MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN FARKLI İLAÇ YANITLARINDA VİTAMİN D RESEPTÖR GEN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

MERVE TOSUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Biyoloji Anabilim Dalı
Biyoloji Programı

DANIŞMAN
Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ

İSTANBUL, 2022

MARMARA UNIVERSITY
INSTITUTE FOR GRADUATE STUDIES IN PURE AND APPLIED SCIENCES

INVESTIGATION OF VITAMIN D RECEPTOR GENE ROLE IN DIFFERENT DRUG RESPONSE OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

MERVE TOSUN

MASTER THESIS

Department of Biology
Biology Program

Thesis Supervisor
Prof. Dr. Belgin SUSLEYICI

ISTANBUL, 2022

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yüksek Lisans Öğrencisi Merve TOSUN'un "**Kolorektal Kanserli Hastaların Farklı İlaç Yanıtlarında Vitamin D Reseptör Gen Rolünün Araştırılması**" başlıklı tez çalışması, …/…/2022 tarihinde savunulmuş ve jüri üyeleri tarafından başarılı bulunmuştur.

Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ (Danışman)
Marmara Üniversitesi

Prof. Dr. Korkut ULUCAN (Üye)
Marmara Üniversitesi

Prof. Dr.Atila KARAALP (Üye)
İstanbul Sağlık ve Teknoloji Üniversitesi

ONAY

Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun …./…./….. tarih ve …….. sayılı kararı ile Merve TOSUN'un Biyoloji Anabilim Dalı Biyoloji Programında Yüksek Lisans derecesi alması onanmıştır.

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Prof. Dr. Bülent EKİCİ

TEŞEKKÜR

Lisans, Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyunca bana daima yardımcı olan ve yol gösteren, ufkumu genişleten, yeni ve inovatif idealler aşılayan çok değerli ve kıymetli danışman hocam Sn. Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ'ye sonsuz teşekkür ederim.

Laboratuvarda bulunduğum süre boyunca benden tecrübesini ve arkadaşlığını esirmeyen, pandemi döneminde bile bana yardımcı olan, laboratuvarda destek ve bilgisini sonuna kadar önüme seren çok değerli ve eşsiz sevgili arkadaşım Ph.D. Bio. Mehtap ÇEVİK, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca ve büyük ihtimalle hayatımın geri kalanında attığım ve atacağım her adımımı destekleyen, her daim yanımda olan Müh. Remzi USTA'ya teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemi sağlayan, her türlü desteğini hiçbir zaman esirmeyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

Mart 2022 **MERVE TOSUN**

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY	**i**
TEŞEKKÜR	**ii**
İÇİNDEKİLER	**iii**
ÖZET	**iv**
ABSTRACT	**v**
SEMBOLLER	**x**
KISALTMALAR	**xi**
ŞEKİL LİSTESİ	**xii**
TABLO LİSTESİ	**xiii**
1.GİRİŞ	**1**
1.1. Kanser Sıklığı ve Etiyolojisi	1
1.2. Kolorektal Kanserin Moleküler Alt Yapısı	2
1.3. Sporadik Kolorektal Kanser ve Kalıtsal Kolorektal Kanser	3
1.4. Kolorektal Kanser Risk Faktörleri	4
1.4.1. Yaş ve Cinsiyet	4
1.4.2. Beslenme	4
1.4.3. Obezite	5
1.5. Metastaz ve Yayılım	5
1.5.1. Doku ve Kan Damarları	6
1.5.2. Lenf Damarları	6
1.6. Vitamin D Sistemi	7
1.6.1. Vitamin D Metabolizması	7
1.6.2. Vitamin D Reseptörü	8

1.6.3. Vitamin D Reseptörü Polimorfizmleri ve Kolorektal Kanser İlişkisi 9
1.6.3.1. Vitamin D Reseptör BsmI Polimorfizmi 10
1.6.3.2. Vitamin D Reseptör Apa1 Polimorfizmi 10
1.6.3.3. Vitamin D Reseptör Taq1 Polimorfizmi 11
1.7. Kolorektal Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar 11
1.7.1. 5-Florourasil 12
1.7.2. Kapesitabin 12
1.7.3. Bevasizumab 12
1.7.4. Oksaliplatin 13
1.7.5. İlaç Kombinleri 13
1.8. Kemoterapi İlişkili Yan Etkiler 14
1.9. Kolorektal Karsinogenezinde Primer Tümörün Yeri 14
1.10. Amaç 15
2. MATERYAL VE YÖNTEM **17**
2.1. Materyal 17
2.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 17
2.1.2. Araç ve Gereçler 18
2.2. Yöntem 19
2.2.1. Çalışma Grubunun Oluşturulması 19
2.2.2. Kan Örneklerinin Alınması 19
2.2.3. Kandan Genomik DNA İzolasyonu 19
2.2.4. Genotip Analizleri 20
2.2.4.1. Primerler ve Kesim Enzimleri 20
2.2.4.2. Amplifikasyon 21

2.2.5. Agaroz Jel Elektroforezi ile Gözlem 24

2.2.6. PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimi ile Kesimi 25

2.2.7. Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi 27

2.2.8. İstatistiksel Analizler 30

3. BULGULAR ve TARTIŞMA 31

3.1. Hastalara Ait Verilerin Genel Dağılımlarının İncelenmesi 31

3.2. Hastalara Ait Klinik Verilerin BsmI, ApaI ve TaqI Polimorfizmlerine Göre Dağılımlarının İncelenmesi 35

3.3. Hastalara Ait Verilerin Primer Tümörün Yerine Göre Dağılımlarının İncelenmesi 46

3.4. Kolorektal Kanser Hastalarına Ait Verilerin Kemoterapi Cevaplarına Göre Dağılımlarının İncelenmesi 50

3.5. Tartışma 54

4. SONUÇLAR 63

5. KAYNAKÇA 65

EKLER 90

ÖZGEÇMİŞ 91

ÖZET

KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN FARKLI İLAÇ YANITLARINDA VİTAMİN D RESEPTÖR GEN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI

Kolorektal kanser (KRK) gerek ülkemizde gerek dünya çapında en yaygın kanser türleri içerisinde olup kanser kaynaklı ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır. Bu sebeple KRK karsinogenezinde görev alan genetik risk faktörlerinin belirlenmesinin hastalığın patolojisinin anlaşılmasında, muhtemel terapötik hedeflerin belirlenmesinde ve farklı tedavi seçeneklerinin ortaya çıkarılmasında önemlidir.

Vitamin D reseptörü (VDR) gen anlatımının düzenlenmesine aracılık ederek proliferasyon, apoptoz, farklılaşma, inflamasyon, invazyon, metastaz, anjiyogenez gibi karsinogenezde etkili hücresel olayları kontrol eder. Yaşamsal ve karsinogenik faaliyetlerdeki rolü nedeni ile çalışmamızda *VDR BsmI (*rs1544410*), ApaI (*rs7975232*)* ve *TaqI* (rs731236) polimorfizmlerinin KRK hastalara ait klinik ve patolojik karakteristikler ile olan ilişkilerini ortaya çıkarmayı hedefledik. Çalışmamızda aynı zamanda primer tümör yerinin ve 5-FU tabanlı kemoterapi sonrası gözlenen yan etkilerin *VDR* polimorfizmleri, kan hücre sayıları ve serumdaki moleküllerin konsantrasyonları ile ilişkilerini incelemeyi de hedefledik.

Çalışma grubumuz immunohistokimyasal yöntemler ile doğrulanmış KRK hastalarından oluşmaktadır. Genotip analizleri hastalara ait periferik kandan DNA izolasyonu sonrası polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışma grubumuzda yer alan KRK hastalarının eozinofil sayıları ortalamaları *ApaI* heterozigot (GT) ($p=0.019$); kreatinin ortalamaları *ApaI* homozigot mutant (TT) ($p<0.001$); RDW ortalamaları ise GT genotipli hastalarda ($p=0.007$) yüksek tespit edilmiştir. *TaqI* homozigot mutant (CC) hastaların kreatinin ortalamaları ($p=0.007$) ile *TaqI* heterozigot (TC) hastaların RDW ortalamaları ($p=0.007$) diğer genotiplere kıyasla yüksek bulunmuştur. *TaqI* CC genotipli hastalarda nötrofil sayıları ($p=0.026$) ile

albümin (p=0.023) ve kreatinin ortalamaları (p=0.036) *TaqI* TT+TC genotipli hastalara kıyasla yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmleri primer tümör yeri ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak rektum hastalarına kıyasla kolon hastalarında eritrosit sayısı (p=0.029), hemoglobin (p=0.034) ve albümin (p=0.047) seviyeleri yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmleri ile 5-FU tabanlı kemoterapi sonrası gözlenen yan etkiler arasında belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin KRK'da inflamasyon ve sağ kalım süreçlerini doğrudan etkileyebileceğine işaret etmektedir. Karşılaştırmalı kolon ve rektum analizlerinden elde ettiğimiz verilerin ise kolon ve rektum kanserlerinin farklı birer patoloji olarak ele alınmaları hususunda literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz. Sonuçlarımız daha geniş popülasyonlarda ileri çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, vitamin D reseptörü, gen varyasyonu, polimeraz zincir reaksiyonu

Mart 2022 **Merve TOSUN**

ABSTRACT

INVESTIGATION OF VITAMIN D RECEPTOR GENE IN DIFFERENT DRUG RESPONSES OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers in both our country and worldwide and one of the leading causes of cancer-related death. For this reason, the determination of genetic risk factors involved in CRC carcinogenesis is important for understanding the pathology of the disease, determining possible therapeutic targets and revealing different treatment options.

Vitamin D receptor (VDR) controls the cellular events such as proliferation, apoptosis, differentiation, inflammation, invasion, metastasis, angiogenesis, which are also effective in carcinogenesis by mediating gene expression regulation. Due to its role in vital and carcinogenic activities, in the present study we aimed to reveal the relationships of *VDR BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) and *TaqI* (rs731236) polymorphisms with clinical and pathological characteristics of CRC patients. We also aimed to reveal the relationship between primary tumor location and 5-FU related side effects with *VDR* polymorphisms, blood cell counts and concentrations of spesific serum molecules.

Our study group consists of immunohistochemically confirmed CRC patients. Genomic DNAs were isolated from peripheral blood. Genotype analyzes were performed using polymerase chain reaction (PCR) and restriction fragment length polymorphism (RFLP) methods.

Patients with *ApaI* heterozygous (GT) genotypes were found to have higher eosinophil counts ($p=0.019$) and RDW levels ($p=0.007$), whereas *ApaI* homozygous mutant (TT) patients were found to have higher creatinine levels ($p<0.001$). *TaqI* homozygous mutant (CC) patients had higher creatinine ($p=0.007$); *TaqI* heterozygous (TC) patients had higher RDW ($p=0.007$) levels compared to other *TaqI* genotypes. Neutrophil counts

(p=0.026), mean albumin (p=0.023) and creatinine (p=0.036) levels were found to be higher in patients with *TaqI* CC genotype compared to *TaqI TT+TC* genotypes.

In the present study *BsmI*, *ApaI* and *TaqI* polymorphisms were not found to be associated with primary tumor location. However, erythrocyte count (p=0.029), hemoglobin (p=0.034) and albumin (p=0.047) levels were found to be higher in colon cancer patients compared to rectal cancer. Finally, no significant relationship was found between *VDR BsmI, ApaI* and *TaqI* polymorphisms and 5-FU chemotherapy related side effects.

In conclusion, our results may indicate that *ApaI* and *TaqI* polymorphisms could directly affect inflammation and survival processes in CRC. We also suggest that results from comparative colon and rectum analyzes would contribute to the literature on the consideration of colon and rectal cancers as different pathologies. Our results should be supported by further studies in larger populations.

Keywords: Colorectal cancer, Vitamin D receptor, gene variation, polymerase chain reaction

March 2022 **Merve TOSUN**

SEMBOLLER

A **:** Adenin

dk **:** Dakika

dH_2O **:** Distile su

ddH_2O **:** Didistile su

G **:** Guanin

$\chi 2$ **:** Ki-kare

kb **:** Kilobaz

m **:** Metre

µl **:** Mikrolitre

mg **:** Miligram

mM **:** Milimolar

ml **:** Mililitre

M **:** Molar

L **:** Litre

ng **:** Nanogram

°C **:** Santigrat derece

cm **:** Santimetre

C **:** Sitozin

T **:** Timin

% **:** Yüzde

KISALTMALAR

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

Bç/Bp : Baz Çifti

CYP450 : Sitokrom P450 Enzim Sistemi

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

EDTA : Etilen Diamin Tetraasetik Asit

EtBr : Etidyum Bromid

KRK : Kolorektal Kanser Hastalığı

PZR : Polimeraz Zincir Reaksiyonu

RFLP : Restriksiyon Parça Uzunluğu Polimorfizmi

SNP : Tek Nükleotid Polimorfizmleri

TBE : Tris Borik Asit-EDTA

UV : Ultra Viyole

VDR : Vitamin D Reseptörü

ŞEKİL LİSTESİ

SAYFA

Şekil 1.1: Vitamin D metabolizması. **8**

Şekil 1.2: Vitamin D reseptör geninin ve *BsmI*, *TaqI* ve *ApaI* polimorfizmlerinin 12. kromozom üzerindeki lokalizasyonu **11**

Şekil 2.1: Polimeraz zincir reaksiyonu karışımının hazırlanması **22**

Şekil 2.2: Polimeraz zincir reaksiyonu için kullandığımız termal döngü cihazı **23**

Şekil 2.3: %2'lik agaroz jel karışımının manyetik karıştırıcıda hazırlanması **25**

Şekil 2.4: Yükleme tamponu ve PZR ürünlerinin parafilm üzerinde karıştırılması ve jele yüklenmesi **25**

Şekil 2.5: Vitamin D reseptör geni *BsmI* polimorfizmi genotiplerinin RFLP analizi sonucu agaroz jeldeki görüntüsü **28**

Şekil 2.6: Vitamin D reseptör gen bölgesi *ApaI* polimorfizminin RFLP analizini takiben yapılan agaroz jel elektroforez görüntüsü. **29**

Şekil 2.7: Vitamin D reseptör gen bölgesi *TaqI* polimorfizminin RFLP analizinin ardından agaroz jel elektroforez görüntüsü. **29**

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1: Vitamin D reseptörü *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin genotip analizlerinde kullanılan primerler ve kesim enzimleri **21**

Tablo 2.2: Vitamin D reseptörü *BsmI* polimorfizminin PZR ile amplifikasyon koşulları **22**

Tablo 2.3: Vitamin D reseptörü *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin PZR ile amplifikasyon koşulları **23**

Tablo 2.4: *BsmI* polimorfizmi genotip analizi için hazırlanan RFLP reaksiyonu karışımının içeriği **26**

Tablo 2.5: *ApaI* polimorfizmi genotip analizi için hazırlanan RFLP reaksiyonu karışımının içeriği **27**

Tablo 2.6: *TaqI* polimorfizmi genotip analizi için hazırlanan RFLP reaksiyonu karışımının içeriği **27**

Tablo 3.1: Çalışma grubuna ait demografik, klinik ve patolojik özellikler. **32**

Tablo 3.2: Çalışma grubunda yer alan tüm hastaların rutin analizlerinin genel dağılımları **33**

Tablo 3.3: Çalışma grubundaki kolorektal kanser hastalarına ait *VDR* geni *ApaI, BsmI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin ve allellerin genel dağılımları **34**

Tablo 3.4: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin VDR *ApaI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **36**

Tablo 3.5: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin *VDR* geni *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **38**

Tablo 3.6: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin *VDR* geni *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **40**

Tablo 3.7: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin resesif genetik modelde *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **42**

Tablo 3.8: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin dominant genetik modelde *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **43**

Tablo 3.9: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin resesif genetik modelde *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **44**

Tablo 3.10: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin dominant genetik modelde *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **46**

Tablo 3.11: Çalışma grubumuzda yer alan kolorektal kanser hastalarına ait demografik ve klinik verilerin primer tümörün yerine göre dağılımları **47**

Tablo 3.12: *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin kolorektal kanser hastalarının primer tümör yerine göre dağılımları **49**

Tablo 3.13: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin primer tümörün yerine göre dağılımları **50**

Tablo 3.14: *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerinin tedavi sonrası kolorektal kanser hastalarında gözlenen yan etkilere göre dağılımları **52**

Tablo 3.15: *BsmI* (A>G), *ApaI* (G>T) ve *TaqI* (T>C) polimorfizmleri genotiplerinin nötropeni, halsizlik ve lezyon gözlenen hastalardaki dağılımları **53**

1 GİRİŞ

1.1 Kolorektal Kanser Sıklığı ve Etiyolojisi

Dünya çapında her yıl kaydedilen yaklaşık bir milyon yeni vaka ile ve yarım milyona yakın ölüm sebebi ile kolorektal kanser (KRK), en yaygın ve en ölümcül kanserlerden biri olarak kabul edilmektedir (Boyle ve ark., 2002). Kolorektal kanserlerin yaklaşık %93-95'ini mukozadaki kolumnar epitelden köken alan adenokarsinomlar oluştururlar. Adenokarsinom tümörlerin çoğu iyi huylu adenomlardan kaynaklanır. Kolon ve rektumdaki adenokarsinomlar zayıf, orta ve iyi diferansiye olarak sınıflandırılabilir (Ragnhammar ve ark., 2001).

1.2 Kolorektal Kanserin Moleküler Alt Yapısı

Kolorektal kanserde, normal bağırsak hücrelerinin yapısında meydana gelen ya da kalıtsal olarak aktarılan bazı genetik değişiklikler malign fenotiple sonuçlanır. Yıllar içeresinde yapılan çalışmalarda kolorektal kanser ile ilişkisi açığa çıkarılan çok sayıda genetik faktör ortaya konulmuştur.

Sporadik kolorektal kanserlerin yaklaşık %85'i kromozom yapısı ve sayısında değişiklikler şeklinde meydana gelen kromozomal instabilitedir (Lengauer ve ark., 1998; Markowitz ve ark., 2009; Tsang ve ark., 2014; Grady ve ark., 2014).

Kromozomal instabilite, kromozom yapısında büyük kayıplar ya da eklenmeler ile karakterizedir. Kromozomal instabilitenin ortaya çıkmasında çok fazla genetik mutasyon rol almaktadır. Özellikle KRAS protoonkogen GTPaz (KRAS), B-Raf proto-onkogen serin/treonin kinaz (BRAF) gibi onkogen ve adenomatöz polipozis koli (APC) ve tümör proteini p53 (TP53) gibi tümör baskılayıcı genlerde biriken mutasyonlar kromozomal instabilitenin oluşmasında temel rol oynamaktadır (Markowitz ve ark., 2009; Pino ve ark., 2010).

Kolorektal kanserlerin yaklaşık %15'inde ise mikrosatellit instabilite gözlenmektedir (Tariq ve Ghias, 2016). Mikrosatellit bölgeleri özellikle hatalı eşleşme tamiri sisteminde var olan yetersizliklerden dolayı replikasyon sırasında meydana gelen hatalara oldukça açıktır.

Bu sebeple hatalı eşleşme tamirinde görev alan MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2 gibi enzimlerin fonksiyonlarını etkileyen değişiklikler özellikle mikrosatellitler gibi tekrar bölgelerinde meydana gelen replikasyon hataların düzeltilmesinde aksamalara neden olur. Hatalı eşleşme tamiri sistemindeki yetersizlikler DNA zincirinin özgünlüğünün bozulmasına ve mutasyonların birikmesine yol açmaktadır (Ahmed ve ark., 2014; Aaltonen ve ark., 1993; Jirincny ve ark., 2006; Pal ve ark., 2008).

Genetik değişimlerde olduğu gibi özellikle gen anlatım profilini değiştirebilme özelliklerinden dolayı epigenetik değişiklikler de neoplazmik fenotipin ortaya çıkmasında etkilidir. Özellikle tümör baskılayıcı genlerin transkripsiyonel aktivitelerinin promoter bölgelerindeki CpG adalarının hipermetilasyonu aracılığı ile baskılanması karsinogenezde oldukça önemlidir (Toyota ve ark., 1999; Lao ve ark., 2011; Jones ve ark., 2011; Laird ve ark., 2005). CpG adası hipermetilatör fenotipi kolorektal adenokarsinom vakalarının yaklaşık %35'inde gözlenmektedir (Toyota ve ark., 1999; Jass ve ark., 2005; Samowitz ve ark., 2005). KRK karsinogenezinde çoğu durumda mikrosatellit instabilite ve CpG adası metilatör fenotipi birlikte yer almaktadır (Snover, 2011). Sporadik mikrosatellit instabil kolorektal kanser vakalarının neredeyse tamamında tümörler hatalı eşleşme tamirinde rol alan MLH1 geninin inaktivasyonu ile sonuçlanan CpG adası hipermetilatör fenotipi aracılı metilasyonu ile ilişkilidir (Boland ve ark., 2010; Weisenberger ve ark., 2006).

Kolorektal kanser (CRC), genomik, epigenomik, transkriptomik ve mikroçevre özellikleri açısından moleküler heterojeniteye sahiptir. Karsinogenez sırasında oluşan genomik değişiklikler, kanserin metastatik yönde ilerlemesine neden olmaktadır. Örneğin, KRAS ve NRAS mutasyonları bulunan hastalarda, epidermal büyüme faktörü reseptörü, monoklonal antikoruna karşı dirençli hale gelmektedir (Dienstmann ve ark., 2018).

Kolorektal kanser etiyolojisi üzerine etkili diğer bir çevresel etmen ise çok sayıda ve farklı mikroorganizmaların birbirleri ve konak hücreleri ile etkileşim içinde bir arada bulunduğu bağırsak mikrobiyotasıdır (Helmink ve ark., 2019; Qin ve ark., 2010).

Bağırsak mikrobiyotası, metabolitler veya genotoksinler gibi mikrobiyal kaynaklı faktörler dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla kolorektal karsinogenezi etkileyebilir (Wong ve ark., 2019). KRK ile ilişkilendirilmiş bağırsak mikrobiyotasında sağlıklı

bireylerin bağırsak mikrobiyotasına nazaran *Roseburia* gibi koruyucu bakterilerin sayısının azalırken prokarsinojenik olarak bilinen *Bacteroides*, *Escherichia*, *Fusobacterium* ve *Porphyromonas* gibi taksonların arttığı gözlenmiştir (Castellarin ve ark., 2012; Feng ve ark., 2015; Yu ve ark., 2017).

1.3 Sporadik Kolorektal Kanser ve Kalıtsal Kolorektal Kanser

Kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %75'i sporadik olup genetik yatkınlık veya KRK aile öyküsü olmayan kişilerde ortaya çıkar. Sporadik KRK'lar, genel olarak yaş ortalaması 70-75 olan hastalarda ve çoğu durumda sol kolonda ortaya çıkar (Yamagishi ve ark., 2016). Sporadik kolorektal kanserler, karsinogenezde etkili genetik mutasyonların zamanla birikmesi ile oluşur.

Kalıtsal kolorektal kanser mutasyonel bir genetik bileşene sahip bir grup hastalık veya sendromdan oluşmaktadır. Kalıtsal kolorektal kanserler, sporadik kanserlerden daha erken yaşlarda ortaya çıkarlar. Kalıtsal kolorektal kanserler polipoz durumlarına göre kalıtsal polipoz olmayan kolorektal kanser ve kalıtsal polipoz kolorektal kanser olmak üzere iki alt başlıkta incelenir (Pabón ve ark., 2020).

Kalıtsal polipozis olmayan kolorektal kanserler (HNPCC) içinde en yaygını otozomal dominant bozukluk olan Lynch sendromudur. Lynch sendromu hatalı eşleşme tamir mekanizması genlerinden (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) herhangi birinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ve MSH2 gen anlatımının baskılayan EPCAM genindeki delesyonlar sonucu meydana gelmektedir (National Comprehensive Cancer Network, 2017; Halvarsson ve ark., 2006; Senter ve ark., 2008).

Kalıtsal polipoz kolorektal kanserler ise toplam kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %3-5'ini oluşturur (Hampel, 2018; Cruz-Correa ve ark., 2017). Genellikle APC, MUTYH, PTEN genlerinde yer alan mutasyonlardan dolayı ortaya çıkan farklı sendromlar kalıtsal polipoz kolorektal kanserler içerisindedir.

Otozomal dominant olarak kalıtılan ailesel adenomatöz polipoz (FAP) APC geninde yer alan mutasyonlar sonucu oluşur ve gastrointestinal mukozada çok sayıda adenomatöz polip oluşumu ile karakterizedir (Brosens ve ark., 2007; Ma ve ark., 2018).

Klasik FAP olan ortalama bir bireyin, gerekli tedavi sağlanmazsa 40 yaş civarında kolorektal karsinom geliştirmesi kaçınılmazdır (Novelli ve ark., 2015).

Otozomal resesif olarak kalıtılan MUTYH ile ilişkili polipoz (MAP) sendromu ise baz ekzisyon tamirinde rol alan mutY DNA glikosilazın (MUTYH) aktivitesini etkileyen ve her iki allelde de gözlenen patojenik varyantlardan dolayı meydana gelmektedir (Al-Tassan ve ark., 2002).

1.4 Kolorektal Kanser Risk Faktörleri

1.4.1 Yaş ve Cinsiyet

Farklı popülasyonlarda yapılan çalışmalar kolorektal kanser geliştirme riskinin cinsiyete bağlı olarak farklılık gösterdiğini ve kanser gelişiminin farklı süreçlerinde etkili olduğunu göstermektedir. Erkeklerin KRK gelişme riski kadınlardan yaklaşık 1,5 kat daha fazladır (Ferlay J ve ark., 2018). Cinsiyetler arası gözlenen bu farkın kolorektal karsinogenezinin meydana gelmesinde erkeklerin genetik faktörlerden daha çok çevresel faktörlerden etkilenmesinden dolayı gözlendiği ileri sürülmüştür (Graff ve ark., 2017; Mousavi ve ark., 2012). Aynı zamanda kadınların endojen östrojen tarafından korunduğu da bilinmektedir (Murphy ve ark., 2015). Ancak kadınlarda sol kolon kanserine kıyasla, daha agresif bir fenotip sergileyen sağ kolon kanseri daha sık gözlenmektedir (Kim ve ark., 2015).

Sporadik kolorektal kanseri oluşma riski temelde yıllar içinde karsinogenezi tetikleyen mutasyonların birikmesi sebebi ile yaş ile birlikte artmaktadır. KRK riski 50 yaş sonrası hızla artmakta olup vakaların ve ölümlerin %90'ı 50 yaş sonrası meydana gelmektedir (Globocan, 2018). Ayrıca 70 yaş üstü kadınların 5 yıllık kolorektal kanser sağ kalım oranlarının erkeklere göre daha düşük olduğu da görülmüştür (Park ve ark., 2013).

1.4.2 Beslenme

Beslenme şekli ve düzeni kolorektal kanser karsinogenezinde koruyucu ya da teşvik edici olarak etkili olabilmektedir. Kırmızı ve işlenmiş etlerin aşırı tüketiminin gerek içerik bakımından gerekse işlenme sürecinde kullanılan kimyasallar sebebi ile KRK riskini

artırdığı bilinmektedir (Chan ve ark., 2011; Zhao ve ark., 2017). Meyve, sebze ve kepekli tahıllar gibi lif bakımından zengin besinler ise vücuttan atımlarının hızlı olması sebebi ile potansiyel kanserojenlere maruz kalmayı en aza indirdikleri için KRK için koruyucudurlar (Song ve ark., 2015). Bunlara ek olarak diyet ile aşırı alkol alımı KRK görülme riskini artırmaktadır (Fedirko ve ark., 2011).

1.4.3 Obezite

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar obezite ile artan KRK riski arasında güçlü pozitif bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Garcia ve ark., 2019; Dong ve ark., 2019; Lee ve ark., 2015). Bu korelasyonun sebepleri arasında yağ hücreleri tarafından sağlanan enerji bakımından zengin metabolitler (Martinez-Outschoorn ve ark., 2012; Xiao ve ark., 2015), insülin ve büyüme faktörleri (Chen ve ark., 2011; Huang ve ark., 2009; Watkins ve ark., 1990), leptin (Modzelewska ve ark., 2019; Endo ve ark., 2011; Koda ve ark., 2007; Aleksandrova ve ark., 2017) gibi hormonlar yer almaktadır.

Kolorektal kanserin ortaya çıkmasında obezite, yaş ile birlikte etki göstermektedir. Vücut kütle indeksi (VKİ) 30 kg/cm^2 üzeri (obez) olan orta yaşlı yetişkinler (30-54 yaş) ve daha yaşlı (55-79 yaş) yetişkinler arasında yapılan çalışmaya göre yaşlı bireylerde kanser görülme riskinde %50 artış görülmüştür (Moore ve ark., 2004). Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybının ise KRK riskini yaklaşık %27 azalttığı rapor edilmiştir (Chang ve ark., 2014; Afshar ve ark., 2014).

1.5 Metastaz ve Yayılım

Metastaz, kolorektal kanser de dahil olmak üzere kanser kaynaklı ölümlerin temel sebebi olarak kabul edilmektedir (Mlecnik ve ark., 2016). Tümör agresifliği ve malignitesi neoplastik hücrelerin metastatik yayılımları ile ortaya çıkar (Gupta ve ark., 2006; Nguyen ve ark., 2009).

Hücre büyümesi, DNA hasar onarım sistemleri, programlı hücre ölümü gibi süreçleri hedef alan genomik kararsızlıklar metastatik fenotipin oluşumuna zemin hazırlarlar (Alizadeh ve

ark., 2014) Günümüzde birçok araştırmacı metastazın ortaya çıkmasında ve seyrinde rol alan moleküler mekanizmaların ortaya çıkarılmasını hedeflemektedirler.

1.5.1 Doku ve Kan Damarları

Kanser hücreleri ilk olarak bulundukları dokuda yayılım gösterirler. Sağlıklı dokularda hücrelerin çoğalması hem hücre içinde hem de hücre dışındaki çok sayıdaki homeostatik mekanizma ile kontrol altındadır. Ancak kanser hücreleri tüm bu mekanizmaları aşarak agresif bir tavır sergilerler. Neoplastik hücreler bulundukları dokuda birbirleri ve hücre dışı matriks ile olan bağlarını koparark serbest hale gelirler. Bu süreçte, başlangıçta epitel özellikler sergileyen hücreler onkojenik dönüşümler sonucu mezenkimal özellikler kazanırlar (Roche, 2018).

Kanser hücreleri kontrolsüzce prolife oldukları primer dokularda artan yüksek oksijen ve besin ihtiyaçlarını karşılamak amacı ile bazı moleküller salgılayarak anjiyogenez süreci ile yeni kan damarlarının oluşumunu sağlarlar Tümör bölgesine doğru uzayan damarlar hücrelerin büyümesi için gerekli olan molekülleri sağlamanın yanı sıra kanser hücrelerinin bulundukları dokudan farklı bölgeye ulaşmasına da aracılık ederler (Folkman ve ark., 1971; Teleanu ve ark., 2020; Tinglu ve ark., 2018). Dolaşıma katılan kanser hücrelerinin büyük çoğunluğu immün sistem hücreleri tarafından tanınarak elimine edilirler (Hanahan ve ark., 2011; Kerkar ve ark., 2012). Hayatta kalan neoplastik hücreler ise uygun bir ortamda kan damarlarından çıkarak farklı doku ve organlara geçiş yaparlar (Dongre ve Weinberg, 2019). Genetik olarak kararsız olan kanser hücreleri, primer tümörden başka ortamlara göç ederek, mikro ortamın uygun olduğu bölgelerde çoğalırlar.

1.5.2 Lenf Damarları

Kan damarlarına ek olarak, kanser hücreleri lenf damarları aracılığı ile de yayılım gösterirler. Anjiyogeneze benzer olarak, lenfoangiyogenez adı verilen süreç ile tümör hücrelerinin olduğu bölgede yeni lenf damarlarının oluşumu sağlanır. Lenf dolaşımına katılan tümör hücreleri lenf nodüllerinde çoğalırlar ve devamında kan damarları aracılığı ile

metastatik yayılım gösterirler (Karaman ve ark., 2014). Kanser hücrelerinin lenf sistemi aracılığı ile metastazı kötü bir prognoza işaret etmektedir (Grüner ve ark., 2020).

1.6 Vitamin D Sistemi

Vitamin D sistemi, yağda çözünen öncül hormonlar ve onların metabolitlerinden oluşmaktadır. Vitamin D doğada iki temel formda bulunur: Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). Vitamin D2 bitkiler tarafından bir takım foto-kimyasal reaksiyonlar ile ergasterol adı verilen provitaminden sentezlenirken; vitamin D3 ise hayvanların derisindeki 7-dehidrokolesterol (7-DHC) adı verilen provitamininden genellikle güneş ışığının 270–300 nm dalga boyundaki ultraviyole B radyasyonlarına cevap olarak sentezlenir (Bikle ve ark., 2012; Jäpelt ve ark., 2013; Tian ve ark., 1995).

Vitamin D moleküllerinin biyokimyasal reaksiyonlara dahil olabilmesi için öncelikle aktif metabolitlerine dönüştürülmesi gerekmektedir.

1.6.1 Vitamin D Metabolizması

Vitamin D molekülleri vücuda alındığında karaciğer ve böbreklerde hidroksilasyon reaksiyonları ile metabolitlerine dönüştürülürler (Jones ve ark., 2014). İlk olarak karaciğerde başlıca CYP2R1 enzimi aracılığı ile kalsidiol olarak da bilinen 25(OH)D molekülüne dönüştürülür ve dolaşıma gönderilir (Zhu ve ark., 2012) (**Şekil 1.1**). Kalsidiol dolaşımda en fazla yer alan vitamin D metabolitidir (Horst ve ark., 1981).

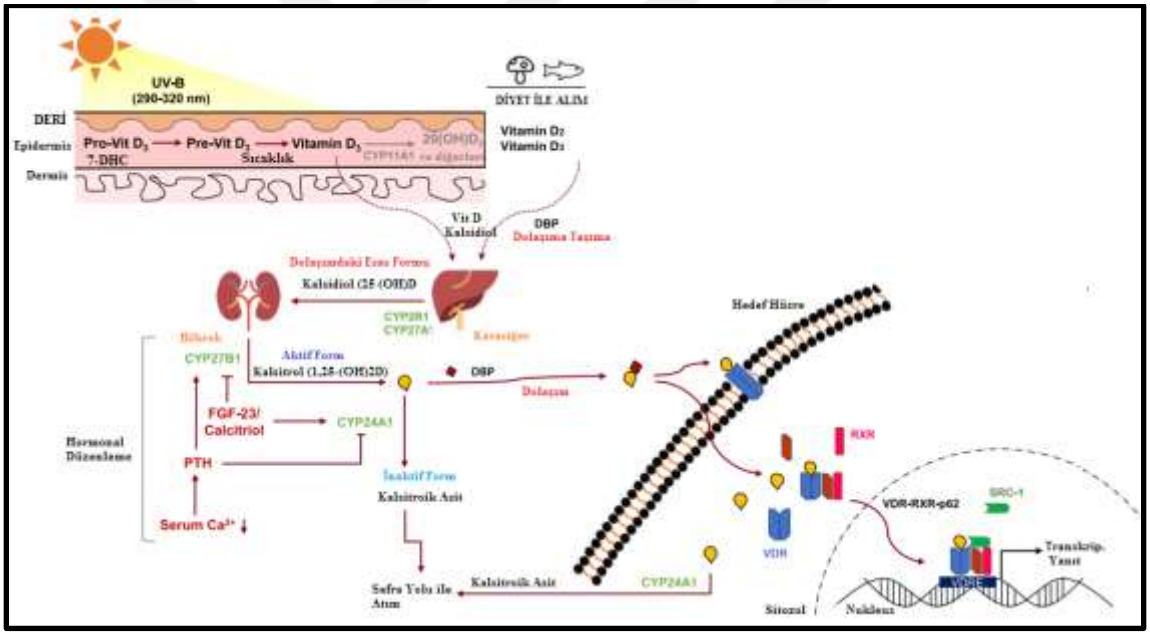
Ancak kalsidiol aktif hormonal formu CYP27B1 tarafından sentezlenen kalsitroldur.

Dolaşıma katılan kalsidol molekülleri böbreklerde ikinci hidroksilasyon işlemine tabi tutulur. Çoğunlukla renal hücrelerde yer alan CYP27B1 enzimi kalsidiol moleküllerinden kalsitrol (1,25-(OH)2D) dönüşümünü katalize eder (Jones ve ark., 2014). Kalsitriol hormonal yapılı vitamin D metaboliti olup sentezlendikten sonra kan dolaşımına katılır (Jeon ve ark., 2018). Kalsitriol ayrıca, neoplastik hücrelerden oluşan tümör kütleleri de dahil olmak üzere renal kökenli olmayan dokularda bulunan CYP27B1 tarafından lokal olarak da sentezlenir (Radermacher ve ark., 2006).

Vitamin D ve metabolitleri genellikle üretildikleri bölgeden hedef bölgelere Vitamin D bağlayıcı proteinler (DBP) gibi bazı taşıyıcı proteinler aracılı ile taşınırlar (Bikle ve ark., 1985; Bikle ve ark., 1986).

Hedef hücrede ise kalsidol öncelikle HSP70 tarafından mitokondriye taşınarak kalsitriole dönüştürülür. Kalsitrol molekülleri ise HSP70 tarafından hücre içinden nukleusa taşınarak vitamin D reseptörlerine (VDR) aktarılır (Wu ve ark., 2000).

VDR kalsitrolün genomik ve genomik olmayan fonksiyonlarına aracılık eder (Khanal ve ark., 2007; Pike ve ark., 2007).



Şekil 1.1: Vitamin D metabolizması.

Jeon ve arkadaşlarının çalışmasından (Jeon ve ark., 2018) faydanılmıştır. DBP: Vitamin D bağlanma proteini.

1.6.2 Vitamin D Reseptörü

Vitamin D reseptörü (VDR) transkripsiyonel düzenlemede rol alan nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesidir (Kato, 2000). VDR kalsiyum homeostazının korunmasıyla ilgili

dokularda (bağırsak, böbrek ve kemik) oldukça yüksek seviyelerde ifade edilmesine karşın (Yamamoto ve ark., 1999); pankreas, deri, hipofiz, meme, kolon ve prostat kanseri hücreleri ve bağışıklık sistemi hücreleri gibi kalsiyum homeostazına dahil olmayan doku ve organlarda da tespit edilmiştir. Bu durum sanıldığının aksine vitamin D'nin yalnızca Ca^{2+} homestazında değil birçok yaşamsal süreçte görev aldığını ortaya çıkarmıştır (Wang ve ark., 2012; Christakos ve ark., 2016).

Nukleusa taşınan kalsitroller HSP70 ile VDR moleküllerine bağlanırlar. Kalsitrol bağlanma sonrası retinoid X reseptörü (RXR) ve VDR ile heterodimer oluşturur. Oluşan bu heterodimer nukleus içerisinde vitamin D cevap elemanları (VDRE) adı verilen DNA bölgesine bağlanırlar. Bu bağlanma sonrası gen anlatımı aktivasyonuna veya inhibisyonuna yardımcı moleküllerin ortama gelmesi uyarılır. Böylelikle yardımcı düzenleyici moleküller ve kalsitrol-VDR-RXR heterodimeri spesifik genlerin anlatımını veya baskılanmasını uyarırlar (Feldman ve ark., 2014).

Kalsitrol molekülleri VDR aracılığı ile gen anlatımını kontrol ederek proliferasyon, apoptoz, farklılaşma, inflamasyon, invazyon, metastaz, anjiyogenez gibi birçok karsinogenez sürecini doğrudan veya dolaylı olarak etkiler (Feldman ve ark., 2014; Thorne ve ark., 2008; Uitterlinden ve ark., 2004).

1.6.3 Vitamin D Reseptörü Polimorfizmleri ve Kolorektal Kanser İlişkisi

Tek nükleotid polimorfizmi (*Single Nucleotide Polymorphism*, SNP), bir DNA dizisinin referans DNA dizisine göre farklı bir nükleotide sahip olmasıdır. SNP'lerin popülasyondaki görülme sıklıkları mutasyonların aksine %1'den fazladır (Özden ve ark., 2006). SNP'ler genel olarak aminoasit dizisinin değişikliği ile sonuçlanırlar. Bu değişiklik proteinin fonksiyonunun veya seviyesinin azalmasına/artmasına yol açabileceği gibi sessiz mutasyonlarda olduğu gibi proteinin aktivitesi üzerine etki etmeyebilir. SNP'ler protein aktivitesi üzerindeki etkilerinden dolayı kanser de dahil birçok hastalığa yatkınlık, gelişim ve tedavi süreçlerine dahil olurlar (Ismail ve Essawi, 2012).

Vitamin D reseptörü kodlayan gen bölgesi 12. kromozomun uzun kolu (12q12–14) üzerinde yer almakta olup 9 eksondan oluşmaktadır (**Şekil 1.2**) (Labuda ve ark., 1992; Miyamoto ve ark., 1997).

Vitamin D reseptörü kodlayan DNA dizisinin farklı bölgelerinde yer alan hastalıkların, özellikle çeşitli kanserlerin etiyolojisinde aldıkları roller ortaya çıkarılmıştır (Gnagnarella ve ark., 2020). Birçok araştırmacı VDR geni üzerindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin VDR'nin biyolojik fonksiyonlarını etkilediğini; özellikle VDR gen anlatımını düşürerek kanser riskini artırabileceğini rapor etmişlerdir (Uitterlinden ve ark., 2004; Lopes ve ark., 2010).

1.6.3.1 Vitamin D Reseptör *BsmI* Polimorfizmi

BsmI polimorfizmi (rs1544410) VDR geninin 3′ ucunda intron 8'de yer almaktadır (Morrison ve ark., 1992).

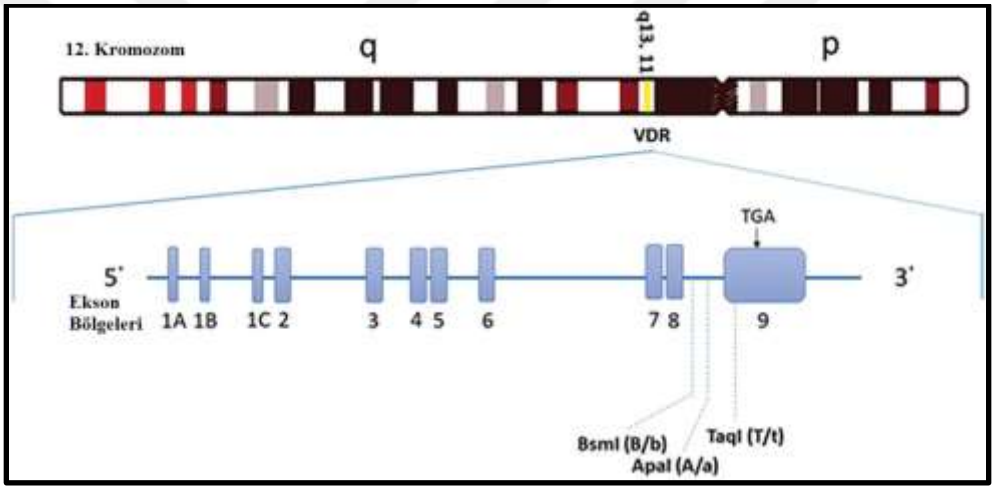
BsmI A>G polimorfizmi 3′ UTR bölgesindeki değişken uzunluklu poliadenozin (poli (A)) satellit tekrarı içeren bölge ile güçlü bir bağlantı dengesizliği gösterdiğinden VDR mRNA stabilitesi ve transkripsiyon aktivitesi üzerine etki eder (Ingles ve ark., 1997). *BsmI* polimorfizminin çeşitli kanser türleri ile ilişkilerini ortaya koyan çalışmalar rapor edilmiş olsa da (Pan ve ark., 2018; Haddad ve ark., 2020; Latacz ve ark., 2021) zıt sonuçlar bildiren çalışmalar da mevcuttur (Hoseinkhani ve ark., 2021).

1.6.3.2 Vitamin D Reseptör Apa1 Polimorfizmi

İntron 8 üzerinde yer alan VDR Apa1 polimorfizmi (rs7975232) A>C transisyonu ile karakterizedir (Farrow, 1994). Yapılan çalışmalar kolorektal kanser de dahil olmak üzere birçok patolojik durum ile Apa1 polimorfizmi arasında yakın ilişkiler bildirmiştir (Matini ve ark., 2020; Mahayasa ve ark., 2021; Al-Ghafari ve ark., 2019). Ancak farklı çalışma gruplarında VDR Apa1 polimorfizmi ile kanser gelişimi arasında belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir (Haddad ve ark., 2020; Latacz ve ark.2021; Beysel ve ark., 2018).

1.6.3.3 Vitamin D Reseptör Taq1 Polimorfizmi

Ekson 9 üzerinde yer alan VDR Taq1 T>C polimorfizmi (rs731236) aminoasit dizisinde sinonim bir değişim (izolösin/izolösin) ile sonuçlanır (Farrow, 1994). Sinonim bir mutasyon olmasına rağmen birçok çalışmada Taq1 polimorfizmi farklı kanser türleri ile ilişkilendirilmiştir (Matini ve ark., 2020; Mozaffarizadeh ve ark., 2018; Chen ve ark., 2011). Ancak kolon hastalıklarının da dahil olduğu bazı patolojilerde ise Taq1 polimorfizminin herhangi bir etkisi olmadığı da bildirilmiştir (Beysel ve ark., 2018; Stuchlíková ve ark., 2019).



Şekil 1.2: Vitamin D reseptör geninin ve *BsmI, TaqI* ve *ApaI* polimorfizmlerinin 12. kromozom üzerindeki lokalizasyonu (Faghfouri ve ark., 2020).

1.7 Kolorektal Kanser Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Kolorektal kanser kemoterapisinde yaygın olarak floropirimidin bazlı tedavi rejimleri uygulanmaktadır. Floropirimidinler tek başına veya diğer anti-kanser ilaçları ile birlikte kombin halde kullanılırlar. Floropirimidin kullanımına bağlı ciddi yan etkilerin gözlendiği durumlarda ise floropirimidinler tedaviden çıkarılır. Floropirimidinler dışında anjiyogenezi baskılayan, nükleik asitlere ve proteinlere bağlanan ya da DNA replikasyonunu hedef alan ilaçlar kullanılır. Son yıllarda ise T hücre aktivasyonunun tümör hücreleri tarafından baskılanmasını engelleyen monoklonal antikorlar da kullanılmaktadır.

1.7.1 5-Florourasil

Floropirimidin grubu bir antineoplastik olan 5-Fluorourasil (5-FU) birçok kanser türünde adjuvan ve palyatif tedavilerde kullanılmaktadır. 5-FU DNA sentezinde görevli timidilat sentazı (TS) inhibe eder. Timidilat sentaz deoksiüridin monofosfatı (dUMP) DNA replikasyonu için gerekli versiyonu olan timidin monofosfata (dTMP) çevirir. 5-FU tarafından timidilat sentazın inhibisyonu dTMP eksikliğine yol açarak replikasyonu durması ile sonuçlanır (Heidelberger ve ark., 1957; Sobrero ve ark., 2000). DNA replikasyonun 5-FU aracılı durdurulması sonrası kanser hücrelerinin proliferasyonu engellenir (Didelot ve ark., 2003). 5-FU, bağırsaktan emilimindeki farklılıklar ve hızlı degredasyonu sebebi ile intravenöz olarak uygulanmaktadır.

1.7.2 Kapesitabin

Kolorektal kanser kemoterapisinde kullanılan bir diğer floropirimidin olan kapesitabin (Xeloda) 5-FU'nun oral alternatifidir. Kapesitabin bağırsaktan emilim sonrası karaciğerde ardışık enzimatik reaksiyonlar ile 5-FU'ya parçalanır (Miwa ve ark., 1998; Schuller ve ark., 2000). Kapesitabin uygulaması 5-FU tedavisinde olduğu gibi süreklilik gerektirmemektedir (Van Cutsem ve ark., 2004). Kapesitabin uygulaması metastatik kolorektal kanser vakalarının birinci basamak tedavilerinde yüksek etkinlik göstermektedir (Thorat ve ark., 2018).

1.7.3 Bevasizumab

Vasküler endotelyal büyüme faktörü A (VEGF-A) anjiyogenezi indükleyen bir büyüme faktörüdür. Anjiyogenez neoplastik hücrelerin metastaz ile yayılımlarına yol açtığından dolayı özellikle kanser tedavilerinde terapötik bir hedef olarak kabul görmektedir. VEGF-A'ya karşı üretilen insanlaştırılmış monoklonal antikor olan Bevasizumab (Avastin) VEGF-A'yı inhibe ederek anjiyogenezi bloke eder (Los ve ark., 2007). Tümör anjiyogenezini hedefleyen ilk onaylanmış ajandır (Ellis ve ark., 2005). Bevasizumab, metastatik kolorektal kanser tedavisinde birinci veya ikinci seri kemoterapi ile kombinasyon halinde kullanılmaktadır (Hurwitz ve Saini, 2006).

1.7.4 Oksaliplatin

Oksaliplatin (Eloxatin) kolorektal kanserin tedavisi için onaylanan ilk platin bazlı anti-kanser ilacıdır. DNA, RNA veya proteinlere nükleofilik olarak bağlanır (Graham ve ark., 2004). Özellikle DNA'da çapraz bağlantılara neden olarak DNA sentezini inhibe eder. Florourasil/folinik asit (FOLFIRI) ile kombinasyon halinde oksaliplatin hem birinci basamak tedavi hem de önceki kemoterapiye dirençli hastalarda metastatik kolorektal kanserli hastalar için etkili bir tedavi seçeneğidir (Culy ve ark., 2000).

1.7.5 İlaç Kombinleri

Farklı anti-tümör ilaçları farklı hedefleri etkilediğinden dolayı kemoterapide başarıyı artırmak için birden fazla ilaç eş zamanlı olarak kullanılabilir. Kombin tedavilerin içeriği kanserin türüne, agresifliğine, seviyesine ve etkilenen dokulara bağlı olarak belirlenir. Kolorektal kanser tedavisinde çoğu durumda floropirimidin bazlı farklı ilaç kombinasyonları uygulanmaktadır.

Kolorektal kanser kemoterapilerinde en sık 5-FU-folinik asit-irinotekan (FOLFIRI), 5-FU-folinik asit-oksaliplatin (FOLFOX), 5-FU-folinik asit-irinotekan-oksaliplatin (FOLFIRINOX) rejimleri uygulanmakta olup bu tedavilere bazen bevasizumab, panitumumab, nivolumab gibi monoklonal antikorlar da eklenmektedir (Stintzing ve ark., 2014; Gustavsson ve ark., 2015).

1.8 Kemoterapi İlişkili Yan Etkiler

Kemoterapi rejimlerinde uygulanan ilaçların metabolizmalarında görev alan enzimlerin fonksiyonlarındaki farklılıklar ve hatalı doz uygulamaları ilaç kaynaklı yan etkilerin başında gelmektedir. Yan etkilerin şiddeti doza, uygulama şekline ve sorumlu enzimlerin aktivitesine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Kemoterapi sırasında yan etkilerin gözlenmesi çoğu durumda tedaviye ara verilmesi, doz optimizasyonu, tedavinin sonlandırılması veya alternatif ilaç seçeneklerinin uygulanması ile sonuçlanır. Dolayısı ile yan etkilerin gözlenmesi hastalığın gerilemesinde yavaşlamaya, sağ kalım sürelerinin

azalmaya veya malignitenin artmasına sebep olabilmektedir (Van der Jeught ve ark., 2018; Lunenburg ve ark., 2020; Stipp ve ark., 2021; Meyer ve ark., 2000).

5-FU veya kapesitabin metabolizmasında yer alan DPD enziminin fonksiyon kaybı veya azlığı 5-FU kaynaklı yan etkilerin gözlenmesi ile sonuçlanır (Lunenburg ve ark., 2020). Sistemik 5-FU uygulaması yapılan hastalarda gözlenen en yaygın yan etki ishaldir. Diğer yaygın yan etkiler arasında ise kusma, mide bulantısı ve dehidrasyon bulunur. Sistemik 5-FU kaynaklı müdahale veya izleme gerektiren ciddi yan etkiler arasında nötropeni, ateş, pulmoner emboli, trombositopeni ve lökopeni yer alır (Kadoyama ve ark., 2012; Casale ve ark., 2021). Kapesitabin bazlı adjuvan kemoterapilerde sıklıkla ishal, stomatit, anoreksi ve el-ayak sendromu gibi advers olaylar (AE) meydana gelir (Hamaguchi ve ark., 2019). Oxaliplatin kullanımı sonrası ise hastalarda genellikle periferik nörotoksisite gözlenir (Drott ve ark., 2019).

1.9 Kolorektal Karsinogenezinde Primer Tümörün Yeri

Son yıllarda yapılan çalışmalar primer tümörün kolondaki anatomik yerinin kolorektal kanserin karakteristiklerinin belirlenmesinde oldukça önemli olduğunu ortaya çıkarmıştır (Boeckx ve ark., 2018; Brungs ve ark., 2017; Benedix ve ark., 2010; Yang ve ark., 2016; Mik ve ark., 2017; Riihimaki ve ark., 2016; Missiaglia ve ark., 2014; Jayasekara ve ark., 2016; Shimamoto ve ark., 2016). Sağ ve sol kolon kanseri arasındaki farkın temelinde embriyonik gelişim sürecindeki farklılıklar yer almaktadır. Sağ kolon orta bağırsaktan; sol kolon ise arka bağırsaktan köken almaktadır (Shen ve ark., 2017). Buna ek olarak genetik ve epigenetik farklılıklar (Pino ve ark., 2010; Markowitz ve ark., 2009; Gervaz ve ark., 2004; Benedix F ve ark., 2012; Bufill ve ark., 1990), yapılarındaki damarlar (Minoo ve ark., 2010) ve immumnolojik (Kwak ve ark., 2019) farklılıklar hastalığın klinik karakteristikleri ile ilişkilidir. Kökenlerindeki ve yapılarındaki bu farklılıklar kolorektal kanserin prognozunda, sağ kalımında tedavi cevaplarında önemli rol oynamaktadır (Tomlinson ve ark., 2007; Pulitano ve ark., 2010; Vigano ve ark., 2008; Petrelli ve ark., 2017; Moretto ve ark., 2016; Arnold ve ark., 2017; Holch ve ark., 2017; Brouwer ve ark., 2020; Boeckx ve ark., 2018). Her ne kadar çoğu çalışmada kolon kendi içerisinde anatomik

olarak sağ (çekum, çıkan kolon, hepatik fleksura ve transvers kolonun sağ yarısı) ve sol (transvers kolon, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid) olarak ele alınıp rektum bu sınıflandırmanın dışında tutulsa da, kolon ve rektum şeklinde sınıflandırmaların yapıldığı çalışmalar da mevcuttur (Wei ve ark., 2004; Cancer Genome Atlas Network, 2012; Riihimäki ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2014; Imperial ve ark., 2018). Yapılan çalışmalar rektal kanserlerin kolon kanserlerine kıyasla daha agresif, kötü prognoz ve sağ kalım ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (Roncucci ve ark., 1996; Paschke ve ark., 2018; Hong ve ark., 2012).

1.10 Amaç

Vitamin D reseptörünün fonksiyonunda meydana gelen değişiklikler görev aldığı moleküler yolaklar aracılığı ile pek çok yaşamsal reaksiyonların aksamasına sebep olabilir. Bu sebeple VDR molekülünü kodlayan DNA bölgesindeki polimorfizmlerin ilaç cevabı, primer tümör lokalizasyonu ve kan serum profili gibi kanser gelişimini etkileyen süreçler ile olan potansiyel ilişkilerinin aydınlatılması oldukça önemlidir. Bu sebeple çalışmamızda *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin KRK hastalarına ait klinik ve patolojik karakteristikler ile olan ilişkilerini incelemeyi hedefledik.

KRK biyolojisi ve kemoterapisinin takibinde sık başvurulan hızlı, ulaşılabilir ve verimli analizler olduğundan dolayı KRK hastalarına ait rutin kan analizlerinin *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmleri ve primer tümör yeri ile ilişkilerini inceleyerek klinik pratikte uygulanan rutin analizler ile moleküler ve patolojik analizler arasındaki potansiyel etkileşimleri ortaya çıkarmayı amaçladık.

Kolorektal kanserde primer tümörün anatomik yeri (sağ ve sol kolon/ kolon ve rektum) farklı genetik ve histolojik yapılara, farklı embriyolojik kökenlere, farklı damarlanma şekillerine sahip olup yaş, cinsiyet gibi bazı karakteristik faktörlerden de etkilenmektedir. Tüm bu farklılıklar ise KRK'nın malign karakteristiklerinin ortaya çıkmasında, prognozunda ve tedavi cevabında oldukça önemli rol oynar. Günümüzde hala primer tümör yerinin KRK karsinogenezinde ve tedavisindeki moleküler etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu nedenle literatüre katkı sağlamak amacı ile çalışmamızda *VDR*

BsmI, ApaI ve *TaqI* polimorfizmleri ile primer tümör yeri arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmayı hedefledik. Aynı zamanda KRK hastalarına ait kan hücre sayıları ve serum içerik konsantrasyonlarının kolon ve rektum hastalarındaki dağılımlarının farklılık gösterip göstermediğini tespit etmeyi de hedefledik.

Hücrelerin yaşamsal aktivitelerinde gen anlatımını kontrol ederek doğrudan etkili olan vitamin D reseptörü aynı zamanda kanser tedavisinde neoplastik ajanlara verilen cevapta da rol oynamaktadır. Bu sebeple araştırmamızda VDR'nin fonksiyonunu etkileyebilme potansiyelleri dolayısı ile *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerin KRK'da 5-FU tabanlı kemoterapiler sonrası gözlenen yan etkilere olan etkilerini ortaya çıkarmayı amaçladık.

Son olarak, tüm bu analizler sırasında Türk KRK hastalarında *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerin görülme sıklıklarının tespit edilmesi de çalışmamızın amaçlarından birisidir.

2 MATERYAL VE YÖNTEM

2.1 Materyal

2.1.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler

- Etanol (Sigma-Aldrich)
- PCR MasterMix (A.B.T.)
- Agar Agar (Sigma)
- Borik asit, (MBG, A-2940)
- Tris bazı (Roche, 10708976001)
- EDTA-Disodyum Tuzu (Na_2EDTA, Fisher Bioreagents)
- Etidyum Bromür (EtBr, 1/100'luk sulu solüsyon, Fisher Scientific)
- Proteinaz K (Roche, 03 115 879)
- Yükleme Boyası (Thermo)
- PZR primerleri (Sentebiolab)
- 100 bp DNA ladder (Vivantis)
- ApaI, TaqI ve BsmI Restriksiyon Enzimleri (Fermentas)

2.1.2 Araç ve Gereçler

- Sigma 3-18 Superspeed Soğutmalı Döndürücü
- Beckman Coulter Microfuje 16 Döndürücü
- LightCycler Nano Thermal Cycler Sıcaklık Düzenleyici (PCR Cihazı)
- Bio-Rad CFX Real Time PCR Cihazı
- Backman Coulter DU 730 Spektrofotometre
- Thermo -80^{0}C Derin Dondurucu
- Alp Otoklav
- Steril Kabin
- Buzdolabı (-20^{0}C ve +4^{0}C)
- Kimyasal Dolabı
- Radwag Hassas Tartı
- Bilgisayar
- Thermo Güç Kaynağı
- Elga Option-Q Saf Su Cihazı
- Labnet Vortex
- Stuart Manyetik Karıştırıcı
- Çeker Ocak
- Transilluminator Görüntüleme Cihazı

2.2 Yöntem

2.2.1 Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışma Marmara Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı, Moleküler Metabolizma Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir. Araştırmamız Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından 9.2019.1095 protokol numarası ile 06.12.2019 tarihinde onaylanmıştır.

Çalışmamıza Acıbadem Hastanesi Altunizade Medikal Onkoloji Kliniği'nde tedavi gören, kolon veya rektum kanseri immunohistokimyasal yöntemler ile doğrulanmış hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak isteyen hastalara çalışmanın içeriği detaylıca anlatıldıktan sonra Helsinki Bildirgesi dikkate alınarak hazırlanmış birer onam formu imzalatılmıştır.

2.2.2 Kan Örneklerinin Alınması

Bilgilendirme ve onam işlemleri sonrası gönüllü her hastadan 5'er ml EDTA'lı tüp içerisinde periferik kan örneği alınmıştır. Kan örneklerine ek olarak ayrıca hastalara ait klinik, demografik ve biyokimyasal bilgileri de kaydedilmiştir.

Kan örnekleri hastalardan alındıktan sonra aynı gün içerisinde uygun sıcaklıkta muhafaza edilerek Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Moleküler Metabolizma Araştırma Laboratuvarına getirildi ve genomik DNA izolasyonu işlemlerine tabii tutuldu.

2.2.3 Kandan Genomik DNA İzolasyonu

Genomik DNA'lar hastalara ait K_3-EDTA'lı tüp içine alınan venöz kan örneklerinden *QuickGene DNA Whole blood kit S* protokolü kullanılarak izole edildi. Genomik DNA izolasyon işlemleri sırasında izlenen protokol basamak basamak aşağıda verilmiştir.

- 1.5ml'lik steril ependorf tüp içerisine 30 µl Proteaz, 200 µl K_3-EDTA'lı kan örneği ve 250 µl liziz tamponu eklenerek 5 kere pipetaj yapıldı.
- Hazırlanan karışım maksimum hızda (en az 2.500rpm) 15 saniye vorteks yapıldı.

- Vorteksleme işleminden sonra 56 °C'de 2 dakika boyunca inkübe edildi.
- %99'luk etanolden 250 µl eklendi.
- Maksimum hızda (en az 2.500rpm) 15 saniye vorteks yapıldı.
- Hazırlanan lizat *Kurabo*, Mini80 cihazına ait kartuşa aktarıldı ve cihaz aracılığı ile basınç uygulanarak süzülme sağlandı.
- 750 µl yıkama tamponu eklenerek basınçlı süzme yapıldı.
- 7. Basamak toplamda 3 kere tekrarlandı.
- Kartuşun altına 1.5 ml'lik steril ependorf yerleştirildi.
- 200 µl elüsyon tamponu eklendi ve basınçlı süzülme yapılarak genomik DNA örneği elde edildi.

DNA izolasyon işlemleri tamamlandıktan sonra DNA örneklerinin saflık ve miktarlarının spektrometrik ölçümleri (Meastrogen) yapılarak kaydedildi. Ölçümleri yapılan DA örnekleri uygun etiketler ile etiketlenerek genotip analizleri için kullanılıncaya dek – 20°C de muhafaza edildi.

2.2.4 Genotip Analizleri

2.2.4.1 Primerler ve Kesim Enzimleri

Vitamin D reseptörü *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232) ve *TaqI* (rs731236) polimorfizmleri polimeraz zincir reaksiyonunu (PZR) takiben restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (*Restriction Fragment Length Polymorphism*, *RFLP*) yöntemi ile analiz edilmiştir. Reaksiyonlar sırasında kullanılan polimorfizme spesifik ileri ve geri primer dizileri ile kesim enzimi **Tablo 2.1'**de verilmiştir. *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* primerleri kurutulmuş stok halinde laboratuvarımıza gelmiş olup, primerler 100uM derişimli hale getirmek için tris EDTA tamponu ile sulandırıldı. Kesim enzimleri analiz öncesi ve analiz sırasında -20 °C'de muhafaza edildi.

Tablo 2.1: Vitamin D reseptörü *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin genotip analizlerinde kullanılan primerler ve kesim enzimleri

Polimorfizm	**Primerler**	**Kesim Enzimi**
BsmI (rs1544410)	İleri Primer: 5′-CAA CCA AGA CTA CAA GTA CCG CGT CAG TGA-3′ Geri Primer: 5′- AAC CAG CGG AAG AGG TCA AGG G -3′	Mva1269I
ApaI (rs7975232)	İleri Primer: 5′-CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA-3′ Geri Primer: 5′-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC-3′	ApaI
TaqI (rs731236)	İleri Primer: 5′-CAG AGC ATG GAC AGG GAG CAA-3′ Geri Primer: 5′-GCA ACT CCT CAT GGC TGA GGT CTC-3′	TaqI

2.2.4.2 Amplifikasyon

Polimeraz zincir reaksiyonu karışımının hazırlanmasında izlenen tüm aşamalar steril UV kabin içerisinde yapıldı. Reaksiyonda kullanılan çözeltiler uygun sıcaklıkta çözdürüldü, pipetaj yapıldı ve hafifçe santrifüj edilerek homojenliği sağlandı. Her 3 polimorfik bölgenin analizi için gerekli olan PZR reaksiyon karışımları için A.B.T. *Master Mix* kullanılmıştır.

BsmI polimorfizmi için; 125.334 µl *Master Mix*, 0.79 µl ileri ve 0.79 µl geri primer alınarak amplifikasyon karışımı hazırlandı. Örnek sayısı kadar PZR karışımı ince çeperli 0.2 µl'lik PZR tüplerine dağıtıldıktan sonra her tüpe 100 ng genomik DNA ve uygun miktarda distile su eklenerek pipetaj yapıldı (**Şekil 2.1**). Reaksiyon hacmi 25 µl olacak şekilde ayarlandı.



Şekil 2.1: Polimeraz zincir reaksiyonu karışımının hazırlanması

Amplifikasyon reaksiyonu için izlenen sıcaklık koşulları **Tablo 2.2**'de verilmiştir. Reaksiyon Biorad CFX Connect Real-Time System termal döngü cihazı kullanılarak gerçekleştirildi (**Şekil 2.2**). Reaksiyon sonrası örnekler -20°C'de muhafaza edildi.

Tablo 2.2: Vitamin D reseptörü *BsmI* polimorfizminin PZR ile amplifikasyonunda izlenen sıcaklık koşulları

PZR Basamağı	Sıcaklık (°C)	Zaman	Döngü
Başlangıç Denatürasyonu	94	5dk	1
Denatürasyon	94	30sn	
Primer Bağlanması	65	30sn	30
Uzama	72	30sn	
Son Uzama	72	5dk	1

ApaI ve *TaqI* polimorfik bölgeleri aynı DNA bölgesinde yer aldıkları için ortak ileri ve geri primerler kullanılarak PZR gerçekleştirildi. 250.66 µl *Master Mix*, 1.58 µl ileri ve 1.58 µl geri primer kullanılarak amplifikasyon karışımı hazırlandı. Örnek sayısı kadar PZR karışımı ince çeperli 0.2 µl'lik PZR tüplerine dağıtıldıktan sonra her tüpe 50 ng genomik

DNA ve distile su eklenerek tekrar pipetaj yapıldı. Son reaksiyon hacmi 25µl olarak ayarlandı.

ApaI-TaqI gen bölgelerinin çoğaltılmasındaki PZR reaksiyonu *Touch-down* protokolü izlenerek gerçekleştirildi. Reaksiyon sırasında izlenen sıcaklık koşulları **Tablo 2.3**'te verilmiştir**.** Reaksiyon Biorad CFX Connect Real-Time System termal döngü cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon sonrası örnekler -20°C'de muhafaza edildi.



Şekil 2.2: Polimeraz zincir reaksiyonu için gerekli olan sıcaklıkları sağlamakta kullandığımız termal döngü cihazı

Tablo 2.3: Vitamin D reseptörü *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin PZR ile amplifikasyonunda izlenen sıcaklık koşulları

PZR Basamağı	Sıcaklık (°C)	Zaman	Döngü
Başlangıç Denatürasyonu	94	3dk	1
Denatürasyon	94	30sn	
Primer Bağlanması	69-59(-0.8)	30sn	11
Uzama	72	30sn	
Denatürasyon	94	30sn	
Primer Bağlanması	62	30sn	20
Uzama	72	30sn	
Son Uzama	72	5dk	1

2.2.5 Agaroz Jel Elektroforezi ile Gözlem

Polimeraz zincir reaksiyonu tamamlandıktan sonra amplifikasyonu doğrulamak adına PZR örnekleri %2'lik agaroz jel elektroforezinde yürütüldü. Çalışmamızda izlediğimiz agaroz jel elektrofezi protokolü basamakları aşağıda sıralanmıştır.

- 2 gr agaroz tartılıp erlen içine alınarak üzerine 80 ml 5X Tris Borat EDTA (TBE) tamponu, 20 ml distile su eklendi ve ısıtıcılı manyetik karıştırıcıda (**Şekil 2.3**) homojen olana kadar karıştırıldı.

- Çözelti yeterince soğuduktan sonra agaroz karışımı içerisinde çeker ocak içerisinde 5 µL EtBr (Etidyum bromid) ilave edilerek dağılması için hafifçe karıştırıldı. Hazırlanan karışım içerisinde hava kabarcığı kalmayacak şekilde jel tarağı yerleştirilmiş jel kalıbına döküldü.

- Jel katılaştıktan sonra tarak çıkarıldı, 5X TBE tampon ve distile su karışımı 250 ml (50 ml 5X TBE tampon+ 200 ml distile su) elektroforez tankına döküldü.

- 5 µl 2X yükleme tamponu ve 5 µl DNA örneği önce parafilm üzerinde mikropipet yardımıyla pipetaj yapılarak karıştırıldı.

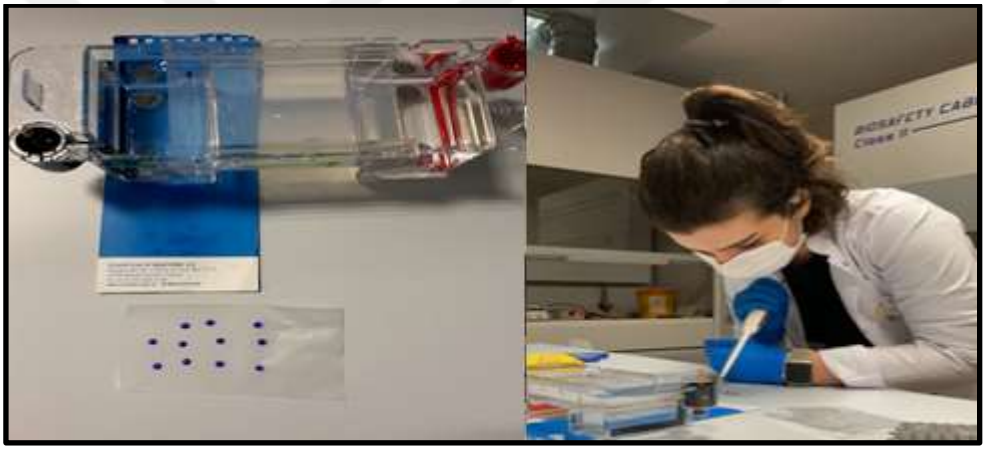
- Toplam 10 µl karışım jeli delmeden jel kuyucuklarına yüklendi (**Şekil 2.4**). Tank kapağı kapatılarak bağlantılar takıldı.

- Kuyulardan birine fragman uzunluklarını değerlendirmek için 100 bp DNA ladder'ı kullanıldı. Örnekler, Bio Rad elektroforez cihazında 120 volt ve 50 ampere ayarlanarak 70 dakika yürütüldü.

- Elektroforez sonrası PZR örneklerini içeren jel, görüntüleme cihazında (Transillüminator) ultraviyole ışık (UV) altında görüntülendi. Reaksiyonun gerçekleştiği örneklerde 100 bp DNA ladder içeren kuyucukta gözlenen bantlardan faydalanılarak *BsmI* polimorfizmi için 825 bç'lik, *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmleri için 745 bç'lik DNA bantları gözlendi.



Şekil 2.3: %2'lik agaroz jel karışımının manyetik karıştırıcıda hazırlanması



Şekil 2.4: Yükleme tamponu ve PZR ürünlerinin parafilm üzerinde karıştırılması ve jele yüklenmesi

2.2.6 PZR Ürünlerinin Restriksiyon Enzimi ile Kesimi

Restriksiyon enzimleri DNA üzerindeki spesifik nüklotitlerin yer aldığı bölgeyi kesebilme özelliklerine sahiptirler. RFLP analizi ise belli restriksiyon enzimlerinin tanıdığı DNA dizisindeki varyasyonlar sebebi ile kesim işlemi sonrası farklı DNA fragmanlarının elde edilmesi ile tek nükleotit polimorfizmlerinin tespitine dayanmaktadır.

BsmI polimorfizminin tespiti için PZR ürünleri Mva1269I restriksiyon enzimi ile kesim işlemine tabii tutuldu. Reaksiyon karışımını hazırlamak için her bir örneğe ait 5'er µL PZR ürünü alınıp 0.2 µL'lik PZR tüplerine aktarıldı. 0.5 µL'lik tüp içerisinde RFLP karışımı

hazırlandı. Bu karışım için 54 µL distile su, 6 µL 10X tango tamponu, 3 µL Mva1269I enzimi eklendi. Bolca pipetaj, vortekleme ve santrifüj işlemlerinden sonra PZR ürünü içeren her tüpe 9.2 µL olacak şekilde RFLP karışımı eklendi. Restriksiyon karışımı eklendikten pipetaj, vorteks ve santrifüj işlemleri ile homojenizasyon sağlandı. Bu karışım 37 °C'de 2.5 saat inkübe edilerek kesim işleminin gerçekleşmesi sağlandı. Kesim işleminin hemen devamında örnekler 80°C'de 20 dakika tutularak inaktivasyon işlemi gerçekleştirildi. Restriksiyon karışımının içeriği **Tablo 2.4**'te gösterildi.

Tablo 2.4: *BsmI* polimorfizmi genotip analizi için hazırlanan RFLP reaksiyonu karışımının içeriği

Kullanılan Malzemeler	Reaksiyonda Kullanılan Miktar (µL)
dH_2O	54
10X Tango Buffer	6
Mva1269I Enzimi	3
PZR ürünü	5

PZR işlemi sonrası elde edilen 745bç'lik *ApaI-TaqI* ürünleri ortak olup, restriksiyon enzimleri ve işlemleri farklı zaman ve analizler ile sonuçlanmıştır.

ApaI polimorfizmi genotip analizi için PZR ürünleri ApaI restriksiyon enzimi ile kesildi. Reaksiyon karışımını hazırlamak için her bir örneğe ait 5'er µL PZR ürünü alınıp 0.2 µL'lik PZR tüplerine aktarıldı. 0.5 µL'lik tüp içerisinde RFLP karışımı hazırlandı (**Tablo 2.5**). RFLP karışımı için 59.4 µL distile su, 6.6 µL 10X buffer, 3.3 µL ApaI restriksiyon enzimi kullanıldı. Karışım sırası ile pipetaj, vorteks ve hafif santrifüj işlemleri ile homojen hale getirildi. RFLP karışımı 5 µL PZR örneği içeren tüpler içerisine 10.5 µL olacak şekilde pipetaj yapılarak dağıtıldı, ardından pipetaj, vorteks ve hafif santrifüj işlemleri ile homojenizasyon sağlandı. Bu karışım 37 °C'de 2,5 saat inkübe edildikten sonra 65 °C'de 20 dakika tutularak enzim inaktivasyonu sağlandı.

Tablo 2.5: *ApaI* polimorfizmi genotip analizi için hazırlanan RFLP reaksiyonu karışımının içeriği

Kullanılan Malzemeler	Reaksiyonda Kullanılan Miktar (µL)
dH_2O	59.4
10X Buffer	6.6
ApaI	3.3
PZR ürünü	5

TaqI polimorfizmi genotip analizleri TaqI restriksiyon enzimi kullanılarak gerçekleştirildi. Reaksiyon karışımını hazırlamak için her bir örneğe ait 5'er µL PZR ürünü alınıp 0.2 µL'lik PZR tüplerine aktarıldı. 0.5 µL'lik tüp içerisinde RFLP karışımı hazırlandı (**Tablo 2.6**). RFLP karışımı hazırlanırken 257.4 µL distile su, 28.6 µL 10X buffer, 14.3 µL TaqI restriksiyon enzimi kullanıldı. Karışım sırası ile pipetaj, vorteks ve hafif santrifüj işlemleri ile homojen hale getirildi ve 5 µL PZR örneği içeren tüpler içerisine 10.5 µL olacak şekilde pipetaj yapılarak dağıtıldı. Örnekleri içeren tüpler vorteks ve hafif santrifüj işlemleri sonrası termal döngü cihazına yerleştirildi. Bu karışım 65 °C'de 2.5 saat inkübe edildikten sonra 80 °C'de 20 dakika tutularak enzim inaktivasyonu sağlandı.

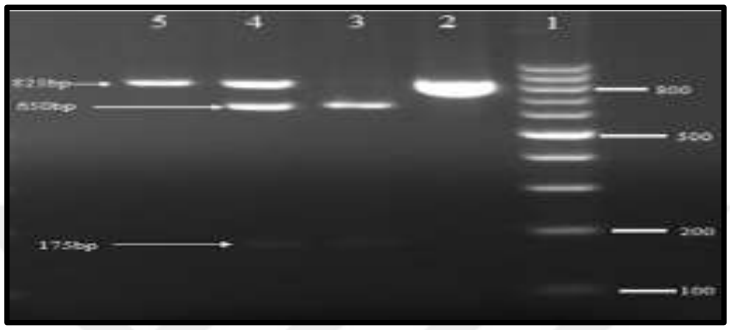
Tablo 2.6: *TaqI* polimorfizmi genotip analizi için hazırlanan RFLP reaksiyonu karışımının içeriği

Kullanılan Malzemeler	Reaksiyonda Kullanılan Miktar (µL)
dH_2O	257.4
10X Buffer	28.6
bikTaqI restriksiyon enzimi	14.3
PZR ürünü	5

2.2.7 Kesim Sonuçlarının Değerlendirilmesi

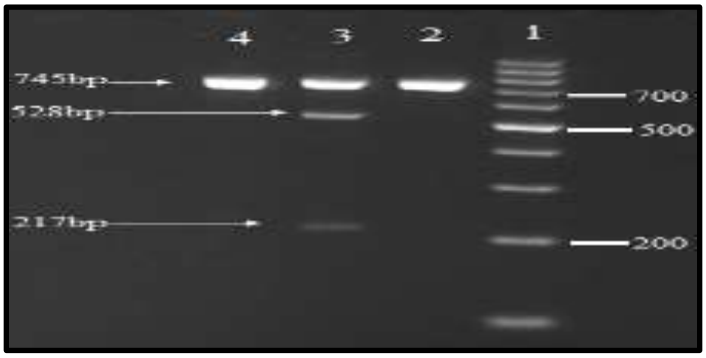
Restriksiyon enzimleri ile kesim işlemleri sonrasında örnekler genotip analizi için %3'lük agaroz jel elektroforezinde yürütüldü ve görüntüleme cihazı yardımı ile DNA bantları görüntülendi.

BsmI polimorfizmi genotip analizinde jel üzerinde görüntülenen tek bir örneğe ait 650 bç ve 175 bç'lik bantlar homozigot yaygın genotip (AA); 825 bç, 650 bç ve 175 bç'lik üç bant heterozigot genotip (AG); ve 825 bç'lik tek DNA bandı ise homozigot mutant genotip (GG) olarak değerlendirildi (**Şekil 2.5**).



Şekil 2.5: Vitamin D reseptör geni *BsmI* polimorfizmi genotiplerinin RFLP analizi sonucu agaroz jeldeki görüntüsü
1: 100 bp DNA Ladder. 2: PZR ürünü, 825 bç. 3: 650 bç, 175 bç, homozigot yabanıl genotip. 4: 825 bç, 650 bç, 175 bç, heterozigot. 5: 825bç, homozigot mutant genotip.

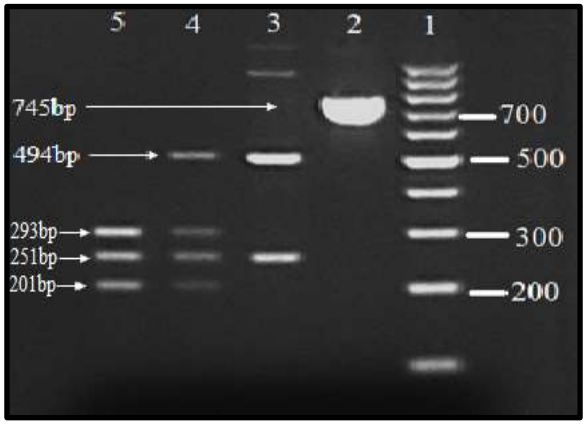
ApaI polimorfizmi genotip analizinde jel üzerinde görüntülenen tek bir örneğe ait 528 bç ve 217 bç olmak üzere iki DNA bandı bant heterozigot genotip (GT); 745bç'lik tek bant ise homozigot mutant genotip olarak değerlendirildi. Çalışma grubumuzda 528 bç ve 217 bç'lik DNA bandı ile karakterize *ApaI* polimorfizmi homozigot yaygın (GG) genotipli bireyler tespit edilmemiştir (**Şekil 2.6**).



Şekil 2.6: Vitamin D reseptör gen bölgesi *ApaI* polimorfizminin RFLP analizini takiben yapılan agaroz jel elektroforez görüntüsü

1: 100 bp *DNA Ladder*. 2: 745 bç, PZR ürünü. 3: 528 bç ve 217 bç, heterozigot genotip. 4: 745 bç, homozigot mutant genotip.

TaqI polimorfizmi genotip analizinde jel üzerinde görüntülenen tek bir örneğe ait 494 bç ve 251 bç olmak üzere iki DNA bandı homozigot yabanıl genotip (TT); 494 bç, 293 bç, 251 bç ve 201 bç'lik dört DNA bandı heterozigot genotip (TC); 593 bç, 251 bç ve 201 bç'lik üç DNA bandı homozigot mutant genotip (TT) olarak değerlendirilmiştir (**Şekil 2.7**)



Şekil 2.7: Vitamin D reseptör gen bölgesi *TaqI* polimorfizminin RFLP analizinin ardından agaroz jel elektroforez görüntüsü

1: 100 bp *DNA Ladder*. 2: 745 bç, PZR ürünü. 3: 494 bç ve 251 bç homozigot yabanıl genotip. 4: 494 bç, 293 bç, 251 bç, 201 bç, Heterozigot genotip. 5: 293 bç, 251 bç, 201 bç, Homozigot mutant tip genotip.

2.2.8 İstatistiksel Analizler

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizleri *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 26.0 paket programından yararlanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ait değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilk testi analiz edildi. Kategorik değişkenler vaka sayısı, yüzde değer (n,%) şeklinde verildi.

VDR geni *ApaI*, *BsmI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin Hardy Weinberg Dengesi'ne uyumu ki kare ($\chi 2$) analizi ile test edilmiştir. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler $\chi 2$ analizi veya Fisher's exact testi ile incelenmiştir.

Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin ikili gruplar arasındaki (VDR *ApaI* polimorfizmi genotipleri, VDR *BsmI* ve *TaqI* polimorfizmleri resesif ve dominant genetik modelleri, kolon-rektum grupları) dağılımları parametrik değişkenler için Student's Test; parametrik olmayan değişkenler için Mann–Whitney U testleri ile analiz edilmiştir. İkiden fazla grubun (VDR *BsmI* ve *TaqI* polimorfizmleri kodominant modelleri) karşılaştırılmasında ise parametrik değişkenler için tek yönlü varyans analizi, parametrik olmayan değişkenler için Kruskal–Wallis testi kullanılmıştır. Tüm analizlerde $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3 BULGULAR ve TARTIŞMA

3.1 Hastalara Ait Verilerin Genel Dağılımlarının İncelenmesi

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait demografik, klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımları **Tablo 3.1**'de verilmiştir. Çalışmamıza katılım sağlayan, yaşları 34 ile 88 arasında değişen 36 kolorektal kanser hastasından %52.8'i kadın, %47.2'si ise erkektir.

Hastaların %59.4'ü sigara kullanmamaktadır. Hastaların %64.5'in primer tümörün yeri kolon olup, %35.5'i rektumdur. Çalışma grubumuzun %12.9'nu metastatik hastalar oluşturmaktadır. Kemoterapi sonrası hastaların %15.6'sında nötropeni, %31.3'ünde halsizlik, %9.4'ünde lezyon oluşumu gözlenirken %43.7'sinde ise tedaviye bağlı reaksiyon gözlenmemiştir.

Kolorektal kanser hastalarının %12.5'inde hipertansiyon tedavisi/medikal geçmişi kaydedilirken %71.9'unda hipertansiyon teşhis edilmemiştir. %15.6'sının ise ailesinde hipertansiyon hikayesi olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma grubumuzda yer alan kolorektal kanser hastalarına florourasil tabanlı kemoterapiler uygulanmıştır. Tedavi rejimlerinde florourasil tek başına veya bevasizumab, oksaliplatin gibi kombin tedaviler olarak verilmiştir.

Tablo 3.1: Çalışma grubuna ait demografik, klinik ve patolojik özelliklerinin dağılımı.

	n (%)
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	19 (52.8)
Erkek	17 (47.2)
Yaş	54.63 ± 2.6 (34.0-88.0)
Sigara, n (%)	
Hayır	19 (59.4)
Evet	13 (40.6)
Alkol Kullanımı, n (%)	
Hayır	24 (75.0)
Evet	8 (25.0)
Primer Tümörün Yeri, n (%)	
Kolon	20 (64.5)
Rektum	11 (35.5)
Metastaz, n (%)	
Hayır	27 (87.1)
Evet	4 (12.9)
Yan Etkiler, n (%)	
Nötropeni	5 (15.6)
Halsizlik	10 (31.3)
Lezyon oluşumu	3 (9.4)
Reaksiyon yok	14 (43.7)
Hipertansiyon Geçmişi, n (%)	
Yok	23 (71.9)
Var	4 (12.5)
Ailede	5 (15.6)
Kullanılan İlaç, n	
5-FU	36
Bevasizumab	9
Oksaliplatin	1

Değişkenler n (%) olarak ifade edildi.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait rutin analizlerinin genel dağılımları **Tablo 3.2**'de verilmiştir. Kemoterapi öncesi kan ve biyokimya analizleri ile hastaların kan

değerleri takip edilmiştir. Nötropeni değerleri CTCEA V4 (Advers olaylar için ortak terminoloji kriterleri)'e göre değerlendirilmiştir.

Tablo 3.2: Çalışma grubunda yer alan tüm hastaların rutin analizlerinin genel dağılımları

	Ortalama ± Ortalama Standart Hata (minimum-maksimum)
Lökosit (x10^3/uL)	5.14 ± 0.32 (1.43-8.51)
Nötrofil (x10^3/uL)	2.97 ± 0.25 (0.28-7.18)
Lenfosit (x10^3/uL)	1.44 ± 0.12 (0.4-2.86)
Monosit (x10^3/uL)	0.6 ± 0.05 (0.12-1.21)
Eozinofil (x10^3/uL)	0.13 ± 0.02 (0.0-0.62)
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0.0-0.12)
Eritrosit (x10^3/uL)	4.04 ± 0.09 (2.6-4.8)
Hemoglobin (g/dL)	11.84 ± 0.27 (7.3-14.9)
Kreatinin (mg/dL)	0.78 ± 0.05 (0.45-1.48)
Albümin (g/dL)	3.34 ± 0.09 (2.35-4.24)
Üre (mg/dL)	28.29 ± 1.94 (16.0-61.0)
Vitamin D (pg/mL)	37.6 ± 13.3 (24.3-50.9)
MCV (fL)	88.63 ± 1.27 (78.7-103.1)
RDW-SD (fL)	54.3 ± 1.75 (40.2-86.0)
CEA (ng/mL)	23.13 ± 16.28 (1.94-153.0)
CA 19-9 (IU/mL)	38.44 ± 19.59 (1.2-212.0)
Mg (mg/dL)	1.9 ± 0.07 (1.23-2.26)
Kalsiyum (mg/dL)	8.92 ± 0.09 (8.27-9.88)
BUN (mg/dL)	13.25 ± 0.91 (7.0-29.0)
ALT (IU/L)	44.12 ± 10.54 (14.0-253.0)
AST (IU/L)	35.2 ± 4.35 (11.0-95.0)
ALP (IU/L)	136.58 ± 30.04 (48.0-410.0)

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait *VDR ApaI* (G>T), *BsmI* (A >G) ve *TaqI* (T>C) polimorfizmlerine ait genotiplerin ve allellerin sıklıkları **Tablo 3.3**'de

verilmiştir. Örnek sayımızın fazla olmamasından dolayı *ApaI* polimorfizmi homozigot yaygın genotipli bireyler çalışma grubumuzda tespit edilmedi. Hastalarımızın %75'i heterozigot (GT); 25'i ise homozigot mutant (TT) bireylerden oluşmaktadır. *BsmI* polimorfizmine ait en sık gözlenen genotip %55.6 ile heterozigot (AG) olup bunu %22.2 ile homozigot yaygın (AA) ve homozigot mutant (GG) bireyler takip etmektedir. *TaqI* polimorfizmine ait genotiplerin dağılımı ise homozigot yaygın (TT), heterozigot (TC) ve homozigot mutant için sırası ile %47.2, %38.9 ve %13.9 olarak tespit edilmiştir. Çalışma grubumuzda *BsmI* ve *TaqI* polimorfizmleri Hardy Weinberg Dengesi'ne uyum gösterirken (p=0.50 ve p=0.45, sırası ile); *ApaI* polimorfizmi ise sapma göstermiştir (p<0.001).

Tablo 3.3: Çalışma grubundaki kolorektal kanser hastalarına ait *VDR* geni *ApaI, BsmI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin ve allellerin genel dağılımları

	n (%)	**Yay**	**Var**	**χ2**	**p**
ApaI					
GG	0 (0)	0.37	0.63	12.96	<0.001
GT	27 (75.0)				
TT	9 (25.0)				
BsmI					
AA	8 (22.2)	0.5	0.5	0.44	0.50
AG	20 (55.6)				
GG	8 (22.2)				
AA+AG/GG	28 (77.8)				
GG+AG/AA	28 (77.8)				
TaqI					
TT	17 (47.2)	0.67	0.33	0.56	0.45
TC	14 (38.9)				
CC	5 (13.9)				
TT+TC/CC	31 (86.1)				
TC+CC/TT	19 (52.8)				

Değişkenler n (%) olarak ifade edildi. χ2 ve p değerleri Hardy Weinberg Dengesi'ne uyumu ifade etmektedir.

3.2 Hastalara Ait Klinik Verilerin *BsmI, ApaI* ve *TaqI* Polimorfizmlerine Göre Dağılımlarının İncelenmesi

Çalışma grubumuzdaki KRK hastalarına ait klinik verilerin *ApaI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.4**'de verilmiştir. Bazofil sayıları ile hemoglobin, kalsiyum, albümin ve değerleri ortalamaları *ApaI* heterozigot ve mutant bireyler arasında belirgin derecede farklı bulunmamıştır. Mg, MCV, AST ve ALP değerleri ortalamaları heterozigot hastalarda; lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit sayıları ile CA 19-9, üre, BUN ve ALT değerleri ortalamaları ise homozigot mutant hastalarda daha yüksek tespit edilse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Monosit sayıları ortalamaları heterozigot bireylerde kısmen daha yüksek tespit edilmiş olup sonuç istatistiksel anlam sınırına yakın bulunmuştur. Eozinofil ortalaması ise heterozigot hastalarda homozigot mutant hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir ($p=0.019$). Kreatinin ortalaması homozigot mutant hastalarda; RDW ortalaması ise heterozigot hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.001$ ve $p=0.007$, sırası ile). CEA değerleri ortalaması ise heterozigot hastalarda homozigot mutantlara kıyasla oldukça yüksek bulunmuştur ($p=0.056$).

Tablo 3.4: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin VDR *ApaI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Heterozigot (GT)	Homozigot Mutant (TT)	p
Lökosit (x10^3/uL)	5.07 ± 0.36 (1.43-8.51)	5.39 ± 0.71 (2.54-8.19)	0.677
Nötrofil (x10^3/uL)	2.82 ± 0.25 (0.28-5.24)	3.46 ± 0.71 (1.28-7.18)	0.285
Lenfosit (x10^3/uL)	1.42 ± 0.14 (0.4-2.86)	1.52 ± 0.2 (0.83-2.39)	0.704
Monosit (x10^3/uL)	0.65 ± 0.06 (0.25-1.21)	0.42 ± 0.09 (0.12-0.79)	0.069
Eritrosit (x10^3/uL)	4.03 ± 0.11 (2.6-4.8)	4.09 ± 0.15 (3.5-4.5)	0.801
Eozinofil (x10^3/uL)	0.15 ± 0.03 (0.01-0.62)	0.06 ± 0.01 (0.00-0.10)	**0.019**
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0.01-0.12)	0.03 ± 0.01 (0-0.05)	0.441
Hemoglobin (g/dL)	11.92 ± 0.31 (7.3-14.9)	11.56 ± 0.59 (9-13.7)	0.532
Üre (mg/dL)	26.21 ± 1.57 (16-39)	36.2 ± 6.46 (24-61)	0.120
Kalsiyum (mg/dL)	8.92 ± 0.08 (8.47-9.49)	8.93 ± 0.29 (8.27-9.88)	0.983
Albümin (g/dL)	3.34 ± 0.09 (2.35-3.92)	3.35 ± 0.31 (2.5-4.24)	0.971
Kreatinin (mg/dL)	0.69 ± 0.03 (0.45-0.9)	1.09 ± 0.12 (0.75-1.48)	**<0001**
MCV (fL)	89.72 ± 1.45 (78.7-103.1)	85.04 ± 2.32 (78.8-96)	0.122
RDW(fL)	56.52 ± 2.01 (44.2-86)	46.99 ± 1.62 (40.2-51.7)	**0.007**
CEA (ng/mL)	28.97 ± 20.7 (3.69-153)	2.7 ± 0.76 (1.94-3.46)	0.056
CA 19-9 (IU/mL)	32.44 ± 22.62 (1.2-212)	65.45 ± 42.55 (22.9-108)	0.218
Mg (mg/dL)	1.93 ± 0.08 (1.23-2.26)	1.79 ± 0.18 (1.23-2.14)	0.553
BUN (mg/dL)	12.21 ± 0.7 (7-18)	17.2 ± 3.1 (11-29)	0.075
ALT (IU/L)	38.63 ± 7.63 (14-156)	61.5 ± 38.46 (14-253)	0.687
AST (IU/L)	36.53 ± 5.29 (11-95)	31.0 ± 7.42 (18-66)	0.687
ALP (IU/L)	152.3 ± 34.04 (48-410)	58.0 ± 4.0 (54-62)	0.121

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.5**'de verilmiştir. Lenfosit, eozinofil sayıları ile üre, kreatinin, CEA, CA 19-9 ve BUN değerleri ortalamaları homozigot yaygın; monosit, MCV, (p=0.056). RDW, Mg ve ALP değerleri ortalamaları heterozigot; lökosit, nötrofil, eritrosit,

hemoglobin, kalsiyum albümin, ALT ve AST değerleri ortalamaları ise homozigot mutant genotipli bireylerde tespit edilmiştir. Ancak gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bazofil sayıları ortalamaları ise 3 genotipte de aynı bulunmuştur.

Tablo 3.5: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin *VDR* geni *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Homozigot Yaygın (AA)	Heterozigot (AG)	Homozigot Mutant (GG)	p
Lökosit (x10^3/uL)	5.54 ± 0.73 (2.54-8.51)	4.66 ± 0.43 (1.43-7.31)	5.73 ± 0.55 (4.1-8.19)	0.315
Nötrofil (x10^3/uL)	3.06 ± 0.58 (1.18-5.24)	2.58 ± 0.24 (0.28-3.82)	3.7 ± 0.66 (2.07-7.18)	0.203
Lenfosit (x10^3/uL)	1.71 ± 0.25 (0.57-2.86)	1.28 ± 0.16 (0.4-2.28)	1.47 ± 0.2 (0.83-2.39)	0.313
Monosit (x10^3/uL)	0.56 ± 0.1 (0.12-0.87)	0.63 ± 0.08 (0.27-1.21)	0.55 ± 0.1 (0.19-0.95)	0.807
Eritrosit (x10^3/uL)	3.88 ± 0.25 (2.6-4.8)	4.06 ± 0.11 (3.3-4.7)	4.2 ± 0.12 (3.6-4.5)	0.453
Eozinofil (x10^3/uL)	0.17 ± 0.08 (0.01-0.62)	0.13 ± 0.02 (0.03-0.32)	0.08 ± 0.02 (0-0.17)	0.356
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0-0.07)	0.03 ± 0.01 (0.01-0.12)	0.03 ± 0.01 (0-0.05)	0.875
Hemoglobin (g/dL)	10.8 ± 0.64 (7.3-12.9)	12.09 ± 0.31 (10.5-14.9)	12.49 ± 0.43 (10.3-13.7)	0.099
Üre (mg/dL)	33.13 ± 4.06 (26-61)	24.91 ± 2.3 (16-39)	28 ± 3.54 (16-35)	0.153
Kalsiyum (mg/dL)	8.98 ± 0.17 (8.27-9.49)	8.81 ± 0.09 (8.47-9.16)	9.04 ± 0.24 (8.5-9.88)	0.550
Albümin (g/dL)	3.13 ± 0.17 (2.35-3.7)	3.43 ± 0.1 (2.8-3.92)	3.49 ± 0.26 (2.89-4.24)	0.255
Kreatinin (mg/dL)	0.89 ± 0.1 (0.66-1.48)	0.66 ± 0.04 (0.45-0.9)	0.85 ± 0.11 (0.58-1.31)	0.053
MCV (fL)	86.88 ± 2.19 (78.7-95.3)	89.65 ± 1.79 (81-103)	88.44 ± 3.21 (78.8-103.1)	0.675
RDW (fL)	52.16 ± 2.55 (45.2-63.4)	57.49 ± 2.87 (44.2-86)	49.9 ± 2.36 (40.2-58)	0.195
CEA (ng/mL)	79.41 ± 73.59 (5.82-153)	10.22 ± 1.2 (8.15-12.3)	4.67 ± 1.69 (1.94-9.6)	0.146
CA 19-9 (IU/mL)	76.6 ± 67.72 (5.81-212)	9.29 ± 4.66 (1.94-22.7)	38.98 ± 23.59 (1.2-108)	0.417
Mg (mg/dL)	1.85 ± 0.16 (1.23-2.24)	1.93 ± 0.11 (1.23-2.26)	1.9 ± 0.13 (1.46-2.21)	0.958
BUN (mg/dL)	15.5 ± 1.96 (12-29)	11.64 ± 1.05 (7-18)	13.2 ± 1.62 (8-17)	0.161
ALT (IU/L)	30.25 ± 6.74 (14-73)	45.73 ± 12.11 (16-156)	59.67 ± 38.73 (14-253)	0.475
AST (IU/L)	34.63 ± 5.4 (18-62)	33.55 ± 5.99 (11-78)	39 ± 13.74 (12-95)	0.824
ALP (IU/L)	139.5 ± 29.64 (102-228)	177.5 ± 79.94 (62-410)	92.75 ± 38.19 (48-207)	0.263

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.6**'da verilmiştir. Eozinofil, üre, CEA, Mg, BUN, ALP değerleri ortalamaları *TaqI* TT genotipli hastalarda; monosit, hemoglobin, MCV, AST değerleri ortalamaları *TaqI* TC genotipli hastalarda; lökosit, nötrofil, lenfosit, eritrosit, kalsiyum, albümin, CA 19-9 ve ALT değerleri ortalamaları ise *TaqI* CC genotipli hastalarda yüksek tespit edilse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bazofil sayıları ortalamaları ise *TaqI* TT, TC ve CC grupları arasında benzer bulunmuştur.

Kreatinin değerleri ortalaması *TaqI* CC; RDW değerleri ortalamaları *TaqI* TC genotipli hastalarda yüksek bulunmuş olup, gruplar arasında kodominant modelde istatistiksel olarak önemli birer fark tespit edilmiştir (p=0.007 ve p=0.007).

Tablo 3.6: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin *VDR* geni *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Homozigot Yaygın (TT)	Heterozigot (TC)	Homozigot Mutant (CC)	p
Lökosit (x10^3/uL)	5.04 ± 0.51 (2.54-8.51)	4.85 ± 0.47 (1.43-7.31)	6.41 ± 0.77 (4.73-8.19)	0.294
Nötrofil (x10^3/uL)	2.85 ± 0.37 (1.18-5.24)	2.65 ± 0.27 (0.28-3.88)	4.37 ± 1 (2.43-7.18)	0.082
Lenfosit (x10^3/uL)	1.46 ± 0.18 (0.57-2.86)	1.38 ± 0.18 (0.4-2.28)	1.57 ± 0.33 (0.83-2.39)	0.862
Monosit (x10^3/uL)	0.54 ± 0.06 (0.12-0.87)	0.67 ± 0.1 (0.19-1.21)	0.54 ± 0.09 (0.4-0.79)	0.500
Eritrosit (x10^3/uL)	3.98 ± 0.18 (2.6-4.8)	4.04 ± 0.11 (3.3-4.5)	4.25 ± 0.1 (4-4.5)	0.658
Eozinofil (x10^3/uL)	0.15 ± 0.05 (0.01-0.62)	0.12 ± 0.02 (0-0.32)	0.08 ± 0.01 (0.05-0.1)	0.653
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0-0.07)	0.03 ± 0.01 (0-0.12)	0.03 ± 0.01 (0.01-0.05)	0.917
Hemoglobin (g/dL)	11.22 ± 0.45(7.3-13.4)	12.36 ± 0.32 (10.5-14.9)	12.15 ± 0.71 (10.3-13.7)	0.183
Üre (mg/dL)	29.42 ± 3.17 (16-61)	27 ± 2.74 (16-39)	28 ± 4 (24-32)	0.978
Kalsiyum (mg/dL)	8.93 ± 0.11 (8.27-9.49)	8.81 ± 0.11 (8.47-9.21)	9.32 ± 0.57 (8.75-9.88)	0.277
Albümin (g/dL)	3.27 ± 0.14 (2.35-3.91)	3.29 ± 0.12 (2.8-3.92)	4.02 ± 0.22 (3.8-4.24)	0.080
Kreatinin (mg/dL)	0.84 ± 0.07 (0.63-1.48)	0.64 ± 0.03 (0.45-0.75)	1.02 ± 0.16 (0.77-1.31)	**0.007**
MCV (fL)	86.75 ± 1.54 (78.7-95.3)	91.41 ± 2.12 (82-103.1)	85.73 ± 3.66 (78.8-96)	0.158
RDW (fL)	51.2 ± 1.7 (45.1-63.4)	59.79 ± 2.94 (44.2-86)	46.5 ± 2.82 (40.2-51.7)	**0.007**
CEA (ng/mL)	56.34 ± 48.35 (5.82-153)	8.44 ± 1.8 (3.69-12.3)	2.7 ± 0.76 (1.94-3.46)	0.105
CA 19-9 (IU/mL)	58.5 ± 51.2 (4.17-212)	11.6 ± 4.92 (1.2-23.8)	65.45 ± 42.55 (22.9-108)	0.318
Mg (mg/dL)	1.91 ± 0.11 (1.23-2.24)	1.89 ± 0.13 (1.23-2.26)	1.87 ± 0.17 (1.53-2.08)	0.932
BUN (mg/dL)	13.75 ± 1.53 (7-29)	12.7 ± 1.23 (8-18)	13 ± 2 (11-15)	0.978
ALT (IU/L)	39.58 ± 11.5 (14-156)	32.6 ± 6.01 (14-72)	100.67 ± 76.17 (24-253)	0.773
AST (IU/L)	34.42 ± 5.74 (11-78)	36.4 ± 7.8 (12-95)	34.33 ± 15.84 (18-66)	0.893
ALP (IU/L)	171.67 ± 52.76 (62-410)	123.25 ± 35.55 (48-207)	58 ± 4 (54-62)	0.210

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin resesif genetik modelde *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.7**'de verilmiştir. Monosit ve eozinofil sayıları ile RDW, CEA ve ALP değerleri ortalamaları GG+GA genotipli hastalarda; lökosit, nötrofil, lenfosit ve eritrosit sayıları ile hemoglobin, kalsiyum, albümin, kreatinin ALT ve AST değerleri ortamları ise AA genotipli hastalarda yüksek tespit edildi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bazofil sayıları, üre, MCV, CA 19-9, Mg, BUN değerleri ortalamaları ise GG+GA ve AA genotiplerine sahip KRK hastalarda benzer bulunmuştur.

Tablo 3.7: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin resesif genetik modelde *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Homozigot Yaygın + Heterozigot (AA+AG)	Homozigot Mutant (GG)	p
Lökosit (x10^3/uL)	4.96 ± 0.38 (1.43-8.51)	5.73 ± 0.55 (4.1-8.19)	0.318
Nötrofil (x10^3/uL)	2.74 ± 0.25 (0.28-5.24)	3.7 ± 0.66 (2.07-7.18)	0.109
Lenfosit (x10^3/uL)	1.43 ± 0.14 (0.4-2.86)	1.47 ± 0.2 (0.83-2.39)	0.893
Monosit (x10^3/uL)	0.61 ± 0.06 (0.12-1.21)	0.55 ± 0.1 (0.19-0.95)	0.674
Eritrosit (x10^3/uL)	4.00 ± 0.11 (2.6-4.8)	4.2 ± 0.12 (3.6-4.5)	0.347
Eozinofil (x10^3/uL)	0.15 ± 0.03 (0.01-0.62)	0.08 ± 0.02 (0-0.17)	0.266
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0-0.12)	0.03 ± 0.01 (0-0.05)	0.631
Hemoglobin (g/dL)	11.64 ± 0.32 (7.3-14.9)	12.49 ± 0.43 (10.3-13.7)	0.131
Üre (mg/dL)	28.37 ± 2.31 (16-61)	28 ± 3.54 (16-35)	0.731
Kalsiyum (mg/dL)	8.88 ± 0.09 (8.27-9.49)	9.04 ± 0.24 (8.5-9.88)	0.456
Albümin (g/dL)	3.30 ± 0.1 (2.35-3.92)	3.49 ± 0.26 (2.89-4.24)	0.409
Kreatinin (mg/dL)	0.76 ± 0.05 (0.45-1.48)	0.85 ± 0.11 (0.58-1.31)	0.333
MCV (fL)	88.69 ± 1.39 (78.7-103)	88.44 ± 3.21 (78.8-103.1)	0.937
RDW (fL)	55.63 ± 2.1 (44.2-86)	49.9 ± 2.36 (40.2-58)	0.226
CEA (ng/mL)	37.89 ± 28.8 (5.82-153)	4.67 ± 1.69 (1.94-9.6)	0.063
CA 19-9 (IU/mL)	38.14 ± 29.09 (1.94-212)	38.98 ± 23.59 (1.2-108)	0.527
Mg (mg/dL)	1.89 ± 0.09 (1.23-2.26)	1.9 ± 0.13 (1.46-2.21)	0.904
BUN (mg/dL)	13.26 ± 1.09 (7-29)	13.2 ± 1.62 (8-17)	0.629
ALT (IU/L)	39.21 ± 7.6 (14-156)	59.67 ± 38.73 (14-253)	0.475
AST (IU/L)	34 ± 4.04 (11-78)	39 ± 13.74 (12-95)	0.642
ALP (IU/L)	158.5 ± 40.12 (62-410)	92.75 ± 38.19 (48-207)	0.109

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin dominant genetik modelde *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.8**'de verilmiştir. Lökosit, nötrofil, lenfosit, eozinofil, üre, kalsiyum, albümin, CEA, CA19-9, BUN ve ALP değerleri ortalamaları GG genotipli hastalarda; monosit, eritrosit,

hemoglobin, kreatinin, MCV, RDW, Mg, ALT ve AST değerleri ortalamaları ise GA+AA genotiplerine sahip hastalarda yüksek tespit edildi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hemoglobin değerleri ortalamaları ise GA+AA genotipli hastalarda GG genotipli hastalara kıyasla belirgin düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.056).

Tablo 3.8: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin dominant genetik modelde *BsmI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Homozigot Yaygın (AA)	Heterozigot + Homozigot Mutant (AG+GG)	p
Lökosit (x10^3/uL)	5.54 ± 0.73 (2.54-8.51)	5 ± 0.35 (1.43-8.19)	0.459
Nötrofil (x10^3/uL)	3.06 ± 0.58 (1.18-5.24)	2.93 ± 0.28 (0.28-7.18)	0.827
Lenfosit (x10^3/uL)	1.71 ± 0.25 (0.57-2.86)	1.34 ± 0.13 (0.4-2.39)	0.163
Monosit (x10^3/uL)	0.56 ± 0.1 (0.12-0.87)	0.61 ± 0.06 (0.19-1.21)	0.734
Eritrosit (x10^3/uL)	3.88 ± 0.25 (2.6-4.8)	4.1 ± 0.08 (3.3-4.7)	0.268
Eozinofil (x10^3/uL)	0.17 ± 0.08 (0.01-0.62)	0.12 ± 0.01 (0-0.32)	0.696
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0-0.07)	0.03 ± 0.01 (0-0.12)	0.982
Hemoglobin (g/dL)	10.8 ± 0.64 (7.3-12.9)	12.21 ± 0.25 (10.3-14.9)	0.056
Üre (mg/dL)	33.13 ± 4.06 (26-61)	25.88 ± 1.9 (16-39)	0.106
Kalsiyum (mg/dL)	8.98 ± 0.17 (8.27-9.49)	8.89 ± 0.1 (8.47-9.88)	0.658
Albümin (mg/dL)	3.13 ± 0.17 (2.35-3.7)	3.45 ± 0.1 (2.8-4.24)	0.099
Kreatinin (g/dL)	0.89 ± 0.1 (0.66-1.48)	0.73 ± 0.05 (0.45-1.31)	0.097
MCV (fL)	86.88 ± 2.19 (78.7-95.3)	89.27 ± 1.55 (78.8-103.1)	0.416
RDW (fL)	52.16 ± 2.55 (45.2-63.4)	55.07 ± 2.2 (40.2-86)	0.420
CEA (ng/mL)	79.41 ± 73.59 (5.82-153)	7.05 ± 1.51 (1.94-12.3)	0.500
CA19-9 (IU/mL)	76.6 ± 67.72 (5.81-212)	24.13 ± 12.47 (1.2-108)	0.630
Mg (mg/dL)	1.85 ± 0.16 (1.23-2.24)	1.92 ± 0.08 (1.23-2.26)	0.779
BUN (mg/dL)	15.5 ± 1.96 (12-29)	12.13 ± 0.87 (7-18)	0.136
ALT (IU/L)	30.25 ± 6.74 (14-73)	50.65 ± 15.08 (14-253)	0.588
AST (IU/L)	34.63 ± 5.4 (18-62)	35.47 ± 5.98 (11-95)	0.628
ALP (IU/L)	139.5 ± 29.64 (102-228)	135.13 ± 44.03 (48-410)	0.368

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin resesif genetik modelde *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.9**'da verilmiştir. Lökosit, lenfosit, eritrosit sayıları ile hemoglobin, kalsiyum, CA 19-9, ALT değerleri ortalamaları CC genotipli; monosit, eozinofil sayıları ile üre, MCV, Mg, BUN, AST, ALP değerleri ortalamaları ise TT+TC genotipli hastalarda yüksek tespit edilse de resesif modelde genotipler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazofil sayıları ortalamaları ise CC ve TT+TC genotipli hastalarda benzer bulunmuştur. Nötrofil sayıları ile albümin ve kreatinin değerleri ortalamaları ise CC genotipli hastalarda TT+TC genotipli hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**p=0.026**, **p=0.023** ve **p=0.036,** sırası ile).

Tablo 3.9: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin resesif genetik modelde *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Homozigot Mutant (CC)	Homozigot Yaygın + Heterozigot (TT+TC)	p
Lökosit (x10^3/uL)	6.41 ± 0.77 (4.73-8.19)	4.95 ± 0.34 (1.43-8.51)	0.120
Nötrofil (x10^3/uL)	4.37 ± 1 (2.43-7.18)	2.75 ± 0.23 (0.28-5.24)	**0.026**
Lenfosit (x10^3/uL)	1.57 ± 0.33 (0.83-2.39)	1.42 ± 0.13 (0.4-2.86)	0.664
Monosit (x10^3/uL)	0.54 ± 0.09 (0.4-0.79)	0.60 ± 0.06 (0.12-1.21)	0.701
Eritrosit (x10^3/uL)	4.25 ± 0.1 (4-4.5)	4.01 ± 0.1 (2.6-4.8)	0.378
Eozinofil (x10^3/uL)	0.08 ± 0.01 (0.05-0.1)	0.14 ± 0.03 (0-0.62)	0.391
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0.01-0.05)	0.03 ± 0.01 (0-0.12)	0.791
Hemoglobin (g/dL)	12.15 ± 0.71 (10.3-13.7)	11.79 ± 0.29 (7.3-14.9)	0.746
Üre (mg/dL)	28.00 ± 4 (24-32)	28.32 ± 2.1 (16-61)	0.957
Kalsiyum (mg/dL)	9.32 ± 0.57 (8.75-9.88)	8.88 ± 0.08 (8.27-9.49)	0.581
Albümin (g/dL)	4.02 ± 0.22 (3.8-4.24)	3.28 ± 0.09 (2.35-3.92)	**0.023**
Kreatinin (mg/dL)	1.02 ± 0.16 (0.77-1.31)	0.75 ± 0.05 (0.45-1.48)	**0.036**
MCV (fL)	85.73 ± 3.66 (78.8-96)	89.08 ± 1.37 (78.7-103.1)	0.381
RDW (fL)	46.50 ± 2.82 (40.2-51.7)	55.50 ± 1.87 (44.2-86)	0.071
CEA (ng/mL)	2.70 ± 0.76 (1.94-3.46)	28.97 ± 20.7 (3.69-153)	0.056
CA19-9 (IU/mL)	65.45 ± 42.55 (22.9-108)	32.44 ± 22.62 (1.2-212)	0.218
Mg (mg/dL)	1.87 ± 0.17 (1.53-2.08)	1.90 ± 0.08 (1.23-2.26)	0.765
BUN (mg/dL)	13.00 ± 2 (11-15)	13.27 ± 0.99 (7-29)	0.877
ALT (IU/L)	100.67 ± 76.17 (24-253)	36.41 ± 6.74 (14-156)	0.497
AST (IU/L)	34.33 ± 15.84 (18-66)	35.32 ± 4.62 (11-95)	0.663
ALP (IU/L)	58.00 ± 4 (54-62)	152.30 ± 34.04 (48-410)	0.121

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

Çalışma grubumuzdaki kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin dominant genetik modelde *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları **Tablo 3.10**'da verilmiştir. Lenfosit, eozinofil, üre, kalsiyum, kreatinin, CEA, CA 19-9, Mg, BUN ve ALP değerleri ortalamaları TT genotipli hastalarda; lökosit, nötrofil, monosit, eritrosit, hemoglobin, albümin, MCV, RDW, ALT ve AST değerleri ortalamaları TC+ CC genotiplere sahip hastalarda yüksek tespit edildi. Ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bazofil sayıları ortalamaları ise AA+AG ve GG genotiplerine sahip kolorektal hastaları arasında benzer bulunmuştur.

Tablo 3.10: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin dominant genetik modelde *TaqI* polimorfizmi genotiplerine göre dağılımları

	Homozigot Yaygın (TT)	Heterozigot + Homozigot Mutant (TC+ CC)	p
Lökosit (x10^3/uL)	5.04 ± 0.51 (2.54-8.51)	5.22 ± 0.42 (1.43-8.19)	0.790
Nötrofil (x10^3/uL)	2.85 ± 0.37 (1.18-5.24)	3.05 ± 0.35 (0.28-7.18)	0.704
Lenfosit (x10^3/uL)	1.46 ± 0.18 (0.57-2.86)	1.42 ± 0.15 (0.4-2.39)	0.867
Monosit (x10^3/uL)	0.54 ± 0.06 (0.12-0.87)	0.64 ± 0.08 (0.19-1.21)	0.360
Eritrosit (x10^3/uL)	3.98 ± 0.18 (2.6-4.8)	4.09 ± 0.09 (3.3-4.5)	0.608
Eozinofil (x10^3/uL)	0.15 ± 0.05 (0.01-0.62)	0.11 ± 0.02 (0-0.32)	0.837
Bazofil (x10^3/uL)	0.03 ± 0.01 (0-0.07)	0.03 ± 0.01 (0-0.12)	0.711
Hemoglobin (g/dL)	11.22 ± 0.45 (7.3-13.4)	12.31 ± 0.28 (10.3-14.9)	0.072
Üre (mg/dL)	29.42 ± 3.17 (16-61)	27.17 ± 2.32 (16-39)	0.887
Kalsiyum (mg/dL)	8.93 ± 0.11 (8.27-9.49)	8.91 ± 0.14 (8.47-9.88)	0.891
Albümin (g/dL)	3.27 ± 0.14 (2.35-3.91)	3.41 ± 0.13 (2.8-4.24)	0.448
Kreatinin (mg/dL)	0.84 ± 0.07 (0.63-1.48)	0.73 ± 0.06 (0.45-1.31)	0.152
MCV (fL)	86.75 ± 1.54 (78.7-95.3)	90.07 ± 1.88 (78.8-103.1)	0.201
RDW (fL)	51.2 ± 1.7 (45.1-63.4)	56.66 ± 2.7 (40.2-86)	0.079
CEA (ng/mL)	56.34 ± 48.35 (5.82-153)	6.52 ± 1.67 (1.94-12.3)	0.262
CA 19-9 (IU/mL)	58.5 ± 51.2 (4.17-212)	26.98 ± 14.01 (1.2-108)	0.999
Mg (mg/dL)	1.91 ± 0.11 (1.23-2.24)	1.88 ± 0.1 (1.23-2.26)	0.882
BUN (mg/dL)	13.75 ± 1.53 (7-29)	12.75 ± 1.05 (8-18)	0.932
ALT (IU/L)	39.58 ± 11.5 (14-156)	48.31 ± 17.68 (14-253)	0.894
AST (IU/L)	34.42 ± 5.74 (11-78)	35.92 ± 6.7 (12-95)	0.979
ALP (IU/L)	171.67 ± 52.76 (62-410)	101.50 ± 26.38 (48-207)	0.180

Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

3.3 Hastalara Ait Verilerin Primer Tümörün Yerine Göre Dağılımlarının İncelenmesi

Kolorektal kanser hastalarına ait demografik ve klinik verilerin primer tümörün yerine göre genel dağılımları **Tablo 3.11**'de verilmiştir. Çalışma grubumuzdaki kadın

hastaların %43.8'inde, erkeklerin ise %26.7'sinde primer tümörün yeri rektumdur. Yaş ortalaması kolon hastalarında rektum hastalarına kıyasla daha düşük tespit edilse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sigara ve alkol kullanımı kolon hastalarında rektum hastalarına kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Kemoterapi sonrası gözlenen yan etkilerin primer tümör yerine göre dağılımları istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak lezyon gözlenen hastaların tümü kolon hastası olarak tespit edilmiştir. Hipertansiyon geçmişi ile primer tümör yeri arasında da belirgin bir ilişki tespit edilmemiştir.

Tablo 3.11: Çalışma grubumuzda yer alan kolorektal kanser hastalarına ait demografik ve klinik verilerin primer tümörün yerine göre dağılımları

	Kolon, %	**Rektum, %**	**p**
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	9 (56.3)	7 (43.8)	0.458
Erkek	11 (73.3)	4 (26.7)	
Yaş	54.15 ± 3.5 (34.0-88.0)	56.27 ± 4.2 (38.0-79.0)	0.710
Sigara, n (%)			
Hayır	12 (66.7)	6 (33.3)	0.768
Evet	8 (61.5)	5 (38.5)	
Alkol Kullanımı, n (%)			
Hayır	14 (60.9)	9 (39.1)	0.676
Evet	6 (75.0)	2 (25.0)	
Metastaz, n (%)			
Hayır	17 (63.0)	10 (37.0)	0.631
Evet	3 (75.0)	1 (25.0)	
Yan Etkiler, n (%)			
Nötropeni	4 (80.0)	1 (20.0)	0.406
Halsizlik	6 (60.0)	4 (40.0)	
Lezyon oluşumu	3 (100.0)	0 (0.0)	
Reaksiyon yok	7 (53.8)	6 (46.2)	
Hipertansiyon Geçmişi, n (%)			
Yok	15 (68.2)	7 (31.8)	0.763
Var	2 (50.0)	2 (50.0)	
Ailede	3 (60.0)	2 (40.0)	

Değişkenler n (%) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BsmI, ApaI ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin kolorektal kanser hastalarının primer tümör yerlerine göre dağılımları **Tablo 3.12**'de verilmiştir. *ApaI* polimorfizmi GT ve TT genotip sıklıkları kolon hastalarında sırası ile %80.0 ve % 20.0; rektum hastalarında ise %20.0 ve %36.4 olarak tespit edilmiştir (p=0.405).

BsmI polimorfizmi GG, GA ve AA genotip sıklıkları kolon hastalarında sırası ile %25.0, %45.0 ve %30.0 iken, rektum hastalarında ise %18.2, %63.6 ve %18.2 olarak tespit edilmiştir (p=0.604). Resesif genetik modelde incelendiğinde, primer tümör yeri kolon olan hastalarda GG+GA genotiplerin sıklığı %70.0; rektum hastalarında ise %81.8 olarak tespit edilmiştir (p=0.676). Dominant genetik modelde ise kolon hastalarında AA+GA genotiplerinin sıklığı %75.0; rektum hastalarında %81.8 olarak bulunmuştur (p=0.660).

Primer tümörün yeri kolon olan hastalarda *TaqI* polimorfizmi TT, TC ve CC genotiplerin sıklıkları sırasıyla %40.0, %45.0 ve %15.0 iken, rektum hastalarında ise sırası ile %36.4, %45.5 ve %18.2 olarak saptanmıştır (p=0.966). Resesif modelde, kolon hastalarında TT+TC genotiplerinin sıklığı %85.0, rektum hastalarında %81.8 olarak tespit edilmiştir (p=0.819). Dominant modelde ise kolon hastalarında TC+CC genotiplerin gözlenme sıklığı %60.0 iken rektum hastalarında %63.6 olarak bulunmuştur (p=0.842).

Tablo 3.12: *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin kolorektal kanser hastalarının primer tümör yerine göre dağılımları

	Kolon, %	**Rektum, %**	**p**
ApaI			
GT	16 (80.0)	4 (20.0)	0.405
TT	7 (63.6)	4 (36.4)	
BsmI			
AA	5 (25.0)	2 (18.2)	0.604
AG	9 (45.0)	7 (63.6)	
GG	6 (30.0)	2 (18.2)	
AA+AG/GG	14 (70.0)	9 (81.8)	0.676
GG+AG/AA	15 (75.0)	9 (81.8)	0.660
TaqI			
TT	8 (40.0)	4 (36.4)	0.966
TC	9 (45.0)	5 (45.5)	
CC	3 (15.0)	2 (18.2)	
TT+TC/CC	17 (85.0)	9 (81.8)	0.819
TC+CC/TT	12 (60.0)	7 (63.6)	0.842

Değişkenler n (%) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışma grubumuzdaki hastalara ait klinik verilerin primer tümörün yerine göre dağılımları **Tablo 3.13**'te verilmiştir. Lökosit, lenfosit, monosit, eozinofil, bazofil, kalsiyum, MCV, RDW, CEA, CA19-9, Mg, ALT ve AST değerlerinin ortalamaları kolon hastalarında; nötrofil, üre, kreatinin ve BUN değerleri ortalamaları ise rektal kanser hastalarında daha yüksek tespit edilse de gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Eritrosit, hemoglobin ve albümin değerleri ise kolon kanseri hastalarında rektum kanseri hastalarına göre önemli derecede yüksek bulunmuştur ($p=0.029$, $p=0.034$ ve $p=0.047$, sırası ile).

Tablo 3.13: Kolorektal kanser hastalarına ait klinik verilerin primer tümörün yerine göre dağılımları

	Kolon, %	Rektum, %	p
Lökosit (x10^3/uL)	5.17 ± 0.38 (1.43-8.51)	4.94 ± 0.65 (2.54-8.19)	0.753
Nötrofil (x10^3/uL)	2.78 ± 0.26 (0.28-5.24)	3.15 ± 0.57 (1.28-7.18)	0.494
Lenfosit (x10^3/uL)	1.59 ± 0.13 (0.41-2.86)	1.21 ± 0.22 (0.4-2.28)	0.129
Monosit (x10^3/uL)	0.62 ± 0.06 (0.19-1.2)	0.51 ± 0.11 (0.12-1.21)	0.322
Eritrosit (x10^3/uL)	4.21 ± 0.09 (3.3-4.8)	3.84 ± 0.11 (3.5-4.5)	**0.029**
Eozinofil (x10^3/uL)	0.14 ± 0.03 (0-0.62)	0.13 ± 0.03 (0.05-0.32)	0.908
Bazofil (x10^3/uL)	0.04 ± 0.01 (0-0.12)	0.03 ± 0.01 (0-0.08)	0.274
Hemoglobin (g/dL)	12.32 ± 0.25 (10.3-14.9)	11.27 ± 0.41 (9-13.1)	**0.034**
Üre (mg/dL)	27.71 ± 1.73 (16-39)	30.33 ± 6.39 (17-61)	0.658
Kalsiyum (mg/dL)	8.99 ± 0.09 (8.5-9.88)	8.61 ± 0.21 (8.27-9.23)	0.083
Albümin (g/dL)	3.48 ± 0.09 (2.89-4.24)	3.10 ± 0.15 (2.5-3.4)	**0.047**
Kreatinin (mg/dL)	0.75 ± 0.05 (0.45-1.31)	0.91 ± 0.14 (0.62-1.48)	0.673
MCV (fL)	88.79 ± 1.75 (78.7-103.1)	87.54 ± 1.63 (79.1-94.7)	0.666
RDW (fL)	54.03 ± 1.61 (40.2-68.6)	53.91 ± 4.7 (43.3-86)	0.365
CEA (ng/mL)	24.48 ± 18.39 (1.94-153)	12.3 ± 0.0 (12.3-12.3)	0.444
CA 19-9 (IU/mL)	41.45 ± 21.4 (1.2-212)	8.34 ± 0.0 (8.34-8.34)	0.909
Mg (mg/dL)	1.97 ± 0.07 (1.46-2.26)	1.66 ± 0.18 (1.23-2)	0.081
BUN (mg/dL)	12.94 ± 0.78 (7-18)	14.33 ± 3.06 (8-29)	0.708
ALT (IU/L)	51.78 ± 14.28 (14-253)	22.83 ± 3.88 (14-38)	0.104
AST (IU/L)	37.11 ± 5.8 (11-95)	26.67 ± 3.05 (17-35)	0.770

Veriler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Değerler ortalama ± ortalama standart hata (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. n: Hasta sayısı. MCV: Ortalama eritrosit hacmi, RDW: Kırmızı hücre dağılım genişliği, CEA: Karsinoembriyonik antijeni, BUN: Kan üre azotu, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotrasferaz, ALP: Alanin fosfataz, CA 19-9: Kanser antijeni 19-9, Mg: Magnezyum olarak ifade edilmiştir.

3.4 Kolorektal Kanser Hastalarına Ait Verilerin Kemoterapi Cevaplarına Göre Dağılımlarının İncelenmesi

Araştırma grubumuzda yer alan kolorektal kanser hastalarında kemoterapi sonrası gözlenen yan etkilerin *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmleri ile ilişkileri **Tablo 3.14'**de özetlenmiştir. *ApaI* GT genotipine sahip kolorektal kanser hastalarının %12.5'inde nötropeni, %33.3'ünde halsizlik, %12.5'inde lezyonlar gözlenmiş olup; %41.7'sinde ise

herhangi bir reaksiyon kaydedilmemiştir. TT genotipe sahip hastaların ise %25.0'inde nötropeni, %25.0'inde halsizlik tespit edilirken %50.0'inde herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir. *ApaI* polimorfizmi ile kemoterapi cevabı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (p=0.609).

Çalışma grubumuzdaki *BsmI* polimorfizmi AA genotipine sahip kolorektal kanser hastalarının %12.5'inde nötropeni, %25.0'ında halsizlik, %25.0'ında lezyonlar gözlenmiş olup %37.5'inde ise herhangi bir reaksiyon kaydedilmemiştir. AG genotipine sahip hastalarda nötropeni, halsizlik ve lezyon gözlenme sıklıkları sırası ile %12.5, %31.3, %6.30 olarak tespit edilirken, hastaların %50.0'ında reaksiyon gözlenmemiştir. *BsmI* GG genotipine sahip hastalarda ise nötropeni ve halsizlik gözlenme sıklıkları sırası ile %25.0 ve %37.5 olarak bulurken hastalarda lezyon gözlenmemiştir. *BsmI* AA genotipli hastaların 37.5'inde ise reaksiyon gözlenmemiştir. *BsmI* A>G polimorfizmi genotipleri kodominant modelde kolorektal kanser ve kemoterapi kaynaklı yan etkiler ile ilişkili bulunmamıştır (p=0.665). Benzer şekilde resesif ve dominant modellerde de *BsmI* A>G polimorfizmi yan etkiler ile ilişkili bulunmamıştır (p=0.609 ve p=0.381, sırası ile).

TaqI TT genotipli hastaların %23.1'inde nötropeni, %23.1'inde halsizlik, %15.4'ünde lezyon oluşumu saptanırken %38.5'inde tedavi-hastalık ilişkili yan etki kaydedilmemiştir. Heterozigot TC genotipe sahip hastaların %42.9'unda halsizlik, %7.1'inde lezyon oluşumu gözlenirken nötropeni saptanmamıştır. Çalışma grubumuzdaki *TaqI* polimorfizmi TC genotipli hastaların %50'sinde ise tedavi-hastalık ilişkili reaksiyon kaydedilmemiştir. *TaqI* CC genotipli hastaların ise %40'ında nötropeni, %20'sinde halsizlik tespit edilirken lezyon oluşumu saptanmamıştır. *TaqI* T>C polimorfizmi genotipleri kodominant modelde kolorektal kanser-kemoterapi kaynaklı yan etkiler ile ilişkili bulunmamıştır (p=0.330). Kodominant modele benzer olarak resesif ve dominant modellerde de *TaqI* T>C polimorfizmi yan etkiler ile ilişkili bulunmamıştır (p=0.381 ve p=0.526, sırası ile).

Tablo 3.14: *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerinin tedavi sonrası kolorektal kanser hastalarında gözlenen yan etkilere göre dağılımları

	Terapiye Karşı Gözlenen Cevaplar				
	Nötropeni	**Halsizlik**	**Lezyon**	**Reaksiyon Yok**	**p**
ApaI					
GT	3 (12.5)	8 (33.3)	3 (12.5)	10 (41.7)	0.609
TT	2 (25.0)	2 (25.0)	0 (0.0)	4 (50.0)	
BsmI					
AA	1 (12.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (37.5)	0.665
AG	2 (12.5)	5 (31.3)	1 (6.30)	8 (50.0)	
GG	2 (25.0)	3 (37.5)	0 (0.0)	3 (37.5)	
AA+AG/GG	3 (12.5)	7 (29.2)	3 (12.5)	11 (45.8)	0.609
GG+AG/AA	4 (16.7)	8 (33.3)	1 (4.2)	11 (45.8)	0.381
TaqI					
TT	3 (23.1)	3 (23.1)	2 (15.4)	5 (38.5)	0.330
TC	0 (0.0)	6 (42.9)	1 (7.1)	7 (50.0)	
CC	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	2 (40.0)	
TT+TC/CC	3 (11.1)	9 (33.3)	3 (11.1)	12 (44.4)	0.381
TC+CC/ TT	2 (10.5)	7 (36.8)	1 (5.3)	9 (47.4)	0.526

Değişkenler n (%) olarak ifade edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Araştırma grubumuzda kemoterapi sonrası gözlenen reaksiyonlarda kolorektal kanser hastalarının sahip oldukları *BsmI, ApaI* ve *TaqI* genotiplerinin dağılımları **Tablo 3.15**'te özetlenmiştir. Her ne kadar çalışma grubumuzda yer alan hasta sayısı fazla olmasa da bu tabloda yan etki gösteren hastaların taşıdıkları *BsmI, ApaI* ve *TaqI* varyasyonlarını bir arada gözlemledik.

Tablo 3.15: *BsmI* A>G, *ApaI* (G>T) ve *TaqI* (T>C) polimorfizmleri genotiplerinin nötropeni, halsizlik ve lezyon gözlenen hastalardaki dağılımları

	VDR Polimorfizmi		
Gözlenen Reaksiyon	***BsmI***	***ApaI***	***TaqI***
Nötropeni	2	2	2
	1	1	0
	2	2	2
	0	1	0
	1	1	0
Halsizlik	0	2	0
	1	1	1
	1	1	1
	1	1	1
	0	1	0
	1	1	1
	1	1	0
	2	2	2
	2	1	1
	2	1	1
Lezyon	0	1	0
	0	1	0
	1	1	1

0: Homozigot Yaygın Genotip, 1: Heterozigot Genotip, 2: Homozigot Mutant Genotip

3.5 Tartışma

Tek nükleotit polimorfizm sıklıkları popülasyonlar arası farklılık gösterdiği gibi ilişkili spesifik patolojilerin varlığında da değişkenlik gösterebilir. Tek nükleotit polimorfizmlerinin proteinin yapısı ve işlevi üzerindeki etkilerinden dolayı pek çok hastalığın etiyolojisinde doğrudan rol aldığı bilinmektedir. Ayrıca polimorfik değişiklikler öncelikle toplumlara, daha da spesifik olarak hastalara özgü olduğundan özellikle kişiselleştirilmiş tıp araştırmalarında önemli rol oynamaktadır. Bu sebeple kanser gibi kompleks hastalıkların meydana gelmesinde ve ilerleyişinde rol alan proteinleri kodlayan DNA bölgelerindeki varyasyonların sıklarının belirlenmesi ve hastalıkların karakteristikleri ile ilişkilerinin aydınlatılması oldukça önemlidir. Bu nedenler ile çalışmamızda öncelikle Türk KRK hastalarında VDR *BsmI*, *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin sıklıklarını inceledik.

Farklı popülasyonlarda KRK hastaları ile yapılan çalışmalarda *BsmI* 60890G>A polimorfizmi genotip sıklıkları homozigot yaygın, heterozigot ve homozigot mutant genotipler için Amerika Birleşik Devletleri'nde sırası ile %36.6, %48.1 ve %15.3 (Kim ve ark., 2001); Japon KRK hastalarında %79.9, %19.0 ve %1.2 (Takeshige ve ark., 2015); Suudi Araplarında %47, %39 ve %14 (Akhayal ve ark., 2016) ve %37.88, %43.94 ve %18.18 (Al-Ghafari ve ark., 2020); Çek popülasyonunda %40.83, %45.24 ve %13.93 (Hughes ve ark., 2011); Brezilya popülasyonunda %40.8, %46.1 ve %13.2 (Vidigal, 2017); Bulgar toplumunda %38, %47 ve %15 (Kadiyska ve ark., 2007); Polonya popülasyonunda %41.3, %19.6 ve %39.1 (Laczmanska ve ark., 2014); Çin popülasyonunda %73.50, %20.50 ve %6 (Li ve ark., 2009); İran popülasyonunda %31.9, %52.4 ve %15.7 (Mahmoudi ve ark., 2011); Kafkas popülasyonunda %49, %39 ve %13 (Latacz ve ark., 2021); Rus-Kafkas popülasyonunda %41, %44 ve %15 (Flügge ve ark., 2007); Yunan KRK hastalarında %18.9, %48.1 ve %33 (Messaritakis ve ark., 2020) ve Kore popülasyonunda %86.8, %13.2 ve %0.0 (Park ve ark., 2006) olarak rapor edilmiştir. Türk toplumunda yapılmış farklı bir çalışmada ise *BsmI* GG, GA ve AA genotip sıklıkları sırası ile %30, %54 ve %16 olarak bildirilmiştir (Gündüz ve ark., 2012). Çalışmamızda ise Türk KRK hastalarında *BsmI* polimorfizmi GG, GA ve AA genotip sıklıkları sırası ile %22.2, %55.6 ve %22.2 olarak tespit edilmiştir.

Kolorektal kanser hastaları ile yapılan çalışmalarda *VDR* 1056T>C *TaqI* polimorfizmi homozigot yaygın (TT), heterozigot (TC) ve homozigot mutant (CC) genotip sıklıkları Arap popülasyonunda sırası ile %48, %36 ve %16 (Alkhayal ve ark., 2016) ve 50, %36.36 ve %13.64 (Al-Ghafari ve ark., 2020); Japon popülasyonunda %80.4, %18.4 ve %1.2 (Takeshige ve ark., 2015); Çek toplumunda %41.56, %44.77 ve %13.67 (Hughes ve ark., 2011); Polonya toplumunda %47, %37 ve %16 (Laczmanska ve ark., 2014); İran popülasyonunda %60.0, %36.0 ve %4.0 (Moossavi ve ark., 2018) ve %43.1, %41.3 ve %15.6 (Mahmoudi ve ark., 2010); Kafkas popülasyonunda %29, %55 ve %16 (Latacz ve ark., 2021); Ürdün toplumunda %35.5, %50.5 ve %14 (Atoum ve ark., 2014); Rus-Kafkas popülasyonunda %42, %43 ve %15 (Flügge ve ark., 2007); Yunan popülasyonunda %31.5, %32.5 ve %36 (Messaritakis ve ark., 2020) ve Kore popülasyonunda %88.4, %11.6 ve %0.0 (Park ve ark., 2006) olarak rapor edilmiştir. Türk KRK hastaları ile yapılan farklı çalışmalarda ise *TaqI* TT, TC ve CC genotip sıklıkları %53.6, %39.3 ve %7.1 (Dilmec ve ark., 2009); %35, %42 ve %23 (Gündüz ve ark., 2012) olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise KRK hastalarında *TaqI* polimorfizmi TT, TC ve CC genotip sıklıkları sırası ile %47.2, %38.9 ve %13.9 olarak tespit edilmiştir.

1025-49G>T *ApaI* polimorfizmi homozigot yaygın (GG), heterozigot (GT) ve homozigot mutant (TT) genotip sıklıkları Japon KRK hastalarında %50.5, %40.4 ve %9.1 (Takeshige ve ark., 2019); Arap toplumunda %40, %29 ve %31 (Akhayal ve ark., 2016) ve %45.45, %37.88 ve %16.67(Al-Ghafari ve ark., 2020); Çek popülasyonunda %28.76, %47.64 ve %23.61 (Hughes ve ark., 2011); Brezilya popülasyonunda %27.6, %55.3 ve %17.1 (Vidigal ve ark., 2017); Polonyalı KRK hastalarında %37.4, %38.7 ve %23.9 (Laczmanska ve ark., 2014); Kafkas popülasyonunda %30, %48 ve %22 (Latacz ve ark., 2021); Rus-Kafkas popülasyonunda %27, %51 ve %22 (Flügge ve ark., 2007); İran popülasyonunda %35, %44.4 ve %20.6 (Mahmoudi ve ark., 2010); Yunan KRK hastalarında %36.5, %30.7 ve %32.7 (Messaritakis ve ark., 2020) ve Kore popülasyonunda %50.0, %39.5 ve %10.5 (Park ve ark., 2006) olarak rapor edilmiştir. Türk toplumunda KRK hastaları üzerinde yapılmış farklı bir çalışmada ise *ApaI* polimorfizmi GG, GT ve TT genotip sıklıkları sırası ile %19.6, %50.0 ve %30.4 olarak bildirilmiştir (Dilmec ve ark., 2009). Çalışmamızda örnek sayımızın az olmasından dolayı *ApaI* polimorfizmi GG genotipli bireyleri tespit edemedik. Türk KRK

hastalarında *ApaI* GT ve TT genotip sıklıkları ise sırası ile %75.0 ve %25.0 olarak tespit edilmiştir.

Klinik pratikte başvurulan rutin analizler KRK seyri hakkında kısa, verimli ve ucuz bilgiler sağlaması açısından oldukça önemlidir. Bu rutin analizlerin moleküler analizler ile ilişkilerinin ortaya çıkarılması KRK gelişiminin moleküler işleyişinin anlaşılması açısından oldukça önemli olduğunu düşünüyoruz. Vitamin D kalsiyum emilimi, kemik biyolojisi, hücre büyümesi ve farklılaşması ve immün sistemin düzenlenmesi gibi birçok yaşamsal süreçte önemli rol oynadığı bilinmektedir (Deluca ve ark., 2001; Uitterlinden ve ark., 2004).

Ek olarak vitamin D metabolitleri etkilerinin neredeyse tamamını makrofajlar ve nötrofiller gibi immün sistem hücrelerinin de dahil olduğu birçok hücre tipinde ifade edilen vitamin D reseptörü aracılığı ile gerçekleştirirler (Deluca ve ark., 2001; Uitterlinden ve ark., 2004; Gelder ve ark., 2000; Suneetha ve ark., 2006; Roth ve ark., 2008; Takahashi ve ark., 2002).

VDR geni üzerinde yer alan polimorfizmler reseptör ile kalsitrolün veya vitamin D cevap elemanlarının bağlanma afinitesini değiştirerek transkripsiyonel profilin değişimine yol açabildiğinden (Uitterlinden ve ark., 2004), çalışmamızda KRK hastalarına ait rutin analizlerin birçok yaşamsal süreçte rol alan VDR'yi kodlayan gen bölgesindeki polimorfizmler ile olan ilişkilerini inceledik.

Çalışmamızda *ApaI* TT genotipli KRK hastalarının kanlarındaki eozinofil seviyeleri GT genotipli olanlara göre yüksek bulunmuştur. Bilgimiz dahilinde KRK hastalarında VDR *ApaI* polimorfizmi ile eozinofil sayısı arasında korelasyon rapor eden çalışma bulunmamaktadır. Ancak vitamin D metabolitleri seviyesi ile kandaki eozinofil sayısı arasında negatif korelasyon olduğu ve kalsitrolün nötrofiller üzerinde baskılayıcı etkisi olduğu bilinmektedir (Amorim ve ark., 2020; Ethier ve ark., 2016; Gorman ve ark., 2013; Souto Filho ve ark., 2018; Brehm ve ark., 2009; Hollams ve ark., 2011).

Bu sebeple *ApaI* TT polimorfizminin kandaki D vitamini seviyelerinde azalmaya yol açtığı düşünülebilir. Bu savı destekleyici olarak Karpinski ve arkadaşları serumdaki vitamin D seviyeleri ile *VDR* polimorfizmlerinin ilişkisini incelemişler ve kesimin olmadığı resesif genotipin (yaygın GG) kandaki yüksek vitamin D seviyesi ile ilişkili

olduğunu bildirmişlerdir (Karpinski ve ark., 2017). Ancak kesin bir çıkarımda bulunabilmek için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma grubumuzdaki KRK hastalarında serum nötrofil sayıları resesif genetik modelde CC genotipli hastalara kıyasla *TaqI* TT+TC genotipli hastalarda düşük bulunmuştur. Araştırmalarımız sonunda literatürde *VDR* polimorfizmlerinin nötrofil sayısı üzerine olan etkilerine dair doğrudan bir sonuç rapor eden çalışma tespit etmedik. Yapılan çalışmaların çoğunluğu nötrofil sayısının kandaki vitamin D seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiğine işaret etmektedir. Yüksek dozda vitamin takviyesinin sistemik inflamasyonun azalması ile birlikte nötrofil sayısında önemli bir düşüşe sebep olduğu ve kalsitrolün nötrofiller üzerinden etki göstererek inflamasyon süreçlerini etkileyebileceği rapor edilmiştir (Tabatabaeizadeh ve ark., 2017; Takahashi ve ark., 2002). Başka bir çalışmada vitamin D seviyesinin az olduğu durumda nötrofil lenfosit oranı seviyelerinin yüksek olduğu da bildirilmiştir (Akbas ve ark., 2015). Ancak farklı bir çalışmada ise vitamin D seviyelerinin nötrofil seviyesi ile ilişkili olmadığı da rapor edilmiştir (Ricci ve ark., 2021). Bu sebeple nötrofil aktivitesi VDR ile etkileşim üzerinden vitamin D seviyeleri üzerine etki ediyor olabilir. Nötrofil seviyesinin KRK sağ kalımı ile ilişkili olduğu da birçok çalışma tarafından ortaya konulduğundan (Mercier ve Voutsadakis, 2018; Dell'Aquila ve ark., 2018), VDR TaqI polimorfizmi KRK sağ kalımı ve prognozunda dolaylı olarak da olsa rol alıyor olabilir.

Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak VDR *ApaI* TT genotipinin eozinofil; *TaqI* CC genotipinin ise nötrofil sayısı üzerine olan potansiyel etkilerinin KRK'da inflamasyon ve sağ kalım süreçlerini doğrudan etkileyebileceğini düşünüyoruz. VDR polimorfizmlerinin gerek serum vitamin D konsantrasyonlarına gerekse vitamin D cevap elemanları ile etkileşimlerine etkileri in vivo ve in vitro çalışmalar ile desteklenmelidir.

Çalışmamızda *ApaI* TT ve *TaqI* CC genotipleri artan kan kreatinin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. Agarwal ve arkadaşları çalışmalarında vitamin D reseptör aktivasyonu ile kreatin seviyeleri arasında paralellik olduğunu rapor ettiklerinden (Agarwal ve ark., 2011), elimizde kesin kanıya varabilecek veri olmasa da, *ApaI* TT ve *TaqI* CC genotiplerinin VDR aktivitesinde artmaya sebep olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda serum albümin seviyesi *TaqI* TT+TC genotipli hastalara kıyasla CC genotipli hastalarda yüksek bulunmuştur. Kandaki yüksek albümin seviyeleri KRK da dahil olmak üzere birçok kanser türünde daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiş olup koruyucu rol oynadığı rapor edilmiştir (Nazha ve ark., 2015; Azab ve ark., 2013; Yamamoto ve ark., 2019; Sun ve ark., 2017; Lambert ve ark., 2012; Seebacher ve ark., 2013). Ancak literatürde KRK hastalarında *VDR* polimorfizmileri ile serum albümin seviyeleri arasında korelasyon rapor eden bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak Al-Daghri ve arkadaşları metabolik sendrom ve tip II diyabet hastalarında vitamin D yetmezliğini araştırdıkları çalışmalarında *VDR TaqI* polimorfizmi genotipleri ile serum albümin seviyeleri arasında dikkate değer bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir (Al-Daghri ve ark., 2014). Benzer şekilde kanser anoreksi-kaşeksi sendromu hastalarında *TaqI* polimorfizmi serum albümin seviyeleri ile ilişkili bulunmamıştır (Punzi ve ark., 2012). Akbaş ve arkadaşlarının çalışmasında ise albümin konsantrasyonu vitamin D konsantrasyonu 20 ng/ml'den büyük olan grupta 20 ng/ml^dan küçük olan gruba kıyasla yüksek bulunmuş (Akbas ve ark., 2015). Literatürdeki çelişkili sonuçlar albümin seviyeleri üzerine etkili farklı moleküllerin etkisi, patolojilere has etkileşimler ya da yaş ve cinsiyet gibi değişkenlerden kaynaklanıyor olabilir.

Genetik, embriyolojik ve histolojik farklılıklar, damarlanma şekilleri ve yaş, cinsiyet gibi klinik karakteristikler KRK'da primer tümörün yerini belirler ve KRK'nın malign karakteristiklerinin ortaya çıkmasında oldukça önemli rol oynar (Loree ve ark., 2018; Boeckx ve ark., 2018). Günümüzde birçok çalışmada KRK'nın prognozu ve tedavi rejimlerinde primer tümörün yerinin önemi vurgulanmaktadır (Boeckx ve ark., 2018; Brungs ve ark., 2017; Benedix ve ark., 2010; Yang ve ark., 2016; Riihimaki ve ark., 2016; Keeler ve ark., 2016; Loupakis ve ark., 2015; Li ve ark., 2017; Shimamoto ve ark., 2016). Her ne kadar çok sayıda araştırmacı bu konuya yoğunlaşmış olsa da hala KRK karsinogenezinde ve tedavisinde primer tümör yerinin etkisi tam olarak aydınlatılamamıştır.

Daha önceki yıllarda araştırmacılar bazı *VDR* polimorfizmlerinin primer tümör yeri ile ilişkili olabileceğini rapor etmişlerdir (Slattery ve ark., 2004a). Bu nedenle araştırmamızda, çalışma grubumuzda yer alan KRK hastalarını primer tümörün yerine göre kolon ve rektum olarak iki alt gruba ayırdık ve *VDR BsmI*, *ApaI* ve *TaqI*

polimorfizmlerinin dağılımlarını alt gruplar arasında inceledik. Buna göre *ApaI* polimorfizmi GT ve TT genotip sıklıklarını kolon hastalarında sırası ile %80.0 ve % 20.0; rektum hastalarında ise %20.0 ve %36.4 olarak tespit ettik. Sonuçlarımıza göre *ApaI* polimorfizmi KRK hastalarında primer tümör yeri ile ilişkili bulunmamıştır. Sonuçlarımız ile benzer olarak Takeshige ve arkadaşları *ApaI* GG, GT, TT genotip sıklıklarını kolon hastalarında %49.0, %43.2 ve %7.8; rektum hastalarında %53.1, %35.9 ve %11.0 olarak tespit etmişler ve ApaI polimorfizmi ile primer tümör yeri arasında istatistiksel anlam ifade eden bir ilişki saptamamışlardır (Takeshige ve ark., 2015). Yine, Rasool ve arkadaşları kolon ve rektum hastalarında *ApaI* GG genotip sıklığını sırası ile %55.56 ve %44.44; GT genotip sıklığını %54.93 ve %45.07; TT genotip sıklığını %57.9 ve %42.1 olarak tespit etmişler ve *ApaI* polimorfizminin KRK'da primer tümörün yeri ile ilişkili bulunmadığını bildirmişlerdir (Rasool ve ark., 2014). Ancak Park ve arkadaşları *ApaI* GG, GT, TT genotip sıklıklarını rektum hastalarında %55.6, %35.9 ve %8.5; kolon hastalarında %41.1, %45.2 ve %13.7 olarak bulmuş olup *ApaI* G allelini rektum kanseri ile yakın ilişkili bulmuşlardır (Park ve ark., 2006).

Çalışma grubumuzda *BsmI* polimorfizmi AA, AG ve GG genotip sıklıklarını kolon hastalarında sırası ile %25.0, %45.0 ve %30.0; rektum hastalarında ise %18.2, %63.6 ve %18.2 olarak tespit ettik. Farklı toplumlarda yapılan çalışmalarda *BsmI* polimorfizmi GG, GA ve AA genotiplerinin kolon ve rektum hastalarındaki dağılım yüzdeleri oldukça heterojenlik göstermektedir. Slattery ve arkadaşları *BsmI* AA, AG ve GG genotip sıklıklarını kolon hastalarında %37.1, %48.7 ve %14.2; rektum hastalarında %40.0, %45.2 ve %14.8 olarak bildirmişlerdir (Slattery ve ark., 2004b). Jenab ve arkadaşlarının Avrupa popülasyonlarında gerçekleştirdikleri çok merkezli çalışmalarında, *BsmI* AA, AG ve GG genotip sıklıkları kolon hastalarında sırası ile %33.82, %50.36 ve %15.82; rektum hastalarında sırası ile %34.58, %49.00 ve %16.42 olarak tespit edilmiş ve *BsmI* polimorfizmi ile primer tümör yeri arasında bir ilişki saptanmamıştır (Jenab ve ark., 2009). Takeshige ve arkadaşları kolon hastalarında *BsmI* GG, GA ve AA genotip sıklıklarını sırası ile %78.6, %19.8 ve %1.6; rektum hastalarında %81.7, %17.6 ve %0.7 olarak rapor etmişlerdir (Takeshige ve ark., 2015). Rasool ve arkadaşları ise kolon ve rektum hastalarında *BsmI* AA genotip sıklıklarını sırası ile %62.75 ve %37.25; GA genotip sıklıklarını sırası ile %40 ve %60; GG genotip

sıklıklarını ise %60.75 ve %39.24 olarak bulmuşlar ve *BsmI* polimorfizmini primer tümör yeri ile ilişkili bulmamışlardır (Rasool ve ark., 2014). Ek olarak KRK hastalarını proksimal, distal ve rektum olarak 3 farklı alt grupta ele alan Kim ve arkadaşları da benzer şekilde *BsmI* polimorfizminin primer tümör yeri ile ilişkili olamadığını bildirmişlerdir (Kim ve ark., 2001).

Son olarak çalışma grubumuzda *TaqI* polimorfizmi TT, TC ve CC genotip sıklıklarını kolon hastalarında sırasıyla %40.0, %45.0 ve %15.0; rektum hastalarında ise sırası ile %36.4, %45.5 ve %18.2 olarak bulduk. Çalışma grubumuzda *TaqI* polimorfizmine ait genotiplerin dağılımları kolon ve rektum hastalarında önemli derecede farklılık göstermemiştir. *TaqI* polimorfizminin primer tümör yeri ile ilişkisini ele alan benzer bir çalışmada da *TaqI* TT, TC ve CC genotip sıklıkları kolon hastalarında %79.4, %19.0 ve %1.6; rektum hastalarında ise %82.1, %17.2 ve %0.7 olarak rapor edilmiştir (Takeshige ve ark., 2015).

Çalışmalardan elde edilen farklı sonuçlar primer tümörün yerine karar veren mekanizmalarda işlevsel etkileşimlerdeki eş zamanlı farklılıklar veya popülasyon bazlı etkileşimlerden kaynaklanabileceği gibi çalışma grubunun büyüklüğü, yapısı gibi diğer faktörlerden de kaynaklanıyor olabilir. *VDR* polimorfizmlerinin gerek VDR ile kalsitrol etkileşimi, gerekse VDR ve cevap elementlerinin etkileşimlerindeki değişimler sonucu sorumlu gen anlatımları aracılığı ile tümör oluşumunu etkileyebileceğinden dolayı *VDR* polimorfizmlerinin primer tümör yeri ile ilişkilerinin daha geniş popülasyonlarda incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Kolon ve rektal tümörlerin sahip oldukları farklılıklar sebebi ile kan hücre sayısı, serum protein ve metabolit profillerini de etkileyebileceğini düşündüğümüzden dolayı, KRK hastalarına ait klinik verilerin kolon ve rektum hastalarındaki dağılımlarını da ele aldık. Literatürde de benzer bir yol izleyerek analiz yapan ve sonuç bildiren çalışmalar mevcuttur. Wei ve arkadaşları çalışma gruplarını serum albümin seviyelerine göre 40g/L'den az olanlar ve fazla olanlar olmak üzere göre iki alt gruba ayırmış olup kolon ve rektum hastalarındaki dağılımlarını incelemişler. Buna göre yüksek albümin seviyelerinin rektum hastalarında daha yaygın olduğunu tespit etmişler ve serumdaki albümin seviyelerini primer tümör yeri ile ilişkili bulmuşlardır (Wei ve ark., 2018). Farklı bir çalışmada ise kısa ve uzun vadede düşük albümin konsantrasyonu gösteren

hastaların yüzdesi sağ kolon hastalarında, sol kolon hastalarına kıyasla, daha yüksek tespit edilmiş (Lai ve ark., 2011). Çalışmamızda ise KRK hastalarının ortalama albümin seviyeleri kolon hastalarında rektum hastalarına kıyasla biraz daha yüksek tespit edilmiştir. Kandaki düşük albümin seviyelerinin KRK tümörlerinde malign fenotiple ve kötü prognozla ile ilişkili olduğu bilindiğinden (Cengiz ve ark., 2006), çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar rektal tümörlerin daha kötü prognoza sahip olabileceğine işaret etmektedir. Özellikle KRK'nın primer tümör yerine göre prognozu mikrosatellit stabiliteye göre değişkenlik gösterdiğinden (Phipps ve ark., 2013) kesin sonuçlar için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kolorektal kanser gelişiminde eritrosit sayısı ve hemoglobin seviyeleri KRK sağ kalımı ile doğrudan ilişkilidir (Hodek ve ark., 2016). Bu sebeple eritrosit sayısı ve hemoglobin düzeyindeki sapmaların sebeplerinin anlaşılması KRK prognozunda oldukça önem arz eder. Çalışma grubumuzda eritrosit sayısı ve hemoglobin seviyeleri kolon hastalarında rektum hastalarına kıyasla yüksek bulunmuştur. Buna ek olarak ise MCV ve RDW seviyeleri kolon ve rektum hastalarında belirgin bir fark göstermemiştir. Literatürde yer alan çalışmalar ise farklı sonuçlar rapor etmektedir. Väyrynen ve arkadaşlarının çalışmalarında hemoglobin konsantrasyonu sağ ve sol kolon hastalarına kıyasla rektum hastalarında daha yüksek bulunmuştur ($p<0.001$) (Väyrynen ve ark., 2018). Aynı çalışmada MCV seviyeleri de en düşük sağ kolon hastalarında en yüksek rektum hastalarında tespit edilmiştir ($p<0.001$) (Väyrynen ve ark., 2018). Spell ve arkadaşlarının çalışmasında düşük hemoglobin seviyeleri gözlenen hastaların sıklığı sağ kolon kanserlerinde sol kolona kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada RDW seviyeleri sağ kolon hastalarında daha yüksek; MCV seviyeleri ise daha düşük bulunmuştur (Spell ve ark., 2004). Elde edilen farklı sonuçlar çalışma gruplarındaki hastaların sınıflandırılmasındaki veya klinik özelliklerindeki farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca eritrosit ve hemoglobin düzeyinin kemoterapiden etkilendiği de bilindiğinden (Liu ve ark., 2020), heterojen sonuçlar ölçüm zamanındaki farklılıklardan da kaynaklanıyor olabilir.

Vitamin D'nin moleküler etki şekli, insan kolon epitelyal ve kolon kanseri hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını kontrol eden bir G protein-bağlı reseptör olan kalsiyuma duyarlı reseptöre (CaSR) benzemektedir (Liu ve ark., 2009; Chakrabarty ve ark., 2003; Shim ve ark., 2010; Singh ve ark., 2013).

CaSR aktivasyonu KRK hücrelerinde timidilat sentaz enzim seviyelerinin azalmasına yol açarak 5-FU'ya olan hassasiyeti artırır (Liu ve ark., 2009; Chakrabarty ve ark., 2003; Shim ve ark., 2010; Singh ve ark., 2013).

Vitamin D CaSR'ye bağlı bir tavırla 5-FU uygulamasına verilen sitotoksik yanıtta dolaylı olarak rol alır (Liu ve ark., 2010).

VDR'nin ise 5-FU'nun timidilat sentaz gen anlatımına olan etkisini önemli ölçüde etkilediği de bildirilmiştir (Milczarek ve ark., 2019). VDR'nin kemoterapi cevabındaki rolü dolayısı ile VDR'yi kodlayan DNA bölgesindeki polimorfizmlerin kemoterapi cevabı üzerine etkilerinin ortaya çıkarılması, tedavi cevaplarının anlaşılmasına katkı sağlayabilir. Nitekim FOLFIRI rejimi alan metastatik KRK hastalarında yapılan bir çalışmada *VDR* rs11574077 polimorfizminin de yer aldığı bazı varyasyonların seviye 3-4 gastrointestinal toksisite riskinin oluşmasında rol aldığı bildirilmiştir (De Mattia ve ark., 2018).

Yukarıda özetlenen veriler sebebi ile çalışmamızda 5-FU tabanlı terapiler sonrası gözlenen yan etkiler ile *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin ilişkilerini inceledik. Nitekim literatürde KRK hastalarında 5-FU tabanlı kemoterapi kaynaklı yan etkilerin *VDR* polimorfizmleri ile ilişkilerini ele alan bir çalışmaya rastlamadık. Örnek sayımızın azlığı dolayısı ile yan etkiler ve *VDR* polimorfizmleri arasında yeterli bir ilişki kuramadık. Ancak analizlerimizin sonuçlarından 2 nokta dikkat çekiciydi. *BsmI* AA+GA ve *TaqI* TT+TC genotipli hastalarda daha çok halsizlik gibi hafif yan etkiler ile birlikte hiç reaksiyon gözlenmeme durumu, nötropeni ve lezyon gibi daha ciddi yan etkilere kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir. Her ne kadar sonuçlarımız kesin çıkarımdan uzak yeterlilikte olsa da elde ettiğimiz verilerin *BsmI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin 5-FU kaynaklı yan etkiler ile potansiyel ilişkilerine işaret ettiğini düşünüyoruz. Kesin sonuçlar için daha geniş popülasyonlarda ileri çalışmalar gerekmektedir.

4 SONUÇLAR

Vitamin D reseptörünün başlıca işlevleri hücre içine alınan vitamin D metabolitlerinin nükleusa taşınması ve vitamin D cevap elemanlarını içeren spesifik DNA bölgesine bağlanmasına aracılık etmektir. Bu sayede VDR molekülleri proliferasyon, apoptoz, farklılaşma, inflamasyon, invazyon, metastaz, anjiyogenez gibi karsinogenezde etkili hücresel olayları kontrol eden gen anlatımlarını düzenlemektir. Hücresel olaylardaki rolü dolayısı ile VDR'yi kodlayan DNA bölgesinde yer alan ve reseptörün fonksiyonunu değiştirme potansiyeli olan polimorfizmler kanser gelişimini, prognozunu veya tedavi cevabını etkileyebilir. Bu sebeple çalışmamızda VDR *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin KRK hastalarına ait klinik ve patolojik karakteristikler ile olan ilişkilerini inceledik.

Çalışmamızda öncelikle Türk KRK hastalarında VDR *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine ait genotiplerin sıklıklarını ve diğer popülasyonlar ile benzerliklerini inceledik.

Rutin kan analizleri gerek KRK'nın gerekse kemoterapinin progresyonunun izlenmesinde çokça başvurulan hızlı, ulaşılabilir ve verimli analizlerdir. Çalışmamızda bu analizler ile moleküler ve patolojik analizler arasındaki potansiyel etkileşimleri detaylı olarak inceledik. Öncelikle bu analizler ile hücrelerin yaşamsal olaylarında kilit rol oynayan vitamin D reseptörünü kodlayan DNA bölgesindeki *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin ilişkilerini ele aldık. Buna göre *ApaI* TT genotipinin KRK hastalarında yüksek eozinofil seviyelerine yol açtığını tespit ettik. Aynı zamanda *TaqI* TT+TC genotipli KRK hastalarının nötrofil sayılarının CC genotipli hastalara kıyasla düşük olduğunu da tespit ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar VDR *ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin sırası ile eozinofil ve nötrofil sayısı üzerine olan potansiyel etkilerinin KRK'da inflamasyon ve sağ kalım süreçlerini doğrudan etkileyebileceğine işaret etmektedir. Bilgimiz dahilinde literatürde KRK hastalarında benzer sonuçlar rapor eden çalışma bulunmadığından dolayı sonuçlarımız birer ilk teşkil etmektedir. Ayrıca çalışma grubumuzdaki KRK hastalarında *ApaI* TT ve *TaqI* CC genotipleri artan kreatinin; *TaqI* CC genotipi ise *TaqI* TT+TC genotiplerine göre artan albümin seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur.

Kolorektal kanser, primer tümörün yerine bağlı olarak sahip olduğu moleküler ve genetik farklılıklardan dolayı farklı fenotipik özellikler sergileyebilir. Bu sebeple çalışmamızda da olduğu gibi birçok araştırmacı KRK hastalarına özgü karakteristiklerin dağılımını primer tümör yerine göre detaylı olarak araştırmaktadır. Çalışmamızda öncelikle *VDR BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin dağılımlarını kolon ve rektum hastalarında karşılaştırmalı olarak inceledik. Sonuçlarımıza göre *BsmI, ApaI* ve *TaqI* polimorfizmlerine KRK hastalarında primer tümör yeri ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak VDR'nin kalsitrolle veya cevap elementleri ile etkileşimlerindeki potansiyel rollerinden dolayı *VDR* polimorfizmlerinin primer tümör yeri ile ilişkilerinin daha geniş popülasyonlarda incelenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

VDR polimorfizmlerine ek olarak araştırmamızda ortalama eritrosit sayıları, hemoglobin ve albümin seviyeleri kolon hastalarında rektum hastalarına kıyasla daha yüksek tespit edilmiştir. Kolon ve rektum hastaları arasında elde ettiğimiz farklı verilerin kolon ve rektum tümörlerinin farklı 2 olgu olarak ele alınması hususunda literatüre katkı sağlayacağını düşünüyoruz.

Vitamin D aracılığı ile VDR hücrelerin yaşamsal aktivitelerinde doğrudan rol aldığından neoplastik ajanlara verilen cevapta da rol oynamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda VDR'nin fonksiyonunu etkileyebilme potansiyeli olan polimorfizmlerin kemoterapi sonrası gözlenen yan etkiler ile ilişkilerini inceledik. Her ne kadar nötropeni ve lezyon gibi ciddi yan etkilerin görülme sıklığı *BsmI* AA+GA ve *TaqI* TT+TC genotipli hastalarda daha az tespit edilse de sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak *BsmI* ve *TaqI* polimorfizmlerinin 5-FU kaynaklı yan etkiler ile potansiyel ilişkileri daha geniş popülasyonlarda araştırılmalıdır.

5 KAYNAKÇA

Aaltonen, L. A., Peltomäki, P., Leach, F. S., Sistonen, P., Pylkkänen, L., Mecklin, J. P., ... & De La Chapelle, A. (1993). Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science, 260(5109), 812-816.

Afshar, S.; Kelly, S.B.; Seymour, K.; Lara, J.;Woodcock, S.; Mathers, J.C. The effects of bariatric surgery on colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis. Obes. Surg. 2014, 24, 1793–1799.

Agarwal, R., Hynson, J. E., Hecht, T. J., Light, R. P., & Sinha, A. D. (2011). Short-term vitamin D receptor activation increases serum creatinine due to increased production with no effect on the glomerular filtration rate. Kidney international, 80(10), 1073-1079.

Ahmed, H., Abdel-Rahman, M., Salem, F. E. Z., Shalby, A., & Lokman, M. S. (2014). Boswellia serrata and colon cancer: Evidence based approach for treatment. Planta Medica, 80(16), LP20.

Akbas, E. M., Gungor, A., Ozcicek, A., Akbas, N., Askin, S., & Polat, M. (2016). Vitamin D and inflammation: evaluation with neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio. Archives of medical science: AMS, 12(4), 721.

Al-Daghri, N. M., Al-Attas, O. S., Alkharfy, K. M., Khan, N., Mohammed, A. K., Vinodson, B., ... & Alokail, M. S. (2014). Association of VDR-gene variants with factors related to the metabolic syndrome, type 2 diabetes and vitamin D deficiency. Gene, 542(2), 129-133.

Aleksandrova, K.; Schlesinger, S.; Fedirko, V.; Jenab, M.; Bueno-de-Mesquita, B.; Freisling, H.; Romieu, I.; Pischon, T.; Kaaks, R.; Gunter, M.J.; et al. Metab.olic Mediators of the Association Between AdultWeight Gain and Colorectal Cancer: Data From the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Cohort. Am. J. Epidemiol. 2017, 185, 751–764.

Al-Ghafari, A. B., Balamash, K. S., & Al Doghaither, H. A. (2019). Relationship between serum vitamin D and calcium levels and vitamin D receptor gene polymorphisms in colorectal cancer. BioMed Research International, 2019.

Alizadeh, A. M., Shiri, S., & Farsinejad, S. (2014). Metastasis review: from bench to bedside. Tumor biology, 35(9), 8483-8523.

Alkhayal, K. A., Awadalia, Z. H., Vaali-Mohammed, M. A., Al Obeed, O. A., Al Wesaimer, A., Halwani, R., ... & Abdulla, M. H. (2016). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with colorectal cancer in a Saudi Arabian population. PLoS One, 11(6), e0155236.

Al-Tassan, N., Chmiel, N.H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A.L., Williams, G.T., et al., 2002. Inheritedvariants of MYH associated with somatic G:C-->T:A mutations in colorectal tumors. Nat. Genet. 30 (2), 227-232.

Amorim, C. L. C. G. D., Oliveira, J. M. D., Rodrigues, A., Furlanetto, K. C., & Pitta, F. (2020). Vitamin D: association with eosinophil counts and IgE levels in children with asthma. Jornal Brasileiro de Pneumologia, 47.

Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. Ann Oncol 2017; 28(8): 1713–1729.

Azab, B., Kedia, S., Shah, N., Vonfrolio, S., Lu, W., Naboush, A., ... & Bloom, S. W. (2013). The value of the pretreatment albumin/globulin ratio in predicting the long-term survival in colorectal cancer. International journal of colorectal disease, 28(12), 1629-1636.

Benedix F, Meyer F, Kube R, et al. Influence of anatomical subsite on the incidence of microsatellite instability, and KRAS and BRAF mutation rates in patients with colon carcinoma. Pathol Res Pract. 2012;208:592–7.

Beysel, S., Eyerci, N., Pinarli, F. A., Apaydin, M., Kizilgul, M., Caliskan, M., ... & Cakal, E. (2018). VDR gene FokI polymorphism as a poor prognostic factor for papillary thyroid cancer. Tumor Biology, 40(11), 1010428318811766.

Bikle, D. D. Vitamin D and the skin: physiology and pathophysiology. Rev. Endocr. Metab. Disord. 13, 3–19 (2012).

Bikle, D., & Christakos, S. (2020). New aspects of vitamin D metabolism and action—Addressing the skin as source and target. Nature Reviews Endocrinology, 16(4), 234-252.

Boeckx, N., Koukakis, R., de Beeck, K. O., Rolfo, C., Van Camp, G., Siena, S., ... & Peeters, M. (2018). Effect of primary tumor location on second-or later-line treatment outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer and all treatment lines in patients with RAS mutations in four randomized panitumumab studies. Clinical colorectal cancer, 17(3), 170-178.

Boland, C. R., & Goel, A. (2010). Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology, 138(6), 2073-2087.

Boyle, P., & Leon, M. E. (2002). Epidemiology of colorectal cancer. British medical bulletin, 64(1), 1-25.

Brehm JM, Celedon JC, Soto-Quiros ME, Avila L, Hunninghake GM, Forno E, et al. Serum vitamin D levels and markers of severity of childhood asthma in Costa Rica. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:765–71.

Brosens LA, van Hattem WA, Jansen M, de Leng WW, Giardiello FM, Offerhaus GJA. Gastrointestinal polyposis syndromes. Curr Mol Med. 2007;7(1): 29–46.

Brouwer, N. P. M., Hugen, N., & Nagtegaal, I. D. (2020). More extensive lymphadenectomy in colon cancer; how far are we willing to go for a biomarker?. Techniques in Coloproctology, 24(7), 761-764.

Brungs, D., Aghmesheh, M., de Souza, P., Ng, W., Chua, W., Carolan, M., ... & Ranson, M. (2017). Sidedness is prognostic in locoregional colon cancer: an analysis of 9509 Australian patients. BMC cancer, 17(1), 1-9.

Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. Ann Intern Med. 1990;113:779–88.

Cancer Genome Atlas Network. (2012). Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. Nature, 487(7407), 330.

Casale, J., & Crane, J. S. (2021). Fluorouracil. StatPearls [Internet].

Castellarin, M., Warren, R. L., Freeman, J. D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., ... & Holt, R. A. (2012). Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. Genome research, 22(2), 299-306.

Cengiz1ADEF, O., Kocer1ABCDEF, B., Sürmeli1B, S., Santicky2CE, M. J., & Soran, A. (2006). Are pretreatment serum albumin and cholesterol levels prognostic tools in patients with colorectal carcinoma?. Med Sci Monit, 12(6), 247.

Chakrabarty, S., Radjendirane, V., Appelman, H., & Varani, J. (2003). Extracellular calcium and calcium sensing receptor function in human colon carcinomas: promotion of E-cadherin expression and suppression of β-catenin/TCF activation. Cancer research, 63(1), 67-71.

Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. PLoS One. 2011;6:e20456.

Chang, S.H.; Stoll, C.R.; Song, J.; Varela, J.E.; Eagon, C.J.; Colditz, G.A. The effectiveness and risks of bariatric surgery: An updated systematic review and meta-analysis, 2003-2012. JAMA Surg. 2014, 149, 275–287.

Chen, J., Katsifis, A., Hu, C., & Huang, X. F. (2011). Insulin decreases therapeutic efficacy in colon cancer cell line HT29 via the activation of the PI3K/Akt pathway. Current drug discovery technologies, 8(2), 119-125.

Chen, S., Bu, D., Ma, Y., Zhu, J., Chen, G., Sun, L., ... & Wang, P. (2017). H19 overexpression induces resistance to 1, 25 (OH) 2D3 by targeting VDR through miR-675-5p in colon cancer cells. Neoplasia, 19(3), 226-236.

Christakos, S., Dhawan, P., Verstuyf, A., Verlinden, L., & Carmeliet, G. (2016). Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. Physiological reviews, 96(1), 365-408.

Cruz-Correa M, Pérez-Mayoral J, Dutil J, Echenique M, Mosquera R, Rivera-Román K, Umpierre S, Rodriguez-Quilichini S, Gonzalez-Pons M, Olivera MI, Pardo S., Puerto Rico Clinical Cancer Genetics Consortia. Hereditary cancer syndromes in Latino populations: genetic characterization and surveillance guidelines. Hered Cancer Clin Pract. 2017;15:3.

Culy, C. R., Clemett, D., & Wiseman, L. R. (2000). Oxaliplatin. Drugs, 60(4), 895-924.

De Mattia, E., Cecchin, E., Montico, M., Labriet, A., Guillemette, C., Dreussi, E., ... & Toffoli, G. (2018). Association of STAT-3 rs1053004 and VDR rs11574077 with FOLFIRI-related gastrointestinal toxicity in metastatic colorectal cancer patients. Frontiers in pharmacology, 9, 367.

Dell'Aquila, E., Cremolini, C., Zeppola, T., Lonardi, S., Bergamo, F., Masi, G., ... & Santini, D. (2018). Prognostic and predictive role of neutrophil/lymphocytes ratio in metastatic colorectal cancer: a retrospective analysis of the TRIBE study by GONO. Annals of Oncology, 29(4), 924-930.

Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. FASEB J 2001;15:2579—85.

Didelot, C., Mirjolet, J. F., Barberi-Heyob, M., Ramacci, C., Teiten, M. H., & Merlin, J. L. (2003). Oncoprotein expression of E6 and E7 does not prevent 5-fluorouracil (5FU) mediated G1/S arrest and apoptosis in 5FU resistant carcinoma cell lines. International journal of oncology, 23(1), 81-87.

Dienstmann, R., Salazar, R., & Tabernero, J. (2018). Molecular subtypes and the evolution of treatment decisions in metastatic colorectal cancer. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 38, 231-238.

Dilmec, F., Özgönül, A., Akkafa, F., Uzunkoy, A., & van KUILENBURG, A. B. (2009). Determination of ApaI and TaqI Polymorphisms of VDR gene in a group of Turkish patients with colorectal cancer. Internat J Hematol Oncol, 19, 18-22.

Dong, Y.; Zhou, J.; Zhu, Y.; Luo, L.; He, T.; Hu, H.; Liu, H.; Zhang, Y.; Luo, D.; Xu, S.; et al. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. Biosci. Rep. 2017, 37.

Dongre, A., & Weinberg, R. A. (2019). New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. Nature reviews Molecular cell biology, 20(2), 69-84.

Drott, J., Fomichov, V., Starkhammar, H., Börjeson, S., Kjellgren, K., & Berterö, C. (2019). Oxaliplatin-induced neurotoxic side effects and their impact on daily activities: a longitudinal study among patients with colorectal cancer. Cancer nursing, 42(6), E40-E48.

Ellis, L. M., & Kirkpatrick, P. (2005). Bevacizumab. Nature reviews Drug discovery, 4.

Endo, H.; Hosono, K.; Uchiyama, T.; Sakai, E.; Sugiyama, M.; Takahashi, H.; Nakajima, N.; Wada, K.; Takeda, K.; Nakagama, H. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. Gut 2011, 60, 1363–1371.

Ethier, C., Yu, Y., Cameron, L., Lacy, P., & Davoine, F. (2016). Calcitriol reduces eosinophil necrosis which leads to the diminished release of cytotoxic granules. International Archives of Allergy and Immunology, 171(2), 119-129.

Faghfouri, A. H., Faghfuri, E., Maleki, V., Payahoo, L., Balmoral, A., & Khaje Bishak, Y. (2020). A comprehensive insight into the potential roles of VDR gene polymorphism in obesity: A systematic review. Archives of physiology and biochemistry, 1-13.

Farrow, S. (1994). Allelic variation and the vitamin D receptor. The Lancet, 343(8908), 1242-1242.

Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. Ann Oncol. 2011;22:1958–72.

Feldman, D., Krishnan, A. V., Swami, S., Giovannucci, E., & Feldman, B. J. (2014). The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. Nature reviews cancer, 14(5), 342-357.

Feng, Q., Liang, S., Jia, H., Stadlmayr, A., Tang, L., Lan, Z., ... & Wang, J. (2015). Gut microbiome development along the colorectal adenoma–carcinoma sequence. Nature communications, 6(1), 1-13.

Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018.

Flügge, J., Krusekopf, S., Goldammer, M., Osswald, E., Terhalle, W., Malzahn, U., & Roots, I. (2007). Vitamin D receptor haplotypes protect against development of colorectal cancer. European journal of clinical pharmacology, 63(11), 997-1005.

Folkman, J. (1971). Tumor angiogenesis: therapeutic implications. New england journal of medicine, 285(21), 1182-1186.

Garcia, H.; Song, M. Early-life obesity and adulthood colorectal cancer risk: A meta-analysis. Rev. Panam. Salud Publica 2019, 43, e3.

Gelder CM, Hart KW, Williams OM, Lyons E, Welsh KI, Campbell IA, et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms and susceptibility to Mycobacterium malmoense pulmonary disease. J Infect Dis 2000;181:2099—102.

Gervaz P, Bucher P, Morel P. Two colons-two cancers: paradigm shift and clinical implications. J Surg Oncol. 2004;88:261–6.

Gnagnarella, P., Raimondi, S., Aristarco, V., Johansson, H. A., Bellerba, F., Corso, F., & Gandini, S. (2020). Vitamin D receptor polymorphisms and cancer. In Sunlight, Vitamin D and Skin Cancer (pp. 53-114). Springer, Cham.

Gorman, S., Weeden, C. E., Tan, D. H., Scott, N. M., Hart, J., Foong, R. E., ... & Hart, P. H. (2013). Reversible control by vitamin D of granulocytes and bacteria in the lungs of mice: an ovalbumin-induced model of allergic airway disease. PloS one, 8(6), e67823.

Grady, W. M., & Pritchard, C. C. (2014). Molecular alterations and biomarkers in colorectal cancer. Toxicologic pathology, 42(1), 124-139.

Graff, R. E. et al. Familial risk and heritability of colorectal cancer in the nordic twin study of cancer. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 15, 1256–1264 (2017).

Graham, J., Muhsin, M., & Kirkpatrick, P. (2004). FRESH FROM THE PIPELINE. NATURE REVIEWS| DRUG DISCOVERY, 3, 549.

Grüner, B. M., & Fendt, S. M. (2020). Cancer cells stock up in lymph vessels to survive.

Gupta, G. P., & Massagué, J. (2006). Cancer metastasis: building a framework. Cell, 127(4), 679-695.

Gustavsson, B., Carlsson, G., Machover, D., Petrelli, N., Roth, A., Schmoll, H. J., ... & Gibson, F. (2015). A review of the evolution of systemic chemotherapy in the management of colorectal cancer. Clinical colorectal cancer, 14(1), 1-10.

Gündüz, M., Cacına, C., Toptaş, B., Yaylım-Eraltan, İ., Tekand, Y., & İsbir, T. (2012). Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with colon cancer. Genetic Testing and Molecular Biomarkers, 16(9), 1058-1061.

Haddad, S. (2020). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism BsmI in Syrian breast cancer patients. Meta Gene, 26, 100766.

Halvarsson B, Lindblom A, Rambech E, Lagerstedt K, Nilbert M. The added value of PMS2 immunostaining in the diagnosis of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Fam Cancer. 2006;5:353–358.

Hamaguchi, R., Tsuchiya, T., Miyata, G., Sato, T., Takahashi, K., Miura, K., ... & Iwase, S. (2019). Efficacy of oral administration of cystine and theanine in colorectal cancer patients undergoing capecitabine-based adjuvant chemotherapy after surgery: a multi-institutional, randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase II trial (JORTC-CAM03). Supportive Care in Cancer, 1-9.

Hampel H. Population Screening for Hereditary Colorectal Cancer. Surg Oncol Clin N Am. 2018 Apr;27(2):319-325.

Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. cell, 144(5), 646-674.

Heidelberger, C., Chaudhuri, N. K., Danneberg, P., Mooren, D., Griesbach, L., Duschinsky, R., ... & Scheiner, J. (1957). Fluorinated pyrimidines, a new class of tumour-inhibitory compounds. Nature, 179(4561), 663-666.

Helmink, B. A., Khan, M. A. W., Hermann, A., Gopalakrishnan, V. & Wargo, J. A. The microbiome, cancer, and cancer therapy. Nat. Med. 25, 377–388 (2019).

Hodek, M., Sirák, I., Ferko, A., Örhalmi, J., Hovorková, E., Hadži Nikolov, D., ... & Vošmik, M. (2016). Neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal carcinoma. Strahlentherapie und Onkologie, 192(9), 632-640.

Holch JW, Ricard I, Stintzing S et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. Eur J Cancer 2017; 70: 87–98.

Hollams EM, Hart PH, Holt BJ, Serralha M, Parsons F, de Klerk NH, et al. Vitamin D and atopy and asthma phenotypes in children: a longitudinal cohort study. Eur Respir J2011;38:1320–7.

Hong, S. P., Min, B. S., Kim, T. I., Cheon, J. H., Kim, N. K., Kim, H., & Kim, W. H. (2012). The differential impact of microsatellite instability as a marker of prognosis and tumour response between colon cancer and rectal cancer. European Journal of Cancer, 48(8), 1235-1243.

Horst, R. L., Littledike, E. T., Riley, J. L., & Napoli, J. L. (1981). Quantitation of vitamin D and its metabolites and their plasma concentrations in five species of animals. Analytical Biochemistry, 116(1), 189-203.

Hoseinkhani, Z., Rastegari-Pouyani, M., Tajemiri, F., Yari, K., & Mansouri, K. (2021). Association of vitamin D receptor polymorphisms (FokI (Rs2228570), ApaI (Rs7975232), BsmI (Rs1544410), and TaqI (Rs731236)) with gastric cancer in a Kurdish population from west of Iran. Reports of Biochemistry & Molecular Biology, 9(4), 435.

Huang, X.F.; Chen, J.Z. Obesity, the PI3K/Akt signal pathway and colon cancer. Obes. Rev. 2009, 10, 610–616.

Hughes, D. J., Hlavatá, I., Soucek, P., Pardini, B., Naccarati, A., Vodickova, L., ... & Vodicka, P. (2011). Variation in the vitamin D receptor gene is not associated with risk of colorectal cancer in the Czech Republic. Journal of gastrointestinal cancer, 42(3), 149-154.

Hurwitz, H., & Saini, S. (2006, October). Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. In Seminars in oncology (Vol. 33, pp. S26-S34). WB Saunders.

Imperial, R., Ahmed, Z., Toor, O. M., Erdoğan, C., Khaliq, A., Case, P., ... & Masood, A. (2018). Comparative proteogenomic analysis of right-sided colon cancer, left-sided colon cancer and rectal cancer reveals distinct mutational profiles. Molecular cancer, 17(1), 1-7.

Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. J Natl Cancer Inst. 1997;89:166–170.

International Agency for Research on Cancer. Globocan 2018: Cancer Fact Sheets — Colorectal Cancer. IARC.

Ismail, S., & Essawi, M. (2012). Genetic polymorphism studies in humans. Middle East Journal of Medical Genetics, 1(2), 57-63.

Jäpelt, R. B. & Jakobsen, J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis. Front. Plant. Sci. 4, 136 (2013).

Jass, J. R. (2005). Serrated adenoma of the colorectum and the DNA-methylator phenotype. Nature clinical practice Oncology, 2(8), 398-405.

Jayasekara, H., Reece, J. C., Buchanan, D. D., Rosty, C., Dashti, S. G., Ait Ouakrim, D., ... & Win, A. K. (2016). Risk factors for metachronous colorectal cancer following a primary colorectal cancer: a prospective cohort study. International journal of cancer, 139(5), 1081-1090.

Jenab, M., McKay, J., Bueno-de-Mesquita, H. B., Van Duijnhoven, F. J., Ferrari, P., Slimani, N., ... & Olsen, A. (2009). Vitamin D receptor and calcium sensing receptor polymorphisms and the risk of colorectal cancer in European populations. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 18(9), 2485-2491.

Jeon, S. M., & Shin, E. (2018). Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. Experimental & molecular medicine, 50(4), 1-14.

Jiricny, J. (2006). The multifaceted mismatch-repair system. Nature reviews Molecular cell biology, 7(5), 335-346.

Jones, G., Prosser, D. E. & Kaufmann, M. Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin D. J. Lipid Res. 55, 13–31 (2014). This is a detailed report on the nature and actions of the crucial enzymes that regulate the synthesis and degradation of vitamin D.

Jones, K. S., & Connor, B. (2011). Proneural transcription factors Dlx2 and Pax6 are altered in adult SVZ neural precursor cells following striatal cell loss. Molecular and Cellular Neuroscience, 47(1), 53-60.

Kadiyska, T., Yakulov, T., Kaneva, R., Nedin, D., Alexandrova, A., Gegova, A., ... & Kremensky, I. (2007). Vitamin D and estrogen receptor gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer in Bulgaria. International journal of colorectal disease, 22(4), 395-400.

Kadoyama K, Miki I, Tamura T, Brown JB, Sakaeda T, Okuno Y. Adverse event profiles of 5-fluorouracil and capecitabine: data mining of the public version of the FDA Adverse Event Reporting System, AERS, and reproducibility of clinical observations. Int J Med Sci. 2012;9(1):33-9

Karaman, S., & Detmar, M. (2014). Mechanisms of lymphatic metastasis. The Journal of clinical investigation, 124(3), 922-928.

Karpiński, M., Galicka, A., Milewski, R., Popko, J., Badmaev, V., & Stohs, S. J. (2017). Association between vitamin D receptor polymorphism and serum vitamin D levels in children with low-energy fractures. Journal of the American College of Nutrition, 36(1), 64-71.

Kato S. The function of vitamin D receptor in vitamin D action. J Biochem. 2000;127:717–22.

Keeler, B. D., Mishra, A., Stavrou, C. L., Beeby, S., Simpson, J. A., & Acheson, A. G. (2016). A cohort investigation of anaemia, treatment and the use of allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery. Annals of medicine and surgery, 6, 6-11.

Kerkar, S. P., & Restifo, N. P. (2012). Cellular constituents of immune escape within the tumor microenvironment. Cancer research, 72(13), 3125-3130.

Khanal, R. C., & Nemere, I. (2007). Membrane receptors for vitamin D metabolites. Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression, 17(1).

Kim, H. S., Newcomb, P. A., Ulrich, C. M., Keener, C. L., Bigler, J., Farin, F. M., ... & Potter, J. D. (2001). Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 10(8), 869-874.

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

Koda, M.; Sulkowska, M.; Kanczuga-Koda, L.; Surmacz, E.; Sulkowski, S. Overexpression of the obesity hormone leptin in human colorectal cancer. J. Clin. Pathol. 2007, 60, 902–906.

Kwak, H. D., & Ju, J. K. (2019). Immunological differences between right-sided and left-sided colorectal cancers: a comparison of embryologic midgut and hindgut. Annals of Coloproctology, 35(6), 342.

Labuda M, Fujiwara TM, Ross MV, Morgan K, Garcia-Heras J, Ledbetter DH, Hughes MR, Glorieux FH. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. J Bone Miner Res. 1992;7:1447–53.

Laczmanska, I., Laczmanski, L., Bebenek, M., Karpinski, P., Czemarmazowicz, H., Ramsey, D., ... & Sasiadek, M. M. (2014). Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to the risk of colorectal cancer in the Polish population. Tumor Biology, 35(12), 12397-12401.

Lai, C. C., You, J. F., Yeh, C. Y., Chen, J. S., Tang, R., Wang, J. Y., & Chin, C. C. (2011). Low preoperative serum albumin in colon cancer: a risk factor for poor outcome. International journal of colorectal disease, 26(4), 473-481.

Laird, D. W. (2005). Connexin phosphorylation as a regulatory event linked to gap junction internalization and degradation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1711(2), 172-182.

Lambert, J. W., Ingham, M., Gibbs, B. B., Given, R. W., Lance, R. S., & Riggs, S. B. (2013). Using preoperative albumin levels as a surrogate marker for outcomes after radical cystectomy for bladder cancer. Urology, 81(3), 587-592.

Lao, A., Gupta, A., Dodson, C., Deeble, P., & Craig, M. L. (2011). Evaluation of the binding interaction between LL-37 and DNA fragments containing CpG motifs.

Latacz, M., Rozmus, D., Fiedorowicz, E., Snarska, J., Jarmołowska, B., Kordulewska, N., ... & Cieślińska, A. (2021). Vitamin D receptor (VDR) gene polymorphism in patients diagnosed with colorectal cancer. Nutrients, 13(1), 200.

Lee, J.; Meyerhardt, J.A.; Giovannucci, E.; Jeon, J.Y. Association between body mass index and prognosis of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS ONE 2015, 10, e0120706.

Lee, Y. S., Ghimiray, D., Lui, T. H., & Yao, Y. J. (2020). A Fatal Case of Suicide Fruit Ingestion in Singapore by Cerbera Cardiac Glycoside Intoxication: Case Report and Review of Literature. Asia Pacific Journal of Medical Toxicology, 9(3), 123-128.

Lengauer, C., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1998). Genetic instabilities in human cancers. Nature, 396(6712), 643-649.

Li, C., Li, Y., Gao, L. B., Wang, Y. Y., Zhou, B., Lv, M. L., ... & Zhang, L. (2009). Vitamin D receptor gene polymorphisms and the risk of colorectal cancer in a Chinese population. Digestive diseases and sciences, 54(3), 634-639.

Liu, G., Hu, X., & Chakrabarty, S. (2010). Vitamin D mediates its action in human colon carcinoma cells in a calcium-sensing receptor-dependent manner: downregulates malignant cell behavior and the expression of thymidylate synthase and survivin and promotes cellular sensitivity to 5-FU. International journal of cancer, 126(3), 631-639.

Liu, G., Hu, X., Varani, J., & Chakrabarty, S. (2009). Calcium and calcium sensing receptor modulates the expression of thymidylate synthase, NAD (P) H: quinone oxidoreductase 1 and survivin in human colon carcinoma cells: promotion of cytotoxic response to mitomycin C and fluorouracil. Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center, 48(3), 202-211.

Lopes, N., Sousa, B., Martins, D., Gomes, M., Vieira, D., Veronese, L. A., ... & Schmitt, F. (2010). Alterations in Vitamin D signalling and metabolic pathways in breast cancer progression: a study of VDR, CYP27B1 and CYP24A1 expression in benign and malignant breast lesions Vitamin D pathways unbalanced in breast lesions. BMC cancer, 10(1), 1-10.

Loree, J. M., Pereira, A. A., Lam, M., Willauer, A. N., Raghav, K., Dasari, A., ... & Kopetz, S. (2018). Classifying colorectal cancer by tumor location rather than sidedness highlights a continuum in mutation profiles and consensus molecular subtypes. Clinical Cancer Research, 24(5), 1062-1072.

Los, M., Roodhart, J. M., & Voest, E. E. (2007). Target practice: lessons from phase III trials with bevacizumab and vatalanib in the treatment of advanced colorectal cancer. Oncologist, 12(4), 443.

Loupakis, F., Yang, D., Yau, L., Feng, S., Cremolini, C., Zhang, W., ... & Lenz, H. J. (2015). Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 107(3).

Lunenburg, C. A., van der Wouden, C. H., Nijenhuis, M., Crommentuijn-van Rhenen, M. H., de Boer-Veger, N. J., Buunk, A. M., ... & Guchelaar, H. J. (2020). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene–drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. European Journal of Human Genetics, 28(4), 508-517.

Ma H, Brosens LA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WW, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. Pathology. 2018;50(1):49–59.

Mahayasa, I. P. G. F., Widiana, I. K., Adiputra, P. A. T., & Sudarsa, I. W. Vitamin D Receptor (VDR) Apa1 gene polymorphism increasing the risk of breast cancer women in Bali, Indonesia. bmj, 10, 2113.

Mahmoudi, T., Karimi, K., Mohebbi, S. R., Fatemi, S. R., & Zali, M. R. (2011). Start codon FokI and intron 8 BsmI variants in the vitamin D receptor gene and susceptibility to colorectal cancer. Molecular biology reports, 38(7), 4765-4770.

Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: molecular basis of colorectal cancer. N Engl J Med 2009;361:2449-2460.

Martinez-Outschoorn, U.E.; Sotgia, F.; Lisanti, M.P. Power surge: Supporting cells "fuel" cancer cell mitochondria. Cell Metab. 2012, 15, 4–5.

Matini, A. H., Jafarian-Dehkordi, N., Bahmani, B., Sharifi, M., Jahantigh, D., & Mazoochi, T. (2020). Association of ApaI and TaqI polymorphisms in VDR Gene with Breast Cancer. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 21(9), 2667.

Mercier, J., & Voutsadakis, I. A. (2018). The platelets-neutrophils to lymphocytes ratio: a new prognostic marker in metastatic colorectal cancer. Journal of Gastrointestinal Oncology, 9(3), 478.

Messaritakis, I., Koulouridi, A., Sfakianaki, M., Vogiatzoglou, K., Gouvas, N., Athanasakis, E., ... & Souglakos, J. (2020). The role of vitamin D receptor gene polymorphisms in colorectal cancer risk. Cancers, 12(6), 1379.

Meyer, U. A. (2000). Pharmacogenetics and adverse drug reactions. The Lancet, 356(9242), 1667-1671.

Mik, M., Berut, M., Dziki, L., Trzcinski, R., & Dziki, A. (2017). Right-and left-sided colon cancer–clinical and pathological differences of the disease entity in one organ. Archives of medical science: AMS, 13(1), 157.

Milczarek, M., Rossowska, J., Klopotowska, D., Stachowicz, M., Kutner, A., & Wietrzyk, J. (2019). Tacalcitol increases the sensitivity of colorectal cancer cells to 5-fluorouracil by downregulating the thymidylate synthase. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 190, 139-151.

Minoo, P., Zlobec, I., Peterson, M., Terracciano, L., & Lugli, A. (2010). Characterization of rectal, proximal and distal colon cancers based on clinicopathological, molecular and protein profiles. International journal of oncology, 37(3), 707-718.

Missiaglia, E., Jacobs, B., D'ario, G., Di Narzo, A. F., Soneson, C., Budinska, E., ... & Tejpar, S. (2014). Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological, and clinical features. Annals of oncology, 25(10), 1995-2001.

Miwa M, Ura M, Nishida M, et al: Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. Eur J Cancer 34:1274-1281, 1998.

Miyamoto K, Kesterson RA, Yamamoto H, Taketani Y, Nishiwaki E, Tatsumi S, Inoue Y, Morita K, Takeda E, Pike JW. Structural organization of the human vitamin D receptor chromosomal gene and its promoter. Mol Endocrinol. 1997;11:1165–79.

Mlecnik, B., Bindea, G., Kirilovsky, A., Angell, H. K., Obenauf, A. C., Tosolini, M., ... & Galon, J. (2016). The tumor microenvironment and Immunoscore are critical determinants of dissemination to distant metastasis. Science translational medicine, 8(327), 327ra26-327ra26.

Modzelewska, P.; Chludzinska, S.; Lewko, J.; Reszec, J. The influence of leptin on the process of carcinogenesis. Contemp. Oncol. 2019, 23, 63–68.

Moore, L. L., Bradlee, M. L., Singer, M. R., Splansky, G. L., Proctor, M. H., Ellison, R. C., & Kreger, B. E. (2004). BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. International journal of obesity, 28(4), 559-567.

Moossavi, M., Parsamanesh, N., Mohammadoo-Khorasani, M., Moosavi, M., Tavakkoli, T., Fakharian, T., & Naseri, M. (2018). Positive correlation between vitamin D receptor gene FokI polymorphism and colorectal cancer susceptibility in South-Khorasan of Iran. Journal of cellular biochemistry, 119(10), 8190-8194.

Moretto R, Cremolini C, Rossini D et al. Location of primary tumor and benefit from anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. Oncologist 2016; 21(8): 988–994.

Morrison, N. A., Yeoman, R., Kelly, P. J., & Eisman, J. A. (1992). Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: vitamin D receptor gene polymorphism and circulating osteocalcin. Proceedings of the National Academy of Sciences, 89(15), 6665-6669.

Mousavi, S. M., Fallah, M., Sundquist, K. & Hemminki, K. Age- and time- dependent changes in cancer incidence among immigrants to Sweden: colorectal, lung, breast and prostate cancers. Int. J. Cancer 131, E122–E128 (2012).

Mozaffarizadeh, H., Hakimian, M., Salehi, M., Moazam, E., Behjati, M., Keshvari, M., & Mokarian, F. (2018). The Relationship Between Breast Cancer and VDR Gene Polymorphisms. Archives of Breast Cancer, 26-31.

Murphy, N., Strickler, H. D., Stanczyk, F. Z., Xue, X., Wassertheil-Smoller, S., Rohan, T. E., ... & Gunter, M. J. (2015). A prospective evaluation of endogenous sex hormone levels and colorectal cancer risk in postmenopausal women. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 107(10).

National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines for genetic/familial high-risk assessment: colorectal V.3.2017.

Nazha, B., Moussaly, E., Zaarour, M., Weerasinghe, C., & Azab, B. (2015). Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: nutritional marker or inflammatory surrogate?. World journal of gastrointestinal surgery, 7(12), 370.

Nguyen, H. T., & Duong, H. Q. (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. Oncology letters, 16(1), 9-18.

Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. Histopathology. 2015;66(1):78–87.

Özden A, Emir F. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmalar. Güncel Gastroenteroloji. 2006:24-28.

Pabón, M. A. M., & Babiker, H. M. (2020). A review of hereditary colorectal cancers. StatPearls.

Pal, T., Permuth-Wey, J., & Sellers, T. A. (2008). A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 113(4), 733-742.

Pan, Z., Chen, M., Hu, X., Wang, H., Yang, J., Zhang, C., ... & Sun, G. (2018). Associations between VDR gene polymorphisms and colorectal cancer susceptibility: An updated meta-analysis based on 39 case-control studies. Oncotarget, 9(16), 13068.

Park, H. C., Shin, A., Kim, B. W., Jung, K. W., Won, Y. J., Oh, J. H., ... & Lee, B. H. (2013). Data on the characteristics and the survival of korean patients with colorectal cancer from the Korea central cancer registry. Annals of coloproctology, 29(4), 144.

Park, K. S., Nam, J. H., & Choi, J. (2006). The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis. Journal of Clinical Periodontology, 33(8), 524-528.

Paschke, S., Jafarov, S., Staib, L., Kreuser, E. D., Maulbecker-Armstrong, C., Roitman, M., ... & Kornmann, M. (2018). Are colon and rectal cancer two different tumor entities? A proposal to abandon the term colorectal cancer. International Journal of Molecular Sciences, 19(9), 2577.

Petrelli, F., Tomasello, G., Borgonovo, K., Ghidini, M., Turati, L., Dallera, P., ... & Barni, S. (2017). Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. JAMA oncology, 3(2), 211-219.

Phipps, A. I., Lindor, N. M., Jenkins, M. A., Baron, J. A., Win, A. K., Gallinger, S., ... & Newcomb, P. A. (2013). Colon and rectal cancer survival by tumor location and microsatellite instability: the Colon Cancer Family Registry. Diseases of the colon and rectum, 56(8), 937.

Pike, J. W., Zella, L. A., Meyer, M. B., Fretz, J. A., & Kim, S. (2007). Molecular actions of 1, 25-dihydroxyvitamin D3 on genes involved in calcium homeostasis. Journal of Bone and Mineral Research, 22(S2), V16-V19.

Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. Gastroenterology 2010;138:2059-2072.

Pulitano C, Castillo F, Aldrighetti L, et al. What defines 'cure' after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. HPB (Oxford). 2010;12:244–9.

Punzi, T., Fabris, A., Morucci, G., Biagioni, P., Gulisano, M., Ruggiero, M., & Pacini, S. (2012). C-reactive protein levels and vitamin d receptor polymorphisms as markers in predicting cachectic syndrome in cancer patients. Molecular diagnosis & therapy, 16(2), 115-124.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., ... & Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 464(7285), 59-65.

Radermacher, J., Diesel, B., Seifert, M., Tilgen, W., Reichrath, J., Fischer, U., & Meese, E. (2006). Expression analysis of CYP27B1 in tumor biopsies and cell cultures. Anticancer Research, 26(4A), 2683-2686.

Ragnhammar, P., Hafström, L., Nygren, P., & Glimelius, B. (2001). A systematic overview of chemotherapy effects in colorectal cancer. Acta oncologica, 40(2-3), 282-308.

Rasool, S., Kadla, S. A., Rasool, V., Qazi, F., Khan, T., Shah, N. A., & Ganai, B. A. (2014). Role of the VDR Bsm I and Apa I polymorphisms in the risk of colorectal cancer in Kashmir. Oncology Research and Treatment, 37(6), 345-349.

Ricci, A., Pagliuca, A., D'Ascanio, M., Innammorato, M., De Vitis, C., Mancini, R., ... & Sciacchitano, S. (2021). Circulating Vitamin D levels status and clinical prognostic indices in COVID-19 patients. Respiratory research, 22(1), 1-8.

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

Roche, J. (2018). The epithelial-to-mesenchymal transition in cancer. Cancers, 10(2), 52.

Roncucci, L., Fante, R., Losi, L., Di Gregorio, C., Micheli, A., Benatti, P., ... & de Leon, M. P. (1996). Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. European Journal of Cancer, 32(2), 295-302.

Roth, D. E., Jones, A. B., Prosser, C., Robinson, J. L., & Vohra, S. (2008). Vitamin D receptor polymorphisms and the risk of acute lower respiratory tract infection in early childhood. The Journal of infectious diseases, 197(5), 676-680.

Samowitz, W. S., Sweeney, C., Herrick, J., Albertsen, H., Levin, T. R., Murtaugh, M. A., ... & Slattery, M. L. (2005). Poor survival associated with the BRAF V600E mutation in microsatellite-stable colon cancers. Cancer research, 65(14), 6063-6069.

Schüller, J., Cassidy, J., Dumont, E., Roos, B., Durston, S., Banken, L., ... & Reigner, B. (2000). Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. Cancer chemotherapy and pharmacology, 45(4), 291-297.

Seebacher, V., Grimm, C., Reinthaller, A., Heinze, G., Tempfer, C., Hefler, L., & Polterauer, S. (2013). The value of serum albumin as a novel independent marker for prognosis in patients with endometrial cancer. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 171(1), 101-106.

Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. Gastroenterology. 2008;135:419–428.

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

Shim, K. N. (2010). Regulation of E-cadherin and beta-catenin by Ca2+ in Colon Carcinoma Is Dependent on Calcium-sensing Receptor Expression and Function. The Korean Journal of Gastroenterology, 55(2), 149-150.

Shimamoto, Y., Nukatsuka, M., Takechi, T., & Fukushima, M. (2016). Association between mRNA expression of chemotherapy-related genes and clinicopathological features in colorectal cancer: A large-scale population analysis. International journal of molecular medicine, 37(2), 319-328.

Singh, N., & Chakrabarty, S. (2013). Induction of CaSR expression circumvents the molecular features of malignant CaSR null colon cancer cells. International journal of cancer, 133(10), 2307-2314.

Slattery, M. L., Neuhausen, S. L., Hoffman, M., Caan, B., Curtin, K., Ma, K. N., & Samowitz, W. (2004). Dietary calcium, vitamin D, VDR genotypes and colorectal cancer. International journal of cancer, 111(5), 750-756.(a)

Slattery, M. L., Samowitz, W., Hoffman, M., Ma, K. N., Levin, T. R., & Neuhausen, S. (2004). Aspirin, NSAIDs, and colorectal cancer: possible involvement in an insulin-related pathway. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers, 13(4), 538-545.(b)

Snover, D. C. (2011). Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. Human pathology, 42(1), 1-10.

Sobrero, A., Zaniboni, A., Frassineti, G. L., Aschele, C., Guglielmi, A., Giuliani, R., ... & Labianca, R. (2000). Schedule specific biochemical modulation of 5-fluorouracil in advanced colorectal cancer: A randomized study. Annals of oncology, 11(11), 1413-1420.

Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. Gastroenterology. 2015;148:1244–60e1216.

Souto Filho, J. T. D., de Andrade, A. S., Ribeiro, F. M., Alves, P. D. A. S., & Simonini, V. R. F. (2018). Impact of vitamin D deficiency on increased blood eosinophil counts. Hematology/oncology and stem cell therapy, 11(1), 25-29.

Spell, D. W., Jones Jr, D. V., Harper, W. F., & Bessman, J. D. (2004). The value of a complete blood count in predicting cancer of the colon. Cancer detection and prevention, 28(1), 37-42.

Stintzing, S. (2014). Management of colorectal cancer. F1000prime reports, 6.

Stipp, M. C., & Acco, A. (2021). Involvement of cytochrome P450 enzymes in inflammation and cancer: a review. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 87(3), 295-309.

Stuchlíková, M., Hlavatý, T., Ďuriš, F., Javor, J., Krajčovičová, A., Kuba, D., ... & Stuchlík, S. (2019). The relationship between selected VDR gene polymorphisms and

susceptibility to inflammatory bowel disease in Slovak population. Biologia, 74(5), 573-581.

Suneetha PV, Sarin SK, Goyal A, Kumar GT, Shukla DK, Hissar S. Association between vitamin D receptor, CCR5, TNF-alpha and TNF-beta gene polymorphisms and HBV infection and severity of liver disease. J Hepatol 2006;44:856—63.

Tabatabaeizadeh, S. A., Avan, A., Bahrami, A., Khodashenas, E., Esmaeili, H., Ferns, G. A., ... & Ghayour-Mobarhan, M. (2017). High dose supplementation of vitamin D affects measures of systemic inflammation: Reductions in high sensitivity C-reactive protein level and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) distribution. Journal of Cellular Biochemistry, 118(12), 4317-4322.

Takahashi K, Nakayama Y, Horiuchi H, Ohta T, Komoriya K, Ohmori H, et al. Human neutrophils express messenger RNA of vitamin D receptor and respond to 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. Immunopharmacol Immunotoxicol 2002;24: 335—47.

Takeshige, N., Yin, G., Ohnaka, K., Kono, S., Ueki, T., Tanaka, M., ... & Terasaka, R. (2015). Associations between vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms and colorectal cancer risk and effect modifications of dietary calcium and vitamin D in a Japanese population. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 16(5), 2019-2026.

Tariq, K., & Ghias, K. (2016). Colorectal cancer carcinogenesis: a review of mechanisms. Cancer biology & medicine, 13(1), 120.

Thorat, S. G., Chikhale, R. V., & Tajne, M. R. (2018). A rapid and simple HPTLC assay for therapeutic drug monitoring of capecitabine in colorectal cancer patients. Biomedical Chromatography, 32(2), e4100.

Thorne J, Campbell MJ. The vitamin D receptor in cancer. Proc Nutr Soc 2008; 67:115–27.

Tian, X. Q. & Holick, M. F. Catalyzed thermal isomerization between previtamin D3 and vitamin D3 via β-cyclodextrin complexation. J. Biol. Chem. 270, 8706–8711 (1995).

Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. J Clin Oncol. 2007;25:4575–80.

Toyota, M., Ahuja, N., Ohe-Toyota, M., Herman, J. G., Baylin, S. B., & Issa, J. P. J. (1999). CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences, 96(15), 8681-8686.

Tsang, A. H. F., Cheng, K. H., Wong, A. S. P., Ng, S. S. M., Ma, B. B. Y., Chan, C. M. L., ... & Wong, S. C. C. (2014). Current and future molecular diagnostics in colorectal cancer and colorectal adenoma. World Journal of Gastroenterology: WJG, 20(14), 3847.

Uitterlinden AG, Fang Y, van Meurs JB, van Leeuwen H, Pols HA. Vitamin D receptor gene polymorphisms in relation to vitamin D related disease states. J Steroid Biochem Mol Biol 2004;89— 90:187—93.

Van Cutsem, E., Hoff, P. M., Harper, P., Bukowski, R. M., Cunningham, D., Dufour, P., ... & Schilsky, R. L. (2004). Oral capecitabine vs intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. British journal of cancer, 90(6), 1190-1197.

Van der Jeught, K., Xu, H. C., Li, Y. J., Lu, X. B., & Ji, G. (2018). Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. World journal of gastroenterology, 24(34), 3834.

Väyrynen, J. P., Tuomisto, A., Väyrynen, S. A., Klintrup, K., Karhu, T., Mäkelä, J., ... & Mäkinen, M. J. (2018). Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. Scientific reports, 8(1), 1-11.

Vidigal, V. M., Silva, T. D., de Oliveira, J., Pimenta, C. A. M., Felipe, A. V., & Forones, N. M. (2017). Genetic polymorphisms of vitamin D receptor (VDR), CYP27B1 and CYP24A1 genes and the risk of colorectal cancer. The International journal of biological markers, 32(2), 224-230.

Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, et al. Liver surgery for colorectal metastases: results after 10 years of follow-up. Long-term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. Ann Surg Oncol. 2008;15:2458–64.

Wang, Y., Zhu, J., & DeLuca, H. F. (2012). Where is the vitamin D receptor?. Archives of biochemistry and biophysics, 523(1), 123-133.

Watkins, L.F.; Lewis, L.R.; Levine, A.E. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. Int. J. Cancer 1990, 45, 372–375.

Wei, E. K., Giovannucci, E., Wu, K., Rosner, B., Fuchs, C. S., Willett, W. C., & Colditz, G. A. (2004). Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. International journal of cancer, 108(3), 433-442.

Wei, Y., Xu, H., Dai, J., Peng, J., Wang, W., Xia, L., & Zhou, F. (2018). Prognostic significance of serum lactic acid, lactate dehydrogenase, and albumin levels in patients with metastatic colorectal cancer. BioMed Research International, 2018.

Weisenberger, D. J., Siegmund, K. D., Campan, M., Young, J., Long, T. I., Faasse, M. A., ... & Laird, P. W. (2006). CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. Nature genetics, 38(7), 787-793.

Wong, S. H., & Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 16(11), 690-704.

Wu, S., Zhang, Y. G., Lu, R., Xia, Y., Zhou, D., Petrof, E. O., ... & Sun, J. (2015). Intestinal epithelial vitamin D receptor deletion leads to defective autophagy in colitis. Gut, 64(7), 1082-1094.

Xiao, L.; Wang, J.; Li, J.; Chen, X.; Xu, P.; Sun, S.; He, D.; Cong, Y.; Zhai, Y. RORalpha inhibits adipocyte-conditioned medium-induced colorectal cancer cell proliferation and migration and chick embryochorioallantoic membrane angiopoiesis. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2015, 308, C385–C396.

Yamagishi, H., Kuroda, H., Imai, Y., & Hiraishi, H. (2016). Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. Chinese journal of cancer, 35(1), 1-8.

Yamamoto, H., Miyamoto, K. I., Li, B., Taketani, Y., Kitano, M., Inoue, Y., ... & Takeda, E. (1999). The caudal-related homeodomain protein Cdx-2 regulates vitamin D receptor gene expression in the small intestine. Journal of Bone and Mineral Research, 14(2), 240-247.

Yu, J., Feng, Q., Wong, S. H., Zhang, D., yi Liang, Q., Qin, Y., ... & Wang, J. (2017). Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer. Gut, 66(1), 70-78.

Zhang, B., Wang, J., Wang, X., Zhu, J., Liu, Q., Shi, Z., ... & Liebler, D. C. (2014). Proteogenomic characterization of human colon and rectal cancer. Nature, 513(7518), 382-387.

Zhao Z, Feng Q, Yin Z, et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8:83306–14.

Zhu, J. & DeLuca, H. F. Vitamin D 25-hydroxylase — Four decades of searching, are we there yet? Arch. Biochem. Biophys. 523, 30–36 (2012).

Zhu, M., Tan, Z., Luo, Z., Hu, H., Wu, T., Fang, S., ... & Lu, Z. (2019). Association of the vitamin D metabolism gene GC and CYP27B1 polymorphisms with cancer susceptibility: a meta-analysis and trial sequential analysis. Bioscience reports, 39(9).

Bilgilendirme: 09.2019.1095 protokol nolu “Kolorektal Kanserli Hastaların Farklı İlaç Yanıtlarında Vitamin D Reseptör Gen Rolünün Araştırılması” isimli projemiz Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek 06.12.2019 tarihinde etik kurul onayı almıştır.

EK-1

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu astanelerin kullandıkları motivasyon araçları ile çalışanların tercih ettiği motivasyon araçlarının belirlenmesi

BAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	09.2019.1095
	PROJE ADI	KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARIN FARKLI İLAÇ YANITLARINDA VİTAMİN D RESEPTÖR GEN ROLÜNÜN ARAŞTIRILMASI
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Prof. Dr. Belgin SÜSLEYİCİ

KARAR BİLGİLERİ	Tarih : 06.12.2019 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, bütçe vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurulu bilgilendirecek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir.

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Hasan DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof.Dr. Anita KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Hay	
Prof. Dr. Selİh GÖKKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof.Dr. Sevim SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Prof. Dr. Banu Meltem ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Doç.Dr. Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Doç.Dr. Pınar Mega TİRER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	
Gönül Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	☐ Var ☐ Yok	☐ Evet ☐ Ha	