

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**KOLON ADENOKARSİNOMLARINDA ASPROSİN, METEORİN  
LİKE-PROTEİN VE İRİSİN İMMÜNREAKTİVİTELERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehmet UZUN**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN**

**ELAZIĞ  
2020**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Mehmet YALNIZ

### DEKAN

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Yavuz Selim İLHAN \_\_\_\_\_ Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

|       |       |
|-------|-------|
| ..... | ..... |
| ..... | ..... |
| ..... | ..... |
| ..... | ..... |
| ..... | ..... |

## TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca bildiğim her şeyi öğreten ve tezimi hazırlamamda emeğini ve yardımları esirgemeyen tez hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Yavuz Selim İlhan'a, Prof. Dr. Erhan Aygen'e, Prof. Dr. Refik Ayten'e Prof. Dr. Cüneyt Kırkıl'a, Doç. Dr. Mürşit Dinçer'e, Dr. Öğr. Üy. Ahmet Bozdağ'a, Dr. Öğr. Üy. Mesut Yur'a, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, servis ameliyathane hemşirelerimize, uzun zaman beraber çalıştığımız hemşire Melahat Şengül'e, tüm personellerimize teşekkürü bir borç bilirim.

Ayrıca tez çalışmamda büyük katkıları olan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Gökhan Artas'a ve Histoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Tuncay Kuloğlu'na ve Patoloji ve Histoloji laboratuvar çalışanlarına ayrıca teşekkürü borç bilirim.

## ÖZET

Kolorektal kanserler dünya çapında önemli bir sağlık sorunudur ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Kolorektal kanserlerin %98'inin patolojik alt tipi adenokarsinomdur. Kanser hücreleri ortamdaki oksijen varlığından bağımsız olarak aerobik glikoliz ile enerji elde etmektedirler. Yakın zamanda asprosin, meteorin like-protein (METRNL) ve irisin adında glukoz metabolizması üzerine etkili hormonlar keşfedilmiştir. Bu çalışmada kolon adenokarsinomlarında asprosin, METRNL ve irisin immünreaktivitesinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı arşivinden rastgele seçilen 60 kolon adenokarsinomu (20 grade I, 20 grade II, 20 grade III) ve 20 normal kolon mukozası örneği alındı. Toplam 4 grupta asprosin, METRNL, irisin immünohistokimyasal olarak boyanıp düzeyleri incelenmiştir.

Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomlarında irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları ile karşılaştırıldığında ise Grade III kolon adenokarsinomunda irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır. Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomlarında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Grade III kolon adenokarsinomunda asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir. Grade I kolon adenokarsinomunda METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, Grade II kolon adenokarsinomlarında METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Grade III kolon adenokarsinomunda METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada kolon adenokarsinomlarında irisin, asprosin, METRNL immünreaktivitelerinde değişikliğin gözlenmesi nedeniyle gelecekte daha ayrıntılı çalışmalar ile kolon adenokarsinomlarının erken tanısı ve gradelenmesinde rol oynayabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar kelimeler:** asprosin, irisin, metrn, kolon adenokarsinom

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF IMMUNOREACTIVITY OF ASPROSIN, METEORIN LIKE-PROTEIN AND IRISIN IN COLON ADENOCARCINOMAS

Colorectal cancers are an important health problem worldwide and are the leading cause of cancer-related deaths. The most common form of coleraktal cancer is adenocarcinoma constituting 98% of all cases. Cancer cells derive their energy by aerobic glycolysis independent of the presence of oxygen in the environment. Recently, hormones effective on glucose metabolism have been discovered, namely asprosin, meteorin like-protein (METRNL) and irisin. In this study, we aimed to investigate the immunoreactivity of asprosin, METRNL and iris in the colon adenocarcinomas.

Randomly selected 60 colon adenocarcinoma (20 grade I, 20 grade II, 20 grade III) and 20 normal colonic mucosa samples were taken from the archives of Firat University, Department of Pathology. Immunohistochemically staining and levels of asprosin, METRNL and irisin were examined in a total of 4 groups.

A statistically significant increase in the immunoreactivity of the irisin was observed in Grade I and Grade II colon adenocarcinomas. When compared with Grade I and Grade II colon adenocarcinomas, there was a statistically significant decrease in the immunoreactivity of the irisin in Grade III colon adenocarcinoma. A statistically significant increase in asprosin immunoreactivity was observed in Grade I and Grade II colon adenocarcinomas. A statistically significant decrease in asprosin immunoreactivity was observed in grade III colon adenocarcinoma. While there was no statistically significant difference in METRNL immunoreactivity in Grade I colon adenocarcinoma, a statistically significant increase in METRNL immunoreactivity was observed in Grade II colon adenocarcinomas. A statistically significant decrease in METRNL immunoreactivity was observed in grade III colon adenocarcinoma.

In conclusion, we think that changes in irisin, asprosin, and METRNL immunoreactivities in colon adenocarcinomas may play a role in the early diagnosis and grading of colon adenocarcinomas with more detailed studies in the future.

**Key words:** asprosin, irisin, metrnL, colon adenocarsinom,

## İÇİNDEKİLER

|                                                  |     |
|--------------------------------------------------|-----|
| <b>BAŞLIK SAYFASI</b>                            | i   |
| <b>ONAY SAYFASI</b>                              | ii  |
| <b>TEŞEKKÜR</b>                                  | iii |
| <b>ÖZET</b>                                      | iv  |
| <b>ABSTRACT</b>                                  | v   |
| <b>İÇİNDEKİLER</b>                               | vi  |
| <b>TABLO LİSTESİ</b>                             | ix  |
| <b>ŞEKİL LİSTESİ</b>                             | x   |
| <b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>                       | xi  |
| <b>1. GİRİŞ</b>                                  | 1   |
| 1.1. Kolonun Normal Yapısı Ve Gelişimi           | 2   |
| 1.1.1. Emriyoloji                                | 2   |
| 1.1.2. Anatomi                                   | 3   |
| 1.1.3. Histoloji                                 | 7   |
| 1.1.4. Fizyoloji                                 | 8   |
| 1.2. Kolon Karsinomları                          | 9   |
| 1.2.1. Epidemiyoloji                             | 9   |
| 1.2.2. Risk Faktörleri                           | 10  |
| 1.2.2.1. Genetik Yatkınlık                       | 10  |
| 1.2.2.2. Çevresel Faktörler ve Beslenme          | 10  |
| 1.2.2.3. İnflamatuar Barsak Hastalıkları         | 11  |
| 1.2.2.4. Radyasyon                               | 11  |
| 1.2.2.5. Polipler ve Poliple Seyreden Sendromlar | 12  |
| 1.2.2.5.1. Adenomatöz polipler                   | 12  |
| 1.2.2.5.2. Neoplastik Olmayan Polipler           | 13  |
| 1.2.2.5.3. Polipozis Sendromları                 | 14  |
| 1.2.2.5.3.1. FAP                                 | 14  |
| 1.2.2.5.3.2. HNPCC veya LYNCH Sendromu           | 14  |
| 1.2.2.5.3.3. Ailesel Juvenil Polipozis           | 15  |

|                                                              |           |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.2.2.5.3.4. Peutz-Jeghers Sendromu                          | 15        |
| 1.2.2.5.3.5. Cowden Sendromu                                 | 15        |
| 1.2.2.5.3.6. Cronkite-Canada Sendromu                        | 16        |
| 1.2.3. Kolorektal Kanseri Patogenezi Ve Moleküler Genetik    | 16        |
| 1.2.3.1. Kolorektal Kanserde Kromozomal İnstabilite          | 17        |
| 1.2.3.1.1. APC geni                                          | 17        |
| 1.2.3.1.2. K-ras Geni                                        | 18        |
| 1.2.3.1.3. p53 Geni                                          | 18        |
| 1.2.3.1.4. DCC (deleted in colorectal cacinoma) geni         | 18        |
| 1.2.3.2. Kolorektal Kanserde MSI (Mikrosatellit İnstabilite) | 19        |
| 1.2.3.3. Sporadik MSI-temelli Kolorektal kanser              | 19        |
| 1.2.4. Kolorektal Kanserde Klinik Özellikler                 | 20        |
| 1.2.4.1. Kolorektal Kanseri Tanısı                           | 21        |
| 1.2.4.2. Kolorektal Kanseri Yayılım ve Metastazları          | 21        |
| 1.2.4.3. Kolorektal Kanserde Evreleme                        | 22        |
| 1.2.4.4. Kolorektal Kanseri Tedavisi                         | 23        |
| 1.2.4.4.1. Kolon Kanseri Cerrahi Tedavisi                    | 23        |
| 1.2.4.4.2. Kolon Kanseri Evresine Göre Tedavisi              | 24        |
| 1.2.4.4.3. Rektum Kanseri Cerrahi Tedavisi                   | 25        |
| 1.2.4.4.4. Rektum Kanseri Evresine Göre Tedavisi             | 25        |
| 1.2.4.5. Kolorektal Karsinomlarda Tümör Belirteçleri         | 26        |
| 1.2.4.5.1. CEA (Karsinoembriyogenik Antijen)                 | 26        |
| 1.2.4.5.2. CA-19 (Karbonhidrat Antijen 19)                   | 27        |
| 1.2.4.6. Kolorektal Karsinomda Prognostik Faktörler          | 27        |
| 1.2.5. Makroskopik                                           | 27        |
| 1.2.6. Histopatoloji                                         | 28        |
| 1.2.7. Histolojik Dereceleme (Grade)                         | 29        |
| 1.2.8. Tümör Fizyopatolojisi                                 | 30        |
| 1.3. Asprosin                                                | 31        |
| 1.4. Metrn1 (Meteorin-Like Protein) / Subfatin               | 33        |
| <b>2. GEREÇ YÖNTEM</b>                                       | <b>35</b> |
| 2.1. İmmünohistokimya                                        | 35        |

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| 2.2 İstatistiksel Analiz                                | 36 |
| <b>3. BULGULAR</b>                                      | 37 |
| 3.1. İmmünohistokimyasal Bulgular                       | 37 |
| 3.1.1. İrisin immünreaktivitesi                         | 37 |
| 3.1.2. Asprosin immünreaktivitesi                       | 39 |
| 3.1.3. METRNL (Meteorin-Like Protein immünreaktivitesi) | 42 |
| <b>4. TARTIŞMA</b>                                      | 46 |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>                                     | 53 |
| <b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>                                      | 62 |



## TABLO LİSTESİ

|                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Kolorektal Kanser Evrelemesi.               | 23 |
| <b>Tablo 2.</b> Kolorektal Kanserlerde DSÖ Sınıflandırması  | 29 |
| <b>Tablo 3.</b> Kolorektal karsinomların dereceleme sistemi | 30 |
| <b>Tablo 4.</b> İrisin immünreaktivitesi histoskoru         | 39 |
| <b>Tablo 5.</b> Asprosin immünreaktivitesi histoskoru       | 42 |
| <b>Tablo 6.</b> METRNL immünreaktivitesi histoskoru         | 45 |



## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                               |    |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Kolorektal kanserde adenom karsinomu sekansı                  | 19 |
| <b>Şekil 2.</b> Kontrol grubu irisin immünreaktivitesi                        | 37 |
| <b>Şekil 3.</b> Grade I kolonadenokarsinom grubu irisin immünreaktivitesi     | 38 |
| <b>Şekil 4.</b> Grade II kolonadenokarsinom grubu irisin immünreaktivitesi    | 38 |
| <b>Şekil 5.</b> Grade III kolonadenokarsinom grubu irisin immünreaktivitesi   | 39 |
| <b>Şekil 6.</b> Kontrol grubu asprosin immünreaktivitesi                      | 40 |
| <b>Şekil 7.</b> Grade I kolonadenokarsinom grubu asprosin immünreaktivitesi   | 41 |
| <b>Şekil 8.</b> Grade II kolonadenokarsinom grubu asprosin immünreaktivitesi  | 41 |
| <b>Şekil 9.</b> Grade III kolonadenokarsinom grubu asprosin immünreaktivitesi | 42 |
| <b>Şekil 10.</b> Kontrol grubu METRNL immünreaktivitesi                       | 43 |
| <b>Şekil 11.</b> Grade I kolonadenokarsinom grubu METRNL immünreaktivitesi    | 44 |
| <b>Şekil 12.</b> Grade II kolonadenokarsinom grubu METRNL immünreaktivitesi   | 44 |
| <b>Şekil 13.</b> Grade III kolonadenokarsinom grubu METRNL immünreaktivitesi  | 45 |

## KISALTMALAR LİSTESİ

|                                |                                                       |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------|
| <b>APC</b>                     | : Adenomatöz polipozis koli                           |
| <b>ATP</b>                     | : Adenozin trifosfat                                  |
| <b>CA-19</b>                   | : Karbonhidrat antijen 19                             |
| <b>cAMP</b>                    | : Siklik adenozin monofosfat                          |
| <b>CEA</b>                     | : Karsinoembriyogenik antijen                         |
| <b>CIMP</b>                    | : CpG adası metilasyon fenotipi                       |
| <b>DCC</b>                     | : Deleted in colorectal cacinoma                      |
| <b>FAP</b>                     | : Ailesel adenomatöz polipozis                        |
| <b>GLUT</b>                    | : Glukoz transport proteinleri                        |
| <b>GTP</b>                     | : Guanozin trifosfat                                  |
| <b>HNPCC</b>                   | : Herediter non polipozis kolorektal kanser           |
| <b>JNK</b>                     | : Jun N-terminal kinaz                                |
| <b>METRNL</b>                  | : Meteorin-like protein                               |
| <b>MSI</b>                     | : Mikrosatellit instabilite                           |
| <b>PKA</b>                     | : Protein kinaz A                                     |
| <b>PPAR<math>\gamma</math></b> | : Peroxisome proliferator-activated reseptor $\gamma$ |
| <b>TNM</b>                     | : Tumour node metastasis                              |

## 1. GİRİŞ

Kolorektal kanserler dünya çapında çok önemli bir sağlık sorunudur ve kansere bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir. Dünya genelinde 2018 yılında 1,8 milyon kolorektal kanser bildirilmiştir. Tüm kanserler içindeki oranı ise %10'u bulmaktadır. Yine 2018 yılında yaklaşık 900 bin kişi kolorektal kansere bağlı hayatını kaybetmiştir. Tüm kanserler içindeki ölüm oranı ise yaklaşık %9'dur.

Kolorektal kanserler tüm insanlarda dünya genelinde akciğer, meme, kanserinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Erkekler özelinde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada, kadınlar özelinde ise meme ve serviks uteri kanserlerinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Kolon kanseri görülme sıklığı yüksek bölgeler; Avrupa, Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda görülme sıklığı düşük bölgeler; Afrika ve Asya arasında 9 kat farklılık bulunmaktadır (1).

Toplumlar arasındaki bu büyük farklılığa çevresel etkenler ve beslenme alışkanlıkları neden olmaktadır. Yaş kolon kanseri için dominant risk faktörüdür. Vakaların %90'ı 50 yaşından ileridir. Kolon kanserlerinin %80'i sporadik olarak gelişirken %20'sinde bilinen ailesel kolon kanseri vardır. Kolon kanseri, hayvansal yağ tüketimi fazla beslenenlerde daha fazla görülmektedir lifli gıdalarla beslenenlerde ise daha az görülmektedir. Oleik asit içeren yağlar; zeytinyağı ve balık yağı ise kolon kanseri riskini arttırmamaktadır. İnflamatuar bağırsak hastalıklarının, kronik inflamasyonun mukozada maling değişikliklere sebep olması nedeniyle kolon kanseri sıklığını arttırdığı görülmektedir (2).

Kolorektal kanserlerin %98'inin patolojik alt tipi adenokarsinomdur. Kolon adenokarsinomlarının da büyük çoğunluğu adenomatöz polip zemininde gelişmektedir. Erken tanı, tedavide başarılı sonuçların elde edilmesi açısından önemlidir (3).

Kanser hücrelerinin metabolizması ile sağlıklı hücre metabolizması arasında farkın olduğunu ilk olarak Otto Warburg 1920'li yıllarda saptamıştır. Bu metabolizma farkı daha sonra Warburg fenomeni olarak isimlendirilmiştir. Warburg fenomenine göre sağlıklı hücreler sadece anaerobik ortamlarda glikoliz yolağını kullanıp laktat üretirken, tümör hücreleri oksijen varlığından bağımsız olarak temel besin olarak glukozu kullanır ve glikoliz ile laktat üretir (4). Kanser hücrelerinin

normal hücrelere göre, kandan glukozu 5 – 10 kat daha fazla aldığı ve kanserli bir hücre ağırlığının %30'u kadar glukozu bir saate tüketebileceği gösterilmiştir (5).

Kanserde farklı yeni moleküler hedeflerin ve kanser etiolojisinin ortaya çıkarılması; erken tanı, önleme, prognozün öngörülmesi hatta yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir (6).

Asprosin beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan ve glukoz metabolizması üzerinde düzenleyici rol oynayan yeni bir adipokin olarak son zamanlarda tespit edilmiştir. Asprosinin, siklik adenozin monofosfat'ı (cAMP) ikinci haberci olarak kullandığı ve G protein-cAMP- protein kinaz (PKA) yolağını harekete geçirerek hepatik glukoz üretimini indüklediği ve dolaşıma hızlı bir şekilde glukoz salınmasına yol açtığı bildirilmiştir (7).

Meteorin-like protein (METRNL), glukoz toleransını artırabilen ve insülin direncini etkileyebilen, iskelet kası ve beyaz yağ dokusunda yüksek ekspresyon seviyeleri gösteren yeni bir peptid yapılı molekül olup, hücrelerde enerji artışına sebep olduğu da bilinmektedir (8, 9).

İrisin; 2012 yılında Bostrom ve ark. (10) tarafından bulunan 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir. İrisin, ayrıştırıcı özelliğinden dolayı, yağlar ve karbonhidratlar gibi enerji moleküllerinden ısı üretimini indüklemektedir (11). Bununla birlikte irisin, kas karaciğer ve adipoz doku üzerine etki ederek normoglisemiye katkı sağlamaktadır (12).

Kanserde güvenilir biyobelirteçler ve terapötik hedeflerin belirlenmesi ve değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Bu çalışma ile kolon kanseri tanısı alan hastaların dokularında asprosin, METRNL ve irisin immünreaktivitesinin immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesi ve kolon kanseri tanı ve derecelendirilmesinde asprosin, METRNL ve irisin rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

## **1.1. Kolonun Normal Yapısı ve Gelişimi**

### **1.1.1. Emriyoloji**

Embriyolojik gastrointestinal kanal gebeliğin dördüncü haftasında oluşmaya başlar. Primitif barsak endodermden oluşur ve 3 bölüme ayrılır; ön barsak, orta

barsak ve arka barsak. Kolon rektum ve anüsün gelişimi orta barsak ve arka barsak birlikteliğinden olur.

Orta barsak; ince barsak, çıkan kolon ve transvers kolonu oluşturur. Fetal abdominal kavite hızla büyüyen barsaklara küçük gelmeye başlaması nedeniyle intrauterin gelişimin 6. haftasında orta barsak karın boşluğunun dışına fitiklaşır ve sonrasında saat yönünün tersine 270 derece dönerek intrauterin gelişimin 10. haftasında karın içerisine dönmeye başlar ve son halini alır.

Arka barsak; distal transvers kolon, inen kolon, rektum ve proksimal anüsü oluşturur. Arka barsağın en distal kısmı yani kloaka, intrauterin gelişimin 6. haftasında ürorektal septum ile ürogenital sinüs ve rektum olarak ikiye ayrılır.

Distal anal kanal ektodermden türer. Dentate çizgi endodermal arka barsağı ektodermal distal anal kanaldan ayırır (2).

### **1.1.2. Anatomi**

Kolon uzunluğu 90 ile 150 cm arasında değişmektedir. Bölümlerine göre çapı 2-8 cm arasında değişir. İleoçekal valvden başlayarak rektuma kadar devam eder. Çekum 6-7 cm, çıkan kolon 12,5-20 cm, transvers kolon 40-50 cm, inen kolon 25-30 cm, sigmoid kolon 40 cm, rektum 12-15 cm, anal kanal yaklaşık 4 cm kadardır. Çıkan kolon, inen kolon, hepatik ve splenik fleksura retroperitoneal, çekum, transvers kolon ve sigmoid kolon ise intraperitoneal bölgede yerleşmiştir (13).

Kalın barsağı ince barsaktan ayıran özellikler vardır. Tenia coli; kalınlaşmış kas demetleridir, 3 tanedir. Haustra coli; barsağın tenyalar arasında toparlanmasıdır. Apendices omentales, kolonun abdominal yüzünde bulunan periton ile sarılmış küçük omental yağ parçalarıdır. Çap; kalın barsak lümeni ince barsaktan daha geniştir.

Tenia coli, her üç tenia appendiks vermiformisin kökünden başlar, rektum başlangıcına kadar tüm kalın barsak segmentlerinde devam eder. Yerleşim yerlerine göre tenia libera, tenia mezokolika ve tenia omentalis adını alırlar. Longitudinal kas liflerinin üç grupta toplanması ile oluşan tenialar, kalın barsağın kendisinden daha kısa oldukları için barsak toplanır ve haustralar oluşur. Apendiks vermiformis ve rektumda tenia yoktur.

Kalın barsak çekum, kolon ve rektum olmak üzere 3 bölüme ayrılmıştır. Çekum kalın barsağın başlangıç bölümüdür. Devamını çıkan kolon oluşturur. Çekum sağ alt kadranda fossa iliaca'da çekum ile ileumun pars terminalisinin birleşim yerinin aşağısında bulunan, yaklaşık 7,5 cm uzunluk ve genişliğinde kör bir bağırsak kesesidir. Gaz ve gayta ile gerildiğinde çekum karın ön duvarında palpe edilebilir. Çekum ligamentum inguinalenin 2,5 cm yukarisındadır. Tümüyle periton ile sarılmış olan çekum hareketli olmasına karşın mezentersizdir. Bir veya daha fazla periton kıvrımı ile karın dış yan duvarına bağlanmıştır. İleumun pars terminalisi çekuma oblik olarak girer ve kısmen invajine olur. Bu invajinasyon sayesinde de valva ileoçekalis meydana gelir. Bu açıklık genellikle tonik kasılma ile kapalı tutulur.

Appendiks vermiformis kör bir barsak divertikülüdür. 6-10 cm uzunluktadır. Çekumun posteromedialinde, ileoçekal birleşim yerinin biraz aşağısındadır. *Mesoappendiks* adlı mezenteri vardır. Appendiksin farklı yerleşim yerleri olmakla beraber en sık yerleşim yeri retroçekaldir (14).

Kolon toplamda dört parçadan oluşur. *Colon ascendens*, *colon transversum*, *colon descendens*, *colon sigmoideum*. Kolon önce ince bağırsakların sağında, sonra sırası ile yukarisında ve önünde, solunda ve aşağısındadır.

Kolonun ilk parçası olan *colon ascendens* karının sağ tarafında çekum'dan yukarıya karaciğerin sağ lobuna uzanır. Burada hepatik fleksurayı oluşturmak üzere sola döner. Çıkan kolon karın arka duvarının sağ tarafında retroperitoneal olarak bulunur. Lümeni çekumdan daha dardır. Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür, arka yüzde ise *Toldt fasyası* ile karın arka duvarına tutunur. Çıkan kolonun sağ dış yan kenarında periton ile *Toldt fasyasının* birleşme sınırında gözlenen beyaz çizgi *Toldt* çizgisi çıkan kolonun serbestleştirilmesi sırasında kılavuz görevi görür. Çıkan kolon omentum majus ile karın ön yan duvarından ayrılır.

Çıkan kolon ve hepatik fleksurayı besleyen arterler *a. ileocolica* ve *a. coli dextradır*. *A. colica medianın* sağ dalı genellikle *a. colica dextra* ile anastomoz yapar. Çıkan kolonun venleri *v. ileocolica* ve *v. colica dextradır*. Sonunda *v. mesenterica superiora* dökülürler. Lenf damarları önce epikolik ve parakolik lenf nodlarına, sonra *nodi ileocolici* ve *nodi colici dextrinin* orta gurubuna, buradan da *nodi mesenterici superiores* gider. Çıkan kolonun sinirleri *plexus mesentericus superior*dan gelir.

Yaklaşık 45 cm uzunlukta olan transvers kolon kalın barsağın en büyük ve en hareketli parçasıdır. Hepatik fleksuradan başlayarak karın boşluğunu geçer ve splenik fleksura oluşturarak inen kolon olarak devam eder. Splenik fleksura, hepatic fleksuradan daha yukarıda, açısı daha dar ve daha az hareketlidir. Splenik fleksura sol böbreğin alt polünün önündedir; *ligamentum phrenicocolicum* ile diaphragmaya bağlıdır. Gastro-kolik bağ ile de mideye bağlıdır. Küçük omentuma girebilmek için bu bağ açılır. *Mesocolon transversum* crista iliaca düzeyinin aşağısına kadar sarkar: alt kenarı bursa omentalisin arka duvarına yapışmıştır. Mesokolon transversumun kökü pankreas alt kenarı boyunca uzanır; karın arka duvarında paryetal periton ile devam eder. Çok hareketli olduğu için transvers kolon pozisyonu değişken olabilir. Sıklıkla umbilikulus hizasına kadar sarkar. İnce, uzun boylu insanlarda pelvise inebilir.

Transvers kolunu esas olarak *a. colica media* besler; fakat *a. colica dextra* ve *a. colica sinistradan* da dallar alır. Venleri *v. mesenterica superiora* açılır. Lenfatikleri önce *nodi colici mesenterici* buradan da *nodi mesenterici superiores* gider. *Plexus mesentericus superior*dan çıkan sinir lifleri arterler ile paralel seyrederek barsağa ulaşır. Bu sinirler parasempatik ve simpatik lifleri taşırlar. *Plexus mesentericus inferior*dan çıkan sinir lifleri de *a. colica sinistra* ile birlikte gelir.

İnen kolon retroperitonealdir. Splenik fleksuradan sol fossa iliaca iner, burada sigmoid kolon olarak devam eder. Yaklaşık olarak 25 cm uzunluğundadır. Periton kolonun ön ve yan yüzlerini örterek onu karın arka duvarına bağlar. Retroperitoneal bir organ olmasına rağmen insanların %33'ünde kısa bir mezenterie sahiptir. Mezenter volvulusa neden olacak kadar uzun değildir.

Sigmoid kolon inen kolonun devamıdır. Boyu değişken olmakla beraber yaklaşık 40 cm'dir. Sigmoid kolon fossa iliaca başlar. Tenia colinin anüsün yaklaşık 15 cm yukarısında sonlandığı yer rektosigmoid birleşim yeridir. Sigmoid kolonun uzun bir mezenterisi vardır. Bu sigmoid kolona özellikle orta bölümünde hareket kabiliyeti kazandırmıştır. Sigmoid kolon ters V biçiminde uzun bir mezoyla karın arka duvarına tutunur. V'nin tepesi iliak arterin çatallandığı noktadadır. Genellikle omega urvesi şeklinde görülen sigmoid kolon pelvis içinde yer alır. Sigmoid kolon aşağıda mesaneyle, kadında uterus ile komşuluktadır. Sigmoid kolonun arkasında sol internal ilak damarlar, üreter, piriform kas, sakral pleksus

bulunur. Dış yanda sol eksternal ilak damarlar, obturator sinir, over ya da duktus deferens ve pelvis yan duvarı ile komşuluktadır.

İnen kolon ve sigmoid kolonun kanlanması inferior mezenterik arterin dalları *a. colica sinistra* ve *a. sigmoidea superior* tarafından sağlanır. Sigmoid arter oblik olarak sola ilerler ve inen ve çıkan dalları verir. En üsteki dal *a. colica sinistranın* inen dalı ile anastomoz yaparak arcus marginalis colinin bir kısmını meydana getirir. İnen kolon ve sigmoid kolonun venleri inferior mezenterik vene oradan da splenik vene dökülür. Lenfatikler ise önce epikolik ve parakolik lenf nodlarına buradan sol kolik arter boyunca dizilmiş olan nodlara dökülür. Buradan sonra inferior mezenterik arter etrafında bulunan nodi *mesenterici inferiorese* dökülür. Splenik fleksuranın lenfatikleri ise nodi *mesenterici superiorese* dökülür. Sempatik sinirleri ise sempatik turunkusun lumbal parçasından ve superior hipogastrik pleksustan gelir. Parasempatik sinirler *n. splanchnici pelviciden* gelir (14).

Rektum kalın barsağın son kısmıdır. Sigmoid kolon promontorium hizasında aşağıya ve sakrum konkavitesine döner, burası rektosigmoid köşe adını alır. Cerrahlar ve anatomi uzmanları arasında rektosigmoid köşenin tanımlanmasında fikir ayrılıkları var olmakla birlikte, ameliyatta yeri şu şekilde belirlenir: sigmoid kolon yukarı doğru çekilir, promontuar hizası rektumun başlangıcı olarak kabul edilir. Bu düzeyde kolonun üç teniası birleşerek rektumun longitudinal kasını oluştururlar. Rektumun uzunluğu yaklaşık 13-15 cm boyundadır. Koksiksin 2-3 cm altında arkaya doğru döner, levator kasların içinden geçerek yaklaşık 3-4 cm uzunluğunda anal kanalı meydana getirerek anüste sonlanır. Anal kanalın tanımlanmasında anatomik ve cerrahi olarak iki farklı tanımlama kullanılır. Anatomik anal kanal verj ile linea dentata arasında kalan kısımdır. Cerrahi anal kanal ise anal verj ile anorektal halka arasında kalan 3-4 cm'lik bölümdür. Linea dentata cerrahi anal kanalın ortalarında bir konumda bulunur. Cerrahi uygulamalarda ikinci tanım kabul görmektedir (15). Rektumda haustralar, appendices epiploicalar, mezenter ve tenialar yoktur. 2/3 üst kısmı periton ile örtülüdür. Ön yüzü örten periton mesaneye geçerek *excavatio rectovezicalisi* kadında uterusu geçerek *excavatio rectouterina* Douglas çukurunu oluşturur. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Retroperitoneal rektumun ön yüzünde erkekte prostat ve vezikula seminalis, kadında vajinaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur. Rektumun ön planda serbestleştirilmesi sırasında

tümörün yerine ve derinliğine bağlı olarak bu fasyanın piyes üzerinde bırakılıp bırakılmayacağına karar verilir (16). Anorektal hattın üstünde kalan rektumun beslenmesi *a. mezenterika süperiorun* uç dalı olan *a. rektalis süperior* ile altında kalan alan *a. pudenta internanın* dalı olan *a. rektalis inferior*, orta kısmı *a. iliaka internanın* dalı olan *a. rektalis media* ile olur. Ayrıca rektuma *a. sakralis mediadan* da ince dallar gelir. Venöz dolaşım portokaval anastomoz oluşturması açısından önemlidir, ancak portal hipertansiyon olgularında hemoroidal hastalığın arttığını gösteren bir araştırma yoktur. *V. rektalis süperior v. mezenterika inferiora*, *v. rektalis media v. iliaka internaya*, *v. rektalis inferior* ise *v. pudenta internaya* açılır. Lenfatik akım *inferior mezenterik* lenf düğümüne gerçekleşir. Sinirsel innervasyon rektum ve anal kanalın üst kısımlarında bulunan süperior, inferior ve medial rektal pleksuslar ile gerçekleşir. Parasempatik lifleri ise sakral parasempatik merkezlerden gelir (14).

### 1.1.3. Histoloji

Gastrointestinal kanalın tümü ortak bazı genel yapısal özellikler gösterir. Orta kısımda değişen çaplarda bir lümen içerir. Bu lümen dört ana katmandan oluşan bir duvarla çevrilidir. İçten dışa doğru sırasıyla mukoza, submukoza, muskularis ve seroza tabakalıdır. Rektumda seroza bulunmaz (17).

Kalın barsak mukozası rektal kısmı hariç katlanma göstermez. Epitel, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakaya ayrılır. Kalın barsakta villus yapısı yoktur. Kalın barsak bezleri uzundur ve bunlarda bol miktarda goblet hücresi ve emici hücre ile az miktarda enteroendokrin hücre bulunur. Emici hücreler prizmatiktir ve kısa düzensiz mikrovilluslardan oluşur. Kalın barsak önde gelen görevi olan su emilimi, dışkı oluşturulması ve mukus üretimi için çok uygun bir oluşuma sahiptir. Oluşumundan goblet hücresi sorumlu olan mukus sulu bir jeldir ve yalnız barsak yüzeyini kayganlaştırmakla kalmaz, partikül ve bakterilerin üzerini de kaplar. Epitel hücrelerinin bazal yüzünden sodyumun aktif geçişini takiben su pasif olarak emilir. Absorbtif hücreler oval, bazalde yerleşik, nukleuslu, eozinofilik ve üniform görünümde hücrelerdir.

Lamina propriada çok sayıda bulunan lenfoid hücreler ve nodüller sıklıkla submukozanın içine uzanır. Lenfoid dokunun çok sayıda olması kalın barsaktaki bakteri popülasyonu ile ilgilidir. Submukozada da lamina propriaya benzer hücre

yapısı bulunur. Submukoza gevşek bağ dokudan oluşur ve iki nöral pleksus meissner ve derin submukozal pleksus, arterioller, venüller ve lenfatikleri içerir. Muskularis tabakası dışta longitudinal içte sirküler düz kas demetlerinden oluşur. Bu iki kas tabakanın arasında Auerbach pleksusu bulunur. İnce barsaktan farklı olarak dış longitudinal tabaka tenia coli denilen üç adet kalın uzunlamasına bant halindedir. Kolonun intraperitoneal bölümlerindeki seröz tabakada appendiks epiploika denen yağ dokusundan oluşmuş küçük asılı uzantılar bulunur.

Anal bölgede, müköz membran rektal Morgagni sütunları denilen sıralı uzunlamasına katlanma gösterir. Anüsün yaklaşık 2 cm üzerinde uzunlamasına mukozanın yerini çok katlı yassı epitel alır. Bu alanın lamina propriasında büyük venlerin oluşturduğu bir pleksus bulunur. Bu venler genişleyip variköz duruma geldiğinde hemoroidal hastalık oluşur.

Tüm mide barsak kanalının epitel hücreleri sürekli olarak dökülmekte ve kök hücrelerinin mitozuyla oluşan hücreler tarafından yenilenmektedir. Bu kök hücreler kalın barsak kriptalarının alt 1/3'ünde yerleşmiştir. Hücreler bu oluşum bölgelerinden olgunlaşma alanına doğru hareket ederler. Bu alanda yapısal ve enzimatik olgunlaşma sonucunda işlevsel hücre topluluğu oluştururlar (17).

#### **1.1.4. Fizyoloji**

Kolonun başlıca işlevleri kimüsten su ve elektrolitlerin emilimi ve fekal maddenin dışarı atılncaya kadar depolanmasıdır. Kolonda temel olarak iki tür hareket mevcuttur. Karıştırıcı hareketler haustrasyonlar; sirküler ve longitudinal kasların kasılması ile oluşur, temel olarak toprağı belleme şeklinde feçesin tüm kalın barsak epiteli ile temas etmesini ve içindeki sıvı içeriğın emilmesini sağlar. İlerletici hareketler kütle hareketleri ise dışkımsı maddenin transvers kolondan sigmoide iletilmesinde görevlidir. Günde sadece 1-3 kez oluşur. Bu hareket genellikle sabah kahvaltısından sonra gastrokolik ve duodonokolik reflekslerle oluşur.

Dışkı rektuma girdiğinde ise rektum çeperinin gerilmesi afferent uyarıları başlatır. Bu sinyaller miyenterik ağ yolu ile yayılarak inen kolon, sigmoid kolon ve rektumda peristaltik dalgaları başlatır ve dışkı anüse doğru iletilir. Peristaltik dalga anüse ulaştığında miyenterik ağdan gelen baskılayıcı sinyaller yoluyla internal anal sfinkter gevşer ve eğer aynı anda eksternal anal sfinkterde bilinçli olarak gevşetirse

dışkılama gerçekleşir. Bu mekanizma intrinsek dışkılama refleksidir, bunun genelde sakral nöral köklerden kaynaklanan parasempatik dışkılama refleksi ile desteklenmesi gerekir (18).

Günde yaklaşık 1500 ml kimüs ileoçekal valvden geçerek çekuma ulaşır. Bunun 1400 ml'si kalın barsağın proksimal kısmı tarafından emilir, geri kalan kısmı ise feçes olarak atılır. Kalın barsağın ince barsak gibi sodyum geri emilim yeteneği vardır ayrıca barsaktaki bakterilerin oluşturduğu asiditeyi nötralize etmek amacıyla bikarbonat salgılar, bu bikarbonat salınımı sırasında klorda geri emilir. Sodyum ve klorun geri emilimi ile barsak mukozasında konsantrasyon farkı oluşur ve su da geri emilir. Bu emilim aldesteron varlığında daha da artar (18).

## **1.2. Kolon Karsinomları**

### **1.2.1. Epidemiyoloji**

Kolorektal kanser gastrointestinal kanalın en sık malignitesidir. Kolorektal kanser tüm insanlarda dünya genelinde akciğer, meme kanserinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Erkekler özelinde ise akciğer ve prostat kanserinden sonra üçüncü sırada, kadınlar özelinde ise meme ve serviks uteri kanserlerinden sonra üçüncü sırada görülmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki oran gelişmekte olan ülkelere yaklaşık 10 kat fazladır (1). Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde, örneğin Japonyadan Amerika Birleşik Devletleri'ne göç eden göçmenlerde risk kısa sürede artmaktadır. Japonlar'ın Amerikada doğan çocuklarında ise oran neredeyse yerli Amerikalılar'a yaklaşmaktadır (19). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 140000 vakanın üzerinde tanı konulmakta ve 50000 hasta kolorektal kansere bağlı hayatını kaybetmektedir. Son 20 yılda ise kolorektal kanser sıklığı değişmemiştir. Erken tanı ve etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi kolorektal kansere bağlı ölümlerin ve morbiditelerin azaltılmasında önemlidir (2). Kolorektal tümörlerin 1/3'ü rektumda yerleşirken, geri kalan 2/3'ü ise özellikle sigmoid kolon olmak üzere diğer kolon bölümlerinden kaynaklanmaktadır. Son yıllarda sağ kolon tümörlerinde de artış yaşanmaktadır (20).

### **1.2.2. Risk Faktörleri**

Kolorektal kanser gelişiminde yaş, aile öyküsü, çevresel ve diyetle bağlı etmenler, inflamatuvar barsak hastalıkları, sigara, üreterosigmoidostomi gibi anatomik değişimler rol oynamaktadır (2).

#### **1.2.2.1. Genetik Yatkınlık**

Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 75'i belirgin bir aile hikayesi olmadan sporadik olarak oluşur. Hastaların % 25'inde ailesel kolorektal kanser hikayesi vardır. Aile hikayesi olan hastaların yarısında da ailesel adenomatöz polipozis (FAP) ya da herediter non polipozis kolorektal kanser (HNPCC) altta yatan nedendir (21).

#### **1.2.2.2. Çevresel Faktörler ve Beslenme**

Kolorektal kanser görülme sıklığı yaşanan çevrenin değişimine bağlı olarak farklılaştığından hastalığın etyopatogenezinde ve önlenmesinde çevresel faktörlerin önemli olduğu düşünülmektedir. Genetik olarak kanser gelişimine yatkın olan kolonlarda beslenme karsinogenezi tetikleyebilmektedir (22).

Yağ ve kalori alımı düşük, liften zengin tarzda beslenenlerde kolorektal kanserin %50 oranında daha az görüldüğü, yüksek yağ içerikli beslenmenin kolon kanseri oluşumuna neden olduğu gösterilmiştir. Batı toplumlarında diyetteki yağ oranı yaklaşık %40-45 iken kolorektal kanser sıklığının az olduğu toplumlarda diyetteki yağ oranı %10-15 seviyelerindedir (23). Diyetteki yağ miktarının artışı safra asitlerinin salgılanmasını artırır. Kolon bakterileri de sterol yapısındaki bu bileşikler sekonder safra asitleri ve diğer toksik bileşiklere dönüştür. Safra asitleri ve serbest yağ asitleri prostaglandin sentezini artırması nedeniyle epitelin hücre çoğalmasını artırmaktadır. Artan hücre değişimi ve yağ asitleri nedeniyle kolon epitelinde karsinogenez artmaktadır (24).

Fiber, selüloz, hemiselüloz ve pektin gibi maddeler sindirilmeden kolona ulaşır. Bu lifli gıdaların koruyucu etki göstermesinin; dışkı hacmini arttırması, gaytanın geçiş süresini kısaltması, toksik maddelerin dilüsyonunu arttırması ve mukoza ile temas süresini kısaltması gibi nedenlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu lifli gıdalar kolon bakterileri tarafından kısa zincirli yağ asitlerine

dönüştürülmekte ve kolon pH'sının düşmesini sağlayarak karsinogen maddelerin aktivasyonunda azalmaya yol açmaktadır (25).

Obezite de kolorektal kanser için risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda genç yaşta kilo artışının kolorektal kanserde risk artışına sebep olduğu bildirilmiştir. Vücut kitle indeksi 30'un üstünde olan 30-54 yaş aralığındaki kişilerde kolorektal kanser riskinin 2 kat artmıştır. Vücut kitle indeksi 30'un üstü olan 55-79 yaş aralığındaki kişilerde ise 2,4 kat risk artışı olduğu görülmüştür (26).

#### **1.2.2.3. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

Uzun zamandır inflamatuvar barsak hastalığı olan kişilerde, kolorektal kanser gelişme riski artmaktadır. Kronik inflamasyonun mukozayı kanserleşmeye duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir. Sporadik kolorektal kanserdeki adenom-displazi kanser sıralamasına karşın inflamatuvar barsak hastalığında inflamasyon-displazi kanser sıralaması karşımıza çıkar. Bu durum özellikle ülseratif kolitte görülmektedir. Ülseratif kolit tanısı konulduğunda hastanın yaşı, hastalığın kolondaki yaygınlığı ve hastalığın süresi ile kolorektal kanser gelişimi arasında korelasyon vardır (27) Kolorektal kanser ülseratif kolitli hastaların 1/6'sının ölüm nedenidir. Ülseratif kolitli hastalarda hastalık süresinin 8 yıla ulaşmasıyla kanser riski artmaya başlamakta, hastalığın 30. yılında pankolitli hastalarda risk %35'e ulaşmaktadır (28). Chron hastalığında ise kolorektal kanser riski 3 kat artmıştır. Chron hastalığında perianal fistül sıklığı arttığından anüsün skuamöz hücreli kanseri riski de artmıştır (29).

#### **1.2.2.4. Radyasyon**

Pelvik radyasyona maruz kalma rektal kanser oluşumu riskini arttırmaktadır. Özellikle prostat, serviks, vagina kanserleri sonrası uygulanan radyoterapi nedeniyle ortalama 15 yıl içerisinde kolorektal karsinomu gelişmektedir (30). Tek yüksek dozda radyoterapi sonrasında da kolorektal kanser gelişimi bildirilmiştir (31).

### **1.2.2.5. Polipler ve Poliple Seyreden Sendromlar**

#### **1.2.2.5.1. Adenomatöz Polipler**

Adenomlar içerisinde az da olsa mutlaka hücresel atipi, displazi içeren lezyonlardır. Bu yüzden adenom görüldüğünde genetik değişimin başladığı ve tüm kolon mukozasının malignite açısından risk altında olduğu bildirilmektedir (32).

Adenomlar klasik olarak 2 türdür: Tübüler ve villöz. Bir adenomun içerisinde bu iki tür de beraber bulunabilmektedir. Hangi tür daha fazla ise o türün adı ile adlandırılır. %75 ve daha fazla tübüler yapı mevcut ise tübüler, %50 ve daha fazla villöz yapı mevcut ise villöz, %25-50 villöz yapı bulunması durumunda tübülovillöz şeklinde adlandırılır.

Bu ana tanımlamalara ek olarak lezyonun lümen içerisine çıkıntı yapmadığı ancak epitelinde ciddi displazi olan yassı adenomlar mevcuttur. Bir adenomun yassı olarak tanımlanabilmesi için yüksekliğinin çevre mukoza yüksekliğinin en fazla 2 katı olması gerekir. Yassı adenomlarda diğer adenomlardan farklı olarak kanserleşmenin çok daha fazla olduğu bilinmektedir.

Diğer adenom türlerinden daha sonra tanımlanan fakat giderek önem kazanana adenom türü ise serrated adenomlardır. Serrated adenomlar mikroskopik olarak hiperplastik polip mimarisindedir. Tübüler yapıların içini dolduran epitel testere dişi şeklinde yapılar içerir. Serrated adenomların genetik yapısının diğer adenomlardan farklı olduğu gösterilmiştir ve adenom karsinom gelişim süreci çok daha hızlıdır. Bu yüzden hiperplastik poliplerin de tamamen selim lezyonlar olmadığı ortaya çıkmıştır. (33).

Neoplastik polipler tüm kolorektal kanserlerin %90'dan fazlasının gelişiminden sorumlu lezyonlardır. Adenomların kanserleşme mekanizmasında en sık görülen 2 yol vardır. % 85 oranında görülen kromozomal instabilite yolu ve mikrosatellit instabilite yoludur. Bu iki yol haricinde serrated gibi farklı yollarında olduğu bilinmektedir (34).

Adenomlarda kanser riski villöz komponentin fazlalığı ve lezyonun büyüklüğü ile ilişkilidir. 2cm'den büyük tübüler adenomlarda %6-35, tübülovillöz adenomlarda %11-46, villöz adenomlarda ise %17-53 kanserleşme oranı vardır (35).

Kolorektal adenomlarda COX-2 sentezinin arttığı gösterilmiştir. Bu yüzden COX-2 inhibitörlerinin en önemli üyesi olan asetilsalisilik asit kullanımının kolorektal kanser riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (36).

#### **1.2.2.5.2. Neoplastik Olmayan Polipler**

Neoplastik olmayan poliplerin sınıflandırılmalarında farklılıklar bulunmaktadır. Tanımlar birbirleri yerine kullanılmakta ve polipler aynı anda farklı kategorilerde tanımlanmaktadır.

İnflamatuvar polipler; kronik inflamasyon nedeniyle gelişir, patolojik olarak yoğun iltihabi hücre içeren lezyonlardır. Eitelinde atipi gözlenmez.

Hamartomatöz polipler; muskularis mukoza katmanındaki hiperplazi ile ön plandadır. Mukoza düzeyinde epitelyal atipi göstermezler. Hamartomatöz poliplere klasik örnek Peutz Jegghers polipozisidir. Bunlarda adenomlardaki gibi kanser riski söz konusu değildir. Juvenil polipler de hamartomatöz özelliktedirler. En sık 2-4 yaşlarda görülürler. Kanamaya neden olabilirler ve otoampüte olabilirler. Erişkin yaşa gelenlerde ağır displazi sonucu kanserleşme riski mevcuttur.

Psödopolipler; submukozal kitlelerin çıkıntıları olarak ya da ülseratif kolit gibi mukoza harabiyeti sonucu sağlam kolon mukozası şeklinde karşımıza çıkabilir. Submukozal polipler genellikle submukozal lenfoid yapılar ya da submukozal lipomlardır. Gerçek anlamda polip değildirler.

Hiperplastik polipler; eitelinde displazi yoktur, görülmesi yaşla birlikte artar, 5 mm ya da daha küçük boyuttadır, müsin içerikleri normal mukozaya göre artmıştır. Hiperplastik poliplerin eitelinde displazi olmamasına rağmen boyutu 10 mm üzerinde, özellikle mikrosatellit instabilite adlı genetik değişim varlığında ve sağ kolonda yerleşik olması durumunda, ailede kolon kanseri öyküsü olduğunda kanser gelişim riski artmaktadır. Bu nedenle bu hastalar kolonoskopi takibine alınmalıdır. (37, 38).

Kep polipozis; neoplastik olmayan poliplerin nadir bir formudur. Hiperplastik poliplerin üzerinde bir kep gibi granülasyon dokusunun olması durumudur. Dışkıılma bozukluklarına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Tek ise kolonoskopik polipektomi, çok sayıda olması durumunda ise rezeksiyon gerekir (32).

### **1.2.2.5.3. Polipozis Sendromları**

#### **1.2.2.5.3.1. Ailesel Adenomatöz Polipozis**

Kalıtsal kolorektal kanser sendromları içinde 2. sıklıkta görülür. Hastaların %75'inden fazlasında 5. kromozomun uzun kolunda APC geninde mutasyon mevcuttur. Hastaların % 8'inde ise otozomal resesif geçişli MYH geninde mutasyon vardır. Hastaların % 25'inde ailede etkilenen fert yoktur ve mutasyon kendiliğinden oluşmuştur. Klasik FAP adölesan çağıdan başlayan yüzlerce polip ile karakterizedir. 50'li yaşlarda kanser gelişimi neredeyse %100'dür. Bu nedenle rektumdaki polip yüküne bağlı olarak proktokolektomi ile beraber ileoanal poş anastomoz veya total kolektomi ile ileorektal anastomoz cerrahilerinden biri yapılır. Bu hastalarda total kolektomi yapılsa dahi tüm gastrointestinal sistem polip açısından takip edilmeye devam edilmelidir. Kolektomi yapılan hastalarda en sık ölüm nedeni duodenal adenokanserdir. APC mutasyonunun kromozom üzerindeki yeri ve şekli hastalığın şiddetini ve fenotip genotip ilişkisini ortaya koyar.

Gardner sendromunda polipozis koli ile beraber; yumuşak dokuda epidermal kistler, kemik dokuda osteomlar ve tiroid kanseri görülebilir.

Turcot sendromunda ise kolonik polipozisle beraber beyin tümörü özellikle medulloblastom eşlik eder.

Atenüe FAP ise FAP'ın hafif formudur. Yaklaşık 20 ile 100 arası polip bulunur. Tümörler ve polipler genellikle sağ taraf ağırlıklıdır, rektum nispeten korunmuştur.

Ailesel adenomatöz polipozis hastalarında karaciğer, tiroid, adrenal, pankreas, safra kesesi tümörleri nadir olsa da beraber görülebilir. FAP hastalarında retinal pigment epitel hipertrofisi gelişebilmekte ve oftalmoskopide görülerek erken tanı konulmasını sağlayabilir (21).

#### **1.2.2.5.3.2. Herediter Non Polipozis Kolorektal Kanser veya LYNCH Sendromu**

Kalıtsal kolorektal kanserler nadir görülür fakat kalıtsal kolorektal kanserin en sık görüleni LYNCH sendromudur. Tüm kolorektal kanserlerin % 3'ünü oluşturur. Otozomal dominant kalıttır. DNA mismatch tamir genlerinde defekt vardır. HNPCC başlığı altında 2 kalıtsal sendrom tanımlanmıştır. Lynch I: Genç

yaşıta proksimal kolona yerleşen tümörler ile karakterizedir. Lynch II: Ailesel olarak en sık endometriyum olmakla beraber, over, mide, ince barsak, pankreas ve üriner sistemde artmış ekstra kolonik kanser riski mevcuttur (39).

Lynch sendromlu hastalarda adenom karsinom gelişimi çok hızlıdır. Bu yüzden adenomların kolonoskopik olarak erken dönemde çıkarılması önemlidir. Kolonoskopi takibi de 20'li yaşlarda başlamalı ve 2 yılda bir tekrarlanmalıdır. Tedavide senkron ve metakron tümör nedeniyle subtotal kolektomi ileorektal anastomoz öne çıkan tedavidir (40).

#### **1.2.2.5.3.3. Ailesel Juvenil Polipozis**

Hamartomatöz polipozis sendromlarının en sık görülenidir. Otozomal dominant kalıtılır. Juvenil poliplerin aksine nadirde olsa adenom ve karsinoma gidebilir. Beraberinde yarık damak dudak, hidrocefali gibi ekstraintestinal bulgular olabilir. Tarama yaklaşık 12 yaşında başlar, tedavi FAP'taki gibi rektum tutulumuna göre belirlenir. Rektum temiz ya da az sayıda polip var ise retum korunarak total kolektomi ileorektal anastomoz yapılır. Bu hastalarda en sık kolorektal kanser görülürken pankreas, duodenum ve mide kanseri riski de artmıştır (21).

#### **1.2.2.5.3.4. Peutz-Jeghers Sendromu**

Çocukluk döneminde görülen bu sendromda; sindirim sisteminde hamartomatöz polipler ile ağız mukozası, dudaklar ve parmaklarda melanin hiperpigmentasyonu görülmektedir. STK 11 genindeki defekt nedeniyle oluşur. Otozomal dominant kalıtılır. Nadiren polip zemininde kanserleşme olur. Kolon rektum dışında mide, ince barsak, meme, serviks, over gibi organlarda da kanserleşme riski artmıştır. Takipleri 20 yaşından önce yılda bir olacak şekilde gastroskopi ve kolonoskopidir.

#### **1.2.2.5.3.5. Cowden Sendromu**

Her üç germ yaprağından kaynaklanan hamartomlar ile karakterizedir. En sık saç teli yerleşimli trichilemmoma görülürken; meme, tiroid, gastrointestinal polipler de görülür. Gastrointestinal polipler malignleşme potansiyeli göstermez.

#### **1.2.2.5.3.6. Cronkite-Canada Sendromu**

Genellikle ileri yaşlarda sindirim sistemi polipozisi ve cilt bulguları ile ortaya çıkar. Cerrahi sindirim sisteminin obstrüksiyonu gibi bir durum oluşmadığı sürece uygulanmaz. Ailesel kalıtım ve malignite gösterilmemiştir (21).

#### **1.2.3. Kolorektal Kanser Patogenezi ve Moleküler Genetik**

Kanser gelişimi multifaktöryel nedenlere bağlı olarak gelişen bir süreçtir. Somatik hücrelerde mutasyonların oluşması sonucu dokudaki asıl görevlerini yerine getiremezler ve sağ kalabilmek için de kendi otonom mekanizmalarını kurarlar. Mutasyonların sayısı hastanın yaşına, genetik duyarlılığa ve hastanın ömrü süresince karşılaştığı karsinojenlere bağlı olarak farklılık gösterir. Her bir kanser türünde 4-6 adet benzer mutasyon gerçekleştiğine inanılmaktadır. Bu genler onkojenler ve tümör baskılayıcı genler olarak gruplandırılır. Karsinojenik bir uyarı aldıklarında ya da her iki alleli birden yok olduğunda fonksiyon kazanabilir ya da kaybedebilirler (41). Her bir mutasyonun oluşmasıyla trasforme hücre normal hücre üzerine avantaj elde eder ve mutasyon klonal genişleme sayesinde doku boyunca yayılır. Memeli DNA'sı sentromerde birleşen iki farklı kromatitten yapılmış kromozomda depolanan genetik bilgiyi taşır. Her bir kromatitte alleller yer alır, ebeveyn bireylerden gelen farklı bilgileri taşırlar ve bu allellerin kombinasyonu bir geni kodlar. Onkojenler hücre düzeyinde baskın genlerdir. Bir protoonkojen allelinin mutasyonu tümör oluşumu için gerekli olan ilerlemeyi uyarır. Bu süreçte tümörgenez adı verilir (42). Tümör süpresör genler ise resesif genlerdir. Hücre allellerinden birinin mutasyona uğraması ile fonksiyonellik kaybolmaz çünkü geride kalan allel fonksiyonu sağlar ve tümörgenezi baskılamayı sürdürür. Her iki allelde mutasyon olması sonucunda ise fonksiyon kalmaz ve hücrenin fenotipi değişerek tümör meydana gelir. Tümörlerdeki spesifik kromozomal bölgelerde bir alleldeki allelik kayıp, bu odaklardaki tümör baskılayıcı genleri işaret etmektedir ve heterozigot kaybı olarak adlandırılır (43, 44).

Tümör baskılayıcı genlerde heterozigot kaybı kolorektal kanser gelişiminin başlamasında ve ilerlemesinde erken dönemde önem kazanmaktadır. Tümör baskılayıcı genlerde heterozigot kaybı taşıyan hücrelerin yeni ve ileri mutajen darbelere artmış bir duyarlılıkları olduğu gösterilmiştir (45). Ve tümörün oluşması için başlangıç mutasyonları ön koşuldur (46).

Kolorektal kanserler sporadik veya herediter olmasına bakılmaksızın genetik değişiklikler sonucu meydana gelir. Kolorektal kanserde en az 2 farklı patojenik yol mevcuttur; kromozomal instabilite ve mikrosatellit instabilite (MSI).

#### **1.2.3.1. Kolorektal Kanserde Kromozomal İnstabilite**

Kromozomal instabilite kolorektal kanserlerin yaklaşık %80'inde bulunur ve kanseröz mutasyonların birikimi için hızlı ve etkin bir durumdur. Delesyon veya mutasyon ile tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu, mutasyon ile protonkojenlerin aktivasyonu hep bu yolun kapsamındadır. Kromozomal instabilite içeren hücreler normal hücrelerden 10-100 kat daha fazla kromozomlarında kayıp veya kazanım içerirler. Adenomatöz polipozis koli (APC) geninin kaybı en iyi bilinen kromozomal instabilite örneğidir. Majör kanıtlanmış bir sendrom olan FAP da bu yola örnektir.

##### **1.2.3.1.1. APC geni**

Adenomatöz polipozis koli (APC) geni büyük bir gendir, 15 eksonu ve 8538 adet baz çifti mevcuttur. APC geninde 800'den fazla değişik tipte mutasyon bildirilmiştir. Bu mutasyonların çoğu ekson 15'in sonunda toplanmıştır. Aslında önemli olan mutasyon değil mutasyonun gendeki yerleşimidir. Çünkü bu yerleşim mutant APC proteinini tanımlamaktadır. FAP fenotipi APC mutasyonlarının tipi ve yerleşimi ile ilgilidir. Genel olarak genin merkezi kısmında olan mutasyonlar sayısız polipozis fenotipine neden olur. Kodon 1309'daki 5 baz çiftinde delesyon en sık görülen mutasyondur ve çok şiddetli bir fenotipe yol açar ve hastalığın diğer kodonlardaki mutasyonlar sonucu görülen zamanından 10 yıl önce gerçekleşmesine neden olur. Kolorektal polipozisli hastanın cerrahi tedavisinde APC geninde meydana gelen germline mutasyonların yerleşimini bilmek klinik açıdan önemlidir. Çünkü 1250 ile 1500 kodonlardaki mutasyonlar rektumda kanser gelişme riskini arttırmaktadır. FAP fenotipini belirlemede mutasyonun yeri tek faktör değildir, diğer genetik ve çevresel faktörlerde rol oynamaktadır.

Adenomatöz polipozis koli geninin önemli görevi hücre içinde beta-kateninlerin birikmesinin önlenmesidir. Beta katenin hücre içinde sinyal iletiminde görevli bir proteindir. APC genindeki mutasyon nedeniyle hücre çekirdeğinde beta katenin birikmesi olur. Beta katenin ise transkripsiyon faktörlerine bağlanır. Bu

bağlanma sonucu ise c-myc ve cyclin D1 gibi genleri aktive olur, ardından ise adenom oluşumuna neden olacak olan hücre proliferasyonu gerçekleşir. APC mutasyonunun kolorektal kanser geliştirmesinin diğer mekanizması ise; APC geni mikrotübülleri stabilize etmektedir, APC mutasyonu sonucu kromozomal missegrasyon gelişmekte ve kansere neden olan anöploidi ile sonuçlanmaktadır (47).

#### **1.2.3.1.2. K-ras Geni**

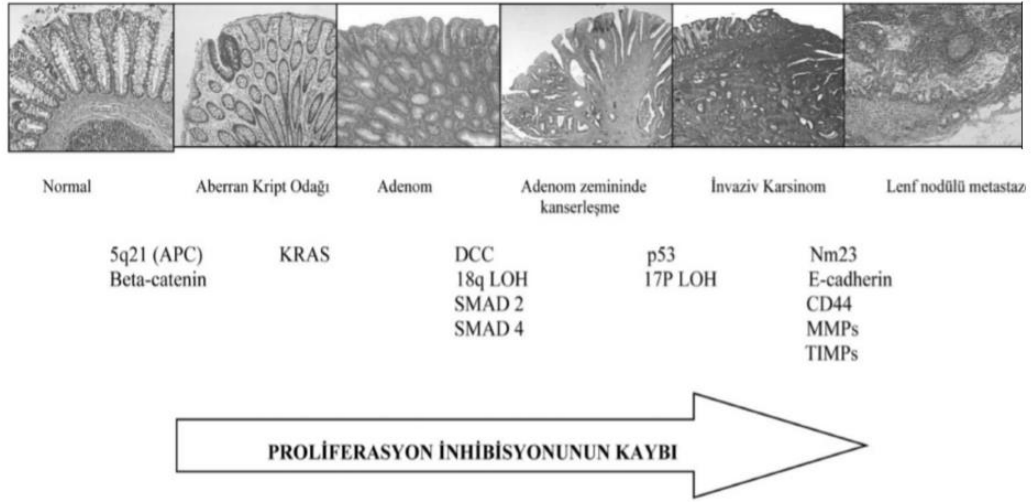
Bir proto-onkojen olan K-ras geni G protein ilişkili hücre içi iletim sisteminde rol oynayan G proteini kodlar. Mutasyonu bu yolun sürekli aktivasyonu ve kontrolsüz hücre bölünmesine neden olur. K-ras geni 12. kromozomun kısa kolunda yer alır. Allellerden birindeki mutasyon, genin kontrolsüz çalışması için yeterlidir. K-ras geni mutasyona uğradığında, hücre içinde GTP (guanozin trifosfat) hidrolizi yapılamadığı, G proteininin sürekli aktif formunda kaldığı, bu nedenle kontrolsüz hücre çoğalmasına neden olduğu düşünülmektedir. Kolorektal kanserlerin %65'inde K-ras geninde mutasyon tespit edilmiştir (48).

#### **1.2.3.1.3. p53 Geni**

Tümör süpresör genlerden olan p53 geni 17. kromozomun uzun kolunda yer alır. Genomun koruyucusu olarak bilinir. Birçok malignitede varlığı gösterilmiştir. Hücre çoğalmasının G1 fazında görevlidir. Ayrıca hücrede onarılamaz bir hasar meydana geldiğinde apoptozu başlatmada görevlidir. Mutasyonu geç adenomu erken kansere dönüştürdüğü düşünülmektedir. Kolorektal kanserlerin %75'inde tespit edilmiştir. Bu genin mutasyonunun olmadığı kolorektal kanserlerde sağ kalımın daha uzun olduğunu bildiren yayınlar vardır (49).

#### **1.2.3.1.4. Deleted İn Colorectal Cacinoma Geni**

18. kromozomun kısa kolunda lokalize bir tümör süpresör genidir. Malignite gelişebilmesi için her iki allelde de mutasyon olmalıdır. Hücre farklılaşması üzerine etkili olduğu düşünülmektedir. Kolorektal kanserlerin % 70'inde tespit edilmiştir. DCC mutasyonu prognozu olumsuz etkilemektedir (45). Şekil-1'de adenomdan karsinoma giden süreçte etkili olan genler şematize edilmiştir.



**Şekil 1.** Kolorektal kanserde adenom karsinomu sekansı

### 1.2.3.2. Kolorektal Kanserde Mikrosatellit İnstabilite

Kromozomal instabilite yolağının tersine nükleotid düzeyinde anormallikler gösteren ayrı bir kolorektal kanser gurubudur. Mikrosatellitler genomik DNA'daki kısa sekanslardır, 1-4 arasındaki nükleotidin tekrarlanmasından oluşur. İnsanda en sık görülen mikrosatellit sitozin-adenozin dinükleotidin tekrarlanmasıdır. Bu tekrarlanan sekanslar DNA çoğalması sırasında hasarlanmaya meyillidir ve DNA tamir enzimleri tarafından düzeltilir. Eğer tamir süreci hasar görürse mikrosatellit sekansları nükleotidleri kazanabilir ya da kaybedebilir buna MSI adı verilir. Sporadik kolorektal kanserlerin %15'inde, HNPCC'li hastaların neredeyse tamamında MSI yolağı bulunmaktadır. HNPCC de FAP gibi otozomal dominant aktarılır, fakat altta yatan neden DNA tamir genlerindeki germline mutasyondur. En sık mutasyona uğrayanlar hMLH1 ve hMSH2 genleridir. Bu genlerin inaktivasyonu hipermutasyona uğramış genleri oluşturur. HNPCC'de daha az sıklıkla tutulan diğer genler hMSH6, hPMS2 ve hPMS1'dir (50).

### 1.2.3.3. Sporadik MSI-Temelli Kolorektal Kanser

Hereditör non polipozis kolorektal kanser (HNPCC)' e tezat olarak sporadik MSI-H eşlik eden kolorektal kanserler DNA tamir genlerinde mutasyon taşımazlar. Altta yatan mekanizma genellikle genlerin epigenetik değişikliğidir. Epigenetik değişiklikler gen işlevini sitozin ve guaninden zengin bölgelerinin sitozin

rezidülerinin metilasyonu sonucu etkilemektedir. Sonuç olarak gende transkripsiyon gerçekleşmemektedir. Ayrıca genomun metilasyonu normal bir yaşlanma sürecidir ve kadınlarda daha fazla görülür. Artmış genomik metilasyon sonucu kolorektal tümör gelişimine CpG adası metilasyon fenotipi (CIMP) denmektedir. CIMP, kanserde metile olan ama normal dokuda olmayan çoğul genlerin promotor metilasyonu ile karakterizedir. Bu tip metilasyona Tip C adı verilirken, yaşlanma sürecindeki metilasyon Tip A olarak adlandırılır. Bazı yazarlar CIMP'yi metilasyon olaylarının normal dağılımı içerisinde bir uç olarak tanımlarken, diğer araştırmacılar bunu tümörgenezis için 3. bir yolak olarak görmektedir. Henüz hangi derecede metilasyonun CIMP gurubuna ait bir tümör yapabileceği konusu aydınlatılamamıştır. Üstelik MIS-H temelli tümörlerde de yüksek oranda metilasyon görüldüğü için MSI-H tümörler ile CIMP eşlik eden tümörler bir anlamda örtüşmektedir (47).

#### **1.2.4. Kolorektal Kanserde Klinik Özellikler**

Kolon ve rektum kanserlerinin bir çok ortak noktası bulunsa da tanı ve tedavide rektumun kemik pelvisle sınırlı olması, sfinkterlere ve ürogenital organlara komşuluğu, hareketliliğinin kolona göre çok az oluşu, anüs yoluyla ultrasonografik incelemeye ve lokal cerrahi girişimlere imkan tanınması nedeniyle bazı farklılıklar olmasına yol açar.

Kolon kanserinde semptomlar hastalığın evresine göre farklılık gösterir. İlk belirtiler çoğunlukla dışkılama alışkanlığında değişim, kolik tarzda karın ağrısı ve rektal kanama olabilir. Kanama rektum ve sigmoid kanserinde parlak kırmızı renkte, daha proksimal sağ kolon ve çekum tümörlerinde ise siyah renkte olabilir. Ancak kolorektal kanserli hastaların önemli bir bölümünde hemoglobin değerleri normal hatta gaita da gizli kan testi negatiftir.

Şişkinlik, gaz ve gaita çıkaramama gibi semptomlar lümenin daha dar olduğu sol kolon tümörlerinde daha sık olmakla birlikte ileri evre lümeni tam tıkayan bütün kolorektal kanserlerde görülür.

Rektal tümörlerde hematokezya, tenesmus ve ileri evrelerde sakral sinir pleksusu tutulumuna bağlı şiddetli ağrı görülebilir. Hayatı boyunca ilk defa rektal kanama ile gelen hastada rektum kanseri ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Ön

tanı olarak hemoroid kanaması düşünülmesi nedeniyle rektum kanserli hasta çok zaman kaybetmektedir.

Nadirde olsa kolorektal kanserli hasta kolovezikal, kolovajinal, rektovajinal, fistüllerle ya da perforasyona bağlı peritonit ile hastaneye gelebilir.

#### **1.2.4.1. Kolorektal Kanser Tanısı**

Kolorektal kanserde de diğer hastalıklarda olduğu gibi ilk basamak ayrıntılı anamnez ve fizik muayenedir. Fizik muayenede özellikle rektal tuşe kitlelerin %10-30'unun parmak mesafesinde olduğu bilindiğinde önemi anlaşılmaktadır. Yine tanı ve tedavi öncesinde tam kan sayımı ve geniş biyokimyasal araştırmada yapılmalıdır.

Kolon ve rektum patolojisi düşünülen hastalarda tarama amaçlı gaitada gizli kan, fekal immünohistokimyasal test, gaita DNA testi yapılmaktadır.

Kesin tanı için ise kolonoskopi altın standarttır. Tüm kolon ve ileumun değerlendirilmesine olanak tanır. Biyopsi alınıp kesin patolojik tanı konulabilir. Dezavantajları ise kolon temizliği gerekmesi, kolon hava ile şişirildiğinden kolik tarzda karın ağrısı ve en korkulan komplikasyonu perforasyon riskinin olmasıdır.

Herhangi bir nedenden kolonoskopi yapılamadığı durumda bilgisayarlı kolonografi, baryumlu kolon grafisi veya kapsül endoskopi yapılabilir.

Rektum kanserinin T ve N evresini değerlendirmesinde endorektal ultrasonografi genelde çok değerli bilgiler verir. Yine rektum kanseri cerrahisinde pelvis içinde fasya yapıları, bunların tümör ile ilişkileri çok önemli olduğundan yumuşak dokuları en iyi gösteren yöntem endorektal koil kullanılarak yapılan manyetik rezonans görüntüleme istenmelidir.

Kolorektal kanserlerde uzak metastaz varlığını araştırmak amacıyla göğüs, karın ve pelvis bilgisayarlı tomografisinde çekilmelidir (21).

#### **1.2.4.2. Kolorektal Kanser Yayılım ve Metastazları**

Kolorektal kanserler yayılımı lokal, lenfatik, venöz olarak gruplandırılabilir. Lokal ilerileme; kolon ve rektum kanseri barsağın en iç tabakası olan mukozadan başlar ve kolon serazasını aşır perforasyona ve peritoneal metastaza neden olabilir. Tümör sağ kolonda genellikle büyük kitle şeklinde büyür, sol kolonda ise çevresel olarak barsağı sarar ve obstrüksiyona sebep olur. Cerrahi sırasında lokal tümör

saçılımına bağlı yine peritoneal metastaz ya da tümör yatağında lokorejyonel nüks gerçekleşebilir.

Lenfatik yayılım ise; bölgesel lenf nodlarına ve bölgesel olmayan lenf nodlarına yayılıp ductus thorasikus ve vena cava aracılığı ile sistemik dolaşıma karışan tümör hücreleri akciğer metastazına neden olur.

Venöz yayılım ise 2 yol ile gerçekleşir. İliak ven ve vana cavaya karışan tümör hücreleri akciğer metastazına, portal ven yolu ile de karaciğer metastazına neden olur. Kolorektal kanserlerde uzak metastaz en çok karaciğere olur. Sistemik dolaşıma katılan tümör hücreleri yaygın visseral metastazlar ile sonuçlanır (51).

#### **1.2.4.3. Kolorektal Kanserde Evreleme**

İki çeşit evreleme kullanılır Tumour Node Metastasis (TNM) ve Dukes evrelemesi. Dukes evrelemesi Cuthbert Dukes'in rektal kanserlerin patolojik evrelemesini 1930'da tanımlamasından sonra yapılan değişiklikler ve hastanın tedavi planı açısından bazı sorunlara neden olması nedeni ile artık kullanılmamaktadır. Günümüzde en çok kullanılan TNM evreleme sistemidir. TNM evreleme sistemi de günümüze kadar 6 kere yenilenmiştir.

Tx: primer tümör değerlendirilemiyor. T0: primer tümöre ait bulgu yok. Tis: karsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina proprianın invazyonu. Bu grup bezlerde bazal membranla (intraepitelyal) ya da lamina propria (intramukozal) ile sınırlanmış muskularis mukozayı aşp submukozaya geçmemiş kanser hücreleri içermektedir. T1: tümör submukozaya invaze. T2: tümör muskularis propriaya invaze. T3: tümör muskularis propriayı aşmış ve subserozaya ya da peritonla kaplı olmayan perikolik/perirektal dokuya invaze. T3 kendi içinde muskularis propriayı taşıma mesafesine göre alt gruplara ayrılır. T3a: 1 mm ya da daha az taşıma var, T3b: 1-5 mm arasında taşıma var, T3c: 5-15 mm arasında taşıma var ve T3d: 15 mm'den fazla taşıma var. T4: tümör direkt olarak diğer organ ya da yapılara yayılmış ve/veya visseral peritonu perfore etmiş. T4'teki direkt invazyon, kolrektumun diğer kısımlarının seroza yoluyla invazyonunu içermektedir. Ör: sigmoid kolonun çekum kanseri ile invazyonu. Makroskopik olarak diğer organ ve yapılara yapışık olan tümör T4 olarak sınıflandırılır. Ancak, yapışıklık içerisinde tümör mikroskopik olarak mevcut değilse, sınıflandırma T3 şeklinde olmalıdır.

Lenf nodlarının sınıflandırılması şu şekilde yapılır. Nx: bölgesel lenf bezleri değerlendirilemiyor. N0: bölgesel lenf bezi metastazı yok. N1: 1-3 adet perikolik ya da perirektal lenf bezi metastazı. N2: Dört ve daha fazla perikolik ya da perirektal lenf bezi metastazı. Her anatomik bölge için bölgesel lenf bezleri vardır. Appendiks için ileokolik, çekum için ileokolik ve sağ kolik, çıkan kolon için ileokolik, sağkolik ve ortakoliktir. Hepatik fleksuranın sağ kolik ve orta koliktir. Transvers kolonun bölgesel lenf nodları ise sağ kolik, ortakolik, sol kolik, inferior mezenterik lenf bezleridir. Splenik fleksuranın sol kolik ve inferior mezenterik, inen kolonun sol kolik ve inferior mezenterik lenf bezleridir. Sigmoid kolonun ise sigmoid, sol kolik, superior rektal, inferior mezenterik ve rektosigmoid lenf bezleridir. Rektumun bölgesel lenf nodları ise superior, orta ve inferior rektal, inferior mezenterik, internal iliak, mezorektal, lateral, sakral, presakral, sakral promontorium lenf bezleridir.

M ise uzak metastaz değerlendirmesidir. Mx: uzak metastaz değerlendirilemiyor. M0: uzak metastaz yok. M1: uzak metastaz mevcut. Kolorektal kanser evrelemesi tablo 1’de gösterilmiştir (51).

**Tablo 1.** Kolorektal kanser evrelemesi.

|    | M0      |         |         | M1     |
|----|---------|---------|---------|--------|
|    | N0      | N1      | N2      |        |
| T1 | Evre 1  | Evre 3A | Evre 3C | Evre 4 |
| T2 |         |         |         |        |
| T3 | Evre 2A | Evre 3B |         |        |
| T4 | Evre 2B |         |         |        |

#### 1.2.4.4. Kolorektal Kanser Tedavisi

##### 1.2.4.4.1. Kolon Kanseri Cerrahi Tedavisi

Kolon kanserinin tedavisinin temeli cerrahidir. Cerrahide hedef kanserli segmenti bütün lenfovasküler yapılarıyla birlikte cerrahi sınırları temiz olacak şekilde çıkarılması ve sindirim sisteminin devamlılığının sağlanmasıdır. Kolonun lenfatikleri ana arterler ile beraber seyredir. Bu yüzden kanserli bölgenin beslenmesini sağlayan arterler izlenerek sınırlar belirlenir. Senkron tümör ya da

adenom varsa ya da aile öyküsü mevcutsa tüm kolon risk altındadır ve bu durumda total ya da subtotal kolektomi göz önünde bulundurulmalıdır. Ameliyat esnasında daha önce belirlenemeyen bir metastaz tespit edilirse primer tümör yine çıkarılır ve yapılabilirse metastazektomi sağ kalımı arttırır. Primer tümör unrezektabl ise palyatif amaçlı kolostomi ya da bypass yapılabilir. Eğer tümör çıkarılamıyor ve kanıyorsa anjiyografik embolizasyon yapılmalıdır.

#### **1.2.4.4.2. Kolon Kanserinin Evresine Göre Tedavisi**

Evre 0: Tis karsinoma insitu yani high grade displazi demektir, bu evrede lenf nodu invazyonu yoktur. Bu lezyonlar cerrahi sınır temiz olacak şekilde çıkarılmalıdır. Bu hastalar kolonoskopi ile takip edilmelidir. Polip tamamen çıkarılmaz ise işaretleme yapıp segmental rezeksiyon yapılmalıdır.

Evre 1: lenf nodu metastazı yoktur ve tümör T1 veya T2 seviyesindedir, yani muskularis propria aşılmamıştır. Cerrahi rezeksiyon yapılır, lokal ya da uzak metastaz riski az olduğundan kemoterapi verilmemektedir. 5 yıllık sağ kalım %90'dır.

Evre 2: lenf nodu metastazı yoktur. T3 ise evre 2A T4 ise evre 2B olarak sınıflandırılır. Uygun cerrahi sonrası 5 yıllık sağ kalım %80'dir. Evre 2 hastaların %40'ı hayatlarını kolon kanseri nedeniyle kaybetmektedir, bu yüzden seçilmiş hastalara adjuvan kemoterapi verilmesi önerilir.

Evre 3: kanser lenf nodu metastazı ile karakterizedir ve A, B, C olarak üç alt gruba ayrılır. Bu hastalarda lokal nüks ve uzak metastaz sık görülür bu nedenle rutin adjuvan kemoterapi verilir. 5-florourasil (5-FU) / leucovorin + oxaliptatin (FOLFOX) veya 5-FU/ leucovorin + irinotekan (FOLFIRI) sık kullanılan kemoterapi rejimleridir. Epidermal büyüme faktörü reseptörü kolorektal kanserlerin %60-80'inde fazla ekspres edilir. Bu faktörü inhibe eden monoklonal antikor Cetuximab FOLFOX veya FOLFIRI tedavisine eklenebilir. Benzer şekilde vasküler endotelial büyüme faktörünün baskılanmasını sağlayan bevacizumab ilacı da kemoterapiye seçilmiş hastalarda eklenir. Sağ kalıma en fazla etki eden faktör lenf nodu metastazının olup olmamasıdır. Evre 3 N1 hastalarda beş yıllık sağ kalım %70 seviyesindeyken N2 hastalarda %50 seviyesine düşer.

Evre 4 uzak metastazı olan hastaların %15'inde uzak metastaz sadece karaciğer ile sınırlıdır bunlarında %20'sinde karaciğer rezeksiyonu yapılabilir ve sağ kalıma olumlu etkisi vardır. Obstrüksiyon ve hayatı tehdit eden kanama gibi semptomlar yoksa tedaviye neoadjuvan kemoterapi ile başlanmalıdır ve tedavinin devamını kemoterapinin cevabına göre planlamak günümüzde daha çok kabul edilmektedir. Kür sağlanması mümkün değildir. Metastazektomi uygulansa dahi 5 yıllık sağ kalım %20-40'tır.

#### **1.2.4.4.3. Rektum Kanseri Cerrahi Tedavisi**

Primer tümörün, onun çevresindeki lenfatik yatağın ve yayıldığı komşu organların çıkarılması gerekir. Kolon kanserinden bir farkı radyoterapinin uygulanabilmesidir.

Rektumun son 10 cm'lik kısmına transanal olarak yaklaşılabılır. Bu yüzden seçilmiş vakalara lokal yaklaşım ile eksizyon yapılabilir. Tümör tercihen anal kanalın distal ilk 6 cm'sinde olmalı, 4 cm'den küçük olmalı, evre T1 veya T2 olmalı, iyi veya orta derece grade olmalı, vasküler veya lenfatik yayılım olmamalı. Bu özelliklere sahip tümörler tam kat ve bütünlüğü bozulmadan eksize edilmeli. Lokal eksizyon da tek başına yeterli tedavi değildir. Mutlaka kemoterapi veya radyoterapi ile desteklenmelidir.

Lokal eksizyon şartlarını sağlamayan tümörlere total mezorektal eksizyon yapılır. Total mezorektal eksizyon ile distal cerrahi sınırda 2 cm'lik temiz sınır sağlanamıyorsa bu sefer abdominopelvik rezeksiyon yapılır. Üst rektum ve rektosigmoid kanserlerde distal cerrahi sınır 5 cm olmalıdır. Rektumun önündeki peritoneal foldun altına inilerek yapılan rezeksiyonlara low anterior rezeksiyon denir. Kanser pelvik organlara yayılmış ise pelvik egzenterasyon gerekebilir. Bu işlem abdominoperineal rezeksiyona benzer ancak üreterler, mesane, prostat veya uterus ve vajen de bir bütün olarak çıkarılır. Sonrada kalıcı kolostomi ve ileal loop ile üreter drenajı sağlanır. S2-S3'e kadar sakrum da çıkarılabilir.

#### **1.2.4.4.4. Rektum Kanserinin Evresine Göre Tedavisi**

Evre 0: karsinoma in situ oluşmuş villöz adenomlar için lokal eksizyon idealdir. 1 cm sağlam sınır sağlanmalıdır. Rektumu çepeçevre saran tümörlerde radikal eksizyon gerekir.

Evre 1: temiz cerrahi sınır elde edilebilen sapsız poliplerde lokal eksizyon idealdir, fakat sapsız sesil poliplerde radikal cerrahi yapılmalıdır. Cerrahi tedaviye kemoterapi eklenmelidir.

Evre 2: ameliyat öncesi veya sonrası kemoradyoterapi planlanabilir. Önce kemoradyoterapinin avantajı kitlenin küçülmesi ile sfinkter koruyucu işlem yapılabilmesi olasılığının artması, dezavantajı ise yara iyileşmesinin bozulması ve pelvik fibroz nedeniyle anostomoz ve yara komplikasyonlarıdır. Postoperatif kemoradyoterapinin avantajı ise doğru evreleme yapılabilmesi ve yara iyileşmesinin bozulmamasıdır.

Evre 3: lenf nodu metastazı oluşmuş vakalarda neoadjuvan kemoradyoterapi sonrası radikal rezeksiyon kabul gören yaklaşımdır.

Evre 4: izole karaciğer metastazı nadirdir fakat olduğunda radikal cerrahi uygulanabilir. Çoğu zaman tedavi palyatiftir. Kanama, tenesmus, ağrı için radikal cerrahi uygulanabilir. Obstrüksiyon durumunda sigmoid kolostomi, distal için müköz fistül uygulanabilir (21).

#### **1.2.4.5. Kolorektal Karsinomlarda Tümör Belirteçleri**

Tümör belirteçleri kanser hücresi tarafından sentezlenen biyokimyasal yapılardır. Tümör belirteçleri kanser tanısında, tedavinin planlanmasında, nükslerin ve prognozun belirlenmesinde önemli katkı sunarlar. Fakat bu belirteçler kanser taramasında kullanıldıklarında yanıltıcı sonuçlar verebilirler. Tarama amaçlı kullanılabilmesi için özgün olması, kolay çalışılabilir ve tekrarlandığında saptanabilmesi gerekir. Tümör belirteçleri kanser hücrelerine ait proteinler, genetik ve epigenetik değişikliklerden oluşur. Biyobelirteç ise vücutta bir kanser durumunda bu kansere karşı fizyolojik cevap olarak oluşturulan maddeler şeklinde tanımlanır.

##### **1.2.4.5.1. Karsinoembriyojenik Antijen**

Kanser hücrelerine ait protein yapıdaki tümör belirteçidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü yeterince yüksek değildir. İnflamatuar bağırsak hastalıklarında ve adenomlarda da yükselebilir. Kolorektal kanser takibinde ve nüks izleniminde CEA yükselmesi önemlidir.

#### **1.2.4.5.2. Karbonhidrat Antijen 19**

Karbonhidrat hücre yüzey antijeni olan CA-19 kolon karsinomlarının yaklaşık %80'inde bulunmaktadır. Pankreas ve safra yolları kanserlerinde de yüksek seviyelerde bulunabilir (52).

#### **1.2.4.6. Kolorektal Karsinomda Prognostik Faktörler**

Prognostik faktörler genel sağ kalım, hastalıksız yaşam, tedavi yanıtı gibi farklı ölçeklere göre değerlendirildiğinde değişebilen, hastanın sonuçlarını etkileyen değişkenlerdir. Prognostik faktörler ispatlanmış ve olası faktörler olarak iki sınıfa ayrılır. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda ispatlanan kolorektal kanserdeki en önemli prognostik faktör tümörün evresi, histopatolojik özellikler, cerrahi tedavi ve cerrah faktörüdür. Bunun dışında yer alan biyolojik ve moleküler faktörlerin prognostik önemlerinin ispatlanması gerekmektedir.

Kanıtlanmış prognostik faktörler: cerrahi sınırların temiz olarak çıkarılması, TNM ve evre gruplaması, histolojik evre, venöz invazyon, serum CEA düzeyi (5ng/mL den fazla olması kötü prognostik faktördür), eşlik eden hastalıklar (yüksek ASA skoru kötü prognoz) ve cerrahidir.

Muhtemel prognostik faktörler: primer tümörün anatomik konumu (rektum kötü prognoz), tümör perforasyonu veya obstrüksiyonu (olması kötü prognoz), lenfatik ve perinoral invazyon (mevcut olması kötü prognoz), peritümöral lenfoid hücreler veya lenfoid agregatlar (bulunmaması kötü prognoz), cinsiyet (erkek cinsiyet kötü prognoz), multimodal tedavi (verilmemesi kötü prognoz) (51).

#### **1.2.5. Makroskopi**

Kolorektal kanserler yerleştiği anatomik bölgedeki yayılımına göre farklılıklar gösterir. İnsitu lezyonlar polipoid veya flat olabilir. Submukozada olan erken kanserler ise polipoid, saplı, yarı saplı veya sesil olabilir. Bazen flat lezyonlar mukozanın kalınlığının iki katını geçmeyecek şekilde mukozadan hafif kabarık olabilirler. Submukozadan daha derin invazyonu olan kanserler 4 türde olabilirler: polipoid, keskin sınırlı ülser, sınırları belirsiz ülser ve diffüz infiltrate tip şeklinde. En sık görülen sınırları belli olan ülser kanserdir (51).

### 1.2.6. Histopatoloji

Kolorektal kanserler Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sınıflamasına göre sınıflandırılır. Adenokarsinom tanısı displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekilde bez yapılarından oluşan tümörün muskularis mukozadan submukozaya invaze olduğunun görülmesi ile konulur. Tüm kolorektal kanserlerin %90-95'i müsinöz adenokarsinom oluşturur. Müsinöz adenokarsinom tanısı alabilmek için tümör dokusunun %50'sinden daha fazla oranda hücreden yapılan ve hücre dışına atılan müsin izlenmesi gerekmektedir. Müsinöz karsinomlarda komşu vissera ile lenf düğümlerine yayılım ve rekürrens nonmüsinöz tümörlere göre daha sıktır. Sonuç olarak müsinöz adenokarsinomlar kötü prognoza sahiptir. 5 yıllık ortalama sağ kalım %18 civarındadır. Ortalama yaşam süresi 33 aydır.

Bazı müsinöz adenokarsinomlarda taşlı yüzük hücreleri de bulunabilir. Yine taşlı yüzük hücreli kanser tanısını alabilmesi için tümörün %50'sinden fazlasında taşlı yüzük hücresi bulunmalıdır. Taşlı yüzük hücreli karsinomlarda, müsinöz karsinomdan farklı olarak tümör hücrelerinin sitoplazmasında artmış müsin yapımı bulunur ve bu nedenle hücre çekirdeği periferite itilir ve taşlı yüzük hücre görünümü oluşur. Genellikle gençlerde görülür ve tespit edildiğinde kanser genellikle ileri evredir. Kanser intramural yayılma eğiliminde olduğundan lezyonun radyolojik, endoskopik veya gros olarak tespiti zordur.

Medüller kanser DSÖ sınıflamasına 2000 yılında girmiştir. Genellikle sağ kolon tümörlerinde görülür ve lenfosit infiltrasyonu görülen tümör hücreleri bulunur. HNPCC sendromunda medüller kanser sık görülür. Medüller kanser genellikle daha iyi prognozludur. Medüller kanser de MSH ve MLH mismatch tamir gen proteinlerinin kaybı sonucu gelişmektedir. Bazı olgularda crohn hastalığındaki gibi granüloamatöz inflamatuvar reaksiyonun gelişmesi mümkün olabilmektedir.

Bazı adenokanserler müsin üretimi, dağınık Paneth hücreleri, endokrin hücreler ve küçük odaklar halinde yassı hücreler bulundurlar. Az sayıda görülen indifferansiye kanserlerin; az diferansiye nöroendokrin neoplazi (küçük hücreli karsinom), lenfoma veya lösemi infiltrasyonundan ayırt edilmesi zor olabilir. Bunların ayırımında immünohistokimyasal yöntemlerin kullanılması gerekmektedir. Çok daha az sayıda gözlenen tümörler; mikroglandüler goblet hücreli kanser, şeffaf hücreli kanser, adenoskuamöz kanser, iğsi hücreli ve metaplastik kanser

(karsinosarkom), dev hücreli kanser, koryokarsinom, endometriozis zemininde gelişen kanser ve Paneth hücreden zengin papiller adenokanser DSÖ sınıflamasında bulunmamaktadırlar. DSÖ'ne göre kolorektal kanser sınıflaması tablo 2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Kolorektal kanserlerde DSÖ sınıflandırması (51)

| Histolojik Tip                | ICD-O Kodu | Tanım                                                                                        | Tümör derecelendirme | Düşük/Yüksek(D/Y) |
|-------------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| Adenokarsinom                 | 8140/3     | Bez epiteli                                                                                  | 1-3                  | D/Y               |
| Müsinöz adenokarsinom         | 8480/4     | %50'den fazla hücre dışı müsin yapımı                                                        | 3                    | Y                 |
| Taşlı yüzük hücreli karsinom  | 8490/3     | %50'den fazla taşlı yüzük hücresi                                                            | 3                    | Y                 |
| Yassı hücreli karsinom        | 8070/3     | Büyük oranda yassı hücre diferansiyonu                                                       | 1-3                  | D/Y               |
| Adenoskuamöz karsinom         | 8560/3     | Adenokarsinom ve yassı hücre karsinomunun komponenti birlikte                                | 1-3                  | D/Y               |
| Medüller karsinom             | 8510/3     | Büyük atipik maling hücre adaları çevresinde veya içinde çok belirgin lenfosit infiltrasyonu |                      |                   |
| Diferansiye olamayan karsinom | 8020/3     | Bir yönde farklılaşmaya işaret edecek özellik göstermeyen                                    | 4                    | Y                 |

### 1.2.7. Histolojik Dereceleme (Grade)

Tümörün histolojik dereceleri; tümörün davranışlarının değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Adenokarsinomlar tümör hücrelerinin organizasyonu açısından normal epitel hücrelerine olan benzerliklerine göre derecelendirilirler. Bunların yaklaşık %25'i grade 1, %60'ı grade 2, %15'i grade 3'tür. Tümörlerde grade arttıkça invaziv özellikleri artmaktadır.

International Union Against Cancer (UICC)'ye göre dört tip grade oluşturulmuştur. DSÖ'nün kabul ettiği 2 grup vardır. Tablo 2'de DSÖ'nün dereceleme sistemi gösterilmiştir.

**Tablo 3.** Kolorektal karsinomların dereceleme sistemi

| UICC | Açıklama                | Kriterler                                           | DSÖ           |
|------|-------------------------|-----------------------------------------------------|---------------|
| Gx   | Derece belirlenemiyor.  |                                                     |               |
| G1   | İyi diferansiye         | >%95 gland formasyonu, glandların çoğu >%75 düzenli | Düşük derece  |
| G2   | Orta derece diferansiye | %50-95 gland formasyonu                             | Düşük derece  |
| G3   | Az diferansiye          | <%50 gland formasyonu                               | Yüksek derece |
| G4   | İndiferansiye           | Gland formasyonu belirgin değil.                    | Yüksek derece |

Bir karsinomda aynı anda hem iyi diferansiye hem az diferansiye hücreler bulunuyorsa dereceleme yüksek olana göre yapılmalıdır. Kolorektal karsinomların derecelenmesi yalnızca olağan tipte adenokarsinomlara uygulanmaktadır. Tanım olarak taşlı yüzük hücreli karsinomlar ve küçük hücreli karsinomlar az diferansiye olarak kabul edilir (51).

#### 1.2.8. Tümör Fizyopatolojisi

Dünya üzerinde çok sayıda mortalite ve morbiditeye sebep olan kanser genetik ve metabolik değişimleri içinde barındıran bir hastalıktır. Otto Heinrich Warburg 20 yüzyılın ilk yarısında solunum enzimlerinin doğası ve etki biçimini keşfetmesi ile Nobel ödülü kazanmıştır. Otto Warburg enerji metabolizması üzerinde çalışırken özellikle kanser hücreleri üzerinde çalışmalar yapmıştır. Bu çalışmalarda kanser hücrelerinin aerobik fermentasyon yaptığını gözlemlemiştir. Kendi çalışmalarından yaklaşık 40 yıl sonra Efraim Racker bu olaya Warburg fenomeni adını vermiştir.

Normal hücrelerdeki oksijenli solunumda da glikoliz çok önemli bir basamaktır. Glukoz glikoliz sonucu pirüvat'a dönüşür. Pirüvat oksijen olduğunda mitokondriye geçer ve sonuçta 38 ATP (Adenozin trifosfat) elde edilir. Hücreye giren glukozun aktifleşmesi ve tekrar hücreden dışarı çıkmaması için 2 ATP harcanır net olarak 36 ATP elde edilmiş olur. Oksijensiz ortamda ise pirüvat indirgenerek laktik asit veya etil alkole dönüşür. Bu olaya fermentasyon denir. Vücudumuzda aşırı fiziksel efor anında çizgili kas hücrelerinde laktik asit fermentasyonu gerçekleşebilir. Fermentasyon sonucu 4 ATP üretilirken 2 ATP glikolizde kullanılacağından 2 ATP

net kazanç olur. Bu verimsiz olayın hızla bölünen hücrelerde ve oksijenin ortamda bol bulunmasına rağmen tercih edilmesine Warburg fenomeni denir (53).

Birçok doku için temel enerji kaynağı glukozdur. Glukozun hücre içine girişini GLUT (glukoz transport proteinleri) sağlar. İnsüline duyarlı olan dokularda GLUT 4 ön planda iken, kanser hücrelerinde ve insülin bağımlı olmayan dokularda GLUT 1, GLUT 2, GLUT 3 ön plandadır. Kanser hücrelerinin bu verimsiz enerji yolunu kullanmasının avantajları bulunmaktadır. İlk olarak hücreler oksijen düzeyinden etkilenmeden çoğalmalarını devam ettirirler. İkinci olarak aerobik glikoliz ile laktik asit oluştururlar, bu laktik asiti MCT 4 kanalları ile hücre dışın atarak hücre çevresinde asidik pH elde ederler. Bu asidik pH da tümör invazyonunu kolaylaştırır ve makrofaj inhibisyonu ile anti kanser mekanizmaları baskılar. Üçüncü olarak glikoliz basamaklarındaki ara maddelerden kanser hücrelerinin çoğalmada ihtiyacı olan protein, lipit ve nükleik asitler sentez edilir (4).

Kanserli hücrede ise aerobik glikoliz yukarda saydığımız nedenlerden durdurulmadan devam eder ve kanser hücresi normal sağlıklı hücrenin 5-10 katı glukoz tüketir. Bu aşırı glukoz kullanımı kanser hücresinin görüntülenmesinde de kullanılır. Hücreye glukoz analogu olan 2-deoksiglukoz verilir. Bu analog GLUT ile hücre içine alınarak 2 deoksiglukoz fosfata dönüştürülür. 2-deoksiglukoz fosfat daha fazla metabolize edilemez ve hücre dışına çıkamaz. 2-deoksiglukoz, florin-18 ile konjüge edilerek PET yöntemi ile hücrenin içine giren glukoz miktarı ölçülerek metabolik aktivitesi ölçülür ve görüntülenir (54).

Kanser hücre metabolizmasında görev alan moleküller kanser tedavisinde hedef haline gelmiştir. Bu yüzden aerobik glikolizin kontrol noktaları kanser tanı ve tedavisinde yardımcı olabilir (54).

### **1.3. Asprosin**

Hormonlar, hormonların reseptörleri ve bunlarla ilgili sinyal yolları giderek artan biyolojik önemleri nedeniyle ilgili hastalıklarda tedavi amacıyla hedef haline gelmiştir (55). Adipoz doku adipokin adı verilen farklı peptidler ve proteinler salgılayan endokrin bir organdır (56).

FBN1 gen mutasyonlu neonatal pregeroid sendrome (NPS) hastalarında tespit edilen açlıkla salınımı uyarılan, karaciğerden glukoz salınımını arttıran bir hormon

olan asprosin 2016 yılında Romere C. ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. 140 aminoasitten oluşan asprosin FBN1 tarafından kodlanan profibrilin proteininin C-terminal bölünme ürünüdür. Asprosin glukojenik bir protein olup enerji ve lipid metabolizması üzerine etkili bir adipokindir.

Asprosin gün içinde sirkadiyen ritim gösterir, beslenme sonrası kan düzeyi azalır, vücutta en fazla beyaz adipoz dokudan salgılanır. Rekombinant asprosin farelere enjekte edildiğinde 30 dk'da glukoz piki gerçekleşir ve 60. dk'da kompensatuar hiperinsülinemi ile kan glukozu normale gelir.

Asprosin majör etki yeri olan karaciğerde hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine kenetlenerek karaciğerden hızlı bir şekilde glukoz salınmasını sağlamaktadır. Bu glukoz salınımı etkisini hücre içi G protein-cAMP-Protein Kinaz A mekanizması üzerinden gerçekleştirir. Kan glukoz düzeyi artınca negatif feed back ile asprosin düzeyinin azaldığı gözlemlenmiştir (7).

Glukojenik adipokin olan asprosin Fibrilin 1 geni tarafından kodlanır. Fibrilin 1 mRNA en çok beyaz Adipoz dokuda bulunmakla birlikte akciğer kalp gibi diğer organlarda da bulunur. Fibrillin-1 genindeki mutasyonlar, yağ dokusu disfonksiyonuna yol açar ve Marfan sendromuna, marfanoid progeroid lipodistrofi sendromuna ve neonatal progeroid sendromuna neden olur (57).

Asprosinin salgılanması ile kan glukoz değeri yükselir buna bağlı olarak insülin salınımı da artar. Asprosin immünolojik olarak bloke edildiğinde de kan glukoz seviyesi azalır ve buna bağlı olarak kan insülin seviyesi de azalır (7).

Asprosinin kan beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki iştah merkezini uyarak gıda alımını arttırma etkisi de bulunmaktadır. Asprosinin periferik etkisi ise iskelet kası hücresinde tam bilinmeyen reseptörlere bağlanır, protein kinaz C delta mekanizmasını aktifler, sarkoplazmik retikulumdan  $Ca^{+2}$  salınmasını sağlar, bunun sonucu endoplazmik retikulum stres enflamasyon yollarını aktive eder ve insülin rezistansı meydana gelir. Pankreas  $\beta$  hücrelerine tool like reseptör 4 üzerinden girerek juvenilkinaz aktivasyonu ile inflamasyonu ve apoptozu tetikler ve  $\beta$  hücre harabiyeti oluşturur. Hücre içine girdikten sonra diğer mekanizma olan cAMP aktivasyonu ile insülin salınımını azaltır ve ortak sonuç bozulmuş glukoz toleransı meydana gelir (7, 58).

Asprosinin farklı çalışmalarda tip 2 diyabet, polikistik over sendromu, metabolik sendrom, obezite gibi altında insülin direnci yatan hastalıklarda düzeyinin arttığı gösterilmiştir (59, 60).

#### **1.4. Meteorin-Like Protein (METRNL) / Subfatin**

Farklı dokulardaki işlevlerine bağlı olarak cometin, subfatin veya interlökin 39 olarak da adlandırılan METRNL protein, 311 aminoasitten oluşan sekretuar bir proteindir. METRNL proteinin fonksiyonları hakkında az sayıda çalışma yapılmıştır. METRNL protein meteorine benzer özellikler gösteren yeni bir nörotrofik faktördür, bu yüzden meteorin like protein şeklinde adlandırılmıştır. Glial hücre gelişiminde ve aksonal genişlemenin uyarılmasında rol aldığı gösterilmiştir (61).

Meteorin beyinde yüksek oranda bulunur. METRNL ise beyinde çok düşük oranda bulunmasına rağmen vücutta çoğunlukla subkutanöz adipoz dokuda bulunur. Bu yüzden bazı otörler subfatin isminin kullanılmasını önermiştir (56). Bunun dışında karaciğer, dalak, timüs, omental adipoz dokuda da bulunur. Ayrıca kemik iliği makrofajlarında da salgılanır (62).

Yapılan çalışmalarda egzersiz sonrası ve akut soğuk maruziyeti nedeniyle beyaz yağ dokuda METRNL sentezinin de arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucunda da interlökin 4 ve makrofaj aktivasyonu mekanizması ile beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönmesi uyarılmıştır. Kahverengi yağ dokusu da termogenezin sağlanmasını, enerji kullanımının artmasını, glukoz toleransında iyileşmeyi, inflamasyonun azalmasını sağlamaktadır (63).

Meteorin-like proteinnin AMPK veya PPAR $\delta$ 'ya bağlı yollar aracılığıyla lipide bağlı iltihabı ve insülin direncini azaltabileceği ortaya konmuştur (9).

#### **1.5. İrisin**

112 aminoasitten oluşan irisin 2012 yılında Boström ve arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. İrisin beyaz yağ dokusunun kahverengi yağ dokusuna dönüşmesini sağlayan bir hormondur. Kahverengi yağ dokusunun temel işlevi ise elektron transport sisteminde ayrışma sağlayarak enerji harcanmasını sağlamak ve ısı oluşturmaktır bu nedenle termojenik bir hormondur. İnsanlarda egzersiz sonrası iskelet kasında FNDC5 mRNA'sı artmaktadır. FNDC5 mRNA'sı artışına bağlı olarak da plazma irisin düzeyinde artış meydana gelmektedir (10). Uygun egzersiz,

iskelet kasının irisin salgılamasına neden olur, bu da glukoz alımını ve GLUT taşıyıcılarının sayısını artırır ve glukoz kullanımını ve iskelet kasının insülin duyarlılığını artırır. Beyaz yağ dokusunda irisin duyarlılığının artması obezite tedavisi için ümit verici olabileceği gösterilmiştir (64).

İrisin adipositteki reseptörüne bağlanarak 2 yol ile etki eder. Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP artışı meydana gelir. cAMP artışı hormon sensitif lipaz / protein kinaz A aktivasyonu sağlar. Bu enzimlerin aktivasyonu ile lipoliz artar. İkinci yol ise irisin hücre çekirdeğini UCP1 ekspresyonunu arttırmak için uyarır. Mitokondrilerin yüzeyinde artan UCP1 pompaları mitokondri elektron transport sisteminde ayırıcı gibi davranarak enerji harcanmasını artırır. Açığa ısı çıkmasını sağlar (65).

Ek olarak, irisinin farmakolojik bir konsantrasyonda in vitro olarak uygulandığında fare H19-7 hipokampal nöron hücrelerinin proliferasyonunu teşvik ettiği ve duyuşal nöron gelişimi için gerekli STAT3 sinyal transdüksiyon yolunu desteklediği bulunmuştur (66). Ayrıca irisinin farelerde kemik kaybını ve arka bacak kas atrofisini önlemeye yardımcı olduğu bulunmuştur (67).

Tümör belirteçleri tanı, prognoz, tedavi ve nüks takibinde değerlidir. Asprosin, metnrl ve irisin enerji metabolizması üzerine etkileri nedeniyle kanser hücreleri üzerinde araştırılması faydalı olabilecek proteinlerdir. Biz de çalışmamızda kolorektal adeno kanserlerini grade 1, grade 2, grade 3 olarak sınıflandırdık ve kontrol grubu olarak normal kolon dokularını seçtik. Bu çalışmada kolorektal adenokanserlerin farklı gradelerinde; asprosin, metnrl ve irisin immünreaktivitelerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GEREÇ YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Hastanesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda 2000-2020 yılları arasında tanı alan 20 normal kolon mukozası ile 60 kolon adenokarsinomu (20 iyi diferansiye, 20 orta derece diferansiye, 20 az diferansiye) olgusu değerlendirilip 06/02/2020 tarihli 2020/03-03 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya dâhil edildi.

Biyopsi örneklerine ait hematoksilen eozin kesitler ışık mikroskopisi altında tekrar incelendi. Tüm olgularda histolojik dereceleme ve evreleme DSÖ 2016 sınıflamasına göre yapıldı.

### 2.1. İmmünohistokimya

Parafin bloklardan 4–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH: 6'da mikrodalga fırında (750W) 7+5 dakika kaynatıldı. Kaynatma sonrası oda ısısında yaklaşık 20 dakika soğutmak için bekletilen dokular PBS (Phosphate Buffered Saline, P4417, Sigma-Aldrich, USA) ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için hidrojen peroksid blok solusyonu ile 5 dakika inkübe edildi (Hydrogen Peroxide Block , TA-125-HP, Lab Vision Corporation, USA). PBS ile 3x5 dakika yıkanan dokulara zemin boyasını engellemek için 5 dakika Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu uygulandıktan sonra 1/200 oranında dilüe edilen primer antikorlar uygulandı.

İrisin, Asprosin ve Meteorin-like protein (Rabbit Irisin primary antibody, H-067-17, Phoenix Pharmaceuticals, Inc., California, USA, anti- asprosin antibody, FNab09797, Fine Test, China ve Metrn Polyclonal Antibody, PA5- 38043, Invitrogen, USA) ile nemli ortamda oda ısısında 60 dakika inkübe edildi. Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkandıktan sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Dokular, sekonder antikor uygulanmasından sonra PBS ile 3x5 dakika yıkayıp Streptavidin Peroxidase (TS-125-HR, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra PBS içerisine alındı.

Dokulara 3-amino-9-ethylcarbazole (AEC) Substrate + AEC Chromogen (AEC Substrate, TA-015 ve HAS, AEC Chromogen, TA-002-HAC, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak PBS ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoxilen ile zıt boyaması yapılan dokular PBS ve distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Leica DM500 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı (Leica DFC295).

Boyamada immünreaktivitenin yaygınlığı (0,1: <%25, 0,4: %26-50, 0,6: %51-75, 0,9: %76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) esas alınarak histoskor oluşturuldu. Histoskor= yaygınlık x şiddet

## **2.2 İstatistiksel Analiz**

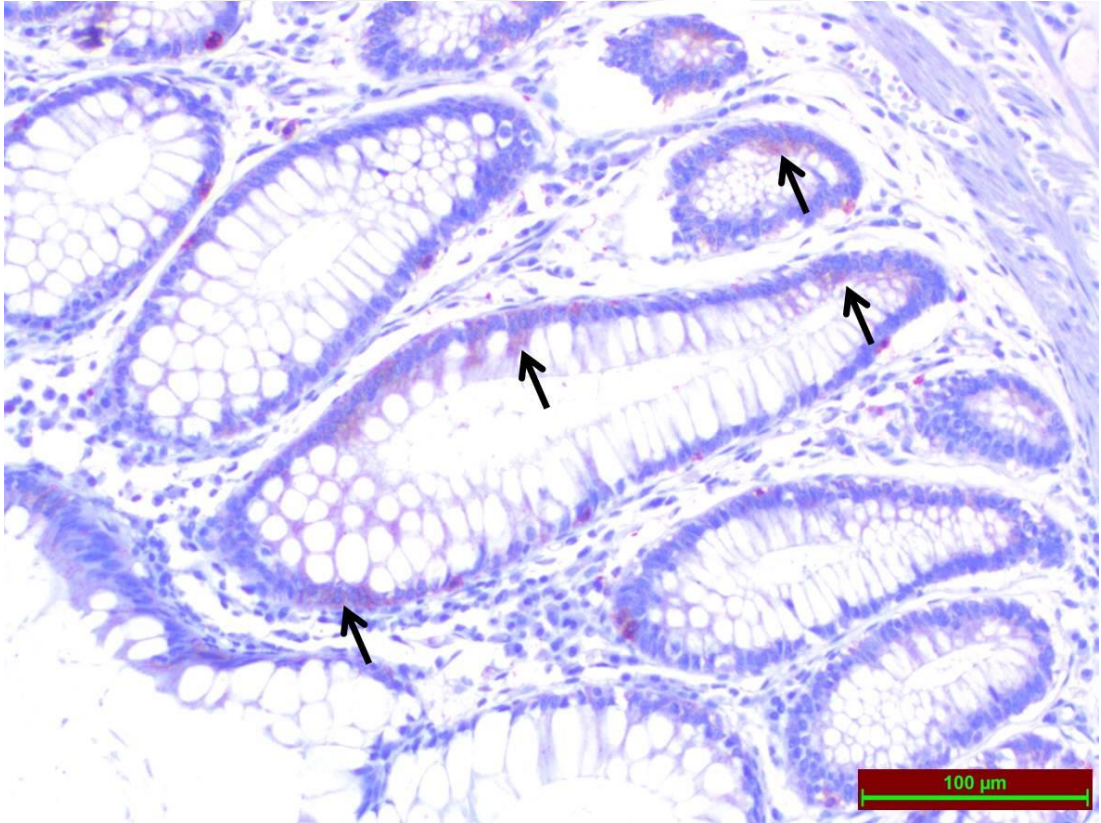
Elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak belirlendi. İstatistiksel analiz için SPSS version 22 programı kullanıldı. Gruplar arası değerlendirme One-way ANOVA ve Posthoc Tukey testi ile yapıldı.  $p < 0,05$  değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

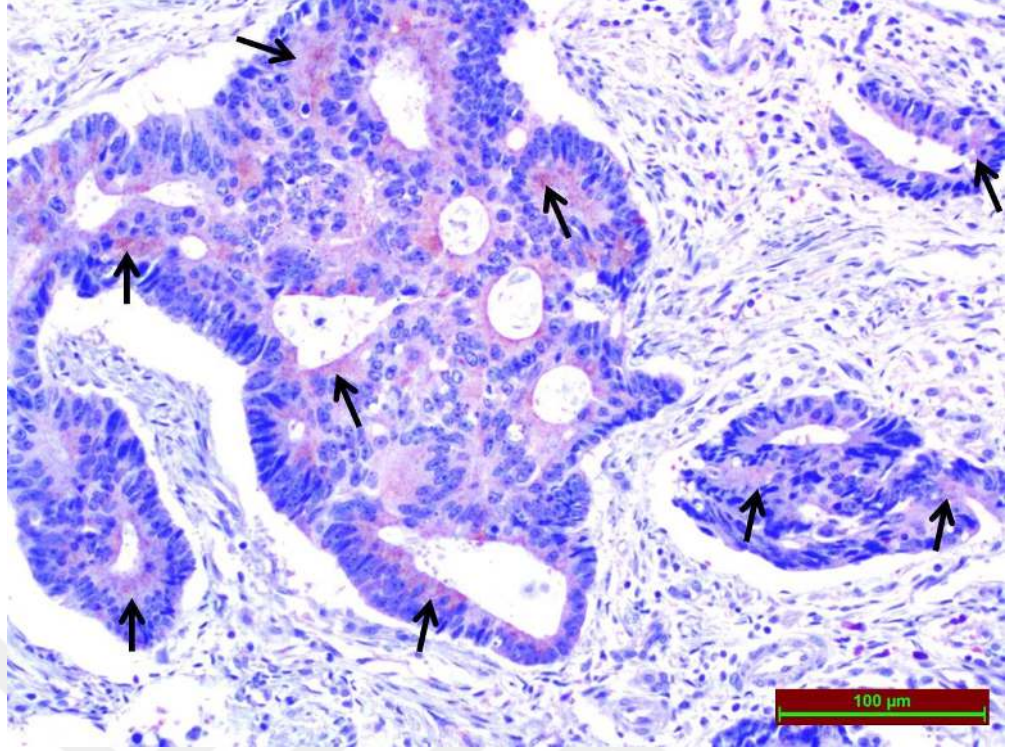
#### 3.1. İmmünohistokimyasal Bulgular

##### 3.1.1. İrisin immünreaktivitesi

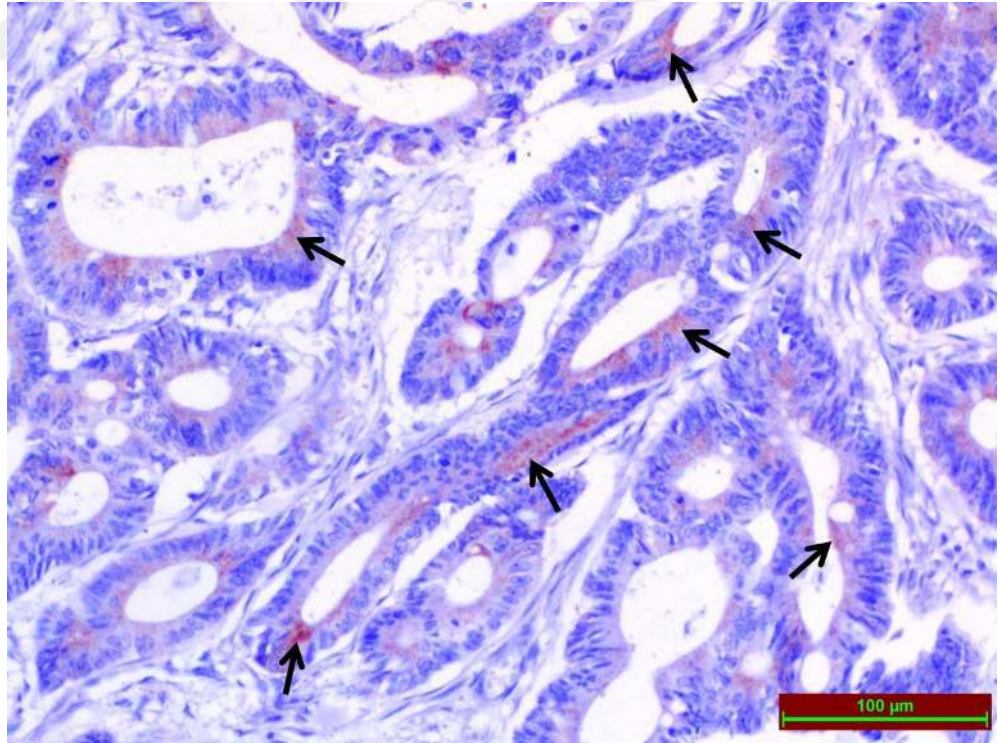
İrisin immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubuna (Şekil 2) ait kolon dokusu ile karşılaştırıldığında; Grade I (Şekil 3) ( $p<0,001$ ) ve Grade II (Şekil 4) ( $p<0,001$ ) kolon adenokarsinomlarında irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bununla birlikte Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları arasında irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,921$ ). Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları ile karşılaştırıldığında ise Grade III (Şekil 5) kolon adenokarsinomunda irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi ( $p<0,001$ ) (Tablo 4).



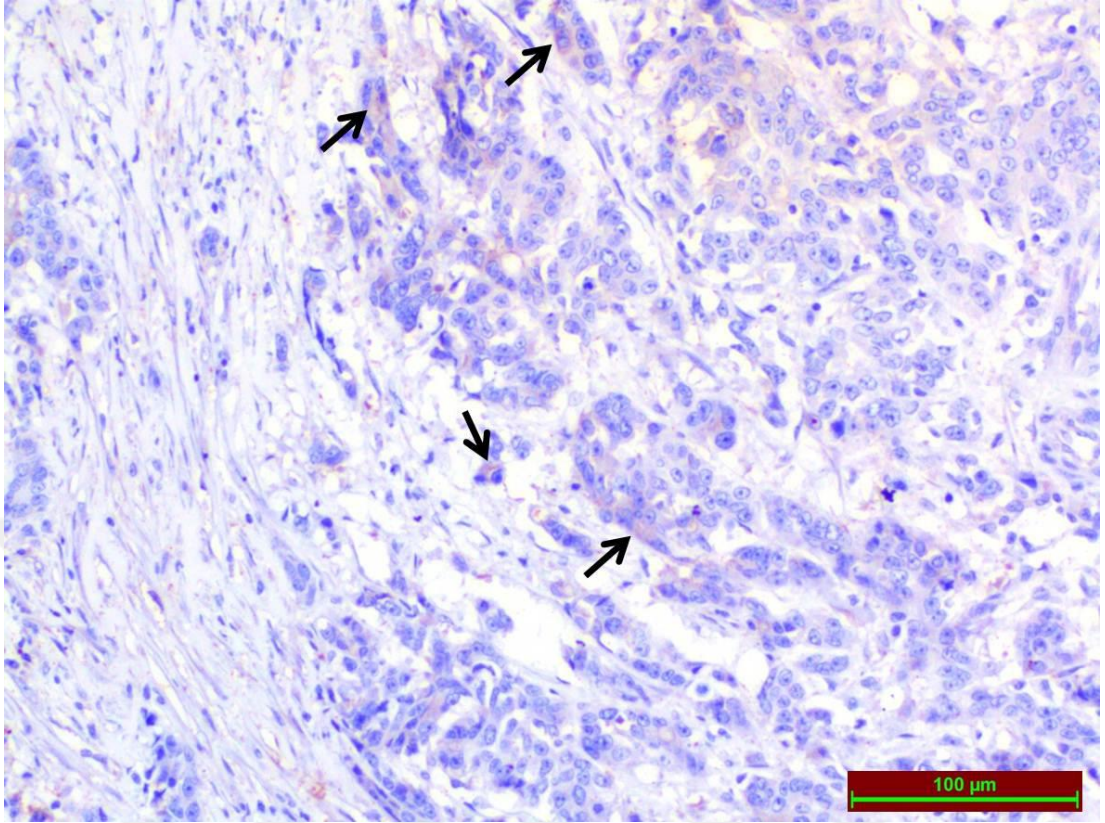
**Şekil 2.** Kontrol grubu irisin immünreaktivitesi



Şekil 3. Grade I kolon adenokarsinom grubu irisin immünreaktivitesi



Şekil 4. Grade II kolon adenokarsinom grubu irisin immünreaktivitesi



**Şekil 5.** Grade III kolon adenokarsinom grubu iris in immünreaktivitesi

**Tablo 4.** İris in immünreaktivitesi histoskoru

|           | İris in immünreaktivitesi histoskoru |
|-----------|--------------------------------------|
| KONTROL   | 0,67 ± 0,57                          |
| GRADE I   | 1,67 ± 0,58 <sup>a</sup>             |
| GRADE II  | 1,79 ± 0,61 <sup>a</sup>             |
| GRADE III | 0,75 ± 0,21 <sup>bc</sup>            |

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

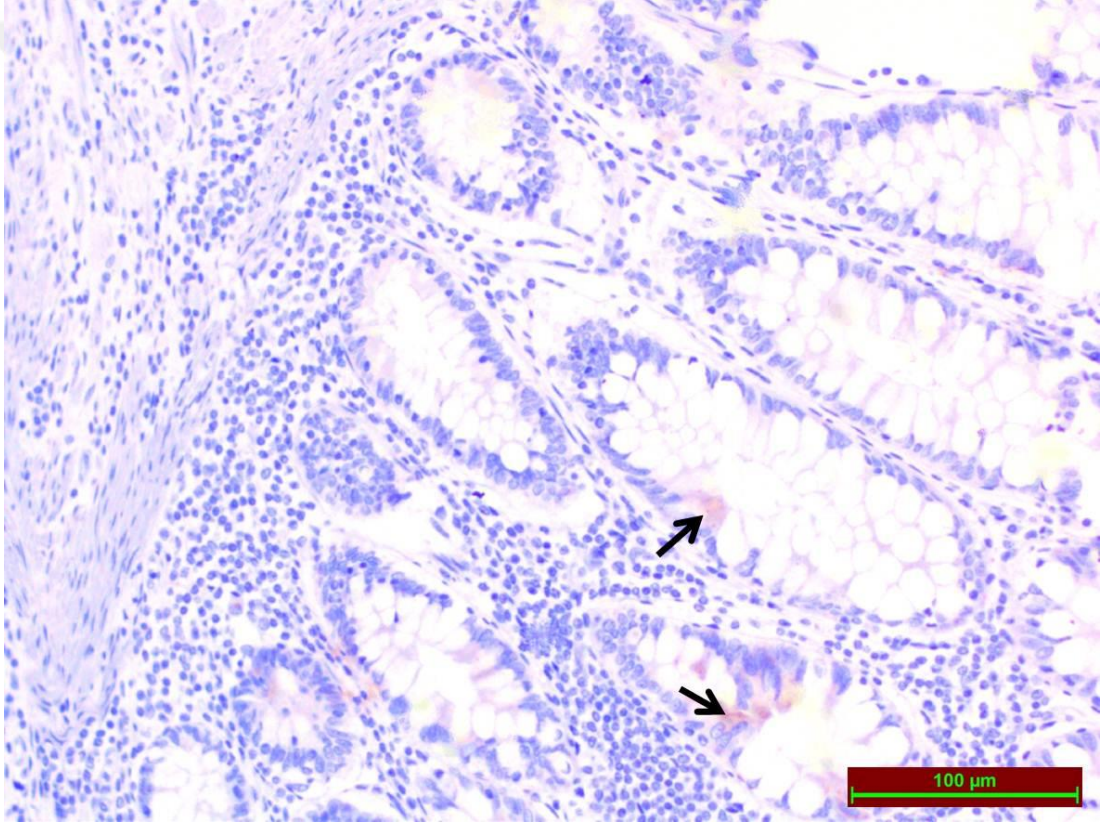
<sup>b</sup> Grade I ile karşılaştırıldığında,

<sup>c</sup> Grade II ile karşılaştırıldığında, (p<0,05).

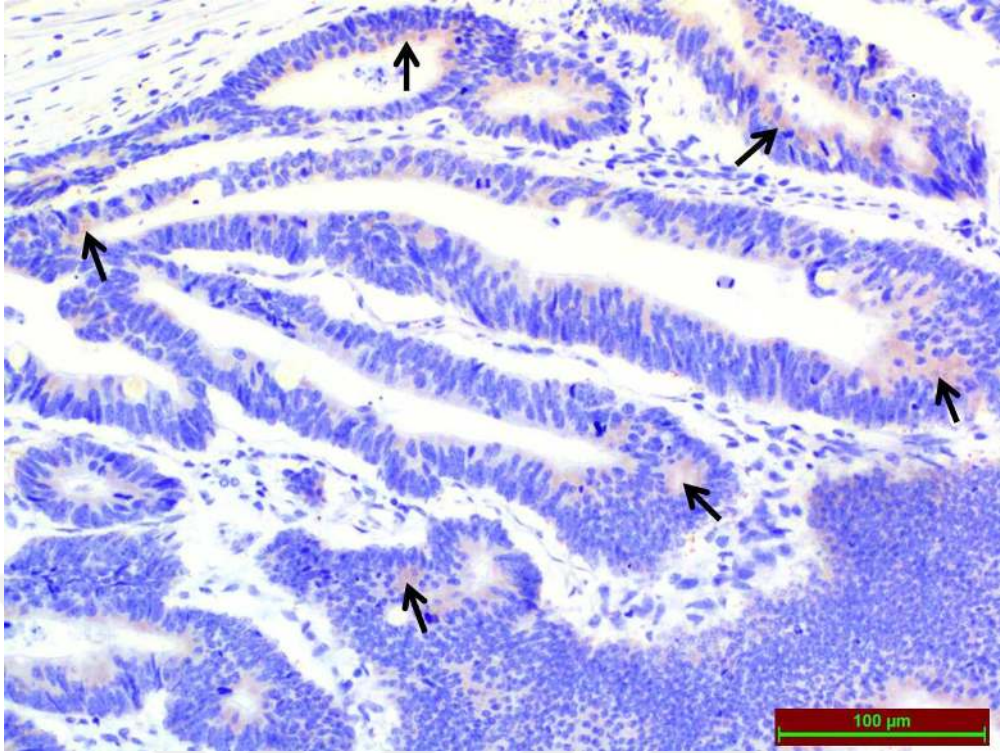
### 3.1.2. Asprosin İmmünreaktivitesi

Asprosin immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubuna (Şekil 6) ait kolon dokusu ile karşılaştırıldığında; Grade I (Şekil 7)

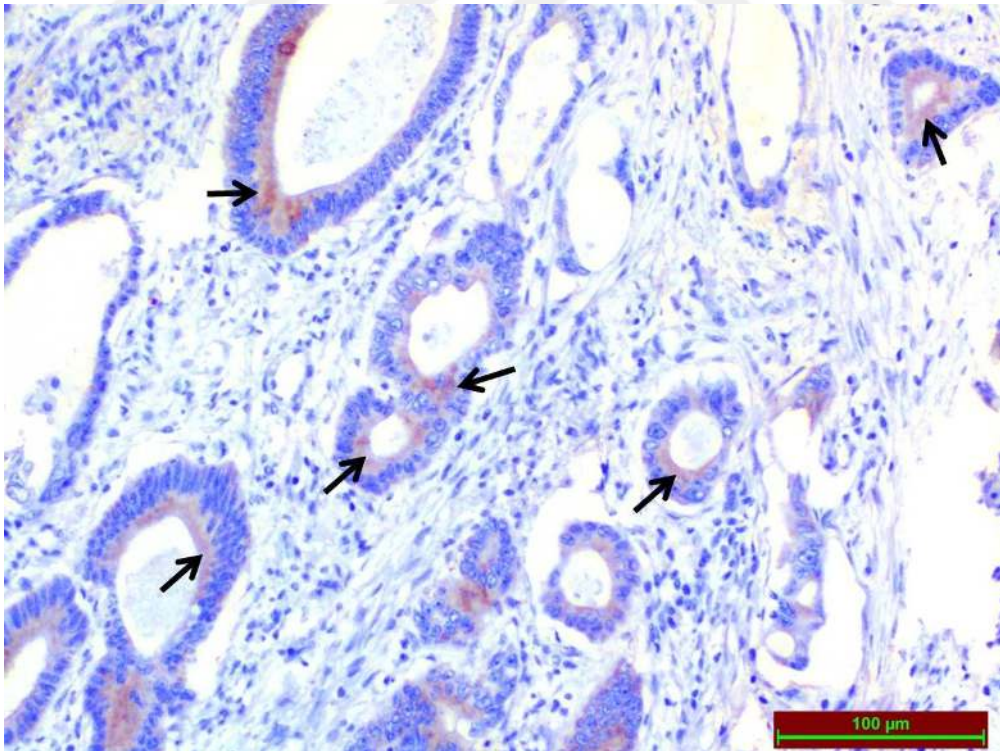
( $p=0,025$ ) ve Grade II (Şekil 8) ( $p<0,001$ ) kolon adenokarsinomlarında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bununla birlikte Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları arasında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,263$ ). Grade I kolon adenokarsinomu karşılaştırıldığında ise Grade III (Şekil 9) kolon adenokarsinomunda asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken ( $p=0,236$ ) Grade II kolon adenokarsinomu ile karşılaştırıldığında Grade III kolon adenokarsinomunda asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi ( $p=0,005$ ) (Tablo 5).



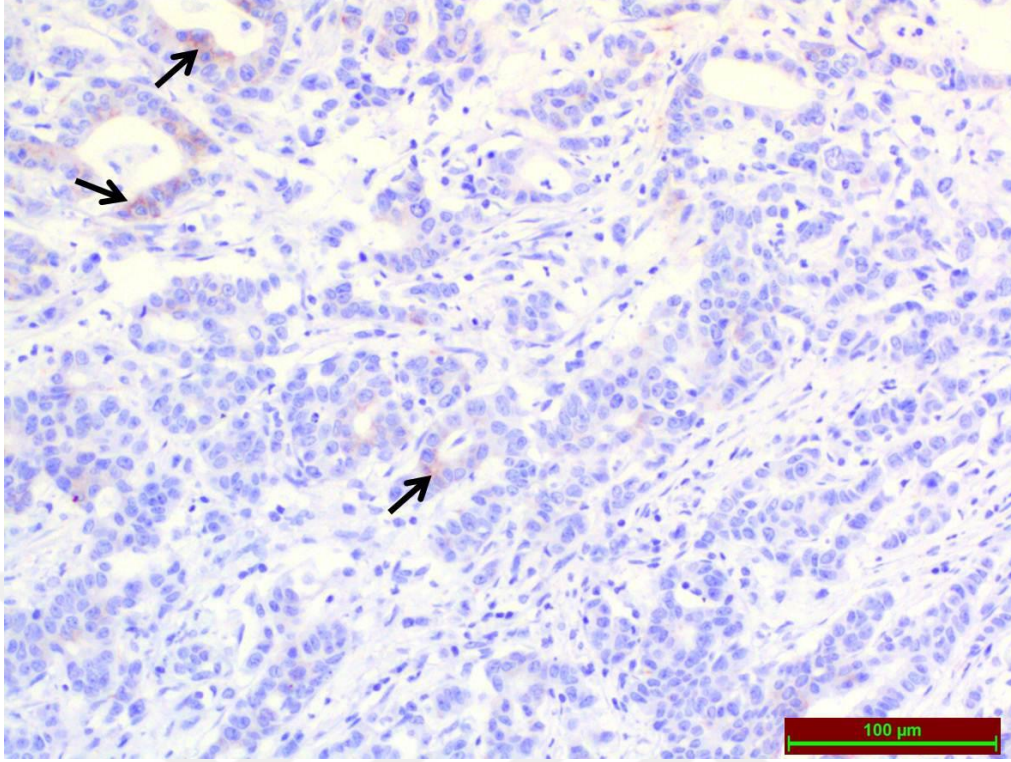
**Şekil 6.** Kontrol grubu asprosin immünreaktivitesi



Şekil 7. Grade I kolon adenokarsinom grubu asprosin immünreaktivitesi



Şekil 8. Grade II kolon adenokarsinom grubu asprosin immünreaktivitesi



**Şekil 9.** Grade III kolon adenokarsinom grubu asprosin immünreaktivitesi

**Tablo 5.** Asprosin immünreaktivitesi histoskoru

| Asprosin immünreaktivitesi histoskoru |                         |
|---------------------------------------|-------------------------|
| KONTROL                               | 0,26±0,19               |
| GRADE I                               | 0,77±0,60 <sup>a</sup>  |
| GRADE II                              | 1,11±0,71 <sup>a</sup>  |
| GRADE III                             | 0,41±0,040 <sup>b</sup> |

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

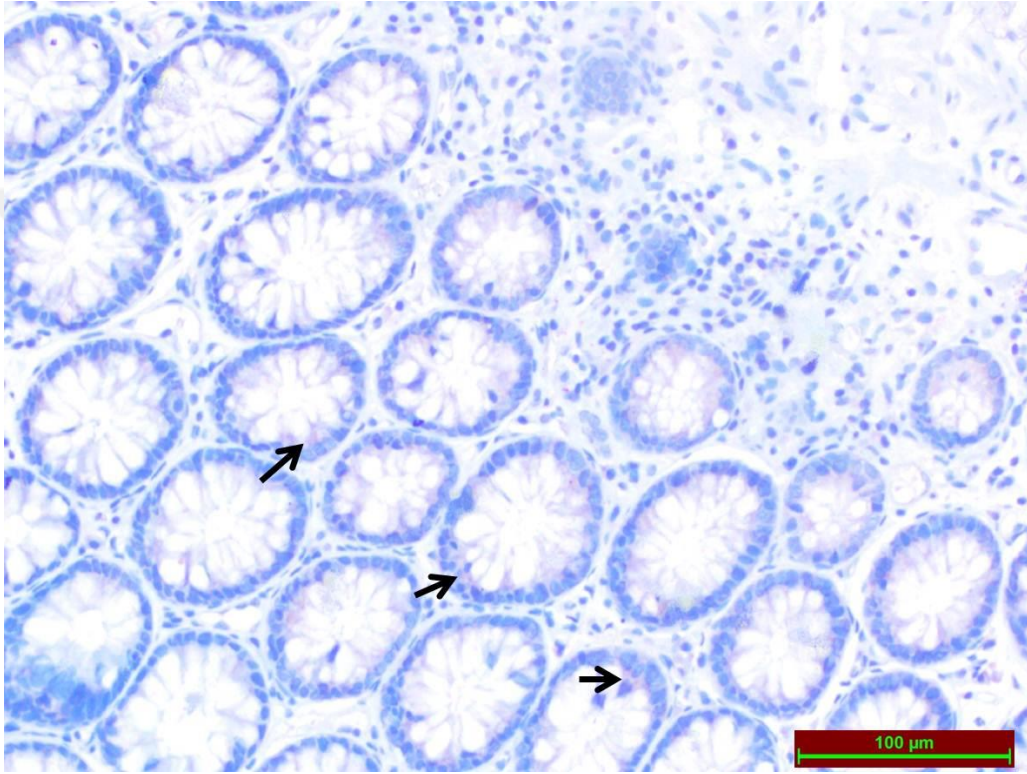
<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> Grade II ile karşılaştırıldığında, (p<0.05).

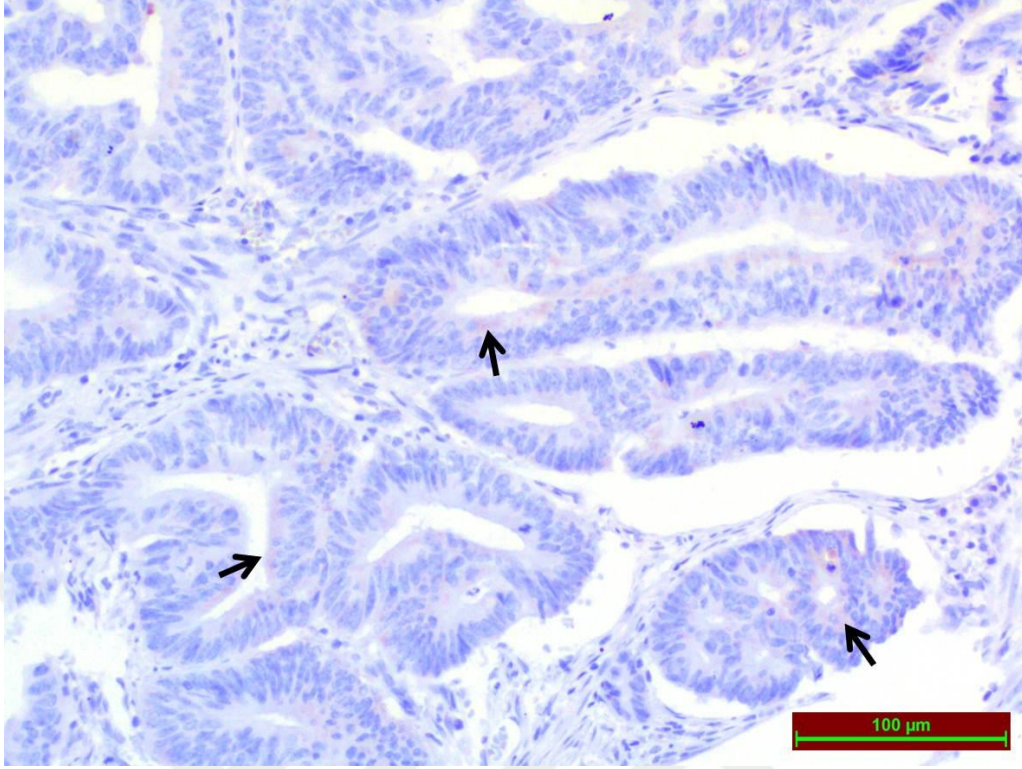
### 3.1.3. Meteorin-Like Protein İmmünreaktivitesi (METRNL)

METRNL immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubuna (Şekil 10) ait kolon dokusu ile karşılaştırıldığında; Grade I (Şekil 11) (p=0,411) ve Grade III (Şekil 13) (p=0,765) kolon adenokarsinomunda METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, Grade II (Şekil 12) (p<0,048) kolon adenokarsinomlarında METRNL

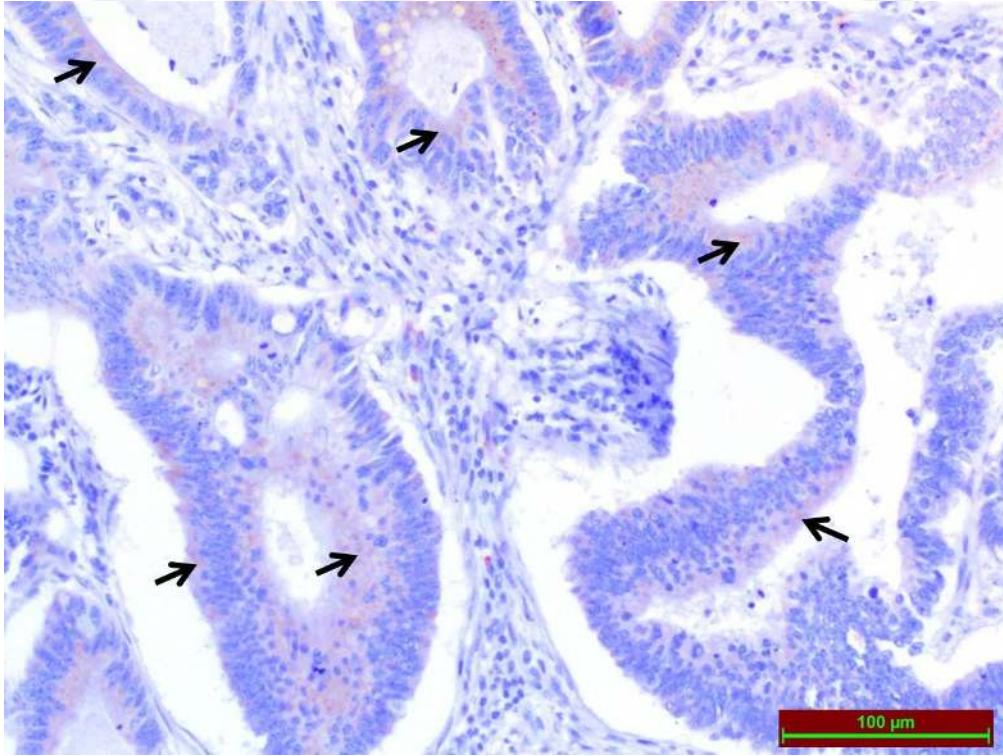
immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlemlendi. Bununla birlikte Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları arasında METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ( $p=0,589$ ). Grade II kolon adenokarsinomu ile karşılaştırıldığında ise Grade III kolon adenokarsinomunda METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi ( $p=0,005$ ) (Tablo 6).



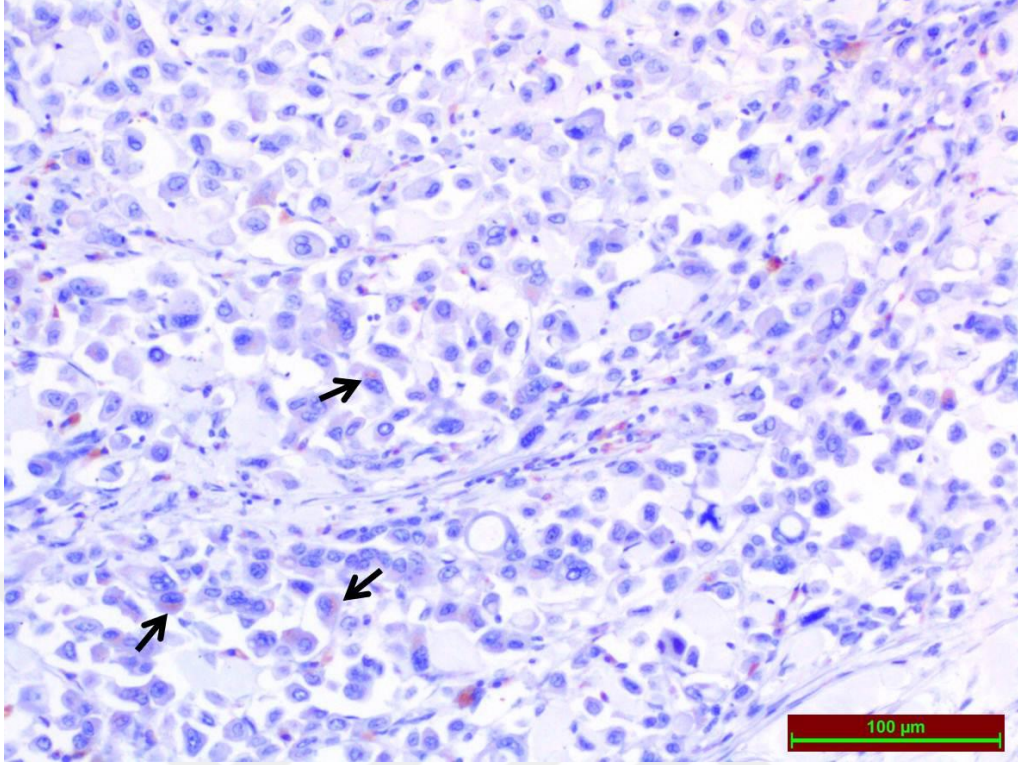
**Şekil 10.** Kontrol grubu METRNL immünreaktivitesi



Şekil 11. Grade I kolon adenokarsinom grubu METRNL immünreaktivitesi



Şekil 12. Grade II kolon adenokarsinom grubu METRNL immünreaktivitesi



**Şekil 13.** Grade III kolon adenokarsinom grubu METRNL immünreaktivitesi

**Tablo 6.** METRNL immünreaktivitesi histoskoru

| Meteorin-Like Protein immünreaktivitesi histoskoru |                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------|
| KONTROL                                            | 0,35 ± 0,14              |
| GRADE I                                            | 0,55 ± 0,46              |
| GRADE II                                           | 0,70 ± 0,48 <sup>a</sup> |
| GRADE III                                          | 0,20 ± 0,16 <sup>b</sup> |

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.

<sup>a</sup> Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

<sup>b</sup> Grade II ile karşılaştırıldığında, (p<0,05).

#### 4. TARTIŞMA

Kolorektal adenokarsinomlar gastrointestinal sistemin en sık görülen malignitesidir. Toplumun yaş ortalamasının giderek artması, yağdan zengin liften fakir beslenme, obezite, sigara kullanımı, inflamatuvar barsak hastalıkları, alkol gibi çevresel ve genetik anomaliler gibi yapısal nedenlerden dolayı kolorektal kanserler yaygın bir şekilde görülmektedir. 2018 yılında 900 bin üzerinde insan kolorektal kansere bağlı hayatını kaybetmiştir (1, 2).

Kolorektal kanser ayrıntılı anamnez, fizik muayene, gaitada gizli kan taraması, kolonoskopi gibi görüntüleme teknikleri ile erken tanı ve tedavi sonucunda uzun süre sağ kalımı olabilen bir hastalıktır. Ülkemizde de 2 yılda bir gaitada gizli kan ve 10 yılda bir kolonoskopi ile kolorektal kanser taraması önerilmektedir (51).

Kolorektal kanserde semptomlar kanserin yerleşim yerine ve evresine göre farklılık göstermektedir. İlk belirtiler genellikle dışkılama alışkanlığında değişim, kolik karın ağrısı ve rektal kanama olabilir. Kolorektal kanserlerin asıl tedavisi cerrahidir. Hastalığın evresine göre neoadjuvan ya da adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmaktadır (21).

Kolorektal kanserlerde kanıtlanmış iyi prognostik faktörler: cerrahi sınırlar temiz olarak çıkarılması, düşük TNM ve evre, düşük histolojik grade, venöz invazyonun olmaması, serum CEA düzeyinin 5ng/ml'den düşük olması ve düşük ASA skorudur (51).

Kolon karsinomlarının %98'inin patolojik alt tipi adenokarsinomdur. Adenokarsinom tanısı displastik hücrelerle döşeli, farklı büyüklük ve şekilde bez yapılarından oluşan tümörün muskularis mukozadan submukozaya invaze olduğunun görülmesi ile konulur. Tümörün histolojik dereceleri; tümörün davranışlarının değerlendirilmesi, prognoz ve tedavi seçimi açısından önemlidir. Adenokarsinomlar tümör hücrelerinin organizasyonu açısından normal epitel hücrelerine olan benzerliklerine göre derecelendirilirler. Bunların yaklaşık %25'i grade 1, %60'ı grade 2, %15'i grade 3'tür. Tümörlerin grade derecesi arttıkça invaziv özellikleride artmaktadır (51).

Tüm kanserler içinde metabolik ve genetik değişimleri barındıran hastalıklardır. Otto Warburg 20. yüzyılın başlarında kanser hücreleri üzerine yaptığı çalışmalarda kanser hücresinin normal sağlıklı hücreden farklı olarak oksijenden

bağımsız olarak aerobik fermentasyon yaptığını gözlemlemiştir. Bu çalışmalardan 40 yıl sonrada Efraim Racker bu olaya Warburg fenomeni adını vermiştir (53). Kanser hücresinin metabolizmasında görev alan moleküller kanser tanı ve tedavisinde son on yılda araştırmalara giderek artan şekilde konu olmaktadır (54).

Asprosin, METRNL ve irisinin etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber enerji metabolizması ile ilişkili protein hormonlardır. Karaciğerden glukoz salınması, termogenez, insülin direnci, apoptoz, inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinen bu proteinlerin kolorektal adenokarsinom metabolizmasında etkili olabilecekleri düşünülerek immünreaktiviteleri araştırılmıştır. (7, 63, 65)

Çalışmamızda, kolorektal adenokarsinomlar grade I, grade II ve grade III olarak 3 gruba ayrılmış ve kontrol grubu olarak normal kolon dokuları seçilmiştir. Toplam 4 grupta asprosin, METRNL, irisin immünohistokimyasal olarak boyanıp düzeyleri incelenmiştir.

İrisin immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomlarında irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir.. Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları ile karşılaştırıldığında ise Grade III kolon adenokarsinomunda irisin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Kuloğlu ve ark. (68) meme kanseri ve over kanserlerinde irisin imünreaktivitesini incelemişler ve çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubuna göre irisin imünreaktivitesinin arttığını belirtmişlerdir. İrisinin kanserli hücelere nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir fakat Gannon ve ark. (69) irisinin meme kanseri hücrelerinde hücre sayısı ve hücre migrasyonu üzerine inhibitör etki yaptığını göstermişlerdir. Yine aynı yayında maling meme kanseri hücrelerinde irisinin kaspaz 3 ve kaspaz 7 aktivasyonu yaparak apoptozu başlattığını gözlemlemişlerdir. Aydın ve ark. (70) gastrointestinal sistem kanserlerinde irisin immünreaktivitesini incelemişler ve bizim çalışmamızı destekler nitelikte kolon karsinomlarında irisin immünreaktivitesinin önemli ölçüde arttığını göstermişlerdir. Kolon karsinomlarında artan irisin ekspresyonu ve koruyucu etkisini açıklamak için iki açıklama önermişlerdir. Bunlardan ilki kanserli dokularda artan irisinin, hücre çekirdeğini

UCP1 ekspresyonunu arttırmak için uyarmasıdır. Mitokondrilerin yüzeyinde artan UCP1 pompaları mitokondri elektron transport sisteminde ayırıcı gibi davranarak enerji harcanmasını arttırır ve açığa ısı çıkmasını sağlar. Bunun sonucu olarak ATP seviyesi azalır ve bu durum hücre bölünmesini yavaşlatabilir. İkincisi, açığa çıkan ısı lokal hipertermi oluşturur ve besleyici kan damarlarında hasar oluşturarak ve protein denatürasyonu yaparak kanser hücrelerini öldürebilir. Buna paralel olarak farklı bir yayında Kim ve ark. göre artan ısı, bölgesel hipertermi veya sistemik hipertermi durumlarında da bazı kemoteropetik ajanların ve radyoterapinin etkisinin güçlendiğini belirtmişlerdir (71). Yine Kim ve ark.'nın (69) çalışmasını destekler nitelikte Gannon ve ark. irisinin maling olmayan hücrelere herhangi bir yan etkiye neden olmadan, maling meme kanseri hücrelerinde doksorubisinin sitotoksik etkisini önemli ölçüde arttırdığını göstermiştir. Çalışmamızdaki grade 1 ve 2'deki irisin immünreaktivitesindeki artış da yine bu sebeplere bağlı olabilir. Bununla birlikte çalışmamızdaki grade 3 kolon adenokarsinomlarındaki iris azalması tümörün diferansiasyonu ile ilgili olabilir. Tümörlerin hem immünolojik durumu hem de derecesi ve evresi, sağlıklı dokunun iris boyamasını etkileyebilir.

Fakat başta da belirttiğimiz gibi irisinin kanserli hücrelere nasıl etki ettiği tam olarak bilinmemektedir. Moon ve ark. (72) 2014 yılında yaptıkları çalışmada irisinin kanser hücrelerinin proliferasyonunda ve maling potansiyeli üzerine in vitro etkisinin olmadığını göstermişlerdir. İrisinin etkilerini anlayabilmek için hayvanlarda ve insanlarda kanser üzerine daha fazla sayıda kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Asprosin, glukoz metabolizmasında düzenleyici bir rol oynayan beyaz yağ dokusu tarafından salgılanan glukojenik bir adipokindir. Asprosin Fibrilin 1 geni tarafından kodlanır. Fibrilin 1 mRNA en çok beyaz adipoz dokuda bulunmakla birlikte akciğer kalp gibi diğer organlarda da bulunur. Asprosinin salgılanması ile karaciğerden kan glukoz salınımı artarak kan glukoz değeri yükselir buna bağlı olarak insülin salınımı da artar (7).

Bizim çalışmamızda, asprosin immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubuna ait kolon dokusu ile karşılaştırıldığında; Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomlarında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bununla birlikte Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları

arasında asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Grade I kolon adenokarsinomu karşılaştırıldığında ise Grade III kolon adenokarsinomunda asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, Grade II kolon adenokarsinomu ile karşılaştırıldığında Grade III kolon adenokarsinomunda asprosin immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlendi.

Bizim çalışmamızdaki asprosin immünreaktivitesinin Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomlarındaki anlamlı artışına benzer şekilde Kocaman ve Artaş da maling mezotelyoma dokularındaki asprosin immünreaktivitesinin reaktif mezotel hiperplazisine kıyasla önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Bu ilişkiyi de asprosinin oksidan-antioksidan dengesini bozması ve yine asprosinin hiperinsülinemi ve insülin direnci meydana getirmesi nedeniyle IGF-1'i artırabilmesi ve bu nedenle hücre proliferasyonu ve karsinogenez ile ilişkilendirilebilir şeklinde açıklamışlardır (73, 74).

Asprosin, ikinci bir haberci olarak cAMP'yi (siklik adenozin monofosfat) kullanır ve G protein-cAMP-PKA (protein kinaz A) yolunu aktive ederek hepatik glukoz üretimini teşvik eder, bu da glukozun dolaşıma hızlı bir şekilde salınmasına neden olur (7). cAMP / PKA yolu, hipoksiye hücrel bir yanıt olarak görünebilir ve oksidatif strese neden olan serbest oksijen radikallerinin seviyesini artırabilir. DNA, RNA ve lipidlerde oluşan oksidatif hasar; mitokondriyal instabilite, gen mutasyonları, hücre büyüme paterninde değişiklikler ve tümör oluşumuna neden olabilir, buna ek olarak hücrel serbest oksijen radikallerinin üretiminin neden olduğu oksidatif stres, kanser gelişiminde rol oynayabilen JNK (Jun N-terminal kinaz) kontrollü sinyalleşme ile apoptozu indükleyebilir (75). Bunların ışığında, DNA, RNA ve lipidlerdeki oksidatif stres, mitokondriyal dengesizliğe, gen mutasyonlarına, hücre bölünmesine ve tümör oluşumuna neden olur (76).

Asprosin salınımının artması sonucu insülin direncine bağlı IGF-1 indüklenebilir ve IGF-1 karsinogenezi uyarabilir (77). IGF-1'in ayrıca çeşitli kanserlerin gelişmesine ve metastazına katıldığı bilinmektedir (78). Öte yandan dolaşımdaki artan Asprosin seviyeleri, glukoz homeostazını değiştirebilir ve proinflamatuvar sitokin salınımını artırabilir (77). Bozulmuş oksidan-antioksidan dengesinin bir sonucu olarak sistemik inflamasyon, kanser gelişimine katılan NF-

$\kappa$ B'yi (nükleer faktör  $\kappa$ B) aktive eder. NF- $\kappa$ B ise kanser gelişiminde anahtar rol oynamaktadır (76).

Glukojenik adipokin olan asprosin Fibrilin 1 geni tarafından kodlanır. Fibrilin 1 mRNA en çok beyaz adipoz dokuda bulunmakla birlikte akciğer, kalp gibi diğer organlarda da bulunur. Fibrillin-1 genindeki mutasyonlar, yağ dokusu disfonksiyonuna yol açar ve Marfan sendromuna, marfanoid progeroid lipodistrofi sendromuna ve neonatal progeroid sendromuna neden olur (57). Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 75 kolorektal kanserli hastanın doku ve dışkı örneklerinde fibrilin 1 hipermetilasyonu araştırılmıştır. Sonuç olarak hastaların 59'unun tümör dokusu DNA'sında fibrilin 1 hipermetilasyon durumu tespit edilmiştir. Daha sonra bu hastaların dışkı DNA'sında da fibrilin 1'in metilasyonu saptanmıştır. Bu nedenle çalışma fibrilin 1 promoterindeki hipermetilasyon durumunun kolorektal kanser için yüksek spesifik ve hassas bir biyobelirteç olduğunu ve dışkı örneklerinde hipermetile fibrilin 1 tespiti kolorektal kanser taraması için non-invazif ve faydalı bir yöntem olabileceğini raporlamışlardır (79).

Cierna ve ark. (80) ise germ hücreli in situ neoplazilerinde, neoplastik olmayan testis dokusuna ve testisin germ hücreli maling tümörlerin tüm histolojik alt tiplerine kıyasla fibrilin 1 proteininin önemli ölçüde daha yüksek ekspresyonu olduğunu ortaya koymuşlardır. Germ hücreli neoplazilerin in situ aşamasında FBN-1 ifadesinin ortaya çıkması, malign transformasyon sürecinde erken bir olay olabileceğini ve açık germ hücreli tümörüne ilerlemesinin FBN-1 üretimindeki bir düşüşle bağlantılı olduğunu savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da grade 3 kolon adenokarsinomlarındaki asprosin immünreaktivitesinin azalması bu şekilde açıklanabilir.

Bu nedenle asprosin, kolorektal adenokarsinom gelişiminde rol oynayan bir faktör olabilir. Verilerimiz, kolorektal adenokarsinomların tümör oluşumunun fizyopatolojisine yeni bir bakış açısı sağlar; bununla birlikte, asprosinin kolorektal kanser patogenezindeki rolünü doğrulamak ve kolorektal adenokanserlerde olası yeni bir terapötik hedef olarak asprosin değerlendirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Meteorin-like protein, faklı dokulardaki işlevlerine bağlı olarak cometin, subfatin veya interlökin 39 olarak da adlandırılan proteindir. METRNL, egzersiz

üzerine iskelet kasında ve soğuğa maruz kalındığında beyaz yağ dokusunda indüklenir. METRNL, tüm vücut enerji harcamasını yükseltir ve makrofajlar tarafından sızan yağ dokusunda STAT6 aracılı bir yolla beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesini artırarak glukoz toleransını artırır (63). Ayrıca METRNL'nin transgenik farelerde, adiposit farklılaşmasının düzenlenmesinde çok önemli bir rol oynadığı varsayılan PPAR $\gamma$  (peroxisome Proliferator-Activated Reseptor  $\gamma$ ) aracılı sinyalin aktivasyonu yoluyla insülin direncini azalttığı gösterilmiştir (9).

Çalışmamızda METRNL immünreaktivitesinin belirlenmesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopisi ile incelenmesi sonucu; Kontrol grubuna ait kolon dokusu ile karşılaştırıldığında; Grade I ve Grade III kolon adenokarsinomunda METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmezken, Grade II kolon adenokarsinomlarında METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. Bununla birlikte Grade I ve Grade II kolon adenokarsinomları arasında METRNL immün reaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir.. Grade II kolon adenokarsinomu ile karşılaştırıldığında ise Grade III kolon adenokarsinomunda METRNL immünreaktivitesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma izlenmiştir.

Kocaman ve Artaş (73) da maling mezotelyoma dokularındaki METRNL immünreaktivitesinin reaktif mezotel hiperplazisine kıyasla önemli ölçüde arttığını bildirmişlerdir. Artma nedeni olarak da METRNL'in hücre bölünmesini artırması ve apoptozu azaltan IGF'leri azaltmasını ayrıca insülin direnci ile kanser gelişimi ve ölüm oranı arasında bir ilişkiyi göstermişlerdir.

Xu ve ark. (81) meteorinin kolorektal kanserlerdeki rolünü araştırmışlardır. Kolorektal kanserde klinik evre ve histolojik grade arttıkça meteorin ekspresyon seviyelerinin arttığını tespit etmişlerdir. Sonuç olarak da meteorinin artmış ekspresyonunun kolorektal kanserde kötü pronostik bir gösterge olarak kullanılabileceğini önermişlerdir.

Meteorin-like proteinin AMPK veya PPAR $\delta$ 'ya bağlı yollar aracılığıyla lipide bağlı iltihabı ve insülin direncini hafifletebileceğini bildirilmiştir (9). AMPK ve PPAR $\gamma$  sinyal yollarının kolorektal kanserlerde önemli roller oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. AMPK kolorektal tümörleri de dahil olmak üzere tümörlerin tedavisi sırasında önemli oranda otofajiyi indükleyici etkiye sahiptir (82, 83). Ayrıca,

PPAR $\delta$ 'nın kolorektal kanser metastazını indüklediği ve kolorektal kanser hücrelerinin aktivitesini çeşitli yollarla arttırdığı bildirilmiştir (84, 85). Ayrıca, El-Ashmawy ve ark. (86) düşük serum METRNL düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabileceği bildirmiştir.

Çalışmamızda METRNL her histolojik grade de farklı derecelerde ekspresyon göstermiştir. Bu yüzden METRNL'nin kolorektal kanserlerdeki rolünü tam olarak doğrulayamıyoruz. Kolorektal kanserde METRNL'nin rolünü keşfetmek için ek çalışmaların yapılması gerekmektedir. METRNL ve kolorektal adenokarsinomlar ilişkisi hakkında daha önce çalışma bulunmadığından, sonuçlarımız gelecekteki çalışmalar için yol gösterici bir yol oynayacaktır.



## 5. KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394–424.
2. Dunn KMB, Rothenberger DA. Colon, rectum and anus. Brunicki FC, Andersen DK, (eds). *Schwartz's Principles of Surgery*. 10th ed. New York: Mc Graw Hill Education, 2015: 1203-1204.
3. Liu C, Crawford JM. Gastrointestinal sistem. Göksel S (çeviren). Kumar V, Fausto N, Abbas A. *Hastalığın Patolojik Temeli*. Sav A, Özdamar ŞO, (eds). 7. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009: 828-870.
4. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles'heel. *Cancer Cell* 2008; 13(6): 472–482.
5. Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med* 2012; 209(2): 211-215.
6. Solomon JP, Hansel DE. Morphologic and molecular characteristics of bladder cancer. *Surg Pathol Clin*. 2015; 8(4): 663–676.
7. Romere C, Duerrschmid C, Bournat J, Constable P, Jain M, Butte NF, et al. Asprosin, a fasting-induced gluconeogenic protein hormone. *Cell* 2016; 165(3): 566-579.
8. Zheng Si-Li, Li Zhi-Yong, Song Jie, Liu Jian-Min, Miao Chao-Yu. Metrnl: a secreted protein with new emerging functions *Acta Pharmacologica Sinica* 2016; 37: 571–579.
9. Jung TW, Lee SH, Kim HC, Bang JS, Abd El-Aty AM, Hacımüftüoğlu A, et al. METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR $\delta$ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med* 2018 13; 50(9): 122.
10. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–468.

11. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-10.
12. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernandez-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nature reviews Endocrinology* 2017; 13(6): 324-237.
13. Güler SA. Kolon ve Rektumun Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre AU, editörler. Genel Cerrahi, 1. Baskı, Ankara, Akademisyen Kitabevi, 2019: 681.
14. Moore KL, Dalley AF. Kliniğe Yönelik Anatomi. 4. Baskı, Marur T (Çeviren) s.249-251, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
15. Stocchi L, Nyam DCNK, Pemberton JH. The Anatomy and Physiology of the Rectum and Anus Including Applied Anatomy. In Zuidema GD, Yeo (Eds) Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 5th Ed, Philadelphia: W.B. Saunders, 2002: 332-356.
16. Nano M, Dal Corso HM, Lanfranco G, Feronato M, Hornung JP. Contribution to the Surgical Anatomy of the ligament of the rectum. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1592-1598.
17. Junqueira JC, Carneiro J. Temel Histoloji. Aytekin Y, Solakoğlu S. (çevirenler) s.291 İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2006.
18. Guyton AC, Hall JE. Tıbbi Fizyoloji. Erdal S.(Çeviren) s.788-789, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2007.
19. Potter JD, Slattery MI, Bostick RM, Gaspar SM. Colon Cancer: a review of the epidemiology. *Epidemiol Rev* 1993; 15: 499-545.
20. Mamazza J, Gordan PH. The changing in distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 558-562.
21. Akyıldız HA. Kolon ve Rektumun Malign Hastalıkları Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre AU, (editörler). Genel cerrahi, 1. Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2019: 715.

22. Lug G. Malignant tumors of the colon. Brandt LJ. (editor) Clinical practice of gastroenterology. Volume 2. Philadelphia: Current Medicine Inc, 1999: 762-772.
23. Bresalier RS. Malignant neoplasm of the large intestine. Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH. (editors). 6th edition. 2215-2261, Philadelphia: WB Saunders, 2002.
24. Glinghammar B, Rafter J. Colonic luminal contents induce cyclooxygenase 2 transcription in human colon carcinoma cells. *Gastroenterology* 2001; 120: 401-410.
25. Freudenheim JL, Graham S, Horvath PJ, Marshall JR, Haughey BP, Wilkinson G. Risks associated with source of fiber and fiber components in cancer of the colon and rectum. *Cancer Research* 1990; 50: 3295-3300.
26. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obesity* 2004; 28: 559-567.
27. Itzkowitz SH, Rochester J. Colonic polyps and polyposis syndromes. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ (eds.) *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th Ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 2713-2757.
28. Gillen CD, Walmsley MS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Chron's disease: a comparison of colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35: 1590-1592.
29. Smith R, Hicks D, Tomljanovich PI, Lele SB, Rajput A, Dunn KB. Adenocarcinoma arising from chronic perianal Crohn's disease: Case report and review of the literature. *Am Surg* 2008; 74: 59-61.
30. Shirouzu K, Isomoto H, Morodomi T. Clinico pathologic characteristics of large bowel cancer developing after radiotherapy for uterine cervical cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1245-1249.
31. Rotmensch S, Avigad I, Soffer E, Horowitz A, Bar-Meir S, Confino R, et al. Carcinoma of the large bowel after a single massive dose of radiation in healthy teenagers. *Cancer* 1986; 57: 728-731.
32. Ng KH, Mathur P, Kumarasinghe MP, Eu KW, Seow-Choen F. Cap polyposis: Further experience and review. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1208-1215.

33. Arao J, Sano Y, Fujii T, Kato S, Fu KI, Yoshino T, et al. Cyclooxygenase-2 Is overexpressed in serrated adenoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 1319 – 1323.
34. Church JM. Clinical significance of small colorectal polyps. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 481 – 485.
35. Shinya H, Wolff WI. Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. *Ann Surg* 1979; 190: 679-683.
36. Asano TK, McLeod RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and aspirin for the prevention of colorectal adenomas and cancer: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 665 – 673.
37. Hyman NH, Anderson P, Blasyk H. Hyperplastic polyposis and the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 2101 – 2104.
38. Azimuddin K, Stasik JJ, Khubchandani IT, Rosen L, Riether RD, Scarlatto M. Hyperplastic polyps: “More than meets the eye”? Report of sixteen cases. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1309-1313.
39. Watson P, Lynch H. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71: 677-685.
40. Hampel H, Frankel WJ, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352: 1851-1860.
41. Young GP, Rozen P, Levin B. How does colorectal cancer develop? In: Rozen P, Young GP, Levin B, Spann SJ(Eds.). *Colorectal Cancer in Clinical Practice*. 2nd Ed. London: Taylor & Francis, 2006: 27-46.
42. Michor F, Iwasa Y, Nowak MA. Dynamics of cancer progression. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 197–205.
43. Harima Y, Harima K, Sawada S, Tanaka Y, Arita S, Ohnishi T. Loss of heterozygosity on chromosome 6p21.2 as a potential marker for recurrence after radiotherapy of human cervical cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1079–1085.

44. Takebayashi Y, Nakayama K, Kanzaki A, Miyashita H, Ogura O, Mori S et al. Loss of heterozygosity of nucleotide excision repair factors in sporadic ovarian, colon and lung carcinomas: implication for their roles of carcinogenesis in human solid tumors. *Cancer Lett* 2001; 174: 2: 115–125.
45. Li Z, Moore DH, Meng ZH, Ljung BM, Gray JW, Dairkee SH. Increased risk of local recurrence is associated with allelic loss in normal lobules of breast cancer patients. *Cancer Res* 2002; 62: 1000–1003.
46. Enderling H, Chaplain MAJ, Anderson ARA, Vaidya JS. A mathematical model of breast cancer development, local treatment and recurrence. *J Theor Biol* 2007; 246: 245–259.
47. Sökmen S. Kolorektal kanserde moleküler genetik ve tümör fizyopatolojisine dair temel bilgi. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (editörler). *Kolon ve Rektum Kanseri*. 1. Baskı, İstanbul. Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010: 145-151.
48. Süphan E. Kolorektal Kanseri: Epidemiyoloji, etiyolojide rol oynayan etkenler, tarama ve kemoprevansiyon. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (editörler). *Kolon ve Rektum Kanseri*. 1. Baskı, İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010: 15-28.
49. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, Seki M, Tanaka K, Maeda Y, et al. Genetic changes of both p53 alleles associated with the conversion from colorectal adenoma to early carcinoma in familial adenomatous polyposis and nonfamilial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992; 52: 3965-3971.
50. Soreide K, Janssen EA, Soiland H, Körner H, Baak JPA. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Br J Surg* 2006; 4: 395-406.
51. Kuzu I, Kuzu A. Kolorektal Kanseri Patolojisi Histopatolojik Rapor, Evreleme ve Prognostik Faktörler. Baykan A, Zorluoğlu A, Geçim E, Terzi C (editörler). *Kolon ve Rektum Kanseri*. 1. Baskı, İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010: 117-143.
52. Atalay C. Cerrahi Onkoloji Akça T, Karadeniz Çakmak G, Emre AU, editörler. *Genel cerrahi*, 1. Baskı, Ankara: Akademisyen Kitabevi, 2019: 218-219.

53. Kim JW, Gardner LB, Dang CV. Oncogenic alterations of metabolism and the Warburg effect. *Drug Discovery Today* 2005; 2: 233-238.
54. Vander Heiden MG. Cancer Metabolism. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 9th edition. Lipincott Williams&Wilkins 2011: 91-100.
55. Behrens OK, Bromer WW. Biochemistry of the protein hormones. *Annu Rev Biochem* 1958. 27: 57–100.
56. Li ZY, Wang P, Miao CY. Adipokines in inflammation, insulin resistance and cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38(12): 888-896.
57. Muthu ML, Reinhardt DP. Fibrillin-1 and fibrillin-1-derived asprosin in adipose tissue function and metabolic disorders. *J Cell Commun Signal* 2020; 14: 159-173.
58. Lee T, Yun S, Jeong JH, Jung TW. Asprosin impairs insulin secretion in response to glucose and viability through TLR4/JNK-mediated inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2019; 486: 96–104.
59. Zhang L, Chen C, Zhou N, Fu Y, Cheng X. Circulating asprosin concentrations are increased in type 2 diabetes mellitus and independently associated with fasting glucose and triglyceride. *Clin Chim Acta* 2017; 17: 30430–30438.
60. Alan M, Gurlek B, Yilmaz A, Aksit M, Aslanipour B, Gulhan I, et al. Asprosin: A novel peptide hormone related to insulin resistance in women with poly cystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 220–223.
61. Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, Fujii H, Shimazaki T, Hamada H. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension *EMBO J* 2004; 23: 1998–2008.
62. Ushach I, Burkhardt AM, Martinez C, Hevezi PA, Gerber PA, Buhren BA, et al. Meteorin like is a cytokine associated with barrier tissues and alternatively activated macrophages. *Clin Immunol* 2015; 156: 119–127.
63. Rao RR, Long JZ, White JP, Svensson KJ, Lou J, Lokurkar I, et al. Meteorin like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell* 2014; 157: 1279–1291.

64. Roberts MD, Bayless DS, Company JM, Jenkins NT, Padilla J, Childs TE, et al. Elevated skeletal muscle irisin precursor FNDC5 mRNA in obese OLETF rats. *Metabolism* 2013; 63: 1052-1056.
65. İnci A, Aypak SÜ. İrisin ve Metabolik Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Endocrinology* 2016; 11: 15-21.
66. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism* 2013; 62: 1131–1136.
67. Colaïanni G, Mongelli T, Cuscito C, Pignataro P, Lippo L, Spiro G, et al. Irisin prevents and restores bone loss and muscle atrophy in hind-limb suspended mice. *Sci Rep* 2017; 7: 2811.
68. Kuloglu T, Celik O, Aydin S, Ozercan IH, Acet M, Aydin Y, et al. Irisin immunostaining characteristics of breast and ovarian cancer cells. *Cellular and Molecular Biology* 2016; 62: 40-44.
69. Gannon NP, Vaughan RA, Garcia-Smith R, Bisoffi M, Trujillo KA. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int J Cancer* 2015; 136: 197-202.
70. Aydin S, Kuloglu T, Ozercan MR, Albayrak S, Aydin S, Bakal U, et al. Irisin immunohistochemistry in gastrointestinal system cancers. *Biotech Histochem* 2016; 91: 242-250.
71. Kim DH, Guo Y, Zhang ZL, Procissi D, Nicolai J, Omary RA, Larson AC. Temperature-sensitive magnetic drug carriers for concurrent gemcitabine chemohyperthermia. *Adv Health Mater* 2014; 3: 714-724.
72. Moon HS, Mantzoros CS. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism* 2014; 63: 188-193.
73. Kocaman N, Artaş G. Can novel adipokines, asprosin and meteorinlike, be biomarkers for malignant mesothelioma? *Biotechnic & Histochemistry* 2020; 95: 3: 171-175.

74. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; 38: 330–336.
75. Jung TW, Kim HC, Kim HU, Park T, Park J, Kim U, et al. Asprosin attenuates insulin signaling pathway through PKC $\delta$ -activated ER stress and inflammation in skeletal muscle. *J Cell Physiol* 2019; 234: 20888–20899.
76. Hwang AB, Lee SJ. Regulation of life span by mitochondrial respiration: the HIF-1 and ROS connection. *Aging* 2011; 3: 304–310.
77. Wang Y, Qu H, Xiong X, Qiu Y, Liao Y, Chen Y, Zheng Y, Zheng H. Plasma asprosin concentrations are increased in individuals with glucose dysregulation and correlated with insulin resistance and first phase insulin secretion. *Mediat Inflamm* 2018; 20: 2015–2017.
78. Baserga R, Hongo A, Rubini M. IGF-1 receptor in cell growth, transformation and apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1332: 105–126.
79. Guo Q, Song Y, Zhang H, Wu X, Xia P, Dang C. Detection of hypermethylated fibrillin-1 in the stool samples of colorectal cancer patients. *Med Oncol* 2013; 30: 695.
80. Cierna Z, Mego M, Jurisica I, Machalekova K, Chovanec M, Miskovska V, et al. Fibrillin-1 (FBN-1) a new marker of germ cell neoplasia in situ *BMC Cancer* 2016; 16: 597.
81. Xu X, Zhang C, Xia Y, Yu J. Over expression of METRN predicts poor clinical prognosis in colorectal cancer. *Mol Genet Genomic Med* 2020; 8: 1102.
82. Kim J, Kundu M, Viollet B, Guan KL. AMPK and mTOR regulate autophagy through direct phosphorylation of Ulk1. *Nature Cell Biology* 2011; 13: 132–141.
83. Yan J, Dou X, Zhou J, Xiong Y, Mo L, Li, Lei Y. Tubeimoside-I sensitizes colorectal cancer cells to chemotherapy by inducing ROS-mediated impaired autophagolysosomes accumulation. *J Exp Clin Cancer Res* 2019; 38: 353.
84. Wang D, Fu L, Wei J, Xiong Y, DuBois RN. PPAR $\delta$  mediates the effect of dietary fat in promoting colorectal cancer metastasis. *Cancer Res* 2019; 79: 4480–4490.

85. Zhou D, Jin J, Liu Q, Shi J, Hou Y. PPAR $\delta$  agonist enhances colitis-associated colorectal cancer. *European Journal of Pharmacology* 2019; 842: 248–254.
86. El-Ashmawy HM, Selim FO, Hosny TAM, Almassry HN. Association of low serum meteorin like (metrnl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2019; 150: 57–63.



## 6. ÖZGEÇMİŞ

1988 yılında İstanbul’da doğdum. Edirne Süleyman Demirel Fen Lisesin’den 2006 yılımda mezun oldum, aynı yıl başladığım Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2013 yılında mezun oldum. Mezuniyetim sonrası Elazığ’ın birkaç ilçesinde pratisyen hekim olarak zorunlu hizmetimi tamamladım. 2015 yılı Aralık ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı’nda ihtisasa başladım ve halen devam etmekteyim.

