



**T.C.
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**KOLONUN MALİGN LEZYONLARININ
TARAMASINDA KOLONOSKOPIYE ALTERNATİF
OLARAK REKTAL LAVAJ SIVISINDA TÜMÖR
BELİRTEÇLERİ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emir Yetkin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C.
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**KOLONUN MALİGN LEZYONLARININ
TARAMASINDA KOLONOSKOPIYE ALTERNATİF
OLARAK REKTAL LAVAJ SIVISINDA TÜMÖR
BELİRTEÇLERİ ARAŞTIRILMASI**

Dr. Emir Yetkin

**Tez Danışmanları: Doç. Dr. Hakan Güzel
Doç. Dr. Alper Yavuz**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisi, tecrübesi, hoşgörüsü ile her zaman desteğini gördüğüm, mesleki gelişimime çok değerli katkıları bulunan, Başhekimimiz Doç. Dr. H. Erhan GÜVEN ile idari ve eğitim Sorumlumuz sayın Prof. Dr. Melih Akıncı'ya;

Değerli hocalarım Prof. Dr. Hülagü KARGICI'ya, Prof.Dr. İ. Oskay. KAYA'ya, Prof. Dr. A. Oğuz HASDEMİR'e, Prof. Dr. Duray ŞEKER'e, Prof. Dr. Mustafa ÖZSOY'a;

Genel Cerrahi kliniğine ilk girdiğim günden itibaren cerrahinin inceliklerini bana öğreten, hekimliği ve cerrahiyi bana sevdiren Doç.Dr. Gaye E. ŞEKER'e, Doç. Dr. Gülay ÖZGEHAN'a, Doç.Dr. Serhat TOKGÖZ'e, Doç.Dr. Şener BALAS'a, Doç.Dr. Harun KARABACAK'a, Doç.Dr. Cem AZILI'ya, Doç.Dr. Gamze KIZILTAN'a, Doç. Dr. Birkan BİRBEN'e, Doç. Dr. Mustafa Taner BOSTANCI'ya, Dr. Yusuf ÖZER'e, Op.Dr. Engin ÖLÇÜCÜOĞLU'na, Op. Op. Dr. Turgay SAYIN'a, Op. Dr. İsmail Burak İREM'e, Op.Dr. Gürkan DEĞİRMENCİOĞLU'na, Op.Dr. Ender ERGÜDER'e, Op.Dr. Halil İbrahim DURAL'a, Op.Dr. İbrahim YILMAZ'a, Op. Dr. Ahmet SEKİ'ye, Op.Dr. Ümit ÖZDEMİR'e, Op.Dr. Necip Tolga BARAN'a;

Tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Hakan GÜZEL'e ve zor zamanımda, dara düştüğümde, ağabeylik yapan, düştüğümde elimden tutup kaldıran Doç. Dr. Alper YAVUZ'a

Asistanlığım süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum Dışkapı EAH ve Etlik Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğindeki, uzman abi ve ablalarıma, üzerimde çok emeği olan kıdemlim Op. Dr. Hikmat ZEYNALOV'a

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığa beraber başlayıp bu uzun, zorlu yolu birlikte yürüdüğüm yoldaşlarım Dr. Serkan DEMİR, Dr. Şükrü ACER ve Dr. Şükran ÇAVDAR'a,

İlk nefesimden itibaren her zaman yanımda olan bu günlere gelmemde büyük emeği olan annem Hatice YETKİN ve babam Ramazan YETKİN'e,

Desteğini her zaman hissettiđim ađabeyim Ahmet Emre YETKİN'e,

Birlikte büyüdüğüm, birlikte doktor olduğum, birlikte ebeveyn olduğum, birlikte yaşlanacağım, sevgili hayat arkadaşıım Dr. Kezban ÇAVDAR YETKİN'e,

Hayatımı adadığım kızım Alkım YETKİN'e,

Evlendiđim günden itibaren beni de ailenin bir parçası olarak gören , eşıımın ailesi Çavdar ailesine , Uzm. Dr. Özben Çavdar'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Emir Yetkin
Ankara, 2024



Melek olup, cennette anne-babasını bekleyen İnci Serra YAVUZ anısına...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLON ANATOMİSİ.....	3
2.2. KOLONREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.3. KOLOREKTAL KANSER ETİYOLOJİSİ	5
2.4. KOLOREKTAL KANSERDE BELİRTİ VE BULGULARI.....	6
2.5. KOLOREKTAL POLİPLER VE KANSER TARAMALARI	7
2.5.1. Non İnvaziv Testler	8
2.5.1.1. Gaita bazlı testler	8
2.5.1.1.1. Guiac bazlı GGK (g FOBT)	9
2.5.1.1.2. Fekal İmmunokimyasal test (FIT).....	9
2.5.1.1.3. Çok hedefli gaita DNA testi (FİT kombine, FIT-DNA):	9
2.5.1.1.4. Diğer testler	9
2.5.1.2. Radyolojik testler:	10
2.5.1.2.1. Bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi	10
2.5.2. İnvaziv Testler	10
2.5.2.1. Sigmoidoskopi.	10
2.5.2.2. Kolonoskopi	10
2.5.2.3. Kapsül kolonoskopi.....	11
2.6. KOLOREKTAL KANSERLERİN MOLEKÜLER PATOGENEZİ	11
2.7. KRK, CEA VE CA19-9 İLİŞKİSİ	13
3. MATERYAL VE METOD	16
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	17

4. BULGULAR.....	19
6. TARTIŞMA	26
7. SONUÇLAR.....	30
8. KAYNAKÇA.....	31



KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AEŞH-BADEK	: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu
APC	: Adenomatöz polipozis koli geni
BER	: Baz eksizyon onarımı
BRAF	: B-raf protoonkogen mutasyonu
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CA 19-9	: Karbonhidrat antijeni
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
CIMP	: CpG ada metilatör fenotipi
CIN	: Kromozomal instabilite
DCC	: Kolon kanserinde silinmiş gen
DNA	: Deoksiribonükleik asit
FAP	: Familial adenomatöz polipozis
FCEA	: Gaita CEA
FIT	: Fekal immunokimyasal test
FİT kombine, FIT-DNA	: Çok hedefli gaita DNA testi
gFOBT	: Guaiac bazlı GGK
GGK	: Gaitada gizli kan
GIS	: Gastrointestinal sistem
HNPCC	: Herediter non polipozis kolon kanser sendromu
KRK	: Kolo-Rektal Kanser
MMR	: Yanlış onarım tamir geni
MSI	: Mikrosatellit instabilite
MYH	: MutY homolog
NCA	: Nonspesifik çapraz reaksiyona giren antijen
SCEA	: Serum CEA
TNM	: Tümör,Lenf nodu,Metastaz

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Grupların yaş cinsiyet CEA ve CA19-9 değerlerinin karşılaştırılması..... 19
- Tablo 2.** Çalışma grubunun demografik verilerinin dağılımı..... 20



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Kolonun anatomik bölümleri	3
Şekil 2. Adenom karsinom dizisi	13
Şekil 3. Çalışma grubundaki hastaların evrelerinin dağılımı	21
Şekil 4. Çalışma grubu hastaların tümör yerleşim yerleri dağılımı	21
Şekil 5. Çalışma ve kontrol gruplarının CEA değerlerinin dağılımı.....	22
Şekil 6. Çalışma ve kontrol gruplarının CA19-9 değerlerinin dağılımı.....	23
Şekil 7. Çalışma grubu hastalarının erken evre(TNM Evre1-2) ve geç evre (TNM Evre3-4) 'ye göre CA19-9 değerlerinin dağılımı	24
Şekil 8. Çalışma grubu hastalarının erken evre(TNM Evre1-2) ve geç evre(TNM Evre3-4) 'ye göre CEA değerlerinin dağılımı	25

ÖZET

KOLONUN MALİGN LEZYONLARININ TARAMASINDA KOLONOSKOPIYE ALTERNATİF OLARAK REKTAL LAVAJ SIVISINDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİ ARAŞTIRILMASI

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanserler (KRK), dünya genelinde kanser insidans sıralamasında üçüncü en sık görülen malignitedir ve kanserlere bağlı ölüm sıralamasında ise ikinci sırada yer almaktadır. Güncel cerrahi ve medikal tedavilerdeki gelişmelere rağmen özellikle ileri evre hastalıkta tedavi başarı oranlarında istenilen seviyelere ulaşamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 1. evre KRK olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %91 iken 4. evre KRK hastalarında bu oran %12 düzeylerindedir. Bu nedenle KRK'lerde cerrahi ve medikal tedavilerin yanı sıra hastalığın erken evrede tanı konması adına tarama teknikleri konusunda da gelişmeler tedavi başarısında önem arz etmektedir.

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijeni (CA) 19-9, pek çok gastrointestinal sistem (GIS) kanser çeşidinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda serum değerlerinin, KRK'yı saptamada kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe erişemediği gösterilmiştir bu yüzden daha çok tümör nüksünü değerlendirmek için kullanılır. Kanserın erken evrede saptanmasının önem arz ettiği günümüzde, noninvaziv altın standart bir yöntemin bulunmaması yeni noninvaziv yöntemlerin geliştirilmesi ihtiyacı doğurmaktadır. Gaitada, KRK tarafından üretilen ve kolona salınan bir takım onkoproteinlerin bulunması sebebiyle bunların analizi tarama testlerinde çalışılması güncel araştırma konusudur. Gaita CEA (FCEA) konsantrasyonları, özellikle KRK'nin erken dönemlerinde serum CEA (SCEA)'dan daha fazla miktarda saptanması KRK tanısı amacıyla FCEA kullanılmasını savunmaya yöneltmiştir.

Kolon lavaj sıvısında CEA ve CA 19-9 düzeylerinin belirlenmesi, kolon adenomları ve kanserinin direk etkilediği kolon mukozasının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır ve serumda yapılan değerlendirmeye göre daha etkin olabilir. Hücre içi sentezlenen ve hücre döngüsü hızlı olan tümör hücrelerinden barsak lümenine dökülmesi beklenen CEA ve CA19-9 tümör belirteçlerinin lavaj sıvısında

çalışılması amaçlandı. Sitoplazmadan sentezlenen tümör markerlarının katı gayta içeriğinden ziyade daha fazla hücre salgısı elde etmek amacıyla lavaj sıvısında değerlendirmenin yapılmasının daha doğru olacağı nedeniyle lavaj sıvısında CEA ve CA 19-9 düzeylerinin değerlendirilmesini planladık.

Gereç ve Yöntem: Kolon kanseri tanısı mevcut olan hasta grubunda(n=35) rektal lavaj sıvısında CA19-9 ve CEA düzeyleri ve malignite tanısı olmayan (Hemoroid, perianal fistül, anal fissür, v.b.) kontrol grubunda (n=35) alınan grubunda rektal lavaj sıvısında CA19-9 ve CEA düzeyleri karşılaştırıldı. Çalışma grubunda olguların tümörün boyutu, tümör histolojik tipi, tümörün yerleşim yeri, TNM (Tümör,Lenf nodu,Metastaz) evrelendirmesine göre 'T' duvar tutulum durumu, 'N' lenf nodu metastaz durumu ve evre bilgileri kaydedildi. İki grupta da olgulara ameliyat sabahı rutin yapılan bağırsak temizliği prosedüründen sonra örnekler alınıp uygun koşullarda muhafaza edildikten sonra çalışıldı.

Bulgular: Veriler istatistiksel olarak analiz edildiğinde iki grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark mevcuttu.İki grubun cinsiyet, rektal lavaj sıvılarındaki CEA ve CA 19-9'un karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır.TNM evresine göre Evre 1-2 hastalar(erken evre) Evre 3-4 hastalar(geç evre) karşılaştırıldığında rektal lavaj sıvılarında CEA ve CA19-9 değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tartışma ve sonuç: Çalışmamızda beklediğimiz değerlerden yüksek çıkan kontrol grubu CEA ve CA19-9 'unun yüksekliğinin bir sebebi nonspesifik çapraz reaksiyona giren antijen (NCA) olabilir. Çalışmamızda beklediğimiz değerlerden yüksek çıkan kontrol grubu CEA ve CA19-9 'unun yüksekliğinin bir diğer sebebi çalışmamızın benzerlerinden en belirgin farkı hastalara verilen bağırsak temizliğinin ardından numuneleri toplamamızdı, yapılan total bağırsak temizliğinin de yapacağı inflamasyona bağlı olarak kontrol grubunda da inflamatuvar hastalıklarda da yükselebilen CEA ve CA19-9 değerlerine sebep olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, tümör belirteci, CEA,CA19-9 ,Rektal lavaj

ABSTRACT

INVESTIGATION OF TUMOR MARKERS IN RECTAL LAVAGE FLUID AS AN ALTERNATIVE TO COLONOSCOPY IN SCREENING MALIGNANT LESIONS OF THE COLON

Introduction and Objective: Colorectal cancer (CRC) is the third most common malignancy in cancer incidence worldwide and ranks second in cancer-related deaths. Despite advances in current surgical and medical treatments, treatment success rates have not reached the desired levels, especially in advanced-stage disease. In the United States (US), the 5-year survival rate in patients with stage 1 CRC is 91%, while this rate is 12% in patients with stage 4 CRC. Therefore, in addition to surgical and medical treatments in CRC, developments in screening techniques for early diagnosis of the disease are also important for treatment success. Carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen (CA) 19-9 are used as tumor markers in many types of gastrointestinal (GIS) cancer. Some studies have shown that serum values do not reach acceptable sensitivity and specificity in detecting CRC, so they are mostly used to evaluate tumor recurrence. In today's world where early stage cancer detection is important, the lack of a noninvasive gold standard method necessitates the development of new noninvasive methods. Since there are a number of oncoproteins produced by CRC and secreted into the colon in stool, their analysis and study in screening tests is a current research topic. Fecal CEA (FCEA) concentrations, especially in the early stages of CRC, are detected in higher amounts than SCEA, which has led to the use of FCEA for CRC diagnosis. Determination of CEA and CA 19-9 levels in colon lavage fluid allows the evaluation of colon mucosa directly affected by colon adenomas and cancer and may be more effective than the evaluation made in serum. It was aimed to study CEA and CA19-9 tumor markers, which are synthesized intracellularly and expected to be shed into the intestinal lumen from tumor cells with a fast cell cycle, in lavage fluid. We planned to evaluate CEA and CA 19-9 levels in the lavage fluid because it would be more accurate to evaluate tumor markers synthesized from the cytoplasm in the lavage fluid in order to obtain more cell secretions rather than the solid stool content.

Materials and Methods: Rectal lavage fluid CA19-9 and CEA levels were compared in the patient group diagnosed with colon cancer (n=35) and in the control group without a diagnosis of malignancy (hemorrhoids, perianal fistula, anal fissure, etc.) (n=35). Tumor size, tumor histological type, tumor localization, TNM staging according to 'T' wall involvement status, 'N' lymph node metastasis status and stage information were recorded in the study group. Samples were taken from the patients in both groups after the routine bowel cleansing procedure performed on the morning of surgery and studied after being stored under appropriate conditions.

Results: When the data were analyzed statistically, there was a significant difference between the two groups in terms of age. There was no statistically significant difference in the comparison of gender, CEA and CA 19-9 in rectal lavage fluids of the two groups. When Stage 1-2 patients (early stage) were compared with Stage 3-4 patients (late stage) according to TNM stage, no significant difference was found between CEA and CA19-9 values in rectal lavage fluids.

Discussion and conclusion: One reason for the high CEA and CA19-9 levels in the control group, which were higher than expected in our study, may be nonspecific cross-reacting antigen (NCA). Another reason for the high CEA and CA19-9 levels in the control group, which were higher than expected in our study, is that we collected the samples after the bowel cleansing given to the patients, which is the most obvious difference from similar studies. We believe that the total bowel cleansing may cause increased CEA and CA19-9 levels in the control group and in inflammatory diseases due to the inflammation it will cause.

Keywords: Colon cancer, tumor marker, CEA, CA19-9, Rectal lavage

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler (KRK), dünya genelinde kanser insidans sıralamasında üçüncü en sık görülen malignitedir ve kanserlere bağlı ölüm sıralasında ise ikinci sırada yer almaktadır. Dünya genelinde 2020 yılında 1,9 milyonu aşan yeni vaka izlenmiş ve 0,9 milyon üzerinde mortaliteye sebep olmuştur (1). Güncel cerrahi ve medikal tedavilerki gelişmelere rağmen özellikle ileri evre hastalıkta tedavi başarı oranlarında istenilen seviyelere ulaşılamamıştır (2,3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde erken evre KRK olan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranları %91 iken ileri evre KRK hastalarında bu oran %12 düzeylerindedir (4). Bu istatistiksel veriler KRK olgularında kanserin erken tespit edilmesi açısından oldukça önemlidir. Bu sebeplerden ötürü KRK'lerde cerrahi ve medikal tedavilerin yanı sıra hastalığın erken evrede tanı konması adına tarama teknikleri konusunda da gelişmeler tedavi başarısında önem arz etmektedir (5).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), pek çok gastrointestinal (GIS) kanser çeşidinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır (5). Sitoplazmada sentezlenir, serum, idrar, beyin omurilik sıvısı ve dışkıda tespit edilebilir (6). Serum CEA (SCEA) seviyeleri genellikle sağlıklı bireylerde normal seviyelerde seyrederek ve kanser nedeniyle semptomlar gelişmeden 4-8 ay arası süreçte yükselebilir (7). Fakat SCEA, KRK dışında birçok benign malign hastalıklar sebebiyle yükselmesi taramada rutin olarak kullanılmasına engel teşkil etmektedir. Bazı çalışmalarda, KRK'yı saptamada kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe erişemediği gösterilmiştir bu yüzden daha çok tümör nüksünü değerlendirmek için kullanılır (6,8).

Gıda artıkları, vücut salgıları, bağırsak mikropları ve konak hücrelerden dökülen bileşenlerden oluşan gaitanın içeriği KRK'den korunmak veya KRK'lerin gelişimi açısından oldukça önemlidir. Bu sebeplerden ötürü gaita ve gaitanın epitel hücreleri üzerine oluşturmuş olduğu biyolojik etkilerini de içerecek şekilde bağırsak ortamını analiz etmek için yapılan çalışmalar KRK'in güncel konuları arasındadır (9). Gaitada, KRK tarafından üretilen ve kolona salınan bir takım onkoproteinlerin bulunması sebebiyle bunların analizi tarama testlerinde çalışılması güncel araştırma konusudur (5). Gaita CEA (FCEA) konsantrasyonları, özellikle KRK'nin erken

dönemlerinde SCEA'dan daha fazla miktarda saptanması KKK tanısı amacıyla FCEA kullanılmasını savunmaya yöneltmiştir (5).

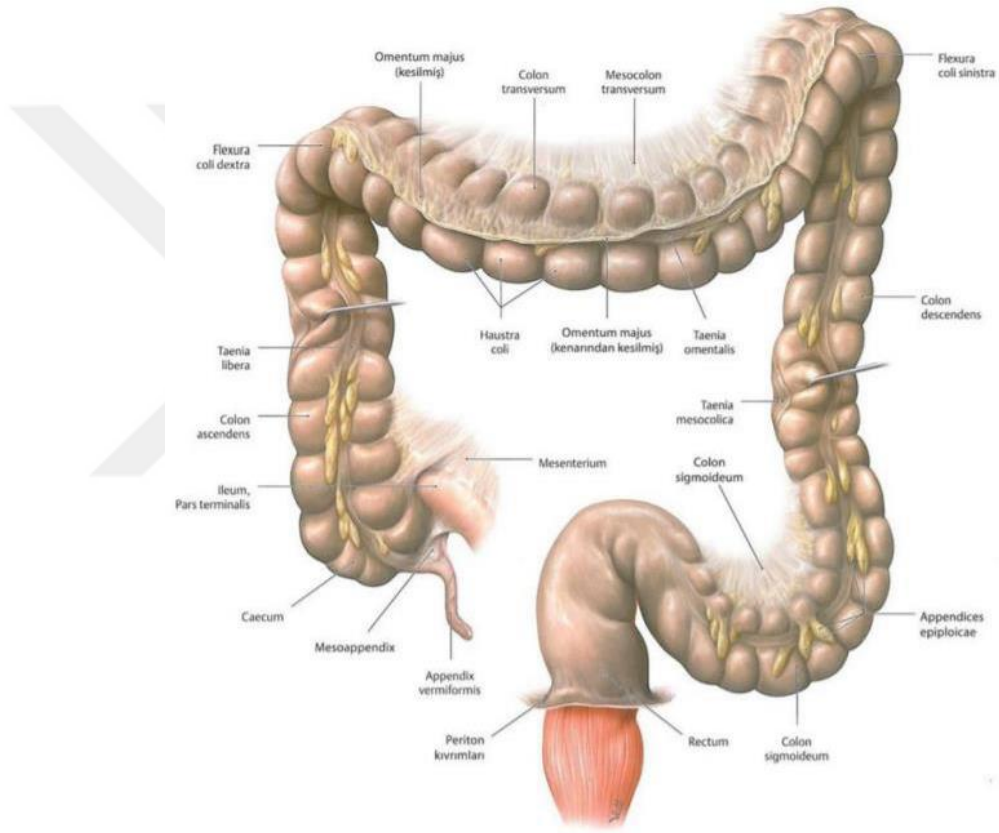
Değişen glikozilasyon sistemi kanserin bir özelliğidir. Pekçok tümör ilişkili glikan, karbonhidrat antijeni (CA) 19-9, Tn antijeni, T antijeni, sialil-Lewis X gibi kanserde olağan dışı bir şekilde sentezlenir , metastaz ve büyümede önemli rol alırlar. Birtakım glikolipit ve glikoprotein de patolojik dönüşüm esnasında aşırı eksprese edilir ve tanıda, tedavide ve prognozun değerlendirilmesi amacıyla belirteç olarak kullanılır (10).

Kolon lavaj sıvısında CEA ve CA 19-9 düzeylerinin belirlenmesi, kolon adenomları ve kanserinin direk etkilediği kolon mukozasının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Lavaj sıvısında CEA ve CA 19-9 düzeylerinin değerlendirilmesi serumda yapılan değerlendirmeye göre daha etkin olabilir (11). İntralüminal içeriğin kanser hücreleri tarafından erken süreçte bile etkilenebileceği varsayımıyla KKK için daha spesifik bir içerik olacağı kanaati oluştu. Hücre içi sentezlenen ve hücre döngüsü hızlı olan tümör hücrelerinden barsak lümenine dökülmesi beklenen CEA ve CA19-9 tümör belirteçlerinin lavaj sıvısında çalışılması amaçlandı. Sitoplazmadan sentezlenen tümör markerlarının katı gayta içeriğinden ziyade daha fazla hücre salgısı elde etmek amacıyla lavaj sıvısında değerlendirmenin yapılmasının daha doğru olacağı nedeniyle lavaj sıvısında CEA ve CA 19-9 düzeylerinin değerlendirilmesini planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON ANATOMİSİ

Kalın bağırsaklar yaklaşık 150 cm uzunluğundaki, çekumdan başlayıp anüse kadar devam eden sindirim kanalı bölümüdür. Çekumla başlayıp, çıkan, transvers, inen kolon bölümleriyle devam eden, son kısmında sigmoid kolon ve rektumdan oluşan bir bütündür (Şekil-1)



Şekil 1. Kolonun anatomik bölümleri (Netter İnsan Anatomisi Atlası 7.baskı, 2020, Güneş Tıp Kitapevi) (12)

Çekum: İleum'un sonrasında bulunan Bauchin kapağının ardından devam eden kalın bağırsakların ilk kısmıdır, kalın bağırsakların en geniş lümenli, en ince duvarlı bölümüdür. Çoğu zaman tamamen intraperitonealdir. Ortalama 6cm uzunluğunda, 7,5 cm. kadar genişliğindedir (13–15).

Çıkan kolon: Batın boşluğunun sağında, çekumdan karaciğer sağ lob inferiora kadar uzanan yaklaşık 15 - 20 cm. civarı kalın bağırsak kısmıdır. Ön ve yan kısımları peritonla sarılı, sekonder retroperitoneal bir organlardan bir tanesidir (13–19).

Transvers Kolon: En uzun kalın bağırsak bölümünü oluşturur (45 - 50cm).Hepatik fleksuradan başlar splenik fleksuraya kadar devam eder , intraperitoneal seyrederek (13–19).

İnen Kolon: Splenik fleksuradan başlayıp crista iliaca hizasına kadar uzanan yaklaşık 25 – 30 cm. uzunluğunda olan kalın bağırsak kısmıdır. Crista iliaca hizasında orta hatta doğru yönelerek sigmoid kolon olarak devam eder. Ön ve yan kenarları peritonla örtülü, arka kısmı peritonsuzdur. Sekonder retroperitoneal bir organdır (13–19).

Sigmoid Kolon: Gerçek pelvisten itibaren başlar, 3. sakral vertebra seviyesinden rektuma kadar uzanır. Boyutu ve yerleşimli çok farklılık gösterir. Genellikle 25 - 40 cm. arasında uzunluğu değişir, kalın bağırsakların en dar kısmıdır (13–19).

Rektum:Anal kanal ve rektum bağırsağın sonunu oluşturur. Rektum pelviste yer alır. Sakral promontorium ya da bir başka deyişle S3 vertebra seviyesinde başlayıp yaklaşık 15 cm kadar uzanır. Rektumun nerede sonlandığına dair farklı görüşler mevcuttur . Anatomi kaynaklarına göre dentat çizgide sonlanır ve anal kanal başlar, ancak cerrahi kaynaklarına göre anal kanala geçiş yeri anorektal halka kabul edilir. Anal kanalın uzunluğu yaklaşık 2-4 cm civarı olup anal kıvrımda son bulur (20).

2.2. KOLONREKTAL KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ

Kolorektal kanserler Amerika Birleşik Devletleri (ABD) içerisinde en sık üçüncü kanserdir (21). Görülme sıklığı ve öldürücülüğü ülkelere göre farklılık göstermektedir. Erkeklerde daha sık görülür ve erkeklerde daha mortal seyrederek (21). Proksimal kolo-rektal kanserler sık izlenmesine rağmen son senelerde kolorektal kanserlerin yerleşim dağılımında değişiklikler olmuştur. Sağ kolon ve özellikle çekum

kanserlerinin tespit oranlarında artış izlenmiştir. Bu durum teknolojik gelişmeler ve tarama tetkiklerinin kullanımının giderek artması ile açıklanabilir (22).

Sporadik görülen kolorektal kanserlerde en önemli risk faktörlerinden biri yaştır. 40-50 yaşlar arasında kolorektal kanser (KRK) görülme sıklığı artar ve sonrasında da artarak devam eder. Kolorektal kanser insidansı giderek artmaktadır, artış oranına bakıldığında, 50 yaş altı popülasyonda 50 yaş üstüne göre daha fazla artış olduğu görülmektedir (23,24). Daha çok da rektum ve sol kolonda görülen kanser vakalarının 50 yaş altı bireylerde artışı gözlenmiştir. Beslenme, yaşam tarzı, genetik faktörler ve çevresel faktörlerin bu durumdan sorumlu olabileceği belirtilmiştir (25).

Kolorektal kanserler oldukça yaygın görülen kanserlerden olması ve kanser nedeni ölümler arasındaki yeri nedeniyle önemli bir sağlık sorunudur. Tarama tetkiklerinin artarak yaygınlaşması, onkolojik ve cerrahi tedavilerdeki ilerlemeler sayesinde hastalığın öldürücülüğü azalmıştır (26).

2.3. KOLOREKTAL KANSER ETİYOLOJİSİ

Kolorektal kanser etyolojisinde genetik ve çevresel bir çok etmen rol oynamaktadır. İleri yaşta bir erkek olmak kişiyi kolorektal kanser için önemli bir aday yapar (27). Kolorektal kanserin nedeni araştırılırken, kanseri de içinde barındıran sendromik hastalıkların da açığa çıkarılması diğer organ tutulumlarının öngörülmesine fayda sağlayabileceği gibi, akrabalar için riskin göz önünde bulundurularak kanser taramasına yönlendirilmesi açısından önem teşkil etmektedir (28).

Kolorektal kanser ile ilişkili sendromların çoğu otozomal dominant kalıtımla aktarılır. Bunlardan en fazla görülen iki tanesi Familial adenomatöz polipozis koli ile Lynch sendromlarıdır lakin; bunlara bağlı olduğu düşünülen kolorektal kanserler, kolorektal kanserlerin tamamının %5 lik bir kısmına tekabül etmektedir (29). Genç yaşta görülen kolorektal kanserler kalıtsal sendromlar açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Ülseratif Kolit ve Crohn gibi inflamatuvar bağırsak hastalıklarında mukozal tutulum olduğu için kolorektal kanser riski artış göstermektedir. Bu hastalıkların tedavisinin kolorektal kanser riskini azalttığı ve kronik aktif hastalığın remisyonadaki hastalığa göre daha çok risk taşıdığını tespit eden çalışmalar mevcuttur (30,31).

Çevresel etmenler ve yaşam stiliyle ilişkili etmenlerin de kolorektal kanser riskini etkilediği gösterilmiştir. Örneğin; sigara bağımlılığı, alkol tüketimi, obezite, sebze ve meyvenin gerektiği kadar tüketilmemesi kolorektal kanser gelişme ihtimalini artırdığı gösterilmiştir (32). Ayrıca, divertikülozis ve özellikle genç yaşta radyasyona maruziyet kanser riskini artıran etmenler arasında sayılabilmektedir (33).

2.4. KOLOREKTAL KANSERDE BELİRTİ VE BULGULARI

KRK hastaları çoğu zaman 3 farklı durumla karşımıza gelebilir. Olası hastalığı ait semptom ve/veya belirtiler, asemptomatik kişilerin yapılan tarama testleri sonucunda saptanması ve tıkanıklık, kanama veya perforasyon vb. acil vakalar şeklinde karşımıza çıkmaktadır.

Hastaların melena, karın ağrısı, hematokezya, başka bir nedenle ilişkilendirilemeyen demir eksikliği anemisi ve değişmiş bağırsak alışkanlıkları şikayetleri mevcuttur. Bunlar arasında sıklıkla değişmiş bağırsak alışkanlıkları ve rektal kanamayla karşılaşmaktadır. Karın ağrısı, karında kitle ,rektumda kitle gibi semptomlar daha az görülmektedir (34).

Hastalığın semptomları, hastalığın yerleştiği lokalizasyona göre farklılık gösterebilmektedir. Sol kolonda daha çok obstrüksiyon ve gaita yapma alışkanlık değişimleri görülür, bu sol kolon çapının daha küçük olmasıyla ilişkilendirilir. Sağ kolon lokalizasyonlu kitlelerde ise demir eksikliği anemisine daha fazla rastlanır. İlâveten rektosigmoid bölge lokalizasyonlu kitlelerde rektal kanamaya daha çokça rastlanır. Aynı zamanda rektosigmoid bölge lokalizasyonlu kitlelerde makatta ağrı, rahatlayamama ve gaita yapma alışkanlıklarında değişiklikler gözlenebilmektedir.

KRK hastaları; karın ağrısı, , diyare, konstipasyon, rektal kanama, kilo kaybı, ele gelen kitle, anemi ve tarama testlerinin pozitifliği ile hastaneye başvurabilir. Kilo kaybı ve ateş benzeri semptomların mevcut olması ileri evre tümörü düşündürür ve kötü prognoz göstergesi olabilir (35).

2.5. KOLOREKTAL POLİPLER VE KANSER TARAMALARI

Kolorektal polipler mukoza kökenli ve lümene uzanım gösteren lezyonlardır. Kolorektal polip görülme sıklığı yaşla beraber artar. ABD’de 50 yaşın üstünde toplumun yaklaşık %30 unda görülür (36,37). Makroskopik olarak saplı ve sapsız olarak ayrılabilir. Histolojik sınıflamada neoplastik ve nonneoplastik polipler olmak üzere ikiye ayrılırlar. Neoplastik olan polipler, kanser öncü lezyonu olan poliplerdir. Neoplastik polipler; adenomatöz ve serrated poliplerden oluşurlar. Tüm adenomların yaklaşık üçte ikisini adenomatöz polipler oluşturur. Villöz, tübülo-villöz ve tübüler yapıda olabilmektedirler. Villöz içerik malignite potansiyelini artırmaktadır; villöz olanlarda bu malignite riski %35-40’a ulaşabilmektedir (38).

KRK nin takribi %85’inin adenomatöz poliplerden köken aldığı düşünülmektedir, polipten karsinoma dönüşümün olduğu bu zaman dilimine adenom karsinom sekansı denilmektedir (39). Bu zaman diliminin yaklaşık 10 sene sürdüğü gösterilmiştir (40). Polipin büyüklüğü, adenomun kansere dönüşmesine neden olan en mühim risk faktörüdür. İlâveten adenomların sayısının fazlalığı, villöz içeriğinin miktarı, displazi olması kanser riskini belirleyen diğer etmenlerdir. Serrated adenomlar; hiperplastik polipler, geleneksel serrated adenom ve sesil serrated adenomlardan oluşmaktadır. Hiperplastik polipler en fazla karşılaşılan alt tipidir ve çok az malignite riski bulunur. Sesil serrated adenomlar çoğunlukla proksimal kolonda bulunurlar, displazinin varlığı malignite riskini artırır. Geleneksel serrated adenomlar genellikle distal kolonda daha çok görülürler ve malignite potansiyeli daha yüksektir (41,42). Adenomlardan karsinom meydana gelmesi moleküler seviyede kromozomal instabilite (CIN) yolağı yahut mikrosatellit instabilite (MSI) yolağının sonucundan birisinin ardından ortaya çıkmaktadır (41).

KRK tarama programlarında hedef, tümörü erken evrede, prekürsör lezyon (neoplastik polip) düzeyindeyken tespit etmektir. KRK taraması yapmak için evvela kişinin risk seviyesi tespit edilmelidir. Kılavuzların birçoğunda ortalama risk seviyesindeki kişilerde 50 yaş taramanın başlatılması için uygun yaştır. Ayrıca birçok kılavuz, beklenen yaşam süresi 10 yıldan fazla olduğu müddetçe, ortalama risk seviyesine sahip kişilerin 75 yaşına dek taranmasını önermektedir (43). Ortalama risk seviyesinde olan kişiler; adenomatöz polip yahut KRK öyküsünün bulunmaması, kalıtsal KRK sendromu öyküsünün bulunmaması, inflamatuvar barsak hastalığı hikayesinin bulunmaması, ailede KRK hikayesinin bulunmaması şeklinde tanımlanabilir (44). Yüksek risk seviyesinde olan kişilerde, daha erken yaşta tarama yapılmasına başlamak ve daha sık aralıklarla tarama yapma gereksinimi vardır.

Avrupa guidelinelerine göre KRK tarama başlangıç yaşı 50 bitiş yaşı 74 olarak önerilmiştir buna göre; her 10 yılda bir kolonoskopi her yıl gaitada gizli kan (GGK) testi yapılmalıdır(45). Amerika kılavuzlarının önerisine göre ise; her yıl GGK testleri, 3 yılda bir gaita Deoksiribonükleik asit(DNA) testi, 5 yılda bir bilgisayarlı tomografi (BT)kolonografi ve sigmoidoskopi, 10 yılda bir ise kolonoskopi yapılması tavsiye edilir (44,46). Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, ülkemizde son olarak 2021 yılında Türkiye Kanser Kontrol Programı'nı yayınlamıştır.Bütün erkek ve kadın bireylerde 50 yaşında başlayıp ve 70 yaşında biten tarama programı önerilmiştir. İdeal yöntem olarak ise GGK 2 yılda bir, kolonoskopik tarama ise 10 yılda bir şeklinde yapılması önerilmiştir (47).

KRK hastalıklarının tarama programı için geniş yelpazede İnvaziv ve noninvaziv tarama yöntemleri mevcuttur. Testlerin avantaj ve dezavantajları mevcuttur.

2.5.1. Non İnvaziv Testler

2.5.1.1. Gaita bazlı testler: Guaiac bazlı GGK (gFOBT), fekal immunokimyasal test (FIT) ayrıca çok hedefli gaita DNA testi (FİT kombine, FIT-DNA) gibi yöntemlerden oluşur. Bu testlerin çalışma prensipleri kanserler, vaskülarize polipler ve adenomlardan dökülen kan veya hücre debrislerini saptamaktır (48).

2.5.1.1.1. Guiac bazlı GGK (g FOBT): Dışkı muhteviyatındaki “hem” molekülüne duyarlıdır. “Hem” olması durumunda peroksidaz reaksiyonun oluşması prensibine dayanır (49). ‘Hem’ molekülü bazı gıdalarda bulunması sebebiyle tüketilen gıdalardan etkilenebilir; yalancı negatif ve pozitif sonuçlara sebep olabilir. İşlem öncesi özel bir beslenme yapılması gerekmektedir. Tek bir test KRK taramasında yeterli değildir. Duyarlılığını arttırmak maksadıyla tarama için yıllık 3 ardışık test yapmak gerekmektedir (50). Bunlara rağmen guiac bazlı GGK’nın duyarlılığı diğer tarama testlerine göre düşüktür. Bu nedenle pozitif test sonuçlarının mutlaka ileri basamak testlerle doğrulanması gerekir (51). Bu testin kullanılmaya başlaması ile KRK ye bağlı ölümlerin kısa vadede yaklaşık %15 ila 33 azaldığı, fakat kullanımının uzun vadede mortaliteyi etkilemediği gösterilmiştir (52,53).

2.5.1.1.2. Fekal İmmunokimyasal test (FIT): İnsana ait hemoglobindeki globin molekülünü saptayan antikorların kullanılmasıyla yapılır ve diğer dışkı bazlı testler ile karşılaştırıldığında özgüllüğü yüksektir. İşlem öncesi özel bir diyet programına gerek yoktur. İleri adenomları ve karsinomları saptamak için daha fazla duyarlı olduğu ortaya konmuştur (54). Ancak işlem kolon poliplerini belirlemekteki duyarlılığının yüksek değildir (55). Globin; üst gastrointestinal (GIS) bölümdeki proteolitik enzimler vasıtasıyla parçalanması nedeniyle üst GIS kaynaklı kanamalar tarafından etkilenmez (51).

2.5.1.1.3. Çok hedefli gaita DNA testi (FIT kombine, FIT-DNA): Anormal DNA nın dışkı örneklerinde saptanması üzerine kurulu bir testtir. FIT ile kombine şekilde gerçekleştirilir. KRK için duyarlılığı %62-100 iken, ileri adenomlar için değerlendirildiğinde %27-82 civarındadır, özgüllüğü ise %82-100 düzeyindedir (56). Ucuz bir test değildir. Tarama periyotları tam net ortaya konmuş olmamakla beraber 3 yılda bir şeklinde önerilmektedir (39).

2.5.1.1.4. Diğer testler: Dışkı transferrin düzeylerinin kolorektal hastalıkların saptanmasında GGK kadar faydalı olduğunu bulmuştur (57,58). Ancak, dışkı transferrini ve GGK sonuçları, kanama olmayan KRK lezyonlarını tanımlayamaz (59). KRK ve kolon polipleri dışkıya çok az düzeylerde kan salabileceğinden yanlış pozitif KRK tarama sonuçlarına neden olabilir (60).

İnsan bağırsak florası, konak beslenmesi, metabolizması, bağışıklığı ve fizyolojisinde önemli bir role sahiptir (61). GIS florasındaki değişiklikler, obezite, kanser ve muhtelif bağırsak bozuklukları gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilir (62). *Fusobacterium nucleatum*'un KRK'nin gelişimi ve progresyonunda rol aldığını ileri süren çalışmalar mevcuttur (63–66). Simbiyotik yaşayan *Fusobacterium spp.*'nin KRK dokularında sağlıklı dokulara oranla zenginleştiğini göstermekte olan çalışmalar vardır (67). *F. nucleatum*, tümör-bağışıklık mikroçevre dizaynını yaparak, otofaji sinyal yolunu aktifleyerek veya başka mekanizmalar vasıtasıyla bağırsakta tümör oluşumunu destekleyebilir (66,68). *F. nucleatum*'un KRK için bir prognoz, tarama veya prediktif biyobelirteç şeklinde çalışılmış ancak değeri klinik uygulamalarda tanımlanmamıştır (69).

2.5.1.2. Radyolojik testler:

2.5.1.2.1. Bilgisayarlı tomografi (BT) kolonografi: Kolon harici patolojilerin de tespit edilebilmesi önemli avantajlarından birisidir (70). 8 mm altındaki poliplerde duyarlılığı düşüktür (71). Tarama maksadıyla 5 yılda bir kullanılması önerilmektedir (43). Ucuz bir test olmaması, işlem sırasında radyasyona maruz kalınması gibi dezavantajları da vardır.

2.5.2. İnvaziv Testler

2.5.2.1. Sigmoidoskopi: Kolonoskopi ve BT kolonografiye göre hasta hazırlığı daha kolay yapılabilir, barsak temizliği ve sedasyon gerektirmez. Anüsle splenik köşe arasında uzanan barsak segmentleri değerlendirilir. Bu sebeple yaşlılar ve kadınlar gibi kolonun proksimal lezyonların daha fazla görüldüğü olgularda tanı atlanabilir (72). KRK ilişkili mortalitede %46 oranında azalma sağladığı gösterilmiştir (73).

2.5.2.2. Kolonoskopi: Kolonun bütün bölümlerinin incelenmesine olanak sağlayan, yanı zamanda biyopsi yapılmasına ilaveten kanser öncüsü lezyonların eksizyonu ve tedavisine elverişli tarama yöntemidir. 1 cm üstü lezyonlarda % 90 a yakın duyarlılığa sahiptir (39). Pek çok çalışmada, kolonoskopik tarama yapılan

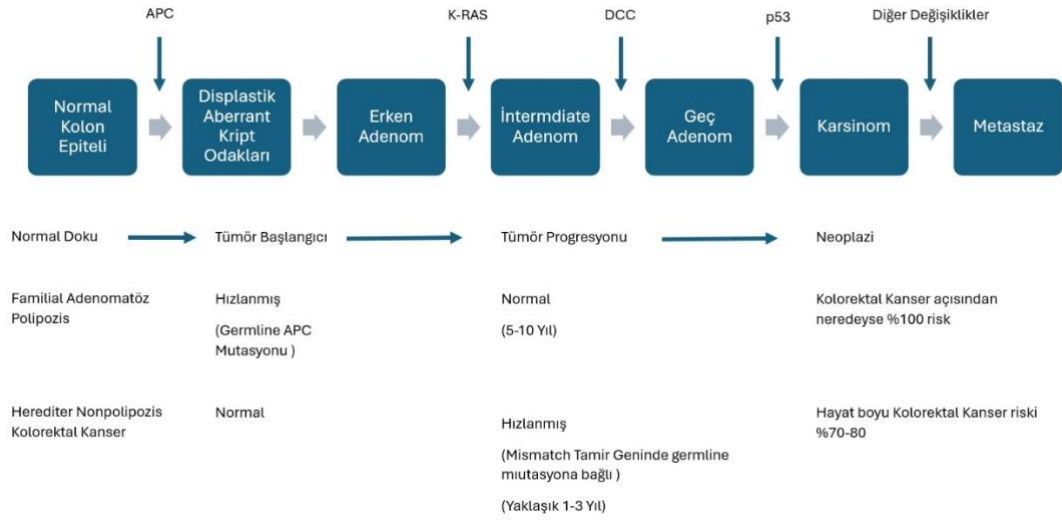
bireylerde yapılmayanlara oranla kanser mortalitesinin %68 ila %88 oranında daha az olduğu gösterilmiştir (74–76). Kolonoskopi invaziv bir yöntem olmasına rağmen KRK taraması için altın standart metoddur ve pekçok kılavuzda riski ortalama olan kişilerde tarama amacıyla 10 yılda bir yapılması tavsiye edilir.

2.5.2.3. Kapsül kolonoskopi: Kapsül, barsak peristaltizmi yoluyla GIS'ten itilirken, beyaz ışıkla aydınlatarak görüntüler elde eder (77). Barsak hazırlığı şartı olmakla birlikte sedasyona ihtiyaç duyulmadan yapılabilir. KRK taramasında kolonoskopi altın standart yöntem olmasına rağmen kolonoskopinin kontrendike olduğu (hastanın reddetmesi, yakın zamanda miyokard enfarktüsü geçirmiş olmak, hemodinamik instabilite, peritonit, yakın zamanda kolon anastomozlu cerrahi geçirmiş olmak vb.) veya sedasyonun kontrendike olduğu durumlarda uygulanabilir (78). 6 mm üstündeki poliplerde özgüllüğü %84 ,duyarlılığı %64 olarak bulunan çalışmalar mevcuttur (79).

2.6. KOLOREKTAL KANSERLERİN MOLEKÜLER PATOGENEZİ

KRK gelişiminde birbiri ardına gelen çok basamaklı mutasyon dönemleri vardır. KRK'nin yaklaşık %70 i sporadik adenom ve familial adenomatöz polipozis (FAP)'ta mevcut olan adenom-karsinom dizisinden meydana gelir (80) ve yüzde 30'u yanlış onarım tamir (MMR) gen defekti olan Lynch sendromu, sesil tırtıklı poliplerde mevcut olan B-raf protoonkogen(BRAF) mutasyonu ve MutY homolog (MYH) ilişkili polipozis sendromunda görülen baz eksizyon onarımı (BER) gen defekti gibi farklı yollardan kaynaklanır (81). Adenom-karsinom dizisinde tümör süpresör genlerde oluşan fonksiyon kaybı: kromozom 5q da bulunan adenomatöz polipozis koli (APC) geni, kromozom 18q'da bulunan kolon kanserinde silinmiş gen (DCC) ve kromozom 17p'de bulunan p53 geni ve kromozom 12p'de bulunan onkogen KRAS'ın aktivasyonu KRK oluşumuna yol açar (82). APC genindeki fonksiyon kaybının meydana gelmesi, adenom-karsinom dizisindeki kritik öneme sahip ilk adım olarak değerlendirilir (82). DCC gende fonksiyon kaybı olması adenom ilerlemesinin geç evresine sebep olurken, p53 gendeki mutasyon adenom-karsinom dizisinin son evresinde meydana gelir (82). KRAS onkogeninin aktive olması KRK'nin %35-45'inde mevcuttur. MMR genleri, DNA replikasyonu esnasında yapılan hataları

düzeltilmede görevlidir ve MMR gen defekti olan hücrelerde MSI ayrıca kansere neden olabilen birçok DNA mutasyonu vardır (82). Somatik MMR gen mutasyonları ve MSI ile sporadik KRK, ABD'deki toplam KRK'nin %12-15 kadarını oluşturur. Sporadik tip çoğunlukla Kafkas ırkında izlenir, KRK aile öyküsü bulunmayan orta yaş ve yaşlı popülasyonda, çoğu zaman sağ kolon yerleşimlidir ve göreceli olarak iyi bir prognoza sahiptir. CpG adacıklarında normal olmayan DNA metilasyonu, yani CpG ada metilatör fenotipi (CIMP), KRK'de yaygın olarak saptanmıştır. MLH1'in CIMP ile ilişkili metilasyonu, sporadik MMR eksikliği olan vakalara yol açar. MMR genlerindeki (hMSH2, hMLH1, hPMS1 ve hPMS2) germ line mutasyonları herediter non polipozis kolon kanser sendromu(HNPCC)'de meydana gelir ve ABD'deki KRK'nin %3-6'sını oluşturur (83). BRAF gen mutasyonu , KRK'lerin %10'unda bulunur. Sessile serrated adenom (SSA) ve geleneksel serrated adenom , BRAF mutasyonu nedeniyle gelişir. BRAF mutasyonu ilişkili KRK'ler genellikle sağ taraflıdır , çoğu zaman ileri yaşta ortaya çıkmakla birlikte kadınlarda daha tekrarlayıcıdır ve MSI ile ilişkilidir (82). BRAF mutasyonlu KRK hastalarının neredeyse tamamı CIMP pozitifdir (84). Bu yüzden CIMP pozitif tümörler, serrated adenomdan kaynaklanan tümörlerin karakteristiğidir. CIMP pozitif tümörlerin yaklaşık %50'si MSI grubundadır. Tüm KRK'lerin %20-30'u CIMP pozitifdir ve tüm KRK'lerin %10-12'si CIMP pozitif ve MSI grubundadır (82).



Şekil 2. Adenom karsinom dizisi

2.7. KRK, CEA VE CA19-9 İLİŞKİSİ

Karsinoembriyogenik antijen (CEA) ve bununla ilişkili olan adezyon molekülleri (CEACAM) CEA ailesini oluştururlar (85). CEA özellikle kolo-rektal kanserlerde olmak üzere yaygın kullanılan bir tümör markerıdır. Özellikle rezeksiyon sonrası tümör nüks ve metastazını göstermede etkilidir (86). CEA ilk olarak 1965 yılında Gold ve Freedman tarafından KRK dokularında gösterilmiştir (87). Güncel çalışmalar CEA'nı sanılanın aksine sadece tümör hücrelerinde ve fetal dönemde değil erişkin insanın normal kolon mukozasında da varlığı gösterilmiştir (87). Hatta bu oranlar erişkin bir insanın kalın bağırsağından günlük 50-70 mg gibi yüksek oranlarda üretildiği gösterilmiştir (85). CEA ailesinin sadece tümör varlığında değil normal kolon mukozasında da önemli görevleri mevcuttur (85). Ancak bu görevler günümüzde bile yeterli şekilde aydınlatılamamıştır. CEA ailesine atfedilen başlıca görevler; hücre adezyonu, hücreler arası adezyon, sinyal üretimi ve regülasyonu, mukozal defans ve bariyer görevleridir (85).

Proteinlerin veya nükleik asitlerin nükleotid dizisinden yönlendirilmiş sentezinden farklı olarak, glikolipid ve glikoproteinlerin glikan sentezi için kalıplar mevcut değildir. Ayrıca, glikanların bileşimi pekçok farklı varyasyon gösterir ve gen kodlaması üzerinden tahmin edilmesi zordur. Glikolipit ve glikoproteinlerin glikan

yapı taşı, şeker bölümlerinin enzimatik takma ve çıkarmaları, bir diğer adıyla glikozilasyon ile belirlenir (10).

Değişen glikozilasyon sistemi kanserin bir özelliğidir. Pek çok tümör ilişkili glikan, karbonhidrat antijeni (CA) 19-9, Tn antijeni, T antijeni, Sialil-Lewis X gibi kanserde olağan dışı bir şekilde sentezlenir, metastaz ve büyümede önemli rol alırlar. Birtakım glikolipit ve glikoprotein de patolojik dönüşüm esnasında aşırı eksprese edilir ve tanıda, tedavide ve prognozun değerlendirilmesi amacıyla belirteç olarak kullanılır (10).

Glikozilasyonun farklılaşması pek çok kanser çeşidinde bildirilmiştir. Bu olağan dışı şekilde sentez edilen glikan ve glikoprotein molekülleri genellikle "tümörle ilişkili glikan/glikoprotein" olarak isimlendirilir. Kanda tümör ilişkili glikan veya glikoproteinlerin var olması, malign hücrelerin apoptozu veya nekrozunun ardından salgılanması veya sızıntısından kaynaklanır (10).

Karsinoembriyonik antijen (CEA), pek çok gastrointestinal (GIS) kanser çeşidinde tümör belirteci olarak kullanılmaktadır (5). Sitoplazmada sentezlenir, serum, idrar, beyin omurilik sıvısı ve dışkıda tespit edilebilir (6). CEA, fetüsün gelişimi esnasında GIS dokusunda sentezlenen glikoproteinlerden biridir ve CEA sentezi doğumun ardından durur (88). Sağlıklı erişkinlerin kan CEA düzeyinin çok düşük olması GIS kanseri için faydalı bir tümör belirteci yapar (89). Serum CEA (SCEA) seviyeleri sağlıklı bireylerde yüksek değildir ve kanser nedenli semptomlar gelişmeden 4 ay ila 8 ay önce yükselebilir (7). KRK hücrelerinde sentezlenen CEA portal ven vasıtasıyla karaciğere taşınır burada metabolize edilir dolayısıyla kandaki CEA konsantrasyonu daha azdır (4). Fakat SCEA, KRK taramasında rutin olarak kullanılmaz zira bazı çalışmalarda, KRK'yı saptamada kabul edilebilir duyarlılık ve özgüllüğe erişemediği gösterilmiştir bu yüzden daha çok olarak tümör nüksünü değerlendirmek için kullanılır (6,8).

Gıda artıkları, vücut salgıları, bağırsak mikropları ve konak hücrelerden dökülen bileşenlerden oluşan gaita, KRK'nin meydana gelmesi ve epitel hücreleri üzerine oluşturmuş olduğu biyolojik etkilerini de içerecek şekilde bağırsak ortamını

analiz etmek için kullanılabilir (9). Gaita, GIS tarafından türetilen hücrelerin ve hücre içeriğinin zengin bir kaynağı olduğu için, sağlam tümör hücreleri tarafından veya tümör hücrelerinin artıklarından türetilen bir takım onkoprotein, KRK'li hastaların dışkısında bulunur. Gaita CEA (FCEA) konsantrasyonları, özellikle KRK'nin erken dönemlerinde SCEA'dan daha fazladır bu yüzden KRK tanısı amacıyla FCEA kullanılmasını savunmaya yöneltmiştir (5).

Monosilatlı Lewis antijeni ile ilişkili olan Sitolitik karbonhidrat antijen (CA 19-9) kolon mukozasında sitozollerden salınan bir proteindir (90). Bu marker başta pankreas ve kolon kanserleri olmak üzere birçok kanserde tümör markeri olarak kullanılmaktadır (90). Ancak bu tümör markeri erken evre tümörlerde ve hatta bazen ileri evre tümörlerde bile serumda tespit edilebilir düzeyde olmayabilir (90). Ayrıca karaciğer, pankreas meme, safra kesesinin benign hastalıkları ve otoimmün hastalıklarda da yüksek izlenebilir (90). Bu durumlar serum CA 19-9'un ideal bir tümör markeri olması için engel durumlardır. CA 19-9 Kolonik üretimi, sekresyonu ve fonksiyonları üzerinde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak kolon kanserlerinde adezyon molekülü olabileceği konusunda çalışmalar mevcuttur. Fekal CA 19-9 düzeylerinin KRK hastalarda tespiti yönünde de yeterli çalışma bulunmamakla birlikte bir çalışmada fekal CA 19-9 düzeyinin KRK kanserlede tanıda yardımcı olabileceği öne sürülmüştür (91).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız prospektif vaka-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Ankara Etik Şehir Hastanesi Bilimsel Araştırmalar Değerlendirme ve Etik Kurulu(AEŞH-BADEK)'nun 26/06/2024 tarih ve AEŞH-BADEK-2024-607 karar numaralı etik kurul onayı ile çalışma başlatıldı. Çalışmanın amacı rektal lavaj sıvısından alınan örneklerde çalışılan tümör belirteçleri (CEA, CA 19-9) KRK tarama yöntemi olarak kullanılabilirliğinin araştırılması. Bu Amaç doğrultusunda Kolon kanseri tanısı mevcut olan hasta grubunda rektal lavaj sıvısında CA19-9 ve CEA düzeyleri, malignite tanısı olmayan (Hemoroid, perianal fistül, anal fissür, v.b.) kontrol grubundan alınan grubunda rektal lavaj sıvısında CA19-9 ve CEA düzeyleri karşılaştırıldı. Olgular iki alt grupta değerlendirildi;

1. Grup (Çalışma) (n=35) kolonoskopi ile kolon kanseri tanısı konmuş olgular bu guruba dahil edildi.

2. 2. Grup (Kontrol grubu) (n=35 kişi) olarak(Hemoroid, perianal fistül, anal fissür, v.b.) benign patolojiler nedeniyle operasyon planı olan ve kolonoskopi ile malign bulgular dışlanan olgular bu guruba dahil edildi.

Çalışmada dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşındaki gibi belirlendi;

Dahil edilme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul edip onam veren hastalar.
- Kolon kanseri tanısı patolojik olarak konan ve elektif operasyon planlanan hastalar
- Bening hastalıklar(hemoroid, anal fissür,anal fistül vb.)nedeniyle kolonoskopi yapıp kolon malignitesi tespit edilmeyen hastalar.

Dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen onam vermeyen hastalar.
- Tanı almış araştırmada araştırılan malign hastalık dışında malignitesi olan hastalar
- Alınan numuneleri yetersiz olan hastalar

Çalışma konusunda olgular işlem konusunda bilgilendirildi Bilgilendirilmiş Olur Formunu imzaladıktan sonra olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların cinsiyet yaş ve hastalık tanıları gibi verileri kaydedildi. Çalışma gurubunda olguların tümörün boyutu, tümör histolojik tipi, tümörün yerleşim yeri, TNM evrelendirmesine göre 'T' duvar tutulum durumu, 'N' lenf nodu metastaz durumu ve evre bilgileri kaydedildi. Çalışma gurubunda istatistiksel değerlendirme için tümör boyutu olarak tümörün en büyük çapa sahip ölçüm değeri dikkate alındı. Tümör boyutları açısından olgular <5 ve ≥ 5 iki alt grupta değerlendirildi. İki grupta da olgulara ameliyat sabahı rutin yapılan bağırsak temizliği prosedürü esnasında rektal enema uygulandı. Enema işlem sabahı rektal yol ile uygulandı ve verilen enema bağırsakta 10-15 dk tutulduktan sonra hastalara defekasyon yapması istendi. Defekasyon işlemi esnasında örnek alınabilmesi adına hastalarda defakasyonlarını sürgülere yapmaları istendi. Defakasyon sonrası hastaların sürgülerinden sıvı içerikten enjektör yardımıyla 5 ml örnekler alınarak biyokimya tüplerine kondu. Olgulardan numune alma işlemi tamamlandıktan sonra örnekler 4000 devirde 10 dakika santrifüj işlemi yapıldı. Elde edilen sıvı örnekler -80° C'de muhafaza edildi. Çalışılacağı zaman oda sıcaklığında çözdürüldükten sonra vorteks cihazında karıştırılarak homojenize edildi. Ardından alınan örnekler Roche Cobas 8000® cihazında, 801 modülünde CEA ve CA 19-9 değerlerinin çalışılması için işleme tabi tutuldu.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS 24 programı kullanılarak yapıldı. Katagorik verilerin istatistiksel analizi için Pearson Ki kare testi, nicel verilerin istatistiksel analizi için ise verilerin normal dağılıma uyup uymamasına göre Unpaired t testi veya Mann Whitney

U testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren veriler ortalama değerler standar sapmasıyla birlikte, normal dağılım göstermeyen verilerde ise ortalama değerler minimum maximum değerlerle birlikte paylaşıldı. İstatistiksel olarak farkın önemliliği $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Kontrol ve Çalışma grupları arasında yaş ortalaması sırasıyla; $48.6 \pm 14,6$, $67,1 \pm 12,7$ idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0$). Kontrol grubunda olguların 11(%31,4)'i kadın 24(%68,6)'ü erkekti, çalışma grubunda ise olguların 17(%48,6)'si kadın ve 18 (%51,4)'i erkekti Gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p=0.14$). CEA düzeyleri çalışma gurubunda 1109,4 (0.30-14430), kontrol grubunda 842,02 (0.30-9001) olarak saptandı, çalışma gurubunda CEA düzeyleri kontrol gurubuna göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,16$), CA 19-9 düzeyleri çalışma gurubunda 659,41 (1,99-21452), kontrol grubunda 55,23 (1,99-668) olarak saptandı gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,62$). Çalışma grubunda olgular erken evre (evre1-2), ileri evre (evre 3-4) alt grupları arasında değerlendirildiğinde Erken evre gurubunda CEA düzeyleri 616,62 (0,86-3921), ileri evre gurubunda 1716,84 (1,62- 3921) olarak saptandı. CA 19-9 düzeyleri erken evre gurubunda 77,93 (1,99-861), ileri evre gurubunda 1666,83 (1,99-21452) olarak saptandı. Erken evre ve ileri evre KRK alt gruplarında CEA ve CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,08$),($p=0,633$).

Tablo 1. Grupların yaş cinsiyet CEA ve CA19-9 değerlerinin karşılaştırılması

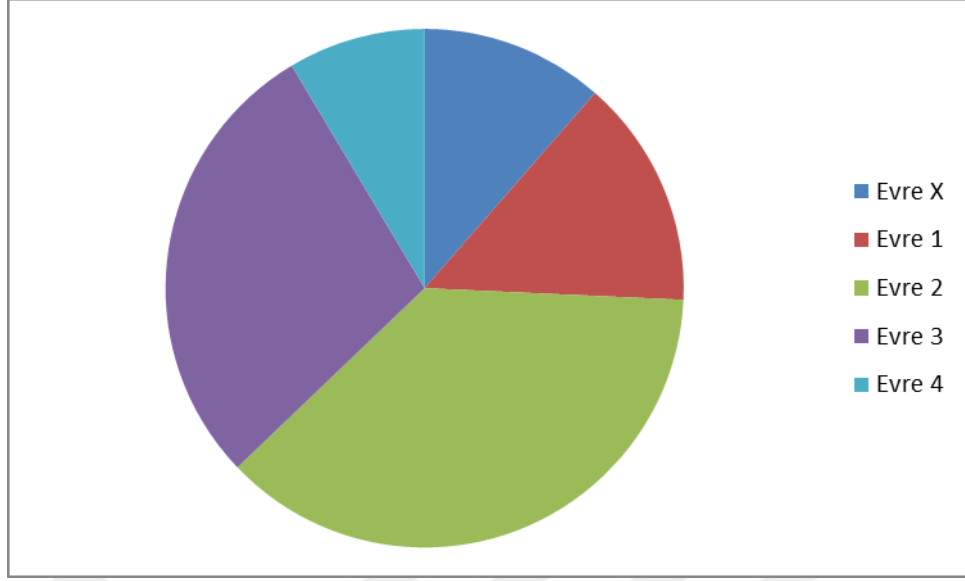
	Çalışma Gurubu	Kontrol Gurubu	P değeri
Yaş ortalaması	67,1±12,7	48.6 ±14,6	0
Cinsiyet	Kadın	17(%48,6)	0,14
	Erkek	18(%51,4)	
CEA düzeyi (ng/ml)	1109,4 (0.30-14430)	842,02 (0.30-9001)	0,16
CA 19-9 düzeyi (U/ml)	659,41 (1,99-21452)	55,23 (1,99-668)	0,62

Çalışma grubundaki olguların tümörlerinin demografik verileri incelendiğinde; patoloji sonuçları açısından 30 (%85,7) olguda adenokarsinom, 3 (% 8,6), olguda müsinöz karsinom, 2 (%5.7) olguda diğer olarak rapor edildi. Diğer grubundaki iki olgunun bir tanesi iğsi hücreli malign melanom , diğeri Gastro-intestinal stromal tümör histolojik tipinde rapor edildi. Hastaların tümör boyutları ortalaması $5,3 \pm 2,9$ cm idi. TNM evrelemesine göre kolon duvarı tutulumu açısından 4 (% 11,4) olgu Tx ,1 (%2,9) olgu T1, 4 (% 11,4) olgu T2, 16 (%45,7) olgu T3, 10 (%28,6) olgu T4 olarak

değerlendirildi. Lenf nodu metastaz durumu açısından 23 (%65.7) olgunun lenf nodu metastaz durumu N0 ,8 (%22.9) olgunun lenf nodu metastaz durumu N1, 4 (%11.4) olgunun lenf nodu metastaz durumu N2 olarak rapor edildi. Olguların TNM sınıflandırılmasına göre TNM evreleri 4 (%11.4) olguda Evre X ,5 (%14.3) olguda Evre 1 , 13 (%37.1) olguda Evre 2 , 10 (%28.6) olguda Evre 3, 3 (%8.6) olguda Evre 4 olarak raporlandı. Patoloji sonuçları adenokarsinom dışında (Gastro-intestinal stromal tümör, malign melanom) rapor edilen , neo-adjuvan tedavi sonrası rezidü tümör dokusu izlenmeyen olguların T grade’i ve TNM evresi ‘X’ olarak değerlendirilmiştir.

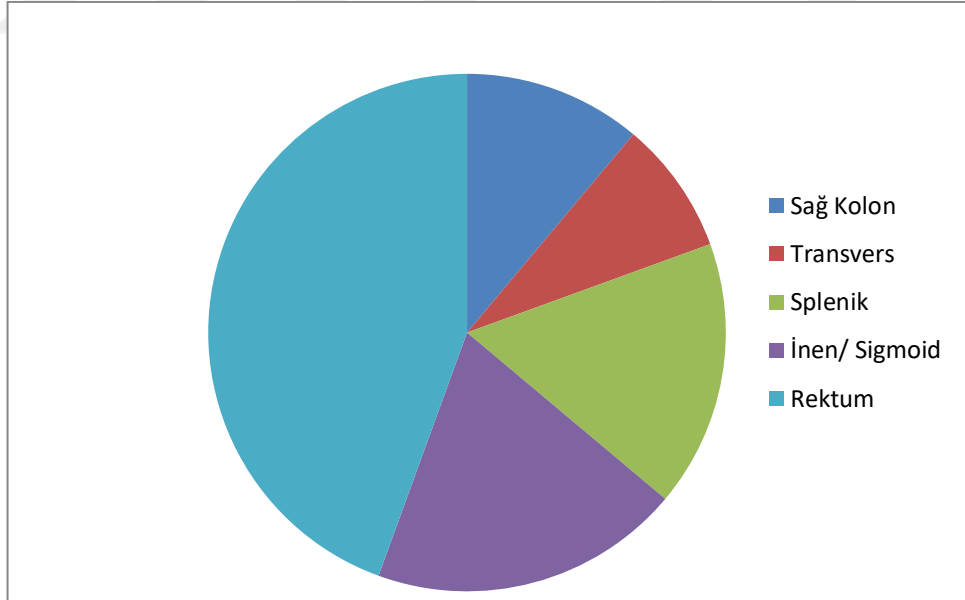
Tablo 2. Çalışma grubunun demografik verilerinin dağılımı

		Oran (%)
Tümörün yerleşim yeri	Sağ kolon	4 (%11.4)
	Transvers kolon	3 (%8.6)
	Splenik köşe	6 (%17,1)
	İnen kolon+sigmoid kolon	7 (%20)
	Rektum	15 (%42.9)
Tümör boyutu (cm)	<5cm	16(%51,6)
	≥5cm	15(%48,4)
Histolojik Tipi	Adenokarsinom	30 (%85,7)
	Müsinöz karsinom	3 (% 8,6),
	Diğer	2 (%5.7)
T Grade	Tx	4 (%11,4)
	T1	1 (%2,9)
	T2	4 (%11,4)
	T3	16 (%45,7)
	T4	10 (%28,6)
N Grade	N0	23 (%65.7)
	N1	8 (%22.9)
	N2	4 (%11.4)
TNM Evresi	Evre X	4 (%11.4)
	Evre 1	5 (%14.3)
	Evre 2	13 (%37.1)
	Evre 3	10 (%28.6)
	Evre 4	3 (%8.6)

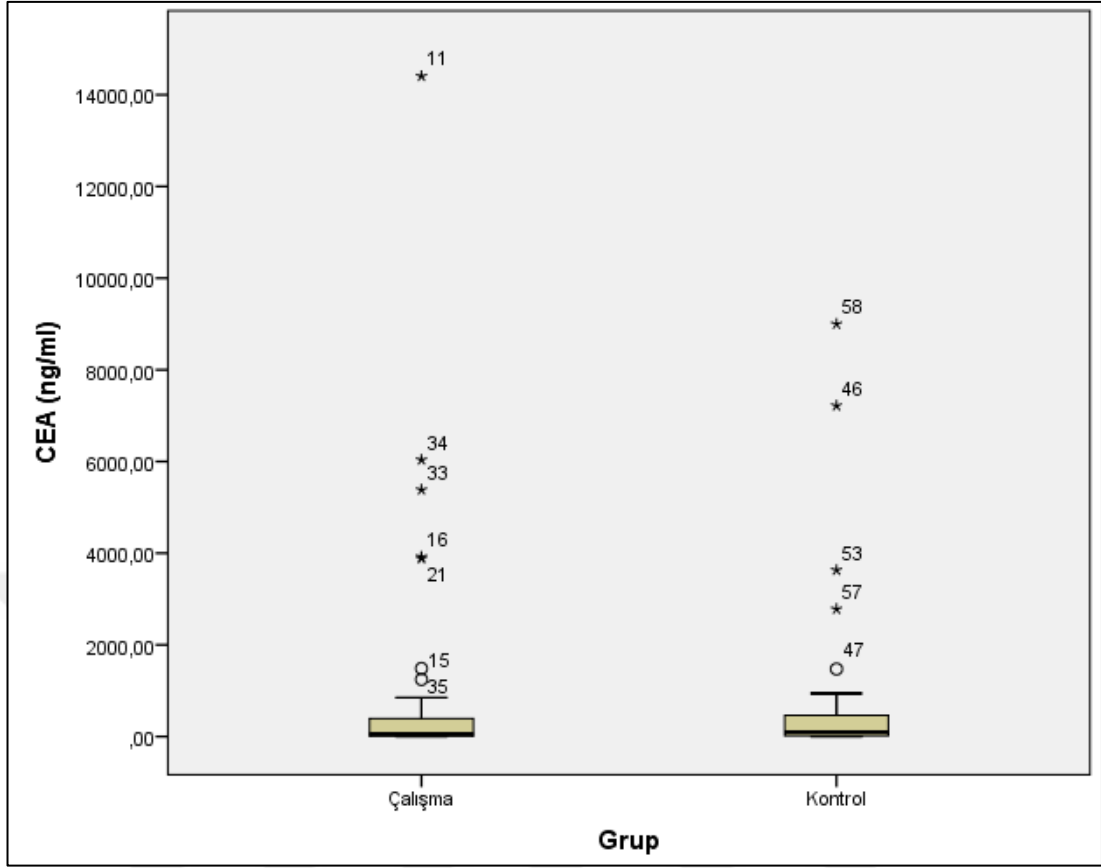


Şekil 3. Çalışma grubundaki hastaların evrelerinin dağılımı

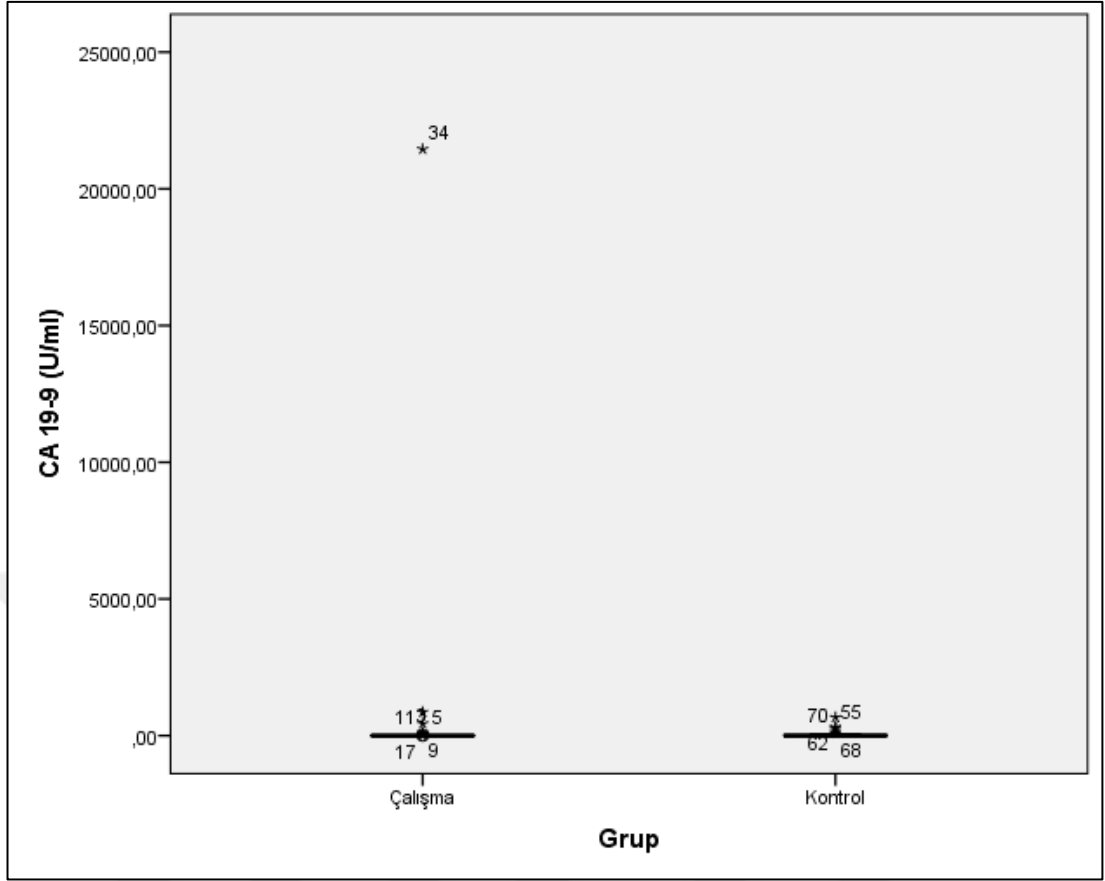
Olguların tümörlerinin yerleşimi yeri açısından 4 (%11.4)'ü sağ kolon, 3 (%8.6)'ü transvers kolon, 6 (%17,1)'sı splenik köşe, 7 (%20)'si inen kolon+sigmoid kolon,15 (%42.9)'i rektum yerleşimliyd.



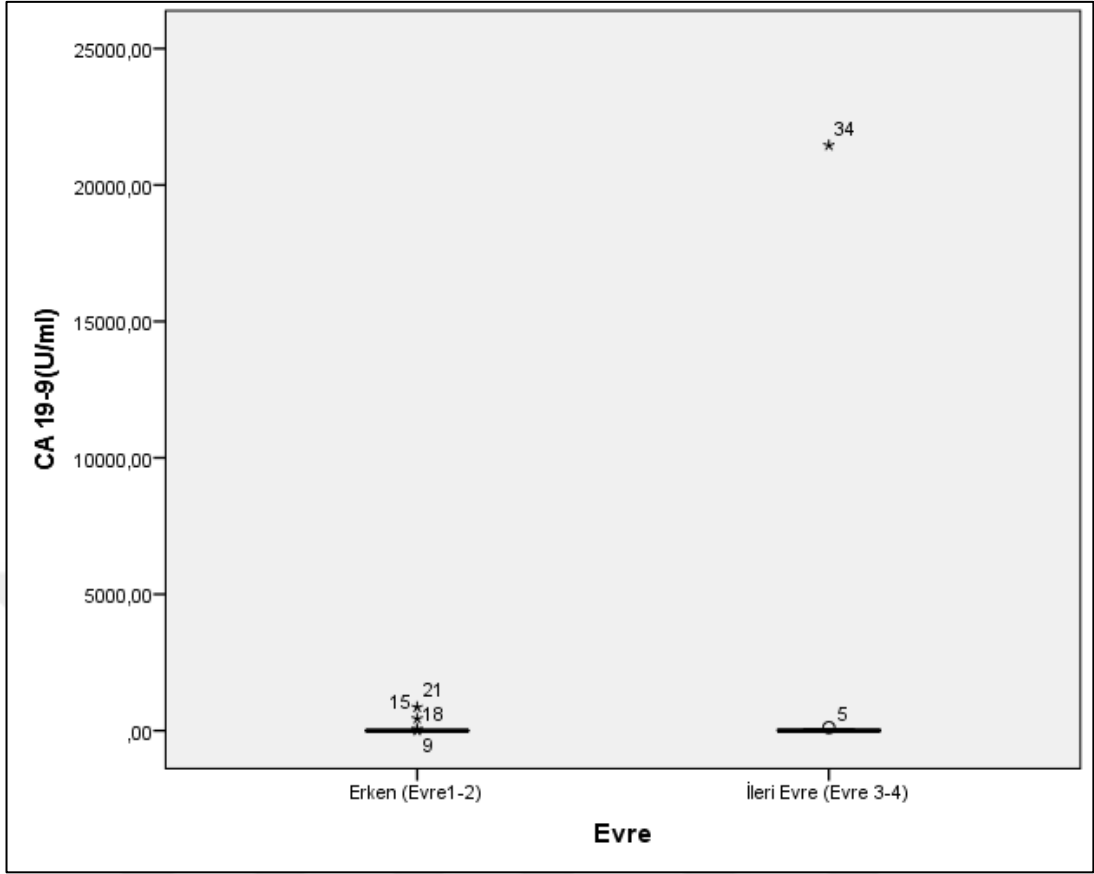
Şekil 4. Çalışma grubu hastaların tümör yerleşim yerleri dağılımı



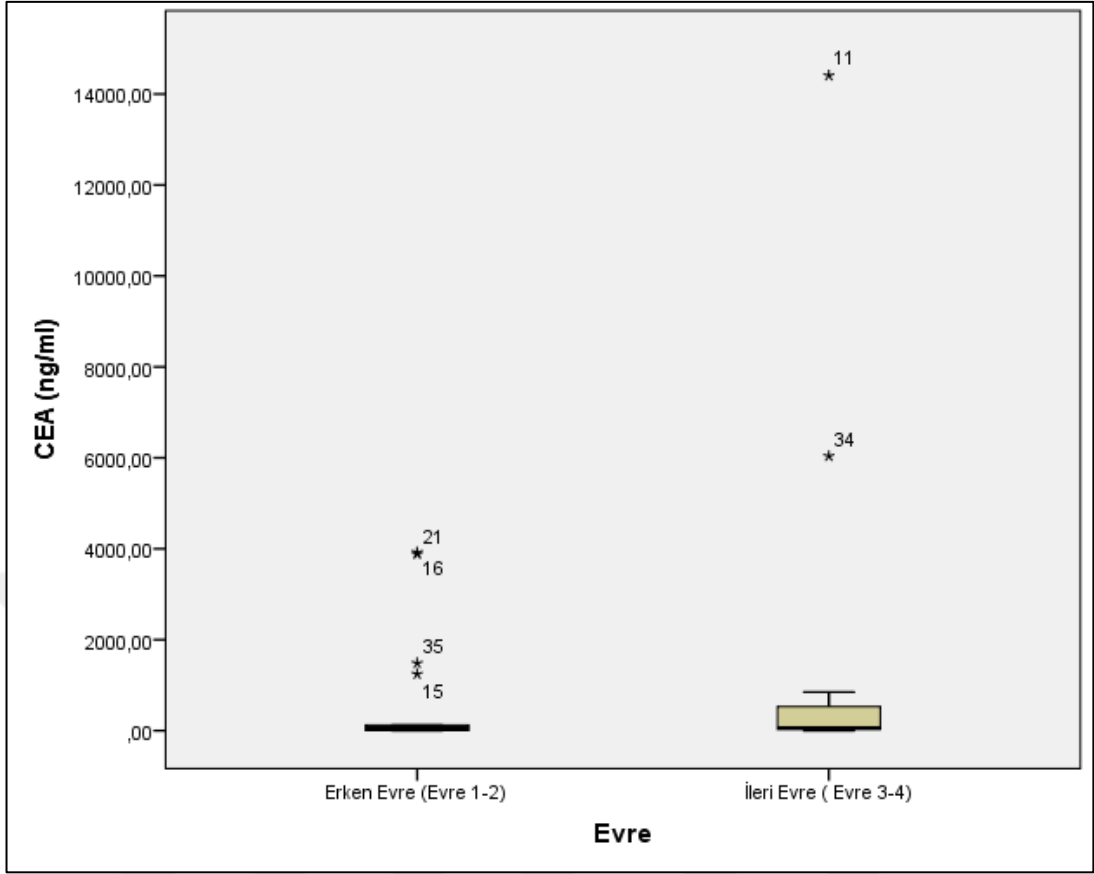
Şekil 5. Çalışma ve kontrol gruplarının CEA değerlerinin dağılımı



Şekil 6. Çalışma ve kontrol gruplarının CA19-9 değerlerinin dağılımı



Şekil 7. Çalışma grubu hastalarının erken evre(TNM Evre1-2) ve geç evre (TNM Evre3-4) 'ye göre CA19-9 değerlerinin dağılımı



Şekil 8. Çalışma grubu hastalarının erken evre(TNM Evre1-2) ve geç evre(TNM Evre3-4) 'ye göre CEA değerlerinin dağılımı

6. TARTIŞMA

KRK görölme ihtimali yaşla birlikte artar ve %90 dan fazlası 50 yaşın üzerinde tanı alır (92). Bizim çalışmamızda ise ;kontrol ve çalışma grupları arasında yaş ortalaması sırasıyla; $48.6 \pm 14,6$, $67,1 \pm 12,7$ idi.Çalışmamızda KRK tanısıyla ameliyata alınan sadece bir hasta 50 yaşın altındaydı , bir hasta 50 yaşındaydı.Kontrol grubunun yaş ortalamasının düşük olmasının sebebi ; bu grupta ele aldığımız hastaların daha erken yaş grubunda meydana gelen benign anorektal (hemoroid, anal fissür, anal fistül gibi) hastalıklara sahip olmasıydı.

Dünya genelinde KRK tanısı almış olan hastaların yaklaşık %55 kadarı erkek hastalardan oluşmaktadır. Oranlar değişikli gösterse de, genel olarak erkek hastalar kadın hastalardan daha fazla görülmektedir (93,94). Schmuck ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı bir araştırmada literatüre benzer şekilde KRK tanısı alan erkek oranı %53,9, kadınların ise %46,1 olduğu belirtilmiştir (95). Dienstmann bir çalışmada ise kadınların yüzdesi ve erkeklerin yüzdesi sırasıyla %46 ve %54 olarak verilmiştir (96). Bizim çalışmamızda ise; çalışma grubunda ise olguların 17(%48,6)'si kadın ve 18 (%51,4)'i erkekti bu da literatürle benzerlik göstermektedir.

Tümör yerleşim yerleri açısından yaklaşık %39'u sağ kolon %6'sı transvers kolon % 24 ü inen kolon+sigmoid kolon %30'u rektum yerleşimlidir (97) bizim çalışmamızda ise; Olguların tümörlerinin yerleşimi yeri açısından 4 (%11.4)'ü sağ kolon, 3 (%8.6)'ü transvers kolon, 6 (%17,1)'sı splenik köşe, 7 (%20)'si inen kolon+sigmoid kolon,15 (%42.9)'i rektum yerleşimliydi. Çalışmamızda olguların büyük kısmı literatürle uyumlu şekilde rekto-sigmoid yerleşimliydi.

Schmuck ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2000-2016 yılları arasında KRK tanısı alan hastaların adenokarsinom histolojik tipi olan tümörlerin oranının %95,5 olduğu tespit edilmiştir (95). Lotfollahzadeh ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kolon kanserlerinin %90'ının adenokarsinom histolojik tipinde olduğu ifade edilmiştir (98).Bizim çalışmamızda ise; KRK hastalarının bulunduğu çalışma grubunda patoloji sonuçları açısından 30 (%85,7) olguda adenokarsinom, 3 (% 8,6), olguda müsinöz

karsinom, 2 (%5.7) olguda diğer olarak rapor edildi, bu da genel literatüre benzer nitelikteydi.

Kolonoskopi KRK taramasında sahip olduğu avantajlar nedeniyle altın standart yöntem olması özelliğini halen korumaktadır. Fakat invaziv bir yöntem olması, anestezi ihtiyacı gerekmesi, pahalı bir yöntem oluşu gibi dezavantajları mevcuttur. Dezavantajları nedeniyle noninvaziv, etkili bir tarama yöntemi ihtiyacı bulunmaktadır. Altın standart noninvaziv bir tanı yöntemi yoktur, çalışmamız bu amaç doğrultusunda yapılmıştır ancak rektal lavaj sıvısında tümör markerlerinin tümör belirteci olarak kullanılabilmesi için geniş serili çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır..

Linfang ve ark.larının yaptığı çalışmada KRK grubunda medyan FCEA'nın değerinin 149,76 ng/mg (81,0–240,9) GIS kaynaklı olmayan kanser grubunun değeri 83,58 ng/mg (81,0–240,9) ve sağlıklı gönüllülerin değerinden 46,19 ng/mg (26.17–84.72) anlamlı derecede daha yüksek olduğunu tespit etmiştir (99). Adenomatöz polipli hastalardan 113,58 (63,9–182,97) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Evre 1 de FCEA ortalaması 149,70 (72,82–234,20), Evre 2 de 152,30 (82,22–223,80), Evre 3'te 148,02 (83,98–288,18), Evre 4 'te 131,90 (66,54–500,00) şeklindeydi. Bizim çalışmamızda ise; rektal lavaj sıvısında çalışılan örneklerde CEA düzeyleri çalışma grubunda 1109,4 (0.30-14430), kontrol grubunda 842,02 (0.30-9001) olarak saptandı, çalışma grubunda CEA düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,16), CA 19-9 düzeyleri çalışma grubunda 659,41 (1,99-21452), kontrol grubunda 55,23 (1,99-668) olarak saptandı gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,62). Çalışma grubunda olgular erken evre (evre1-2), ileri evre (evre 3-4) alt grupları arasında değerlendirildiğinde Erken evre grubunda CEA düzeyleri 616,62 (0,86-3921), ileri evre grubunda 1716,84 (1,62- 3921) olarak saptandı. Erken evre ve ileri evre KRK alt gruplarında CEA arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p= 0,08).

Taoka ve ark.larının yaptığı , malign hastalığı olan 119 olgu, benign hastalığı bulunan 78 olgu ve 36 sağlıklı gönüllünün yer aldığı çalışmada dışkıda CA19-9 değerlerini ölçerek sindirim sistemi malignitesinde kullanılabilirliği araştırılmıştır (91).

Sağlıklı gönüllünün dışısında CA19-9'un ortalama değeri 276,4 +/- 643,3 U/ml (ortalama +/- 2S.D.) bulundu ve analiz değeri 1000 U/ml olarak belirlendi. Malign hastalığı bulunan hastaların dışısında CA19-9'un pozitif saptanma oranı %44,5 olarak bulundu. Benign hastalıklarda ise yanlış pozitiflik oranı sadece %1,4'tü. Analizler gözönüne alındığında dışıkıda CA19-9, %68 ile en yüksek pozitif oranı kolon kanserinde ortaya koymuştur. Kolon kanseri ileri evresinde dışıkıda CA19-9 %83 gibi büyük bir pozitif oran göstermiştir.Bizim çalışmamızda ise; CA 19-9 düzeyleri çalışma gurubunda 659,41 (1,99-21452), kontrol grubunda 55,23 (1,99-668) olarak saptandı gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p= 0,62).Ayrıca bizim çalışmamızda CA 19-9 düzeyleri erken evre gurubunda 77,93 (1,99-861), ileri evre gurubunda 1666,83 (1,99-21452) olarak saptandı. Erken evre ve ileri evre KRK alt guruplarında CA 19-9 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,633).

Rutin tarama ve takip testlerinde tümör belirteçleri kandan bakılmaktadır. KRK hücrelerinde sentezlenen CEA portal ven vasıtasıyla karaciğere taşınır burada metabolize edilir dolayısıyla kandaki CEA konsantrasyonu daha azdır (4).Bu da kandan bakılan CEA ile KRK'in erken evrede yakalanmasını zorlaştırır. Erken evrede tespit için kolonik içerikten bakmak gerekliliği vardır.

Linfang ve ark. tarafından yapılan, çalışmamıza benzer olan fakat bağırsak temizliği olmaksızın gaita örneğinden CEA bakılan çalışmada kanserli bireylerin değerleri sağlıklıgönüllülerden istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla çıkmıştır (99).Bunun bir nedeni Roche sisteminde kullanılan antikorun, CEA ve gaitada bulunan nonspesifik çapraz reaksiyona giren antijen (NCA) ile reaksiyona girebilmesi olabilir (99). Normal dışıkı CEA ve NCA içerir (100). Çoğu KRK hücresi, normal kolon mukozasından daha aktif bir şekilde NCA sentezler (99).Linfang ve ark çalışmalarındaki sonuçlarının , dışıkıdaki CEA konsantrasyonunun serumdakine oranla daha fazla olduğunu gösterdiğini; bunun NCA reaksiyonunun sonucu olabileceğini (99) belirtmişlerdir, bunun yanında kolonda sentezlenen CEA'nın portal ven yoluyla karaciğere gidip burada metabolize edildikten sonra kan dolaşıma daha az bir kısmının geçebileceği de göz ardı edilmemelidir.Çalışmamızda beklediğimiz değerlerden

yüksek çıkan kontrol grubu CEA ve CA19-9 'unun yüksekliğinin NCA sebebiyle olabileceği ihtimali de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca erişkin bir insanın kalın bağırsağından günlük 50-70 mg gibi yüksek oranlarda üretildiği gösterilmiştir (85). Bu durum da kontrol grubunda olan yüksekliği açıklamaktadır.

Çalışmamızın benzerlerinden en belirgin farkı hastalara verilen bağırsak temizliğinin ardından numuneleri toplamamızdı, yapılan total bağırsak temizliğinin de yapacağı inflamasyona bağlı olarak kontrol grubunda da inflamatuvar hastalıklarda da yükselebilen CEA ve CA19-9 değerlerine sebep olabileceği kanaatindeyiz.



7. SONUÇLAR

Çalışmamızda rektal lavaj sıvısında CEA ve CA19-9 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmamıştır. CEA ve CA19-9 'un rektal lavaj sıvısında bakılabilmesi için ekstra çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak normal kolon mukozasından da salınmaları büyük bir handikaptır.



8. KAYNAKÇA

1. Morgan E, Arnold M, Gini A, Lorenzoni V, Cabasag CJ, Laversanne M, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut*. 2023 Feb;72(2):338–44.
2. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* (London, England). 2014 Apr;383(9927):1490–502.
3. Brenner H, Chen C. The colorectal cancer epidemic: challenges and opportunities for primary, secondary and tertiary prevention. *Br J Cancer*. 2018 Oct;119(7):785–92.
4. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019 Sep;69(5):363–85.
5. Li X, Stassen L, Schrotz-King P, Zhao Z, Cardoso R, Raut JR, et al. Potential of Fecal Carcinoembryonic Antigen for Noninvasive Detection of Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Cancers* (Basel). 2023 Nov;15(23).
6. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, Tufts L, Jimenez-Rodriguez R, Cercek A, et al. Association of Preoperative and Postoperative Serum Carcinoembryonic Antigen and Colon Cancer Outcome. *JAMA Oncol*. 2018 Mar;4(3):309–15.
7. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest*. 2005;23(4):338–51.
8. Wang Y-R, Yan J-X, Wang L-N. The diagnostic value of serum carcino-embryonic antigen, alpha fetoprotein and carbohydrate antigen 19-9 for colorectal cancer. *J Cancer Res Ther*. 2014 Dec;10 Suppl:307–9.
9. Cruz A, Carvalho CM, Cunha A, Crespo A, Iglesias Á, García-Nimo L, et al. Faecal Diagnostic Biomarkers for Colorectal Cancer. *Cancers* (Basel). 2021 Nov;13(21).
10. Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer. *Adv Clin Chem*. 2019;89:189–213.
11. Winawer SJ, Fleisher M, Green S, Bhargava D, Leidner SD, Boyle C, et al. Carcinoembryonic antigen in colonic lavage. *Gastroenterology*. 1977 Oct;73(4 Pt 1):719–22.
12. Trelease RB, Netter FH, Machado CAG, Marzejan KW, DaVanzo T, Craig JA. Netter'S Surgical Anatomy Review P.R.N. Vol. 53, Elsevier. 2017. 1689–1699 p.
13. Standring S. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice [Internet]. Elsevier Limited; 2016. (Gray's Anatomy Series). Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=LjP9rQEACAAJ>
14. Moore KL, Agur AMR, Moore M, Oxorn V. Essential Clinical Anatomy [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=oCT9wAEACAAJ>
15. Jorge JMN, Habr-Gama A. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, Pemberton JH, Wexner SD, Church JM, et al., editors. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2007. p. 1–22. Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-36374-5_1

16. Anson BJ, McVay CB. Anson & McVay surgical anatomy. 6th ed. / Chester B. McVay. TA - TT - Philadelphia SE - 2 V. (1314, xli P.); W.B. Saunders; 1984.
17. Skandalakis JE, Colborn GL. Skandalakis' Surgical Anatomy: The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery [Internet]. PMP; 2004. (McGraw-Hill's AccessSurgery). Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=T9hqAAAAMAAJ>
18. Tillmann B. Atlas Der Anatomie Des Menschen [Internet]. Springer Medizin Verlag; 2010. (Springer-Lehrbuch). Available from: https://books.google.com.tr/books?id=rwD_f7Vo_jUC
19. Schünke M, Schulte E, Ross LM, Schumacher U, Lamperti ED. Atlas of Anatomy: Neck and Internal Organs [Internet]. Thieme; 2006. (Thieme Publishers Series). Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=5iYCOR33aM8C>
20. Barleben A, Mills S. Anorectal anatomy and physiology. Surg Clin North Am. 2010 Feb;90(1):1–15, Table of Contents.
21. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7–33.
22. Islami F, Ward EM, Sung H, Cronin KA, Tangka FKL, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics. J Natl Cancer Inst. 2021 Nov;113(12):1648–69.
23. Howren A, Sayre EC, Loree JM, Gill S, Brown CJ, Raval MJ, et al. Trends in the Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer With a Focus on Years Approaching Screening Age: A Population-Based Longitudinal Study. J Natl Cancer Inst. 2021 Jul;113(7):863–8.
24. Montminy EM, Zhou M, Maniscalco L, Abualkhair W, Kim MK, Siegel RL, et al. Contributions of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumors to Early-Onset Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States. Ann Intern Med. 2021 Feb;174(2):157–66.
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394–424.
26. Duggan MA, Anderson WF, Altekruse S, Penberthy L, Sherman ME. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program and Pathology: Toward Strengthening the Critical Relationship. Am J Surg Pathol [Internet]. 2016;40(12). Available from: https://journals.lww.com/ajsp/fulltext/2016/12000/the_surveillance,_epidemiology,_and_end_results.1.aspx
27. Schoen RE, Razzak A, Yu KJ, Berndt SI, Firl K, Riley TL, et al. Incidence and mortality of colorectal cancer in individuals with a family history of colorectal cancer. Gastroenterology. 2015 Nov;149(6):1438-1445.e1.
28. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. Int J cancer. 2002 May;99(2):260–6.
29. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. Gastroenterology. 2010 Jun;138(6):2029-2043.e10.
30. Pearlman R, Frankel WL, Swanson B, Zhao W, Yilmaz A, Miller K, et al. Prevalence and Spectrum

- of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer. *JAMA Oncol.* 2017 Apr;3(4):464–71.
31. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2020 Jan;395(10218):123–31.
 32. Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, et al. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer.* 2003 Apr;88(7):1038–43.
 33. Schwartz SI, Brunnicardi FC. *Schwartz' Principles of Surgery: Self-Assessment and Board Review, Eighth Edition* [Internet]. McGraw-Hill Companies, Incorporated; 2007. (Schwartz's Principles of Surgery: Self-assessment and Board Review). Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=jrXXqRqCWdsC>
 34. Bohorquez M, Sahasrabudhe R, Criollo A, Sanabria-Salas MC, Vélez A, Castro JM, et al. Clinical manifestations of colorectal cancer patients from a large multicenter study in Colombia. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(40). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2016/10040/clinical_manifestations_of_colorectal_cancer.26.aspx
 35. Menteş BB, Lu S. Kolorektal kanserlerin klinik özellikleri. *Türkiye Klin J Surgery*, 9, 36-38, 2004.
 36. Click B, Pinsky PF, Hickey T, Doroudi M, Schoen RE. Association of Colonoscopy Adenoma Findings With Long-term Colorectal Cancer Incidence. *JAMA.* 2018 May;319(19):2021–31.
 37. Mouchli MA, Ouk L, Scheitel MR, Chaudhry AP, Felmlee-Devine D, Grill DE, et al. Colonoscopy surveillance for high risk polyps does not always prevent colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2018 Feb;24(8):905–16.
 38. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg.* 2005 Aug;18(3):133–40.
 39. Strum WB. Colorectal Adenomas. *N Engl J Med.* 2016 Mar;374(11):1065–75.
 40. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997 Feb;112(2):594–642.
 41. De Palma FDE, D'Argenio V, Pol J, Kroemer G, Maiuri MC, Salvatore F. The Molecular Hallmarks of the Serrated Pathway in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2019 Jul;11(7).
 42. Crockett SD, Nagtegaal ID. Terminology, Molecular Features, Epidemiology, and Management of Serrated Colorectal Neoplasia. *Gastroenterology.* 2019 Oct;157(4):949-966.e4.
 43. Bénard F, Barkun AN, Martel M, von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World J Gastroenterol.* 2018 Jan;24(1):124–38.
 44. Wolf AMD, Fonham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):250–81.

45. Basu P, Ponti A, Anttila A, Ronco G, Senore C, Vale DB, et al. Status of implementation and organization of cancer screening in The European Union Member States-Summary results from the second European screening report. *Int J cancer*. 2018 Jan;142(1):44–56.
46. Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, Davis EM, et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2021 May;325(19):1965–77.
47. Sağlık Bakanlığı T. Türkiye kanser kontrol programı. TC Sağlık Bakanl Türkiye Halk Sağlığı Kurumu [Internet]. 2016;43–9. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/kanser-db/yayinlar/Kitaplar/TURKIYE_KANSER_KONTROL_PROGRAMI_2016.pdf
48. Carroll MRR, Seaman HE, Halloran SP. Tests and investigations for colorectal cancer screening. *Clin Biochem*. 2014 Jul;47(10–11):921–39.
49. Kupper BEC, Junior SA, Nakagawa WT, Takahashi RM, Batista RMSS, Bezerra TS, et al. Comparison between an immunochemical fecal occult blood test and a Guaiac based fecal occult blood test in detection of adenomas and colorectal cancer. *Appl Cancer Res*. 2018;38(1):1–6.
50. Nadel MR, Shapiro JA, Klabunde CN, Seeff LC, Uhler R, Smith RA, et al. A national survey of primary care physicians' methods for screening for fecal occult blood. *Ann Intern Med*. 2005 Jan;142(2):86–94.
51. Young GP, Symonds EL, Allison JE, Cole SR, Fraser CG, Halloran SP, et al. Advances in Fecal Occult Blood Tests: the FIT revolution. *Dig Dis Sci*. 2015 Mar;60(3):609–22.
52. Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb;366(8):697–706.
53. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013 Sep;369(12):1106–14.
54. Weinberg DS, Barkun A, Turner BJ. Colorectal Cancer Screening in the United States: What Is the Best FIT? *Ann Intern Med*. 2017 Feb;166(4):297–8.
55. Lieberman DA. Clinical practice. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009 Sep;361(12):1179–87.
56. Ahlquist DA, Sargent DJ, Loprinzi CL, Levin TR, Rex DK, Ahnen DJ, et al. Stool DNA and occult blood testing for screen detection of colorectal neoplasia. *Ann Intern Med*. 2008 Oct;149(7):441–50, W81.
57. Hirata I. Evaluation of the usefulness of the simultaneous assay of fecal hemoglobin (Hb) and transferrin (Tf) in colorectal cancer screening - for the establishment of the Hb and Tf two-step cutoff assay (HTTC assay). *Diagnosis (Berlin, Ger)*. 2020 May;7(2):133–9.
58. Sawayama H, Miyamoto Y, Hiyoshi Y, Shimokawa M, Kato R, Akiyama T, et al. Preoperative transferrin level is a novel prognostic marker for colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2021 Mar;5(2):243–51.
59. Chen J-G, Cai J, Wu H-L, Xu H, Zhang Y-X, Chen C, et al. Colorectal cancer screening: comparison of transferrin and immuno fecal occult blood test. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun;18(21):2682–8.

60. Krigel A, Wan DW. Colonoscopy after a Positive Stool-based Test for Colon Cancer Screening: Moving Toward a Better Understanding of What to Expect. Vol. 15, Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.). United States; 2022. p. 417–8.
61. de Vos WM, Tilg H, Van Hul M, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022 May;71(5):1020–32.
62. Zhang Y-J, Li S, Gan R-Y, Zhou T, Xu D-P, Li H-B. Impacts of gut bacteria on human health and diseases. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr;16(4):7493–519.
63. Shang F-M, Liu H-L. *Fusobacterium nucleatum* and colorectal cancer: A review. *World J Gastrointest Oncol*. 2018 Mar;10(3):71–81.
64. Chen Y, Chen Y, Zhang J, Cao P, Su W, Deng Y, et al. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Metastasis in Colorectal Cancer by Activating Autophagy Signaling via the Upregulation of CARD3 Expression. *Theranostics*. 2020;10(1):323–39.
65. Brennan CA, Garrett WS. *Fusobacterium nucleatum* - symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nat Rev Microbiol*. 2019 Mar;17(3):156–66.
66. Yu T, Guo F, Yu Y, Sun T, Ma D, Han J, et al. *Fusobacterium nucleatum* Promotes Chemoresistance to Colorectal Cancer by Modulating Autophagy. *Cell*. 2017 Jul;170(3):548-563.e16.
67. Ranjbar M, Salehi R, Haghjooy Javanmard S, Rafiee L, Faraji H, Jafarpor S, et al. The dysbiosis signature of *Fusobacterium nucleatum* in colorectal cancer-cause or consequences? A systematic review. *Cancer Cell Int*. 2021 Apr;21(1):194.
68. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug;14(2):207–15.
69. Zhao R, Xia D, Chen Y, Kai Z, Ruan F, Xia C, et al. Improved diagnosis of colorectal cancer using combined biomarkers including *Fusobacterium nucleatum*, fecal occult blood, transferrin, CEA, CA19-9, gender, and age. *Cancer Med*. 2023 Jul;12(13):14636–45.
70. Hassan C, Pickhardt P, Laghi A, Kim D, Zullo A, Iafrate F, et al. Computed Tomographic Colonography to Screen for Colorectal Cancer, Extracolonic Cancer, and Aortic Aneurysm: Model Simulation With Cost-effectiveness Analysis. *Arch Intern Med [Internet]*. 2008 Apr 14;168(7):696–705. Available from: <https://doi.org/10.1001/archinte.168.7.696>
71. Issa IA, Nouredine M. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World J Gastroenterol*. 2017 Jul;23(28):5086–96.
72. Holme Ø, Schoen RE, Senore C, Segnan N, Hoff G, Løberg M, et al. Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials. *BMJ*. 2017 Jan;356:i6673.
73. Brenner H, Stock C, Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ*. 2014 Apr;348:g2467.

74. Kahi CJ, Imperiale TF, Juliar BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2009 Jul;7(7):770–5; quiz 711.
75. Neugut AI, Lebowitz B. Colonoscopy vs sigmoidoscopy screening: getting it right. *JAMA.* 2010 Jul;304(4):461–2.
76. Jørgensen OD, Kronborg O, Fenger C, Rasmussen M. Influence of long-term colonoscopic surveillance on incidence of colorectal cancer and death from the disease in patients with precursors (adenomas). *Acta Oncol.* 2007;46(3):355–60.
77. Eliakim R, Fireman Z, Gralnek IM, Yassin K, Waterman M, Kopelman Y, et al. Evaluation of the PillCam Colon capsule in the detection of colonic pathology: results of the first multicenter, prospective, comparative study. *Endoscopy.* 2006 Oct;38(10):963–70.
78. Jayasinghe M, Prathiraja O, Caldera D, Jena R, Coffie-Pierre JA, Silva MS, et al. Colon Cancer Screening Methods: 2023 Update. *Cureus.* 2023 Apr;15(4):e37509.
79. Van Gossum A, Munoz-Navas M, Fernandez-Urrien I, Carretero C, Gay G, Delvaux M, et al. Capsule endoscopy versus colonoscopy for the detection of polyps and cancer. *N Engl J Med.* 2009 Jul;361(3):264–70.
80. Jass JR. Pathogenesis of colorectal cancer. *Surg Clin North Am.* 2002 Oct;82(5):891–904.
81. Bolocan A, Ion D, Stoian R V, Serban MB. Map syndrome (MYH Associated Polyposis) colorectal cancer, etiopathological connections. *J Med Life.* 2011;4(1):109–11.
82. Ahmed M. Colon Cancer: A Clinician’s Perspective in 2019. *Gastroenterol Res.* 2020 Feb;13(1):1–10.
83. Liu B, Nicolaidis NC, Markowitz S, Willson JK, Parsons RE, Jen J, et al. Mismatch repair gene defects in sporadic colorectal cancers with microsatellite instability. *Nat Genet.* 1995 Jan;9(1):48–55.
84. Weisenberger DJ, Siegmund KD, Campan M, Young J, Long TI, Faasse MA, et al. CpG island methylator phenotype underlies sporadic microsatellite instability and is tightly associated with BRAF mutation in colorectal cancer. *Nat Genet.* 2006 Jul;38(7):787–93.
85. Hammarström S, Baranov V. Is there a role for CEA in innate immunity in the colon? *Trends Microbiol.* 2001 Mar;9(3):119–25.
86. Thompson JA, Grunert F, Zimmermann W. Carcinoembryonic antigen gene family: molecular biology and clinical perspectives. *J Clin Lab Anal.* 1991;5(5):344–66.
87. Ahnen DJ, Nakane PK, Brown WR. Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer: abnormal distribution of CEA on the surfaces of colon cancer cells. *Cancer.* 1982 May;49(10):2077–90.
88. Kim JH, Lee S, Lee SH, Ahn BK, Baek SU, Moon W, et al. Clinical significance of carcinoembryonic antigen in peritoneal fluid detected during operation in stage I-III colorectal cancer patients. *Intest Res.* 2018 Jul;16(3):467–74.
89. Norton JA. Carcinoembryonic antigen. New applications for an old marker. Vol. 213, *Annals of surgery.* United States; 1991. p. 95–7.

90. Salces I, Vegh I, Rodríguez-Muñoz S, Colina F, Pérez A, Soto S, et al. Tissue CA-19.9 content in colorectal adenomas and its value in the assessment of dysplasia. *Rev Esp enfermedades Dig.* 2004 Apr;96(4):246–54.
91. Taoka H, Ando Y, Kurumiya T, Ohta M, Sanda T, Shimizu T, et al. [Significance of CA19-9 values in the feces of patients with colorectal carcinoma]. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 1987 May;88(5):543–50.
92. Townsend CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL. *Sabiston Textbook of Surgery: The Biological Basis of Modern Surgical Practice* [Internet]. Elsevier Health Sciences; 2016. Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=KYstDAAAQBAJ>
93. Jiang H, Li H, Li A, Tang E, Xu D, Chen Y, et al. Preoperative combined hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet levels predict survival in patients with locally advanced colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016 Nov;7(44):72076–83.
94. Chung RY-N, Tsoi KKF, Kyaw MH, Lui AR, Lai FTT, Sung JJ-Y. A population-based age-period-cohort study of colorectal cancer incidence comparing Asia against the West. *Cancer Epidemiol.* 2019 Apr;59:29–36.
95. Schmuck R, Gerken M, Teegen E-M, Krebs I, Klinkhammer-Schalke M, Aigner F, et al. Gender comparison of clinical, histopathological, therapeutic and outcome factors in 185,967 colon cancer patients. *Langenbeck's Arch Surg.* 2020 Feb;405(1):71–80.
96. Dienstmann R, Mason MJ, Sinicrope FA, Phipps AI, Tejpar S, Nesbakken A, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017 May;28(5):1023–31.
97. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023 Jan;73(1):17–48.
98. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer [Internet]. Renal and Vascular Section, Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, USA: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2017. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/29262132>
99. Li L, Xing S, Wu M, Ao Y, Zheng X, Cai R, et al. Fecal CEA Has an Advantage in the Diagnosis of Colorectal Cancer at Early Stage. *Cancer Control.* 2021;28:10732748211048292.
100. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol.* 1999 Apr;9(2):67–81.