

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

BAĞIRSAK GEÇİRGENLİK METABOLİTLERİNİN VE PROİNFLAMATUAR
SİTOKİNLERİN ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI KOLON KANSERLERİ İLE
İLİŞKİSİ

DR. HASAN HÜSEYİN YEŞİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA 2025

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BAĞIRSAK GEÇİRGENLİK METABOLİTLERİNİN VE PROİNFLAMATUAR
SİTOKİNLERİN ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI KOLON KANSERLERİ İLE
İLİŞKİSİ**

DR. HASAN HÜSEYİN YEŞİL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: PROF. DR. MEHMET ARTAÇ

KONYA 2025

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, tecrübesini ve zamanını paylaşmakta tereddüt etmeyen tez danışmanı sayın hocam Prof. Dr. Mehmet ARTAÇ 'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm değerli uzmanlarımıza ve asistan arkadaşlarıma,

Varlığıyla bana her zaman güç veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

DR. HASAN HÜSEYİN YEŞİL

ÖZET

Bağırsak Geçirgenlik Metabolitlerinin ve Proinflamatuvar Sitokinlerin Erken ve Geç Başlangıçlı Kolon Kanseri ile İlişkisi

Amaç: Kolorektal kanser (KRK), dünya genelinde en sık görülen üçüncü malignite ve kanser kaynaklı ölümler arasında ikinci sırada yer almaktadır. 50 yaşın altındaki bireylerde KRK görülme sıklığındaki artış, erken tanı ve tedavi için yeni stratejiler geliştirilmesinin önemini vurgulamaktadır. Son çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası, proinflamatuvar sitokinler ve KRK arasındaki ilişkiye dikkat çekmektedir. Zonulin, Trimetilamin-N-oksit (TMAO), IL-17A ve IL-22 gibi belirteçler, hastalığın patogenezi ve prognozunda önemli rol oynamaktadır. Bu belirteçlerin daha iyi anlaşılması, KRK'nin erken teşhisi, tedavisi ve takibi için yeni hedefler belirleme potansiyeline sahiptir. Bu çalışma, erken ve geç başlangıçlı KRK'de Zonulin, TMAO, IL-17A ve IL-22'nin prognostik önemini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışmamızın bulguları, KRK için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve hastalığın prognozunun daha doğru bir şekilde tahmin edilmesine katkıda bulunabilir.

Materyal ve Metot: Çalışmamız, tek merkezli prospektif bir çalışmadır. Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, erken (≤ 50 yaş, $n=18$) ve geç başlangıçlı (>50 yaş, $n=42$) olmak üzere toplam 60 KRK hastası ile 28 sağlıklı kontrol bireyi çalışmaya dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan serum örneklerinde, bağırsak geçirgenlik metabolitlerinden, Zonulin ve TMAO ile proinflamatuvar sitokinlerden, İnterlökin-17A (IL-17A) ve İnterlökin-22 (IL-22) düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Ayrıca, tam kan sayımından elde edilen nötrofil-lenfosit oranı (NLR), platelet-lenfosit oranı (PLR) gibi inflamatuvar indeksler hesaplanmıştır. Verilerin istatistiksel analizi SPSS 25.0 programı ile yapılmış ve $p<0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya kolorektal kanser tanısı bulunan 60 hasta ve sağlıklı 28 birey dahil edildi. Çalışmamızda, KRK'li hasta grubunda, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serum Zonulin ($p=0,007$) ve IL-22 ($p=0,006$) düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. TMAO düzeyleri de hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Cinsiyete göre yapılan analizde, erkek hastalarda IL-22 düzeyleri kadınlara göre anlamlı şekilde yüksek ($p=0,004$), Zonulin düzeyleri ise düşük ($p=0,001$) bulunmuştur. Metastatik hastalığı olan grupta, metastaz

olmayanlara göre IL-17A, IL-22 ve TMAO düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (sırasıyla $p=0,017$; $p=0,034$; $p=0,037$). Ayrıca, ileri evre (Evre 3-4) hastalarda IL-22 düzeylerinin erken evre (Evre 1-2) hastalara göre anlamlı derecede düşük olduğu gözlenmiştir ($p=0,034$). İnflamatuar indekslerde, $PLR \geq 167,94$ grubunda TMAO düzeyi anlamlı yüksek ($p=0,010$), Sistemik inflamasyon yanıt indeksi (SIRI) $\geq 1,33$ grubunda kadın cinsiyet oranı daha düşük ($p=0,035$), metastaz oranı daha yüksek ($p=0,020$) saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamız, KRK hastalarındaki bağırsak bütünlüğündeki bozulmanın sistemik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerle olan ilişkisini ortaya koymuştur. Zonulin, TMAO, IL-22, IL-17A gibi biyobelirteçler, hastalığın hem tanısı hem de prognozunun belirlenmesinde potansiyel belirteçlerdir. Ancak bu moleküllerin hastalığın erken ve geç dönemlerindeki dinamik ve çelişkili rolü, tek başına değil de çoklu belirteç panelleri şeklinde kullanımının daha doğru sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Bulgularımızın daha geniş örneklem ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması, bu alandaki bilgimizi artıracak ve KRK hastaları için bireyselleştirilmiş tedavi ve takip stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Kolorektal Kanser, Zonulin, Trimetilamin-N-oksit (TMAO), IL-22, IL-17A, PLR, SIRI

ABSTRACT

"Association of Intestinal Permeability Metabolites and Proinflammatory Cytokines with Early- and Late-Onset Colorectal Cancer"

Dr. Hasan Huseyin Yesil, Specialty Thesis, 2025, Konya

Aim: Colorectal cancer (CRC) is the third most commonly diagnosed malignancy and the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. The increasing incidence of CRC among individuals under 50 years of age highlights the importance of developing new strategies for early diagnosis and treatment. Recent studies have emphasized the relationship between gut microbiota, proinflammatory cytokines, and CRC. Biomarkers such as zonulin, TMAO, IL-17A, and IL-22 play significant roles in the pathogenesis and prognosis of the disease. A better understanding of these biomarkers holds the potential to identify new targets for the early diagnosis, treatment, and monitoring of CRC.

This study aims to investigate the prognostic significance of zonulin, TMAO, IL-17A, and IL-22 in early- and late-onset CRC. Our findings may contribute to the development of novel therapeutic strategies and improve the accuracy of prognosis predictions for CRC.

Materials and Method: This study is a single-center, prospective study. A total of 60 colorectal cancer (CRC) patients, followed at the Department of Medical Oncology, Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine, were included, comprising early-onset (≤ 50 years, $n=18$) and late-onset (>50 years, $n=42$) cases, along with 28 healthy control individuals. Serum samples collected from participants were analyzed for intestinal permeability metabolites—Zonulin and Trimethylamine N-oxide (TMAO)—and proinflammatory cytokines—Interleukin-17A (IL-17A) and Interleukin-22 (IL-22) using the ELISA method. In addition, inflammatory indices such as neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) were calculated based on complete blood count parameters. Statistical analysis was performed using SPSS version 25.0, and a p-value of <0.05 was considered statistically significant.

Results: A total of 60 patients diagnosed with colorectal cancer (CRC) and 28 healthy individuals were included in the study. In the CRC patient group, serum levels of Zonulin ($p=0.007$) and IL-22 ($p=0.006$) were found to be significantly higher compared to the healthy control group. Although TMAO levels were also elevated in the patient group, this difference

did not reach statistical significance ($p>0.05$). In sex-based analysis, male patients exhibited significantly higher IL-22 levels ($p=0.004$) and lower Zonulin levels ($p=0.001$) compared to female patients. Among patients with metastatic disease, levels of IL-17A, IL-22, and TMAO were significantly lower than in non-metastatic patients ($p=0.017$, $p=0.034$, and $p=0.037$, respectively). Additionally, IL-22 levels were significantly lower in patients with advanced-stage disease (Stage 3–4) compared to those with early-stage disease (Stage 1–2) ($p=0.034$). Regarding inflammatory indices, TMAO levels were significantly higher in the group with $PLR \geq 167.94$ ($p=0.010$), while the group with $SIRI \geq 1.33$ had a lower proportion of female patients ($p=0.035$) and a higher metastasis rate ($p=0.020$).

Conclusions: Our study demonstrated the relationship between impaired intestinal integrity and systemic inflammation as well as proinflammatory cytokines in colorectal cancer (CRC) patients. Biomarkers such as Zonulin, TMAO, IL-22, and IL-17A show potential not only in the diagnosis of the disease but also in determining its prognosis. However, the dynamic and sometimes contradictory roles of these molecules in early and late stages of the disease suggest that their use as part of a multi-marker panel may yield more accurate and meaningful results than when used individually. Validation of our findings through larger, multicenter studies will enhance current knowledge in this field and contribute significantly to the development of personalized treatment and follow-up strategies for CRC patients.

Keywords: Colorectal Cancer (CRC), Zonulin, Trimethylamine-N-oxide (TMAO), IL-22, IL-17A, PLR, SIRI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	IV
ÖZET.....	V
ABSTRACT.....	VII
İÇİNDEKİLER.....	IX
TABLOLAR.....	XI
ŞEKİLLER.....	XII
KISALTMALAR.....	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. EPIDEMIOLOJİ.....	2
2.2. KLİNİK BULGULAR.....	3
2.3. RISK FAKTÖRLERİ VE ETYOLOJİ.....	3
2.3.1. Ailesel kolorektal kanser sendromları.....	4
2.3.2. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH).....	6
2.3.3. Yaş.....	7
2.3.4. Aile öyküsü.....	7
2.3.5. Kırmızı ve işlenmiş et.....	7
2.3.6. Yüksek yağlı diyet.....	7
2.3.7. Alkol.....	8
2.4. KORUYUCU FAKTÖRLER.....	8
2.5. KRK'YE GİDEN MOLEKÜLER YOLLAR / PATOBİYOLOJİ / KARSİNOGENEZ.....	9
2.5.1. Kromozomal instabilite yolağı.....	9
2.5.2. Mikrosatellit instabilite yolağı.....	9
2.5.3. CpG adası metilatör fenotip yolağı.....	9
2.6. TARAMA.....	10
2.7. TANI VE EVRELEME.....	11
2.8. TEDAVİ.....	13
2.8.1. Kolon kanserinde tedavi.....	13
2.9. KOLOREKTAL KANSERDE PROGNOZ VE PROGNOSTİK BELİRTEÇLER.....	17
2.9.1. MMR durumu.....	18
2.9.2. RAS-BRAF Mutasyonu.....	18
2.9.3. PNIN ve LVI.....	18

2.9.4. Diğer prognostik faktörler.....	19
2.10. TAKIP.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
3.1. ÇALIŞMA DIZAYNI VE ÖRNEKLEMİN BELİRLENMESİ	23
3.2. VERİLERİN İSTATİSTİKSEL ANALIZI.....	24
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA.....	40
5.1. ZONULIN VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ.....	41
5.2. TMAO VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ.....	43
5.3. IL-22 VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ.....	45
5.4. IL-17A VE KOLOREKTAL KANSER İLİŞKİSİ.....	47
5.5. İNFLAMATUAR PARAMETRE VE İNDEKSLERİN KOLOREKTAL KANSERLE İLİŞKİSİ.....	49
5.5.1. NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı).....	50
5.5.2. PLR (Trombosit/Lenfosit Oranı).....	50
5.5.3. SII (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi).....	51
5.5.4. SIRI (Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi).....	52
5.5.5. PNI (Prognostik Nutrisyonel İndeks).....	52
5.6. BAĞIRSAK GEÇİRGENLİK METABOLİTLERİ (ZONULIN, TMAO) VE PROİNFLAMATUAR SİTOKİNLERİN (IL-22, IL-17A) YAŞ İLE İLİŞKİSİ.....	53
6. SONUÇ	54
7.KAYNAKLAR	56
7. EKLER: HASTA VE KONTROL GRUBU ONAM FORMU	62

TABLULAR

Tablo 2. 1. Kolorektal kanserlerde T sınıflaması	11
Tablo 2. 2. Kolorektal kanserlerde N sınıflaması.....	12
Tablo 2. 3. Kolorektal kanserlerde M sınıflaması.....	12
Tablo 2. 4. Kolorektal kanserlerde histolojik grade	12
Tablo 2. 5. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi.....	13
Tablo 4. 1. Kontrol ve hasta Gruplarında demografik verilerin dağılımı.....	25
Tablo 4. 2. Kontrol ve hasta gruplarında bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı.....	25
Tablo 4. 3. Kolorektal kanserli hastalarda demografik ve klinik verilerin dağılımı.....	27
Tablo 4. 4. Kolorektal kanserli hastalarda inflamasyon parametrelerinin dağılımı	28
Tablo 4. 5. Hasta grubunda yaşa göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı.....	28
Tablo 4. 6. Hasta grubunda cinsiyete göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı.....	29
Tablo 4. 7. Hasta grubunda sigara kullanımına göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı	29
Tablo 4. 8. Hasta grubunda metastaz durumuna göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı.....	29
Tablo 4. 9. Hasta grubunda kanser evresine göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı	30
Tablo 4. 10. Hasta grubunda tümör lokalizasyonuna göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı.....	30
Tablo 4. 11. Kontrol grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinler ile yaş ve antropometrik ölçümlerin ilişkisi	31
Tablo 4. 12. Kolorektal kanser hasta grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinler ile yaş, antropometrik ölçümler ve sigara kullanım miktarının ilişkisi.....	31
Tablo 4. 13. Kolorektal kanser tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları.....	32
Tablo 4. 14. Hastalarda NLR değerine göre verilerin dağılımı.....	35
Tablo 4. 15. Hastalarda PLR değerine göre verilerin dağılımı.....	35
Tablo 4. 16. Hastalarda SII değerine göre verilerin dağılımı.....	36
Tablo 4. 17. Hastalarda SIRI değerine göre verilerin dağılımı.....	37
Tablo 4. 18. Hastalarda PNI değerine göre verilerin dağılımı.....	38

ŞEKİLLER

Şekil 4. 1. Kontrol ve Hasta Grubunda Bağırsak Geçirgenliği Parametreleri ve İnflamasyon İlişkili Sitokinlerin Dağılımı.....	26
Şekil 4. 2. Kolorektal tanısı için IL-17A ROC eğrisi.....	34
Şekil 4. 3. Kolorektal tanısı için IL-22 ROC eğrisi.....	34
Şekil 4. 4. Kolorektal tanısı için TMAO ROC eğrisi.....	35
Şekil 4. 5. Kolorektal tanısı için Zonulin ROC Eğrisi.....	35

KISALTMALAR

AFAP	: Atenüe FAP
APC	: Adenomatöz polipozis koli
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CIN	: Kromozom kararsızlığı
CRP	: C reaktif protein
EbKRK	: Erken başlangıçlı kolorektal kanser
EGFR	: Epidermal büyüme faktörü reseptörü
FAP	: Ailesel adenomatöz polipozis
FXR	: Farnesoid X reseptörünü
GLOBOCAN	: Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (Küresel Kanser İnsidansı, Mortalite ve Prevalans)
GSK	: Genel sağkalım
HCC	: Hepatosellüler kanser
HNPCC	: Kalıtsal nonpolipozis kolorektal kanser
HR	: Hazard Ratio
HSK	: Hastalısız sağkalım
İBH	: İnflamatuar barsak hastalığı
IL-17A	: İnterlökin-17A
IL-17RA	: IL-17 reseptör A
IL-22	: İnterlökin-22
KT	: Kemoterapi
KRK	: Kolorektal kanser
LVI	: Lenfovasküler invazyon
MMR	: Mismatch Repair
MSI	: Mikrosatellit instabilite
NLR	: Nötrofil-lenfosit oranı
OR	: Odds Oranı
OS	: Genel sağkalım
PFS	: Progresyonsuz sağkalım
PJS	: Peutz-jeghers sendromu
PLR	: Platelet-lenfosit oranı
PNIN	: Perinöral invazyon
PNI	: Prognostik nütrisyonel indeks
SII	: Sistemik immün-inflamasyon indeksi
SIRI	: Sistemik inflamasyon yanıt indeksi
TJ	: Tight junctions

TMA	:	Trimetilamin
TMAO	:	Trimetilamin-N-oksit
ÜK	:	Ülseratif Kolit
VEGF	:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
5-FU	:	5-Fluorourasil

1. GİRİŞ VE AMAÇ

KRK, dünya genelinde en sık görülen üçüncü malignite ve kanser kaynaklı ölümler arasında ikinci sırada yer alan bir neden olarak öne çıkmaktadır. KRK vakalarının büyük çoğunluğu, genellikle batılı yaşam tarzını yansıtan, değiştirilmesi mümkün çevresel risk faktörlerinin etkisiyle spontan olarak ortaya çıkmaktadır. Bu risk faktörleri arasında obezite, fiziksel hareketsizlik, sağlıksız beslenme alışkanlıkları, alkol tüketimi ve sigara kullanımı bulunmaktadır. Bu durum, düşük ve orta gelirli ülkelerde batılılaşmanın etkisiyle Kolon kanseri yükünün giderek arttığına işaret etmektedir. Bunun yanı sıra, 50 yaşından önce görülen kolorektal kanser vakalarında bir artış olduğu dikkat çekmektedir. Erken yaşlarda KRK görülme sıklığındaki bu artış, genellikle taramaların başladığı 50 yaşın altındaki yüksek riskli bireylerin daha iyi tanımlanmasını gerektiren acil bir ihtiyaç doğurmuştur (1).

KRK'lerde en etkili tedavi yöntemi cerrahi rezeksiyon ile tümörün tamamen çıkarılmasıdır. Operasyondan önce hastanın fizik muayenesini, karaciğer fonksiyon testlerini, plazma CEA seviyesi ölçümünü ve göğüs, karın ve pelvis BT taraması yapmak gerekmektedir. Ameliyattan sonra hastalar 5 yıl boyunca düzenli olarak takip edilmeli ve olası nüksler için izlenmelidir. Rektum kanseri hastalarında pelvik radyoterapi, bölgesel nüks riskini azaltmak için önerilir. Ancak, radyoterapi tek başına kolon kanserinin tedavisinde etkili değildir. KRK tedavisinde sistemik tedavi giderek daha etkili hale gelmiştir. 5-FU, tedavinin temelini oluşturmaktadır ve hastaların %15-20'sinde kısmi yanıtlar elde edilmektedir. İrinotekan ve oksaliptatin gibi diğer kemoterapi ilaçları da 5-FU ile kombine edilerek kullanılabilir ve metastatik hastalığı olan hastalarda sağkalımı artırabilir. Monoklonal antikolar da metastatik KRK tedavisinde kullanılabilir (2).

Bağırsak mikrobiyotası ve proinflamatuvar sitokinler, KRK ile ilişkilidir. KRK'li hastalarda, zararlı ya da koruyucu mikroorganizmaların metabolitleri ile proinflamatuvar sitokinlerin belirlenmesi, hastalığın prognozu, tanısı, tedavisi ve takibinde kritik bir rol oynamaktadır.

Zonulin, hücreler arası sıkı bağlantıları (tight junctions, TJ) inhibe ederek bağırsak duvarının geçirgenliğini artırır. Bu durum, otoimmün hastalıklar ve kanserin oluşumunda önemli bir rol oynar. Araştırmalar, malign ve benign kolon tümörü olan hastalarda zonulin seviyelerinin sağlıklı bireylere göre belirgin şekilde yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, kolon kanseri evresi ilerledikçe serum zonulin düzeylerinde paralel bir artış gözlenmiştir.

Zonulin kaynaklı TJ ve immünolojik bozuklukların, kolorektal tümörlerin patogeneğinde etkili olabileceği düşünölmektedir (3).

Bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen bir metabolit olan TMAO, obezite, kardiyovasköler hastalıklar, diyabet ve kanser gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Yüksek TMAO seviyelerinin artan kolon kanseri riskiyle doğrudan bağlantılı olduğu ve kötü hastalıksız sağkalımı öngörmek için güçlü bir belirteç olabileceği bulunmuştur. Ayrıca, TMAO'nun genetik düzeyde kolorektal kanserle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

IL-17, kanserin ilerlemesinde etkili bir proinflamatuvar sitokindir. Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-17'nin, çeşitli kanser türlerinde tümör infiltrasyonu ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Kolorektal kanser hastalarının serum ve tümör dokularında IL-17 seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. Bu artış, IL-17'nin KRK için potansiyel bir tanısai ve prognostik belirteç olabileceğini düşöndürmektedir (5).

IL-22, kolorektal kanserin ilerlemesinde rol oynayan bir diğer önemli faktördür. Th22 hücrelerinin birikimi, KRK'nin progresyonuyla ilişkilendirilmiştir. İnsan kolon kanseri dokularında yapılan analizler, IL-22 mRNA ekspresyonunun normal dokulara kıyasla iki kat daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hem tümör dokusunda hem de kandaki IL-22 seviyelerinin kemoterapi direnci ve kötü prognoz ile bağlantılı olduğu belirtilmiştir. Bu bulgular, IL-22'nin KRK için yararlı bir prognostik biyobelirteç olabileceğini göstermektedir (5).

Bu bulgular, zonulin, TMAO, IL-17 ve IL-22'nin kolorektal kanser patogeneğinde ve prognozunda önemli roller oynadığını ortaya koymaktadır. Biz de bu çalışmada, KRK'de prognostik önemi olan Zonulin, TMAO, IL-22 ve IL-17A'nın erken ve geç başlangıçlı KRK ile olan ilişkisini ortaya çıkarmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

GLOBOCAN verilerine göre, 2020 yılında dünya genelinde yaklaşık 19,3 milyon yeni kanser vakası ve 10 milyon kanser kaynaklı ölüm gerçekleşmiştir. Bu vakaların yaklaşık %10'unu oluşturan KRK, 1,93 milyon yeni vaka ve %9,4 oranında, yani yaklaşık 0,94 milyon ölümlle en sık görölen kanser türlerinden biri olmuştur. KRK'nin görölme sıklığı

ve ölüm oranları ülkeler ve dünya bölgeleri arasında önemli farklılıklar göstermekte olup, ülkelerin sosyoekonomik durumları ile de ilişkilidir. Dünya Bankası'na göre, yeni vakalar ve ölümler daha çok yüksek gelir düzeyine sahip bölgelerde görülmekte, düşük gelirli bölgelerde ise daha az rastlanmaktadır. KRK vakaları ve ölümleri, yüksek gelirli ülkelerde yüksek seviyelerde olmasına rağmen, gelişmekte olan ülkelerde de artış göstermektedir (6).

Son 30 yılda, 50 yaş ve üzerindeki bireylerde kolon kanseri görülme oranı belirgin bir şekilde azalmıştır; bu durum, büyük ölçüde tarama uygulamalarının daha yaygın ve düzenli bir şekilde uygulanmasına bağlanmaktadır. Aynı şekilde, bu yaş grubundaki ölüm oranları da %30'dan fazla düşüş göstermiştir ve bu durum erken teşhis ve tedavi olanaklarının iyileşmesine dayandırılmaktadır. Ancak; aynı dönemde, herhangi bir genetik risk faktörü veya aile öyküsü bulunmayan 50 yaş altındaki erkek ve kadınlarda kolorektal kanser oranı yılda %2 artmıştır. Bu yaş grubunda semptomlar genellikle başka nedenlere atfedildiğinden, hastalık genellikle daha ileri bir evrede teşhis edilmektedir. Bu genç yetişkin grubunda kolorektal kanser nedeniyle ölüm oranlarında da artış görülmektedir. Aynı zamanda, yaşlı bireylerde ölüm oranındaki düşüş devam etmektedir. Genç bireylerde kolorektal kanser insidansındaki artışın sebebine dair ayırt edici bir etiyolojik, moleküler ya da klinik faktör henüz tanımlanmamış olsa da, erken yaşlarda başlayan yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle beslenme ve obezite, potansiyel nedenler arasında gösterilmektedir (7).

2.2. Klinik Bulgular

Erken evredeki KRK'li hastalar genellikle asemptomatiktir ve rastlantısal tarama sırasında saptanır. Kanser barsak lümenini daralttığına veya komşu yapılara invazyon gösterdiğinde semptomlar oluşur. En sık semptomlar; karın ağrısı, barsak alışkanlıklarında değişiklik, kanama, anemi, dışkı şeklinde değişiklik, iştah azalması, kilo kaybı, hastalığın karaciğerde yaygınlığına bağlı hepatomegali, asit, sarılık olabilir. Çıkan kolondan kaynaklı lezyonlar daha çok demir eksikliği anemisi, gaitada gizli kan pozitifliği ile gelirken; inen kolondaki lezyonlar daha çok barsak alışkanlığında değişiklik, kabızlık ile başvurur. Rektal kaynaklı lezyonlarda ise kanama, sakral sinir pleksus basısına bağlı olarak bazen nöropatik ağrı olabilir (8).

2.3. Risk Faktörleri ve Etyoloji

KRK'in çoğu vakası çevresel faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Bu hastalık, şehirlerde yaşayan ve daha yüksek sosyoekonomik düzeydeki bireylerde daha sık görülmektedir. Kolorektal kanserden kaynaklı ölümler, kişi başına tüketilen kalori, et proteini,

yağ, serum kolesterol seviyeleri ve koroner arter hastalığı ölümleriyle doğrudan ilişkilidir. Beslenme ile kanser arasındaki ilişkiyi açıklamak için üç hipotez öne sürülmüştür, ancak hiçbir hipotez tam olarak tatmin edici değildir. Bunlardan ilki; Kırmızı ve işlenmiş etlerdeki hayvansal yağların tüketiminin, bağırsak mikrobiyomunda anaerob mikroorganizmaların artmasına yol açarak, normal safra asitlerini kansere yol açan bileşiklere dönüştürdüğüdür. Bu hipotez, kolorektal kanser hastalarının dışkısında artmış anaerob miktarının gözlemlenmesiyle desteklenmektedir. İkincisi; Batı tarzı yüksek kalorili beslenme ve fiziksel hareketsizlik obeziteye, obezite de artmış insülin seviyelerine ve insülin benzeri büyüme faktörü tip I (IGF-I) konsantrasyonlarına yol açarak bağırsak mukozasının büyümesini tetikleyebilmektedir. Üçüncüsü ise; Önceki savunulanın aksine, liften zengin diyetlerin kolorektal kanserin önlenmesinde bir fayda sağlamadığına dair bulgular vardır. Ancak, epidemiyolojik kanıtlar yüksek yağ ve kalori içeren diyetlerin kolorektal kanserin başlıca etyolojik faktörleri arasında olduğunu göstermektedir (2)

2.3.1. Ailesel kolorektal kanser sendromları

KRK'li hastaların %25 kadarında aile öyküsü olup kalıtsal yatkınlığı düşündürmektedir. Kalıtsal KRK'ler iki gruba ayrılır. Nadir görülen polipozis sendromları ve daha yaygın görülen non-polipozis sendromlarıdır.

Ailesel adenomatöz polipozis (FAP)

FAP, kalın bağırsakta binlerce adenomatöz polipin ortaya çıkmasıyla karakterize nadir bir durumdur. Otozomal dominant bir özellik olarak aktarılmakta olup, ailesel öyküsü olmayan bireylerde muhtemelen spontan mutasyon sonucu gelişmiştir. Bu hastalık, 5. kromozomun uzun kolundaki bir silinmeyle (APC geni dahil) ilişkilidir ve bu silinme, normalde tümör oluşumunu baskılayan genlerin eksikliğine yol açar. Kolon polipleri genellikle ergenlik döneminden sonra ortaya çıkmakta ve etkilenen bireylerde genellikle 25 yaş civarında belirgin hale gelmektedir. Cerrahi tedavi yapılmazsa, 40 yaşın altındaki tüm hastalarda kolorektal kanser gelişmesi neredeyse kaçınılmazdır (8).

FAP, kolonik mukozanın anormal çoğalma eğilimi ve DNA onarım mekanizmalarındaki bozuklukla karakterizedir. Birden fazla polip tespit edildiğinde, hastalara tam kolektomi önerilir. Tıbbi tedavi olarak, NSAID grubu ilaçlar (örneğin, sulindak) ve seçici COX-2 inhibitörleri (örneğin, celekoksib) poliplerin sayısını ve boyutunu geçici olarak azaltabilir; ancak bu tedavi kanser riskini azaltmamaktadır. Bu nedenle, cerrahi tedavi ana önleme yöntemi olarak kalmaktadır (8).

FAP tanısı alan bireylerin çocuklarında bu durumun görülme olasılığı %50'dir ve bu çocuklar, 35 yaşına kadar yıllık esnek sigmoidoskopi ile düzenli olarak takip edilmelidir. Polipler çekumdan anüse kadar eşit şekilde yayıldığı için daha invaziv ve maliyetli tetkikler olan kolonoskopi veya baryum lavman genellikle gerekli değildir. Ayrıca, dışkıda gizli kan testi de yetersiz bir tarama yöntemidir. Eğer ailede APC gen mutasyonu tespit edilmişse, kan örneğinden bu mutasyonun varlığına bakılarak henüz polip gelişmeden tanı konulabilir (8).

Gardner Sendromu

FAP'nin bir alt tipi olup APC gen mutasyonundan kaynaklanmaktadır. Bazı yumuşak doku tümörleri, osteomlar, diş anormallikleri, kutanöz lezyonlar, retina pigment epitelinin konjenital hipertrofisi, nazal anjiyofibromlar ve adrenal adenomlar gibi barsak dışı özelliklerle karakterizedir. Malignite riski artmış olup takip ve tedavisi FAP ile benzerdir (8).

MUTYH İlişkili Polipozis

MYH ile ilişkili polipozis (MAP), MUT4H genindeki bialelik mutasyonun neden olduğu nadir bir otozomal resesif sendromdur. Bu kalıtsal hastalık, polipozis coli veya daha genç yaşta polipozis olmaksızın ortaya çıkan kolorektal kanser ile benzer bir klinik tablo sergileyebilir. Bu sendrom için tarama ve kolektomi yönergeleri, polipozis coli kadar net olmamakla birlikte, genellikle 25-30 yaşlarından itibaren yıllık veya iki yılda bir kolonoskopi ile izlem önerilmektedir (2).

Lynch Sendromu (HNPCC)

Lynch sendromu, eskiden kalıtsal non-polipozis kolon kanseri olarak bilinen, otozomal dominant geçişli bir durumdur. Bu sendrom, ailesinde histolojik olarak doğrulanmış üç veya daha fazla kolorektal kanser vakası bulunması, bu kişilerden en az birinin birinci dereceden akraba olması ve ailede en az bir bireyin 50 yaşından önce kolorektal kanser teşhisi alması ile karakterizedir. Polipozis coli'nin aksine, Lynch sendromu, özellikle proksimal kolon kanseri vakalarının yüksek sıklıkta görülmesiyle dikkat çeker. Lynch sendromlu ailelerde birden fazla primer kanser vakası görülebilir; özellikle kadınlarda kolorektal kanser ile over veya endometriyal karsinomların birlikte görülme oranı yüksektir. Ayrıca mide, ince bağırsak, genitoüriner, pankreatikobiliyer ve yağ bezine ait deri tümörlerinde artış rapor edilmiştir. Bu ailelerin üyelerine, 25 yaşından itibaren yıllık veya iki yılda bir kolonoskopi yapılması; kadın hastalar için periyodik pelvik ultrasonografi ve endometriyal biyopsi uygulanması önerilmektedir. Lynch sendromu, özellikle kromozom 2'deki hMSH2 ve kromozom 3'teki hMLH1 gibi bazı genlerdeki germline mutasyonlarla ilişkilidir. Bu

mutasyonlar, DNA replikasyon hatalarına ve DNA uyumsuzluklarının tamirinde bozukluklara yol açarak hücre büyümesi ve tümör gelişimine neden olur. Kolorektal veya endometriyal kanser öyküsü olan hastaların tümör hücrelerinde "mikrosatellit instabilitesi" veya uyumsuzluk tamir proteinlerindeki eksiklik için immünohistokimyasal analizler yapılması, Lynch sendromuna sahip bireylerin tanımlanmasına yardımcı olabilir (2).

Muir-Torre Sendromu

HNPNC'nin nadir görülen bir alt tipidir. Otozomal dominant kalıtılır. MLH1, MSH2 ve MSH6 genlerindeki mutasyondan kaynaklanır. Başlangıcı, genitoüriner sistem tümörü, keratoakantom veya sebace tümör gibi cilt lezyonları ile olabilir (8).

Turcot Sendromu

Merkezi sinir sistemi tümörlerinin FAP ile birlikte görülmesi ise Turcot sendromu olarak adlandırılır (8).

Peutz-Jeghers Sendromu

Peutz-Jeghers Sendromu, hem bağırsaklardaki polipozis hem de cilt pigmentasyonundan sorumlu otozomal dominant bir gen aracılığıyla kalıtılan bir durumdur. Bu sendrom, 19p13.3 kromozomunda yer alan ve serin-treonin kinaz (LKB1 veya STK11) kodlayan tümör baskılayıcı gendeki mutasyonlarla ilişkilidir. Tipik olarak hastaların dudaklarında, yanak mukozasında ve ciltte melanin birikiminden kaynaklanan koyu renkli lekeler görülür ve tanı genellikle 30'lu yaşlarda konur. Bu sendrom, çoğunlukla ince bağırsakta, midede ve kolonda yer alan benign hamartomatöz poliplerle karakterizedir. İnce bağırsakta intususepsiyon, tıkanıklık ve gastrointestinal kanama en yaygın belirtiler arasındadır. Hastaların yaklaşık yarısında, 65 yaşına kadar ince bağırsak, mide, kolon, pankreas, testis, meme, over, serviks veya uterus gibi organlarda maligniteler gelişebilir (8).

Juvenil Polipozis

Juvenil polipozis sendromu (JPS), eksik penetrans ve heterojenite özelliklerini gösteren, nadir görülen genetik bir patolojidir. Hastaların %20-%50'sinde aile öyküsü mevcuttur. SMAD4 ve BMPR1A genlerinde bozukluk tespit edilmiştir. SMAD4 mutasyonları daha siktir ve üst gastrointestinal polipozise neden olabilir (9).

2.3.2. İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH)

Kronik inflamatuvar barsak hastalığı (İBH) olan hastalarda kolorektal kanser insidansı artış göstermektedir. Kanser, ülseratif kolitli hastalarda granüloamatöz (örn., Crohn hastalığı)

kolitli hastalardan daha sık gelişmektedir. Ancak bu durum, iki hastalığın tanısındaki zorluklardan kaynaklanabilir. IBH'li kanser tarama stratejileri tatmin edici değildir. Kanserin varlığını gösteren kanlı ishal, karın krampları ve tıkanıklık gibi şikayetler, altta yatan inflamatuvar hastalığın alevlenmesine bağlı şikayetlerle benzerdir. 15 yıl veya daha uzun süredir devam eden IBH öyküsü olan ve hastalık alevlenmeleri devam eden hastalarda, kolonun cerrahi olarak çıkarılması, kanser riskini önemli ölçüde ortadan kaldıracaktır. Kronik IBH'li ve hafif semptomatik bireylerde kolonoskopi, mukozal biyopsiler ve fırça tekniği ile kolonoskopik tarama yöntemlerinin değeri belirsizdir. Displaziyi gösteren patolojik kriterlerle ilgili fikirbirliğinin olmaması ve bu taramaların kanser gelişimini azalttığına dair verilerin olmaması, bu pahalı uygulamayı tartışmalı bir alan haline getirmiştir (2).

2.3.3. Yaş

50 yaş üzerinde risk belirgin artar ve kolorektal kanser için önemli bir risk faktörüdür (8).

2.3.4. Aile öyküsü

Aile öyküsü, belirlenmiş genetik yatkınlık sendromlarının dışında önemli bir risk faktörüdür. Kolorektal kanser (KRK) tanısı konmuş bir birinci derece akrabaya (ebeveyn, kardeş veya çocuk) sahip olmak, genel olarak iyileşmeye kıyasla riski yaklaşık iki kat artırmaktadır (10).

Birinci derece yakını 60 yaş üzeri KRK'li olan hastaların yakınlarına, 50 yaşından sonra kolonoskopi yapılmalı ve 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. 60 yaşından önce KRK tanısı alan birinci derece yakını olanlara ise; 40 yaşından itibaren 5 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır. İkinci veya üçüncü derece yakınlarında KRK tanısı olanlara ise 50 yaşından itibaren yıllık gaitada gizli kan testi ve 10 yılda bir kolonoskopi yapılmalıdır (11).

2.3.5. Kırmızı ve işlenmiş et

Tüketilen her 100 gr başına kırmızı et için %12 ve işlenmiş kırmızı et için ise %16 oranından artmış kanser riski mevcuttur (12).

2.3.6. Yüksek yağlı diyet

Yüksek yağ içeren diyetlerin, bağırsak bakterileri tarafından deoksikolik aside dönüştürülebilir ve kolon mukozasına zarar vererek kolorektal kanser gelişimini destekleyebilen safra asitlerinin bağırsakta atılımını artırdığı düşünülmektedir (12).

2.3.7. Alkol

Alkol tüketimi ile kolorektal kanser (KRK) riski artışı arasında bir ilişki, birçok çalışmada gözlemlenmiştir. 27 kohort ve 34 vaka-kontrol çalışmasını içeren bir meta-analizde, hiç alkol tüketmeyen bireylerle kıyaslandığında, orta düzeyde alkol tüketenlerde (günde iki ila üç içki) ve yüksek düzeyde alkol tüketenlerde (günde dört veya daha fazla içki) KRK riskinde anlamlı bir artış olduğu, ancak hafif düzeyde alkol tüketenlerde (günde bir veya daha az içki) böyle bir artışın olmadığı sonucuna varılmıştır (13).

2.4. Koruyucu Faktörler

Kolorektal kanser riskini azaltan faktörler arasında; fiziksel aktivite ve egzersiz, bol lifli beslenme ve sebze tüketimi, aspirin ve nonsteroid antiinflatuar ilaç kullanımı, folik asit, kalsiyum ve D vitamin takviyesi kullanımı gösterilebilir (8).

Lif, kolorektal kanser oluşumuna karşı koruyucu bir etki gösterir. Bu koruma, lifin dışkıyı hacimlendirerek epitel mukozanın dışkıda bulunan kanserojenlere maruz kalmasını sınırlaması, dışkıdaki kanserojen maddeleri (örneğin, sekonder safra asitleri) bağlaması, bağırsak hareketlerini artırması, dışkı geçiş süresini kısaltması ve yararlı mikroorganizmaların biyokütlesini artırması yoluyla gerçekleşir (12).

Aspirin ve NSAIDS'ler, COX-2 inhibisyonu ile, KRK mortalitesinde %29'luk ve genel mortalite üzerinde ise %21 azalma sağladığı gösterilmiştir. Ancak aspirin kullanan tüm hastaların fayda görüp görmediği belli değildir (14).

Epidemiyolojik, hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen kanıtlar, folat düzeyinin belirli dokularda, özellikle de kolorektumda kanser gelişimi riskini etkilediğini güçlü bir şekilde göstermektedir. Folat eksikliğinin kanser oluşumunu artırdığı, buna karşın mevcut temel gereksinimin üzerindeki folat takviyesinin koruyucu bir etki sağladığı görülmektedir. Ancak, bu riskin nasıl düzenlendiği kesin olarak bilinmemekle birlikte, hipometilasyon ve DNA sentez kusurlarına neden olarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir (15).

Epidemiyolojik çalışmalar, D vitamininin kolorektal kanser gelişiminde koruyucu bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir. Hem serbest hem de toplam 25-hidroksivitamin D seviyelerinin kolorektal kanserle ters orantılı olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki D vitamini düzeyinde 10 ng'lık bir artış, kolorektal kanser gelişim riskinde %26 oranında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (14).

2.5. KRK'ye Giden Moleküler Yollar / Patobioloji / Karsinogenez

Kolorektal kanser, üç yoldan en az birinde genetik bozukluk olduğunda çok aşamalı olarak meydana gelir. Bu yollar, kromozomal instabilite yolağı, mikrosatellit instabilite yolağı ve CpG adası metilatör fenotip yolağıdır (8).

2.5.1. Kromozomal instabilite yolağı

Sporadik kolorektal kanser vakalarının %70'inde bu yolak etkili olmaktadır. Bu süreçte en yaygın olarak APC (tümör baskılayıcı gen) ve KRAS (hücre zarından mitojenik sinyallerin iletimini düzenleyen protoonkogen) genlerinde mutasyonlar ortaya çıkmaktadır (8).

Kromozomal instabilite; kromozom sayısındaki anormallikler, küçük dizi değişiklikleri (örneğin, baz delesyonları veya insersiyonları), kromozomal yeniden düzenlemeler ve gen amplifikasyonları gibi farklı şekillerde ortaya çıkabilir. KRK ilişkili tümör baskılayıcı genlerin, kanser gelişiminin erken dönemlerinde değişime uğradığı düşünülmektedir. Adenomatöz polipozis koli (APC) genindeki mutasyon, normal mukozanın neoplastik dokuya dönüşmesinde WNT yolunun aktive olmasına neden olan ilk adım olarak kabul edilir. KRAS, TP53, SMAD4 ve tip II TGF- β reseptörü (TGFB2) genlerinde meydana gelen sıralı mutasyonlar ise polipten kansere ilerleme sürecine katkı sağlamaktadır (16).

2.5.2. Mikrosatellit instabilite yolağı

DNA yanlış eşleşme tamirindeki kusurların bir sonucu olarak mikrosatellit instabilitesi ortaya çıkar. Mikrosatellitler, kısa tekrarlayan nükleotid dizileri oldukları için hata oluşumuna yatkındır. MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi yanlış eşleşme tamir genlerinin işlev bozukluğu, mikrosatellit instabilitesi yüksek tümörlerin gelişimine yol açar. Bu genlerdeki germ hattı mutasyonları HNPCC (Lynch sendromu) ile ilişkilidir. Bununla birlikte, sporadik kolorektal kanserlerde yanlış eşleşme tamiriyle ilgili kusurların en yaygın moleküler mekanizması, MLH1 geninin hipermetilasyon sonucu inaktive olmasıdır. Mikrosatellit instabilitesi yüksek tümörler genellikle kadınlarda ve sağ kolon bölgesinde daha sık görülür. Bu tür tümörler çoğunlukla kötü diferansiyasyon ve lenfositik infiltrasyonla ilişkilendirilir (8).

2.5.3. CpG adası metilatör fenotip yolağı

DNA promotör bölgelerindeki hipermetilasyon, tümör baskılayıcı genlerin inaktive edilmesine yol açarak karsinogenez sürecini başlatır. Kolorektal kanserde hipermetilasyona uğrayan genler arasında APC, MCC, MLH1 ve MGMT yer alır. CpG adası metilatör fenotipi

(CIMP) yüksek olan tümörler genellikle BRAF mutasyonuna sahiptir, kötü diferansiye özellik gösterir, müsinöz veya taşlı yüzük hücreli morfolojiye sahiptir ve mikrosatellit instabilitesi ile ilişkilidir. Bu yolakta prekürsör lezyonun büyük olasılıkla sesil serrated adenom olduğu düşünülmektedir (8).

2.6. Tarama

Kolorektal kanser tarama programlarının temel amacı, adenomatoz poliplerin çıkarılmasıyla kanser gelişimini önlemek ve asemptomatik bireylerde lokalize, yüzeysel kanserlerin erken teşhis edilmesiyle cerrahi tedavi başarısını artırmaktır. Bu tarama programları, özellikle birinci derece akrabalarında kolorektal kanser öyküsü bulunan bireyler için büyük önem taşır. Bu bireylerde kolorektal kanser geliştirme riski 1,75 katına çıkmakta ve ilgili akrabanın 60 yaşından önce hastalığa yakalanmış olması durumunda risk daha da artmaktadır. Kolorektal kanserin erken teşhisine yönelik birçok program, dijital rektal muayene ve dışkıda gizli kan testine odaklanmıştır. Dışkıda gizli kan testi, dışkıdaki gizli kanı tespit etmeyi önemli ölçüde kolaylaştırmıştır. Ne var ki, bu testin tarama aracı olarak ciddi sınırlamaları vardır. Belgelendirilmiş kolorektal kanseri olan hastaların yaklaşık %50'si negatif dışkıda gizli kan testi sonucu alır; bu durum, bu tümörlerin düzensiz kanama paterniyle uyumludur. Asemptomatik bireylerden rastgele seçilen gruplarda yapılan testlerde, %2-4 oranında pozitif sonuç alınmaktadır. Ancak bu pozitif vakaların %10'undan azında kolorektal kanser bulunmakta, %20-30'unda ise iyi huylu polipler tespit edilmektedir. Bu nedenle, dışkısında gizli kan bulunan asemptomatik bireylerin çoğunda kolorektal neoplazm saptanmaz (2).

Prospektif kontrollü çalışmalar, yıllık dışkı taramasına katılan bireylerde kolorektal kanserden ölüm oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir. Dışkı test pozitifliği sonrasında yapılan kolonoskopik incelemeler, potansiyel olarak premalign adenomların çıkarılması yoluyla kanserin önlenmesi için bir fırsat sunmuş ve yıllık taramaya katılan grupta kanser gelişimi %20 oranında azalmıştır (2).

Günümüzde, kolorektal kanser geçmişi olmayan asemptomatik bireyler için yıllık dışkıda gizli kan testi ile 5 yılda bir esnek sigmoidoskopi veya 10 yılda bir kolonoskopi yapılması önerilmektedir. Ayrıca, 50 yaşından daha genç bireylerde kolorektal kanser insidansındaki artış nedeniyle tarama yaşı 50'den 45'e düşürülmüştür (2).

2.7. Tanı ve Evreleme

Kolorektal kanserin tanısında dikkatli bir öykü, fizik muayene ve radyolojik değerlendirme önemlidir. Öykü alınırken, hastanın daha önce adenomatöz polip veya kolorektal kanser tanısı alıp almadığı, inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü ve birinci derece akrabalarında kolorektal kanser ya da diğer solid tümörlerin varlığı sorgulanmalıdır. Fizik muayenede hepatosplenomegali veya lenfadenopati, karaciğer ya da lenf nodlarında metastatik hastalık varlığını düşündürür. Abdominal dolgunluk veya asit ise periton tutulumunu işaret edebilir. Dışkı incelemesi, ileri evre hastaların yaklaşık %80'inde belirgin ya da gizli kanı gösterebilir. Laboratuvar bulguları arasında demir eksikliği anemisi, karaciğer enzimlerinin (AST, ALT, ALP) yükselmesi ve serum bilirubin düzeylerindeki artış yer alır. Tümör belirteçleri olan karsinoembriyonik antijen (CEA) ve CA19-9 seviyeleri yükselebilir. Ancak, bu serum belirteçlerinin duyarlılığı düşüktür ve diğer solid tümörlerde de yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (8).

Kolorektal kanserin teşhisinde tercih edilen yöntem kolonoskopidir. Tedaviye başlanmadan önce, hastanın evresini belirlemek için kontrastlı toraks, abdomen ve pelvis BT görüntülemesi gereklidir. Evreleme genellikle Primer Tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu durumu (N) ve uzak metastaz (M) olmak üzere TNM sınıflandırma sistemi kullanılarak yapılır. Her ne kadar tümör belirteci olarak kullanılan CEA düzeyleri KRK'de yükselmiş olabilese de, bu belirteç KRK teşhisi için kullanılmaz. Bunun yerine CEA, tedavi sonrası takip ve izlem süreçlerinde bir araç olarak kullanılır. Karaciğer metastazı olan hastalarda en yaygın anormal laboratuvar parametresi, alkalin fosfataz seviyesindeki artıştır. Altta yatan karaciğer hastalığı bulunan hastalarda, kontrastlı Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) kullanılması, karaciğer metastazlarının teşhisinde ek bir doğruluk sağlayabilir (14).

Tablo 2. 1. Kolorektal kanserlerde T sınıflaması

T	Primer Tümör
Tx	Primer tümör hakkında bir bilgi yok
T0	Primer tümör gösterilemedi
Tis	Karsinoma in-situ: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
Tis (LAMN)	Düşük dereceli apendiks müsinöz neoplazmı muskularispropria ile sınırlıdır
T1	Submukoza invazyonu
T2	Muskularispropria invazyonu
T3	Muskularis propriada nperikolorektal dokulara yayılmış
T4a	Tümör visseral peritonu invaze etmiş
T4b	Tümör direkt olarak komşu organ veya yapıları invaze etmi

Tablo 2. 2. Kolorektal kanserlerde N sınıflaması

N	Bölgesel Lenf Nodları
Nx	Bölgesel lenf nodları ile ilgili bir bilgi yok
N0	Lenf nodu metastazı yok
N1	Bir ila üç bölgesel lenf nodu pozitif (>0,2 mm) veya bölgesel lenf nodu pozitif değil, herhangi bir sayıda tümör depositleri mevcuttur
N1a	Bir bölgesel lenf nodu pozitif
N1b	İki veya üç bölgesel lenf nodu pozitif
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı yok ama subseroza veya mezenterde tümör depositleri var
N2	Dört veya daha fazla bölgesel lenf nodu pozitif

Tablo 2. 3. Kolorektal kanserlerde M sınıflaması

M	Metastaz
M0	Metastaz yok
M1	Uzak metastaz
M1a	Periton metastazı olmadan bir bölge ya da organa metastaz
M1b	Periton metastazı olmadan iki veya daha fazla bölgeye ya da organa metastaz
M1c	Periton metastazı ya da birlikte diğer organ metastazları

Tablo 2. 4. Kolorektal kanserlerde histolojik grade

G	GRADE
GX	Grade değerlendirilemedi
G1	İyi diferansiye
G2	Orta diferansiye
G3	Kötü diferansiye

Tablo 2. 5. Kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi

T	N	M	GRADE	EVRE
Tis	N0	M0		0
Tis (LAMN)	N0	M0		0
T1	N0	M0		1
T2	N0	M0		2
T3	N0	M0		2A
T4a	N0	M0		2B
T4b	N0	M0		2C
T1	N1	M0		3A
T2	N1	M0		3A
T3	N1	M0		3B
T4	N1	M0		3B
Herhangi T	N2	M0		3C
Herhangi T	Herhangi N	M1a		4A
Herhangi T	Herhangi N	M1b	G1	4A
Herhangi T	Herhangi N	M1b	G2, G3 ya da Gx	4B
Herhangi T	Herhangi N	M1c	Herhangi G	4C

2.8. Tedavi

2.8.1. Kolon kanserinde tedavi

Kolon kanseri tanısı konulduğunda vakaların yaklaşık %80'i lokalize iken, %20'sinde uzak bölgelere metastaz yapmıştır. Hem kolon hem de rektal kanserlerde, bölgesel tutulum gösteren hastalar için cerrahi rezeksiyon en etkili tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, cerrahi bölgede klinik olarak tespit edilemeyen mikrometastazlar oluşabilir ve bu durumlarda adjuvan kemoterapi, mikrometastazları ortadan kaldırmak için uygulanır. Lokal ileri kolorektal kanserlerde ise neoadjuvan kemoterapi bazı durumlarda önerilebilir. Lenf nodlarını tutan (Evre III ve üzeri) veya uzak metastazları bulunan kolon kanserlerinde kemoterapi, adjuvan veya palyatif tedavi olarak uygulanır. Lokal ileri rektal kanserlerde ise cerrahi sonrası sıklıkla kemoradyoterapi uygulanır (14).

Cerrahi

Erken evre kolon kanserinde (evre 0 ve I), cerrahi rezeksiyon standart tedavi olmaya devam etmektedir. Sınırlı metastatik yayılımı olan evre IV kolon kanserinin belirli vakalarında, cerrahi tedavi amacıyla da yapılabilir. Küratif cerrahinin birincil amacı, tümörü tümörsüz kenarlarla, besleyici arteriyel damarla ve ilişkili lenfatiklerle birlikte tek bir ünite

(en bloc) olarak çıkarmaktır. Doğru evrelemeyi sağlamak için en az 12 lenf nodu çıkarılmalı ve mikroskopik olarak değerlendirilmelidir. Birden fazla senkron kolon kanseri mevcutsa, subtotal kolektomi yapılabilir. Tümörün bitişiğindeki yapışık yapılar da çıkarılmalıdır (8).

Rektal kanserde, birincil cerrahi hedef anal sfinkter fonksiyonunu korumaktır. Distal rektumdaki tümörler için, rektumun etrafındaki lenfovasküler ve yağlı dokunun blok halinde çıkarılmasını içeren total mezorektal eksizyon önerilir. Buna karşılık, üst rektal tümörler, tümörden 5 cm distaldeki mezorektumun çıkarılmasını içeren tümöre özgü mezorektal eksizyonla tedavi edilebilir. Seçilmiş düşük riskli rektal tümörler için (örneğin, T1 hastalığı, iyi farklılaşmış, 3 cm'den küçük, lenfovasküler invazyon yok ve anal kenardan 8 cm uzaklıkta), lokal transanal eksizyon bir seçenektir (8).

Radyoterapi

Radyoterapi, genellikle cerrahi olarak çıkarılan erken evre kolon kanseri ya da metastatik hastalık olan primer kolon kanserinin tedavisi için tercih edilen bir yöntem değildir. Ana kullanım alanı, lokal ileri evre rektal cerrahinin kombine tedavisidir. Sabit bir bölgede, özellikle de pelvik bölgedeki invazyon gösteren T4 tümörleri gibi yüksek oranda kolorektal kanserler için, ameliyat sonrası radyoterapi önerilebilir. Bunun yanı sıra, metastatik kolon kanserinin kemik, beyin, kalp veya akciğerlere yayıldığı, tümörlerin kontrol edilmesi için palyatif radyoterapi mümkündür (8).

Stereotaktik radyoterapi, metastatik kolorektal kanser hastalarında karaciğer metastazlarının tedavisinde etkili bir yöntemdir. Dört veya daha az metastazı olan ve cerrahi ya da diğer tedavi seçeneklerine uygun olmayan hastalar için güvenli bir alternatif olarak değerlendirilebilir (8).

Sistemik ve kombinasyon tedavileri

5-Florourasil (5-FU), hem adjuvan hem de metastatik hastalıkta kolorektal kanser tedavisinin temel taşı olmaya devam etmektedir. 5-FU tek başına mütevazı bir aktivite gösterse de, azaltılmış folat lökovorin ile birlikte uzun süreli infüzyon yoluyla uygulandığında klinik etkinliği önemli ölçüde artar. Metastatik kolorektal kanseri tedavi etmede sıklıkla kullanılan iki ek sitotoksik ajan, topoizomeraz I inhibitörü olan irinotekan ve üçüncü nesil bir platin analogu olan oksaliplatindir. Hedeflenen biyolojik ajanlar arasında vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yolunu (bevacizumab, aflibercept ve ramucirumab), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) yolunu (setuksimab ve panitumumab) ve hücre büyümesi,

çoğalmas, anjiyogenezi, invazyonu ve metastazında görev alan tirozin kinaz (regorafenib) inhibe edenler bulunur (8).

Rezeke edilmiş evre I kolon kanseri olan hastalar genellikle sadece cerrahi ile yaklaşık %95'lik iyi derecede yüksek iyileşme oranlarına ulaşır ve adjuvan sistemik tedaviye olan ihtiyacı ortadan kaldırır. Ancak evre II hastalıkta tekrarlama riski daha yüksektir (üç yıl içinde yaklaşık %25) ve 5-FU ve lökovorin ile kombinasyon tedavisi ortalama klinik faydalar sağlar. Yüksek mikrosatelit instabilitesi (MSI-yüksek) gösteren evre II tümörler, mikrosatelit stabil (MSS) tümörlerden daha iyi bir prognoz gösterir. Ancak, 5-FU ile tedavi edilen MSI-yüksek tümörlerin daha kötü sağkalım sonuçları vardır ve adjuvan kemoterapinin; obstrüksiyon, perforasyon, lenfovasküler veya perinöral invazyon, cerrahi örnekte incelenen 12'den az lenf nodu gibi faktörlerle karakterize yüksek riskli evre II hastalık için, evre III hastalıkta görülenlere benzer faydalar sunabilir. Yüksek riskli evre II hastalar, FOLFOX (5-FU, lökovorin ve oksaliplatin) veya XELOX/CAPOX (kapesitabin ve oksaliplatin) gibi kombinasyon rejimleri ile 6 aylık tedavi görmelidir. Tedavi kararı, dolaşımdaki tümör DNA'sının varlığına veya yokluğuna bağlı olarak şekillenebilir. FOLFOX ve XELOX/CAPOX, floropirimidin monoterapisine kıyasla hastalısız sağkalım ve genel sağkalımı önemli ölçüde artırmıştır. Ek hastalıkları nedeniyle agresif tedavileri tolere edemeyen hastalarda, infüzyon yoluyla 5-FU veya oral kapesitabin ile monoterapi, uzman gözetiminde uygulanabilir bir alternatiftir (8).

Evre III kolon kanseri hastalarında 5 yıllık sağkalım oranları, cerrahi örnekte tespit edilen pozitif lenf nodu sayısına bağlı olarak %25 ile %85 arasında değişir. Lenf nodu pozitif hastalar için genellikle adjuvan sistemik tedavi önerilmektedir. Genel sağlık durumu iyi ve ek hastalıkları olmayan hastalarda agresif FOLFOX tedavisi uzun dönem sağkalımı artırır ve standart bakım olarak kabul edilir. XELOX/CAPOX da her yaş grubunda eşit derecede etkili olup uygun bir alternatiftir. Yoğun kemoterapiyi tolere edemeyen hastalar için infüzyon 5-FU veya oral kapesitabin ile floropirimidin monoterapisi uygun bir seçenektir. Randomize çalışmalar, düşük riskli evre III hastalarda (T1-T3 tümörler ve 1-3 pozitif lenf nodu) 3 aylık adjuvan tedavinin, 6 aylık tedavi kadar etkili olduğunu göstermiştir. Ancak, daha yüksek riskli evre III hastalar (4'ten fazla pozitif lenf nodu olanlar) için 6 aylık tedavi, daha fazla yan etki riski taşısa da daha büyük bir klinik fayda sağlar. Adjuvan tedavi için CAPOX, FOLFOX'a göre daha tercih edilen bir seçenek haline gelmiştir (8).

Rektal adenokarsinomda tedavi

Rektal kanserde, lokal nüks riski daha yüksek olduğu için tedavi yaklaşımı, primer kolon kanserinden farklıdır. Rektal adenokarsinom hastalarının tedavisinde, tümör boyutunu, derinliğini ve yayılımını belirlemek, ayrıca lenf nodu tutulumu hakkında bilgi edinmek için endoskopik rektal ultrason veya rektal MR ile doğru preoperatif evreleme gereklidir. Evre-I rektal kanser hastalarında cerrahi rezeksiyon yeterli olup ek adjuvan radyoterapi veya kemoterapiye ihtiyaç duyulmaz. Ancak, daha yüksek risk taşıyan hastalarda (örneğin, T2 tümörler; kötü diferansiye histoloji, perinöral veya lenfovasküler invazyon; ya da dar cerrahi sınırlar içeren T1 tümörler), ameliyat sonrası pelvik bölgeye radyoterapi, gerekirse 5-florourasil (5-FU) kemoterapisi ile birlikte önerilir. Lokal ileri evre II ve III rektal adenokarsinomlarda radyoterapi, lokal nüks oranlarını azaltmak, sfinkter koruma şansını artırmak ve potansiyel olarak sağkalımı iyileştirmek amacıyla standart tedavi olarak kabul edilir. Bu yöntemde kısa süreli radyasyon sonrası, sistemik adjuvan tedavi olarak fluoropirimidin monoterapisi (evre II için) ya da oksaliptatin ile kombinasyon tedavisi (pozitif lenf nodları olan hastalarda) önerilir. Lenf nodu tutulumu veya büyük hacimli tümörlerin bulunduğu lokal ileri rektal kanser hastalarında, 5 günlük radyoterapi ardından 6 kür CAPOX ya da 9 kür FOLFOX kemoterapisi, 3 yıllık hastalıkla ilişkili tedavi başarısızlığı oranını önemli ölçüde azaltmakta ve günümüzde standart tedavi olarak kabul edilmektedir. Bu neoadjuvan tedavi yaklaşımıyla önce indüksiyon sistemik kemoterapi uygulanır, ardından kemoradyoterapi gelir. Bu yaklaşım, primer tümörün küçültülmesi ve uzak metastaz riskinin azaltılması hedeflerini taşır. Cerrahi rezeksiyon sonrasında ise genellikle adjuvan kemoterapi uygulanır. Evre II ve III hastalıkta, optimal kemoterapi rejimi henüz kesinleşmemiştir. Eğer cerrahi rezeksiyon sırasında lenf nodu tutulumu saptanmamış ve primer tümör belirgin şekilde küçültülmüşse, infüzyon şeklinde 5-FU ya da oral kapasitabin ile floropirimidin monoterapisi genellikle önerilir. Ancak, bu durumlar sağlanmamışsa, FOLFOX ya da XELOX/CAPOX gibi oksaliptatin içeren kemoterapi rejimleri tercih edilir (8).

Metastatik kolorektal kanserde tedavi

KRK hastalarının yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz bulunmaktadır ve başlangıçta lokalize hastalığı olan hastaların %50'sine kadarında ilerleyen dönemlerde metastaz gelişebilir. KRK, lenfatik ve hematojen yayılımın yanı sıra komşuluk yoluyla ve peritoneal yollarla da yayılabilir. En sık metastaz görülen bölgeler arasında bölgesel lenf düğümleri, karaciğer, akciğerler ve periton yer almaktadır. Son 20 yılda, karaciğer ve akciğer metastazlarının cerrahi tedavisi ve yeni nesil antikanser ilaçlar dahil olmak üzere daha etkili

tedavi yaklaşımlarının devreye girmesiyle, metastatik KKK hastalarının prognozu önemli ölçüde iyileşmiştir. Ancak, metastatik KKK vakalarının büyük bir kısmı hâlâ tedavi edilemeyen bir hastalık olarak kalmaktadır (17).

Birinci basamak tedavide FOLFOX ve FOLFIRI rejimleri, benzer progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri sunar; bu rejimlerle ortalama genel sağkalım yaklaşık 23 ay civarındadır. Hastalığın ilerlemesi durumunda, bevacizumab, ikinci basamak sitotoksik kemoterapiyle birlikte kullanılmaya devam edilebilir. Aflibercept'in FOLFIRI ile kombinasyonu, oksaliplatin tedavisine rağmen hastalığı ilerleyen hastalarda sadece FOLFIRI'ye kıyasla sağkalımı artırır (8).

Metastatik kolorektal kanseri olan ve wild-type RAS mutasyonu bulunan hastalarda, anti-VEGF antikoru bevacizumab veya anti-EGFR antikoru setuksimab'ın sitotoksik kemoterapiye (FOLFOX veya FOLFIRI) eklenmesi, benzer klinik fayda sağlamaktadır. EGFR pozitif ve kemorefrakter hastalık durumunda, setuksimab ve panitumumab gibi iki monoklonal antikor benzer düzeyde tek ajan etkinliği gösterir. Her iki ajan da birinci basamak tedavide FOLFIRI veya FOLFOX kemoterapisi ile etkili bir şekilde kombine edilerek genel yanıt oranlarını ve progresyonsuz sağkalımı artırabilir. Ancak, bu anti-EGFR antikorları yalnızca wild-type RAS ve BRAF genotipine sahip tümörlerde kullanılmalıdır. Anti-programlanmış hücre ölümü 1 (PD-1) immün kontrol noktası inhibitörleri (pembrolizumab veya nivolumab), floropirimidin, oksaliplatin ve irinotekan tedavisine rağmen ilerlemiş metastatik hastalığı olan hastalar için faydalıdır. Bu antikorlar, T hücre yanıtını uyararak T hücrelerinin aktivasyonuna ve çoğalmasına yol açar. Mikrosatellit instabilitesi yüksek (MSI-high) veya uyumsuz tamir sistemi kusurlu metastatik kolorektal kanser hastalarında, pembrolizumab, 5-florourasil bazlı kemoterapiye kıyasla daha üstün bir tedavi seçeneğidir. Regorafenib (çoklu kinaz inhibitörü) ve TAS-102 (trifluridin ve tipirasil kombinasyonu), benzer klinik etkinlik gösterir ve progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalımı ilerlemiş hastalarda artırabilir (8).

2.9. Kolorektal Kanserde Prognoz ve Prognostik Belirteçler

Kolorektal kanserin prognozu, tümörün bağırsak duvarına nüfuz etme derinliği, bölgesel lenf nodu tutulumu ve uzak metastazların varlığı ile ilişkilidir (2). Evre I hastalığı olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90-95 iken, evre IV metastatik hastalıklarda bu oran %10'un altına düşer. Evre III kolorektal kanser prognozu, yalnızca bir veya iki lenf nodu tutulumu olan hastalarda %65-70 arasında değişebilirken, yüksek riskli hastalarda ve

dört veya daha fazla pozitif lenf nodu bulunan durumlarda %25'in altına iner. Rektal kanserin sağkalım oranları, kolon kanserine kıyasla biraz daha düşüktür (8).

Müsinöz adenokarsinomlar, müsinöz olmayan alt tiplerden daha kötü bir genel prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Buna karşın, medüller alt tip nispeten daha iyi bir prognoza sahiptir. İlginç bir şekilde, kolorektal kanserlerde prognoz, primer tümörün boyutuna bağlı değildir. Ancak, primer tümörün yeri önemli bir prognostik faktördür. Sol tarafta yer alan primer tümörler, sağ taraftakilere kıyasla önemli ölçüde daha iyi bir prognoza sahiptir. Tümörün yeri, evre, ırk ve adjuvan kemoterapi kullanımı gibi diğer önemli klinik faktörlerden bağımsız olarak prognoz üzerinde etkili olmaktadır (8).

2.9.1. MMR durumu

Uyumsuzluk onarım mekanizması (MMR), DNA replikasyonu sırasında oluşan hataların düzeltilmesiyle genomik bütünlüğün korunmasını sağlar. MMR proteinlerinin işlev kaybı, mikrosatellit DNA'da yüksek frekansta çerçeve kayması mutasyonlarına yol açan mikrosatellit instabilitesine (MSI) neden olur. MMR eksikliği (MMR-D) durumunda, özellikle erken evre kolorektal kanserlerde daha iyi bir prognoz ve 5-florourasil bazlı adjuvan tedaviye yanıt alınamaması gibi belirgin klinik sonuçlar görülmektedir. MSI durumu, metastatik KRK'de immünoterapiler için öngörücü bir biyobelirteç olarak öne çıkmıştır (18).

2.9.2. RAS-BRAF Mutasyonu

KRK tedavisinde ve prognozunun belirlenmesinde RAS ve BRAF mutasyonları önemli moleküler biyobelirteçler olarak öne çıkar. RAS ve BRAF genlerindeki değişiklikler, hücre büyümesini ve çoğalmasını etkileyen sinyal yollarını düzenleyerek KRK'nin patogenezi ve klinik seyri üzerinde belirgin bir etki gösterir. KRAS mutasyonları, küratif rezeksiyon sonrası metastatik KRK'nin tekrarlama riskini artırır ve hepatik metastazektomi sonrası sağkalımı olumsuz etkiler. BRAF proto-onkogenindeki V600E mutasyonu ise progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım oranlarında belirgin bir düşüşle ilişkilidir. Ayrıca, CEA düşük duyarlılık ve özgüllüğüne rağmen, ameliyat sonrası nüksü tahmin etmek için kullanılır. KRAS mutasyonları, setuksimab ve panitumumab gibi anti-EGFR tedavilerine düşük yanıtla ilişkilidir (18).

2.9.3. PNIN ve LVI

KRK'de sağkalımla ilişkilendirilen iki tümör spesifik değişken, lenfovasküler invazyon (LVI) ve perinöral invazyondur (PNIN). Lenfovasküler invazyon, genellikle küçük

lenfatik veya kan (özellikle venöz) damarlarının tümör tarafından tutulmasını ifade eder. Perinöral invazyon ise tümörün sinirler ve sinir kılıfları içinde, çevresinde ve bunlar boyunca büyümesini tanımlar. Hem LVI hem de PNIN, kolorektal kanserde kötü sağkalım göstergeleri olarak kabul edilmektedir. Ancak, bu değişkenlerin evreleme ve tedavi planlamasında nasıl ele alınması gerektiği konusunda evrensel bir görüş birliği bulunmamaktadır (19).

2.9.4. Diğer prognostik faktörler

Bağırsak mikrobiyotası ve proinflamatuvar sitokinler, KRK ile ilişkilidir. KRK'li hastalarda, zararlı ya da koruyucu mikroorganizmaların metabolitleri ile proinflamatuvar sitokinlerin belirlenmesi, hastalığın prognozu, tanısı, tedavisi ve takibinde kritik bir rol oynamaktadır.

Zonulin

Zonulin, *Vibrio cholerae* tarafından üretilen zonula occludens toksini ile ilişkili bir proteindir ve bağırsak geçirgenliğini kontrol etmenin yanı sıra bağırsak bağışıklık sistemi üzerinde düzenleyici bir etkiye sahiptir. Bu protein, hücreler arasındaki sıkı bağlantıları (tight junctions, TJ) geçici olarak bozabilen, insanlarda ve memelilerde bilinen tek proteindir. Bu etkisi, proteinaz aktivasyon reseptörlerine bağlanması ve hücre içi sinyal yollarını aktive etmesi gibi mekanizmalarla gerçekleşir. Bu süreç, hücreler arasındaki sıkı bağlantıların geri dönüşümlü olarak açılmasına neden olur (3).

Bağırsak geçirgenliğindeki değişiklikler, TJ yapılarındaki bozulmalarla ilişkili olarak, çölyak hastalığı, romatoid artrit, tip 1 diyabet ve multipl skleroz gibi pek çok otoimmün hastalığın gelişiminde önemli bir rol oynar. Bunun yanı sıra, sıkı bağlantıların disfonksiyonunun bazı kanser türleri ve alerjik hastalıkların oluşumuna da katkı sağladığı düşünülmektedir. Bu tür hastalıklarda, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin etkileşimi, anormal bağışıklık yanıtlarının oluşumuna zemin hazırlamaktadır (3).

Araştırmalar, otoimmün hastalıklar ve bazı nörolojik bozukluklara sahip bireylerde dokulardaki zonulin miktarının arttığını, bunun yanı sıra kan ve dışkıda zonulin seviyelerinde de artış görüldüğünü ortaya koymuştur. Ön bulgular, gliomalarda zonulin seviyelerinin arttığını, ayrıca oral skuamöz hücre karsinomu, akciğer kanseri ve pankreas kanseri hastalarında serum veya plazma zonulin düzeylerinin yükseldiğini göstermektedir. Bu bulguların çoğu, proteomik yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Ancak, KRK dahil olmak

üzere gastrointestinal tümörlerde zonulinin biyobelirteç olarak klinik değeri henüz yeterince araştırılmamıştır (3).

Trimetilamin-N-Oksit (TMAO)

Bağırsak mikrobiyotasından kaynaklanan bir metabolit olan trimetilamin-N-oksit (TMAO), obezite, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), diyabet ve kanser gibi pek çok hastalığın oluşumunda önemli bir rol oynayan bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bağırsak mikroorganizmaları, hayvansal kaynaklı gıdalarda bulunan L-karnitin, betain ve kolin gibi diyet bileşenlerini farklı biyokimyasal yollarla trimetilamin (TMA) adı verilen bir bileşiğe dönüştürür. TMA, karaciğerde flavin içerikli monooksijenaz-3 (FMO3) enzimi aracılığıyla hızlı bir şekilde TMAO'ya oksitlenir. Ardından, TMAO dolaşıma karışır ve nihayetinde idrar yoluyla vücuttan atılır (4).

TMAO'nun KRK gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki olası etkileri, son yıllarda bilimsel çalışmaların odağı haline gelmiştir. Özellikle, yüksek TMAO seviyelerinin artmış KRK riski ile doğrudan bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, TMAO'nun KRK için potansiyel bağımsız bir prognostik faktör olabileceği düşünülmektedir. Yüksek TMAO düzeylerinin, KRK hastalarında daha kötü prognoz ve hastaliksız sağkalım süreleri ile ilişkilendirilmesi, bu metabolitin güçlü bir biyobelirteç olabileceğini ortaya koymaktadır (4).

IL-17A

IL-17, kanserin ilerlemesiyle ilişkili bir proinflamatuvar sitokindir ve temel kaynağı, CD4+ T hücrelerinin bir alt grubu olan T-helper17 (Th17) hücreleridir. Th17 hücrelerinin tümörlere infiltrasyonu, çeşitli kanser türlerinde yaygın olarak gözlemlenmiştir. Araştırmalar, KRK hastalarının hem serumlarında hem de tümör dokularında IL-17 seviyelerinin yükseldiğini ortaya koymuştur (5).

Ek olarak, IL-17'nin KRK'nin metastazı ve hastalığın prognozunda önemli bir role sahip olduğu yönünde bulgular mevcuttur. Ayrıca, KRK hastalarında doku ve serum IL-17 ekspresyonunun yüksek olması, IL-17'nin prognostik bir biyobelirteç olarak değerlendirilmesini desteklemektedir (5).

IL-22

IL-22, son dönemde KRK ilerleyişinde önemli bir faktör olarak tanımlanmıştır. KRK hastalarında Th22 hücrelerinin birikiminin, hastalığın ilerlemesiyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Hem KRK dokusunda hem de serumda tespit edilen IL-22 düzeyleri, kötü

sağkalımın bir göstergesi olabilir ve aynı zamanda kemoterapiye direnç gelişimini destekleyebilir. Bunun yanı sıra, IL-22 promotöründe gözlemlenen genetik polimorfizmler, KRK gelişme riskiyle ilişkilendirilmiştir (5).

Araştırmalar, IL-22'nin kolon tümörlerinin onarımında rol oynadığını öne sürmektedir. İnsan kolon kanseri üzerine yapılan çalışmalar, tümör dokularında IL-22 mRNA seviyelerinin normal dokulara kıyasla iki kat daha fazla olduğunu göstermiştir. Bu artış, bağırsak enfeksiyonu veya bağırsak hastalığı olan bireylerde kolon mukozasında görülen inflamasyon ile ilişkilendirilmiştir (5).

Kanser mikroçevresinde aşırı IL-22 varlığı, STAT3 sinyal yolunun aktivasyonu yoluyla tümör büyümesini teşvik eder. Ayrıca, STAT3'e bağımlı epigenetik mekanizmalar, KRK kök hücrelerinin korunmasını destekler. Hem tümör dokusunda hem de kanda IL-22 seviyelerinin yüksek olması, kemoterapiye karşı direnci artırmakla ilişkilendirilmiş ve bu durum, kemoterapi gören hastalarda kötü prognozun bir işareti olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle IL-22, KRK hastaları için potansiyel bir prognostik belirteç olarak öne çıkmaktadır (5).

NLR (Lendosit-nötrofil oranı)

İlk olarak 2001 yılında Zahorec tarafından ortaya atılan (20) NLR kavramı, sistemik inflamasyonun basit ancak güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli kritik durumlarda (malignite, sepsis, kardiyovasküler hastalıklar, COVID-19) prognozun belirlenmesinde tek başına nötrofil veya lenfosit sayılarından daha güvenilir bulunmuştur (21).

NLR'nin yüksek olması, nötrofil sayısındaki artış ve/veya lenfosit sayısındaki azalma ile ilişkilidir. Kanser hastalarında nötrofil, tümör kaynaklı büyüme faktörleri (özellikle G-CSF) ve pro-inflamatuar sitokinlerin etkisiyle gelişmektedir (22). Ayrıca, endokrin stres yanıtları sonucu yükselen serum kortizol ve katekolaminler de nötrofil sayısını artırmaktadır (20). Lenfopeni ise, tümör kaynaklı sitokinler (özellikle IL-10 ve TNF- β) aracılığıyla artan apoptoz, lenfatik sistem içinde yeniden dağılım ve immünsüpresyon sonucu ortaya çıkmaktadır (23).

PLR (Platelet-lenfosit oranı)

PLR, trombosit ve lenfosit sayılarının oranıdır. Smith ve arkadaşları tarafından 2008'de tanımlanmıştır (24). Sepsis, maligniteler, romatolojik hastalıklar ve travma gibi

sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyen durumlarda, daha önce belirtilen nötrofili ve lenfopeniye ek olarak, proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle IL-6 ve IL-1) etkisiyle trombosit üretimi de artış göstermektedir (25). Trombositler tümör hücreleriyle doğrudan etkileşime girer ve tümör büyümesine, invazyona ve anjiyogeneze katkıda bulunur (26). Yüksek trombosit sayıları kolorektal, gastrik, özofageal ve pankreas kanserlerinde kötü prognozla ilişkilidir (27).

SII (Sistemik immün-inflamasyon indeksi)

SII, Hu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında tanımlanan, "SII = Trombosit x Nötrofil / Lenfosit" formülüyle hesaplanan, literatürde de yaygın olarak bahsedilen bir biyobelirteçtir ve ilk olarak hepatosellüler karsinom (HCC) hastalarında küratif rezeksiyon sonrası prognozun belirlenmesi için geliştirilmiştir (28). Klinik önemi, tek başına sağladığı fayda sınırlı olmakla beraber, çeşitli kanser alt tipleri için yapılan meta-analizler, SII'nin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve kanser hastalarında immünoterapiye yanıt için faydalı bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur (29).

SIRI (Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi)

Qi ve arkadaşları tarafından 2016 yılında pankreas adenokarsinomu olan hastalarda agresif kemoterapi adaylarını belirlemek amacıyla tanımlanmış olup, "SIRI = Nötrofil x Monosit / Lenfosit" formülüyle hesaplanır (30). İnflamasyonun baskın olduğu fizyopatolojiye sahip hastalıklarda prognoz belirlemede umut vadeden bir parametre olsa da, tek başına tanı aracı olarak kullanımı sınırlıdır (23).

PNI (Prognostik nütrisyonel indeks)

İlk olarak Onodera ve arkadaşları tarafından 1984 yılında gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası komplikasyonları değerlendirmek amacıyla önerilmiştir (31). "PNI = Albümin (g/L) + 5 × toplam lenfosit sayısı (10⁹/L)" formülüyle hesaplanır. Formülasyondaki serum albümin değeri beslenme durumunu, mutlak lenfosit değeri ise immünolojik durumu yansıtır. Bu iki parametrenin kombinasyonu, kanser hastalarında hem metabolik hem de immünolojik durumu değerlendirme imkanı sağlamaktadır.

2.10. Takip

KRK cerrahisinden sonra nükslerin çoğu ilk 4 yıl içinde gerçekleşmektedir ve bu durum, 5 yıllık sağkalımı kür için oldukça güvenilir bir gösterge haline getirmektedir. Kolorektal kanser hastalarında 5 yıllık sağkalım oranı, hastalığın evresine bağlıdır.

Klinikopatolojik evreden bağımsız olarak, ameliyat öncesi plazma CEA düzeylerinin yüksekliği, tümör nüksü riskini öngörmektedir (2).

Tıbbi öykü, fizik muayene ve CEA testinin, ilk 5 yıl boyunca her 3 ila 6 ayda bir yapılması önerilir. Nüks riski daha yüksek olan hastalar için test sıklığı, bu aralığın daha kısa ucunda tutulmalıdır. Çoğu durumda, abdominal ve göğüs bilgisayarlı tomografi (BT) taramasının yılda bir kez, 3 yıl boyunca yapılması önerilmektedir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) taramaları, klinik çalışmalar dışında rutin izlem amacıyla kullanılmamalıdır. İlk cerrahiden 1 yıl sonra bir kontrol kolonoskopisi yapılmalı ve önceki bulgulara bağlı olarak her 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tanıdan önce bir kolonoskopi yapılmadıysa, adjuvan tedavinin tamamlanmasından sonra (1 yıl içinde) yapılması gerekir. Ayrıca, sağlıklı bir vücut ağırlığı korunması ve aktif bir yaşam tarzının benimsenmesi gibi ikincil önleme yöntemleri önerilmektedir. Eğer hasta ciddi komorbid durumlar nedeniyle cerrahi veya sistemik tedavi için uygun değilse, izleme testleri yapılmamalıdır (32).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Dizaynı ve Örneklem Belirlenmesi

Çalışmamız tek merkezli, prospektif bir çalışmadır. Çalışma, Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05 Nisan 2024 tarihli ve 2024/4895 sayılı kararı ile etik onayı, BAP kurulunun 24TU18019 proje numaralı 25 Temmuz 2024 tarihli BAP onayı alındıktan sonra yürütülmüştür. Verilerin toplanması 01 Mayıs 2024 ile 02 Nisan 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya, kolon kanseri tanısı almış ve Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Kliniği'nde takip edilen toplam 60 hasta (50 yaş üstü: 42 hasta; 50 yaş altı: 18 hasta) ile aynı kurumun İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş, yapılan rutin tetkiklerinde patolojik bulgu saptanmayan 28 sağlıklı kontrol bireyi (50 yaş üstü: 14 kişi; 50 yaş altı: 14 kişi) dahil edilmiştir. Tüm katılımcılardan yazılı onam alınmıştır. Katılımcıların rutin tetkikleri sırasında alınan serum örneklerinden arta kalan kısımlarda Zonulin, TMAO, IL-17A ve IL-22 düzeyleri, kit üretici firmanın önerdiği protokole uygun şekilde ELISA yöntemiyle analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy uzunluğu, vücut ağırlığı, beden kütle indeksi (BKI), komorbiditeleri, sigara öyküsü, primer tümörün yeri, tümör histolojisi, tümör TNM evrelemesi, metastaz yeri, ailede kanser öyküsü, albümin değerleri, tam kan

sayımından elde edilen; nötrofil, lenfosit, monosit, trombosit değerleri ile bazı inflamasyon parametreleri ve indeksleri; CRP, NLR, PLR, SII, SIRI, PNI kaydedilmiştir.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri arasında; son 6 hafta içinde antibiyotik kullanımı, inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü, kolektomi öyküsü, gebelik, emzirme ve son 1 ay içinde ticari probiyotik takviyesi kullanımı yer almaktadır.

3.2. Verilerin İstatistiksel Analizi

Verileri SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 25.0 paket programı ile analiz edildi. Verilerin grafiksel gösterimi Graphad Prism software kullanıldı. Tanımlayıcı analizlerde frekans verileri sayı (n) ve yüzde (%) olarak, sayısal veriler ortalama±standart sapma veya ortanca (interquartile range) ile verildi. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ve Shapiro Wilk testleri ile değerlendirildi. Bağımsız iki grupta parametrik sayısal verilerin karşılaştırılmasında Bağımsız Gruplarda T testi, nonparametrik sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Nonparametrik verilerin bağımsız ikiden fazla grupta dağılımında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Nonparametrik sayısal veriler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon analizi ile incelendi. Korelasyon ilişkileri: $r=0,05-0,30$ ise düşük korelasyon, $r=0,30-0,40$ ise düşük-orta derecede korelasyon, $r=0,40-0,60$ ise orta derecede korelasyon, $r=0,60-0,70$ ise İyi derecede korelasyon, $r=0,70-0,75$ ise çok iyi derecede korelasyon, $r= 0,75-1,00$ ise mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Kolorektal kanser tanısı için değişkenlerin kesim nokta belirleme özellikleri ROC (Receiver Operating Characteristics) Eğrisi Analizi ile değerlendirildi.

Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya kolorektal kanser tanısı bulunan 60 hasta ve sağlıklı 28 birey dahil edildi. Çalışma gruplarında demografik verilerin dağılımı Tablo 1’de sunuldu. KRK’li hasta grubunun %40’ı (n=24) kadın ve yaş dağılımı 64,50 (48,25-71,75) yıl olarak belirlendi. Kontrol ve hasta grubunda cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4. 1. Kontrol ve hasta Gruplarında demografik verilerin dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=28)	Hasta Grubu (n=60)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	14 (50,0)	24 (40,0)	0,378 ^a
Yaş (yıl)	51,00 (41,00-65,75)	64,50 (48,25-71,75)	0,066 ^b
BMI (kg/m ²)	26,32±2,55	27,39±3,75	0,173 ^c

n (%), Median (IQR), Mean ± SD

^a: Pearson Ki-kare testi

^b: Mann Whitney U Testi

^c: Independent Samples T Testi

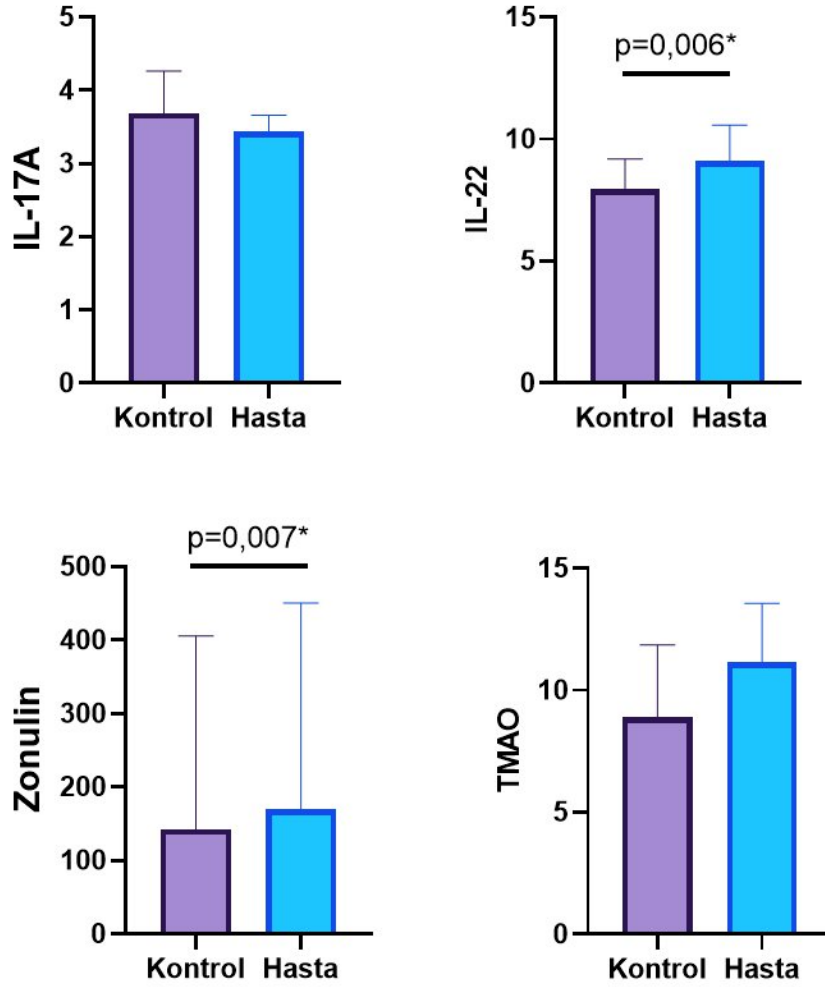
Çalışma gruplarında bağırsak geçirgenlik metabolitlerinin dağılımı Tablo 2’de ve Şekil 1’de karşılaştırıldı. KRK’li hasta grubunda kontrol grubuna göre IL-22 ve Zonulin dağılımı anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi (p=0,006; p=0,007, sırasıyla). Hasta grubunda TMAO düzeyi daha yüksek belirlenmiş olmasına rağmen istatistiki bir fark bulunmadı (p>0,05).

Tablo 4. 2. Kontrol ve hasta gruplarında bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=28)	Hasta Grubu (n=60)	p değeri
IL-17A	3,69 (3,40-4,26)	3,43 (3,21-3,66)	0,742 ^a
IL-22	7,94 (7,23-9,19)	9,09 (8,14-10,57)	0,006^a
Zonulin	142,80 (76,06-405,58)	169,53 (66,35-450,69)	0,007^a
TMAO	8,88 (7,55-11,85)	11,14 (8,56-13,56)	0,490 ^a

Median (IQR)

^a: Mann Whitney U Testi



Şekil 4. 1. Kontrol ve hasta grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Çalışmaya dahil edilen KRK tanılı hastalara ait demografik ve klinik verilerin dağılımı Tablo 3'te özetlendi. Toplam 17 olguda sigara kullanımı olduğu ve bu olgularda sigara kullanım süresinin dağılımı 30,0 (25,0-45,0) paket/yıl olarak belirlendi. Hastaların %66,3'ünde (n=38) en az 1 tane kronik hastalık bulunduğu, en sık bulunan kronik hastaların %33,3 ile hipertansiyon ve %23,3 oranı ile diyabetes mellitus olduğu izlendi. Hastaların tamamının histopatolojik tanısı adenokarsinom olup %66,7'si kolon kanseri, %21,6'sı rektum kanseri olarak belirlendi. Olguların %21,7'sinde aile öyküsünün eşlik ettiği kaydedildi. Vakalarda tümör yeri değerlendirildiğinde 26 vakada (%43,3) sol kolon, 21 vakada (%35,0) rektum tutulumu olduğu gözlemlendi. Kolorektal kanserli hasta grubunun %26,7'sinde (n=16) metastaz olduğu ve metastaz olan vakalarda %87,5 oranı ile

karaciğere metastaz olduğu tespit edildi. Olguların %28,4'ü (n=17) evre 1, %23,3'ü (n=14) evre 2, %23,3'ü (n=14) evre 3 ve %25,0'ı (n=15) evre 4 olarak belirlendi.

Tablo 4. 3. Kolorektal kanserli hastalarda demografik ve klinik verilerin dağılımı

Değişkenler	Hasta Grubu (n=60)
Sigara kullanımı	17 (28,3)
Sigara (pkt/yıl) (n=17)	30,0 (25,0-45,0)
Komorbidite*	38 (63,3)
Hipertansiyon	20 (33,3)
Diyabetes Mellitus	14 (23,3)
Koroner Arter Hastalığı	10 (16,7)
Hipotiroidi	5 (8,3)
Astım	5 (8,3)
Benign Prostat Hipertrofisi	3 (3,4)
Karaciğer Sirozu	2 (3,3)
Kalp yetmezliği	1 (1,7)
Hiperlipidemi	1 (1,7)
Sistemik Lupus Eritematozis	1 (1,7)
Çölyak	1 (1,7)
Hepatit B Ag+	1 (1,7)
Atriyal Fibrilasyon	1 (1,7)
Tiroid kanseri	1 (1,7)
KOAH	1 (1,7)
OSAS	1 (1,7)
Cilt SCC	1 (1,7)
Alerjik rinit	1 (1,7)
Tanı	
Kolon kanseri	40 (66,7)
Rektum kanseri	19 (21,6)
Sigmoid kanseri	1 (1,1)
Aile Öyküsü	13 (21,7)
Tümör Yeri	
Sol kolon	26 (43,3)
Sağ kolon	13 (21,7)
Rektum	21 (35,0)
Metastaz	16 (26,7)
Metastaz yeri (n=16)	
Karaciğer	14 (87,5)
Akciğer	2 (12,5)
Kolon Kanseri Evresi	
Evre 1	17 (28,4)
Evre 2	14 (23,3)
Evre 3	14 (23,3)
Evre 4	15 (25,0)
n (%), Median (IQR)	

Çalışmaya alınan KRK tanılı hastalara ait inflamasyon parametrelerinin dağılımı Tablo 4'te listelendi. Hastalarda CRP dağılımı 7,20 (1,98-28,65) mg/dL, NLR dağılımı 2,44 (1,73-3,05), PLR dağılımı 167,94 (116,92-220,47), SII dağılımı 693,10 (491,04-1071,54) ve PNI dağılımı 51,10 (46,11-53,58) olarak belirlendi.

Tablo 4. 4. Kolorektal kanserli hastalarda inflamasyon parametrelerinin dağılımı

Değişkenler	Hasta Grubu (n=60)
CRP (mg/dL)	7,20 (1,98-28,65)
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,81 (1,47-2,39)
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	4,35 (3,19-6,55)
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	0,64 (0,43-0,80)
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	315,35 \pm 93,70
Albumin (mg/dL)	4,07 \pm 0,45
NLR	2,44 (1,73-3,05)
PLR	167,94 (116,92-220,47)
SII ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	693,10 (491,04-1071,54)
SIRI ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	1,33 (0,93-2,00)
PNI	51,10 (46,11-53,58)
Median (IQR), Mean \pm SD	

Hasta grubunda 50 yaş altı ve üstü bireylerde bağırsak geçirgenlik metabolitlerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$) (Tablo 5).

Tablo 4. 5. Hasta grubunda yaşa göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	<50 yaş (n=18)	>50 yaş (n=42)	p değeri
IL-17A	3,46 (3,29-3,70)	3,40 (3,19-3,66)	0,583 ^a
IL-22	8,95 (7,70-10,78)	9,16 (8,24-10,26)	0,698 ^a
Zonulin	129,43 (52,00-334,81)	179,47 (68,20-536,58)	0,168 ^a
TMAO	9,56 (7,59-13,66)	11,48 (9,20-13,71)	0,123 ^a
Median (IQR)			
^a : Mann Whitney U Testi			

Kolorektal kanser tanılı hasta grubunda cinsiyete göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı Tablo 6'da listelendi. Erkek hastalarda kadın hastalara göre IL-22 düzeyi yüksek; zonulin düzeyi düşük bulundu ($p=0,004$; $p=0,001$, sırasıyla).

Tablo 4. 6. Hasta grubunda cinsiyete göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	Kadın (n=24)	Erkek (n=36)	p değeri
IL-17A	3,43 (3,21-3,66)	3,43 (3,21-3,66)	0,904 ^a
IL-22	8,27 (7,60-9,30)	9,78 (8,68-11,23)	0,004 ^a
Zonulin	385,88 (175,50-587,56)	80,95 (53,97-230,13)	0,001 ^a
TMAO	11,48 (9,05-13,09)	10,69 (8,36-13,95)	0,904 ^a

Median (IQR)
^a: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda sigara kullanımına göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı Tablo 7’de sunuldu. IL17A ve zonulin düzeyleri sigara kullanan hastalarda istatistiksel olarak daha düşük, IL-22 düzeyi ise daha yüksek tespit edildi (p=0,049; p=0,004; p=0,011, sırasıyla).

Tablo 4. 7. Hasta grubunda sigara kullanımına göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	Sigara kullanımı yok (n=43)	Sigara kullanımı var (n=17)	p değeri
IL-17A	3,49 (3,32-3,77)	3,26 (3,12-3,52)	0,049 ^a
IL-22	8,82 (8,00-9,92)	10,75 (8,96-11,73)	0,011 ^a
Zonulin	231,68 (77,15-541,12)	72,82 (46,38-179,47)	0,004 ^a
TMAO	11,09 (8,24-13,63)	11,18 (9,71-13,53)	0,658 ^a

Median (IQR)
^a: Mann Whitney U Testi

Kolorektal kanser tanılı hasta grubunda metastaz olup olmamasına göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı Tablo 8’de verildi. Metastaz olan kolorektal vakalarında metastaz olmayanlara göre IL-17A, IL-22 ve TMAO düzeyleri düşük bulundu (p=0,017; p=0,034; p=0,037, sırasıyla).

Tablo 4. 8. Hasta grubunda metastaz durumuna göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	Metastaz yok (n=44)	Metastaz var (n=16)	p değeri
IL-17A	3,49 (3,22-3,7)	3,32 (3,15-3,42)	0,017 ^a
IL-22	9,37 (8,31-10,57)	8,21 (7,60-10,37)	0,034 ^a
Zonulin	110,22 (59,99-399,16)	298,83 (99,10-658,15)	0,144 ^a
TMAO	11,67 (9,64-13,95)	9,12 (8,01-11,94)	0,037 ^a

Median (IQR)
^a: Mann Whitney U Testi

Vakalar kanser evresi 1-2 olanlar erken evre, 3-4 olanlar ileri evre olarak gruplandırıldı ve bu gruplarda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili

sitokinlerin dağılımı Tablo 9’da değerlendirildi. İleri evre kolorektal tanılı hastalarda IL-22 düzeyi anlamlı seviyede düşük bulundu ($p=0,034$).

Tablo 4. 9. Hasta grubunda kanser evresine göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	Erken Evre (Evre 1-2) (n=31)	İleri Evre (Evre 3-4) (n=29)	p değeri
IL-17A	3,49 (3,26-3,77)	3,37 (3,15-3,57)	0,159 ^a
IL-22	9,78 (8,68-10,89)	8,41 (7,73-9,85)	0,034^a
Zonulin	86,62 (58,98-365,17)	225,49 (72,80-625,79)	0,049^a
TMAO	11,18 (9,71-14,02)	9,71 (8,24-12,75)	0,164 ^a
Median (IQR)			
^a : Mann Whitney U Testi			

Vakalarda tümör lokalizasyonuna göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 10).

Tablo 4. 10. Hasta grubunda tümör lokalizasyonuna göre bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı

Değişkenler	Sol Kolon (n=26)	Sağ kolon (n=13)	Rektum (n=21)	p değeri
IL-17A	3,49 (3,23-4,07)	3,26 (3,12-3,52)	3,43 (3,26-3,77)	0,198 ^a
IL-22	8,95 (7,60-9,92)	9,23 (7,87-11,31)	9,09 (8,21-10,89)	0,503 ^a
Zonulin	269,35 (67,09-477,59)	164,94 (51,97-614,18)	133,02 (73,31-382,37)	0,824 ^a
TMAO	10,50 (8,31-15,24)	11,48 (9,32-13,34)	11,09 (8,58-13,39)	0,982 ^a
Median (IQR)				
^a : Kruskal Wallis Testi				

Aile öyküsü varlığına, tümörün yerine, metastaz yerine ve komorbidite varlığına göre hasta grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark belirlenmedi ($p>0,05$).

Kontrol grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinler ile yaş ve antropometrik ölçüm verileri arasındaki ilişki Tablo 11’de incelendi. Sağlıklı bireylerde yaş ile zonulin düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyli korelasyon tespit edildi ($r=0,441$; $p=0,019$). Sağlıklı kontrol grubunda vücut ağırlığı ile IL-17A ölçümü arasında pozitif yönlü orta dereceli korelasyon izlendi ($r=0,431$; $p=0,022$).

Tablo 4. 11. Kontrol grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinler ile yaş ve antropometrik ölçümlerin ilişkisi

		IL-17A	IL-22	Zonulin	TMAO
Yaş (yıl)	r	-0,029	-0,053	0,441	0,011
	p	0,885	0,791	0,019*	0,956
Boy (cm)	r	0,243	-0,049	0,028	0,123
	p	0,212	0,804	0,889	0,534
Vücut Ağırlığı (kg)	r	0,431	0,119	0,005	-0,019
	p	0,022*	0,546	0,979	0,924
BMI (kg/m²)	r	0,331	0,197	0,011	-0,048
	p	0,085	0,315	0,956	0,806

r= Spearman korelasyon katsayısı

*: p<0,05

Kolorektal kanser tanılı hasta grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinler ile yaş, antropometrik ölçüm, sigara kullanım miktarı ve inflamasyon ilişkin parametreler arasındaki ilişki Tablo 12’de incelendi. Kolorektal kanserli hastalarda IL-22 düzeyi ile boy ve vücut ağırlığı arasında düşük-orta dereceli pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0,281$; $p=0,029$; $r=0,307$; $p=0,017$, sırasıyla). Kolorektal kanserli hastalarda zonulin ölçümü boy ölçümü arasında orta; vücut ağırlığı, lenfosit ve PNI ölçümü ile düşük-orta derecede negatif yönlü ilişki kaydedildi ($r=-0,424$; $p=0,001$; $r=-0,258$; $p=0,047$; $r=-0,262$; $p=0,044$; $r=-0,287$; $p=0,026$, sırasıyla). Zonulin ile PLR arasında pozitif yönde düşük-orta dereceli korelasyon belirlendi ($r=0,362$; $p=0,005$). Bağırsak metabolitlerinden TMAO ile lenfosit arasında negatif, NLR ile pozitif yönde düşük-orta düzeyli, SII ile pozitif yönlü düşük düzeyli korelasyon tespit edildi ($r=-0,370$; $p=0,004$; $r=0,308$; $p=0,017$; $r=0,255$; $p=0,049$).

Tablo 4. 12. Kolorektal kanser hasta grubunda bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinler ile yaş, antropometrik ölçümler ve sigara kullanım miktarının ilişkisi

		IL-17A	IL-22	Zonulin	TMAO
Yaş (yıl)	r	-0,088	0,040	0,026	0,077
	p	0,504	0,760	0,842	0,559
Boy (cm)	r	0,010	0,281	-0,424	0,033
	p	0,940	0,029*	0,001*	0,805
Vücut Ağırlığı (kg)	r	-0,068	0,307	-0,258	0,068
	p	0,607	0,017*	0,047*	0,605
BMI (kg/m ²)	r	-0,027	0,127	0,130	0,091
	p	0,838	0,334	0,323	0,490
Sigara (pkt/yıl)	r	-0,022	-0,080	-0,374	-0,162
	p	0,834	0,760	0,139	0,534
CRP (mg/dL)	r	-0,044	0,017	-0,083	0,139
	p	0,736	0,898	0,529	0,290
Lenfosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	0,043	0,024	-0,262	-0,370
	p	0,744	0,854	0,044*	0,004*
Nötrofil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	-0,089	0,107	-0,129	0,042
	p	0,500	0,417	0,326	0,750
Monosit ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	0,116	0,079	-0,201	0,015
	p	0,377	0,548	0,123	0,911
Platelet ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	-0,212	0,027	0,156	0,133
	p	0,105	0,840	0,234	0,313
Albumin (mg/dL)	r	0,052	0,181	-0,165	-0,037
	p	0,692	0,168	0,208	0,780
NLR	r	-0,055	0,094	0,096	0,308
	p	0,678	0,475	0,467	0,017*
PLR	r	-0,158	-0,009	0,362	0,292
	p	0,228	0,946	0,005*	0,024*
SII ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	-0,127	0,053	0,149	0,255
	p	0,332	0,687	0,255	0,049*
SIRI ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	r	-0,039	0,096	-0,055	0,219
	p	0,765	0,465	0,678	0,093
PNI	r	0,049	0,200	-0,287	-0,176
	p	0,710	0,125	0,026*	0,178

r= Spearman korelasyon katsayısı

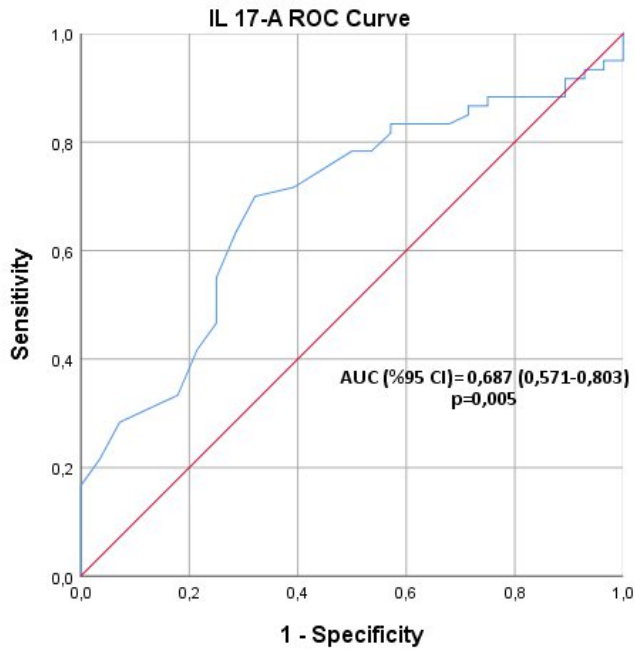
*: p<0,05

Bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin kolorektal kanser tanısını tahmin etmedeki kesim noktasını belirlemek için ROC eğrisi analizi yapıldı ve Tablo 13'te sunuldu. Analiz sonucu IL-17A için 3,576 ve daha düşük değerlerin kolorektal kanser tanısını %70,00 sensivite ve %67,86 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (Şekil 2). IL-22 için 8,211 ve daha büyük değerlerin kolorektal kanser tanısını %73,30 sensivite ve %64,30 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (Şekil 3). TMAO için 9,913 ve daha büyük değerlerin kolorektal kanser tanısını %60,00 sensivite ve %60,70 spesifite ile öngörebileceği belirlendi (Şekil 4). Zonulin için istatistiki anlamlı bir kesim noktası tespit edilmedi (p>0,05) (Şekil 5).

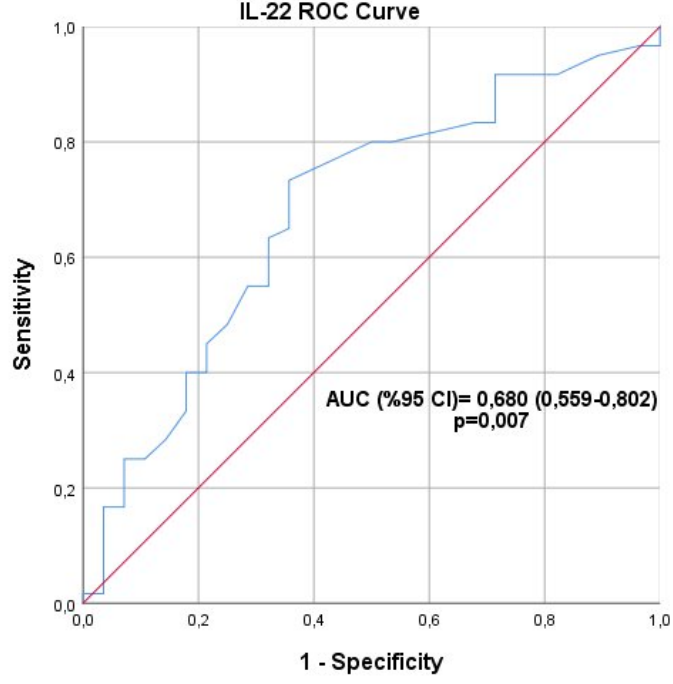
Tablo 4. 13. Kolorektal kanser tanısı için yapılan ROC analizi sonuçları

	Kesim Noktası	AUC	%95 CI	p	Sensivite (%)	Spesifisite (%)	PPV (%)	NPV (%)
IL-17A	$\leq 3,576$	0,687	0,571-0,803	0,005	70,00	67,86	82,35	51,35
IL-22	$\geq 8,211$	0,680	0,559-0,802	0,007	73,33	64,29	81,48	52,94
TMA	$\geq 9,913$	0,645	0,515-0,775	0,029	60,00	60,71	76,60	41,46

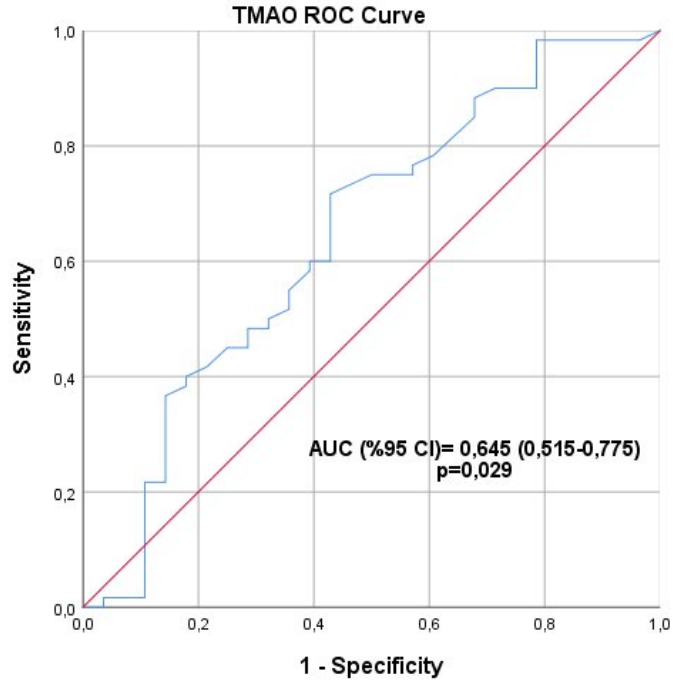
CI: Güven Aralığı, **AUC:** Area Under the Curve (Eğri Altında Kalan Alan), **PPV:** Pozitif Prediktif Değer, **NPV:** Negatif Prediktif Değer



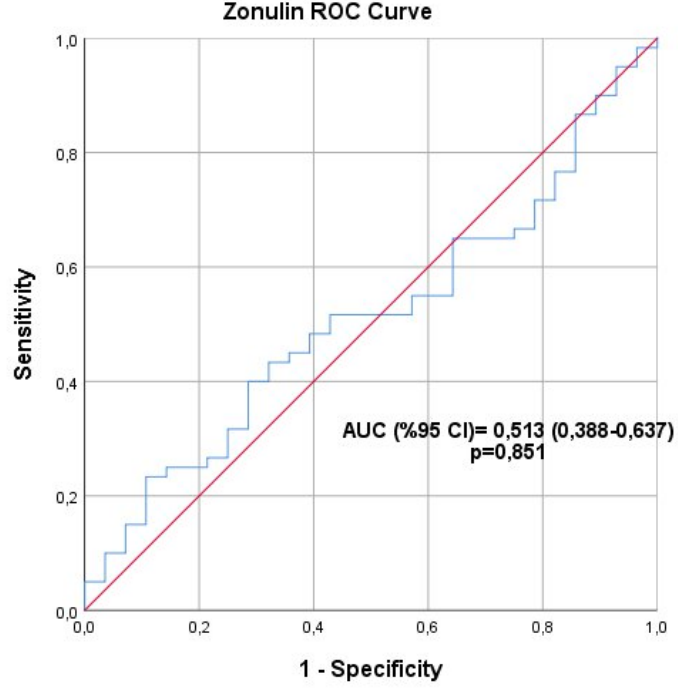
Şekil 4. 2. Kolorektal tanısı için IL-17A ROC eğrisi



Şekil 4. 3. Kolorektal tanısı için IL-22 ROC eğrisi



Şekil 4. 4. Kolorektal tanısı için TMAO ROC eğrisi



Şekil 4. 5. Kolorektal tanısı için zonulin ROC eğrisi

Çalışmaya alınan kolorektal kanser tanılı hastalara ait inflamasyon parametrelerinin median değerlerine göre gruplama yapıldı. NLR gruplarında hasta verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 14).

Tablo 4. 14. Hastalarda NLR değerine göre verilerin dağılımı

Değişkenler	NLR <2,44 (n=29)	NLR ≥2,44 (n=31)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	12 (41,4)	12 (38,7)	0,833 ^a
Yaş (yıl)	60,00 (48,50-72,00)	65,00 (48,00-72,00)	0,935 ^b
Yaş			
<50	9 (31,0)	9 (29,0)	0,866 ^a
>50	20 (69,0)	22 (71,0)	
BMI (kg/m²)	26,76±4,07	27,99±3,39	0,207 ^c
Sigara kullanımı	9 (31,0)	8 (25,8)	0,653 ^a
Sigara (pkt/yıl) (n=17)	33,00 (27,50-52,50)	25,00 (21,25-37,50)	0,200 ^b
Komorbidite	19 (65,5)	19 (61,3)	0,734 ^a
Aile Öyküsü	5 (17,2)	8 (25,8)	0,421 ^a
Tümör Yeri			
Sol kolon	13 (44,8)	13 (41,9)	0,803 ^a
Sağ kolon	7 (24,1)	6 (19,4)	
Rektum	9 (31,0)	12 (38,7)	
Metastaz	5 (17,2)	11 (35,5)	0,110 ^a
Kolon Kanseri Evresi			
Erken evre (Evre 1-2)	16 (55,2)	15 (48,4)	0,599 ^a
İleri evre (Evre 3-4)	13 (44,8)	16 (51,6)	
IL-17A	3,49 (3,15-3,74)	3,37 (3,21-3,54)	0,419 ^b
IL-22	8,82 (7,73-9,98)	9,37 (8,27-10,89)	0,239 ^b
Zonulin	133,02 (60,99-371,37)	174,12 (67,46-512,41)	0,501 ^b
TMAO	10,01 (8,68-12,65)	11,97 (8,33-15,39)	0,083 ^b

n (%), Median (IQR), Mean ± SD
a: Pearson Ki-kare testi
b: Mann Whitney U Testi
c: Independent Samples T Testi

Kolorektal kanser tanılı hastalarda PLR median değer gruplarında hasta verilerinin dağılımı Tablo 15’te incelendi. PLR 167,94’ten yüksek olan grupta TMAO düzeyi istatistiki olarak daha yüksek kaydedildi (p=0,010). Diğer demografik, klinik ve bağırsak geçirgenliği parametreleri ve inflamasyon ilişkili sitokinlerin dağılımı PLR gruplarında benzer bulundu (p>0,05).

Tablo 4. 15. Hastalarda PLR değerine göre verilerin dağılımı

Değişkenler	PLR <167,94 (n=30)	PLR ≥167,94 (n=30)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	9 (30,0)	15 (50,0)	0,114 ^a
Yaş (yıl)	65,00 (53,50-75,00)	60,00 (46,50-69,25)	0,158 ^b
Yaş			
<50	7 (23,3)	11 (36,7)	0,260 ^a
>50	23 (76,7)	19 (63,3)	
BMI (kg/m²)	27,22±3,95	27,57±3,60	0,717 ^c
Sigara kullanımı	10 (33,3)	7 (23,3)	0,394 ^a
Sigara (pkt/yıl) (n=17)	36,50 (23,75-51,25)	25,00 (25,00-30,00)	0,417 ^b
Komorbidite	21 (70,0)	17 (56,7)	0,284 ^a
Aile Öyküsü	6 (20,0)	7 (23,3)	0,754 ^a
Tümör Yeri			
Sol kolon	13 (43,3)	13 (43,3)	0,940 ^a
Sağ kolon	6 (20,0)	7 (23,3)	
Rektum	11 (36,7)	10 (33,3)	
Metastaz	7 (23,3)	9 (30,0)	0,559 ^a
Kolon Kanseri Evresi			
Erken evre (Evre 1-2)	13 (43,3)	18 (60,0)	0,196 ^a
İleri evre (Evre 3-4)	17 (56,7)	12 (40,0)	
IL-17A	3,46 (3,25-4,10)	3,37 (3,15-3,61)	0,248 ^b
IL-22	8,95 (8,11-9,95)	9,57 (8,21-10,89)	0,208 ^b
Zonulin	98,65 (58,21-366,92)	297,06 (73,79-534,04)	0,072 ^b
TMAO	9,71 (8,24-12,46)	12,61 (10,23-14,56)	0,010^b

n (%), Median (IQR), Mean ± SD
^a: Pearson Ki-kare testi
^b: Mann Whitney U Testi
^c: Independent Samples T Testi

Araştırmaya dahil edilen kolorektal kanser tanılı hastalarda SII median gruplarında hasta verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi (p>0,05) (Tablo 16).

Tablo 4. 16. Hastalarda SII değerine göre verilerin dağılımı

Değişkenler	SII <693,10 (n=30)	SII ≥693,10 (n=30)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	11 (36,7)	13 (43,3)	0,598 ^a
Yaş (yıl)	65,00 (49,00-73,50)	61,00 (46,50-70,50)	0,501 ^b
Yaş			
<50	8 (26,7)	10 (33,3)	0,573 ^a
>50	22 (73,3)	20 (66,7)	
BMI (kg/m²)	26,92±4,14	27,87±3,32	0,329 ^c
Sigara kullanımı	9 (30,0)	8 (26,7)	0,774 ^a
Sigara (pkt/yıl) (n=17)	33,00 (22,50-52,50)	27,50 (25,00-37,50)	0,606 ^b
Komorbidite	19 (63,3)	19 (63,3)	1,000 ^a
Aile Öyküsü	5 (16,7)	8 (26,7)	0,347 ^a
Tümör Yeri			
Sol kolon	12 (40,0)	14 (46,7)	0,640 ^a
Sağ kolon	8 (26,7)	5 (16,7)	
Rektum	10 (33,3)	11 (36,7)	
Metastaz	5 (16,7)	11 (36,7)	0,080 ^a
Kolon Kanseri Evresi			
Erken evre (Evre 1-2)	14 (46,7)	17 (56,7)	0,438 ^a
İleri evre (Evre 3-4)	16 (53,3)	13 (43,3)	
IL-17A	3,49 (3,25-3,89)	3,37 (3,19-3,57)	0,260 ^b
IL-22	8,95 (7,94-9,95)	9,37 (8,24-10,89)	0,391 ^b
Zonulin	130,29 (62,00-378,61)	199,80 (67,09-482,40)	0,478 ^b
TMAO	9,71 (8,38-12,80)	11,92 (9,00-14,95)	0,063 ^b

n (%), Median (IQR), Mean ± SD
^a: Pearson Ki-kare testi
^b: Mann Whitney U Testi
^c: Independent Samples T Testi

Kolorektal kanser tanılı hastalarda SIRI median değer gruplarında hasta verilerinin dağılımı Tablo 17’de sunuldu. SIRI 1,33’ten yüksek olan grupta kadın cinsiyet oranı daha düşük; metastaz oranı daha yüksek belirlendi (p=0,035; p=0,020, sırasıyla).

Tablo 4. 17. Hastalarda SIRI değerine göre verilerin dağılımı

Değişkenler	SIRI <1,33 (n=30)	SIRI ≥1,33 (n=30)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	16 (53,3)	8 (26,7)	0,035^a
Yaş (yıl)	60,00 (48,50-71,50)	65,00 (48,00-72,00)	0,559 ^b
Yaş			
<50	9 (30,0)	9 (30,0)	1,000 ^a
>50	21 (70,0)	21 (70,0)	
BMI (kg/m²)	26,60±4,02	28,18±3,34	0,103 ^c
Sigara kullanımı	9 (30,0)	8 (26,7)	0,774 ^a
Sigara (pkt/yıl) (n=17)	30,00 (22,50-36,50)	35,00 (25,00-53,75)	0,423 ^b
Komorbidite	20 (66,7)	18 (60,0)	0,592 ^a
Aile Öyküsü	7 (23,3)	6 (20,0)	0,754 ^a
Tümör Yeri			
Sol kolon	11 (36,7)	15 (50,0)	0,508 ^a
Sağ kolon	8 (26,7)	5 (16,7)	
Rektum	11 (36,7)	10 (33,3)	
Metastaz	4 (13,3)	12 (40,0)	0,020^a
Kolon Kanseri Evresi			
Erken evre (Evre 1-2)	18 (60,0)	13 (43,3)	0,196 ^a
İleri evre (Evre 3-4)	12 (40,0)	17 (56,7)	
IL-17A	3,49 (3,18-3,79)	3,37 (3,21-3,66)	0,584 ^b
IL-22	9,09 (7,73-9,92)	9,37 (8,24-10,89)	0,371 ^b
Zonulin	186,82 (70,37-416,18)	137,81 (64,23-472,29)	0,790 ^b
TMAO	10,89 (8,88-13,00)	11,67 (8,31-14,83)	0,403 ^b

n (%), Median (IQR), Mean ± SD
^a: Pearson Ki-kare testi
^b: Mann Whitney U Testi
^c: Independent Samples T Testi

PNI median gruplarında hasta verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 18).

Tablo 4. 18. Hastalarda PNI değerine göre verilerin dağılımı

Değişkenler	PNI <51,10 (n=30)	PNI ≥51,10 (n=30)	p değeri
Cinsiyet (Kadın)	14 (46,7)	10 (33,3)	0,292 ^a
Yaş (yıl)	65,00 (53,50-70,25)	62,00 (46,00-72,50)	0,559 ^b
Yaş			
<50	7 (23,3)	11 (36,7)	0,260 ^a
>50	23 (76,7)	19 (63,3)	
BMI (kg/m²)	26,95±3,67	27,84±3,84	0,366 ^c
Sigara kullanımı	6 (20,0)	11 (36,7)	0,152 ^a
Sigara (pkt/yıl) (n=17)	27,50 (17,50-32,50)	33,00 (25,00-55,00)	0,423 ^b
Komorbidite	21 (70,0)	17 (56,7)	0,284 ^a
Aile Öyküsü	6 (20,0)	7 (23,3)	0,754 ^a
Tümör Yeri			
Sol kolon	16 (53,3)	10 (33,3)	0,150 ^a
Sağ kolon	7 (23,3)	6 (20,0)	
Rektum	7 (23,3)	14 (46,7)	
Metastaz	8 (26,7)	8 (26,7)	1,000 ^a
Kolon Kanseri Evresi			
Erken evre (Evre 1-2)	15 (50,0)	16 (53,3)	0,796 ^a
İleri evre (Evre 3-4)	15 (50,0)	14 (46,7)	
IL-17A	3,40 (3,15-3,61)	3,43 (3,21-3,79)	0,584 ^b
IL-22	9,09 (7,94-9,81)	9,50 (8,24-11,30)	0,371 ^b
Zonulin	341,89 (104,67-565,00)	75,47 (47,75-301,97)	0,790 ^b
TMAO	11,09 (9,00-14,00)	11,14 (8,24-13,19)	0,403 ^b

n (%), Median (IQR), Mean ± SD
a: Pearson Ki-kare testi
b: Mann Whitney U Testi
c: Independent Samples T Testi

5. TARTIŞMA

KRK, kolon veya rektum epitel hücrelerinin malign transformasyonu sonucu gelişen, dünya çapında önemli bir halk sağlığı sorunudur. GLOBOCAN 2020 verilerine göre en sık görülen üçüncü kanser türü olmakla birlikte, kanser ilişkili ölümlerde ikinci sırada yer almaktadır. Geleneksel olarak ileri yaş hastalığı olarak kabul edilse de, son yıllarda 50 yaş altı bireylerde tanımlanan erken başlangıçlı kolorektal kanser (EbKrk) insidansında yıllık %2-4'lük endişe verici bir artış gözlenmektedir (33). Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Asya'daki kayıtlara göre, küresel ölçekte EbKrk vakalarındaki bu artışı rapor etmekte olup, bu durum ek araştırmalar ve koruyucu önlemlerin gerekliliğini ortaya koymaktadır (34). KRK, genetik, çevresel ve yaşam tarzı faktörlerinin kompleks etkileşimi sonucu ortaya çıkmakta olup, risk yaşla birlikte artış göstermektedir. KRK için yaygın risk faktörleri arasında; ailede KRK öyküsü, kalıtsal genetik mutasyonlar, inflamatuvar bağırsak hastalığı, obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara kullanımı, aşırı alkol tüketimi ve belirli beslenme alışkanlıkları yer almaktadır (34). Bağırsak mikrobiyotası ve bağırsak bariyer

fonksiyonundaki bozulmaların KRK patogenezindeki potansiyel rolü, son dönemde yoğun ilgi gören araştırma alanlarından biridir (3). Ayrıca, gastrointestinal sistemden kana bakteriyel translokasyonun da bu süreçte rol oynayabileceği öne sürülmüştür (35). Bağırsak geçirgenliği (“Leaky gut syndrome”, “Aşırı geçirgen bağırsak sendromu”), bağırsak bariyerinin işlevselliğini ölçen bir parametredir. Bu bariyer, bağırsaktan kana hangi maddelerin geçebileceğini belirleyen seçici bir sistemdir. İntestinal disbiyozis, yani bağırsak mikrobiyotasının yapısında ve işlevinde meydana gelen bozulmalar; bağırsak geçirgenliğinde artışa ve buna bağlı olarak KRK riskinde yükselmeye neden olabilmektedir (35).

Çalışmamızda 50 yaş altı ve 50 yaş üstü yeni tanı KRK hastalarında barsak geçirgenlik metabolitleri (zonulin, TMAO) ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-22, IL-17A) kolon kanserleri ile ilişkisini kapsamlı bir şekilde incelemeyi amaçladık.

5.1. Zonulin ve Kolorektal Kanser İlişkisi

Zonulin, insan vücudunda bağırsak geçirgenliğini geri dönüşümlü olarak düzenleyebilen tek protein olup, hücreler arasındaki sıkı bağlantıları (tight junctions) modüle ederek bunların açılıp kapanmasını kontrol eder. Bu mekanizma, moleküllerin ve sıvıların bağırsak bariyerinden geçişine izin verir. Fizyolojik koşullarda zonulinin işlevi, paraselüler geçişleri düzenlemek ve bağırsak bariyerini, mikrobiyal translokasyona karşı korumaktır. Patolojik durumlarda ise; tip 2 diyabet ve obezite gibi metabolik hastalıkların gelişiminde rol oynar. Bu hastalıklar, aynı zamanda KRK için bilinen risk faktörleridir. Serum zonulin düzeylerinin yükselmesi, artmış bağırsak geçirgenliğinin bir göstergesidir. Bu durum, mikrobiyal translokasyonu artırarak pro-inflamatuvar sinyal kaskadlarını ve immün yanıtları tetikleyebilir, bu da kolorektal karsinogenez sürecini hızlandırabilir (35). Bu mekanizma, özellikle KRK gibi inflamasyonla ilişkili hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.

Çalışmamızda, kolorektal kanserli hasta grubunda serum zonulin düzeyleri [median: 169,53 (66,35-450,69)] sağlıklı kontrol grubuna [median: 142,80 (76,06-405,58)] kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0,007). Bu sonuç, bağırsak bariyer fonksiyonundaki bozulmanın KRK hastalarında yaygın olduğunu ve hastalığın gelişiminde önemli bir faktör olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde birçok çalışma bu veriyi desteklemektedir. Örneğin, Fasano ve arkadaşları, zonulin aracılı intestinal geçirgenlik artışının, yalnızca çölyak ve tip 1 diyabet gibi otoimmün hastalıklarda değil, aynı zamanda multipl skleroz, romatoid artrit, gastrointestinal kanserler, enfeksiyonlar ve alerjilerde de rol

oynayabileceğini bildirmişlerdir (36, 37). Marino ve arkadaşlarının İtalya'da yaptığı, 20-85 yaşları arasında 77 KRK vakası, 72 bağırsak adenomu ve 76 sağlıklı kontrol bireyinin (toplam 148 tümörsüz birey) dahil edildiği bir vaka-kontrol çalışmasında, zonulin ve KRK riski arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (35). Kushlinskii ve arkadaşlarının Rusya'da yaptığı 152 KRK hastası ve 134 kontrol bireyini içeren çalışmada KRK hastalarının serum zonulin düzeylerinin sağlıklı bireylere ve tümör dışı inflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) olan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirilmiştir (3). Çalışmamızla uyumlu olarak KRK hastalarında dolaşımdaki zonulin düzeylerinin daha yüksek olması, bağırsak bariyeri bozukluğu ile bakteriyel translokasyonun birlikte KRK gelişiminde rol oynadığı hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda yaş, cinsiyet farklılıkları ve tümör evresi açısından zonulin düzeyi, kadın hastalarda erkek hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0.001$), ileri evre KRK tanılı hastalarda erken evreye göre anlamlı seviyede yüksek bulundu ($p=0.049$) ve yaş ile zonulin düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyli korelasyon vardı ($r=0.441$; $p=0.019$). Marino ve arkadaşlarının, yaş aralığı 20-85 olan hastaları içeren çalışmasında, ortalama yaş KRK için 65.7 ve sağlıklı kontroller için 65.3 olarak verilmiş, zonulin ile KRK riski arasındaki ilişki evrelere göre incelendiğinde, Evre I-II için OR (Odds Oranı) = 1.25, Evre III-IV için ise OR = 9.18 bulunmuştur. Ayrıca zonulin seviyelerinin kadınlarda ve genç bireylerde daha güçlü bir ilişki gösterdiği belirtilmiş, ancak bu heterojenliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ifade edilmiştir (35). Kushlinskii ve arkadaşlarının çalışmasında da, 30-84 yaş aralığındaki KRK hastaları ve 25-68 yaş aralığındaki sağlıklı kontrol bireyleri incelenmiş ve zonulin seviyesinin hastalık evresi ilerledikçe arttığı bulunmuştur (3). Aynı çalışmada, sağlıklı kontrol grubunda kadınlarda serum zonulin seviyesinin erkeklere göre anlamlı derecede düşük olduğu, ancak onkolojik ve inflamatuvar hastalığı olan hastalarda bu farklılıkların gözlenmediği belirtilmiştir (3). Bu durum, çalışmamızdaki bulguyla çelişiyor gibi görünse de, farklı popülasyonlar, genetik faktörler veya diğer çevresel etkileşimler bu farklılığa neden olabilir.

Çalışmamızda zonulin düzeyi, sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük tespit edildi ($p=0.004$). Bu beklenmedik bulgu, sigaranın bağırsak bariyer fonksiyonu üzerinde literatürde tanımlanan pro-inflamatuvar etkileriyle kısmen çelişmektedir. Mevcut çalışmalar sigaranın genellikle intestinal permeabilityyi artırdığını öne sürmekle birlikte, sigaranın zonulin ekspresyonu üzerindeki doğrudan etkileri henüz netlik kazanmamıştır (38-40).

Çalışmamızda zonulin ölçümü ile boy ölçümü arasında, orta derecede negatif yönlü ilişki ($r=-0.424$; $p=0.001$), zonulin ölçümü ile vücut ağırlığı ölçümü arasında ise düşük-orta derecede negatif yönlü ilişki ($r=-0.258$; $p=0.047$) tespit ettik. Marino ve arkadaşlarının çalışmasında, BMI kategorilerine göre OR hesaplanmış ve KRK riskinin, BMI <25 olan bireylerde 1.48, BMI ≥ 25 kg/m² olanlarda ise 4.06 olduğu bulunmuştur (35). Literatürde obezite ile zonulin ilişkisinin patofizyolojik önemini destekleyen benzer çalışmalar da vardır (41-43). Çalışmamızda, zonulin seviyelerinin boy ve vücut ağırlığı ile negatif korelasyon göstermesi, kronik inflamasyonun büyüme ve metabolizma üzerindeki olumsuz etkilerinden, kanser kaşeksisi-malnütrisyonun ya da çalışmanın vaka kısıtlılığında kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızdaki bir diğer bulgu, 50 yaş altı (erken başlangıçlı) ve 50 yaş üstü (geç başlangıçlı) hasta grupları arasında zonulin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın bulunmamasıdır ($p=0,168$). Bu durum, artmış bağırsak geçirgenliğinin hem erken hem de geç başlangıçlı KRK patogenezinde ortak bir mekanizma olabileceğini düşündürmekle beraber çalışmamızdaki vaka sayısındaki kısıtlılıktan kaynaklanmış olabilir. Adigun ve arkadaşlarının erken başlangıçlı kolorektal kanserin nedenlerini ve önlenmesini inceledikleri çalışmada, yaş gruplarından bağımsız olarak KRK gelişiminde genel bir risk faktörü olan zonulin ve TMAO gibi bağırsak geçirgenlik parametrelerine değinmişlerdir (34). Erken başlangıçlı KRK'nin artan insidansı göz önüne alındığında, bağırsak geçirgenliği ve zonulin üzerine yapılan araştırmaların derinleştirilmesi, hastalığın önlenmesi ve tedavisi için yeni stratejilerin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

5.2. TMAO ve Kolorektal Kanser İlişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalar, TMAO ile kanser dahil çeşitli hastalıklar arasındaki ilişkiyi tartışmaktadır. TMAO, bir amin-oksit bileşiği olup karaciğerde bulunan iki flavin monooksijenaz enzim aile üyesi (FMO1 ve FMO3) tarafından trimetilaminin (TMA) oksidasyonu sonucu oluşur (44, 45). Ayrıca, TMA'nın bir kısmı kolondaki bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilir. Bu bileşik, besinlerle alınan ve kırmızı et, yumurta sarısı, süt ürünleri ile deniz ürünlerinde bolca bulunan karnitin, kolin ve betain gibi maddelerin metabolizmasından kaynaklanır (46).

Çalışmamızda mikrobiyota kaynaklı bir metabolit olan TMAO, KRK hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek seviyelerde bulundu. Her ne kadar bu artış istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmasa da ($p>0,05$), literatürdeki birçok çalışma ile paralellik göstermektedir. Bae ve arkadaşlarının plazma kolin metabolizması biyobelirteçleri [kolin,

betain, dimetilglisin ve TMAO] ile menopoz sonrası kadınlarda kolorektal kanser riski arasındaki ilişkileri araştırdıkları, 835 eşleştirilmiş vaka-kontrol çiftini içeren çalışmada TMAO, rektal kanserle [3,38 (1,25–9,16); *P* eğilimi = 0,02] pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (*P* etkileşimi = 0,003) (47). X. Liu ve arkadaşlarının TMAO'nun KRK'li hastaların prognozunun bir öngörücüsü olup olmadığını belirlemek için yaptığı 108 KRK'li hasta ve 30 sağlıklı kontrol bireyinin olduğu çalışmada ise, TMAO düzeylerinin yüksek oluşu kısa hastalısız sağkalım ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (48). Sánchez-Alcoholado ve arkadaşlarının obez KRK'li hastalar ile olan çalışmasında TMAO düzeyi anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (49). Yang ve arkadaşlarının TMAO'nun KRK hücreleri üzerindeki etkilerini hem in vitro hem de in vivo olarak inceledikleri çalışmada, TMAO'nun KRK hücrelerinde proliferasyonu ve anjiyogenezi teşvik ettiği belirtilmiştir (50). Zhang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, TMAO'nun Wnt/β-katenin sinyal yolunu aktive ederek ve farnesoid X reseptörünü (FXR) inhibe ederek intestinal karsinogenezi tetikleyebileceği belirtilmiştir (4). Son iki çalışma, TMAO'nun KRK gelişimindeki potansiyel onkojenik rolünü desteklemektedir. Guertin ve arkadaşları tarafından 598 vaka üzerinde yürütülen prospektif kohort çalışmasında, TMAO ile KRK riski arasında anlamlı ilişki bulunmazken (*p*=0.25), TMAO öncülü kolin düzeylerindeki artışın riski 3 kat yükselttiği gösterilmiştir (51). Bu bulgu, çalışmamızda gözlenen TMAO artışının klinik anlamlılık taşımamasını destekler niteliktedir. Khodabakhshi ve arkadaşlarının sistematik derlemesinde, serum örneklerinde ölçülen yüksek TMAO düzeylerinin malignite gelişim riskinde artışla ilişkili olduğu (OR:1.64), buna karşılık idrarda saptanan TMAO konsantrasyonlarının ise koruyucu etki gösterebileceği (OR:0.18) tespit edilmiştir (52). Bu bulgular, biyobelirteç olarak TMAO kullanımında örnekleme yönteminin kritik önem taşıdığına işaret etmektedir. Çalışmamızda sadece serum örneklerinden inceleme yapılmış olması araştırmamızın kısıtlılıklarındandır. Bulduğumuz literatürle çelişen sonucun daha fazla çalışmayla doğrulanması ve nedenine yönelik ileri araştırmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda TMAO düzeyi, metastaz olan vakalarda metastaz olmayanlara göre daha düşük bulundu (*p*=0.037). Bu bulgu TMAO'nun yüksek saptandığı ve karsinogenezi tetiklediği literatür çalışmalarıyla (4, 47-50, 52) çelişse de bu durum hastalığın ilerlemesiyle tümörün bağışıklık sisteminden kaçış mekanizmalarının ve sistemik inflamatuvar yanıtın değişimine bağlı olabilir.

Çalışmamızda, TMAO için 9,913 ve daha büyük değerlerin KRK tanısını %60,00 sensitivite ve %60,70 spesifite ile öngörebileceği belirlendi [AUC (0.645, %95 GA:

0.515–0.775, $p=0.029$]. Bu veri ile, TMAO'nun tek başına tanı koydurucu olarak değil ancak başka biyobelirteçler ile kombine şekilde kullanılabilirliği öne sürülebilir. Bulgularımızın daha geniş hasta popülasyonlarında doğrulanması ve altta yatan mekanizmaların daha detaylı aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3. IL-22 ve Kolorektal Kanser İlişkisi

IL-22, son zamanlarda KRK gelişiminde rol alan yeni bir faktör olarak ortaya çıkmıştır. Th22 hücrelerinden salınan, sistemik dolaşım ve tümör mikroçevresinde rol alan, bağışıklık yanıtlarında önemli görevleri olan inflamatuvar bir sitokindir (53). Son çalışmalar, tümör dokusundaki IL-22 mRNA ekspresyonunun normal dokuya göre iki kat daha fazla olduğunu (54), IL-22'nin STAT3 yolaklarının aktivasyonu ile tümör büyümesine yol açtığını (55), metastazla (56), kemoterapi direnciyle (57) ve kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir (58). Bu nedenle IL-22, KRK hastaları için faydalı bir prognostik biyobelirteç olabilir.

Çalışmamızda IL-22 düzeyi, kolorektal kanserli hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi ($p=0.006$). Bu bulgu literatürde belirgin şekilde desteklenmektedir. Harrison C.'nin çalışmasında tümör dokusundaki IL-22 mRNA ekspresyonunun normal dokuya göre iki kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (54). Ruan ve arkadaşlarının çalışmasında IL-22 ekspresyonunun KRK tümör dokularında, tümör komşuluğundaki normal dokulara göre anlamlı derecede arttığı görülmüştür (59). Biz çalışmamızda ÜK hastalarını dışlasak da Wang ve Karin çalışmalarında IL-22 düzeyini ÜK ve kolit ilişkili KRK'de yüksek tespit etmişlerdir (60). De Simone ve Maryam'ın KRK ve sitokinleri inceledikleri derlemelerde, IL-22'nin özellikle STAT3 sinyal yolağını aktive ederek, KRK'de hücre proliferasyonunu, farklılaşmasını, apoptozdan kaçışı ve invazyonu teşvik ettiği ifade edilmiştir (5, 61). Yakın zamanlı Ruan ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-22'nin PI3K/AKT yolağını aktive ederek HCT116 kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve metastazını artırdığı ve bu yolağın hedeflenmesinin potansiyel bir terapötik strateji olabileceği vurgulanmıştır (59).

Çalışmamızda hasta grubunda 50 yaş altı ve üstü bireylerde IL-22 dağılımında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p>0,05$). Bu durum çalışmamızın vaka kısıtlılığından kaynaklanıyor olabilir. Literatürde bu alanda benzer çalışmanın bulunmaması nedeniyle çalışmamız literatüre bu konuda katkı sağlamak ve daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda IL-22 düzeyi, erkek hastalarda kadın hastalara göre daha yüksek bulundu ($p=0.004$). Literatürde benzerine rastlamadığımız bu bulgu, cinsiyetin KRK patogenezindeki inflamatuvar cevaplar üzerindeki etkisini göstermesi açısından dikkate değerdir. Bu durum, hormonal faktörlerin yanı sıra cinsiyete bağlı genetik ve epigenetik farklılıkların da immün yanıt üzerinde belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda IL-22 düzeyi, sigara kullanan hastalarda sigara kullanmayanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek tespit edildi ($p=0.011$). Literatürde benzer şekilde Song ve arkadaşlarının çalışmasında, sigara içen KRK hastalarında, sigara içmeyen KRK hastalarına kıyasla anlamlı derecede daha yüksek IL-22 seviyeleri bulunmuş, ayrıca sigara içme yoğunluğu ile doğrudan ilişkili bulunmuştur (62). Bu bulgu sigaranın pro-inflamatuvar etkisini, KRK patogenezi ve prognozundaki önemini desteklemektedir.

Çalışmamızda IL-22 düzeyi, metastaz olan KRK vakalarında metastaz olmayanlara göre, ileri evre KRK tanılı hastalarda erken evreye göre anlamlı seviyede düşük bulundu ($p=0,034$, $p=0.034$, sırasıyla). Bu bulgunun literatürdeki bazı verilerle çelişmesi, Perez ve arkadaşlarının çalışmasında belirtildiği gibi, IL-22'nin kanser gelişiminin farklı evrelerinde çift yönlü rollere sahip olmasıyla açıklanabilir (63). Bir yandan IL-22, doku onarımında, epitel hücrelerinin çoğalması ve hayatta kalmasında, patojenlere karşı savunmada ve erken evrede genotoksik strese karşı koruma sağlamada etkiliyken (64); diğer yandan kontrolsüz IL-22 aktivitesi tümör büyümesini teşvik eder (63) ve KRK'li hastalarda kemoterapi direnci ile ilişkilidir (58). Bu ikili rolü destekleyen Giannou ve arkadaşlarının çalışmasında ise, IL-22 eksikliği olan veya IL-22 antikoru ile tedavi edilen farelerde KRK'ye bağlı karaciğer ve akciğer metastazlarının önlenemediği, IL-22 aşırı ekspresyonunun ise metastazları artırdığı bulunmuştur (65). Çalışmamızla çelişen Doulabi ve arkadaşlarının kolon kanseri hastalarında IL-17/IL-22'yi birlikte üreten dolaşımdaki ve tümör içi Th17, Th22 ve CD4⁺ hücrelerinin tümör evrelemesiyle ilişkisini araştırdıkları çalışmada, dolaşımdaki Th17 ve Th22 hücrelerinin yüzdesi, kolon kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, ileri tümör evrelerinde IL-17/IL-22 düzeyleri metastazla da ilişkili olarak daha da artmıştır (66). Bu bulgular, IL-22'nin KRK'deki karmaşık rolünü daha iyi anlamak için ileri araştırmaların gerekliliğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda kolorektal kanserli hastalarda IL-22 düzeyi ile boy ve vücut ağırlığı arasında düşük-orta dereceli pozitif korelasyon tespit edilmiştir (sırasıyla $r=0,281$; $p=0,029$ ve $r=0,307$; $p=0,017$). Literatürde antropometrik ölçümlerle IL-22 korelasyonlarını doğrudan ele

alan veri olmayışı çalışmamızın bu konudaki özgünlüğünü göstermekte olup, obezite KRK için bilinen bir risk faktörüdür (5). Ayrıca IL-22 ve obezite ilişkili inflamasyon, hastalığın ilerlemesinde ve kolorektal kanser sağkalım süresinde belirleyici bir faktör olup, tümörün invazyonuna, anjiyogenezine ve metastatik yayılımına katkıda bulunur (5).

Çalışmamızın IL-22 için ROC eğrisi analizinde $\geq 8,211$ değerlerinin KRK tanısını %73,33 duyarlılık ve %64,29 özgüllük ile öngörebileceği belirlendi (AUC=0,680, p=0,007). Bu bulgu IL-22'nin KRK için potansiyel bir biyobelirteç olarak, literatürdeki çalışmaları destekler nitelikte olduğunu göstermektedir. Ruan ve arkadaşlarının çalışmasında IL-22 serum düzeyleri, normal bireylerle karşılaştırılmış KRK hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuş, bu durum IL-22'nin KRK gelişimini etkileyebileceği ve hastalığın ilerleyişi, prognozuyla ilişkili olabileceği vurgulanmıştır (59). Serumda artmış IL-22 düzeyleri, inflamasyonun şiddetini ve tümör hücreleri tarafından IL-22 üretimi ve salınımını yansıtabilir. Bu nedenle, IL-22, KRK'nin erken tanısı ve prognostik değerlendirilmesi açısından potansiyel bir inflamatuvar belirteç olabilir (59). IL-22'nin ELISA gibi yöntemlerle ölçülebiliyor olması ve bu alanda yeni yöntemlerin geliştiriliyor olması bu durumu desteklemektedir.

5.4. IL-17A ve Kolorektal Kanser İlişkisi

KRK patogeneğinde, IL-17 ailesinin önemli bir üyesi olan IL-17A'nın rolü yoğun şekilde araştırılmaktadır (67, 68). Mevcut bulgular, bu sitokinin tümör ilerlemesini destekleyici etkileri olduğunu ortaya koymaktadır (69). Klinik çalışmalarda, KRK hastalarında serum IL-17A konsantrasyonlarının sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiş olup (70), bu artışın dolaşımdaki tümör hücreleriyle ilişkili olarak kötü prognostik göstergelerle korele olduğu bildirilmiştir (71). Ayrıca, IL-17A'nın intestinal epiteldeki aşırı ekspresyonunun, adenom-karsinom geçiş sürecini mutasyonel birikimi artırarak hızlandırdığı düşünülmektedir (72).

Çalışmamızda, kolorektal kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında serum IL-17A düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.742). Kontrol grubunda medyan IL-17A düzeyi (3,69) iken, hasta grubunda (3,43) olarak saptanmıştır. Literatürde, Yan ve arkadaşlarının KRK'de Th17 ile ilişkili sitokinlerin serum düzeylerinin bakıldığı 24 çalışmanın meta-analiz incelemesinde, IL-17A'nın kolorektal kanser patogeneğinde önemli bir rol oynadığı ve genellikle kanserli hastalarda serum düzeylerinin yükseldiği bildirilmektedir (73). Bu çelişkinin nedeni örneklem büyüklüğünün azlığı ya da

vaka özelliklerindeki heterojenite olabilir. Bununla birlikte Denk ve arkadaşlarının çalışmasında, IL-17 Reseptör A (IL-17RA)'nın, KRK'de iki farklı tümör baskılayıcı mekanizmayı harekete geçirdiğinden bahsedilmiş ve IL-17A'nın dinamik rolüne vurgu yapılmıştır (74). IL-17A'nın kolorektal kanserdeki rolü, tek başına bir sitokin olarak değil, karmaşık bir sitokin ağı içinde değerlendirilmelidir. De Simone ve arkadaşları, IL-17A'nın, IL-6 ve TNF- α ile sinerjik olarak STAT3 ve NF- κ B yollarını aktive ederek kolorektal kanser hücre büyümesini teşvik ettiğini göstermiştir (61). Çalışmamızda IL-17A düzeyleri anlamlı bir fark göstermese de, IL-22 gibi diğer proinflamatuvar sitokinler ile birlikte değerlendirildiğinde, inflamatuvar yanıtın genel profilini daha iyi yansıtabilir. Örneğin Doulabi ve arkadaşlarının kolon kanseri hastalarında IL-17/IL-22'yi birlikte üreten dolaşımdaki ve tümör içi Th17, Th22 ve CD4⁺ hücrelerinin tümör evrelemesiyle ilişkisini araştırdıkları çalışmada, dolaşımdaki Th17 ve Th22 hücrelerinin yüzdesi, kolon kanseri hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, ileri tümör evrelerinde IL-17/IL-22 düzeyleri metastazla da ilişkili olarak daha da artış göstermiştir (66).

Çalışmamızda, sigara kullanan kolorektal kanserli hastalarda serum IL-17A düzeyleri, sigara kullanmayan hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük tespit edilmiştir (p=0.049). Bu bulgu literatüre bakıldığında benzer çalışma olmamasıyla özgündür. Bununla beraber sigaranın KRK açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir. Yan ve arkadaşlarının çalışmasında bu veri vurgulanmıştır (73). Bai ve arkadaşlarının fareler üzerinde yürüttükleri çalışmada ise, sigara dumanının neden olduğu bağırsak mikrobiyotası disbiyozunun, KRK'de protümörojenik bir rol oynadığı belirtilmiştir (75). IL-17A'nın sigara içenlerde neden daha düşük olduğunu açıklamak için ek araştırmalara ve hipotezlere ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda, metastaz olan kolorektal kanser vakalarında serum IL-17A düzeyleri, metastaz olmayan vakalara göre anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (p=0.017). Bu bulgu, IL-17A'nın kolorektal kanserin ilerlemesi ve metastazı üzerindeki potansiyel koruyucu veya tümör baskılayıcı rolünü düşündürmektedir. Cui ve arkadaşları, IL-17A'nın yüksek seviyesinin kötü prognozla, tümör progresyonuyla ve neo-anjiogenezle ilişkisinden bahsetmişlerdir (72). Literatüre bakıldığında birçok çalışma bu çalışmayı destekler nitelikte olsa da, Feng ve arkadaşları, 78 KRK'li hasta ile yürüttükleri çalışmada KRK hücrelerini IL-17A ile tedavi etmiş ve IL-17A protein ekspresyonunun KRK'de daha iyi farklılaşma, daha erken evre ve daha iyi genel sağkalım ile ilişkili olduğunu; ayrıca mitokondriyal disfonksiyonu indükleyerek piropitozu tetiklediğini bulmuşlardır (76). Denk ve arkadaşları ise IL-17RA sinyalizasyonunun ileri evre kolorektal karsinogenez sırasında ikili tümör-

baskılayıcı fonksiyon sağlayabildiğini vurgulamışlardır (74). Bu bulgular, IL-17A'nın protümoral ve anti-tümoral etkilerinin olduğunu ve bunun daha derinlemesine araştırılması gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunda vücut ağırlığı ile IL-17A ölçümü arasında pozitif yönlü orta dereceli bir korelasyon ($r=0.431$; $p=0.022$) tespit edilmiştir. Chehimi ve arkadaşlarının çalışmasında da belirtildiği gibi obezite, düşük dereceli kronik inflamasyonla ilişkilidir (77). IL-17A'nın obez bireylerde yüksek olması, inflamatuvar süreçlerdeki rolünü desteklemektedir ve kanserli hastalardaki IL-17A düzeylerinin yorumlanmasında vücut ağırlığı gibi faktörlerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızın IL-17A için ROC eğrisi analizinde ≤ 3.5761 değerlerinin KRK tanısını %70.00 duyarlılık ve %67.860 özgüllük ile öngörebileceği belirlendi ($AUC=0,687$, $p=0,005$). Bu bulgu, Maryam ve arkadaşlarının çalışmasında da vurgulandığı gibi (5) IL-17A'nın kolorektal kanser tanısında potansiyel bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğini göstermektedir, ancak duyarlılık ve özgüllük değerleri tek başına tanı için yeterli olmayabilir. Doulabi ve arkadaşlarının kolon kanseri hastalarında IL-17/IL-22'yi beraber çalışıp, hasta grubunda yüksek ve metastazla ilişkili bulmuşlardır (66). Bu bulgular daha büyük ve heterojen hasta gruplarında, diğer biyobelirteçlerle kombinasyon halinde daha ileri çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir.

5.5. İnflamatuvar Parametre ve İndekslerin Kolorektal Kanserle İlişkisi

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, KRK tanılı bireylerde sistemik inflamasyonu yansıtan parametreler ve hematolojik indeksler, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar göstermektedir. Nötrofil-lenfosit oranı (NLR), trombosit-lenfosit oranı (PLR), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ve prognostik nütrisyonel indeks (PNI) gibi göstergelerin, hem hastalığın tanısında hem de progresyonunun değerlendirilmesinde potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabilceği gözlemlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlar, mevcut literatürdeki çalışmalarla tutarlılık göstermekte ve söz konusu parametrelerin klinik önemine ilişkin kanıtları güçlendirmektedir. Bunun yanı sıra, zonulin ve TMAO gibi bağırsak geçirgenliği ile ilişkili moleküllerin inflamatuvar belirteçlerle olan anlamlı korelasyonları, kolorektal kanser patogenezinde "bağırsak mikrobiyota-immün sistem aksı"nın rolüne dair yeni ipuçları sunmaktadır.

5.5.1. NLR (Nötrofil/Lenfosit Oranı)

İlk olarak 2001 yılında Zahorec tarafından ortaya atılan (20) nötrofil-lenfosit oranı (NLR) kavramı, sistemik inflamasyonun basit ancak güçlü bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli kritik durumlarda (malignite, sepsis, kardiyovasküler hastalıklar, COVID-19) prognozun belirlenmesinde tek başına nötrofil veya lenfosit sayılarından daha güvenilir bulunmuştur (21).

NLR'nin yüksek olması, nötrofil sayısındaki artış ve/veya lenfosit sayısındaki azalma ile ilişkilidir. Kanser hastalarında nötrofil, tümör kaynaklı büyüme faktörleri (özellikle G-CSF) ve pro-inflamatuar sitokinlerin etkisiyle gelişmektedir (22). Ayrıca, endokrin stres yanıtları sonucu yükselen serum kortizol ve katekolaminler de nötrofil sayısını artırmaktadır (20). Lenfopeni ise, tümör kaynaklı sitokinler (özellikle IL-10 ve TNF- β) aracılığıyla artan apoptoz, lenfatik sistem içinde yeniden dağılım ve immünsüpresyon sonucu ortaya çıkmaktadır (23).

Çalışmamızda TMAO ile lenfosit arasında negatif, NLR ile pozitif yönde düşük-orta düzeyli korelasyon tespit edilmiş ($r=-0,370$; $p=0,004$; $r=0,308$; $p=0,017$) ve KRK'li hastalarda NLR değeri 2,44 (1,73-3,05) olarak bulunmuştur. Bu değer, Islam ve arkadaşlarının çalışmasındaki sağlıklı yetişkinlerdeki medyan NLR değeri olan 1.65 (aralık 1.2–2.15)'ten anlamlı derecede yüksektir. Yüksek NLR seviyeleri ile kanserle ilişkili sistemik inflamasyon arasındaki bağlantı iyi bilinmektedir (23). Bulgularımız, kolorektal kanser hastalarında sistemik inflamatuvar yanıtın arttığını gösteren literatür verileriyle uyumludur. Templeton ve arkadaşlarının 40559 hastayı kapsayan 100 çalışmanın dahil edildiği meta-analizinde, NLR >4'ün birden fazla tümörde azalmış genel sağkalımı bağımsız olarak öngördüğü gösterilmiştir (HR (Hazard Ratio) = 1.81; %95 CI = 1.67–1.97) (78). Bizim hasta grubumuzda NLR değeri bu kritik eşiğin altında olmakla birlikte, literatürde KRK için bildirilen 3.0 kesim değerine yakındır ve NLR'nin sistemik inflamasyonun ve kötü prognozun bir göstergesi olduğu bulgusunu desteklemektedir (23, 78).

5.5.2. PLR (Trombosit/Lenfosit Oranı)

PLR, trombosit ve lenfosit sayılarının oranıdır. Smith ve arkadaşları tarafından 2008'de tanımlanmıştır (24). Sepsis, maligniteler, romatolojik hastalıklar ve travma gibi sistemik inflamatuvar yanıtı tetikleyen durumlarda, daha önce belirtilen nötrofil ve lenfopeniye ek olarak, proinflamatuar sitokinlerin (özellikle IL-6 ve IL-1) etkisiyle trombosit üretimi de artış göstermektedir (25). Trombositler tümör hücreleriyle doğrudan etkileşime

girer ve tümör büyümesine, invazyona ve anjiyogeneze katkıda bulunur (26). Yüksek trombosit sayıları kolorektal, gastrik, özofageal ve pankreas kanserlerinde kötü prognozla ilişkilidir (27).

Çalışmamızda PLR değeri 167,94 (116,92-220,47) olarak bulunmuş olup, bu değer literatürde kolorektal kanser için bildirilen ortalama kesim değeri olan 146.98'in üzerindedir (23). Ayrıca, Zonulin ile PLR arasında pozitif yönde düşük-orta dereceli korelasyon tespit edilmiştir ($r=0,362$; $p=0,005$). PLR 167,94'ten yüksek olan grupta ise; TMAO düzeyi istatistiki olarak daha yüksek kaydedilmiştir ($p=0,010$). PLR ile zonulin ve TMAO arasında saptanan pozitif ilişki, sistemik inflamasyon nedeniyle trombosit aktivasyonunun bağırsak mikrobiyom disbiozisi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Literatürde zonulin ve TMAO ile PLR ilişkisinin primer incelendiği çalışma olmasa da, Huang ve arkadaşlarının KRK'li hastalarda PLR ilişkisini inceledikleri meta-analiz çalışmasında, yüksek PLR'nin kolorektal kanserde kötü prognozla ilişkili olduğu ve klinikopatolojik özellikleri öngördüğü gösterilmiştir (79). Wang ve arkadaşlarının meta-analiz çalışmasında ise, yüksek PLR tedavi öncesi düzeylerinin, kötü prognozla ilişkili olduğu ve metastatik KRK hastalarının prognozu için etkili bir öngörücü biyobelirteç olabileceği vurgulanmıştır (80). Bağırsak geçirgenlik metabolitlerinin (zonulin, TMAO) sistemik inflamasyonla olan ilişkisine yönelik spesifik daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.5.3. SII (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi)

SII, Hu ve arkadaşları tarafından 2014 yılında tanımlanan, " $SII = \text{Trombosit} \times \text{Nötrofil} / \text{Lenfosit}$ " formülüyle hesaplanan, literatürde de yaygın olarak bahsedilen bir biyobelirteçtir ve ilk olarak hepatosellüler karsinom (HCC) hastalarında küratif rezeksiyon sonrası prognozun belirlenmesi için geliştirilmiştir (28). Klinik önemi, tek başına sağladığı fayda sınırlı olmakla beraber, çeşitli kanser alt tipleri için yapılan meta-analizler, SII'nin genel sağkalım, progresyonsuz sağkalım ve kanser hastalarında immünoterapiye yanıt için faydalı bir belirteç olduğunu ortaya koymuştur (29).

Çalışmamızda, SII değeri 693,10 (491,04-1071,54) $\times 10^3/\mu\text{l}$ olarak tespit edilmiş olup, araştırmaya dahil edilen KRK tanılı hastalarda SII median gruplarında hasta verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Ancak; bu değer, Tian ve arkadaşları tarafından yapılan 14 makale ve 2721 hastadan oluşan bir meta-analiz çalışmasındaki, kötü genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım ile ilişkili bulunan, $SII > 750 \times 10^3/\mu\text{l}$ yüksek risk sınırına yakın bulunmuştur (29). Yine Tan ve arkadaşlarının 27

çalışmayı içeren meta-analiz sonuçlarında SII için cut-off değerler > 550–750 aralığında raporlanmış olup, bu eşiklerin üzerinde olan SII düzeyleri genel sağkalım (HR = 1,78), progresyonsuz sağkalım (HR = 1,80), ve hastalısız sağkalım (HR = 1,91) açısından anlamlı şekilde daha kötü sonuçlarla ilişkili bulunmuştur (81).

Çalışmamızda bağırsak metabolitlerinden TMAO ile SII arasında ise, pozitif yönlü düşük düzeyli korelasyon vardı ($r=0,255$; $p=0,049$). Literatürde direk TMAO-SII ilişkisi üzerine çalışma olmasa da, yüksek TMAO düzeyleri; sistemik inflamasyon, kısa hastalısız sağkalım, kötü prognoz ve metastazla ilişkili bulunmuştur (47, 48). Bu çalışmamızın özgün bulgularındandır ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

5.5.4. SIRI (Sistemik İnflamasyon Yanıt İndeksi)

Qi ve arkadaşları tarafından 2016 yılında pankreas adenokarsinomu olan hastalarda agresif kemoterapi adaylarını belirlemek amacıyla tanımlanmış olup, "SIRI = Nötrofil x Monosit / Lenfosit" formülüyle hesaplanır (30). İnflamasyonun baskın olduğu fizyopatolojiye sahip hastalıklarda prognoz belirlemede umut vadeden bir parametre olsa da, tek başına tanı aracı olarak kullanımı sınırlıdır (23).

Çalışmamızda SIRI değeri $1,33 (0,93-2,00) \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak bulunmuş olup, 1,33'ten yüksek olan grupta kadın cinsiyet oranı daha düşük; metastaz oranı daha yüksek belirlendi ($p=0,035$; $p=0,020$, sırasıyla). Bu bulgu, SIRI'nın hastalığın agresifliği ve metastatik potansiyeli ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Literatürde SIRI'nın malign hastalıkların prognozu ile ilişkisi çokça araştırılmıştır. Zhou ve arkadaşlarının 10 754 vakanın yer aldığı 30 retrospektif çalışmayı içeren meta-analizinde, yüksek SIRI'nın anlamlı bir heterojenite olmaksızın kısa genel sağ kalımla ilişkili olduğu bulunmuştur (HR = 2,04; %95 CI = 1,82-2,29) (82). Bu çalışmayı destekleyen literatürde pek çok çalışma mevcuttur (83-85). Çalışmamızdaki SIRI $\geq 1,33$ grubunda kadın cinsiyet oranının daha düşük çıkması ise, östrojenin anti-inflamatuar etkileri sayesinde kadınlarda kolorektal kanser riskinin ve inflamasyonun daha düşük olabileceğini göstermektedir (86).

5.5.5. PNI (Prognostik Nütrisyonel İndeks)

İlk olarak Onodera ve arkadaşları tarafından 1984 yılında gastrointestinal cerrahi geçiren hastalarda ameliyat sonrası komplikasyonları değerlendirmek amacıyla önerilmiştir (31). "PNI = Albümin (g/L) + 5 × toplam lenfosit sayısı ($10^9/L$)" formülüyle hesaplanır. Formülasyondaki serum albümin değeri beslenme durumunu, mutlak lenfosit değeri ise

immünolojik durumu yansıtır. Bu iki parametrenin kombinasyonu, kanser hastalarında hem metabolik hem de immünolojik durumu değerlendirme imkanı sağlamaktadır.

Çalışmamızda PNI değeri 51,10 (46,11-53,58) olup PNI median gruplarında hasta verilerinin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark tespit edilmedi ($p>0,05$). Çalışmamızdaki PNI değeri, literatürde metastatik kolorektal kanser için bildirilen optimal kesim değerleriyle uyumludur. Uçar ve arkadaşlarının çalışmasında optimal kesim değeri 46 (87), Keskinılıç ve arkadaşlarının çalışmasında 46.6 (88), Li ve arkadaşlarının çalışmasında ise 48.65 olarak bildirilmiştir (31).

Çalışmamızda zonulin ile PNI arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir ($r=-0,287$; $p=0,026$). Bu bulgu, bağırsak geçirgenliğinin artması ile immünonutrisyonel durumun kötüleşmesi arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Literatürde zonulin ve PNI ilişkisine yönelik çalışma olmaması bu bulguyu özgün kılmaktadır. Bununla beraber birbirinden bağımsız olarak her iki parametre de KRK için prognostik faktördür. Uçar ve arkadaşlarının metastatik KRK'li hastalardaki çalışmasında, yüksek PNI'nin bağımsız bir pozitif prognostik faktör olduğu bulunmuştur (HR: 0.61, %95 CI: 0.42-0.87, $P=.007$) (87). Benzer şekilde, Keskinılıç ve arkadaşlarının çalışmasında da PNI ≥ 46.6 grubunun genel sağkalımının anlamlı derecede daha uzun olduğu gösterilmiştir (53.06 aya karşı 38.800 ay, $p = 0.039$) (88). Nitekim çalışmamızda serum zonulin düzeyleri, KRK'li hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0.007$). Benzer şekilde literatür zonulin düzeyleri ile KRK riski arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir (3, 35-37). Zonulin düzeyinin artmasıyla PNI değerinin azalması arasındaki bu negatif ilişki, bağırsak bariyer bütünlüğündeki bozulmanın, sistemik inflamasyon aracılığıyla beslenme durumunu ve immün sistemi baskılayabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda, bağırsak geçirgenliği ve immünonutrisyonel durum arasındaki etkileşimi daha kapsamlı değerlendiren ileri araştırmalara ihtiyaç vardır.

5.6. Bağırsak Geçirgenlik Metabolitleri (Zonulin, TMAO) ve Proinflamatuvar

Sitokinlerin (IL-22, IL-17A) Yaş ile İlişkisi

Çalışmamızda, KRK patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülen bağırsak geçirgenlik metabolitleri (Zonulin, TMAO) ve proinflamatuvar sitokinlerin (IL-22, IL-17A) erken (<50 yaş) ve geç (>50 yaş) başlangıçlı hasta gruplarındaki düzeylerini ve ilişkilerini araştırmayı amaçladık. En temel bulgularından biri, bu belirteçlerin serum düzeyleri açısından

iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olmasıdır. Her ne kadar anlamlı fark olmasa da erken başlangıçlı kolorektal kanserin (EbKRK) artan sıklığı ve klinik açıdan farklı özellikler taşıması dikkate alındığında bu bulgu farklı açılardan ele alınmalıdır.

Yeni çalışmalar EbKRK’i; genetik risk, çevresel faktörler, mikrobiyal disbiyozis ve özgün somatik ve epigenetik değişimlerden etkilenen biyolojik ve klinik açıdan farklı bir hastalık alt tipi olduğunu ortaya koymaktadır (89). Genellikle daha agresif tümör özellikleri, distal yerleşim ve ileri evre hastalık ile karakterize olduğunu vurgulamaktadır (89). Yakın zamanlı bir çalışmada, EbKRK’li hastaların daha yüksek oranda germline patojenik varyant taşıdığı belirtilmiştir (90). İki yaş grubu arasındaki, başta genetik olmak üzere multifaktöriyel durumlar literatürde çelişkili sonuçlarla karşımıza çıkmaktadır (89).

Bununla birlikte çalışmamızda, 50 yaş altı hasta grubundaki örneklem sayısının (n=18) sınırlı olması, potansiyel olarak mevcut ancak küçük ölçekli farklılıkların belirlenmesini zorlaştırarak çalışmanın istatistiksel gücünü kısıtlamış olabilir. Bu nedenle, elde edilen bulgu "fark yoktur" şeklinde kesin bir yargı olarak değil, "bu çalışmada anlamlı bir fark saptanamamıştır" şeklinde yorumlanmalı ve daha büyük örneklemle yapılacak ileri araştırmalarla doğrulanmalıdır.

6. SONUÇ

KRK, dünya genelinde yüksek morbidite ve mortalite oranlarıyla öne çıkan ciddi bir halk sağlığı problemidir. Özellikle son yıllarda erken yaşta başlayan (<50 yaş) KRK tanılarındaki artış, hastalığın patogenezi aydınlatacak ve erken tanıya katkı sağlayabilecek yeni biyobelirteçlerin belirlenmesini gerekli kılmıştır. Bu doğrultuda çalışmamızda bağırsak geçirgenliğiyle ilişkili metabolitler (Zonulin, TMAO) ile proinflamatuvar sitokinler (IL-22, IL-17A) ele alınarak, söz konusu biyobelirteçlerin KRK ile olan ilişkileri ayrıntılı şekilde değerlendirilmiştir.

Çalışmamızın temel bulgularından biri, serum zonulin seviyelerinin KRK hasta gruplarında kontrol grubu bireylerine göre anlamlı derecede yüksek olmasıdır. Bu veri artan bağırsak geçirgenliğinin KRK gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğunu doğrular niteliktedir. Bariyer fonksiyonundaki bu bozulma mikrobiyal translokasyonu artırmakta, inflamasyonu tetiklemekte ve karsinogenez sürecini hızlandırmaktadır.

Proinflamatuvar sitokinlerden IL-22'nin de KRK hastalarında yüksek saptanması, bu sitokinin tümör mikroçevresindeki rolünü vurgulamaktadır. Ancak, çalışmamızda ileri evre ve metastatik hastalarda IL-22 düzeylerinin daha düşük saptanmıştır. Bu durum, IL-22'nin kanser gelişiminin erken ve geç evrelerinde çift yönlü bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Erken evrelerde doku onarımı ve epitel proliferasyonunu teşvik ederek koruyucu bir rol oynarken, ileri evrede tümörün immün sistemden kaçış mekanizmalarına bağlı olarak seviyeleri değişiklik gösterebilmektedir. Benzer şekilde, TMAO düzeylerinin metastatik hastalarda daha düşük bulunması, literatürdeki karsinogenezi tetiklediği ile ilgili genel görüşle çelişiyor gibi görünse de, bu durum hastalık ilerledikçe değişen metabolik yollara ve tümörün mikroçevresiyle olan etkileşiminin karmaşıklığına bağlı olabilir.

Çalışmamızda ayrıca, NLR, PLR, SII gibi sistemik inflamatuvar indeksler ile bağırsak geçirgenlik metabolitleri arasında anlamlı korelasyonlar saptanmıştır. Örneğin, PLR ile zonulin ve TMAO arasındaki pozitif korelasyon, sistemik inflamasyon, trombosit aktivasyonu ve bağırsak mikrobiyotasındaki bozulmanın birbirine sıkı şekilde bağlı patofizyolojik süreçler olduğunu ortaya koymaktadır. Benzer şekilde, zonulin ile PNI arasındaki negatif korelasyon, artan bağırsak geçirgenliğinin hastanın beslenme ve immün durumunu olumsuz etkilediğini göstermektedir. Bu, "bağırsak-mikrobiyota-immün sistem" aksının KRK patogenezindeki merkezi rolüne dair yeni kanıtlar sunmaktadır.

Sonuç olarak çalışmamız, KRK hastalarındaki bağırsak bütünlüğündeki bozulmanın sistemik inflamasyon ve proinflamatuvar sitokinlerle olan ilişkisini ortaya koymuştur. Zonulin, TMAO, IL-22, IL-17A gibi biyobelirteçler, hastalığın hem tanısı hem de prognozunun belirlenmesinde potansiyel belirteçlerdir. Ancak bu moleküllerin hastalığın erken ve geç dönemlerindeki dinamik ve çelişkili rolü, tek başına değil de çoklu belirteç panelleri şeklinde kullanımının daha doğru sonuçlar verebileceğini göstermektedir. Bulgularımızın daha geniş örneklem ve çok merkezli çalışmalarla doğrulanması, bu alandaki bilgilerimizi artıracak ve KRK hastaları için bireyselleştirilmiş tedavi ve takip stratejilerinin geliştirilmesine önemli katkılar sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(12):713-32.
2. Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J (and others). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 21st Edition ed. New York: McGraw-Hill Education; 2022. 636-43 p.
3. Kushlinskii NE, Gershtein ES, Zybina NN, Tsarapaev PV, Salyanova EP, Korotkova EA, et al. Blood Serum Zonulin in Colorectal Cancer, Autoimmune Bowel Diseases, and Irritable Bowel Syndrome. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(3):376-9.
4. Zhang W, Qin X, Zhang K, Ma J, Li M, Jin G, et al. Microbial metabolite trimethylamine-N-oxide induces intestinal carcinogenesis through inhibiting farnesoid X receptor signaling. *Cellular Oncology*. 2024;47(4):1183-99.
5. Maryam S, Krukiewicz K, Haq IU, Khan AA, Yahya G, Cavalu S. Interleukins (Cytokines) as Biomarkers in Colorectal Cancer: Progression, Detection, and Monitoring. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(9):3127.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209-49.
7. Cancer IAfRo. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory (GCO): Cancer Today. 2021 [Available from: <https://gco.iarc.fr/today/#>].
8. Schafer LGAI. *Cecil Essentials of Medicine*. 10th edition ed. Philadelphia: Elsevier; 2023.
9. Campos FG, Figueiredo MN, Martinez CA. Colorectal cancer risk in hamartomatous polyposis syndromes. *World J Gastrointest Surg*. 2015;7(3):25-32.
10. Tuohy TM, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer*. 2014;120(1):35-42.
11. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H, Pimentel R, Wong J, Boucher K, et al. Increased Risk of Colorectal Cancer Among Family Members of All Ages, Regardless of Age of Index Case at Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(13):2305-11 e1-2.
12. Zhou E, Rifkin S. Colorectal Cancer and Diet: Risk Versus Prevention, Is Diet an Intervention? *Gastroenterol Clin North Am*. 2021;50(1):101-11.
13. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-72.
14. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients*. 2019;11(1).
15. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*. 2000;130(2):129-32.

16. Puccini A, Berger MD, Naseem M, Tokunaga R, Battaglin F, Cao S, et al. Colorectal cancer: epigenetic alterations and their clinical implications. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2017;1868(2):439-48.
17. Ciardiello F, Ciardiello D, Martini G, Napolitano S, Tabernero J, Cervantes A. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(4):372-401.
18. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018;16(11):735-45.
19. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2017;37:42-9.
20. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy*. 2001;102(1):5-14.
21. Menges T, Engel J, Welters I, Wagner RM, Little S, Ruwoldt R, et al. Changes in blood lymphocyte populations after multiple trauma: association with posttraumatic complications. *Crit Care Med*. 1999;27(4):733-40.
22. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.
23. Islam MM, Satici MO, Eroglu SE. Unraveling the clinical significance and prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio, systemic immune-inflammation index, systemic inflammation response index, and delta neutrophil index: An extensive literature review. *Turk J Emerg Med*. 2024;24(1):8-19.
24. Smith RA, Bosonnet L, Ghaneh P, Sutton R, Evans J, Healey P, et al. The platelet-lymphocyte ratio improves the predictive value of serum CA19-9 levels in determining patient selection for staging laparoscopy in suspected periampullary cancer. *Surgery*. 2008;143(5):658-66.
25. Bellone G, Smirne C, Mauri FA, Tonel E, Carbone A, Buffolino A, et al. Cytokine expression profile in human pancreatic carcinoma cells and in surgical specimens: implications for survival. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55(6):684-98.
26. Jain S, Harris J, Ware J. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(12):2362-7.
27. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(3):287-91.
28. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-22.
29. Tian BW, Yang YF, Yang CC, Yan LJ, Ding ZN, Liu H, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of cancer immunotherapy: systemic review and meta-analysis. *Immunotherapy*. 2022;14(18):1481-96.
30. Qi Q, Zhuang L, Shen Y, Geng Y, Yu S, Chen H, et al. A novel systemic inflammation response index (SIRI) for predicting the survival of patients with pancreatic cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2016;122(14):2158-67.
31. Li J, Zhu N, Wang C, You L, Guo W, Yuan Z, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study. *Sci Rep*. 2023;13(1):17272.
32. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of

- colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol.* 2013;31(35):4465-70.
33. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2023;73(3):233-54.
 34. Adigun AO, Adebile TM, Okoye C, Ogundipe TI, Ajekigbe OR, Mbaezue RN, et al. Causes and Prevention of Early-Onset Colorectal Cancer. *Cureus.* 2023;15(9):e45095.
 35. Marino M, Mignozzi S, Michels KB, Cintolo M, Penagini R, Gargari G, et al. Serum zonulin and colorectal cancer risk. *Sci Rep.* 2024;14(1):28171.
 36. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(10):1096-100.
 37. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev.* 2011;91(1):151-75.
 38. Fasano A. Zonulin, regulation of tight junctions, and autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2012;1258(1):25-33.
 39. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science.* 2013;341(6145):569-73.
 40. Zuo L, Li Y, Wang H, Wu R, Zhu W, Zhang W, et al. Cigarette smoking is associated with intestinal barrier dysfunction in the small intestine but not in the large intestine of mice. *J Crohns Colitis.* 2014;8(12):1710-22.
 41. <The Relationship between Serum Zonulin Level and Clinical and.pdf>.
 42. Mandic M, Li H, Safizadeh F, Niedermaier T, Hoffmeister M, Brenner H. Is the association of overweight and obesity with colorectal cancer underestimated? An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *European Journal of Epidemiology.* 2023;38(2):135-44.
 43. Bona MD, Torres CHdM, Lima SCVC, Morais AHdA, Lima AÂM, Maciel BLL. Intestinal Barrier Permeability in Obese Individuals with or without Metabolic Syndrome: A Systematic Review. *Nutrients.* 2022;14(17):3649.
 44. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *Excli j.* 2021;20:301-19.
 45. Bennett BJ, de Aguiar Vallim TQ, Wang Z, Shih DM, Meng Y, Gregory J, et al. Trimethylamine-N-oxide, a metabolite associated with atherosclerosis, exhibits complex genetic and dietary regulation. *Cell Metab.* 2013;17(1):49-60.
 46. Abbasalizad Farhangi M, Vajdi M. Gut microbiota-associated trimethylamine N-oxide and increased cardiometabolic risk in adults: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutr Rev.* 2021;79(9):1022-42.
 47. Bae S, Ulrich CM, Neuhauser ML, Malysheva O, Bailey LB, Xiao L, et al. Plasma choline metabolites and colorectal cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Res.* 2014;74(24):7442-52.
 48. Liu X, Liu H, Yuan C, Zhang Y, Wang W, Hu S, et al. Preoperative serum TMAO level is a new prognostic marker for colorectal cancer. *Biomark Med.* 2017;11(5):443-7.
 49. Sanchez-Alcoholado L, Ordonez R, Otero A, Plaza-Andrade I, Laborda-Illanes A, Medina JA, et al. Gut Microbiota-Mediated Inflammation and Gut Permeability in Patients with Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci.* 2020;21(18).
 50. Yang S, Dai H, Lu Y, Li R, Gao C, Pan S. Trimethylamine N-Oxide Promotes Cell Proliferation and Angiogenesis in Colorectal Cancer. *J Immunol Res.* 2022;2022:7043856.
 51. Guertin KA, Li XS, Graubard BI, Albanes D, Weinstein SJ, Goedert JJ, et al. Serum Trimethylamine N-oxide, Carnitine, Choline, and Betaine in Relation to Colorectal Cancer Risk in the Alpha Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(6):945-52.

52. Khodabakhshi A, Monfared V, Arabpour Z, Vahid F, Hasani M. Association between Levels of Trimethylamine N-Oxide and Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2023;75(2):402-14.
53. Thompson CL, Plummer SJ, Tucker TC, Casey G, Li L. Interleukin-22 genetic polymorphisms and risk of colon cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21(8):1165-70.
54. Harrison C. Cancer: IL-22: linking inflammation and cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2013;12(7):504.
55. Jiang R, Wang H, Deng L, Hou J, Shi R, Yao M, et al. IL-22 is related to development of human colon cancer by activation of STAT3. *BMC Cancer*. 2013;13:59.
56. Huang YH, Cao YF, Jiang ZY, Zhang S, Gao F. Th22 cell accumulation is associated with colorectal cancer development. *World J Gastroenterol*. 2015;21(14):4216-24.
57. Koltsova EK, Grivennikov SI. IL-22 gets to the stem of colorectal cancer. *Immunity*. 2014;40(5):639-41.
58. Wu T, Wang Z, Liu Y, Mei Z, Wang G, Liang Z, et al. Interleukin 22 protects colorectal cancer cells from chemotherapy by activating the STAT3 pathway and inducing autocrine expression of interleukin 8. *Clin Immunol*. 2014;154(2):116-26.
59. Ruan HX, Qin XN, Huang W, Lin L. IL-22 activates the PI3K-AKT pathway to promote colorectal cancer cell proliferation and metastasis. *Discov Oncol*. 2024;15(1):317.
60. Wang K, Karin M. Chapter Five - Tumor-Elicited Inflammation and Colorectal Cancer. In: Wang X-Y, Fisher PB, editors. *Advances in Cancer Research*. 128: Academic Press; 2015. p. 173-96.
61. De Simone V, Franzè E, Ronchetti G, Colantoni A, Fantini MC, Di Fusco D, et al. Th17-type cytokines, IL-6 and TNF- α synergistically activate STAT3 and NF- κ B to promote colorectal cancer cell growth. *Oncogene*. 2015;34(27):3493-503.
62. Song B, Ma Y, Liu X, Li W, Zhang J, Liu J, et al. IL-22 promotes the proliferation of cancer cells in smoking colorectal cancer patients. *Tumour Biol*. 2016;37(1):1349-56.
63. Perez LG, Kempinski J, McGee HM, Pelzcar P, Agaloti T, Giannou A, et al. TGF- β signaling in Th17 cells promotes IL-22 production and colitis-associated colon cancer. *Nature Communications*. 2020;11(1):2608.
64. Gronke K, Hernández PP, Zimmermann J, Klose CSN, Kofoed-Branzk M, Guendel F, et al. Interleukin-22 protects intestinal stem cells against genotoxic stress. *Nature*. 2019;566(7743):249-53.
65. Giannou AD, Kempinski J, Shiri AM, Lücke J, Zhang T, Zhao L, et al. Tissue resident iNKT17 cells facilitate cancer cell extravasation in liver metastasis via interleukin-22. *Immunity*. 2023;56(1):125-42.e12.
66. Doulabi H, Rastin M, Shabahangh H, Maddah G, Abdollahi A, Nosratabadi R, et al. Analysis of Th22, Th17 and CD4(+) cells co-producing IL-17/IL-22 at different stages of human colon cancer. *Biomed Pharmacother*. 2018;103:1101-6.
67. Feng H, Ying R, Chai T, Chen H, Ju H. The association between IL-17 gene variants and risk of colorectal cancer in a Chinese population: A case-control study. *Bioscience Reports*. 2019;39(11).
68. Kolls JK, Lindén A. Interleukin-17 Family Members and Inflammation. *Immunity*. 2004;21(4):467-76.
69. Wu D, Wu P, Huang Q, Liu Y, Ye J, Huang J. Interleukin-17: a promoter in colorectal cancer progression. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:436307.
70. Nemati K, Golmoghaddam H, Hosseini SV, Ghaderi A, Doroudchi M. Interleukin-17FT7488 allele is associated with a decreased risk of colorectal cancer and tumor progression. *Gene*. 2015;561(1):88-94.

71. Tseng J-Y, Yang C-Y, Liang S-C, Liu R-S, Yang S-H, Lin J-K, et al. Interleukin-17A Modulates Circulating Tumor Cells in Tumor Draining Vein of Colorectal Cancers and Affects Metastases. *Clinical Cancer Research*. 2014;20(11):2885-97.
72. Cui G, Yuan A, Goll R, Florholmen J. IL-17A in the tumor microenvironment of the human colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Scand J Gastroenterol*. 2012;47(11):1304-12.
73. Yan G, Liu T, Yin L, Kang Z, Wang L. Levels of peripheral Th17 cells and serum Th17-related cytokines in patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Cellular and Molecular Biology*. 2018;64(6):94-102.
74. Denk D, Ramakrishnan M, Conche C, Pallangyo C, Pesic M, Ceteci F, et al. IL-17RA signaling provides dual tumor-suppressor function during late-stage colorectal carcinogenesis. *Immunity*. 2025;58(3):701-15.e8.
75. Bai X, Wei H, Liu W, Coker O, Gou H, Liu C, et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut*. 2020;71:2439-50.
76. Feng WQ, Zhang YC, Xu ZQ, Yu SY, Huo JT, Tuersun A, et al. IL-17A-mediated mitochondrial dysfunction induces pyroptosis in colorectal cancer cells and promotes CD8 + T-cell tumour infiltration. *J Transl Med*. 2023;21(1):335.
77. Chehimi M, Vidal H, Eljaafari A. Pathogenic Role of IL-17-Producing Immune Cells in Obesity, and Related Inflammatory Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2017;6.
78. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocaña A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(6):dju124.
79. Huang X-Z, Chen W-J, Zhang X, Wu C-C, Zhang C, Sun S-S, et al. An Elevated Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis and Clinicopathological Characteristics in Patients with Colorectal Cancer: A Meta-Analysis. *Disease Markers*. 2017;2017.
80. Wang J, Li J, Wei S-C, Xu J, Jiang X, Yang L. The Ratio of Platelets to Lymphocytes Predicts the Prognosis of Metastatic Colorectal Cancer: A Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice*. 2021;2021.
81. Tan Y, Hu Be, Li Q, Cao W. Prognostic value and clinicopathological significance of pre-and post-treatment systemic immune-inflammation index in colorectal cancer patients: a meta-analysis. *World Journal of Surgical Oncology*. 2025;23.
82. Zhou Q, Su S, You W, Wang T, Ren T, Zhu L. Systemic Inflammation Response Index as a Prognostic Marker in Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of 38 Cohorts. *Dose Response*. 2021;19(4):15593258211064744.
83. Wang L, Qin X, Zhang Y, Xue S, Song X. The prognostic predictive value of systemic immune index and systemic inflammatory response index in nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1006233.
84. Zhang Y, Liu F, Wang Y. Evidence of the Prognostic Value of Pretreatment Systemic Inflammation Response Index in Cancer Patients: A Pooled Analysis of 19 Cohort Studies. *Dis Markers*. 2020;2020:8854267.
85. Wei L, Xie H, Yan P. Prognostic value of the systemic inflammation response index in human malignancy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(50):e23486.
86. Rodríguez-Santiago Y, Garay-Canales C, Nava-Castro K, Morales-Montor J. Sexual dimorphism in colorectal cancer: molecular mechanisms and treatment strategies. *Biology of Sex Differences*. 2024;15.
87. Ucar G, Ergun Y, Acikgoz Y, Uncu D. The prognostic value of the prognostic nutritional index in patients with metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16(5):e179-e84.

88. Keskinilic M, Semiz HS, Ataca E, Yavuzsen T. The prognostic value of immune-nutritional status in metastatic colorectal cancer: Prognostic Nutritional Index (PNI). *Support Care Cancer*. 2024;32(6):374.
89. Turk A, Mondaca S, Nervi B, Morris AD, Finer Z, Holowatyj AN. Early-Onset Colorectal Cancer: From Genetic Discovery to Clinical Innovation. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2025;45(3):e473618.
90. Char SK, O'Connor CA, Ng K. Early-onset gastrointestinal cancers: comprehensive review and future directions. *Br J Surg*. 2025;112(7).

7. EKLER: HASTA VE KONTROL GRUBU ONAM FORMU



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Kontrol Grubu)

Barsak Geçirgenlik Metabolitlerinin ve Proinflamatuvar sitokinlerin Erken ve Geç Başlangıçlı Kolon Kanseri ile Olan İlişkisinin Araştırılması

BİLGİLENDİRME

Kolon Kanseri hastalarının rutin tahlilleri için alınmış serum örneklerinden arta kalan kısmında Zonulin,TMAO,IL-22,IL17a düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılacaktır. < 50 yaş ve > 50 yaş Kolon Kanseri hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında serum Zonulin,TMAO,IL-22,IL17a düzeyleri kıyaslanacaktır. Bu parametrelerin Kolon Kanseri üzerindeki olumlu olumsuz etkileri ve hasta sağlığına etkileri araştırılacaktır. Laboratuvar değerleri ve demografik veriler hasta dosyalarından elde edilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göre dir

Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu "OLUR FORM" nun imzalanması ile,gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekim:

Arş. Gör. Dr. Hasan Hüseyin Yeşil
İç Hastalıkları AD
Tlf:05374519541

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMASIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı : Arş. Gör. Dr. Hasan Hüseyin

Yeşil

Tarih :



BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (Kolon Kanseri Hasta Grubu)

Barsak Geçirgenlik Metabolitlerinin ve Proinflamatuvar sitokinlerin Erken ve Geç Başlangıçlı Kolon Kanseri ile Olan İlişkinin Araştırılması

BİLGİLENDİRME

Kolon Kanseri hastalarının rutin tahlilleri için alınmış serum örneklerinden arta kalan kısmında Zonulin,TMAO,IL-22,IL17a düzeyleri Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji laboratuvarında çalışılacaktır. < 50 yaş ve > 50 yaş Kolon Kanseri hastaları ile kontrol grubu hastaları arasında serum Zonulin,TMAO,IL-22,IL17a düzeyleri kıyaslanacaktır. Bu parametrelerin Kolon Kanseri üzerindeki olumlu olumsuz etkileri ve hasta sağlığına etkileri araştırılacaktır. Laboratuvar değerleri ve demografik veriler hasta dosyalarından elde edilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına göredir

Araştırmaya katılmak size herhangi bir mali yük getirmeyecektir.

Araştırmaya katıldığınızda size herhangi bir ücret

ödenmeyecektir.

Araştırmaya katılan kişilerin kimlik bilgileri gizli tutulacak ve araştırma sonuçlarında yer almayacaktır.

Bu "OLUR FORM" nun imzalanması ile,gerektiğinde Etik Kurul ve diğer ilgili Sağlık Otoriteleri, araştırmanın takibi ve denetlenmesi amacıyla orijinal tıbbi kayıtlara ulaşma yetkisine sahip olacaklardır.

Gerektiğinde, araştırma ile ilgili konularda irtibata geçebileceğiniz hekim:

Arş. Gör. Dr. Hasan Hüseyin Yeşil
İç Hastalıkları AD
Tlf:05374519541

ONAYLAMA

Bu formundaki tüm açıklamaları okudum. Yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklamalar aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerçekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi biliyorum.

SÖZ KONUSU ARAŞTIRMAYA, HİÇBİR BASKI VE ZORLAMA OLMAKSIZIN KENDİ RIZAMLA KATILMAYI KABUL EDİYORUM.

Katılımcının;

Adı ve Soyadı :

Tarih : İmza:

Araştırmacının;

Adı ve Soyadı : Arş. Gör. Dr. Hasan Hüseyin

Yeşil

Tarih :