



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANISI OLAN HASTALARDA
VİTAMİN D REPLASMANIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. CANER CANDAR

ANKARA – 2018



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANISI OLAN HASTALARDA
VİTAMİN D REPLASMANIN PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

(Proje No: KA18/06)

UZMANLIK TEZİ

DR. CANER CANDAR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ARZU OĞUZ

ANKARA – 2018

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları eğitimimdeki katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın **Prof. Dr. A. Eftal Yücel** olmak üzere tüm hocalarıma,

Tez çalışmamın her aşamasında bilgisini, tecrübesini ve değerli zamanını esirgemeyerek bana her fırsatta yardımcı olan değerli hocam **Doç. Dr. Arzu OĞUZ**'a,

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım, eğitim hayatıma rehber olan kıymetli hocam **Prof. Dr. Turan ÇOLAK**'a

Asistanlığımız süresinde her zaman yardımını esirgemeyen **Dr. Samed Rahatlı** ve **Dr. Cihat Burak Sayın**'a

Asistanlığım süresince yanımda olan tüm mesai arkadaşlarıma,

Beni bugünlere gelmemde yüreklendiren ve hep yanımda olan ailem **Oya TURFAN**, **Neşet CANDAR** ve kardeşim **Nazlı CANDAR**'a

Geç tanımama rağmen hayatımın anlamı olan **Ayşe YILMAZ**'a

Sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Dr. Caner CANDAR

Ankara 2018

ÖZET

Kolorektal Kanser Tanısı Olan Hastalarda Vitamin D Replasmanın Prognoz Üzerine Etkisi

Başkent Üniversitesi Tıp fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi, 2018

Kolorektal kanserler tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Kolorektal kanserler A.B.D 'de en sık tanı alan 4. Kanser olup, ölüme neden olan 2. en sık kanserdir (1).

D Vitaminin kanser fizyopatolojisi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Özellikle hücre proliferasyonunu inhibe etme ve apoptozu artırma üzerine etkilidir (2). Bazı kohort çalışmalarda D vitamini eksikliğinin kolorektal kanser insidansını arttırdığı ortaya koymuştur ve D vitamini replasman tedavisinin kolorektal kanser riskinin azaltabileceğine dair veriler de mevcuttur (3-7).

D Vitamin eksikliği olan kolorektal kanser tanılı hastalarda replasman tedavisinin prognoza ve klinik gidişe etkisi konusunda veriler henüz net değildir.

Bu çalışmada, kolorektal kanser tanılı hastalarda tanı anında D vitamin düzeyinin genel sağkalıma etkisinin değerlendirilmesi ve eksiklik saptanan hastalarda D vitamin replasman alan ve almayanlara göre sağkalım farkı olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmaya 18 yaş ve üstü ve 01.01.2006 tarihinden 08.03.2018 tarihine kadar Başkent Üniversitesi Hastanesi Onkoloji Bilim Dalı'na başvuran ve kolorektal tanısı ile başvuran ve tanıda D vitamin düzeyine bakılan 100 hasta dahil edilmiştir. İstatistiksel analiz aşamasında Ki-Kare Testi, Kaplan Meier ,cox regresyon modeli kullanılmıştır.

Bu alışma sonucunda tanı anında D vitamin seviyenin kolorektal kanser prognozu açısından anlamlı belirteç olabileceği düşünölmüştür. Tanıda D vitamin düzeyi eksik olan hastalarda ise replasman tedavisi çalışmamızda negatif faktör olarak tespit edilmiştir. Bu konuda halen verilerin büyük ölçekli prospektif çalışmalarla değerlendirilmeye ihtiyacı bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, D Vitamin , prognoz, replasman

ABSTRACT

The Effect of Vitamine D Replication on Prognosis in Patients with Colorectal Cancer

Baskent University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine

Thesis, Ankara, 2018

Colorectal cancers are the most frequent type of cancers in the world. Colorectal cancers are the fourth most common cancer diagnosed in the U.S.A and second most common cancer causing death (1).

It is known that vitamine D has an effect on the cancer pathophysiology. It is especially effective in inhibiting cell proliferation and in increasing apoptosis (2). Some cohort studies have revealed that deficiency of vitamine D increases the incidence of colorectal cancer; and data also exist which support that vitamine D replacement therapy may reduce the risk of colorectal cancer (3-7).

Data about the effect of replacement therapy on the prognosis and clinical course in patients having vitamine D deficiency who were diagnosed as colorectal cancer are not still clear.

The purpose of this study is to retrospectively analyze the effect of vitamin D level at the time of diagnosis on the overall survival in patients with colorectal cancer and to evaluate differences in the survival of those having vitamin deficiency depending on the condition of receiving or not receiving vitamin D replacement.

100 patients applied to Oncology Department of Başkent University Hospital and diagnosed as colorectal cancer and checked for vitamine D level during diagnosis between january 1, 2006 and March 08, 2018 were included in this study. In statistical analysis, Chi-square test, Kaplan-Meier, and Cox Regression Models were used.

It was concluded from this study that the level of vitamine D during diagnosis might be a significant predictor for the prognosis of colorectal cancer. Replacement therapy in patients with deficient level of vitamine D during prognosis was detected as a negative factor in our study. Data related to this subject are still need to be further evaluated in large-scale prospective studies.

Key Words: Colorectal Cancer, Vitamine D, prognosis, replacement

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| KISALTMALAR DİZİNİ..... | x |
| TABLolar DİZİNİ | xi |
| ŞEKİLLER DİZİNİ..... | xii |
| 1.GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1.Kolon Anatomisi..... | 3 |
| 2.1.1. Kalın Barsak Bölümleri | 3 |
| 2.2. Kolonun Histolojisi..... | 4 |
| 2.2.1. Tunika Mukoza..... | 5 |
| 2.2.2. Tunika Submukoza..... | 5 |
| 2.2.3. Tunika Muskularis..... | 5 |
| 2.2.4. Tunika Seroza..... | 5 |
| 2.3. Kolonun Fizyolojisi..... | 5 |
| 2.4. Kolorektal Karsinomun Epidemiyolojisi..... | 6 |
| 2.5. Kolorektal Karsinomun Etyolojisi ve Risk Faktörleri..... | 7 |
| 2.5.1. Kolon Polipleri..... | 7 |
| 2.5.2. Genetik Faktörler..... | 8 |
| 2.5.3. Ailesel Kolorektal Kanse Sendromları..... | 8 |
| 2.5.4. İnflamatuar Barsak Hastalığı..... | 9 |
| 2.5.5. Diyet..... | 10 |
| 2.5.6. Sigara..... | 10 |
| 2.5.7. Alkol..... | 11 |
| 2.5.8. Obezite..... | 11 |
| 2.5.9. Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci..... | 11 |
| 2.5.10. Çevresel Faktörler..... | 11 |
| 2.5.11. Diğer Risk Faktörler..... | 12 |
| 2.6. Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler..... | 12 |
| 2.7. Vitamin D ve Kolorektal Kanser..... | 13 |
| 2.8. Kolorektal Kanserde Klinik..... | 16 |
| 2.9. Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Biyokimyasal Testler.. | 16 |
| 2.9.1. Görüntüleme Yöntemleri..... | 16 |
| 2.9.2. Biyokimyasal Testler..... | 17 |
| 2.10. Kolorektal Kanserde Prognozu Etkileyen Faktörler..... | 18 |
| 2.11. Kolorektal Kanserde Evreleme..... | 19 |

| | |
|---------------------------|----|
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 24 |
| 4. BULGULAR..... | 26 |
| 5. TARTIŞMA..... | 43 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 46 |
| 7. KAYNAKLAR..... | 47 |

KISALTMALAR DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

CA19–9 : (Carbohydrate Antigen 19–9) Karbohidrat Antijen 19–9

CA 50: (Carbohydrate Antigen 50) Karbohidrat Antijen 50

CA 242: (Carbohydrate Antigen 242) Karbohidrat Antijen 242

CEA : (Carcinoembriyonic Antigen) Karsinoembriyonik Antijen

CRP: C-reaktif Protein

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis

GİS: Gastrointestinal sistem

MAP: MUTYH ile ilişkili polipozis

TPA: Doku polipeptid Antijen

TPS: Doku polipeptid spesifik antijen

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal Kanserde AJCC 2017 'ye Göre TNM Sınıflandırılması

Tablo 2. Prognostik Evreleme

Tablo 3. Hastaların Cinsiyeti

Tablo 4. Hastaların Vücut Kitle İndeksi

Tablo 5. Hastaların Sigara İçme Durumu

Tablo 6. Hastaların Tanı Mevsimi

Tablo 7. Tümörün Yerleşim Yeri

Tablo 8. Tümörün Vasküler İnvazyonu

Tablo 9. Neoadjuvan Tedavi Alma Durumu

Tablo 10. Adjuvan Tedavi Alma Durumu

Tablo 11. Adjuvan Tedavi Türü

Tablo 12. Mikrosatelit İnstabilitesi

Tablo 13. Metastazektomi

Tablo 14. D Vitamin Grupları

Tablo 15. D Vitamin Replasman Durumu

Tablo 16. Hastaların Son Durumu

Tablo 17-18. D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım

Tablo 19. Tablo 14 ve 18 ‘in İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 20. D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım Süresi Kaplan-Meier

Tablo 21. Sağ Kolon Tümörü Olan Hastalarda D Vitamin Düzeyi

Tablo 22. Sağ Kolon Tümörü Olup D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier

Tablo 23. Tablo 21 ve Tablo 22 ‘nin İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 24. Sol Kolon Tümörü Olan Hastalarda Vitamin D Düzeyi

Tablo 25. Sol Kolon Tümörü Olup D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier

Tablo 26. Tablo 24 ve Tablo 25‘nin İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 27. D Vitamin Seviyesi Düşük Olan Grupta Replasman Durumu

Tablo 28. D Vitamin Seviyesi Düşük Olan Grupta Replasman Durumuna Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier

Tablo 29. Tablo 27 ve Tablo 28‘nin İstatistiksel Karşılaştırılması

Tablo 30. D Vitamini Düşük Olan Hastalarda Replasmanın Ortalama Sağ Kalım Üzerine Etkisinin Diğer Değişkenlere Bağımlılığı Cox Regression

Tablo 31. D Vitamin Düzeyi Düşük Olan Sol Kolon Tümörlerinde Replasman Durumuna Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D vitamini sentezi ve metabolizma basamakları

Şekil 2. Kolon Kanserinde TNM Sınıflandırılması Şematik Görünüm

Şekil 3. Hastaların Tanı Mevsimi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser dünya genelinde sık rastlanan malign tümörlerden biridir (8). Her yıl A.B.D’ de yaklaşık yeni tanı 140 250 kolorektal kanser vakası olmakta olup ; bunların 97 220’ si kolon, 43 030’si rektal kanserdir. (9) Dünya genelinde ise kolorektal kanserler erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise üçüncü en yaygın kanserdir (10). Ülkemizde ise DSÖ’ne göre ikinci en sık kanserdir (11). Ülkemizde ise 2014 yılları verilerine göre erkeklerde kolorektal kanser; akciğer, prostat kanserinden sonra 3. en sık kanserdir. Kadınlarda ise kolorektal kanser meme, tiroid kanserinden sonra 3. en sık kanserdir (12)

İlerlemiş tedavi seçeneklerine rağmen hala kolorektal kanser önemli bir mortalite sebebidir. DSÖ’ne göre 2015 yılında dünya genelinde 8,8 milyon kişi kanser nedeniyle ölmüştür. Akciğer kanseriden ölen kişi sayısı 1,69 milyon iken, karaciğer kanserinden ölen kişi sayısı 788 000, kolorektal kanserden ölen kişi sayısı ise 774 000 kişidir (11) .

Önemli mortalite sebebi olan kolorektal kanser riskinde azalma ile ilişkili çok sayıda faktör bildirilmiştir (13). Bunlar arasında düzenli fiziksel aktivite, diyet faktörleri, nonsteroidal antiinflamatuar ilaç kullanımı, aspirin, postmenopozal kadınlarda hormon replasmanı sayılabilir.

Diyetle ilgili önemli etkenlerden biri de D vitaminidir. Düşük D vitamini düzeylerinin kolorektal kanser gelişme riskini arttırdığına yönelik çalışmalar vardır (14). Birçok kohort çalışmada D vitamini eksikliği olan hastalarda; replasman tedavisinin kolorektal kanser riskini azaltabileceğine dair veriler mevcuttur (3-7).

Vitamin D replasman tedavisinin kolorektal kanser tanısı olan hastalarda etkisi konusunda ise çelişkili veriler mevcuttur.

Kolorektal kanserlerin en sık görülen kanserler arasında yer alması bu yönde çalışma ihtiyacının artmasına neden olmuştur

Bu çalışmada, kolorektal kanser tanılı hastalarda tanı anında D vitamin düzeyinin genel sağkalıma etkisinin ve tanıda eksiklik tespit edilip, takipte D vitamini replasman alan ve almayan gruplar arasında sağkalım farkı olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolon Anatomisi

Kolon (kalın barsak) ileoçekal valvden, çekum olarak başlayıp anüse kadar uzanmakta olup, yaklaşık 1,5- 1,8 metre uzunluğunda olup sindirim sisteminin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Periton ve retroperitoneal bölgede karaciğer başta olmak üzere mide, dalak, duodenum, ince bağırsak, böbrekler, üreter ve mesane gibi organlarla komşuluk gösterir. Kolon çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olarak bölümlere ayrılır (15-17).

2.1.1. Kalın Barsak Bölümleri:

Çekum (caecum):

Kalın barsağın ince barsakla birleştiği kısımdan başlar. Kalın barsağın en geniş kısmını oluşturur. Genellikle vücudun sağ tarafında bulunur. İleumdan köken alır ve kalın barsaktaki çıkan kolona bağlanır. İleoçekal valf ile ileumdan ayrılır. Çekum genellikle intraperitoneal iken, çıkan kolon retroperitonealdir.

Çekumun başlıca fonksiyonları ince barsaktan gelen sıvı ve tuzları emmek ve içeriği yağdan zengin safra tuzları ile mukusu çalkantı hareketi ile karışmasını sağlamaktır (16).

Çekum geniş bir lümenine sahip olup lümen duvarının ince olması nedeniyle obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforan olan kısmıdır (15).

Çıkan Kolon (Colon ascendes):

Karın boşluğunun sağ tarafı boyunca yukarıya doğru uzanır, kolonun 10-15 cm'lik bölümünü oluşturur. Karaciğerin sağ alt lobunun altına kadar uzanır ve burada

hepatik fleksurayı yapar. Ön yüzde ve yan yüzlerinde periton ile örtülüdür. Çıkan kolona parasempatik inervasyon vagus siniri tarafından verilir. Sempatik inervasyon göğüs splanik sinirleri tarafından sağlanır (15).

Transvers Kolon (Colon transversum):

Transvers kolon, hepatik fleksuradan başlayıp splenik fleksuraya kadar uzanan kolon parçası olup ortalama 40-50 cm uzunluğunda ve tamamı periton ile kaplıdır (15).

İnen Kolon (Colon descendes):

İnen kolon sol karın boşluğunda yer alır ve splenik fleksuradan sol iliak fossaya uzanır. Retroperitoneumda böbrek, üreter ve gonodal damarlarla ilişkisi vardır. Ortalama 25 cm uzunluğundadır. Anterior, lateral ve medial yüzeyleri periton ile kaplıdır (15-17).

Sigmoid Kolon (Colon sigmoideum):

Kalın barsağın rektum ve anüsten önceki son kısmı olan sigmoid kolon, inen kolondan başlayıp rektosigmoid bileşkede sonlanır. Rektosigmoid bileşke üçüncü sakral vertebra seviyesinde sigmoid mezenterin sonlandığı kısımdadır. Sigmoid kolon ortalama 40 cm uzunluğundadır. Ayrıca kolonun en dar yeridir (15-17).

Rektum:

Rektum kalın barsakta sigmoid kolondan sonra gelen bölüm olup, 13-15 cm uzunluğundadır. Rektosigmoid bileşkeden başlar ve koksiksin 2-3 cm altına ulaşır. Rektum, sigmoid kolonun devamı olup anüse bağlanır. Rektum rektal ampulla adı verilen genişlemiş bir bölümlerle sonlanır. Rektumda kolonun diğer bölümlerinden farklı olarak taeniae coli yoktur (15-18).

Anal kanal (Canalis analis):

Anal kanal kolonun son kısmıdır. Rektum ve anüs arasında olup, pelvik diyafram seviyesinin altında yer alır (15).

2.2. Kolonun Histolojisi:

Kalın barsak duvarı dört tabakadan oluşmaktadır. Bu tabakalar Mukoza, submukoza, muskularis propria (kas tabakası) ve serozadır (19-21).

2.2.1. Tunika Mukoza:

Mukoza epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Mukozal yüzey absorbtif hücreler, goblet hücreleri ve tek sıralı alçak kolumnar veya küboidal epitelle döşelidir (22). Lamina propriada düz kas demetleri, kollajen lifler, sinirler, kapillerler ile lenfatik damarlar arasında dağılan lenfosit, mast hücreleri, histiosit ve plazma hücreleri bulunur. Muskularis mukoza ise kapiller ve lenfatik damarlar tarafından sarılan kas ve sinir lifleri içerir (20,22).

2.2.2. Tunika Submukoza:

Tunika mukozada yer alan lamina propriaya benzer hücresel içeriğe sahip olup gevşek bağ dokusu ve nöral pleksusu (Meissner) içerir (22,23).

2.2.3. Tunika Muskularis:

Tunika muskularis iki kas tabakası içerir. İçte sirküler, dışta ise longitudinal kas tabakalarından oluşmuştur. Bunların arasında ise miyenterik (Auerbach) pleksusu mevcuttur (20,22).

2.2.4. Tunika Seroza:

Tek sıralı yassılaştırmış (küboidal) mezotelyal hücreler ile döşeli kan damarları ve lenfatikler içermektedir. Tunika seroza çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolunu tam olarak sarmakta iken; inen ve çıkan kolon peritonun arkasında kalır (20,22).

2.3. Kolonun Fizyolojisi:

Kolon sindirim artıklarının deposu ve atımının yanında önemli bir fonksiyonu su ve elektrolitlerinin absorpsiyonudur. Günlük yaklaşık 1500 ml sıvı ince barsaktan kolona geçmektedir. Bu sıvının yaklaşık 1400 ml geri emilmekte olup, feçeste atılan sıvı miktarı 100 ml'dir. Ayrıca kolon bikarbonat ve mukus salgılar. Bu fonksiyonu ile

sindirime de yardımcıdır. Bir diğer fonksiyonu ise bakteriler tarafından K vitamini üretimi için ortam sağlamaktadır (24).

2.4 Kolorektal Kanserin Epidemiyolojisi:

Kolorektal kanser dünyadaki sık tanı konulan malign tümörlerden biridir (8). Dünya genelinde ise kolorektal kanserler erkeklerde dördüncü, kadınlarda ise üçüncü en yaygın kanserdir (10). Her yıl ortalama 1,2 milyon yeni kolorektal kanser olgusu ve 609 bin ölüm bildirilmektedir (25).

Kolorektal kanser görülme oranı ülkeler arasında 10 kat değişkenlik göstermekte olup; ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda'da yüksek iken Hindistan, Ortadoğu ülkelerinde ve Güney Amerika'da düşüktür (26,27).

A.B.D' de 2018 yılı tahminlerine göre yaklaşık yeni tanı 140 250 kolorektal kanser vakası beklenmekte olup; bunların 97 220 kolon, 43 030 rektal kanserdir (9). Bu vakalardan 50 310 Amerikalının kolon kanserinden ölmesi beklenmektedir (28).

Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) 2010 verilerine göre 2006 – 2010 yılları arasında kolorektal kanser insidansı erkeklerde yüz binde 52,2 ve kadınlarda yüz binde 39,3 ve her iki cins ele alındığında yüz binde 45'tir (29).

Amerika Birleşik Devletleri'nde, kolorektal kanser insidansı son 15 yılda yüzde 2,5 ile 4 oranında azalırken, diğer batı ülkelerinin çoğunda insidans oranları artmaktadır (30,32).

Ülkemizde ise DSÖ'ne göre ikinci en sık kanserdir (11). Türkiye'de ise 2014 yılında kolorektal kanser sayısı erkeklerde 100 000'de 22,8 iken bu oran kadınlarda 100 000'de 13,8'dir (32).

Birçok solid tümörde olduğu gibi kolorektal kanserde de yaş önemli bir risk faktörüdür (33). Kolorektal kanser insidansı yaşla birlikte artmaktadır. 40 yaş altında görülmesi nadir olup, kanser gelişme risli genellikle 40 yaşından itibaren artmaktadır. Kolorektal kanserlerin %90'nı 50 yaşından sonra görülür (34).

Kolorektal kansere bağlı ölümlerin A.B.D'de ve diğer batı ülkelerde 1980 ortalarından itibaren azaldığı tespit edilmiştir (35). A.B.D' deki verilere göre 20 ile

54 yaş arasındaki bireylerde mortalite oranı 1970'de 100 000'de 6,3 iken bu oran 2014 yılında 100 000'de 4,3'dür (36).

2.5 Kolorektal Kanserin Etyolojisi ve Risk Faktörleri:

Kolorektal kanser gelişiminde birçok neden rol oynamaktadır. Bunlar kolon polipleri, genetik faktörler, ailesel kolorektal kanser sendromları, inflamatuvar barsak hastalıkları, diyet, sigara, alkol, obezite, diyabetes mellitus, çevresel faktörler gibi birçok neden rol oynamaktadır (37). Kolon kanseri vakalarının yaklaşık %20'si ailesel olup; hastaların birinci derece akrabaları kolorektal kanser için artmış risk altındadır (38-42).

2.5.1.Kolon Polipleri:

Polip, içi boş bir organın lümenine çıkıntı yapan herhangi bir kitle olarak tanımlanır (43). Polipler çoğunlukla benign büyüme olarak düşünülmesine rağmen bazı poliplerin maligniteye dönüşümü önemli bir sorundur.

Kolorektal polipler, makroskopik görünüşüne göre düz (sapsız) bir başka deyişle doğrudan mukozadan kaynaklanan veya pedünkülleşmiş (saplı) olarak sınıflandırılabilir. Kolorektal polipler ayrıca histolojik olarak neoplastik veya non-neoplastik (hiperplastik, hamartomatöz veya enflamatuvar) olarak sınıflandırılabilir (44).

Tüm adenomların değişen displazi dereceleri vardır. Klasik olarak adenomların malignite potansiyelinin; polip tipi, boyutu ve displazi derecesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Yüksek displaziye sahip, polip içinde villöz doku yüzdesinin fazla olması, çok sayıda olması ve 1 cm'den büyük çapta olması malignite riski artışı ile ilişkilidir (45).

Bir polip; neoplazm içerisindeki kanser hücrelerinin muskularis mukoza katmanı içerisinde ilerlemesiyle submukozaya kadar genişlediğinde, malign olarak kabul edilir (43).

Kolorektal adenomlar popülasyonda sık görülür. Yapılan otopsi çalışmaları, kolorektal adenom prevalansı değişken olup bu oran %22 ile %61 arasında

değişmektedir (46-47). Kolonoskopiyle çıkarılan poliplerin yaklaşık %70'i adenomatöz polip olup; bunların %70-80'i tübüler, %10-25'i tübülovillöz ve %5'ten azı villöz tiptir. Tanı anında adenomatöz poliplerin yaklaşık %5'i invaziv karsinom içerir (48).

Dünya genelinde, adenomatöz poliplerin prevalansı coğrafik varyasyon ve kolorektal kanserin bölgesel insidansı ile ilişki gösterir (50,51). Adenomatöz polipler erkeklerde kadınlardan daha sık görülür (43,48). Yaşla birlikte adenom riski artar (48).

Neoplastik poliplerden olan adenomatöz poliplerin 6. dekatta prevalansı %30, 7. dekatta %40, 8. dekatta %50 ve 9. dekatta %55 olarak bildirilmiştir (49). Histolojik yapısına göre tübüler, villöz ve tübülovillöz olarak ayrılırlar. Adenomatöz poliplerde malignite riski polipin histolojik tipi ve büyüklüğüne bağlıdır. Malignite riski; tübüler adenomda %5, tübülovillöz adenomda %22 ve villöz adenomda %40'dır. 1 cm'nin altındaki poliplerde kanser insidansı %1, 1-2 cm boyutundaki adenomlarda %10 ve 2 cm'nin üzerindeki adenomlarda %45'lere kadar ulaşabilmektedir (50-54).

2.5.2.Genetik Faktörler:

Kolon kanseri vakalarının yaklaşık %20'si ailesel olup; hastaların birinci derece akrabaları kolorektal kanser için artmış risk altındadır (38,39). Birinci derece bir akrabasında kolorektal kanser bulunan kişilerin normal topluma göre kolorektal kanser riski 2-3 kat yüksektir. Böyle bir yakında kanserin 50 yaştan önce saptanması, riski daha da yükseltir. Benzer şekilde kolorektal kanserli hastaların birinci derece yakınlarında premalign adenom ya da kolorektal karsinom ihtimali artmıştır (55-57).

2.5.3.Ailesel Kolorektal Kanser Sendromları:

Çoğu otozomal dominant bir şekilde kalıtılan birçok spesifik genetik bozukluk kolon kanseri geliştirme riskiyle yakından ilişkilidir. Ailesel kolorektal kanser sendromlarının en sık görülenleri Familial Adenomatöz Polipozis (FAP) ve Lynch sendromudur. FAP ve Lynch sendromları tüm kolorektal kanserler vakaların % 5'ni ancak oluşturmaktadır (58-61).

- a) **FAP** ; genetik bir pankolik adematöz polipozis olup, FAP'a neden olan genler APC genleri 5q21 kromozon bölgesinde bulunur. FAP sendromunda mide ve ampullada polip, osteoma, desmoid tümör, anormal diş yapısı ve retina pigmentasyonu görülür. Proflaktik total kolektomi yapılmazsa hemen hemen tüm hastalarda kolon kanseri gelişimi kaçınılmazdır (62).
- b) **MUTYH** ile ilişkili polipozis (MAP), otozomal resesif bir sendrom olup, baz eksizyon onarım gen mutY homolog (MUTYH) 'daki mutasyon sonucu oluşur (63).
- c) **Lynch sendromu veya HNPCC** (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanser) tüm kolorektal kanserlerin %2 ile % 4'nü oluşturan, ailesel olarak tanı konulan sendromdur (64-66). Lynch sendromu FAP'dan farklı olarak sadece kolorektal kanser ile ilişkili olmayıp endometriyum, over, üreter, renal pelvis, mide, incebarsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışı tümörler de eşlik edebilir (67,68). Lynch sendromu, DNA uyumsuzluk onarım (Mismatch repair; MMR) genlerin birinde genellikle hMLH1, hMSH2, hMSH6 veya hPMS2'de mutasyon sonucu oluşur. MMR sistemi, DNA replikasyonu sırasında oluşan tekli baz uyumsuzluklarını düzelterek genetik materyalin korunmasını sağlar. hMLH1 ve hMSH2'deki mutasyonlar Lynch sendromlu vakaların %90'nı oluşturmaktadır. Sonuç olarak, Lynch sendromlu kolorektal kanserli vakalarda MMR bozulmuş ve mikrosatellit instabilite mevcuttur (69,70).

2.5.3. İnflamatuar Barsak Hastalığı:

İnflamatuar barsak hastalığı olan bireylerin kolorektal kanser riskinin arttığı bilinmektedir (71-73).

a) Ülseratif Kolit:

Ülseratif kolitte hastalık aktivitesi süresi ve tutulum miktarı kolorektal kanser gelişim riski ile ilişkili faktörlerdir. Ayrıca ailede kolorektal kanser öyküsü bulunması, primer sklerozan kolanjit olması da kolorektal kanser riski artışına sebep olmaktadır (74,75). Pankolitli olan olgularda genel popülasyona göre kolorektal kanser insidansı 5 ile 15 kat arasında artmış iken; sol kolon ile sınırlı hastalığı

olanlarda bu oran 3 kat artış ile sınırlıdır (76). Kolon kanseri riskinde artış; pankolit tanısı alanlarda 8-10 yıl sonra, sol kolon ile sınırlı koliti olanlarda ise 15-20 yıl sonra başlar (77).

b) Crohn Hastalığı:

Crohn hastalığının kolorektal kanser gelişimiyle ilgili daha az çalışma vardır. Bu rağmen kolorektal kanser gelişme riski normal topluma göre 2-3 kat daha fazladır (75).

2.5.4. Diyet:

Kırmızı etten zengin, dolasıyla yağ oranı yüksek, lif oranı düşük beslenmenin ve işlenmiş etlerin uzun süre tüketiminin özellikle sol taraflı yerleşim gösteren kolon kanser tümörleri için artmış risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir (78-80). Yüksek sıcaklıkta pişirme (mangalda pişirme, tavada kızartma) poliaromatik hidrokarbonların oluşmasına ve kömürleşme işlemindeki proteinlerden üretilen diğer kansorejen maddelerin oluşmasına neden olarak kanser riskindeki artış ilişkilendirmiştir (81).

Diyette yağ alımı sonucunda karaciğerde kolesterol ve safra asidi sentezi artar. Safra asitlerinin ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasara neden olduğu ve kolon epitelyum hücrelerinde proliferasyona neden olduğu gösterilmiştir (82).

2.5.5. Sigara:

Sigara içimi kolorektal kanser insidansında ve mortalitede artışa neden olmaktadır. Bir meta-analizde, sigara içenlerde kolorektal kanser gelişme riskinin, sigara içmeyenlerle kıyaslandığında artmış olduğu gösterilmiştir. Sigara içenlerde kolorektal kansere bağlı mortalite de artmıştır. Bu artış rektum kanserinde kolon kansere göre daha fazladır (83,84). Sigarayı bıraktıktan sonra da bu risk devam etmektedir (85).

2.5.6. Alkol:

Birçok çalışmada alkol tüketimi ile kolorektal kanser riski arasında ilişki gösterilmiştir. Bir meta-analizde hiç alkol kullanmayanlara göre orta derecede alkol alanlarda (12,6 - 49,9 gr/gün ethanol) kolorektal kanser relatif risk 1,21 iken ; ağır içicilerde (≥ 50 9 gr/gün ethanol) relatif risk 1,52'dir (86).

2.5.7. Obezite:

Abdominal yağlanma ve artmış vücut kitle indeksi kolorektal kanser gelişme riskinde ve kanserden ölüm riskinde artışla ilişkilidir (87-89). Yapılan bir meta-analizde orta yaş döneminde olan kilo artışı kolorektal kanser riskinde artışa sebep olduğu gösterilmiştir (88). Adiponektin, adipoz doku tarafından salgılanan bir mediatör olup obezitede düzeyleri azalmaktadır. Bir çalışmada artmış viseral yağ birikimi ve azalmış plazma adiponektin düzeyi ile kolorektal adenomların sayısı ve boyutu arasında ilişki bulunmuştur (90).

2.5.8. Diyabetes Mellitus ve İnsülin Direnci:

Diyabetes mellitus'lu hastalarda kolorektal kanser riski artmıştır. Yapılan bir meta-analizde diyabetik hastalarda diyabetik olmayanlara göre kolon kanser riski %38, rektum kanser riski %20 artmıştır (91-93). Diyabetli hastalarda artmış kolorektal kanser riskini açıklayıcı bir neden hiperinsülinemidir. Çünkü insülinin kolonik mukozal hücrelerde ve kolonik tümör hücrelerinde büyüme faktörü etkisine sahip olduğu gösterilmiştir (94,95).

2.5.9. Çevresel Faktörler:

Kolon kanserinin daha az görüldüğü Asya, Güney Amerika, Afrika gibi yerlerden daha sık görüldüğü ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda'ya göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığı göç ettikleri bölgede yaşayanların düzeyine çıkması çevresel faktörlerin etkili olduğunu göstermektedir (96).

2.5.10.Diğer Risk Faktörler:

Çocukluk çağında abdominal bölgeye malignite nedeniyle radyasyon alanlarda erişkin dönemde gastrointestinal kanser riski özellikle de kolorektal kanser riski artmaktadır (97,98).

Kistik fibrözlü hastalarda kolorektal kanser riski artmıştır (99).

Akromegali hastalarda hem kolorektal adenom hem de kolorektal kanser riski artmıştır (100-102).

Kolosistektomi sağ taraflı kolon kanseri için artmış risk faktörü olduğuna ilişkin çalışmalar olmasına rağmen aksi yönünde de çalışmalar da mevcuttur (103-105).

Böbrek nakli sonrası uzun süre immünsüpresif kullanımı sonucunda kolorektal kanser riski artmıştır (106).

2.6.Kolorektal Kanserden Koruyucu Faktörler:

Düzenli fiziksel aktivite, diyetteki çeşitli faktörler, aspirin veya nonsteroid antiinflamatuar ilaçların düzenli kullanımı, postmenopozal kadınlarda hormon replasmanı kolorektal kanserden koruyucu faktörler olarak sayılabilir (107).

a) Fiziksel Aktivite:

Bir meta-analizde düzenli fiziksel aktivite proksimal kolon kanserlerini %27, distal kolon kanserlerini %26 oranında azaldığı gösterilmiştir (108).

b) Diyet:

Diyette meyve ve sebze tüketiminin kolorektal kanser riskini azalttığı çalışmalar mevcuttur (109). Fakat meyve ve sebze tüketiminin kolorektal kanser riskini sanıldığı kadarıyla azalmadığı ile ilgili çalışmalar da mevcuttur (110).

Diyette fiber tüketimi kolorektal kanser riskini azaltmaktadır (111-112).

B6 Vitamin (Pridoksin) alımı kolorektal kanser riskinde azalmaya neden olmaktadır. Bir meta-analizde de sonuçlar bunu desteklemektedir (113).

Günlük kalsiyum alımının da kolorektal adenom riskini azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (114-116). Fakat kolorektal kanser riskini azalttığına yönelik çalışmalar çelişkilidir (117).

D Vitamini ve metabolitlerinin kolorektal kanser gelişiminde önleyici olduğu gösterilmiştir (14). Bazı kesitsel çalışmalarda D vitamin seviyesinin düşüklüğü birçok kanser ile ilişkilendirilmiş olup en büyük riske sahip kanser türünün kolorektal kanser olduğu gösterilmiştir (118).

c) İlaçlar:

Çalışmalar aspirin ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların düzenli kullanımı, kolorektal adenom ve kanser riskini azalttığı göstermiştir (119-120). Klinik vaka kontrollü çalışmalarda, aspirin ve diğer ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları alanlarda almayanlara göre kolorektal kanserle ilişkili mortalite %40-50 oranında azalmıştır (121).

Statinlerin kolorektal kanser dahil birçok kanser üzerine koruyucu etkiye sahiptir fakat bu veriler çelişkilidir Koroner arter hastalığı için pravastatin ve simvastatini değerlendiren iki büyük klinik çalışmada kolon kanser insidansında azalma gösterilmiştir (122-123).

Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatların kolorektal kanser insidansında muhtemelen azalma yaptığı düşünülmektedir (124-125).

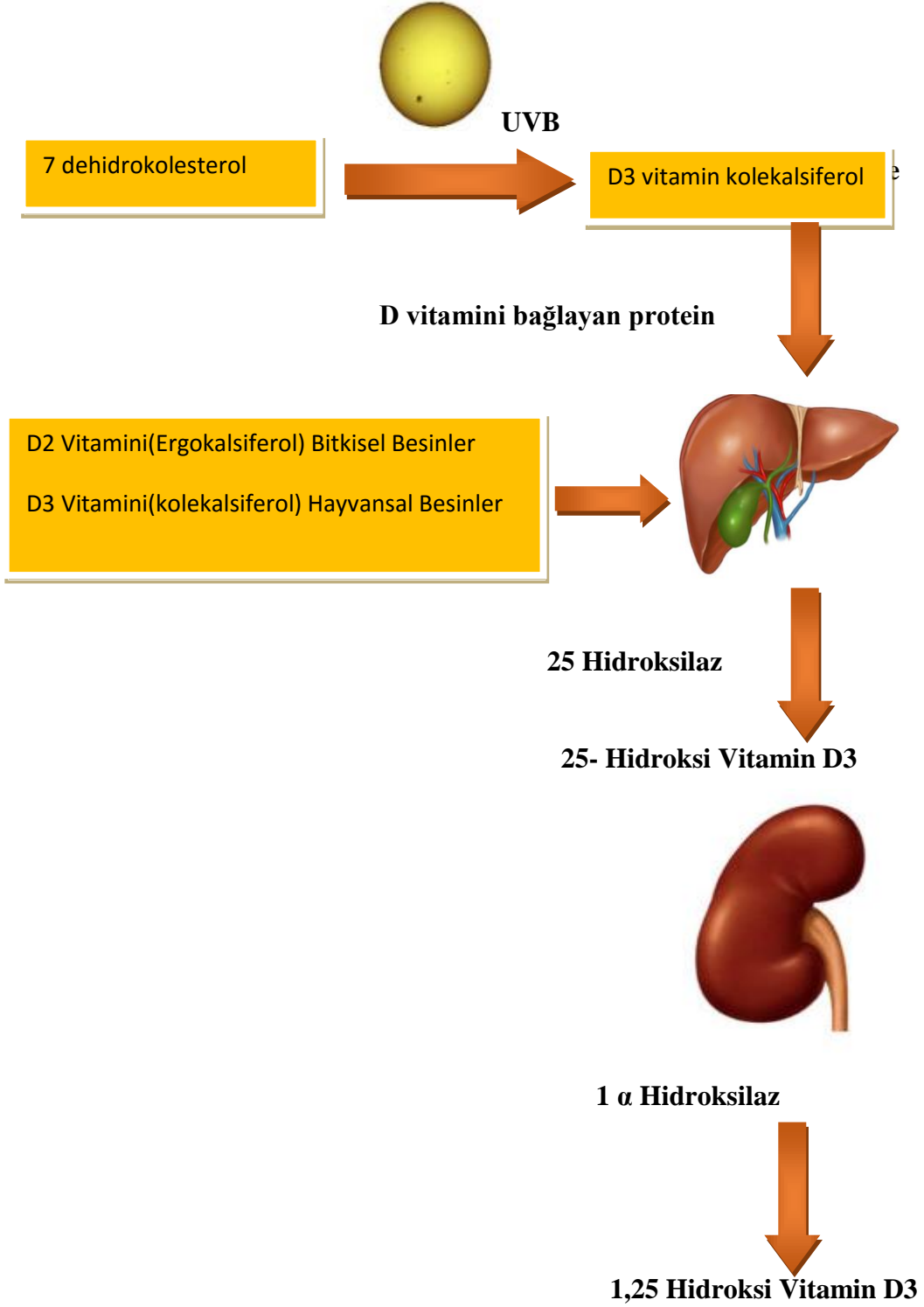
Postmenopozal kadınlarda hormon tedavisinin özellikle kombine östrojen ve progesteron tedavisinin kolorektal kanser riskini azaltmaktadır (126-128).

2.7.D Vitamin ve Kolorektal Kanser:

D vitamini (kalsiferol), vücuda besinlerle D₂ vitamini (ergokalsiferol) veya D₃ vitamini (kolekalsiferol) şeklinde alınabileceği gibi 7-dehidrokolesterol molekülünün deride ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyeti sonucu oluşmaktadır. Beslenme ile temin edilen D vitamini, besin maddelerinin sınırlı D vitamini içeriği nedeniyle önemli bir kaynak oluşturmamaktadır. Bu nedenle sentezlenen D vitamini düzeyleri, ultraviyole B (UVB) bağımlı olduğu için yaz aylarında daha yüksek ve kış aylarında ise daha düşük olacak şekilde farklılık göstermektedir.

D vitamin Sentezi

Şekil 1. D vitamini sentezi ve metabolizma basamakları



D vitamini, steroid yapıya sahip olduğu için suda çözünmez; dolayısıyla plazmada proteinlerle özellikler de D vitamini bağlayan protein ve albuminle taşınarak önce karaciğere gelir. Karaciğerde 25-hidroksilasyona, daha sonra da böbrek proksimal tübül hücrelerinde 1-hidroksilasyona uğrayarak, aktif formu olan 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e (kalsitriol) dönüşmektedir (129).

Vitamin D₃ (kalsitriol), steroid yapısında olduğu için hücre zarını rahatlıkla geçip sitozoldeki D vitamini reseptörüne bağlanarak, hücre çekirdeğine girip burada yer alan çeşitli genlere ait transkripsiyon faktörlerini değiştirerek etkisini göstermektedir (129).

D Vitamini, diğer steroid yapıdaki hormonlar olan glukortikoidlere ve gonadal hormonlara benzer şekilde immünomodülatör etki göstermesi nedeniyle günümüzde sadece bir vitamin olarak değil, bir prohormon olarak görülmektedir (129,130).

Uzun yıllar boyunca D vitaminin sadece kemik gelişimi, kalsiyum-fosfor metabolizması üzerine etkili olduğu düşünülmüş olup; hücre içindeki reseptörlerinin sadece kemikte olmayıp birçok dokuda bulunmasıyla birlikte ortaya konulan hücre düzeyindeki etkileriyle immünomodülatör etkisi ortaya konulmuştur (129).

D vitaminin aktif metabolite dönüştüren enzim olan 1- α hidroksilaz enzimi böbrekler dışında endotel hücreleri, pankreas β hücreleri ve bağışıklık sistemi hücrelerinde bulunması; D vitaminin pleiotropik etkisinin bulunduğu da göstergesidir (131).

D vitamini otokrin etki ile hücre farklılaşmasını, anjiyogenezi ve invazyonu önler. Ayrıca hücre proliferasyonunu inhibe etme ve apoptozu artırma özelliğine de sahiptir (2). Bunun sonucu olarak D vitaminin kanser gelişimi üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (132). Bazı kohort çalışmalarda D vitamin eksikliğinin kolorektal kanser insidansını arttırdığı ortaya konmuştur ve D vitamin D replasman tedavisinin kolorektal kanser riskinin azaltabileceğine dair veriler de mevcuttur (3-7).

2.8. Kolorektal Kanserde Klinik:

Kolorektal kanserler yavaş büyüyen tümörler olup çoğunlukla asemptomatiktir ve rutin tarama sırasında tanı alır. Fakat bazen semptomatik bulguların yanı sıra acil bulgularla da klinisyenin karşısına çıkmaktadır. Barsak alışkanlığında değişiklik en sık rastlanan semptomdur. Ayrıca defekasyon sırasında kan görülmesi, rektal dolgunluk hissi, karın ağrısı, halsizlik ve yorgunluk da görülebilir. Bulantı, kusma, baş dönmesi, göğüs ağrısı gibi semptomlar da olabilir. Rektal kanserde tenesmus, rektal ağrı, gaita kalibrasyonunda azalma da olabilmektedir. Hastalarda kilo kaybının yanı sıra tümöre bağlı bası semptomları ve metastazın lokalizasyonuna göre semptomlar da olabilmektedir. Sağ kolon tümörleri genellikle asemptomatik olup; semptomatik hale geldiğinde genellikle kronik kan kaybı ile oluşan demir eksikliği anemisi ve buna bağlı yorgunluk-halsizlik, çarpıntı ile kendini göstermektedir (133). Sol kolona yerleşen tümörlerde, sıklıkla barsak alışkanlıklarında değişiklikler ve dışkılama sırasında kanama yakınmaları ön planda olmaktadır. Kolon kanserlerinde çok nadir olarak ilk bulgu metastaz yaptığı organa ait klinik bulgu olarak karşımıza çıkabilir (134).

2.9. Tanıda Kullanılan Görüntüleme Yöntemleri ve Biyokimyasal Testler:

2.9.1. Görüntüleme Yöntemleri:

a) Kolonoskopi:

Kolonoskopi ile geniş barsak yüzey alanında lokalize olan poliplerin çıkarılması , biyopsi alınabilmesi ve senkron neoplazmları saptanabilmesi açısından hem tanı hem de tedavi olanağı olması nedeniyle tercih edilmektedir (135).

b) Rektosigmoidoskopi:

Linea denta'nın 20-25 cm proksimalindeki lezyonlar görülebilmektedir.

c) Fleksibl Sigmoidoskopi:

Kolorektal kanserlerin %50 'si bu bölgede olduğu için kullanılmaktadır.

d) Akciğer Grafisi:

Kolorektal kanserin 2. en sık metastaz yeri olan akciğerin görüntülenmesi için kullanılmaktadır (136).

e) Ultrasonografi:

Karaciğer metastazlarını saptamada ve rektum tümörlerinin evrelendirilmesinde kullanılmaktadır (137).

f) Bilgisayarlı Tomografi (BT):

BT taraması, kolon kanserinin evrelendirilmesinde, tümörün büyüklüğü, lokal bölgesel ve metastatik yayılımı belirlenmesinde, operasyon öncesi cerrahi planlanmasında rehberlik etmesi açısından önemli bir yere sahiptir (138).

g) Pozitron Emisyon Tomografisi (PET):

PET veya entegre BT'li PET(PET/BT) taramasının preoperatif kolorektal kanserli hastalarda BT'ye ek katkısı yoktur (139). Ancak tanıda şüphede olunan veya pelvisteki nüks tümörü göstermede kullanılabilir (140).

2.9.2. Biyokimyasal Testler:

Kolorektal kanserde laboratuvar tetkikleri olarak; tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon tetleri, CRP, dışkıda gizli kan, sialtransferaz, galaktosiltransferaz II, prokalsitonin, CEA, CA 19-9, CA 50, CA 242, TPA, TPS kullanılabilir.

Birçok tümör markeri kulanılsa da CEA ile kolorektal kanser ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte CEA dahil tüm tümör belirteçler kolorektal kanser tanısını göstermede düşük etkinliğe sahiptir (141-143). Bir meta-analiz çalışmada kolorektal kanser tanısı için CEA 'nın duyarlılığı %46, CA 19-9 'un duyarlılığı %30 'dur (144). CEA kolorektal kanser dışında sigara ve alkol kullanımında, mide, barsak ve karaciğer ve akciğerin iyi huylu tümörlerin de yükselmesi nedeniyle kanser taramasında kullanışlı olmadığı için tavsiye edilmemektedir (145).

2.10. Kolorektal Kanselerde Prognozu Etkileyen Faktörler:

Kolorektal kanserin prognozunu etkilen birçok faktör vardır.

a) Patoloji:

Kolorektal karsinomların %90'ından daha fazlası adenokarsinom olup, ayrıca lenfoma, karsinoid tümörler ve sarkomlar da bulunmaktadır. Sitokeratin 20 (CK20) ve CDX2 immünohistokimyasal olarak kolorektal adekarsimu ayırma tanısında kullanılırlar (146).

b) Histoloji:

Adenokarsinomlar ; (iyi, orta, kötü diferansiye), müsinöz adenokarsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom (skiröz tip, lenfanjiozis tip), skuamöz diferansiasyon gösteren karsinom (adenoskuamöz, saf skuamöz), saydam hücre komponentli karsinom, bazaloid (kloakogenik) karsinom, koriokarsinomatöz diferansiasyon gösteren adenokarsinom, nöroendokrin diferansiasyon gösteren adenokarsinom, nöroendokrin tümörler (karsinoid tümör, nöroendokrin, küçük hücreli karsinom) şeklinde ayrılır. Hücresel dizilime ve tümör dokusundaki tübül oluşum derecesine göre gradeleme sistemi yapılır ancak evrensel sabit bir kriter oluşturulmamıştır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) tarafından önerilen evrelendirme sistemi: Kolon kanserlerinin differansiasyon derecesi, histopatolojik olarak evresi olarak belirtilir ve prognostik önemi vardır (147,148).

Grade I: İyi diferansiye (Low grade)

Grade II: Orta dercede diferansiye (İntermediate grade)

Grade III: Kötü diferansiye (High grade)

c) Yaş:

Çok genç yaşta ve ileri yaşta görülen kolorektal kanserlerde prognoz kötüdür.

d) Cinsiyet:

Prognoz kadınlarda, erkeklere göre daha iyidir.

e) Barsak Duvarı Tutulum Durumuna Göre:

Mukoza ve submukozayı tutan tümörler daha iyidir. Barsak duvarı tama kat tutan tümörlerde prognoz kötüdür.

f) Lenfovasküler ve Perinöral Tutulum:

Lenfovasküler ve perinöral tutulum gösteren tümörler daha kötü prognozludur (149-152).

g) Evreleme:

Sağkalım, nüks ya da rekürens oluşumu için pek çok faktör tanımlanmış olmasına rağmen, prognostik önem açısından hiçbir hastalığın evresini geçememiştir (153).

2.11. Kolorektal Kanserde Evreleme:

Kolorektal kanserlerde ilk kez patolojik evrelendirmeyi Cuthbert E. Dukes 1932 yılında yapmıştır. Sınıflandırma kanserin direkt yayılımı ve lenfatik tutulum üzerine dayanır. Bu sınıflandırma artık kullanılmaktadır.

1954 yılında Aster Coller tarafından tümör derinliğinin dayanarak Dukes klasifikasyonu modifiye edilmiştir. 1967 Yılında Turnbull, Dukes sistemine uzak metastazla ilgili olan stage D yi eklemiştir.

Kolon kanseri evrelemede, 2017 yılında Amerikan Birleşik Kanseri Komitesi tarafından yayınlanan TNM evreleme sistemi (AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017) kullanılmaktadır.

Tablo 1. Kolorektal Kanserde AJCC 2017 'ye Göre TNM Sınıflandırılması

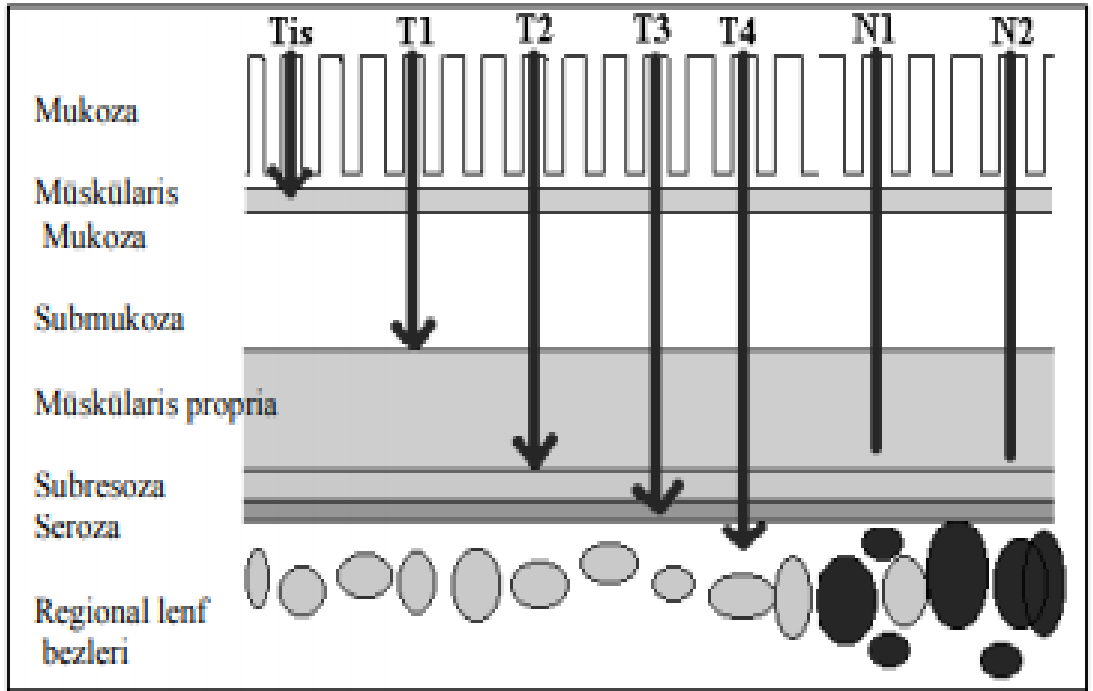
| Primer Tümör (T) | |
|-------------------------|---|
| T Kategorisi | T Kriteri |
| TX | Primer tümör değerlendirilemez |
| T0 | Primer tümör için hiçbir kanıtı yoktur |
| Tis | Karsinoma in situ, intramukozal |
| T1 | Tümör submukozaya invaze etmiş |
| T2 | Tümör muskularis propriayı invaze etmiş |
| T3 | Tümör muskularis propriadan perikolorektal dokuya invaze etmiş |
| T4 | Tümör visseral peritonu invaze etmiş, veya diğer organ veya yapıları invaze etmiş veya yapışmış |
| T4a | Tümör visseral peritonu invaze etmiş |
| T4b | Tümör diğer organ veya yapıları invaze etmiş veya yapışmış |

| Bölgesel Lenf Nodu (N) | |
|-------------------------------|--------------------------------|
| N Kategorisi | N Kriteri |
| NX | Primer tümör değerlendirilemez |

| | |
|------------|---|
| N0 | Bölgesel lenf nodu metastazı yok |
| N1 | 1-3 arası lenf nodu pozitifliği (lenf nodunda $\geq 0,2$ mm boyutta tümör) veya lenf nodları negatif iken tümör depoziti birimi gösterilmesi |
| N1a | 1 bölgesel lenf nodu pozitifliği |
| N1b | 2 veya 3 bölgesel lenf nodu pozitifliği |
| N1c | Lenf nodu pozitifliği olmadan tümör depozitlerinin subserozada, mezenterde, veya peritonsuz perikolik Veya perirektal/ mezorektal dokularda olması |
| N2 | 4 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği |
| N2a | 4-6 lenf nodu pozitifliği |
| N2b | 7 veya daha fazla lenf nodu pozitifliği |

| Uzak Metastaz | |
|----------------------|--|
| M Kategorisi | M Kriteri |
| M0 | Görüntüleme ile uzak metastaz, uzak bölgelerde veya organlarda tümör kanıtı yok. |
| M1 | Bir veya daha fazla uzak bölge, organda metastaz veya peritoneal metastaz saptanması |
| M1a | Peritoneal metastaz olmaksızın bir veya daha fazla uzak bölge, organda metastaz |
| M1b | Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla uzak bölge, organda metastaz |
| M1c | Peritoneal metastaz olması |

Şekil 2. Kolon Kanserinde TNM Sınıflandırılması Şematik Görünüm



Tablo 2. Prognostik Evreleme:

| | | | |
|------------------|----------------|----------------|-----|
| Evre 0 | Tis | N0 | M0 |
| Evre I | T1-2 | N0 | M0 |
| Evre IIA | T3 | N0 | M0 |
| Evre IIB | T4a | N0 | M0 |
| Evre IIC | T4b | N0 | M0 |
| Evre IIIA | T1-2 | N1/N1c | M0 |
| | T1 | N2a | M0 |
| Evre IIIB | T3-4a | N1/N1c | M0 |
| | T2-3 | N2a | M0 |
| | T1-T2 | N2b | M0 |
| Evre IIIC | T4a | N2a | M0 |
| | T3-T4a | N2b | M0 |
| | T4b | N1-n2 | M0 |
| EVRE IVA | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1a |
| EVRE IVB | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1b |
| EVRE IVC | Herhangi bir T | Herhangi bir N | M1c |

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Amacı

Kolorektal kanserler en sık görülen kanserler arasında yer almaktadır. Bu kanserler genellikle polip zemininde gelişmektedir. İlerlemiş tedavi seçeneklerine rağmen hala kolorektal kanser önemli bir mortalite sebebidir. Bu nedenle kolorektal kanser etyolojisinde yer alan nedenle sıklıkla araştırma konusu olmuştur. D Vitamin replasman tedavisinin kolorektal kanser tanısı olan hastalarda etkisi net değildir. Bu çalışmada, kolorektal kanser tanılı hastalarda tanı anında Dvitamin düzeyinin genel sağkalıma etkisinin ve takipte D vitamini replasman alan ve almayan gruplar arasında sağkalım farkı olup olmadığının retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Böylelikle D vitamin replasmanı ile kolorektal kanser prognozuna etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

3.2. Araştırma Projesi

Bu araştırma projesi Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Etik Kurulu tarafından bilimsel ve etik açıdan uygun görülüp 08.01.2018 tarihinde onaylanmıştır. Çalışmanın proje numarası KA18/06 olarak belirlenmiştir.

3.3. Araştırmanın Kapsamı

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'na 01.01.2006-08.03.2018 tarihleri arasında başvurmış ve kolorektal tanısı alan 869 hastaya ait anamnezler retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların yaşı, cinsiyeti, sigara öyküsü, vücut kitle indekleri, tanı tarihi, tanı mevsimi, tanıda tümörün yerleşim yeri, tanıda

metastaz durumu, metastaz varsa yeri, operasyon durumu, TNM evresi, stage, tümörün histopatolojisi, histolojik grade'i, tümörün perinöral invazyon durumu, tümörün vasküler invazyon durumu, tümörün mikrosatelit instabilite durumu, hastanın neoadjuvan tedavi durumu, adjuvan tedavi durumu, adjuvan tedavi almışsa hangi kemoterapi ajanı kullandığı, adjuvan/ neoadjuvan radyoterapi alma durumu, hastalığın progresyon durumu, hastaliksız sağ kalım durumu, tanıda D vitamin düzeyi, D vitamin replasman durumu, son kontrol tarihi, tanı öncesinde kolonoskopi yaptırma durumu değerlendirilmiştir.

3.4. Araştırmaya Kabul Kriterleri

Çalışmaya 18 yaş ve üstü kolorektal tanısı alıp D vitamin düzeyine bakılan 100 hasta dahil edilmiştir.

3.5. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

Yaşı 18'den küçük olan hastalar ile D vitamin düzeyine bakılmayan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.6. Araştırmanın Tipi

Bu araştırma retrospektif tipte bir araştırmadır.

3.7. Araştırma Verisinin Toplanması

Veriler "nucleus sistemi"nden elde edilmiştir.

3.8. İstatistiksel İncelemeler

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklenmiş ve değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (min-maks), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulanmıştır. Sağkalım analizi yapılırken Kaplan Meier eğrileri elde edilmiş log rank testi ile istatistiksel karşılaştırması yapılmıştır. Güç aralığı olarak %95 kabul edilmiş, çalışmada

istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir. Bağımsız değişkenlerin analizinde cox regresyon modeli kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'na 01.01.2006-08.03.2018 tarihleri arasında başvurmuş ve kolorektal tanısı alan 869 hastaya ait anamnezler retrospektif olarak taranmıştır. Tanı zamanında D vitamini düzeyine bakılan sadece 100 hasta olduğundan çalışmaya hasta dahil edilmiştir. Hastaların median takip süresi 31,7 aydır (3,98-203,9). Hastaların ortalama yaşı 69'dur (26-96).

Tablo 3: Hastaların Cinsiyeti

| Cinsiyet | Sayı | Yüzde |
|--------------------|-------------|--------------|
| Erkek | 47 | %47 |
| Kadın | 53 | %53 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Bakılan 100 (n=47) hastanın %47'si erkek olup, %53'ü (n=53) kadındır.

Tablo 4: Hastaların Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)

| Vücut Kitle İndeksi (kg/m²) | Sayı | Yüzde |
|---|-------------|--------------|
| 16-18,5 | 1 | %1 |
| 18,5-25 | 36 | %36 |
| 25-30 | 42 | %42 |
| 30-35 | 19 | %19 |
| 35-40 | 2 | %2 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Hastaların vücut kitle indeksine bakıldığında en sık %42 (n=42) olarak 18,5-25 kg/m² görülmüştür

Tablo 5: Hastaların Sigara İçme Durumu

| Sigara Durumu | Sayı | Yüzde |
|----------------------|-------------|--------------|
| Hiç İçmemiş | 58 | %58 |
| Bırakmış | 30 | %30 |
| Aktif İçici | 12 | %12 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Hastaların % 58'si (n=58) hiç sigara içmemişken, %30'su (n=30) daha önce sigara içmiş fakat şuanda içmezken, %12'si (n=12) hala sigara içmektedir.

Tablo 6: Hastaların Tanı Mevsimi

| Tanı Mevsimi | Sayı | Yüzde |
|---------------------|-------------|--------------|
| İlkbahar | 32 | %32 |
| Yaz | 22 | %22 |
| Sonbahar | 18 | %18 |
| Kış | 28 | %28 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Hastaların % 32'si (n=32) ilkbahar mevsiminde , %28'si (n=28) kış mevsiminde, %22'si (n=22) yaz mevsiminde, %18 'si (n=18) kış mevsiminde tanı almış.

Tablo 7: Tümörün Yerleşim Yeri

| Tümörün Yerleşim Yeri | Sayı | Yüzde |
|------------------------------|-------------|--------------|
| Sağ Kolon | 34 | %34 |
| Sol Kolon | 46 | %46 |
| Rektum | 20 | %20 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Tanı anında tümörlerin %46'sı (n=46) sol kolon yerleşimli iken, %34'ü (n=34) sağ kolon yerleşimli, %20'si ise (n=20) rektumda yerleşimlidir

Tablo 8: Tümörün Vasküler İnvazyonu

| Tümörün Vasküler İnvazyon Durumu | Sayı | Yüzde |
|---|-------------|--------------|
| Yok | 67 | %67 |
| Var | 33 | %33 |
| Toplam | 100 | %100 |

Tümörlerin %67'sinde (n=67) vasküler invazyon izlenmezken, %33'sünde (n=33) vasküler invazyon izlenmiştir.

Tablo 9: Neoadjuvan Tedavi Alma Durumu

| Neoadjuvan Tedavi | Sayı | Yüzde |
|--------------------------|-------------|--------------|
| Almamış | 85 | %85 |
| Almış | 15 | %15 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Hastaların %85'i (n=85) neoadjuvan tedavi almamışken, %15'i (n=15) neoadjuvan tedavi almıştır.

Tablo 10: Adjuvan Tedavi Alma Durumu

| Adjuvan Tedavi | Sayı | Yüzde |
|-----------------------|-------------|--------------|
| Almamış | 32 | %32 |
| Almış | 68 | %68 |
| Toplam Kişi | 100 | %100 |

Hastaların %68'i (n=68) adjuvan tedavi almışken, %32'si (n=32) adjuvan tedavi almamıştır.

Tablo 11: Adjuvan Tedavi Türü

| Adjuvan Türü | Sayı | Yüzde |
|---------------------|-------------|--------------|
| Almamış | 32 | %32 |
| FOLFOX | 24 | %24 |
| KAPESİTABİN | 26 | %26 |
| FUFA | 10 | %10 |
| KAPEOX | 8 | %8 |
| Toplam | 100 | %100 |

Adjuvan tedavi alan hastaların %26'sı (n=26) kapesitabin, %24'ü (n=24) FOLFOX, %10'nu FUFA, %8'si (n=8) kapesitabin ve oksaloplatin almıştır.

Tablo 12: Mikrosatelit İnstabilitesi:

| Tümörün Mikrosatelit Durumu | Sayı | Yüzde |
|------------------------------------|-------------|--------------|
| Bakılmamış | 58 | %58 |
| Low-Stabil | 31 | %31 |
| High-İnstabil | 11 | %11 |
| Toplam | 100 | %100 |

Çıkarılan tümörlerde %58 'de (n=58) mikrosatelit instabilitesine bakılmamış. %31'i (n=31) mikrosatalit stabil, %11'i (n=11) mikrosatellit instabil tümör olarak bulunmuştur.

Tablo 13: Metastazektomi

| Metastazektomi Durumu | Sayı | Yüzde |
|------------------------------|-------------|--------------|
| Yok | 90 | %90 |
| Var | 10 | %10 |
| Toplam | 100 | %100 |

Hastaların %10'nunda (n=10) metastazektomi yapılırken, %90'nunda (n=90) metastazektomi yapılmamıştır.

Tablo 14: D Vitamin Grupları

| D Vitamin Grubu | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------|-------------|--------------|
| Düşük (<20 ng/ml) | 53 | %53 |
| Normal (≥20 ng/ml) | 47 | %47 |
| Toplam | 100 | %100 |

Hastaların %53’de (n=53) D vitamin seviyesi (<20 ng/ml) olması nedeniyle düşük kabul edilmiştir. Hastaların %47’inde (n=47) D vitamin seviyesi (≥20 ng/ml) olması nedeniyle normal kabul edilmiştir.

Tablo 15: D Vitamin Replasman Durumu:

| D Vitamin Replasman Durumu | Sayı | Yüzde |
|-----------------------------------|-------------|--------------|
| Var | 65 | %65 |
| Yok | 35 | %35 |
| Toplam | 100 | %100 |

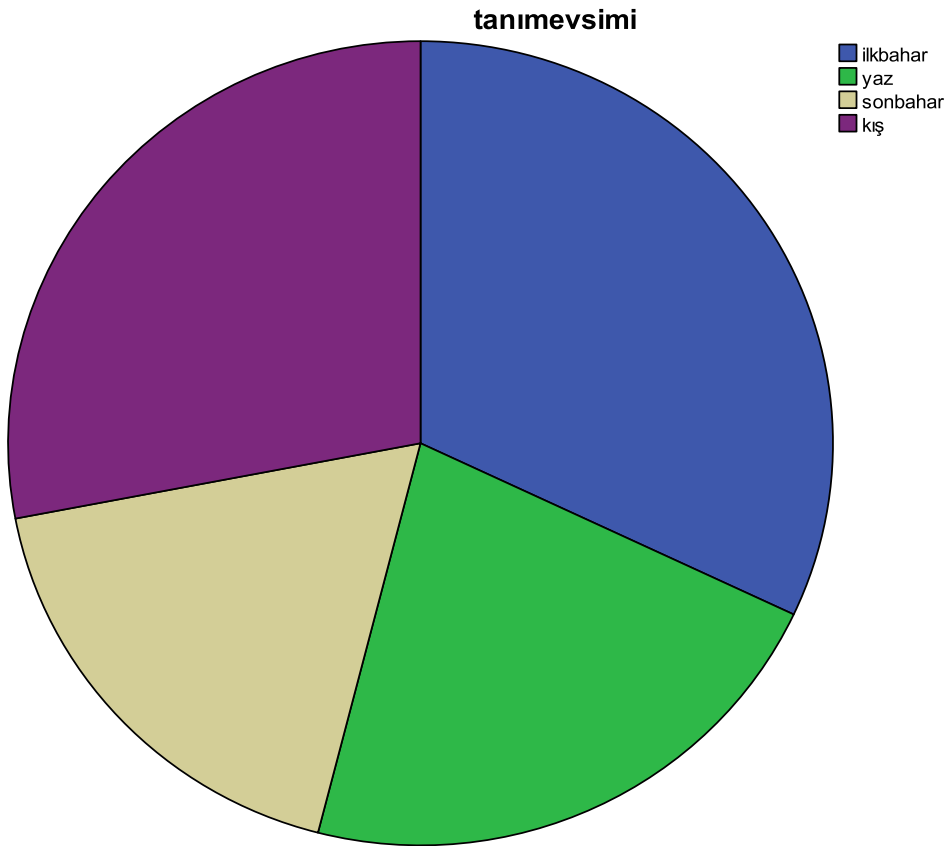
Hastaların %65’inde (n=65) D vitamin replasmanı yapılmış olup, %35’inde (n=35) D vitamin replasmanı yapılmamıştır.

Tablo 16: Hastaların Son Durumu

| Hastaların Son Durumu | Sayı | Yüzde |
|-----------------------|------------|-------------|
| Sağ | 89 | %89 |
| Ölmüş | 11 | %11 |
| Toplam | 100 | %100 |

Hastaların %89'u (n=89) takip sonunda hayatta kalmış olup, %11'i (n=11) takip sırasında kaybedilmiştir.

Şekil 3: Tanı Mevsimi



Hastaların % 32'si (n=32) ilkbahar mevsiminde , %28'si (n=28) kış mevsiminde, %22'si (n=22) yaz mevsiminde, %18 'si (n=18) kış mevsiminde tanı almış.

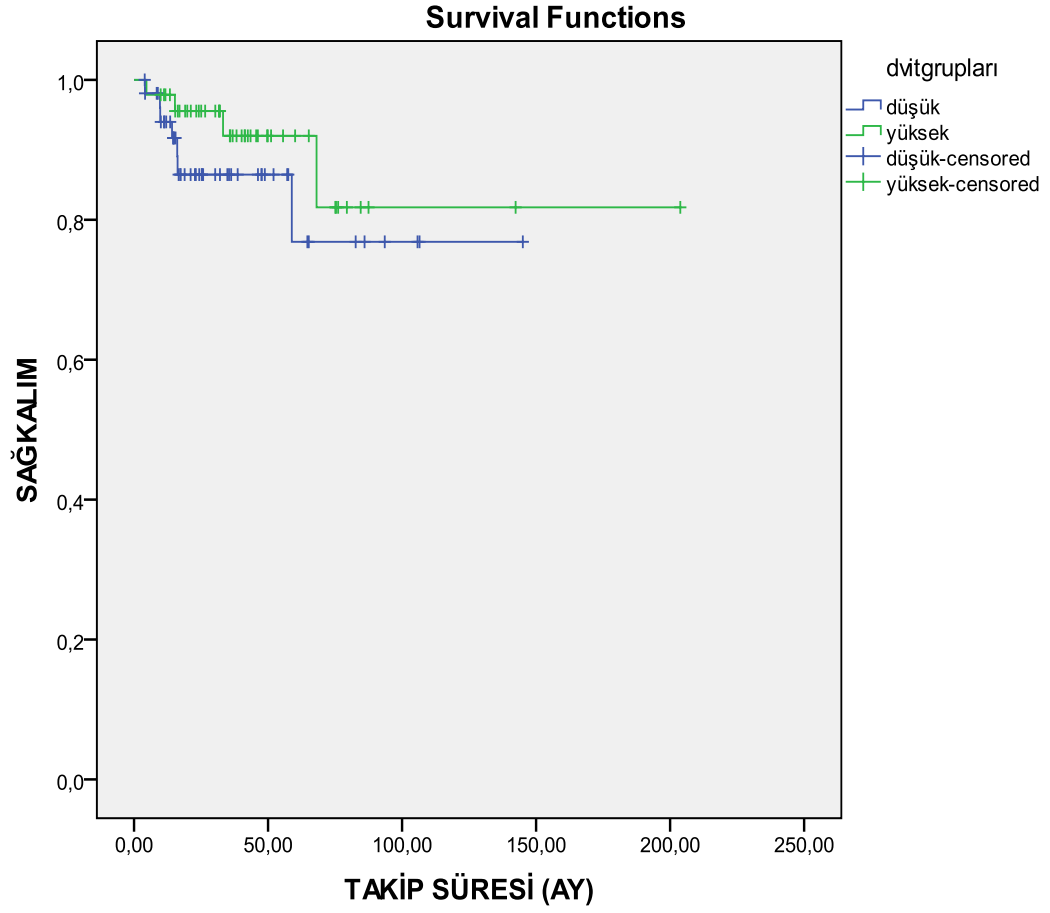
Tablo 17-18: D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım

| D Vitamini Grupları | Ortalama Sağ Kalım Süresi (Ay) |
|---------------------|--------------------------------|
| Düşük | 118,776 |
| Normal | 175,261 |
| Toplam | 169,130 |

| Vitamin D Grupları | Mean | | | |
|--------------------|----------|------------|-------------------------|-------------|
| | Estimate | Std. Error | 95% Confidence Interval | |
| | | | Lower Bound | Upper Bound |
| Düşük | 118,776 | 10,092 | 98,995 | 138,557 |
| Yüksek | 175,261 | 15,120 | 145,625 | 204,897 |
| Toplam | 169,130 | 11,226 | 147,127 | 191,133 |

Tablo 19: Tablo 14 ve Tablo 18'in İstatistiksel Karşılaştırılması

| | Chi-Square | df | Sig. |
|-----------------------|------------|----|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 1,170 | 1 | 0,279 |



Tablo 20: D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım Süresi Kaplan-Meier

D Vitamin seviyesi normal olan grupta (≥ 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 175,3 (145,6-.204,9) aydır. Takip sırasında D vitamini normal olan grupta 4 hasta ölmüştür.

D Vitamin seviyesi düşük olan grupta (< 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 118,8 (98,9-139,6) aydır. Takip sırasında D vitamini düşük olan grupta 7 hasta ölmüştür.

D Vitamin seviyesi normal olan grupta sağ kalım süresi daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak $p=0,279$ olduğu için ($p<0,05$) anlamlı değildir.

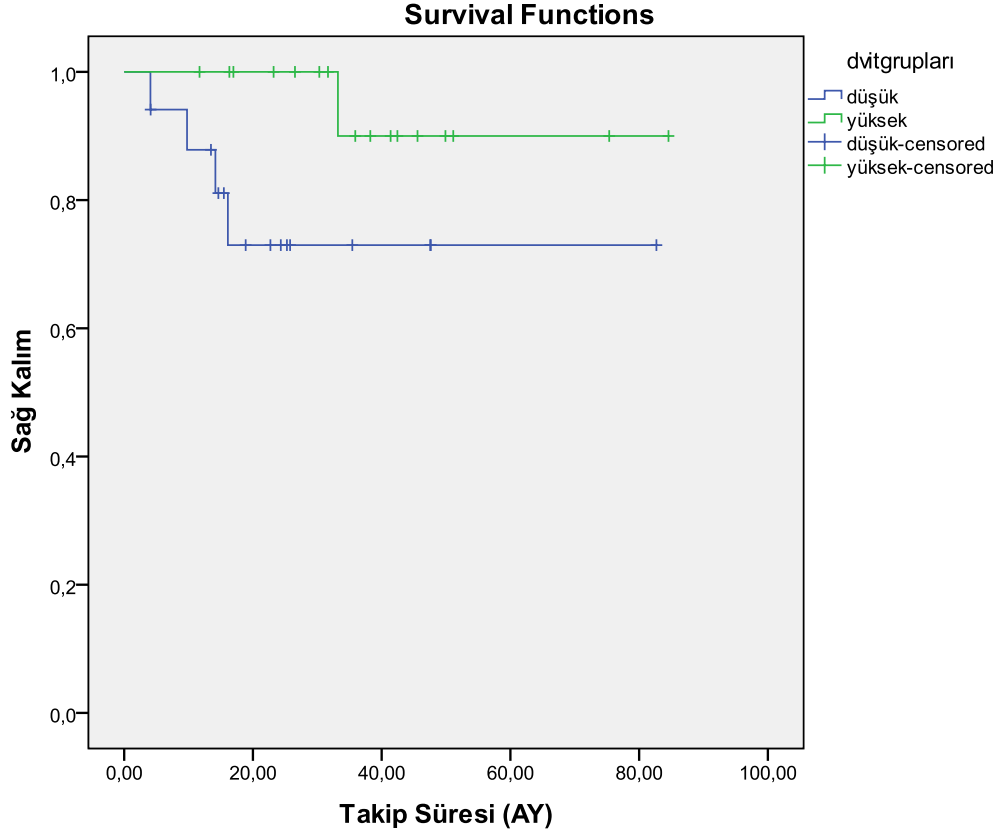
Tablo 21: Sağ Kolon Tümörü Olan Hastalarda D Vitamin Düzeyi

| D Vitamini Grupları | Sayı | Ölen Hasta Sayısı |
|----------------------------|-------------|--------------------------|
| Düşük | 17 | 4 |
| Normal | 17 | 1 |
| Toplam | 34 | 5 |

Sağ kolon tümörü olan 34 hastanın %50'sinde (n=17) D vitamin seviyesi (≥ 20 ng/ml) olup normal gruptaydı. Takip sırasında D vitamin seviyesi normal olan grupta 1 hasta ölmüştür.

Sağ kolon tümörü olan 34 hastanın %50'sinde (n=17) D vitamin seviyesi (<20 ng/ml) olup düşük gruptaydı. Takip sırasında D vitamin seviyesi düşük olan grupta 4 hasta ölmüştür.

Tablo 22: Sağ Kolon Tümörü Olup D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier



Tablo 23: Tablo 21 ve Tablo 22 ‘nin İstatistiksel Karşılaştırılması

| | Chi-Square | df | Sig. |
|-----------------------|------------|----|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 3,082 | 1 | 0,079 |

Sağ kolon tümörü olup D vitamin seviyesi normal olan grupta (≥ 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 79,4 (69,9-89,0) aydır. D Vitamin düzeyi düşük olan grupta (<20 ng/ml) ise ortalama sağ kalım süresi 63,5 (47,2-79,8) aydır. Sağ kolon tümörü olup D vitamin seviyesi yüksek olanlarda ortalama sağ kalım süresi daha fazla olmasına rağmen $p=0,079$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

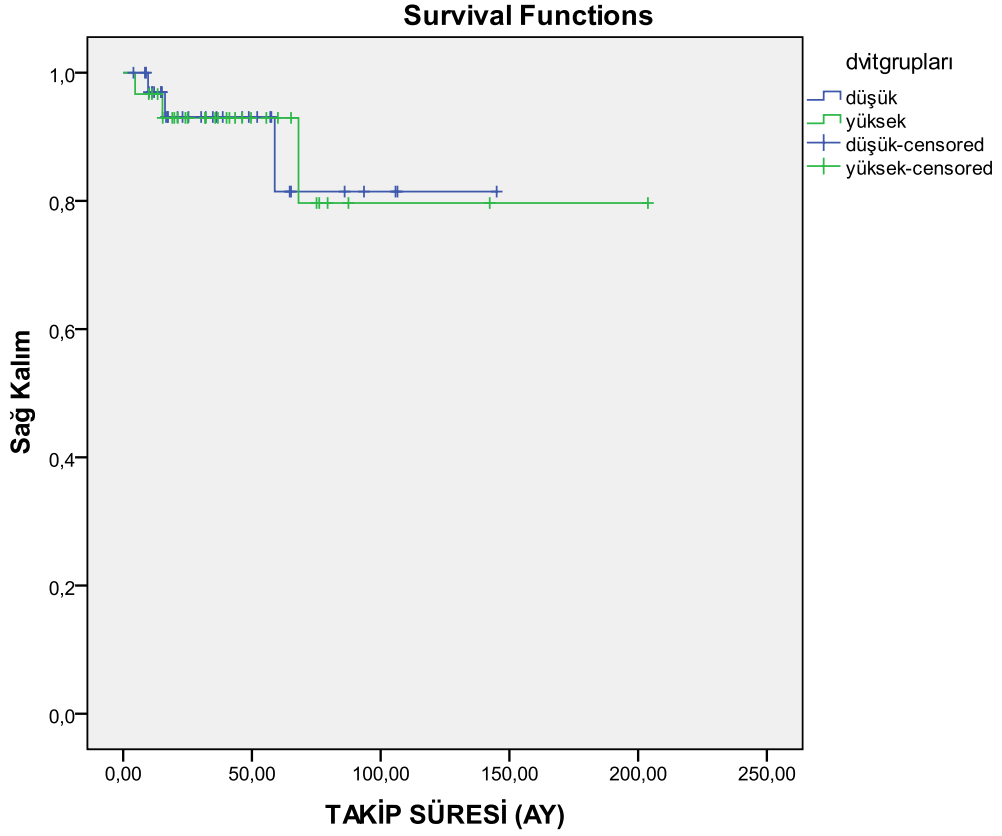
Tablo 24: Sol Kolon Tümörü Olan Hastalarda D Vitamin Düzeyi

| D Vitamini Grupları | Sayı | Ölen Hasta Sayısı |
|----------------------------|-------------|--------------------------|
| Düşük | 36 | 3 |
| Normal | 30 | 3 |
| Toplam | 66 | 6 |

Sol kolon tümörü olan 66 hastanın %45,5'sinde (n=30) D vitamin seviyesi (≥ 20 ng/ml) olup normal gruptaydı. Takip sırasında D vitamin seviyesi normal olan grupta 3 hasta ölmüştür.

Sol kolon tümörü olan 66 hastanın %54,5'sinde (n=33) D vitamin seviyesi (<20 ng/ml) olup düşük gruptaydı. Takip sırasında D vitamin seviyesi düşük olan grupta 3 hasta ölmüştür.

Tablo 25: Sol Kolon Tümörü Olup D Vitamin Seviyesine Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier



Tablo 26: Tablo 24 ve Tablo 25 'nin İstatistiksel Karşılaştırılması

| | Chi-Square | df | Sig. |
|-----------------------|------------|----|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 0,001 | 1 | 0,973 |

Sol kolon tümörü olup D vitamin seviyesi normal olan grupta (≥ 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 172,1 (135,6-208,7) aydır. D vitamin düzeyi düşük olan grupta (<20 ng/ml) ise ortalama sağ kalım süresi 125,9 (104,4-147,5) aydır. Sol kolon tümörü olup D vitamin seviyesi normal olanlarda ortalama sağ kalım süresi

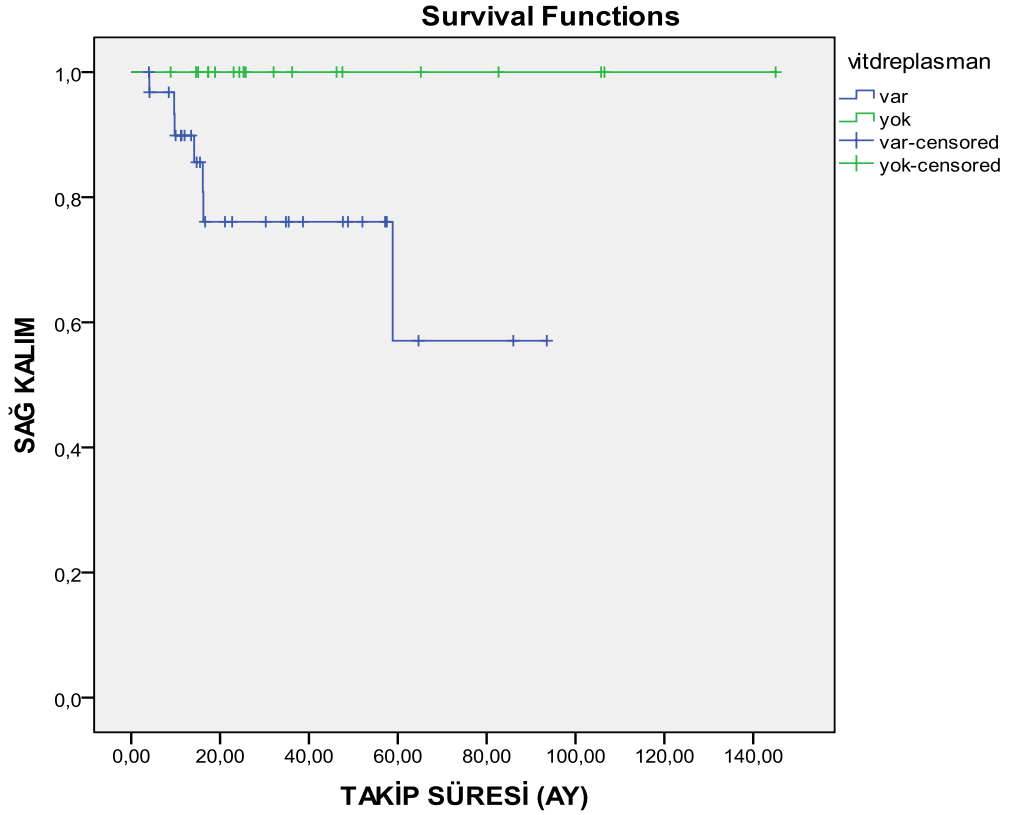
daha fazla olmasına rağmen $p=0,973$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 27: D Vitamin Seviyesi Düşük Olan Grupta Replasman Durumu

| D Vitamin Replasman Durumu | Sayı | Ölen Hasta Sayısı |
|-----------------------------------|-------------|--------------------------|
| Var | 32 | 7 |
| Yok | 21 | 0 |
| Toplam | 53 | 7 |

D Vitamin seviyesi düşük olan toplam 53 hastadan, 32'sine (% 78,1) replasman yapılmış, 21'ine (%21,9) replasman yapılmamıştır.

Tablo 28: D Vitamin seviyesi Düşük Olan Grupta Replasman Durumuna Göre Ortalama Sağ Kalım Kaplan-Meier



Tablo 29: Tablo 27 ve Tablo 28 ‘nin İstatistiksel Karşılaştırılması

| | Chi-Square | df | Sig. |
|-----------------------|------------|----|-------|
| Log Rank (Mantel-Cox) | 6,219 | 1 | 0,013 |

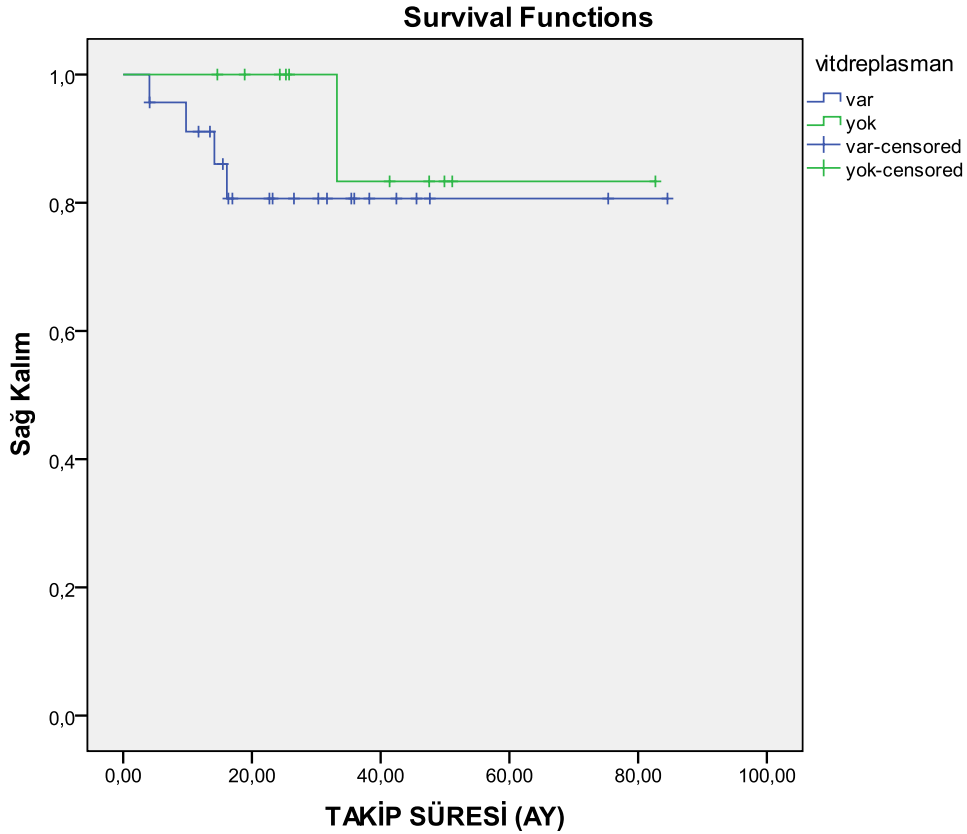
D vitamin seviyesi düşük olan ve replasman yapılan 32 hastadan 7’si takip sırasında ölmüştür. D Vitamin seviyesi düşük olan ve replasman yapılmayan 21 hastanın tamamı yaşamıştır. D Vitamin seviyesi düşük olan grupta replasman yapılmayan grupta ortalama sağ kalım daha fazla görülmüş olup $p=0,013$ olması ($p<0,05$) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 30: D Vitamini Düşük Olan Hastalarda Replasmanın Ortalama Sağ Kalım Üzerine Etkisinin Diğer Değişkenlere Bağımlılığı Cox Regression Analizi

| | Sig. |
|------------|------|
| Yaş | ,789 |
| Evre | ,728 |
| Cinsiyet | ,586 |
| Progresyon | ,927 |

D Vitamin düşük olan ve replasman almayan ile alan grup arasında yaş, evre, cinsiyet ve progresyon durumuna göre anlamlı fark bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla $p=0,789$, $p=0,728$, $p=0,586$ ve $p=0,927$ 'dur.

Tablo 31: D Vitamin Düzeyi Düşük Olan Sol Kolon Tümörlerinde Replasman Durumuna Göre Sağ Kalım Kaplan-Meier



Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olan 34 hastadan 23 hastaya (%67) D vitamin replasmanı yapılmış olup, takip sırasında 4 hasta ölmüştür. Sol

kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olan 34 hastadan 11 hastaya (%33) D vitamin replasmanı yapılmamış olup, takip sırasında 1 hasta ölmüştür. Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olup da replasman yapılan hastaların ortalama sağ kalım süresi 70,4 (57,8-82,9) aydır. Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olup da replasman yapılmayan hastaların ortalama sağ kalım süresi 74,4 (58,9-89,2) aydır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,425$)

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'na 01.01.2006 -08.03.2018 tarihleri arasında başvurmuş ve kolorektal tanısı alan 869 hastaya ait anamnezler retrospektif olarak taranmıştır. D vitamin düzeyi tanı sırasında bakılan 100 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalar D vitamin düzeylerine göre normal ve düşük olarak ayırt edilmiştir. Bakılan D vitamin düzeyi ≥ 20 ng/ml olan hastalar normal olarak kabul edilmiş olup, D vitamin düzeyi < 20 ng/ml olanlar düşük olarak kabul edilmiştir. Fakat D vitamin yetmezlik için kabul edilen düzey <20 ng/ml olsa da D vitamin yetmezliği için düzey tartışmalıdır (154-156). Çünkü D vitaminin intestinal kalsiyum absorpsiyonu için optimal düzeyi 34 ng/ml iken nöromuskuler optimal etkisinin oluşması için gerekli düzey 38 ng/ml'dir (157-158). Dolayısıyla D vitamin seviyesi 30 ng/ml üzeri tutulması tavsiye edilen çalışmalar vardır (159). Düşük D vitamin düzeylerinin kalsiyum metabolizması bozulmasına sonuç olarak sekonder hiperparatiroidizme neden olarak hem kemik döngüsü artmasına hem de progresif kemik yıkımına sebep olacağından ideal D vitamin seviyesinin 40 ng/ml olması gerektiğiyle ilgili görüşler de mevcuttur (160-161).

D Vitamin yüksekliğin kolorektal adenom riski azaldığı gösteren çalışmalar mevcuttur (162,163).

Yapılan bazı kohort çalışmalarında düşük D vitamin düzeyinin kanser riskini azatlığı gösterilememiş olsa da bu konuda istisna olan tek kanser kolorektaldir (3).

Bizim bu çalışmada tanıda D vitamin seviyesi normal (≥ 20 ng/ml) hastalarla, tanıda D vitamin seviyesi düşük hastalar arasında ortalama sağ kalım süre (OS) açısından karşılaştırıldı. D vitamin seviyesi normal olan grupta (≥ 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 175,3 aydır. Takip sırasında D vitamini normal olan grupta 4 hasta ölmüştür. D Vitamin seviyesi düşük olan grupta (<20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 118,8 aydır. Takip sırasında D vitamin düşük olan grupta 7 hasta ölmüştür. D vitamin seviyesi normal olan grupta sağ kalım süresi daha fazla olmasına rağmen istatistiksel olarak $p=0,279$ olduğu için anlamlı değildir. Bu olası seçilen hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Bu konuda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. 5 çalışmanın ve 2330 kolorektal kanser tanısı alan hastanın

dahil olduğu bir meta-analizde D vitamin seviyesi yüksek olan grupta, D vitamin seviyesi düşük olan gruba göre ortalama sağ kalım süresi daha fazla ve hastalığa bağlı mortalite daha düşük bulunmuştur (164). Başka bir meta-analiz çalışması da D vitamin düzeyi ile mortalite arasındaki ilişkinin lineer ilişki olduğunu gösterilmiştir (165).

Tanıda D vitamin seviyesi düşük olan grupta replasman yapılan ile replasman yapılmayanlar arasında ortalama sağ kalım arasındaki farka bakıldı. D vitamin seviyesi düşük olan ve replasman yapılan 32 hastadan 7'si takip sırasında ölmüştür. D vitamin seviyesi düşük olan ve replasman yapılmayan 21 hastanın tamamı yaşamıştır. D Vitamin seviyesi düşük olan grupta replasman yapılmayan grupta ortalama sağ kalım daha fazla görölmüş olup $p=0,013$ olması ($p<0,05$) nedeniyle istatistiksel olarak anlamlıydı. D vitamini düşük olan ve replasman almayan ile alan grup arasında yaş, evre, cinsiyet ve progresyon durumuna göre anlamlı fark bulunamamıştır. P değerleri sırasıyla $p=0,789$, $p=0,728$, $p=0,586$ ve $p=0,927$ 'dur. Bizim çalışmamızdaki diğer amaç olan replasman yapılan hastalarda ortalama sağ kalımın daha fazla olmasının öngörülmesine rağmen tersi çıkmasının az sayıda hasta ile çalışmanın yapılmasına ve D vitamin replasman tedavisinin sistemden reçete taranarak ve hastalara telefonla ulaşılarak sorulmasında unutma faktörünü göz önünde tutularak değerlendirildiğinde böyle tersi bir sonuç ortaya çıkabileceği düşünölmektedir.

D Vitamin replasman tedavisinin kolorektal kanser tanılı hastalarda etkisi konusunda veriler net değerildir. 2010 yılında yayınlan bir raporda, D vitaminin kemik sağlığı konusunda etkisi vurgulanırken, kanser üzerine ve diğer hastalıklar üzerine etkisi tartışmalı kabul edilmiştir (166). D Vitamin replasmanının kolorektal kanserde klinik sonlanımlar üzerine etkisini araştıran prospektif veriler bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamızda sağ kolon tümörü olan 34 hastanın %50'sinde ($n=17$) D vitamin seviyesi (≥ 20 ng/ml) olup normal gruptaydı. Takip sırasında D vitamin D seviyesi yüksek olan grupta 1 hasta ölmüştür.

Sağ kolon tümörü olan 34 hastanın %50'sinde ($n=17$) D vitamin seviyesi (<20 ng/ml) olup düşük gruptaydı. Takip sırasında D vitamin seviyesi düşük olan grupta 4 hasta ölmüştür.

Sağ kolon tümörü olup D vitamin seviyesi normal olan grupta (≥ 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi, D vitamin düzeyi düşük olan gruba göre daha fazla olmasına rağmen $p=0,079$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sol kolon tümörü olup D vitamin seviyesi normal olan grupta (≥ 20 ng/ml) ortalama sağ kalım süresi 172,1 (135,6-208,7) aydır. D vitamin düzeyi düşük olan grupta (<20 ng/ml) ise ortalama sağ kalım süresi 125,9 (104,4-147,5) aydır. Sol kolon tümörü olup D vitamin seviyesi normal olanlarda ortalama sağ kalım süresi daha fazla olmasına rağmen $p=0,973$ olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olan 34 hastadan 23 hastaya (%67) D vitamin replasmanı yapılmış olup, takip sırasında 4 hasta ölmüştür. Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olan 34 hastadan 11 hastaya (%33) D vitamini replasmanı yapılmamış olup, takip sırasında 1 hasta ölmüştür. Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olup da replasman yapılan hastaların ortalama sağ kalım süresi 70,4 (57,8-82,9) aydır. Sol kolon tümörü olup D vitamin düzeyi düşük olup da replasman yapılmayan hastaların ortalama sağ kalım süresi 74,4 (58,9-89,2) aydır.

Bu konuda sağ ve sol kolon kanserli hastalardan elde edilen hücre serilerinde yapılan bir çalışmada D vitaminin aktif metaboliti olan kalsitriol replasmanı ile sağ ve sol kolon kanserindeki proteomik ve metabolomik değişiklikler incelenmiştir. Sonuçta mevcut tedavinin sol kolon kanser hücre serisinde daha yüksek sayıda proteome ve metabolom değişikliğine yol açtığı ve bu nedenle de sol kolon kanserinde kalsitriol tedavisinin özellikle Myc azalması yoluyla kanser metabolizmasında ve klinik gidişte daha etki olabileceği ortaya konmuştur. Sağ yerleşimli tümör hücre serisinde ise metabolik yollarda kalsitriol yanıtı oldukça düşük tespit edilmiştir (167).

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- Kolorektal kanser dünyada sık görülen bir kanser olması nedeniyle bu kanserin oluşmasının ve ilerlemesinde etkili tüm parametrelere dikkat edilmelidir.
- D vitamini seviyesi kolorektal kanser insidansı azaltmanın yanında , tanıda eksikliğin kolorektal kanserdeki prognozu kötü yönde etkilediği ve ortalama sağ kalım süresine etki edebileceği akılda tutulmalı ve bu hastalarda tanıda D vitamini seviyesine bakılmalıdır.
- Tanıda D vitamini eksikliği tespit edilen kolorektal kanserli hastalarda kolorektal kanser açısından replasman yapılıp yapılmayacağı konusunda ise henüz netlik bulunmamakta ve prospektif geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66:7-30.
2. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer; a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782.
3. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:76-89.
4. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures; an updated meta-analysis for the U.S Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011; 155:827-838.
5. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. *Am J Prev Med* 2007;32:210-216.
6. Lappe JM, Travers-Gustafson D, Davies KM, et al. Vitamin D and calcium supplementation reduces cancer risk: results of a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1586-1591.
7. Ma Y, Zhang P, Wang F, et al. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *J Clin Oncol* 2011;29:3775-3782.
8. Davila RE, Rajan E, Baron TH, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline: colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;63:546-57.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7
10. Jeong YH, Kim KO, Park CS, Kim SB, Lee SH, Jang BI. Risk Factors of Advanced Adenoma in Small and Diminutive Colorectal Polyp. *J Korean Med Sci* 2016; 31: 1426-1430
11. Dünya Sağlık Örgütü İstatistikleri. <http://globocan.iarc.fr/Pages/Map.aspx>
Erişim tarihi:14.06.2018.
12. T.C Sağlık Bakanlığı Kanser İstatistikleri. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/istatistik/2014-RAPOR_uzuuun.pdf Erişim tarihi:27.06.2018.
13. Janne PA, Maayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:1960
14. IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/Report_VitD.pdf (Erişim tarihi: 14.06.2018).
15. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9(1):1-9.
16. Fujita T. Colorectal cancer. *Lancet*. 2010 Jul 31;376(9738):331

17. Lü B, Xu J, Lai M, Zhang H, Chen J. A transcriptome anatomy of human colorectal cancers. *BMC Cancer*. 2006 Feb 23;6:40.
18. Kadric N, Mesic D, Bazardzanovic M. Anatomy of the colon, rectum and anus. *Med Arh*. 2003;57(3 Suppl 1):29-31
19. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). *Principles of Surgery*. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.
20. Junquera L.C., Carneiro J. Çeviri Editörü;Aytekin Y, Solakoğlu S, Temel Histoloji, Nobel Tıp Kitabevleri,2010 s;225-236.
21. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007 s:425-499.
22. Menteş B,İrkörücü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D(Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.31-8.
23. A. L. Maldonado-Contreras, BETH a. McCormick. İntestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell Tissue Res*.2011 Jan: 343(1):5-12.
24. Noory N, Abbaszadeh E. Cecal dilatation and perforation after cesarean section. *Int J Gynecol Obstet* 2003;81:47-8.
25. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893.
26. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global cancer statistic, 1999. *CA Cancer J Clin* 1999;49(1):33-64.
27. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
28. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst* 2017;109
29. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010*, National Cancer Institute.
30. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
31. Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:1688.
32. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, K.D.B., Türkiye'de Kanser Önleme ve Taramaları 2014 Kısa Raporu. *Kanser.gov.tr*, 2014.
33. Surveillance, E., and End Results Program, *SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum Cancer*. National Cancer Institute. 2015.
34. Kuşakçioğlu Ö. *Kolorektal Kanser Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003:1-27.
35. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2009; 59:366.
36. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal Cancer Mortality Rates in Adults Aged 20 to 54 Years in the United States, 1970-2014. *JAMA* 2017; 318:572.

37. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etiyolojisi ve Predispozan Faktörler. *Güncel Gastroenteroloji* 2007;11:19-26
38. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1998;128:900-905.
39. Bonelli L, Martines H, Conio M, et al. Family history of colorectal cancer as a risk factor for benign and malignant tumours of the large bowel. A case-control study. *Int J Cancer* 1988;41:513-517
40. Hemminki K, Eng C. Clinical genetic counselling for familial cancers requires reliable data on familial cancer risks and general action plans. *J Med Genet* 2004;41:801-807.
41. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1253-1256.
42. Quintero E, Carrillo M, Leoz ML, et al. Risk of advanced neoplasia in first-degree relatives with colorectal cancer: a large multicenter cross-sectional study. *PLoS Med* 2016;13:e1002008.
43. Markowitz AN, Winawer SJ. Management of Colorectal Polyps. *Ca—A cancer Journal for Clinicians* 1997 Vol. 47 No. 2, 93-112
44. Colucci P, Yale SH, Rall CJ. Colorectal Polyps. *Clinical Medicine & Research* 2003; Volume 1, Number 3: 261-262.
45. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992; 326:658.
46. Bombi JA: Polyps of the colon in Barcelona, Spain: An autopsy study. *Cancer* 1988;61:1472-1476.
47. Stemmermann GN, Yatani R: Diverticulosis and polyps of the large intestine: A necropsy study of Hawaii Japanese. *Cancer* 1973;31:1260-1270.
48. Alberts SR, Goldberg RM. Gastrointestinal Kanserler. Casciator DA, Territo MC(Editörler), Yalçın B(Çeviri Editörü) *Klinik Onkoloji El Kitabı*. Ankara:Güneş Kitabevi; 2012.s.188-236.
49. Lawrance W, Gerard MD: *Current Surgical Diagnosis and Treatment*, Lange Medical Publications, 11.baskı (2003), sayfa: 705.
50. Zuidema GD, Condon ER: *Surgery Of The Alimentary Tract*; Shackelford's Publication, Philadelphia, 4.baskı (1996), sayfa: 114.
51. Konishi, F. and B.C. Morson, Pathology of colorectal adenomas: a colonoscopic survey. *J Clin Pathol*, 1982. 35(8): p. 830-41
52. Bacon, H.E. and S.W. Eisenberg, Papillary adenoma or villous tumor of the rectum and colon. *Ann Surg*, 1971. 174(6): p. 1002-8.
53. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *The American journal of surgical pathology* 1990;14:524-37.
54. Dubois RN. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D(Editörler), Ünal S, kalyoncu U (Çeviri Editörleri). *Cecil Medicine* . Ankara: Güneş Kitabevi 2011.s.1469-1479.
55. Pariente A, Milan C, Lafon J, Faivre J. Colonoscopic screening in first-degree relatives of patients with 'sporadic' colorectal cancer: a case-control study. *The Association Nationale des Gastroenterologues des Hopitaux and Registre Bourguignon des Cancers Digestifs (INSERM CRI 9505)*. *Gastroenterology* 1998;115:7.

56. Guillem JG, Forde KA, Treat MR, et al. Colonoscopic screening for neoplasms in asymptomatic first-degree relatives of colon cancer patients. A controlled, prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35:523.
57. Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H, et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334:82.
58. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annu Rev Med* 1995; 46:371.
59. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535.
60. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1993; 71:3493.
61. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017; 35:1086.
62. Michell RJ, Ferrington SM, Dunlop MG and H Campbell. Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 2002;156:885-902.
63. Kidambi TD, Goldberg D, Nussbaum R, Blanco A, Umetsu SE, Terdiman JP, Lee JK. *Clin J Gastroenterol.* 2018 May 15;1-4.
64. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5783-5788
65. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
66. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. *N Engl J Med* 1998;338:1481-1487.
67. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(12):939-40.
68. Lagersstedt RK, Liu T, Vandrovcova J, Halvarsson B, Clendenning M, Frebourg T, et al. Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer) diagnostics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(4):291-9.
69. Parry S, Win AK, Parry B, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011; 60:950.
70. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2015; 33:326.
71. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166-175 e168.
72. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013;24:1207-1222.

73. Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:789-799.
74. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115(5):1079-83.
75. Gillen CD, Andrew HA, Prior P, Allan RN. Crohn's Disease and colorectal cancer. *Gut* 1994;35(5):651-5.
76. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323:1228.
77. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
78. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* 2005; 293:172.
79. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Relation of meat, fat, and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323:1664.
80. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res* 2010; 70:2406.
81. MacLennan R, Macrae F, Bain C, et al. Randomized trial of intake of fat, fiber, and beta carotene to prevent colorectal adenomas. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:1760.
82. Bird RP, Yao K, Lasko CM, Good CK. Inability of low-or high-fat diet to modulate late stages of colon carcinogenesis in Sprague-Dawley rats. *Cancer Res*1996;56(13):2896-9.
83. Wallace K, Grau MV, Ahnen D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:2310.
84. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, et al. Risk factors for colorectal cancer in patients with multiple serrated polyps: a cross-sectional case series from genetics clinics. *PLoS One* 2010; 5:e11636.
85. Gong J, Hutter C, Baron J, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:1974-85.
86. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22:1958.
87. Majerus E, Birnbaum E, Picus J. Colorectal Malignancies. In: Govindan R, Arquette M (Eds.). *The Washington Manual of Oncology*. Philadelphia: Lippincott WW; 2002.p.191-202.
88. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2015; 181:832.
89. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375:794.
90. Menteş B, Irkörücu O. Kolon Fizyolojisi. Alemnardoğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). *Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları*. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.31-8.

91. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol* 2011; 106:1911.
92. Deng L, Gui Z, Zhao L, et al. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1576.
93. De Bruijn KM, Arends LR, Hansen BE, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *Br J Surg* 2013; 100:1421.
94. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6:164.
95. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80:51.
96. Dubois RN. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D(Editörler), Ünal S, Kalyoncu U (Çeviri Editörleri). *Cecil Medicine*. Ankara: Güneş Kitabevi 2011.s.1469-1479.
97. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156:757.
98. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, et al. Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:2552.
99. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018; 19:758.
100. Delhougne B, Deneux C, Abs R, et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223.
101. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Intern Med* 2001; 40:987.
102. Bogazzi F, Cosci C, Sardella C, Costa A, Manetti L, Rossi G, et al. Identification of acromegalic patient at risk of developing colonic adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4):1351-6.
103. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* 2001; 121:542.
104. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 1993; 105:130.
105. Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterology* 1995;30(10):1017-20.
106. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, et al. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:2140.
107. Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:1960.
108. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009; 100:611.
109. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, et al. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148:4.

110. Michels KB, Edward Giovannucci, Joshipura KJ, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1740.
111. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361:1491.
112. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer* 2005; 92:1803.
113. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 2010; 303:1077.
114. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1015.
115. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, et al. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:391.
116. Shaikat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:390.
117. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354:684.
118. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord* 2012; 13:31.
119. Rosenberg L, Louik C, Shapiro S. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and reduced risk of large bowel carcinoma. *Cancer* 1998;82:2326.
120. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011; 377:31.
121. Smalley W, Ray WA, Daugherty J, Griffin MR. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and incidence of colorectal cancer: a population based study. *Arch Intern Med* 1999;159(2):161-6.
122. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001.
123. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996; 156:2085.
124. Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:1146.
125. Singh H, Nugent Z, Demers A, et al. Exposure to bisphosphonates and risk of colorectal cancer: a population-based nested case-control study. *Cancer* 2012; 118:1236.
126. Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18:196.

127. Rennert G, Rennert HS, Pinchev M, et al. Use of hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:4542.
128. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:517.
129. Griz LH, Bandeira F & Gabbay MA. Vitamin D and diabetes mellitus: an update 2013. *Arg Bras Endocrinol Metabol*;58(1), 1-8.
130. Cutolo M, Paolino S & Sulli A. (2014). Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*; 1317, 39-46.
131. Bagot M, Charue D, Lescs MC, Pamphile RP, Revuz J 1994 Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol* 130:424–431.
132. Ingraham BA, Bragdon B, Nohe A. 2008 Molecular basis of the potential of vitamin D to prevent cancer. *Current Med Res Opin* 24:139–149.
133. Menteş B, Leventoğlu S. Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri, Kolorektal Özel Sayısı. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgery* 2004;9:36-8.
134. Bozfakıoğlu Y, Müslümanoğlu M. Kolon Hastalıkları. Değerli Ü, Bozfakıoğlu Y (Editörler). *Cerrahi Gastroenteroloji*. 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1997.s.142-68.
135. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer Epidemiol* 2011; 35:442.
136. Kodner I.J. Fry D.R. , Fleshman J.W. Birnbaum E.H. Colon Rektum and Anus, *Diagnosis Schwartz Principles of Surgery* 1994; 2,1262-64.
137. Scrock T.R. Colon and Rektum, *Diagnostic Techniques, Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. 1996; 4, 23-38.
138. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics* 2000; 20:419.
139. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* 2006; 55:1007.
140. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, et al. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 227:319.
141. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol* 1999; 26:556.
142. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313.
143. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in colorectal cancer: a matched case-control study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:1538.
144. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One* 2014; 9:e103910.
145. Dubois RN. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D(Editörler), Ünal S, kalyoncu U (Çeviri Editörleri). *Cecil Medicine* . Ankara: Güneş Kitabevi 2011.s.1469-1479.

146. Werling RW, Yaziji H, Bacchi CE, Gown AM. CDX2, a highly sensitive and specific marker of adenocarcinomas of intestinal origin: an immunohistochemical survey of 476 primary and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:303.
147. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, et al. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993; 36:49.
148. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydın A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004. s.49.
149. Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K, et al. Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. *Cancer* 1996; 78:226.
150. Santos C, López-Doriga A, Navarro M, et al. Clinicopathological risk factors of Stage II colon cancer: results of a prospective study. *Colorectal Dis* 2013; 15:414.
151. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23:2479.
152. Mayo E, Llanos AA, Yi X, et al. Prognostic value of tumour deposit and perineural invasion status in colorectal cancer patients: a SEER- based population study. *Histopathology* 2016;69:230-238.
153. Morales-Gutierrez C, Vegh I, Colina F, Gomez-Camara A, Ignacio Landa J, Ballesteros D, et al. Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tissular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 1999;86(9):1675-81.
154. Heaney P.R. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:1706–1709.
155. Hanley D.A., Davison K.S. Vitamin D insufficiency in North America. *J. Nutr.* 2005;135:332–337.
156. Hollis B.W., Wagner C.L. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;79:717–726.
157. Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.* 2003;22:142–146.
158. Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J., Hu F.B., Zhang Y., Karlson E.W., Dawson-Hughes E.B. Higher 25 hydroxy-vitamin D concentration are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > 60 yrs. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:752–758.
159. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:266–281.
160. Cannell J.J., Hollis B.W., Zasloff M., Heaney R.P. Diagnosis and treatment of vitamin D deficiency. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008;9:107–118.
161. Lips P. Vitamin D deficiency of secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr. Rev.* 2001;22:477–501.
162. Wei MY, Garland CF, Gorham ED, Mohr SB, Giovannucci E. Vitamin D and prevention of colorectal adenom: ameta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Nov;17(11):2958-69.
163. Melissa Y. Wei et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2958-2969

164. Maalmi H, Ordonez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50:1510-1521.
165. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival of colorectal cancer patients: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51:786-788.
166. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HBD, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
167. Schroll MM, Ludwig KR, Bauer KM, Hummon AB. Calcitriol Supplementation Causes Decreases in Tumorigenic Proteins and Different Proteomic and Metabolomic Signatures in Right versus Left-Sided Colon Cancer. *Metabolites*. 2018 Jan 11;8(1). pii: