



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL NEOPLAZİ GELİŞİMİNDE ENDOSKOPIK BİLİYER SFİNKTEROTOMİ'NİN ROLÜ

Dr. Nuri MUSAYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

SAMSUN-2023



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL NEOPLAZİ GELİŞİMİNDE ENDOSKOPİK BİLİYER SFİNKTEROTOMİ'NİN ROLÜ

Dr. Nuri MUSAYEV
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Beytullah YILDIRIM

SAMSUN-2023

TEŞEKKÜR

Sevgili aileme, kıymetli hocalarıma ve çok değerli tüm çalışma arkadaşlarıma en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunar, hayatlarına her zaman güzellikler dilerim.

Dr. Nuri MUSAYEV



BEYAN

“*Kolorektal Neoplazi Gelişiminde Endoskopik Biliyer Sfinkterotomi ’nin rolü*” başlıklı tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, başka bir çalışmadan kopya edilmediğini, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Dr. Nuri MUSAYEV



ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser (KRK) dünya genelinde tanı sıklığı açısından üçüncü ve mortalite açısından ikinci sırada izlenen malign hastalıktır. Hastalığın etiyopatogenezinde çeşitli faktörlerin üzerinde durulsa da, vakaların büyük çoğunluğunun adenomatöz poliplerden kaynaklandığı bilinmektedir. Endoskopik biliyer sfinkterotomi (EBS), pankreatikobiliyer bozuklukların tedavisinde yaygın ve etkin olarak kullanılan bir tedavi yöntemidir. Literatürde kolesistektomi'nin KRK ve kolorektal adenom gelişimi için risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmada, kolesistektomiye benzer mekanizma ile EBS sonrası sürekli safra akışının KRK ve adenomlar için risk faktörü olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Aralık 2022 tarihleri arasında, EBS ve bir yıl ve üzeri zaman geçtikten sonra kolonoskopi yapılan 96 hasta ve kolesistektomi, ERCP hikayesi ve ASA kullanım öyküsü olmayan, benzer özelliklere (yaş aralığı, cinsiyet, ek komorbid hastalıklar) sahip 90 kişiyi içeren kontrol grubu olmak üzere toplam 186 katılımcı dahil edildi. Hastaların cinsiyeti, yaşı, vücut kitle indeksi, sigara ve alkol kullanımı, HT, DM, KAH, 1. derece akrabada KRK öyküsü, kolesistektomi hikayesi, ERCP yapılma endikasyonu, ERCP'de taş saptanıp saptanmama durumu, ERCP sonrası kolonoskopiye kadar geçen süre, kolonoskopi endikasyonu, saptanan neoplastik oluşumların histopatolojik alt tipi ve lokalizasyon verileri kaydedildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen hastaların kadın/erkek oranı 43/53, yaş ortalaması 69 ± 13 yıl'dı. Benzer şekilde kontrol grubundaki hastaların kadın/erkek oranı 47/43, yaş ortalaması 67 ± 12 yıl idi. Gruplar arasında cinsiyet, sigara, alkol, ASA kullanım öyküsü, HT, KAH ve EBS ile kolorektal neoplazi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu. Yaş ($p=0,047$), VKİ ($p<0,01$), 1. derece akrabada KRK öyküsü ($p=0,01$), kolesistektomi özgeçmişi ($p<0,01$) ve EBS sonrası geçen süre ($p=0,14$) ile kolorektal neoplazi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda yaş, yüksek VKİ, 1. dereceden akrabada KRK aile öyküsünün pozitif olması, kolesistektomi ve EBS sonrası geçen süre ile kolorektal neoplaziler arasında anlamlı ilişki saptandı. Ancak EBS ile kolorektal neoplaziler arasında

istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bu konuda daha fazla vaka içeren, uzun takip süreli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Objective: Colorectal Cancer (CRC) is the third malignancy worldwide in terms of diagnosis risks and second in terms of death. Although various factors are emphasized in the etiopathogenesis of the disease, it is known that the vast majority of cases arise from adenomatous polyps. Endoscopic biliary sphincterotomy (EBS) is a widely and effectively used treatment method in the treatment of pancreaticobiliary disorders. There are several studies in the literature supporting that cholecystectomy is a risk factor for the development of CRC and colorectal adenoma. In this study, it was aimed to examine whether continuous bile flow after EBS with a similar mechanism to cholecystectomy is a risk factor for CRC and adenomas.

Patients and Methods: The study included 96 patients who underwent colonoscopy between January 2007 and December 2022 in Ondokuz Mayıs University Medical Faculty Hospital Gastroenterology Department, after EBS one year or more time and had similar comprehensiveness without a history of cholecystectomy, ERCP, and ASA use. A total of 186 people were included in the control group, which included 90 people (age range), gender, additional comorbid diseases). Gender, age, body mass index, smoking and alcohol use of the patients, HT, DM, CAD, history of CRC in a first degree relative, history of cholecystectomy, indication for ERCP, whether stones were detected in ERCP, time until colonoscopy after ERCP, colonoscopy indication and the histopathological subtype and localization data of the detected neoplastic formations were recorded.

Results: The female/male ratio of the patients included in the study was 43/53, and the mean age was 69 ± 13 years. Similarly, the female-male ratio of the patients in the control group was 47/43, and the mean age was 67 ± 12 years. There was no statistically significant relationship between gender, smoking, alcohol, ASA use history, HT, CAD and EBS and colorectal neoplasia between the groups. Age ($p=0.047$), BMI ($p<0.01$), history of CRC in a first-degree relative ($p=0.01$), history of cholecystectomy ($p<0.01$), and time elapsed after EBS ($p=0.14$) and colorectal neoplasia was found to be statistically significant.

Conclusion: In our study, a significant relationship was found between age, high BMI, positive family history of CRC in a first-degree relative, and cholecystectomy and

colorectal neoplasia. However, no statistically significant relationship was found between EBS and colorectal neoplasms. There is a need for controlled studies with more cases and long-term follow-up on this subject.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
BEYAN.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR	x
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 İnsidans ve Mortalite Sıklığı	2
2.2.1 Aile Öyküsü ve Bireysel Tıbbi Özgeçmiş.....	3
2.2.1.1 Aile Öyküsü ve Genetik	3
2.2.1.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit)	4
2.2.1.3 Kolorektal Polipler	4
2.2.1.4 Diabetes Mellitus	4
2.2.1.5 Kolesistektomi	5
2.2.2 Yaşam Tarzı Özellikleri	5
2.2.2.1 Diyet.....	5
2.2.2.2 Obezite	6
2.2.2.3 Sigara	7
2.2.2.4 Alkol.....	7
2.3 Koruyucu Faktörler	7
2.3.1 Fiziksel aktivite	7
2.3.2 Diyet	7
2.3.2.1 Lif.....	8
2.3.2.2 Folik Asit.....	8
2.3.2.3 B6 Vitamini (Pridoksin)	8
2.3.2.4 Kalsiyum ve Süt Ürünleri.....	8
2.3.2.5 D Vitamini	9
2.3.2.6 Magnezyum	9
2.3.2.7 Sarımsak	9
2.3.2.8 Balık	9
2.3.2.9 Kahve Alımı	9

2.4 Kolorektal Karsinogenez	10
2.5 TANI.....	10
2.5.1 Klinik Prezantasyonu	10
2.5.2 Görüntüleme Yöntemleri	11
2.5.3 Tümör Belirteçleri	11
2.6 Evreleme	11
2.7 Tedavi	12
2.8 Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP).....	13
2.8.1 Tanımı ve Tarihçesi	13
2.8.2 Endikasyonlar [81].....	13
2.8.3 Kontrendikasyonlar [81].	13
2.8.4 Komplikasyonlar [82].	14
3. MATERYAL VE METOD	15
3.1.1 Klinik, Radyolojik ve Patolojik değerlendirme	15
3.2.İstatistiksel Değerlendirme	16
4.BULGULAR.....	17
5.TARTIŞMA.....	22
6.SONUÇ	28
7.KAYNAKLAR	29
8.EKLER.....	35
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	35
Ek 2. Orjinallik Raporu	36

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
APC	: Adenomatöz Poliipzis Coli
ASA	: Asetilsalisilik Asit
AJCC	: Amerikan Kanser Komitesi Evreleme Sistemi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat Antijeni 19-9
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
DNA	: Deoksiribo Nukleik Asit
EGFR	: Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü
İL	: İnterlökin
NAFLD	: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
OD	: Otozomal Dominant
OR	: Otozomal Resesif
RSS	: Rektosigmoidoskopi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNM	: Tümör, Lenf nodu ve Metastaz
TP 53	: Tümör Protein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. KRK'in insidans ve ölüm oranları verilmiştir [11].	2
Tablo 2. KRK ile ilişkili risk faktörleri	3
Tablo 3. TNM evreleme sınıflaması [76].	12
Tablo 4. Her iki gruba ait klinik veriler.	18
Tablo 5. Çalışma Grubuna Ait Klinik Veriler.	18



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.ERCP Yapılma Endikasyonları.....	19
Şekil 2.ERCP sırasında taş düşürülmesi durumu.....	19
Şekil 3.EBS Sonrası Kolorektal Neoplazi Gelişiminin Cinsiyete Göre Dağılımı.	19
Şekil 4.EBS Sonrası Kolorektal Neoplazi Gelişiminin Yıllara Göre Dağılımı.	20
Şekil 5.Çalışma Ve Kontrol Grubundaki Kolonoskopi Yapılma Endikasyonları.....	21
Şekil 6.Kolesistektomi İle Kolorektal Neoplazi Arasındaki İlişki.....	21



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanser (KRK) her iki cinsiyette dünya genelinde tanı sıklığı açısından üçüncü (%6,1) ve mortalite açısından ikinci (%9,2) sıradadır [1]. Bu rakamlar ekonomik gelişmişlik derecesine bağlı olarak ülkeden ülkeye farklılık göstermekte ve sıklığı sosyoekonomik durumun bir belirteci olarak kabul edilmektedir [2]. Morbidite ve mortalitedeki artış aynı zamanda yaşam tarzı, vücut kitle indeksi ve diyet özelliklerine de bağlıdır [3]. Fiziksel aktivitenin koruyucu etkisi olduğuna dair bir çok kanıt mevcuttur. Hastalığa yakalanma riskinin daha sık kırmızı ve işlenmiş et ile fazla miktarda alkol kullanımına bağlı olduğu belirtilmektedir [2]. Lifsiz gıda tüketimi ve kötü yaşam tarzı alışkanlıklarının yanı sıra genetik yatkınlık, kolorektal adenomlar ve kolesistektomi diğer önemli risk faktörleridir [4]. Literatürde kolesistektomi sonrası KRK gelişmesine ilişkin bir çok çalışma mevcuttur [5-7].

Endoskopik biliyer sfinkterotomi (EBS), Endoskopik Retrograd Kolanjiopankreatografi (ERCP) sırasında sfinkterotom yardımıyla yüksek frekanslı akım kullanılarak ortak safra kanalının biliyer sfinkter ve intraduodenal segmentinin kesilmesi işlemi olup, genellikle taş çıkarılması gibi biliyer müdahaleleri kolaylaştırmak için kullanılır [8].

Çalışmamızda endoskopik biliyer sfinkterotomi sonrası, karaciğerde üretilen safranin sürekli olarak duodenuma ve oradan kolona akışı ve bu kronik sürecin ilerleyen dönemlerde kolorektal polip ve KRK gelişimine etkisinin olup olmadığının incelenmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 İnsidans ve Mortalite Sıklığı

KRK erkeklerde akciğer ve prostat kanserlerinden sonra görülen en sık üçüncü, kadınlarda meme kanserinden sonra ikinci sırada olup, 2020 yılı verilerine göre yaklaşık iki milyona yakın yeni vaka tespit edildiği bildirilmiştir. KRK, her iki cinsiyette akciğer kanserinden sonra kanserden kaynaklanan ölümlerin en yaygın ikinci nedeni olup, aynı yıl içinde 950.000'e yakın hastanın ölümüne sebep olduğu tahmin edilmektedir [3]. GLOBOCAN 2020 verilerine göre KRK insidansında dünya genelinde geniş bir coğrafi farklılık mevcuttur. En yüksek insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa ve Kuzey Amerika'dan, en düşük oranlar ise Afrika ve Asya'dan bildirilmiştir [9]. Bu coğrafik farklılıklar genetik, diyet ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklar, düşük sosyoekonomik durum ve bu ülkelerde sağlık hizmetlerine ulaşımındaki zorluklardan kaynaklanan daha düşük KRK tarama oranları ile ilişkilendirilebilir [10].

Tablo 1.KRK'in insidans ve ölüm oranları verilmiştir [11].

	İnsidans	Mortalite
Avrupa	30,4	12,3
Avustralya ve Yeni Zelanda	29,8	9,3
Kuzey Amerika	26,2	8,2
Asya	17,6	8,6
Latin Amerika ve Karayipler	16,6	8,2
Afrika	8,4	5,6
Dünya	19,5	9,0

Dünya genelindeki dağılım oranlarına bakıldığında gelişmiş ülkeler KRK açısından daha yüksek risk taşımaktadır. Obezite, sedanter yaşam tarzı, fazla miktarda kırmızı et tüketimi, alkol ve tütün kullanımı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir [11].

2.2 Etiyoloji

Tablo 2.KRK ile ilişkili risk faktörleri

Aile öyküsü ve bireysel tıbbi özgeçmiş	Yaşam tarzı özellikleri	Diğer
-Aile öyküsü ve genetik	-Diyetik patern, fazla kilo ve obezite	-Bağırsak mikrobiyotası
-İnflamatuvar bağırsak hastalığı	-Yüksek miktarda kırmızı ve işlenmiş et tüketimi	-Yaş (65 yaş üzeri)
-Kolon polipleri	-Lif, meyve ve sebzelerden fakir beslenme	-Cinsiyet (Kadın) ve Irk (Afro-Amerikan)
-Diabetes Mellitus	-Ca, vit D ve süt ürünlerinden fakir diyet	-Sosyoekonomik faktörler
-Kolesistektomi	-Fiziksel inaktivite	-Abdominopelvik radyasyon
	-Sigara	-Akromegali
	-Alkol	-Kistik Fibrozis
		-Renal nakil

2.2.1 Aile Öyküsü ve Bireysel Tıbbi Özgeçmiş

2.2.1.1 Aile Öyküsü ve Genetik

Ailede KRK öyküsünün mevcudiyeti KRK gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır [12]. Bu durum kalıtsal genetik yatkınlıkla ilişkilendirilmekte ve risk faktörlerinin mevcudiyetiyle daha da artmaktadır [13]. KRK vakalarının yaklaşık % 2-8'ini kalıtsal sendromlar oluşturmaktadır. KRK'e zemin yaratan en yaygın iki kalıtsal sendrom olarak; Lynch sendromu olarak da bilinen kalıtsal non-polipozis kolorektal kanser (HNPCC) ve ailesel adenomatöz polipozis koli (FAP) sendromlarını göstere biliriz [14].

HNPCC, hücrelerde onarımdan sorumlu olan genlerdeki bir takım mutasyonların sebep olduğu otozomal dominant (OD) kalıtmımlı bir hastalıktır. Günümüzde bilinen bir çok gen mutasyonunun yanı sıra; Çoğu HNPCC vakası patogenezinde MutL homolog 1 (MLH1) ve MutS homolog 2 (MSH2) genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. MLH1 ve MSH2 genlerindeki mutasyonların zemininden ortaya çıkan HNPCC'li hastalarda KRK gelişme riski 50 yaşına kadar KRK % 20 ve 85 yaşına kadar % 85'dir [15].

Bir diğer kalıtsal sendrom olan FAP; OD geçişli genetik bir hastalıktır. Hastalığın patogenezinde sorumlu olan APC geni; DNA replikasyonu ve hücre bölünmesinin düzenlenmesinde önemli role sahip tümör baskılayıcı gen olarak tanımlanmaktadır [15].

FAP'lı bireylerde yüzlerce, hatta binlerce kolon polipi gelişmekte ve bunların büyük kısmı premalign özellik taşımaktadırlar [15-17].

KRK gelişme riskinin aynı zamanda Peutz-Jeghers sendromu, Juvenil polipozis sendromu, PTEN sendromu ve MUTHY ilişkili polipozis sendromu (MAP) ile ilişkisi bilinmektedir [15].

2.2.1.2 İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı (Crohn Hastalığı, Ülseratif Kolit)

İnflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), etiyolojik risk faktörleri sıralamasında üçüncü en yüksek riskli durum olarak bildirilmektedir [18]. İBH kronik seyirli bir hastalıktır. Kronik ve kontrolsüz inflamasyon sürecinin KRK gelişimine zemin yarattığı ileri sürülmektedir [19]. İBH gelişiminde bir çok genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu gösterilmiştir. Temel görüş, kronik inflamasyonun tümör büyümesini ve ilerlemesini provoke ettiği yönündedir [18]. KRK gelişimi açısından sağlıklı bireylerle kıyaslamada İBH'lı bireyler yaklaşık 2-6 kat daha yüksek riske sahiptirler. KRK gelişme riski İBH'nın süresi, şiddeti ve hastalığın anatomik yaygınlığı ile ilişkilidir [12, 19].

2.2.1.3 Kolorektal Polipler

Kolon polipleri; kolonun mukoza tabakasından lümene doğru çıkıntı yapan anormal büyüme olarak tanımlanır. Histolojik olarak iki ana kategoriye ayrılırlar: neoplastik olmayanlar (hamartomatöz, hiperplastik ve inflamatuvar polipler) ve neoplastik olanlar (adenomatöz). Adenomatöz polipler çok yüksek oranda malign olma potansiyeline sahip oldukları için önemlidirler. KRK'lerin yaklaşık %95'i adenomatöz poliplerden gelişir [20]. Adenomatöz poliplerin invaziv adenokarsinoma dönüşmesi yaklaşık 10-20 yılı bulmakta ve malign transformasyon riski polipin boyutu (1-2 cm'den büyük olanlar), displazi derecesi ve bireylerin yaşı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. 50 yaş ve üzerindeki insanların yaklaşık %40'ında bir veya daha fazla adenomatöz polip gelişme olasılığı mevcuttur. Günümüzde bu poliplerin saptandığı anda çıkarılması en öncelikli tedavi yaklaşımıdır [12, 20].

2.2.1.4 Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus insulin sekresyonundaki ve/veya etkisindeki yetersizlikten kaynaklanan kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır.

Epidemiyolojik çalışmalara dayalı bir çok veri, diyabetin KRK de dahil olmak üzere çeşitli gastrointestinal kanserler için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir [21, 22]. Bir çok çalışma tip 2 diyabeti olan bireylerin diyabetik olmayanlar ile kıyaslandığında 2-3 kat daha fazla KRK gelişme riskinin mevcut olduğunu göstermektedir [23, 24].

Diyabetin KRK gelişimindeki rolünün, insulin konsantrasyonundaki artış ve kronik inflamatuvar bir süreçle ilişkili olduğu varsayılmaktadır. Hiperinsulinemi direkt olarak kolonik hücre proliferasyonunu uyararak veya indirekt olarak İnsülin-Like Growth Factor-1 (İGF-1) artışı aracılığıyla KRK gelişimine katkıda bulunabilir [21, 25].

2.2.1.5 Kolesistektomi

Kolesistektomi, safra kesesinin cerrahi olarak çıkarılması ameliyatıdır. Kolesistektomi ile KRK insidansı arasındaki ilişkinin mekanizması hala net olarak gösterilememiştir [26]. Fizyolojik olarak safra asitleri gıda alımına yanıt olarak periyodik bir şekilde salgılır. Safra kesesi yokluğunda bağırsağa sürekli bir safra akışı olup, bu durum artmış safra asitlerinin sekonder safra asitlerine dönüşümüne ve bakteriyel transformasyona neden olmaktadır. Sekonder safra asitleri reaktif oksijen ve nitrojen türevleri üretme potansiyeline sahiptir. Böylece kolonik mukoza hücrelerinde DNA hasarı ve apoptozun indüklendiği ve kolon kanseri gelişme riskinin arttığı düşünülmektedir [27, 28]. Kolesistektomi ve özellikle sağ taraf yerleşimli kolon kanserleri arasındaki ilişki olduğu bildirilmiştir [26]. 45 yıl önce kolesistektomi operasyonu geçiren 280.000 hastanın katıldığı çalışmanın 2011 yılında açıklanan sonuçlarına göre sağ taraf yerleşimli kolon kanseri riskinin artmış olduğu saptanmıştır (standart insidans oranı 1,16) [26].

2.2.2 Yaşam Tarzı Özellikleri

2.2.2.1 Diyet

Kırmızı ve işlenmiş et ağırlıklı beslenme

Çalışmalar, düzenli olarak fazla miktarda kırmızı ve işlenmiş et tüketiminin, KRK gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğunu belirtmektedir [14, 29]. Ancak kırmızı et tüketimi ile KRK gelişimi arasındaki mekanizma net olarak gösterilememiştir. Kanser oluşumunu etkilediği varsayılan çeşitli faktörler özellikle kızartılmış et ve

işlenmiş et ürünlerinde fazla miktarda bulunan heterosiklik aminler (HAC'ler), polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH'lar) ve N-nitroso bileşikleridir (NOC'lar) [30, 31].

Lif, meyve ve sebzelerden fakir diyet

Günlük liften zengin diyetin KRK gelişme riskini önemli oranda azaltabileceği savunulmaktadır. Fakat çalışmalarda liften zengin beslenmenin KRK'ya karşı net koruyucu etki sağladığı ve korumadaki etkinin mekanizması kesin olarak gösterilememiştir. Liften zengin beslenmenin KRK'ya karşı korunmada kabul gören etki mekanizmaları; sindirimi kolaylaştırarak dışkının bağırsaklardan transit süresinin kısaltılması, dışkı içeriğindeki potansiyel karsinojenlerin bağırsak mukozasına maruziyet süresinin kısılması ve karsinogenezde etken olabilecek sekonder safra asitleri ve sterollerini bağlayan metabolitleri içermesidir. Günümüz diyet kılavuzları yetişkin her bir birey için günlük yaklaşık 30 gr lif tüketilmesini önermektedir [32].

Kalsiyum, D vitamini ve süt ürünlerinden fakir diyet

Dünya Kanseri Araştırma Fonu / Amerikan Kanseri Araştırma Enstitüsü (DKAF/AKAE) verilerine göre, süt ürünlerinin (özellikle süt) yüksek tüketimi KRK gelişme riskini anlamlı ölçüde azaltmaktadır. Süt ürünlerinin içeriğindeki kalsiyum; sekonder safra ve yağ asitlerini bağlayarak potansiyel karsinojenlerin bağırsak mukozasını tahrip etmesini önemli ölçüde sınırlamaktadır [33]. Ayrıca, kalsiyumun proliferasyonu inhibe ettiği ve tümör hücrelerinin apoptozunu arttırdığı bulunmuştur [34]. D vitamininin karsinogenezdeki koruyucu etkisinin serum kalsiyumunu artırmasına bağlı olabileceği varsayılmaktadır. Birçok çalışmanın sonucu, D vitamininin bağırsak epitel hücrelerinin büyümesinin, çoğalmasının, farklılaşmasının ve apoptozunun düzenlenmesinde rol oynayan farklı genlerin ekspresyonunu değiştirdiğini göstermektedir [35]. Ek olarak D vitamini anti-enflamatuvar etki gösterir, bağışıklık fonksiyonunu iyileştirir ve anjiyogenezi inhibe eder [33].

2.2.2.2 Obezite

Obezite KRK etiolojisinde kabul gören önemli bir risk faktörüdür. Vücut Kitle İndeksi (VKİ) normal aralıkta olan (18,5-24,9 kg/m²) insanlarla mukayese edildiğinde obez erkekler % 50 ve obez kadınlar % 20 oranında daha fazla KRK gelişme riskine sahiptirler. Her 5 kg kilo artışı için KRK gelişme riskinin % 3 oranında arttığı tahmin

edilmektedir [14]. Mekanizma tam olarak bilinmese de, genel kabul edilen görüş; obez kişilerdeki yağ dokusunun, epitel hücreleri üzerinde mitojenik etkiler gösterdiği, hücrelerin apoptozunu inhibe ettiği, immün sistemi baskıladığı, IGF-1 aktivitesini azalttığı ve karsinogenezde etkili olan çok fazla proinflatuvar faktörü (örneğin; leptin, resistin, TNF-alfa, IL-1, IL-6 ve IL-7) serbest bıraktığı, böylece kanser gelişimi ve ilerlemesini artırdığıdır [36].

2.2.2.3 Sigara

Tütün dumanı ve içerdiği çeşitli kanserojenler KRK dahil olmak üzere çok sayıda kanser türünün ortaya çıkması için önemli bir risk faktörüdür. Bir çok çalışma sigara içen kişilerin içmeyenlere nazaran KRK açısından 2-3 kat daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir [25, 37, 38].

2.2.2.4 Alkol

Birçok çalışmada günlük düzenli alkol tüketiminin KRK gelişim riskini artırdığı gösterilmiştir. Özellikle 45 gr/gün'den fazla miktarda tüketim olduğu zaman risk daha belirgin olarak artmaktadır [39].

2.3 Koruyucu Faktörler

2.3.1 Fiziksel aktivite

Önemli gözlemsel veriler ve birkaç sistematik derleme, düzenli fiziksel aktivitenin KRK'dan korunma ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır. Fakat fiziksel aktivitenin belirgin koruyucu etkisinin altında yatan mekanizma bilinmemektedir [40].

2.3.2 Diyet

Birçok epidemiyolojik çalışma, meyve ve sebzelerden zengin diyetin KRK'dan korunmada etkisi olduğunu göstermiştir. Fakat bu sonuçlarla uyumsuz veriler de yayımlanmıştır. On dört kohort çalışmasının bir araya getirilmiş analizi, günde 800 gr'dan fazla meyve ve sebze yemenin, 200 gr'dan daha azına kıyasla, distal kanser riskini azalttığı, ancak proksimal kolon kanseri riskini azaltmadığı sonucuna varmıştır. Meyve ve sebze tüketiminin KRK gelişme riskini azaltma mekanizması olarak net gösterilememiş olmasına rağmen, günlük minimum 200 gr meyve ve sebze tüketilmesi önerilmektedir. Vejetaryen olmayanlarla karşılaştırıldığında, vejetaryen beslenmenin KRK riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir [41-44].

2.3.2.1 Lif

Bir dizi laboratuvar, beslenme ve epidemiyolojik bazlı çalışma, KRK'nin patogeneğinde diyet lifi için koruyucu bir rol tanımlamıştır. Bununla birlikte, diyet lifinin kolorektal adenomların veya kolorektal kanserlerin gelişimine karşı ne derecede koruyucu olduğu net olarak gösterilememiştir. Beş büyük epidemiyolojik çalışmada daha yüksek lif alımı ile kolorektal adenom ve KRK riskinin azaldığı bildirilmiştir [45].

Dünya Kanser Araştırma Fonu tarafından finanse edilen bir meta-analiz, diyet lifi tüketimindeki her 10 gr/gün artış için, KRK riskinde %10 oranında bir azalma olduğunu göstermiştir. Lif içeriği bakımından gıda grupları arasında farklılıklar vardır. Özellikle tahıllardan elde edilen lifin, daha düşük distal kolon kanseri gelişim oranı ile ilişkili olduğu, fakat genel olarak KRK gelişme riskinin azalmasında koruyucu faktör olmadığı gösterilmiştir [46-50].

2.3.2.2 Folik Asit

Mekanizması net bilinmemesine karşın, bir dizi hayvan ve insan çalışmalarında folik asitin kolon da dahil pek çok dokunun kanserini önlemede etkili olabileceği gösterilmiştir. Folik asitin koruyucu etkisinin vitamin takviyesine kıyasla, diyetle alımıyla daha fazla ortaya çıktığı gösterilmiştir [51].

2.3.2.3 B6 Vitamini (Pridoksin)

Kaynaklar pridoksin alımıyla KRK riskinde azalma olduğunu bildirmektedir [52].

2.3.2.4 Kalsiyum ve Süt Ürünleri

Bir başka olası koruyucu faktör, diyetle veya takviye olarak kalsiyum alımının artırılmasıdır. En az üç kontrollü çalışma, kolorektal adenomların nüks etmesini önlemede kalsiyum takviyesinin etkinliğini değerlendirmiştir. Bu verilerin bir meta-analizi (toplam 1485 birey dahil edilmiş), kalsiyuma randomize edilen hastalarda nüks riskinin anlamlı derecede düşük olduğu sonucuna varmıştır (RR 0.80 %95 CI 0.68-0.93) [53, 54].

2.3.2.5 D Vitamini

Gözlemsel çalışmalar düşük D vitamini düzeyi ile KRK dahil olmak üzere birçok kanser riski arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan bir analiz, kolon kanserini, düşük D vitamini düzeyi ile ilişkili en büyük riske sahip kanser türü olarak tanımlamıştır [55, 56].

2.3.2.6 Magnezyum

İsveç'te yapılmış popülasyona dayalı bir çalışmada magnezyum alımı ile kadınlarda KRK riski arasında ters bir ilişki bulunmuştur [57].

2.3.2.7 Sarımsak

Sarımsak tüketimi, KRK'li hastaların bazı gözlemsel çalışmalarında kolorektal adenom riskinin azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Sarımsak, Dünya Kanser Araştırma Fonu / Amerikan Kanser Araştırmaları Enstitüsü tarafından olası bir koruyucu faktör olarak bildirilmiştir [58].

2.3.2.8 Balık

Balık tüketimi; Omega 3 yağ asitlerinin tüketimi, bazı gözlemsel çalışmalarda kolorektal neoplazi insidansının azalmasıyla ilişkilendirilmiştir. Yirmiiki prospektif kohort ve 19 vaka kontrol çalışmasının meta-analizi, düşük balık tüketimine kıyasla yüksek balık tüketimi olan bireyler arasında genel olarak daha düşük KRK insidansı bulmuştur ([59].

2.3.2.9 Kahve Alımı

12 vaka kontrol çalışmasının meta-analizinde yüksek kahve tüketimi oranları ile azalmış KRK riski arasındaki bağlantı olduğu bildirilmiştir [60].

2.3.2.10 Aspirin ve NSAİD'ler

Önemli bir dizi gözlemsel çalışmaların sonuçları, Aspirin ve diğer steroid olmayan anti-enflamatuvar (NSAİD'ler) ilaçların kolorektal adenom ve KRK gelişimine karşı koruma sağladığını göstermiştir. Aspirin ve diğer NSAİD'lerin düzenli kullanımı, ortalama risk altındaki bireylerde kolorektal adenomlar ve KRK riskinde yüzde 20 ila 40'lık bir azalma sağlayabileceği bildirilmiştir [61, 62].

2.4 Kolorektal Karsinogenez

Adenom-Karsinom Sekansı: Kolorektal epitelin zamanla kademeli olarak adenomatöz lezyonlara ve sonuçta adenokarsinoma dönüşümü olarak tanımlanmaktadır. Neoplastik adenomların bir çoğu kansere yol açmayacak olsa da, kolorektal karsinomların çoğunun adenomatöz poliplerden geliştiği bilinmektedir [63]. Adenom-karsinom sekansı ve bu süreçteki genetik değişiklikler ilk kez 1990 yılında Fearon ve Vogelstein tarafından bir model olarak tanımlanmıştır [64].

Adenomdan kansere ilerleme yaklaşık 20 yıl kadar sürebilir ve sürecin temelinde genellikle tek bir yol etkili olmaz [65]. Bu geçiş CIN, MSI ve CIMP ile karakterize edilen çok yönlü bir süreç olarak ilerler. Tüm bu yolakların etkileri aynı anda aktive olabilir ve sonuçta ortaya çıkan maligniteden sorumlu olan esas sebep adenomdaki genetik istikrarsızlıktır [66]. Fakat tüm bilinen bu etkenler ve yollara rağmen, adenomlardan hangisinin kansere dönüşeceği bilinmemektedir [67].

Adenom-karsinom sekansı sürecinden başlıca APC, KRAS ve TP53 genlerindeki mutasyonlar sorumlu tutulmaktadır. Son güncel çalışmalar adenomdan karsinoma ilerleme sürecinde APC, KRAS ve TP53 genlerindeki mutasyonların dağılım sıklığında anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir. Bazen APC, KRAS ve TP53 ko-mutasyonları aynı anda izlenebilmektedir. BRAF, EGFR, NRAS, PIK3A, POLE, POLD1, SMAD4, PTEN genlerindeki mutasyonlar adenom-karsinom sürecindeki diğer sorumlu tutulan etkenlerdir [64].

2.5 TANI

KRK tanısı, alt gastrointestinal sistem endoskopisi veya cerrahi ameliyat örneğinden alınan biyopsinin histopatolojik incelenmesiyle konur. Histopatolojik olarak KRK'lerin büyük çoğunluğu adenokarsinomlardır [68].

2.5.1 Klinik Prezantasyonu

KRK gelişmiş hastalar tanı alma açısından üç ana kategoride değerlendirilmektedir;

- Şüpheli dođuran semptomatik bireyler
- Tarama sırasında tespit edilen asemptomatik bireyler

- Kitle etkisine bağılı GİS’de tıkanıklık, perforasyon ve gastrointestinal kanamaları olan bireyler [69, 70] .

KRK ile ilişkili semptomlar / belirtiler arasında hematokezya veya melena, karın ağrısı, sebebi açıklanamayan demir eksikliği anemisi ve bağırsak alışkanlıklarında değişiklik yer alır. Daha az görülen başvuru semptomları karın şişkinliği, mide bulantısı ve kusmayı içerir [71].

2.5.2 Görüntüleme Yöntemleri

Kolonoskopi: Kalın bağırsaktaki lezyonları lokalize edip biyopsi alabilme ve poliplerin alınması olanaklarından dolayı, en yaygın ve genellikle ilk başvurulanan yöntemdir [72, 73].

Fleksibl RSS: Son 50 yılda hem ABD’de hem de uluslararası kabul gören fikir birliği, sağ taraflı veya proksimal kolon kanserlerinde kademeli yaklaşım yolu izlenmesidir. Bu nedenle ve özellikle primer olarak rektum lokalizasyonlu tümörlerde RSS yaygın olarak başvurulanan ilk yöntemdir [74].

BT Kolonografi: Sanal kolonoskopi olarak da adlandırılır. Konvansiyonel kolonoskopiyi reddeden, ek ciddi komorobid durumları olan, kanama diyatezi nedeniyle konvansiyonel kolonoskopi yapılamayan ve kolonoskopisi efektif olarak yapılamamış hastalarda kullanılan görüntüleme yöntemidir [75].

2.5.3 Tümör Belirteçleri

Çeşitli serum tümör belirteçleri, özellikle CEA ve CA 19-9 KRK ile ilişkilendirilmiştir. Fakat bu ve diğer tümör belirteçleri benign durumlarda da artabilmektedir. Özellikle CEA’nın sigara içen bireylerde yüksek saptanabilmesi nedeniyle, KRK için ne tarama ne de tanı testi olarak kullanılmamalıdır. Ancak CEA düzeylerinin KRK tanısı alan hastaların prognozunda ve takibinde değeri vardır. [73, 74].

2.6 Evreleme

Kolorektal kanser evrelemesi için günümüzde kabul görmüş ve en yaygın olarak kullanılanı AJCC’nin TNM evreleme kılavuzudur. TNM sınıflamasında T- bağırsak duvarına invazyon derecesini, N- lenf nodu tutulumu, M- metastaz durumunu göstermektedir [74].

Tablo 3.TNM evreleme sınıflaması [76].

TÜMÖR EVRESİ (T)
T0 Saptanan tümör yok Tis Karsinoma in situ T1 Submukozal invazyon T2 Muskularis mukozaya invazyon T3 Subserozal yayılım veya nonperitoneal perikolik veya perirektal tutulum T4a Diğer yapılara veya organlara invazyon T4b Visseral peritonun perforasyonu
NODAL EVRESİ (N)
N0 Bölgesel lenf nodlarında metastaz yok N1a 1 bölgede lenf nodu tutulumu mevcut N1b 2-3 adet bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut N1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya nonperitoneal mezenterde, perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitleri N2a 4-6 adet lenf nodu tutulumu N2b 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu mevcut
UZAK METASTAZ (M)
M0 Uzak organ tutulumu yok M1a Bir bölgeye veya organa sınırlı metastaz (örneğin; akciğer, over gibi) M1b Birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz

EVRE-1	T1N0M0	T2N0M0	
EVRE-2A	T3N0M0		
EVRE-2B	T4AN0M0		
EVRE-2C	T4BN0M0		
EVRE-3A	T1-T2,N1-N2a,M0		
EVRE-3B	T3-T4a, N1M0	T2-T3,N2a,M0	T1-T2,N2b,M0
EVRE-3C		T3-t4a,N2b,M0	T4b,N1-N2,M0
EVRE-4			

2.7 Tedavi

KRK'lerin %80'i kolon duvarına ve/veya bölgesel lenf nodlarına lokalize saptanmaktadır. Lokalize kolon kanseri için tek küratif tedavi yöntemi cerrahidir [77].

KRK'lerin çoğu poliplerden (adenomlardan) gelişir. Ciddi displazi veya karsinoma insitu olanlar, rezeksiyon sınırlarında kanser olmadığı sürece polipektomi ile etkili bir şekilde tedavi edilebilir [77]. Endoskopik rezeksiyon polipten kaynaklanan erken evre

kolon kanseri olan seçilmiş hastalarda radikal cerrahiye nazaran daha ılımlı bir tedavi yaklaşımıdır. Fakat, kötü diferansiye histoloji, lenfovasküler veya perinöral invazyon, rezeksiyon sınırlarında kanser varlığı ve submukozal invazyon derinliği 1 mm ve üzerinde olanlarda radikal cerrahi tedavi seçeneği değerlendirilmelidir [77, 78].

Kemoradyoterapi ve immunoterapi ileri evre kolorektal kanser tanılı hastalarda diğer medikal tedavi seçenekleridir [79].

2.8 Endoskopik Retrograd Kolanjiyopankreatografi (ERCP)

2.8.1 Tanımı ve Tarihçesi

Günümüzde terapötik amaçlı yapılan ERCP hastalarının tamamına yakınına uygulanan sfinkterotomi işlemi sfinkterotom yardımıyla yüksek frekanslı akım kullanılarak ortak safra kanalının biliyer sfinkter ve intraduodenal segmentinin kesilmesi işlemidir [8].

ERCP bir tanı aracı olarak ilk kez 1968 yılında geliştirilmiş olup, 1974 yılından itibaren terapötik yöntem olarak günümüze ulaşmıştır ve pankreatikobiliyer bozuklukların tedavisinde etkin bir rolü vardır [80].

2.8.2 Endikasyonlar [81].

- Koledokolitiazis
- Akut kolanjit
- Malign biliyer obstrüksiyonların drenajı (örn, pankreas kanseri, kolanjiyokarsinom)
- Ameliyat sonrası gelişen biliyer komplikasyonların yönetimi (örn, biliyer darlık, safra kaçağı)
- Akut veya kronik pankreatit ile ilgili komplikasyonların yönetimi (örn, pankreas kanalı darlığı, pankreas taşları)
- Primer sklerozan kolanjit ile ilişkili ekstrahepatik biliyer darlıklar
- Tip 3 dışında Oddi sfinkter disfonksiyonu

2.8.3 Kontrendikasyonlar [81].

- Anesteziyi tolere edemeyecek hastalar
- Kontrol altında olmayan kanama diyatezi olan hastalar

-Gastrointestinal (lüminal) obstrüksiyonu olan hastalar

-Tip 3 Oddi sfinkter disfonksiyonu olan hastalar

2.8.4 Komplikasyonlar [82].

-Pankreatit

-Kanama

-Enfeksiyon

-Perforasyon



3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamızda, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Aralık 2022 tarihleri arasında, endoskopik biliyer sfinkterotomi ve bir yıl ve üzeri zaman geçtikten sonra kolonoskopi yapılan 96 hasta dahil edildi. Dahil edilen hastalar seçilirken 114 hasta dosyası tarandı. Çalışmamıza dahil edilen 96 hasta, kolesistektomi, ERCP hikayesi ve ASA kullanım öyküsü olmayan, benzer özelliklere (yaş aralığı, cinsiyet, ek komorbid hastalıklar açısından) sahip 90 kişiyi içeren kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Hastaların dosya bilgileri retrospektif olarak incelendi. Hastalar seçilirken aşağıdaki kriterler dikkate alındı.

1. 18 yaşından büyük olan
2. Yeterli anamnez bilgileri olan, ERCP ve kolonoskopi bilgilerine erişilebilen, takiplerine merkezimizde devam eden hastalar dahil edildi.
3. Kontrol grubu ardışık olarak başvurmuş tarama kolonoskopisi yapılan kişilerden oluşturuldu.

3.1.1 Klinik, Radyolojik ve Patolojik değerlendirme

Doksanaltı hastanın bilgileri, retrospektif olarak elektronik hastane yönetim bilgi sistemi ve hasta arşiv dosyaları incelenerek aşağıda sıralanan bilgiler kayıt edilerek alındı.

1. Hastanın yaşı, cinsiyeti, vücut kitle indeksi
2. Ek komorbid hastalıklar (Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Koroner Arter Hastalığı)
3. Kullandığı ilaçlar, düzenli ASA kullanım öyküsü
4. Düzenli sigara ve alkol kullanım öyküsü
5. Kolesistektomi hikayesi
6. ERCP yapılma endikasyonu ve taş çıkarılıp çıkarılmaması durumu
7. Kolonoskopi endikasyonu, polip saptandıysa sayısı, boyutu, histolojik tanısı
8. 1. derece akrabada KRK hikayesi

3.2.İstatistiksel Değerlendirme

Tanımlayıcı bulgular kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde, sürekli değişkenlerde ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuştur. Çözümleyici analizlerde kategorik değişkenler arasındaki ilişki Pearson ki-kare ve Fisher'ın kesin ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri, histogram grafikleri ve merkezi limit teoremi göz önünde bulundurularak değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olarak değerlendirilen sürekli değişkenler için gruplar arası ortalamaların karşılaştırılmasında Student-t testi; normal dağılıma uygun olarak değerlendirilmeyen sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki sürekli değişkenin ilişkisinin değerlendirilmesinde normal dağılıma uyan değişkenler için Pearson korelasyon testi; uymayan değişkenler için Spearman korelasyon testi uygulanmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak belirlenmiştir. Verilerin girişi ve istatistiksel analizi IBM SPSS 24,0 paket programı ile yapılmıştır.

4.BULGULAR

Çalışmaya EBS yapılmış ve üzerinden en az bir yıl geçtikten sonra kolonoskopi yapılmış olan 96 hasta ile benzer özelliklere sahip, fakat endoskopik biliyer sfinkterotomi, kolesistektomi ve ASA kullanım öyküsü olmayan, tarama kolonoskopisi yapılan 90 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 186 katılımcı alındı. Çalışma grubunda 53 erkek (%55) ve 43 kadın (%45) vardı. Kontrol grubunda 43 erkek (%48) ve 47 kadın (%52) bulunuyordu. Hastaların yaş ortalaması çalışma grubunda 69 ± 13 yıl, kontrol grubunda 67 ± 12 yıl olarak saptandı. İki grubun demografik ve klinik verileri karşılaştırıldığında, vücut kitle indeksi çalışma grubunda $29,7 \pm 3,1$ iken, kontrol grubunda $30,4 \pm 3,1$ olarak saptandı. On paket/yıl ve üzeri sigara kullanım öyküsü çalışma grubunda 44 (%45), kontrol grubunda 36 (%40) kişide görüldü. Düzenli alkol kullanımı öyküsü çalışma grubunda 21 (%21,9), kontrol grubunda 6 (%6,7) kişide görüldü. 1. derece akrabada KRK kanser öyküsü çalışma grubunda 29 (%30,2), kontrol grubunda 26 (%28,9) kişide saptandı. Çalışma grubundaki 52 (%54) hastada kolesistektomi, 46 (%48) hastada düzenli ASA kullanım öyküsü vardı. Çalışma grubunda 32 (%33,3) hastada, kontrol grubunda 28 (%31,1) kişide DM vardı. Çalışma grubunda 32 (%33,3), kontrol grubunda 41 (%45,5) kişide HT vardı. Çalışma grubunda 32 (%33,3), kontrol grubunda 41 (%45,5) kişinin kliniğine KAH eşlik ediyordu. Kolorektal neoplazi saptanmayan hasta sayısı 113 ve ortalama yaşı 68, neoplazi saptanan hasta sayısı 73 ve ortalama yaş 72 idi. Kolorektal neoplazi saptanan kadın sayısı 31, erkek sayısı 42 idi. Neoplastik oluşumların histolojik olarak alt tiplerine bakıldığında, 5 hastada kolon adenokanser, 37 hastada hiperplastik polip (HPP), 17 hastada tübüler adenom, 8 hastada tübülovillöz adenom, 5 hastada villöz adenom, 2 hastada yüksek dereceli displazi izlendi. Lokalizasyon dağılımına bakıldığında, 24 sol kolon, 13 sağ kolon, 12 rektum, 7 transvers kolon ve 17 hastada multifokal yerleşimli neoplastik oluşumlar izlendi. ERCP yapılan toplam 96 hastanın 32'sinde kolorektal neoplazi saptandı. Kolorektal neoplazi saptanan 32 hastanın 20'si erkek, 12'si kadındı. EBS işleminden geçen süre 1-5 yıl arasında olan 60 hastadan 14'ünde, 6-10 yıl arasında olan 28 hastadan 14'ünde ve 11 yıl ve üzeri süre geçtikten sonra kolonoskopi yapılan 18 hastadan 4'ünde kolorektal neoplazi saptandı.

Cinsiyet (p=0,294), sigara (p=0,430), alkol (p=0,640), ASA (p=0,219) kullanım öyküsü, DM (p=0,647), HT (p=0,211), KAH (p=0,881) ve EBS (p=0,088) ile kolorektal neoplazi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktu. Yaş (p=0,047), VKİ (p<0,01), 1.derece akrabada KKK öyküsü (p=0,01), kolesistektomi özgeçmiş (p<0,01) ve EBS işleminden geçen süre (p=0,14) ile kolorektal neoplazi arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki görüldü.

Tablo 4. Her iki gruba ait demografik veriler.

	Çalışma	Kontrol	p değeri
Yaş (yıl)	69±13	67±12	0,638
Cinsiyet (E/K)	53/43	43/47	0,294
VKİ (kg/m ²)	29,7±3,1	30,4±3,1	0,01
VKİ=Vücut Kitle İndeksi			

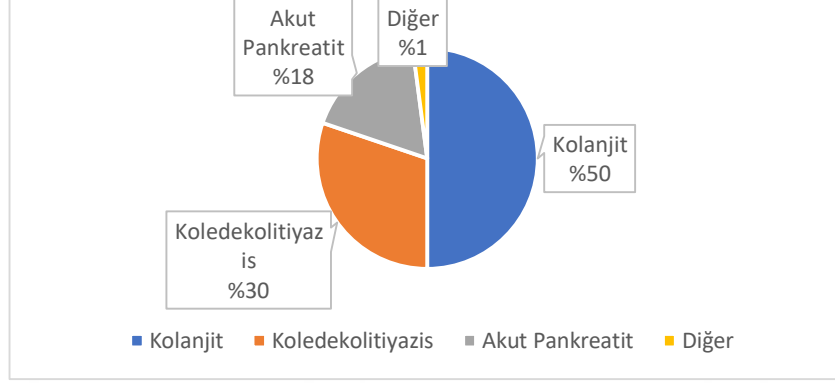
Tablo 4. Her iki gruba ait klinik veriler.

	Çalışma	Kontrol	p değeri
Sigara	Yok (67) Var (29)	(73) (17)	0,430
Alkol	Yok (81) Var (15)	(87) (3)	0,640
HT	Yok (51) Var (45)	(59) (31)	0,211
DM	Yok (76) Var (20)	(77) (13)	0,647
KAH	Yok (64) Var (32)	(49) (41)	0,881
Aile Öyküsü	Yok (67) Var (29)	(64) (26)	<0,01
HT=Hipertansiyon, DM=Diabetes Mellitus, KAH=Koroner Arter Hastalığı.			

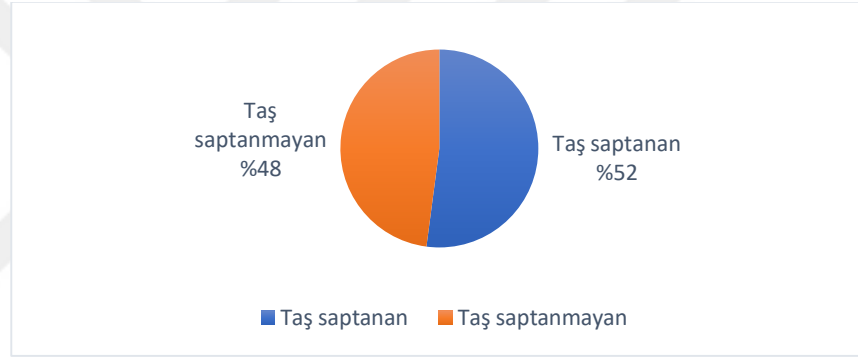
Tablo 5. Çalışma Grubuna Ait Klinik Veriler.

Klinik Özellik	n=96	%	p değeri
Endoskopik biliyer sfinkterotomi	96	100	0,088
Kolesistektomi	64	66,6	<0,01
ASA kullanım öyküsü	64	66,6	0,219

Çalışma grubundaki 48 (%50) hastaya kolanjit, 29 (%31) hastaya koledokolitiazis, 17 (%18) hastaya akut pankreatit, 2 (%1) hastaya diğer endikasyonlardan dolayı ERCP yapılmıştı. 50 (%52) hastada taş düşürüldü. 46 (%48) hastada taş saptanmadı.

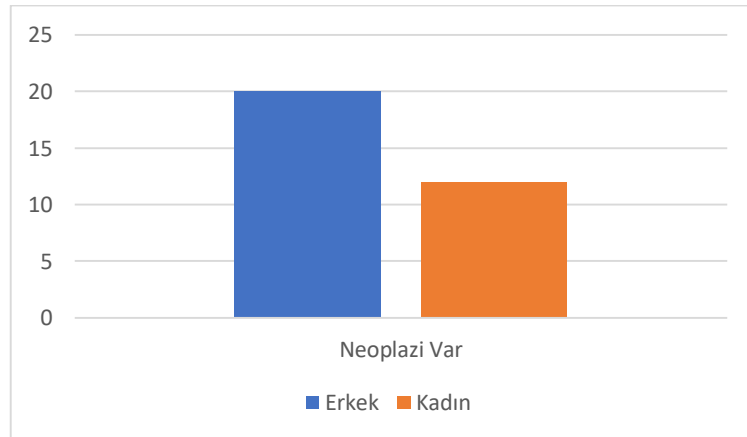


Şekil 1.ERCP Yapılma Endikasyonları



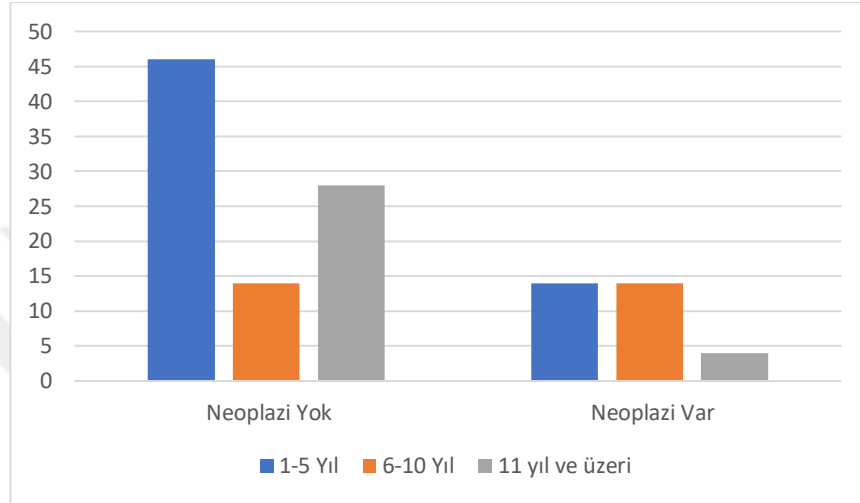
Şekil 2.ERCP sırasında taş düşürülmesi durumu.

Çalışma grubunda EBS sonrası kolorektal neoplazi saptanan 32 hastanın 20'si (%62,5) erkek, 12'si (%37,5) kadındı.



Şekil 3.EBS Sonrası Kolorektal Neoplazi Gelişiminin Cinsiyete Göre Dağılımı.

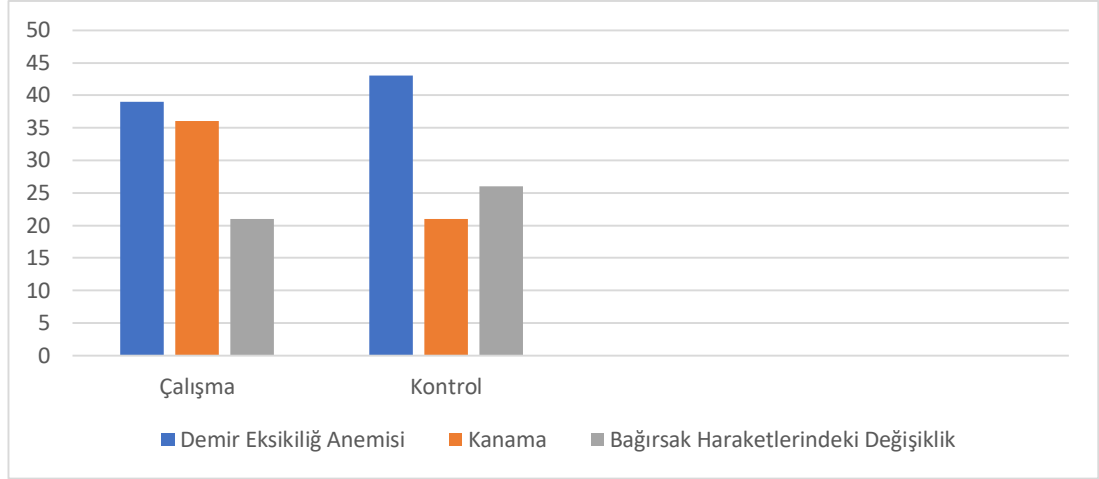
Çalışma grubunda EBS sonrası kolorektal neoplazi saptanan hastaların yıllara göre dağılımına bakıldığında, EBS sonrası kolonoskopiye kadar geçen süre 1-5 yıl arasında olan 60 hastanın 14'ünde (%23,3), 6-10 yıl arasında olan 28 hastanın 14'ünde (%50) ve 11 yıl üzerinde olan 18 hastanın 4'ünde (%22,2) neoplazi saptanmıştı ve EBS işleminden geçen süre ile kolorektal neoplazi gelişmesi arasında anlamlı ilişki mevcut idi. ($p=0,14$) (Mantel-Haenzsel testi).



Şekil 4.EBS Sonrası Kolorektal Neoplazi Gelişiminin Yıllara Göre Dağılımı.

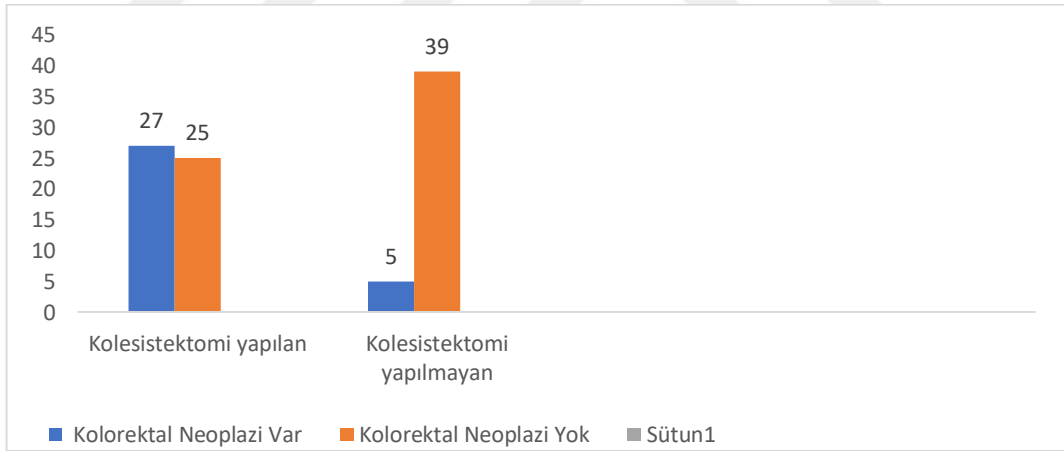
Çalışma grubundaki %40,6 (n=39) hastaya demir eksikliği anemisi (DEA), %37,5 (n=36) hastaya gastrointestinal kanama, %21,9 (n=21) hastaya dışkılama alışkanlığında değişiklik nedeniyle kolonoskopi yapılmıştı.

Kontrol grubundaki %47,8 (n=43) kişiye DEA, %28,9 (n=26) kişiye dışkılama alışkanlığındaki değişkenlik %23,3 (n=21) kişiye kanama nedeniyle kolonoskopi yapılmıştı.



Şekil 5.Çalışma Ve Kontrol Grubundaki Kolonoskopi Yapılma Endikasyonları.

Çalışma grubundaki 96 hastanın 52'sinde kolesistektomi öyküsü vardı. Kolesistektomi öyküsü olan 52 hastanın 27'sinde kolorektal neoplazi saptandı. 25 hastada kolorektal neoplaziye rastlanmadı. Kolesistektomi öyküsü olmayan hastalar incelendiğinde, 44 hastanın 5'inde kolorektal neoplazi saptandı. 39 hastada herhangi bir kolorektal neoplazi izlenmedi.



Şekil 6.Kolesistektomi İle Kolorektal Neoplazi Arasındaki İlişki.

5.TARTIŞMA

Kolorektal Neoplaziler; polip ve kanser başlıkları altında değerlendirilmektedir. Poliplerin birçoğu histopatolojik olarak neoplastik olmayan (hiperplastik , hamartomatöz ve inflamatuvar) özellikte olup, çok nadiren malignleşme ihtimali barındırabildiği gibi, birçoğu da, özellikle adenomatöz tipte olanlar KRK için önemli bir risk faktörü olmaktadır. KRK'lerin etiyolojisinde bir çok etkenin üzerinde durulsa da, günümüzde vakaların yaklaşık %95'nin adenomatöz poliplerden kaynaklandığı bilinmektedir.

50 yaş ve üzerindeki insanların yaklaşık %40'ında bir veya daha fazla adenomatöz polip gelişme olasılığı mevcut olup risk yaşla birlikte artmaktadır.

Çalışmamızdaki kolorektal adenom izlenen 73 hastadan %57,4'ü erkek, %42,6'sı kadındı ve literatürle benzer olarak adenom görülme sıklığı erkeklerde daha fazlaydı [83].

Kolorektal adenomların yaşla birlikte izlenme sıklığı artmaktadır ve 50 yaş üzerindeki hastalarda adenom görülme sıklığı yaklaşık %50'dir [83, 84]. Çalışmamızda hastaların yaş aralığı 30 ile 92 arasında değişmekte olup yaş ortalaması $66,6 \pm 14$ yıl'dı. Çalışmamızda saptanan adenomların %32,9'u sol kolon, %17,8'i sağ kolon yerleşimliydi ve literatür ile uyumlu olarak sol kolon tutulumu daha yüksek oranda bulundu [85-87].

Giovanucci ve ark. yaptığı çalışmada yüksek VKİ ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) ile özellikle distal olmak üzere kolorektal adenomlar arasında artmış sıklık bildirmiştir [88]. Fakat literatürde yüksek VKİ'ni tüm bireylerde kolorektal neoplazi ile net olarak ilişkilendiremeyeceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. 2013 yılında Kitahara ve ark. yaptıkları çalışmada, $VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$ olan obez erkeklerde kolorektal adenom ve kolorektal kanser arasında anlamlı ilişki bulmasına karşın, kadınlarda yüksek VKİ ile kolorektal adenom ve kanser arasında ilişki tespit edilemediğini bildirmişlerdir [89]. 2003 yılında Lieberman ve arkadaşları, yaşları 50-75 arası olan 3.121 hasta ile 1994-1997 yılları arasında prospektif olarak yürüttükleri çalışmada, obezitenin tek başına kolorektal neoplaziler için risk faktörü oluşturmadığını, düzenli fiziksel aktivitenin neoplazi gelişiminde etkin koruyucu faktör olduğunu bildirilmiştir. Bu çalışmaya VKİ $> 30 \text{ kg/m}^2$ olan ve düzenli fiziksel aktif olan hastalar dahil edilmiş ve obezite ile

kolorektal neoplazi arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır [90]. Çalışmamızda kolorektal neoplazi saptanan hastaların medyan VKİ değerleri 31-32,4 kg/m² arasında olup, obezitenin kolorektal neoplaziler için risk faktörü taşıdığını destekler niteliktedir.

Sigaranın KRK dahil olmak üzere çeşitli kanserler için önemli risk olduğu bilinmektedir. Bu-Tian Ji ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yaklaşık 40.000 hastanın dahil edildiği randomize kontrollü çalışmada sigaranın hiperplastik polipler daha fazla olmak üzere, hem adenomatöz hem de hiperplastik polipler için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Neoplazi gelişiminde günlük içilen sigara sayısı, sigara içme süresi ve paket/yıl sayısının doğrudan orantılı olduğu bildirilmiştir [91]. Nashville ve Tennesse'nin 2003-2005 yılları arasında sadece hiperplastik, sadece adenomatöz ve her iki tipde polipleri olan, 1.793 hastayı retrospektif olarak incelendiği çalışmalarında da hiperplastik poliplerde daha fazla olmak üzere, neoplazi gelişimi için sigaranın risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ek olarak, sigarayı bırakma süresinin >20 yıl üzerinde olan hastalarda polip gelişiminde önemli ölçüde azalma olduğu ifade edilmiştir [92]. Bu gibi çalışmalar sigara içilmemesinin ve bırakılmasının kolorektal neoplazi gelişiminde önemli derecede önleyici durum olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda sigara ile kolorektal neoplazi arasında anlamlı ilişki saptanamaması hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Alkol'ün (40 gr/gün ve üzeri) KRK dahil olmak üzere çeşitli kanserler için önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Omata ve ark. 2009 yılında düzenli olarak ortalama 32 gr/gün alkol tüketen 870 hastayı içeren çalışmalarında hiperplastik polip daha fazla olmak üzere, kolorektal neoplazi gelişiminde alkol'ün etkin risk faktörü olduğunu bildirmiştir (RR: 1,31 p=0,0043, ki-kare testi) [93]. Yu-Ming Wang ve ark. 2015 yılında yaptıkları meta-analiz çalışmasında, hafif (7 gr/gün) alkol tüketiminin kolorektal neoplazi için risk faktörü olmadığını, orta (18-32 gr/gün) ve ağır (40 gr/gün ve üzeri) miktarda alkol tüketenlerde kolorektal neoplazi gelişiminde riskin arttığını ileri sürmüşlerdir. Ağır alkol tüketenlerde orta miktarda alkol tüketenlere nazaran daha fazla adenomatöz polip izlendiği saptanmıştır [94]. Çalışmamızda alkol ile kolorektal neoplazi arasında ilişki bulunamaması, anamnezde eksiklik veya hasta sayısının azlığına bağlı olabilir.

Aspirin'in kardiyovasküler olayları önlemede etkin olduğu bilinmektedir. Ayrıca literatürde KRK'leri önlemede etkin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Passarelli ve arkadaşlarının 2019 yılında 1.121 hastayı kapsayan randomize kontrollü çalışmasında Aspirin'in KRK ve yüksek riskli adenom oluşma riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Çalışmada düşük doz (81 mg/gün) aspirinin kolorektal kanserleri %25 ve yüksek riskli adenomları %48 azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, vücut ağırlığı 80 kg'ın üzerinde olanlar ile 70 kg'ın altında olanlarda düşük doz Aspirin kullanımının koruyuculuk kapsamında farkı olmadığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada ek olarak düşük doz (81 mg/gün) ve yüksek doz (325 mg/gün) aspirin kullanımının plasebo kontrol grubuyla karşılaştırıldığında KRK'leri sırasıyla %19 ve %4 oranında azalttığı gösterilmiştir [95]. Bu da bize vücut ağırlığından bağımsız olarak düşük doz Aspirin kullanımının kolorektal neoplazileri önlemede etkin olduğunu göstermektedir. Fakat aspirinin tek başına kolorektal neoplazileri önlemede yeterli olamayacağını, ek olarak diğer NSAİD'lerle birlikte kullanılırsa daha etkin olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Örneğin, Wen-Hi Yuang ve ark. 2021 yılında sonuçlarını açıkladıkları, 1.221 hastayı kapsayan 13 yıllık prospektif çalışmada, düşük doz Aspirin'e ek olarak İbuprofen (<4 tb/ay) kullanımı ile birlikte tekrarlayan kolorektal adenomları önlemede anlamlı ölçüde daha etkin olduğunu göstermiştir [96]. Çalışmamızda Aspirin ile kolorektal neoplazi arasında anlamlı ilişki saptanamaması hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir.

Literatürde hipertansif hastalarda kolorektal neoplazi gelişiminde artış olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin, Çinde Adake Saigen ve Fang Gu'nun yaptıkları çalışmada, yaşlı (medyan yaş 65) hastalarda kolorektal adenom gelişmesinde ve tekrarlamasında hipertansiyon ile ilişki saptanmıştır. Özellikle, obezite, sigara kullanımı ve NAFLD'nin eşlik ettiği hasta popülasyonunda hipertansiyon ile kolorektal adenom arasındaki ilişkinin daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir [97].

Diabetes Mellitus'un kolorektal neoplazilerin gelişmesindeki rolünün mekanizması net olarak bilinmese de literatürde özellikle yüksek riskli kolorektal adenomlar ile daha fazla ilişkili olmak üzere kolorektal neoplazilerin gelişmesindeki rolü bildirilmektedir. Soltani ve ark. 2019 yılında kolorektal adenom ve KRK tanıları olan 693 hastayı içeren çalışmalarında tip 1 ve tip 2 diyabet ile kolorektal adenomlar ve kanserler arasında

anlamli ilişki saptamıştır. Özellikle obez hastalarda riskin daha da anlamli olduğu bildirilmiştir [97]. La Vecchia ve ark.'nın diyabet tanı alma yaşı 60 üzeri ve diyabet tanısı 10 yılın üzerinde olan hasta grubunda yaptıkları çalışmada diyabet ile KRK'ler arasında ilişki bulunsa da, anlamli saptanmamıştır [98]. Vu ve ark. yaşları 40 ile 49 arasında olan diyabetik hastalardaki kolorektal neoplazi gelişiminin diyabet tanısı olmayan akranlarıyla mukayesede daha yüksek risk altında olduklarını gösterdi [98]. Bu da bize diyabetik olan genç-orta yaştaki bireylerin kolorektal neoplaziler açısından daha erken yaşta taranmasını ve daha sık aralıklarla takip edilmesinin önemini göstermektedir. Çalışmamızda DM ile KRK arasındaki ilişki gösterilememesinin sebebi vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Literatürde koroner arter hastalığının (KAH) kolorektal neoplazilerin gelişiminde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Chan ve ark.'nın 2006 yılında 1.382 hastayı kapsayan retrospektif çalışmalarında, özellikle erkek cinsiyette KAH'nın KRK'ler ile anlamli ilişkisi gözlemlenmiştir [99]. Benzer şekilde, Niederseer ve ark. 2019 yılında yaptıkları çalışmada da KAH ile yüksek riskli kolorektal adenomlar ve KRK'ler arasında ilişki bulmuşlardır [100]. Çalışmamızda KAH ile KRK arasında ilişki gösterilememesinin sebebi vaka sayısının azlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Wilschut ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı meta-analizde KRK aile öyküsü olanlarda olmayanlarla kıyaslamada kolorektal adenom gelişme riskinin daha fazla olduğu ve riskin yaşla arttığı bildirilmiştir [101]. Çalışmamızda da KRK aile öyküsü pozitif olanlarda kolorektal adenom sıklığı yüksekti ve risk 6.dekat ve sonrasında daha artıyordu. Baglietto ve ark. 2006 yılında yaptığı meta-analizde 1. derece aile öyküsünde KRK olan bireylerde KRK ve yüksek riskli adenom gelişme riskinin arttığı ve bu bireylerde kolorektal neoplazinin daha genç yaşlarda ortaya çıktığı bildirilmiştir. Bu çalışmalar bize KRK aile öyküsü pozitif olanların neoplazi açısından daha yüksek risk taşıdıklarını ve bu bireylerin daha erken yaşlarda taranması ve daha sık aralıklarla takip edilmesi gerekliliğini göstermektedir.

Literatürde çelişkili veriler olmakla birlikte, kolesistektominin KRK için risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda 5 hastada adenokanser izlendi ve bu hastalardan 3'ünde kolesistektomi öyküsü mevcut olması, literatür ile benzer şekilde kolesistektomi ile KRK arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Fakat,

kolorektal adenom ve KRK ile olan ilişki çelişkilidir. Vinikoor ve ark. 2006 yılında yaptıkları çalışmada kolesistektomi ile KRK arasında çok da anlamlı olmayacak düzeyde ilişki tespit etse de, hem kadınlarda, hem de erkeklerde kolorektal adenom için risk faktörü taşımadığını bildirmişlerdir. Ayrıca, kolesistektomiden geçen süreden bağımsız olarak (>10 yıl) kolesistektominin kolorektal adenom için risk faktörü olmadığı bildirilmiştir [102]. Zhao ve ark. 2012 yılında yaptıkları, toplam 10 çalışmanın meta-analizinde kolesistektomi ile kolorektal adenom arasında ilişki saptamamıştır [103]. Kai Wang ve ark. 2021 yılında endoskopi yapılmış olan toplam 323.832 hastayı kapsayan epidemiyolojik çalışmalarında, safra kesesi taşı olan ve kolesistektomi yapılmış olan, iki grupta hastaları incelemiş, ne safra kesesi taşı, ne de kolesistektomi öyküsünün, kolorektal polipler için risk faktörü taşımadığını bildirmişlerdir. Bu çalışma, asemptomatik safra kesesi taşı olanlarda, istisnai durumlar dışında, kolorektal neoplazileri önlemek adına, profilaktik kolesistektomi yapılmasının gereksiz olduğu görüşünü desteklemektedir [104]. Altieri ve arkadaşlarının 2004 yılında İtalya’da yaptıkları çalışmada, cinsiyet, kalın bağırsağın tutulum yeri ve kolesistektomiden geçen süreden bağımsız olarak, kolesistektomi ile KRK ve yüksek riskli adenom arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır [105]. Shao ve Yang’ın 2005 yılında retrospektif kohort çalışmalarının sonucunda, kolesistektomi ve üzerinden en az 1 yıl geçtikten sonra kolonoskopi yapılmış 40 yaş üzeri hastaların verileri incelendiğinde, kolesistektominin kolon kanseri için mütevazı bir risk faktörü oluşturduğu, fakat rektumda böyle bir riskin söz konusu olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca kolon kanseri’nin kadın ve erkek arasında benzer dağılımda olduğu gözlemlenmiştir. Todoroki ve arkadaşlarının 1999 yılında yaptıkları çalışmada, kolesistektomi ile proksimal kolon kanseri arasında zayıf pozitif ilişki saptanmıştır. Kolesistektomi’nin distal kolon kanseri için risk oluşturmadığı bildirildi. Cinsiyet dağılımına bakıldığında, kadın ve erkek arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Sonuç itibarıyla, kolesistektominin proksimal kolon kanserleri için mütevazı bir risk faktörü taşıdığı ve kolesistektomiden geçen süre 14 yılı aştığı zaman riskin azaldığı ifade edilmiştir [106]. Çalışmamızda da EBS’den geçen sürenin 10 yılı aştığı hastalarda kolorektal neoplazi gelişme riskinin azaldığı tespit edildi. Moorehead ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptıkları çalışmada, yaşı altmışın üzerinde ve son 10 yıl içerisinde kolesistektomi yapılmış hastalar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Çalışma grubunda %12 (1

adenom, 3 karsinom), kontrol grubunda %3 (3 adenom) neoplazm izlenmiştir [107]. Bu çalışma, kolesistektominin, KRK ve kolorektal adenom için risk taşıdığını destekler nitelikteki çalışmalardan biridir. Çalışmamızda da literatürü destekler şekilde kolesistektomili hastalar ile KRK'ler ve kolorektal polipler/adenomlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edildi.

Literatürde EBS ile gastrointestinal sistem kaynaklı neoplazileri inceleyen tek çalışma mevcuttur. Shabanzadeh ve arkadaşlarının 1930-1984 yılı doğumlu, semptomatik safra kesesi taşları olan, kolesistektomi ve biliyer sfinkterotomi uygulanmış hastaları dahil ettikleri retrospektif incelemede, EBS ile biliyer kanserler arasında mütevazı ilişki gösterilmiştir. Fakat ne EBS, ne de kolesistektomi ile KRK arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır [108]. Çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde, EBS ile kolorektal neoplaziler arasında anlamlı ilişki saptanamadı. Fakat çalışmamızdaki hasta sayısının azlığının ve sfinkterotomi sonrası kolonoskopi süresinin kısalığının ilişki saptanamamasının nedeni olabileceği unutulmamalıdır.

6.SONUÇ

Kolorektal kanser her iki cinsiyette dünya genelinde tanı sıklığı açısından üçüncü ve mortalite açısından ikinci sıradadır. Literatürde duodenuma ve kalın bağırsağa sürekli safra akışının kolorektal kanser ve adenom gelişmesi için risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda yaş, yüksek vücut kitle indeksi, 1. derece ailede kolorektal kanser öyküsünün pozitif olması, kolesistektomi ve kolorektal neoplazi saptanmış hastalarda EBS sonrası geçen süre ile neoplazi arasında anlamlı ilişki olduğu, sigara ve alkol tüketimi, aspirin kullanımı, HT, DM, KAH ve EBS ile ilişki bulunmadığı tespit edildi. Bu konuda daha fazla vaka içeren, uzun takip süreli, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Douaiher, J., et al., *Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations*. J Surg Oncol, 2017. **115**(5): p. 619-630.
2. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(6): p. 394-424.
3. Arnold, M., et al., *Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality*. Gut, 2017. **66**(4): p. 683-691.
4. Zaytseva, Y., *Lipid Metabolism as a Targetable Metabolic Vulnerability in Colorectal Cancer*. Cancers (Basel), 2021. **13**(2).
5. Zang, J., et al., *Elective laparoscopic cholecystectomy without intraoperative cholangiography: role of preoperative magnetic resonance cholangiopancreatography - a retrospective cohort study*. BMC Surg, 2016. **16**(1): p. 45.
6. Xu, Y.K., et al., *[Meta-analysis on the correlation of cholecystectomy or cholecystolithiasis to risk of colorectal cancer in Chinese population]*. Ai Zheng, 2009. **28**(7): p. 749-55.
7. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. Int J Cancer, 2015. **136**(5): p. E359-86.
8. Adler, D.G., et al., *Quality indicators for ERCP*. Am J Gastroenterol, 2015. **110**(1): p. 91-101.
9. Doubeni, C.A., et al., *Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study*. Cancer, 2012. **118**(14): p. 3636-44.
10. Doubeni, C.A., et al., *Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(18): p. 1353-62.
11. Ajuebor, O., et al., *Are the Global Strategic Directions for Strengthening Nursing and Midwifery 2016-2020 being implemented in countries? Findings from a cross-sectional analysis*. Hum Resour Health, 2019. **17**(1): p. 54.
12. Amersi, F., M. Agustin, and C.Y. Ko, *Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services*. Clin Colon Rectal Surg, 2005. **18**(3): p. 133-40.
13. Win, A.K., et al., *Risk prediction models for colorectal cancer: a review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2012. **21**(3): p. 398-410.
14. Rawla, P., T. Sunkara, and A. Barsouk, *Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors*. Prz Gastroenterol, 2019. **14**(2): p. 89-103.
15. Valle, L., et al., *Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine*. J Pathol, 2019. **247**(5): p. 574-588.
16. Kolligs, F.T., *Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer*. Visc Med, 2016. **32**(3): p. 158-64.
17. Yang, J., et al., *American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes*. Gastrointest Endosc, 2020. **91**(5): p. 963-982.e2.

18. Hnatyszyn, A., et al., *Colorectal carcinoma in the course of inflammatory bowel diseases*. *Hered Cancer Clin Pract*, 2019. **17**: p. 18.
19. Keller, D.S., et al., *Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence*. *Tech Coloproctol*, 2019. **23**(1): p. 3-13.
20. Shussman, N. and S.D. Wexner, *Colorectal polyps and polyposis syndromes*. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2014. **2**(1): p. 1-15.
21. Ma, Y., et al., *Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts*. *Br J Cancer*, 2018. **119**(11): p. 1436-1442.
22. Pang, Y., et al., *Diabetes, plasma glucose and incidence of colorectal cancer in Chinese adults: a prospective study of 0.5 million people*. *J Epidemiol Community Health*, 2018. **72**(10): p. 919-925.
23. Yao, C., G.F. Nash, and T. Hickish, *Management of colorectal cancer and diabetes*. *J R Soc Med*, 2014. **107**(3): p. 103-9.
24. Peeters, P.J., et al., *The risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: associations with treatment stage and obesity*. *Diabetes Care*, 2015. **38**(3): p. 495-502.
25. Giovannucci, E., *An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. **10**(7): p. 725-31.
26. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekbom, *Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?* *Gastroenterology*, 2001. **121**(3): p. 542-7.
27. Ajouz, H., D. Mukherji, and A. Shamseddine, *Secondary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer*. *World J Surg Oncol*, 2014. **12**: p. 164.
28. Nguyen, T.T., et al., *Role of bile acids in colon carcinogenesis*. *World J Clin Cases*, 2018. **6**(13): p. 577-588.
29. Clinton, S.K., E.L. Giovannucci, and S.D. Hursting, *The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions*. *J Nutr*, 2020. **150**(4): p. 663-671.
30. Cascella, M., et al., *Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge*. *Infect Agent Cancer*, 2018. **13**: p. 3.
31. Hur, S.J., et al., *Effect of Dietary Red Meat on Colorectal Cancer Risk-A Review*. *Compr Rev Food Sci Food Saf*, 2019. **18**(6): p. 1812-1824.
32. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2020*. *CA Cancer J Clin*, 2020. **70**(1): p. 7-30.
33. Keum, N. and E. Giovannucci, *Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies*. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019. **16**(12): p. 713-732.
34. Villalobos, C., et al., *Calcium remodeling in colorectal cancer*. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2017. **1864**(6): p. 843-849.
35. Manson, J.E., et al., *Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(1): p. 33-44.

36. Carr, P.R., et al., *Lifestyle factors and risk of sporadic colorectal cancer by microsatellite instability status: a systematic review and meta-analyses*. Ann Oncol, 2018. **29**(4): p. 825-834.
37. Bai, X., et al., *Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites*. Gut, 2022. **71**(12): p. 2439-2450.
38. Islami, F., et al., *Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States*. CA Cancer J Clin, 2018. **68**(1): p. 31-54.
39. Marley, A.R. and H. Nan, *Epidemiology of colorectal cancer*. Int J Mol Epidemiol Genet, 2016. **7**(3): p. 105-114.
40. Wolin, K.Y., et al., *Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2009. **100**(4): p. 611-6.
41. Kim, Y.I. and J.B. Mason, *Nutrition chemoprevention of gastrointestinal cancers: a critical review*. Nutr Rev, 1996. **54**(9): p. 259-79.
42. Terry, P., et al., *Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(7): p. 525-33.
43. Slattery, M.L., et al., *Eating patterns and risk of colon cancer*. Am J Epidemiol, 1998. **148**(1): p. 4-16.
44. Orlich, M.J., et al., *Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers*. JAMA Intern Med, 2015. **175**(5): p. 767-76.
45. Negri, E., et al., *Fiber intake and risk of colorectal cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1998. **7**(8): p. 667-71.
46. Peters, U., et al., *Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme*. Lancet, 2003. **361**(9368): p. 1491-5.
47. Bingham, S.A., et al., *Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study*. Lancet, 2003. **361**(9368): p. 1496-501.
48. Larsson, S.C., et al., *Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women*. Br J Cancer, 2005. **92**(9): p. 1803-7.
49. Dahm, C.C., et al., *Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries*. J Natl Cancer Inst, 2010. **102**(9): p. 614-26.
50. Kunzmann, A.T., et al., *Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*. Am J Clin Nutr, 2015. **102**(4): p. 881-90.
51. Choi, S.W. and J.B. Mason, *Folate and carcinogenesis: an integrated scheme*. J Nutr, 2000. **130**(2): p. 129-32.
52. Larsson, S.C., N. Orsini, and A. Wolk, *Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies*. Jama, 2010. **303**(11): p. 1077-83.
53. Park, Y., et al., *Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study*. Arch Intern Med, 2009. **169**(4): p. 391-401.
54. Shaikat, A., N. Scouras, and H.J. Schünemann, *Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(2): p. 390-4.

55. Byers, S.W., et al., *Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment*. Rev Endocr Metab Disord, 2012. **13**(1): p. 31-8.
56. Chung, M., et al., *Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med, 2011. **155**(12): p. 827-38.
57. Larsson, S.C., L. Bergkvist, and A. Wolk, *Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women*. Jama, 2005. **293**(1): p. 86-9.
58. Ngo, S.N., et al., *Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review*. J Nutr, 2007. **137**(10): p. 2264-9.
59. Wu, S., et al., *Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis*. Am J Med, 2012. **125**(6): p. 551-9.e5.
60. Sinha, R., et al., *Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study*. Am J Clin Nutr, 2012. **96**(2): p. 374-81.
61. Rothwell, P.M., et al., *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet, 2011. **377**(9759): p. 31-41.
62. Rothwell, P.M., et al., *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials*. Lancet, 2010. **376**(9754): p. 1741-50.
63. Grady, W.M. and S.D. Markowitz, *The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening*. Dig Dis Sci, 2015. **60**(3): p. 762-72.
64. Fearon, E.R. and B. Vogelstein, *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. Cell, 1990. **61**(5): p. 759-67.
65. Loeve, F., et al., *National Polyp Study data: evidence for regression of adenomas*. Int J Cancer, 2004. **111**(4): p. 633-9.
66. Müller, M.F., A.E. Ibrahim, and M.J. Arends, *Molecular pathological classification of colorectal cancer*. Virchows Arch, 2016. **469**(2): p. 125-34.
67. Beggs, A.D., et al., *A study of genomic instability in early preneoplastic colonic lesions*. Oncogene, 2013. **32**(46): p. 5333-7.
68. Langevin, J.M. and S. Nivatvongs, *The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study*. Am J Surg, 1984. **147**(3): p. 330-3.
69. Moreno, C.C., et al., *Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation*. Clin Colorectal Cancer, 2016. **15**(1): p. 67-73.
70. Moiel, D. and J. Thompson, *Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients?* Perm J, 2011. **15**(4): p. 30-8.
71. Speights, V.O., et al., *Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations*. South Med J, 1991. **84**(5): p. 575-8.
72. Passman, M.A., R.F. Pommier, and J.T. Vetto, *Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers*. Dis Colon Rectum, 1996. **39**(3): p. 329-34.

73. Mulder, S.A., et al., *Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study*. Cancer Epidemiol, 2011. **35**(5): p. 442-7.
74. Atkin, W., et al., *Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial*. Lancet, 2013. **381**(9873): p. 1194-202.
75. Levine, M.S. and J. Yee, *History, evolution, and current status of radiologic imaging tests for colorectal cancer screening*. Radiology, 2014. **273**(2 Suppl): p. S160-80.
76. Amin, M.B., et al., *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. CA Cancer J Clin, 2017. **67**(2): p. 93-99.
77. Vogel, J.D., et al., *The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer*. Dis Colon Rectum, 2022. **65**(2): p. 148-177.
78. Shaukat, A., et al., *Endoscopic Recognition and Management Strategies for Malignant Colorectal Polyps: Recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2020. **159**(5): p. 1916-1934.e2.
79. Piawah, S. and A.P. Venook, *Targeted therapy for colorectal cancer metastases: A review of current methods of molecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer*. Cancer, 2019. **125**(23): p. 4139-4147.
80. McCune, W.S., P.E. Shorb, and H. Moscovitz, *Endoscopic cannulation of the ampulla of Vater: a preliminary report*. Ann Surg, 1968. **167**(5): p. 752-6.
81. Siiki, A., et al., *ERCP procedures in a Finnish community hospital: a retrospective analysis of 1207 cases*. Scand J Surg, 2012. **101**(1): p. 45-50.
82. Glomsaker, T., et al., *Patterns and predictive factors of complications after endoscopic retrograde cholangiopancreatography*. Br J Surg, 2013. **100**(3): p. 373-80.
83. Clark, J.C., et al., *Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer*. Int J Cancer, 1985. **36**(2): p. 179-86.
84. Zauber, A.G., et al., *Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths*. N Engl J Med, 2012. **366**(8): p. 687-96.
85. Nagtegaal, I.D., et al., *The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system*. Histopathology, 2020. **76**(2): p. 182-188.
86. Arminski, T.C. and D.W. McLean, *INCIDENCE AND DISTRIBUTION OF ADENOMATOUS POLYPS OF THE COLON AND RECTUM BASED ON 1,000 AUTOPSY EXAMINATIONS*. Dis Colon Rectum, 1964. **7**: p. 249-61.
87. Bussey, H.J., *Gastrointestinal polyposis*. Gut, 1970. **11**(11): p. 970-8.
88. Giovannucci, E., et al., *Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States)*. Cancer Causes & Control, 1996. **7**(2): p. 253-263.
89. Kitahara, C.M., et al., *Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial*. J Clin Oncol, 2013. **31**(19): p. 2450-9.
90. Lieberman, D.A., et al., *Risk Factors for Advanced Colonic Neoplasia and Hyperplastic Polyps in Asymptomatic Individuals*. JAMA, 2003. **290**(22): p. 2959-2967.

91. Lieberman, D.A., et al., *Risk factors for advanced colonic neoplasia and hyperplastic polyps in asymptomatic individuals*. *Jama*, 2003. **290**(22): p. 2959-67.
92. Shrubsole, M.J., et al., *Alcohol drinking, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps*. *Am J Epidemiol*, 2008. **167**(9): p. 1050-8.
93. Omata, F., et al., *Modifiable risk factors for colorectal neoplasms and hyperplastic polyps*. *Intern Med*, 2009. **48**(3): p. 123-8.
94. Wang, Y.-M., et al., *Systematic Review with Meta-Analysis: Alcohol Consumption and Risk of Colorectal Serrated Polyp*. *Digestive Diseases and Sciences*, 2015. **60**(7): p. 1889-1902.
95. Passarelli, M.N., et al., *Body Composition and Aspirin Dose for Colorectal Adenoma Prevention in a Randomized Clinical Trial*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019. **28**(7): p. 1262-1265.
96. Chudy-Onwugaje, K., et al., *Aspirin, ibuprofen, and reduced risk of advanced colorectal adenoma incidence and recurrence and colorectal cancer in the PLCO Cancer Screening Trial*. *Cancer*, 2021. **127**(17): p. 3145-3155.
97. Saiken, A. and F. Gu, *Lifestyle and lifestyle-related comorbidities independently associated with colorectal adenoma recurrence in elderly Chinese people*. *Clin Interv Aging*, 2016. **11**: p. 801-5.
98. La Vecchia, C., et al., *Diabetes mellitus and colorectal cancer risk*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1997. **6**(12): p. 1007-10.
99. Chan, A.O., et al., *Coexistence between colorectal cancer/adenoma and coronary artery disease: results from 1382 patients*. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006. **24**(3): p. 535-9.
100. Niederseer, D., et al., *Cardiovascular Risk and Known Coronary Artery Disease Are Associated With Colorectal Adenoma and Advanced Neoplasia*. *J Am Coll Cardiol*, 2017. **69**(18): p. 2348-2350.
101. Wilschut, J.A., et al., *Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis*. *Cancer Causes & Control*, 2010. **21**(12): p. 2287-2293.
102. Vinikoor, L.C., J.A. Galanko, and R.S. Sandler, *Cholecystectomy and the risk of colorectal adenomas*. *Dig Dis Sci*, 2008. **53**(3): p. 730-5.
103. Zhao, C., et al., *Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012. **24**(4): p. 375-81.
104. Polychronidis, G., et al., *Gallstone Disease and Risk of Conventional Adenomas and Serrated Polyps: A Prospective Study*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021. **30**(12): p. 2346-2349.
105. Altieri, A., et al., *Cholecystectomy and the risk of colorectal cancer in Italy*. *Br J Cancer*, 2004. **90**(9): p. 1753-5.
106. Todoroki, I., et al., *Cholecystectomy and the risk of colon cancer*. *Am J Gastroenterol*, 1999. **94**(1): p. 41-6.
107. Moorehead, R.J., et al., *Cholecystectomy and the development of colorectal neoplasia: a prospective study*. *Ann R Coll Surg Engl*, 1989. **71**(1): p. 37-9.
108. Shabanzadeh, D.M., T. Martinussen, and L.T. Sørensen, *Development of upper gastrointestinal cancer in patients with symptomatic gallstones, cholecystectomy, and sphincterotomy: A nationwide cohort study*. *Scand J Surg*, 2022. **111**(3): p. 39-47.

8.EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı



T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı: B.30.2.ODM.0.20.08/66-78

24.02.2023

Sayın Prof.Dr.Beytullah Yıldırım

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz Endoskopik Biliyer Sfinkterotomi'nin Kolorektal Neoplazm Gelişimi Üzerine Etkisinin İncelenmesi başlıklı OMÜ KAEK 2023/41 Karar nolu Dosya taraması nitelikli araştırma projeniz amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları açısından Klinik Araştırmalar Etik Kurulu yönergesine göre incelenmiş ve etik açıdan bir sakınca olmadığına, çalışmanın süresi 6 ayı geçerse 6 aylık bildirimlerinin yapılmasına, çalışma tamamlandıktan sonra sonucunun tarafımıza en geç üç(3) ay içerisinde bildirilmesine 08.02.2023 tarihli Etik kurulumuzda oy birliği ile karar verilmiştir

Bilgilerinize arz/rica ederim.

Prof.Dr.Ramiz ÇOLAK
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Ek 2. Orjinallik Raporu

nuri tez 30.05.docx

ORIGINALITY REPORT

8%

SIMILARITY INDEX

PRIMARY SOURCES

1	acikerisim.erbakan.edu.tr Internet	147 words — 2%
2	acikbilim.yok.gov.tr Internet	136 words — 2%
3	9lib.net Internet	121 words — 2%
4	acikerisim.ybu.edu.tr:8080 Internet	38 words — 1%
5	www.guvenplus.com.tr Internet	17 words — < 1%
6	BAŞER, Melek, MAVİŞ, Osman, ÖZGÜR, Rahime, ÖZDEMİR, Ali Abbas, ÖZKESKİN, Ali, KÜÇÜKDEMİRCİ, Ömer and ELİBOL, Tayfun. "Diyabetik obez hastalarda obezitenin yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (Hs-CRP) ile ilişkisi", Haseki Hastanesi, 2013. Publications	10 words — < 1%
7	guncelpatoloji.org Internet	9 words — < 1%
8	my.clevelandclinic.org Internet	9 words — < 1%