobiliary–pancreatic and colonic pathologies. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2014;107(5):355-61.

78. Liu Y, Sun H, Hu M, Zhang Y, Chen S, Tighe S, et al. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal carcinogenesis. *Clinical colorectal cancer*. 2017;16(3):165-72.

79. Kato I, Vasquez AA, Moyerbrailean G, Land S, Sun J, Lin H-S, et al. Oral microbiome and history of smoking and colorectal cancer. *Journal of epidemiological research*. 2016;2(2):92.

80. Torres PJ, Fletcher EM, Gibbons SM, Bouvet M, Doran KS, Kelley ST. Characterization of the salivary microbiome in patients with pancreatic cancer. *PeerJ*. 2015;3:e1373.

81. Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang M-J, Tan Y-N, Fu J-F, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2015;21(21):6470.

82. Lee MS, Menter DG, Kopetz S. Right versus left colon cancer biology: integrating the consensus molecular subtypes. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(3):411-9.

83. Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Scientific reports*. 2016;6(1):1-9.

84. Yahagi M, Okabayashi K, Hasegawa H, Tsuruta M, Kitagawa Y. The worse prognosis of right-sided compared with left-sided colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016;20(3):648-55.
85. Petrelli F, VaPSAWL-SvR-SCCASRaM-aJO.
86. Ahmed S, Pahwa P, Le D, Chalchal H, Chandra-Kanthan S, Iqbal N, et al. Primary tumor location and survival in the general population with metastatic colorectal cancer. *Clinical colorectal cancer*. 2018;17(2):e201-e6.
87. Boisen M, Johansen J, Dehlendorff C, Larsen J, Østerlind K, Hansen J, et al. Primary tumor location and bevacizumab effectiveness in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology*. 2013;24(10):2554-9.
88. Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA oncology*. 2017;3(2):194-201.
89. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *European Journal of Cancer*. 2017;70:87-98.
90. Shin US, Cho SS, Moon SM, Park SH, Jee SH, Jung E-J, et al. Is microsatellite instability really a good prognostic factor of colorectal cancer? *Annals of coloproctology*. 2014;30(1):28.
91. Sugai T, vaAoMAiL-aR-SCCRDPoCPfNMPoC.
92. Sinicrope FA, Mahoney MR, Smyrk TC, Thibodeau SN, Warren RS, Bertagnolli MM, et al. Prognostic impact of deficient DNA mismatch repair in patients with stage III colon cancer from a randomized trial of FOLFOX-based adjuvant chemotherapy. *Journal of clinical oncology*. 2013;31(29):3664.
93. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal

tumorigenesis. *cell*. 1990;61(5):759-67.

94. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2017;153(1):307-23.

95. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar M, Mulrow C, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*. 1997;112(2):594-642.

96. Rembacken B, Fujii T, Cairns A, Dixon M, Yoshida S, Chalmers D, et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *The Lancet*. 2000;355(9211):1211-4.

97. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2006;56(3):143-59.

98. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse RV, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *Jama*. 2008;299(9):1027-35.

99. Ferlitsch M, Reinhart K, Pramhas S, Wiener C, Gal O, Bannert C, et al. Sex-specific prevalence of adenomas, advanced adenomas, and colorectal cancer in individuals undergoing screening colonoscopy. *Jama*. 2011;306(12):1352-8.

100. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A, Hoffmeister M. Protection from colorectal cancer after colonoscopy: a population-based, case-control study. *Annals of internal medicine*. 2011;154(1):22-30.

101. Ponugoti PL, Cummings OW, Rex DK. Risk of cancer in small and diminutive colorectal polyps. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(1):34-7.

102. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, Saskin R, Urbach DR, Rabeneck L. Association of colonoscopy and death from colorectal

cancer. *Annals of internal medicine*. 2009;150(1):1-8.

103. Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, Jensen CD, Zauber AG, Goodman M, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study. *Gut*. 2018;67(2):291-8.

104. Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen Y-J, Cooper HS, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017;15(3):370-98.

105. Castro G, Azrak MF, Seeff LC, Royalty J. Outpatient colonoscopy complications in the CDC's Colorectal Cancer Screening Demonstration Program: a prospective analysis. *Cancer*. 2013;119:2849-54.

106. Singh H, Nugent Z, Demers AA, Kliewer EV, Mahmud SM, Bernstein CN. The reduction in colorectal cancer mortality after colonoscopy varies by site of the cancer. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1128-37.

107. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *Bmj*. 2017;356.

108. Rex DK, Adler SN, Aisenberg J, Burch Jr WC, Carretero C, Chowers Y, et al. Accuracy of capsule colonoscopy in detecting colorectal polyps in a screening population. *Gastroenterology*. 2015;148(5):948-57. e2.

109. Johnson CD, Chen M-H, Toledano AY, Heiken JP, Dachman A, Kuo MD, et al. Accuracy of CT colonography for detection of large adenomas and cancers. *New England Journal of Medicine*. 2008;359(12):1207-17.

110. Mayir B, Ensari CÖ, Durhan A, Çöpelci Y. Kolorektal kanser tarama amaçlı yapılan gaytada gizli kan testi pozitif saptanan hastalarda kolonoskopi bulguları. *Turkish Journal of Colorectal Disease*. 2018;28(1):27.

111. Zalis ME, Barish MA, Choi JR, Dachman AH, Fenlon HM,

Ferrucci JT, et al. CT colonography reporting and data system: a consensus proposal. *Radiology*. 2005;236(1):3-9.

112. Theuer CP, Wagner JL, Taylor TH, Brewster WR, Tran D, McLaren CE, et al. Racial and ethnic colorectal cancer patterns affect the cost-effectiveness of colorectal cancer screening in the United States. *Gastroenterology*. 2001;120(4):848-56.

113. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(19):1365-71.

114. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jørgensen OD, Søndergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *The Lancet*. 1996;348(9040):1467-71.

115. Rex DK, Johnson DA, Anderson JC, Schoenfeld PS, Burke CA, Inadomi JM. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2009;104(3):739-50.

116. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, Tucker JP, Tekawa IS, Cuff T, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(19):1462-70.

117. Agrawal S, Bhupinderjit A, Bhutani MS, Boardman L, Nguyen C, Romero Y, et al. Colorectal cancer in african americans. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(3):515-23.

118. Lansdorp-Vogelaar I, Kuntz KM, Knudsen AB, Van Ballegooijen M, Zauber AG, Jemal A. Contribution of screening and survival differences to racial disparities in colorectal cancer rates. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2012;21(5):728-36.

119. Young GP, Fraser CG, Halloran SP, Cole S. Guaiac based faecal occult blood testing for colorectal cancer screening: an obsolete strategy? *Gut*. 2012;61(7):959-60.

120. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer

screening. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(14):1287-97.

121. Benson A. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2007;13(6 Supp C):5-18.

122. Ling BS, Moskowitz MA, Wachs D, Pearson B, Schroy III PC. Attitudes toward colorectal cancer screening tests: a survey of patients and physicians. *Journal of general internal medicine*. 2001;16(12):822-30.

123. Zackular JP, Rogers MA, Ruffin MT, Schloss PD. The human gut microbiome as a screening tool for colorectal cancer. *Cancer prevention research*. 2014;7(11):1112-21.

124. Amiot A, Mansour H, Baumgaertner I, Delchier J-C, Tournigand C, Furet J-P, et al. The detection of the methylated Wif-1 gene is more accurate than a fecal occult blood test for colorectal cancer screening. *PLoS One*. 2014;9(7):e99233.

125. Zeller G, Tap J, Voigt AY, Sunagawa S, Kultima JR, Costea PI, et al. Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Molecular systems biology*. 2014;10(11):766.

126. Labianca R, Nordlinger B, Beretta G, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of oncology*. 2010;21:v70-v7.

127. Amin MB, Edge SB. *AJCC cancer staging manual*: springer; 2017.

128. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PloS one*. 2014;9(8):e103910.

129. Locker GYH, Stanley, Harris JJ, John M, Kemeny NM, John S, Somerfield MRH, Daniel F, Bast RC. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology*. 2006;24(33):5313-27.

130. Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D—new horizons for the 21st century. *The American journal of clinical nutrition*.

1994;60(4):619-30.

131. 608. JZHovteCPNYp.

132. Ası T. Tablolarla Biyokimya I-II. Nobel Tıp Kitabevi, Ankara. 1999.

133. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(11):5387-91.

134. Whiting SJ, Calvo MS. Dietary recommendations to meet both endocrine and autocrine needs of vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(1-2):7-12.

135. Holick MFMJ, Doppelt S. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*;211(4482):590-3.

136. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*. 2006;116(8):2062-72.

137. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt S. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211(4482):590-3.

138. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends in biochemical sciences*. 2004;29(12):664-73.

139. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation*. 1995;59(7):982-6.

140. Kaseda R, Hosojima M, Sato H, Saito A. Role of Megalin and Cubilin in the Metabolism of Vitamin D3. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2011;15:14-7.

141. Haussler MR, McCain TA. Basic and Clinical Concepts Related to Vitamin D Metabolism and Action: (First of Two Parts). *New England Journal of Medicine*. 1977;297(18):974-83.

142. Bouillon R. Vitamin D: Photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. *Endocrinology*. 2001.
143. Holick MF, editor High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006: Elsevier.
144. Hewison M, Zehnder D, Bland R, Stewart P. 1 α -Hydroxylase and the action of vitamin D. *J Mol Endocrinol*. 2000;25(2):141-8.
145. Valdivielso JM, Fernandez E. Vitamin D receptor polymorphisms and diseases. *Clinica chimica acta*. 2006;371(1-2):1-12.
146. Henry HL. Regulation of vitamin D metabolism. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2011;25(4):531-41.
147. Buğrul F, Gökçay EG. Süt Çocukluğu Dönemindeki Bebeklerin Annelerine Vergilen D Vitamini Çocuklardaki D Vitamini Düzeyine Etkisi.
148. Vanoirbeek E, Krishnan, A., Eelen, G., Verlinden, L., Bouillon. Inhibition of insulin-and insulin-like growth factor-I-stimulated growth of human breast cancer cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ and the vitamin D₃ analogue EB1089. *European Journal of Cancer*, 2011 32(5):842-8.
149. Sergeev IN. Vitamin D and cellular Ca²⁺ signaling in breast cancer. *Anticancer research*. 2012;32(1):299-302.
150. Kasiappan R, Shen Z, Anfernee K, Jinwal U, Tang J, Lungchukiet P, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D₃ suppresses telomerase expression and human cancer growth through microRNA-498. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(49):41297-309.
151. Jiang F, Bao J, Li P, Nicosia SV, Bai W. Induction of ovarian cancer cell apoptosis by 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ through the down-regulation of telomerase. *Journal of Biological Chemistry*. 2004;279(51):53213-21.
152. Vink-van Wijngaarden T, Pols H, Buurman C, Birkenhäger J, Van Leeuwen J. Inhibition of insulin-and insulin-like growth factor-I-stimulated growth of human breast cancer cells by 1, 25-

dihydroxyvitamin D3 and the vitamin D3 analogue EB1089. *European Journal of Cancer*. 1996;32(5):842-8.

153. Pirianov G, Colston KW. Interaction of vitamin D analogs with signaling pathways leading to active cell death in breast cancer cells. *Steroids*. 2001;66(3-5):309-18.

154. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews cancer*. 2007;7(9):684-700.

155. Su'e Chang LG, Yang Y, Tong D, Guo B, Liu L, Li Z, et al. miR-145 mediates the antiproliferative and gene regulatory effects of vitamin D3 by directly targeting E2F3 in gastric cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6(10):7675.

156. Nonn L, Peng L, Feldman D, Peehl DM. Inhibition of p38 by vitamin D reduces interleukin-6 production in normal prostate cells via mitogen-activated protein kinase phosphatase 5: implications for prostate cancer prevention by vitamin D. *Cancer research*. 2006;66(8):4516-24.

157. Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor-kappaB activation. *Cancer science*. 2008;99(5):836-42.

158. Sergeev I. Calcium as a mediator of 1, 25-dihydroxyvitamin D3-induced apoptosis. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2004;89:419-25.

159. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition reviews*. 2008;66(suppl_2):S153-S64.

160. Gorham ED, Garland CF, Burgi AA, Mohr SB, Zeng K, Hofflich H, et al. Lower prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D concentration is associated with higher risk of insulin-requiring diabetes: a nested case-control study. *Diabetologia*. 2012;55(12):3224-7.

161. Speeckaert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE. Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clinica chimica acta*. 2006;372(1-2):33-42.

162. Dimeloe S, Nanzer A, Ryanna K, Hawrylowicz C. Regulatory T cells, inflammation and the allergic response—the role of

glucocorticoids and vitamin D. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2010;120(2-3):86-95.

163. Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clinical endocrinology*. 2005;62(3):265-81.

164. Holick MF. The vitamin D epidemic and its health consequences. *The Journal of nutrition*. 2005;135(11):2739S-48S.

165. Mohr SB. A brief history of vitamin D and cancer prevention. *Annals of epidemiology*. 2009;19(2):79-83.

166. Grant WB. A critical review of Vitamin D and cancer: A report of the IARC Working Group on vitamin D. *Dermato-endocrinology*. 2009;1(1):25-33.

167. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(3):370-8.

168. Ylikomi T, Laaksi I, Lou Y-R, Martikainen P, Miettinen S, Pennanen P, et al. Antiproliferative action of vitamin D. 2002.

169. Bouillon R, Moody T, Sporn M, Barrett JC, Norman AW. NIH deltanoids meeting on vitamin D and cancer: conclusion and strategic options. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(1-2):3-5.

170. Chiang K-C, C Chen T. The anti-cancer actions of vitamin D. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)*. 2013;13(1):126-39.

171. Debatin K-M. Apoptosis pathways in cancer and cancer therapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*. 2004;53(3):153-9.

172. Chiang KC, Yeh CN, Chen MF, Chen TC. Hepatocellular carcinoma and vitamin D: a review. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2011;26(11):1597-603.

173. Colston K, Colston Mj, Feldman D. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 and malignant melanoma: the presence of receptors and inhibition of cell

growth in culture. *Endocrinology*. 1981;108(3):1083-6.

174. Abe E, Miyaura C, Sakagami H, Takeda M, Konno K, Yamazaki T, et al. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D₃. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1981;78(8):4990-4.

175. Milczarek M, Psurski M, Kutner A, Wietrzyk J. Vitamin D analogs enhance the anticancer activity of 5-fluorouracil in an in vivo mouse colon cancer model. *BMC cancer*. 2013;13(1):1-19.

176. Ajibade AA, Kirk JS, Karasik E, Gillard B, Moser MT, Johnson CS, et al. Early growth inhibition is followed by increased metastatic disease with vitamin D (calcitriol) treatment in the TRAMP model of prostate cancer. *PLoS One*. 2014;9(2):e89555.

177. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2011;51:311-36.

178. Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF, Hollis BW, Colditz GA, Willett WC, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2005;14(8):1991-7.

179. Garland CF, Mohr SB, Gorham ED, Grant WB, Garland FC. Role of ultraviolet B irradiance and vitamin D in prevention of ovarian cancer. *American journal of preventive medicine*. 2006;31(6):512-4.

180. Shi L, Nechuta S, Gao Y-T, Zheng Y, Dorjgochoo T, Wu J, et al. Correlates of 25-hydroxyvitamin D among Chinese breast cancer patients. *PLoS One*. 2014;9(1):e86467.

181. Kim JR, Kim BH, Kim SM, Oh MY, Kim WJ, Jeon YK, et al. Low serum 25 hydroxyvitamin D is associated with poor clinicopathologic characteristics in female patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(11):1618-24.

182. Neuhouser ML, Sorensen B, Hollis BW, Ambs A, Ulrich CM, McTiernan A, et al. Vitamin D insufficiency in a multiethnic cohort of breast cancer survivors. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(1):133-9.

183. Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, van Duijnhoven FJ, Norat T, Pischon T, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *Bmj*. 2010;340.
184. Gorham ED, Garland CF, Garland FC. Acid haze air pollution and breast and colon cancer mortality in 20 Canadian cities. *Canadian journal of public health= Revue canadienne de sante publique*. 1989;80(2):96-100.
185. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, Hollis BW, Fuchs CS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006;98(7):451-9.
186. Holick MF. Vitamin D: a D-Lightful health perspective. *Nutrition reviews*. 2008;66(suppl_2):S182-S94.
187. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: longitudinal studies of serum vitamin D and colorectal cancer risk. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2009;30(2):113-25.
188. Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2011;20(5):1003-16.
189. Vargas AJ, Thompson PA. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk. *Nutrition in Clinical Practice*. 2012;27(5):613-23.
190. Ferrer-Mayorga G, Larriba MJ, Crespo P, Muñoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2019;185:1-6.
191. Thieden E, Jørgensen HL, Jørgensen NR, Philipsen PA, Wulf HC. Sunbed radiation provokes cutaneous vitamin D synthesis in humans—a randomized controlled trial. *Photochemistry and photobiology*. 2008;84(6):1487-92.
192. Balbaloğlu Ö, İnandiklioğlu N. Türkiye'de İç Anadolu Bölgesi'nde D Vitamini Düzeyi İle Sosyo-Ekonomik Ve Eğitim Faktörleri Arasında

Bir İlişki Var Midir? Is there a relationship between Vitamin D level and socio-economic and education factors in Central Anatolia in Turkey? Bozok Tıp Dergisi.8(4):144-8.

193. Taşkıran B, Cansu GB. Güneydoğu Bölgesinde Erişkinlerde D Vitamini Eksikliği/Vitamin D Deficiency In Adult Residents of Southern Turkey. Osmangazi Tıp Dergisi. 2016;39(1):13-20.

194. Doğan E, Sevinç N. Türkiye’de Batı Karadeniz bölgesindeki çocukların D vitamini düzeyleri. Pamukkale Tıp Dergisi.14(1):1-.

195. Budhathoki S, Hidaka A, Yamaji T, Sawada N, Tanaka-Mizuno S, Kuchiba A, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and subsequent risk of total and site specific cancers in Japanese population: large case-cohort study within Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. bmj. 2018;360.

8. EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

Sayın.....

Sizi Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ABD Bölümünde yürütülen “**KOLON KANSERLİ HASTALARDA VİTAMİN D DÜZEYİNİN ÖNEMİ**” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkına sahiptir. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmayı devam etme isteğinizi etkileyecek yeni bilgiler elde edildiğinde, siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir. Araştırmanın yürütücüleri, Etik Kurul Üyeleri, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin bu araştırmadaki tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebileceklerdir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Araştırma Sorumlusu
Arş. Gör. Yusif JAFAROV

Araştırmanın Amacı :

Kanser, bir organizmadaki hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ve birikmesidir. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Kolorektal kanser ise, dünya genelinde kadınlar ve erkeklerde en sık tanı alan üçüncü kanser olup, yılda bir milyondan fazla yeni kolon kanseri vakası bildirilmektedir. Klasik risk faktörleri olan kırmızı et tüketimi ve sigara gibi risk faktörlerinde azalma, tarama testlerinin yaygınlaşması ve tedavideki gelişmelerle beraber, son yıllarda kolon kanserinin insidans ve mortalitesinde azalma göze çarpmaktadır. Kolorektal kanser genel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul edilebilir. Kırk yaşın altında nadir olup, hastalığın insidansı 50 yaş üzerinde hızla artmaktadır. Genel olarak batılı diyet ve yaşam tarzının yaygın olduğu bölgeler olan Kuzey Amerika, Avrupa, Avustralya ve Yeni Zelanda’da en yüksek insidanslar bildirilmiştir. Asya ve Afrika kıtası, kolorektal kanser insidansının en düşük olduğu bölgelerdir. Bu kanser türü bağlamında bu araştırmada kolon kanseri tanısı almış

fakat onkolojik tedavisi başlamamış bireylerin D vitamini ölçümlerinin herhangi bir hastalığı olmayan bireylerden farklılık gösterme durumlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Masraflar : Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler :

Çalışmaya dahil edilecek tüm bireylere tıbbi özgeçmişinizin sorgulaması, fizik muayene, tanınızın konulması için rutinde yapılması gereken radyolojik görüntülemelere ek olarak ek bir şey yapılmayacaktır. Çalışmamızda sizin açınızdan herhangi bir olumsuzluk ya da risk öngörmemekteyiz

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler) : . Karabük Üniversitesi Karabük Eğitim Araştırma Hastanesi

Araştırmanın Süresi: 1 ay

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı : (100)

Size Getirebileceği Olası Faydalar :

Kolon kanserli hastalar ile normal bireylerde vitamin D düzeyinin ölçümü yapılarak Kolon kanserli hastalarda vitamin D düzeyinin önemi belirlenecektir, böylelikle bu çalışmanın sonuçları ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayabileceği umulmaktadır.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar :

Çalışmamız geriye yönelik bir dosya taraması olacağından dolayı sizin açınızdan herhangi bir olumsuzluk ya da risk öngörmemekteyiz.

Çalışmaya Katılan Araştırmacılar:

- Doç.Dr. Fatih KARATAŞ
- Prof. Dr. Burçak KAYHAN
- Dr. Yusif JAFAROV

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için 03704158000 nolu telefondan ve 05060235653 numaralı (Dr. Yusif JAFAROV) a ulaşabilirsiniz..Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben, [gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısıyla)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabulediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz ve/veya ülkemiz dışına aktarılmasına olurveriyorum.

(Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izinveriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izinveriyorum.
- Biyolojik materyallerimin analizlerinin yurtdışında yapılmasına izinveriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izinvermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile) Adı-

Soyadı:

İmzası:

Adresi: (varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet/Vesayet Altında Bulunanlar için Veli/Vasisinin(Kendi el yazısı ile) Adı

Soyadı:

İmzası:

Adresi: (Varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin Adı-

Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl): /...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin Adı-Soyadı:

Yusif Jafarov

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl): .../... /.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırıcı tarafından saklanacaktır.



Ek 2. Etik Kurul Onayı

Tarih ve Sayı: 21.01.2021 - E.3008



T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : E-77192459-050.99-3008
Konu : 2021/434 Nolu Karar

Sayın Doç. Dr. Fatih KARATAŞ

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz "**Kolon Kanserli Hastalarda Vitamin D Düzeyinin Önemi**" başlıklı araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Yönergesine göre incelenmiş olup etik açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Orhan ÖNALAN
Kurul Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu: BEA550E0N

Belge Doğrulama Adresi: <https://www.turkiye.gov.tr/karabuk-universitesi-ebys>

Adres: Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü Merkez/Karabük
Telefon: (370) 418 9446
e-Posta: giroletik@karabuk.edu.tr İnternet Adresi: <http://tip.karabuk.edu.tr/giroletik>
Kep Adresi: karabukuniversitesi@hs01.kep.tr

Bilgi için: İrfan SENCAR
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni



