

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kolorektal Kanserli Hastalarda Nötrofil-Lenfosit (NLR) ve
Trombosit-Lenfosit (PLR) Oranlarının Prognostik Rolü

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur HASPOLAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Eray KARA

Manisa, 2023

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kolorektal Kanserli Hastalarda Nötrofil-Lenfosit (NLR) ve
Trombosit-Lenfosit (PLR) Oranlarının Prognostik Rolü

GENEL CERRAHİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Onur HASPOLAT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Eray KARA

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Eğitim dönemim ve tez hazırlama sürecim boyunca desteklerini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof Dr Eray KARA'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Genel Cerrahi asistanlık eğitim sürecim boyunca değerli bilgileriyle ve destekleriyle her daim yanımda olan tüm hocalarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutlu olduğum ismini sayamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan, ellerinden gelenin fazlasını yapan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim, haklarını asla ödemeyeceğim anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan, her konuda bana destek olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Onur HASPOLAT

Manisa/2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ	3
2.2.HİSTOLOJİ	6
2.3.KOLOREKTAL KANSERLER	8
2.3.1.Epidemiyoloji	8
2.3.2.Etyoloji	9
2.3.3.Patogenez	15
2.3.4.Histolojik sınıflama	16
2.3.4.Klinik ve tanı	17
2.3.5.Evreleme	19
2.3.6.Tedavi	22
2.4.İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK NLR/PLR	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı	28
3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi.....	28
3.3.İncelenen Değişkenler ve Uygulanan Prosedür	28
3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri	30
3.3.2.Çalışmadan dışlama kriterleri	30
3.3.İstatistiksel Analiz	30
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA.....	42
6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	46
7.KAYNAKLAR	47

ÖZET

Arka plan-hedef: Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen 3. kanser olup tüm kanserler içerisinde önemli bir yere sahiptir. Bu kanser türünde etyolojide birçok faktör rol oynamaktadır. Karsinogenez oluşumunda önemli faktörlerden birisi inflamasyondur. Bu nedenle tedavi öncesinde değişken yaşam sürelerinin ve erken komplikasyonların belirli inflamatuvar belirteçler ile önceden farkına varılıp varılmayacağı konusunda dünya genelinde yoğun çalışmalar devam etmektedir. Biz de araştırmamızda kolorektal kanserli hastalarda; nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarını karşılaştırarak; mortalite, morbidite ve survive hakkında oransal fark bulmayı amaçlıyoruz. Bu sayede az maliyetli ve uygun tetkiklerle tanı ve tedavi sürecini yönetmeyi ve bu konuda literatüre katkı sağlamayı hedefliyoruz.

Gereç-yöntem: Araştırmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza Ağustos 2011-Mayıs 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde opere olmuş olan kolorektal kanserli 18 yaş üstü vakalar dahil edilmiştir. Vakalara ait bilgiler ameliyat defterlerinden taranarak, Hastane Bilgi Yönetimi Sistemi(HBYS) üzerinden, hasta dosyaları incelenerek ve hasta ve yakınları aranarak toplanmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza toplam 434 kişi dahil edilmiştir. Bunların 165'i kadın 269'u erkektir. Kadın ve erkek cinsiyet arasında yaşam süreleri açısından anlamlı fark yoktur. En düşük yaş 24 en yüksek yaş 92 olmakla beraber ortanca yaş 64 olarak bulunmuştur. Hastalarımız arasında kanserin en sık lokalizasyonu %36,2 ile rektosigmoid bölgedir. Regresyon analizi sonuçlarına göre ölüme etki eden risk faktörleri; yaş, albümin/globulin oranı,

Plr, AdKRT almış olmak, kişide nüks olması, kişide KOAH olması, kişide malnütrisyon olmasıdır. Morbidite açısından nlr oranında artış, kişide malnütrisyon olması ve kişide HT olması risk faktörü olarak elde edilmiştir.

Sonuç: PLR ve NLR değerleri kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar belirteçlerdir. Bu çalışmada hastanemizde opere edilen KRK'li hastaların NLR ve PLR düzeylerinin artmış sitokin düzeylerinin yansımaları olabileceği gösterilmiştir. Ve bunların inflamasyonu uygun ve az maliyetli bir şekilde ortaya koymak ve önlemek için bir prognostik belirteç oldukları ortaya konmuştur.

Anahtar kelimeler: Kolorektal kanser, nötrofil/lenfosit oranı, platelet/lenfosit oranı

ABSTRACT

Background-aim: Colorectal cancer is the 3rd most common cancer in the world and has an important place among all cancers. Many factors play a role in the etiology of this type of cancer. For this reason, intensive studies continue worldwide to determine whether variable survival times and early changes can be determined by certain inflammatory markers before treatment. In our study, in patients with colorectal cancer; by comparing neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios; we aim to find a proportional difference in mortality, morbidity and survival. In this way, we aim to manage the diagnosis and treatment process with low-cost and appropriate examinations and contribute to the literature on this subject.

Material-method: Our research is a retrospective study. Cases over 18 years of age with colorectal cancer who were operated on at Celal Bayar University General Surgery Clinic between August 2011 and May 2023 were included in our study. Information about the cases was collected by scanning surgery notebooks, examining patient files through the Hospital Information Management System (HIMS) and calling patients and their relatives.

Results: A total of 434 people were included in our study. 165 of them are women and 269 are men. There is no significant difference in life expectancy between men and women. The most common location of cancer among our patients is the rectosigmoid region with 36.2%. According to the regression analysis results, risk factors affecting death are; age, albumin/globulin ratio, Plr, having received AdKRT, recurrence, COPD, and

malnutrition. An increase in the NLR rate, malnutrition and HT were found to be risk factors for morbidity.

Conclusion: PLR and NLR values are inflammatory markers that indicate chronic inflammation, are inexpensive and do not require additional costs. In this study, it was shown that NLR and PLR levels of CRC patients operated in our hospital may be reflections of increased cytokine levels. And they have been shown to be a prognostic marker for detecting and preventing inflammation in a convenient and cost-effective manner.

Keywords: Colorectal cancer, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Kolon ve rektum anatomisi	3
Şekil 2.Kolon ve rektum arterleri.....	5
Şekil 3.Kolon histolojisi	6
Şekil 4.Globocan 2020 verilerine göre kanser türlerinin insidans ve mortalite oranları.....	8
Şekil 5.KRK gelişiminde karsinogenez.....	16
Şekil 6. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Eğrisi	34
Şekil 7. Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Eğrileri..	36

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal kanser etyolojisinde çevresel faktörler	10
Tablo 2. Dukes evreleme sistemi	19
Tablo 3. Astler Coller evreleme sistemi 1954	20
Tablo 4. Modifiye Astler Coller evreleme sistemi	20
Tablo 5. TNM evreleme sistemi	21
Tablo 6. Hastaların Demografik Bilgileri	32
Tablo 7. Hastaların Laboratuvar ve Hastalıkla İlişkili Verileri	33
Tablo 8. Kaplan-Meier Yaşam Tablosu	35
Tablo 9. Kadın ve Erkekler için Kaplan-Meier Yaşam Tablosu	36
Tablo 10. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları	39
Tablo 11. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Morbidity)	40
Tablo 12. Nüks için Yapılan Karşılaştırmalar	41

SİMGELER VE KISALTMALAR

AdKRT: Adjuvan Kemoradyoterapi

APC: Adenomatöz Polipozis Coli

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CA 19-9: Karbonhidrat Antijen

CEA :Karsinoembriyjenik antijen

DM: Diyabetes mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HNPCC: Herediter Nonpolipozis Kolon Kanserleri

HT: Hipertansiyon

KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı

KRK: Kolorektal Kanser

KRT: Kemoradyoterapi

NeoKRT: Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Nlr: Nötrofil Lenfosit Oranı

Plr: Platelet Lenfosit Oranı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık kanseri olmakla birlikte rektum kanseri ile birlikte ele alındığında tüm dünyada görülen en sık 3. kanserdir.(1) Avustralya ve Yeni Zelanda'da, Avrupa ve Kuzey Amerika'da görülme sıklığı Asya ve Afrika bölgelerine göre daha fazladır. Bu farklılığın nedenleri arasında; beslenme tarzı değişiklikleri, çevresel etkiler ve genetik yatkınlığın olduğu düşünülmektedir.(2) Yaş dağılımına bakıldığında 40 yaşın altında kolorektal kanser(KRK) görülme sıklığı daha nadirken, 40-50 yaştan sonra görülme sıklığı artmaya başlamaktadır. KRK vakalarının %85'i 50 yaş ve üzerindedir.(2)

Kanser gelişimi ve seyrinde hücre bazında farklı reaksiyonlar olduğu bilinmektedir. Bu reaksiyonların başında inflamasyon gelmektedir. Son yıllarda birçok solid kanser türünün gelişiminde lokal ve sistemik inflamatuvar yanıtın ciddi rol oynadığı gösterilmiş ve kanserle ilişkili inflamatuvar yanıtın sağkalımı etkileyen önemli bir faktör olduğu ortaya konmuştur. Dolayısıyla hücre bazında kansere karşı gösterilen inflamatuvar yanıt, konakçı savunma sistemi ve hastalığın seyri bağlamında oldukça önemlidir.(3) Bu çalışmada kolorektal kanserli(KRK) hastalarda ameliyat öncesinde ve hastalığın seyrinde öneme sahip olabilecek inflamatuvar belirteçlerin analizi, tümör hücrelerinin karakteristikleri ile olan ilişkisi ve kanserin seyri hakkında öngörü hedeflenmiştir.

Kolorektal kanserler sık görülmekle beraber erken evrelerinde tanı konulup tedaviye başlandığında tedavisi en olanağı kanserler arasında yer almaktadır. Erken evrede tanı konulup tedaviye alınmış olanlar arasında beş yıllık sağkalım oranı %90 olarak saptanmıştır.(4)

Kolorektal kanserler tüm dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir sağlık sorunudur. Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı Türkiye Birleşik Veri

Tabanı istatistiğine göre hem erkeklerde hem de kadınlarda kanser sıklığı açısından 3. sırada yer almaktadır.(5) Yine Sağlık Bakanlığı'nın yaptığı başka bir çalışmada ise, hastanelerde yatan hasta listesine göre akciğer ve meme kanserinden sonra kalın bağırsak kanseri üçüncü sıklıkta yer almaktadır.

Kolorektal kanserlerin büyük çoğunluğunda tümör tipinin aynı(adenokanser) olduğu görülmektedir ancak aynı evredeki aynı tümör tipine sahip hastalarda sağkalım oranları değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle değişken yaşam sürelerinin ve erken komplikasyonların belirli inflamatuvar belirteçler ile önceden farkına varılıp varılmayacağı konusunda dünya genelinde yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Biz de araştırmamızda kolorektal kanserli hastalarda; nötrofil/lenfosit ve trombosit/lenfosit oranlarını karşılaştırarak; hastalığın prognozunu öngörmede hücrel yanıtın oransal farkını bulmayı amaçlamaktayız.

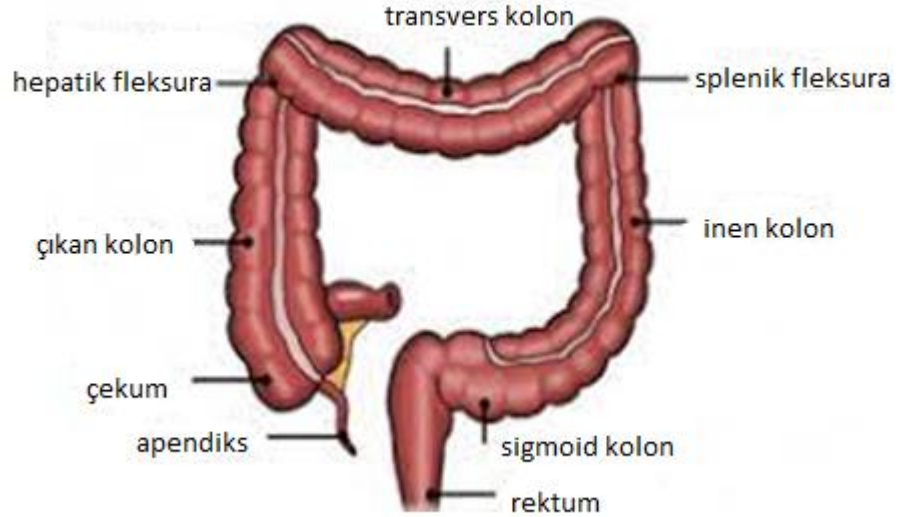
Bilindiği üzere kanser tedavisinin ekonomik boyutu tüm ülkelerde tıbbi harcamalar içinde büyük bir orana sahiptir. Bizler de çalışmamızda kullanacağımız hemogram testinin ulaşılabilir ve ucuz bir tetkik olması nedeniyle hastalık prognozunu belirlemede ekonomik anlamda katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ

Kalın bağırsak ileoçekal valvden başlayıp anüse kadar uzanan, ortalama uzunluğu 150 cm olup gastrointestinal kanalının 1/5'lik kısmını oluşturan organdır. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere 6 bölümden oluşur. Karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince bağırsak, böbrekler, üreterler ve mesane ile komşulukları vardır. Çoğunluğu intraperitoneal yerleşimli olmakla beraber inen ve çıkan kolon sekonder retroperitoneal yerleşimlidir.(6) Kalın bağırsak ve ince bağırsak arasında ileum ve çekum birleşim yerinde kalın barsak içeriğinin geriye geçişini engelleyen ileoçekal valv bulunmaktadır. (Şekil 1)

Şekil 1.Kolon ve rektum anatomisi



Çekum kalın bağırsağın ilk ve en geniş kısmıdır. Ortalama çapı 7.5-8.5 cm, uzunluğu 6 cm'dir. İnce duvar yapısı nedeniyle en sık perfore olan kısım

da yine çekumdur.(7) Apendiks çekumdan çıkan 8-10 cm uzunluğunda kör sonlanan organdır.

Çıkan kolon, kalın bağırsağın çekumdan karaciğere doğru uzanan 15 cm'lik kısmıdır. Karaciğer sağ alt lobunun inferior yüzünde hepatik fleksurayı yapar. Hepatik fleksura çıkan kolondan transvers kolona geçiş bölgesidir.(8)

Transvers kolon uzunluğu ortalama 45 cm'dir. Hepatik ve splenik fleksuralardaki sabit noktalar arasında tamamen visseral periton ile sarılmış halde asılı kalır.(9) Splenik fleksura, transvers kolondan inen kolona geçişi bölgesidir. Transvers kolon nispeten hareketli olmakla beraber gastrokolik ligaman ve kolonik mezenter tarafından bağlanır. Büyük omentum, transvers kolonun ön/üst kenarına tutunur ve bu bölgede kolonoskopi sırasında gözlemlenen transvers kolonun karakteristik üçgen görünümünü oluşturur.(10)

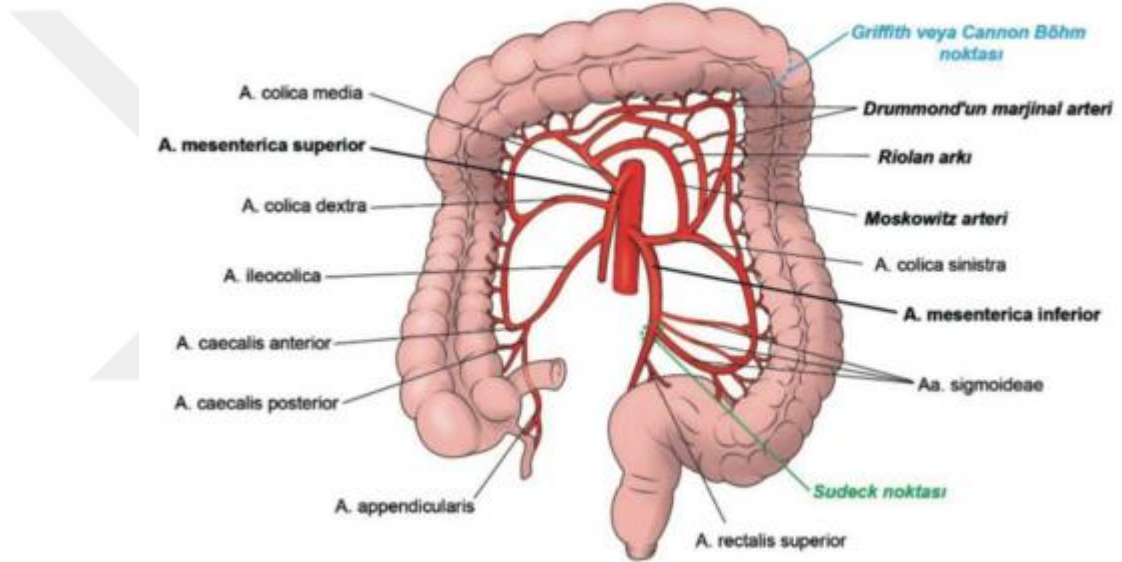
İnen kolon yaklaşık 25 cm uzunluğunda olup splenik fleksuradan, sol iliak fossaya dek uzanır. Çıkan ve inen kolonun anterior ve lateral duvarları peritonla örtülü intraperitoneal elemanlar iken, posterior duvarı ise retroperitona yapışıktır.(8)

Sigmoid kolon kalın barsağın 2,5 cm çaplı en dar kısmıdır. Uzunluğu değişkenlik göstermekle birlikte ortalama 40 cm civarındadır ve tamamen periton ile örtülüdür.(8)

Rektum, yaklaşık 12 cm uzunluğunda, sigmoid kolon ile anüs arasındaki kolon segmentidir. Sigmoid kolon ile beraber fekal rezervuar olarak görev yapar. Rektumun proksimal 1/3 kısmının anterioru visseral peritonla kaplıdır. Douglas çukuru veya cul-de-sac veya rektouterin poş adı verilir. Rektumun arka tarafı kalın ve bitişik bir mezorektum ile sıkı olarak sarılmıştır.(11)

Çekum ve transfer kolonun proksimali embriyolojik olarak orta barsaktan köken alır ve süperior mezenterik arterden beslenmektedir. Distal transver kolon, inen kolon ve sigmoid kolon hindguttan kaynak alır ve kolonun bu bölümleri inferior mezenterik arter, sol kolik arter ve sigmoid arterden beslenmektedir.(12) (Şekil 2)

Şekil 2.Kolon ve rektum arterleri



Kolonun venöz dönüşü arterlere eşlik eden venlerle olur. Superior ve inferior mezenterik venler, vena lienalis ile birleşerek portal sistemi oluşturur.(13)

Arterler boyunca yer alan kalın barsak lenfatikleri dört ana ganglion grubunda toplandıktan sonra cisterna chyli aracılığıyla venöz sisteme dökülür (8). Kolonun lenfatik drenajı arterler boyunca yer almaktadır. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenf kanalları ilk olarak kolon duvarı komşuluğunda bulunan epikolik lenf bezlerine boşalmaktadır. İkinci lenfatik istasyon ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezlerinden oluşmaktadır. Ara (intermedier) lenf bezleri ise üst ve alt

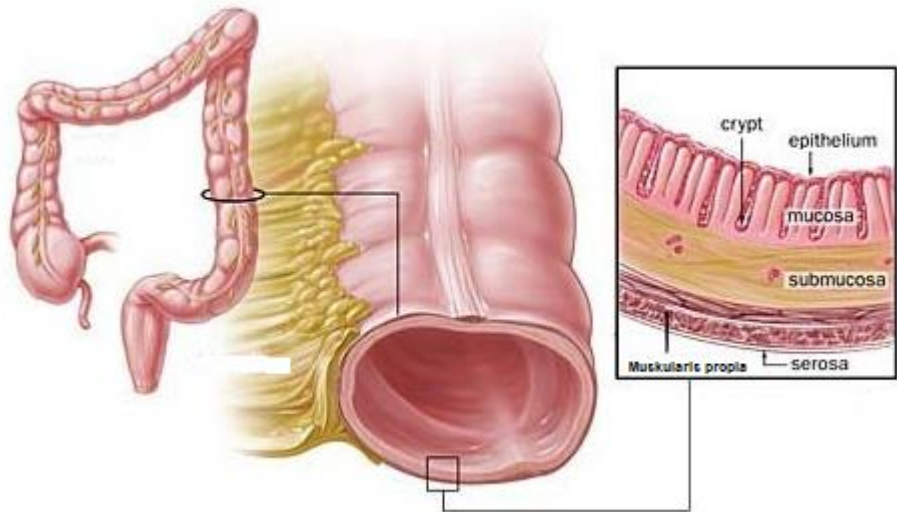
mezenterik arterlerin ana dalları boyunca yer almaktadır. Dördüncü grup lenf bezleri SMA-İMA'nın aortadan çıktıkları yere yakın ana lenf bezleridir (14).

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olmaktadır. Sempatik lifler T7- 12'den çıkar ve submukozal (meissner) ve myenterik (auerbach) sinir uçlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile sol kolonda L1-3'den gelen lifler ile olmaktadır. Sempatik sistem hareketleri ve sekresyonu inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir (15).

2.2.HİSTOLOJİ

Kalın bağırsak duvarı; mukoza, submukoza, muskularis propria ve seroza (perikolik yağ dokusu) olmak üzere 4 tabakadan oluşur. Mukoza tabakası epitelyum, lamina propria ve muskularis mukoza olmak üzere üç tabakadan meydana gelmektedir.(16) (Şekil 3)

Şekil 3.Kolon histolojisi



Tunika mukoza: Mukoza tabakasının yüzeyi basit kolumnar veya küboidal epitelle örtülüdür. Absorbif (emici) hücreler, goblet hücrelerini ve enteroendokrin hücreleri içermektedir. Mukozal yüzeye açılan Lüberkühn kripleri de matür absorbif hücreler ve goblet hücreleriyle devamlılık göstermektedir. İmmatür ve indiferansiye prekürsör hücreler ve Paneth hücreleri de kriplerin bazalinde çok miktarda bulunmaktadır. Paneth hücrelerinde çok sayıda bulunan eozinofilik sekretuar granüller lizozim, epidermal büyüme faktörü gibi ürünler içermektedir. Kolon mukozasında ince bağırsak mukozasına göre daha fazla goblet hücresi bulunmaktadır. Muskularis mukoza tabakası mukozanın ince yapılı kas tabakasıdır ve bu tabaka kapillerler ve lenfatiklerle sarılı kas ve sinir liflerini içermektedir.

Tunika submukoza: Lamina proprianın hücresel içeriğine sahip, nöral pleksusu (Meissner pleksusu) bulunan, gevşek bağ dokusundan meydana gelen bir tabakadır.

Tunika muskularis: Bu tabaka içte sirküler, dışta longitudinal kas tabakasından oluşur ve bunların arasında myenterik (Auerbach) pleksus bulunur. Longitudinal kas tabakası üç yerde kalınlaşma gösterir ve tenia coliyi oluşturur. Bu kas tabakalarının kasılması ile de haustra coliler meydana gelir.

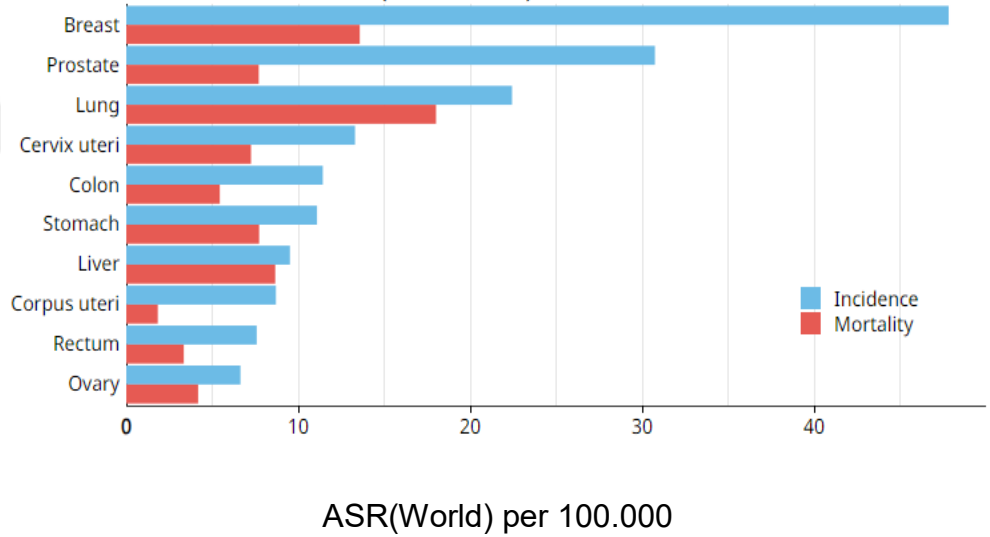
Tunika seroza: Tek sıralı yassı ya da küboidal mezotelyal hücreler ile döşeli peritondan ve fibroelastik dokudan oluşmaktadır. Kan damarları ve lenfatikler içerir. Çekum, appendiks, transvers kolon ve sigmoid kolonu dıştan sarmaktadır.(16)

2.3.KOLOREKTAL KANSERLER

2.3.1.Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler gastrointestinal sistemin en sık görülen kanseridir. Tüm kanserler arasında tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet grubunda görülme sıklığı kolon ve rektum kanserleri birlikte ele alındığında 3. sırada yer almaktadır. İlk iki sırayı erkeklerde prostat ve akciğer, kadınlarda meme ve akciğer kanseri almaktadır.(17) (Şekil 4)

Şekil 4.Globocan 2020 verilerine göre kanser türlerinin insidans ve mortalite oranları



Kolorektal kanserlerin %60'ı Dünya'nın gelişmiş bölgelerinde gözlenmektedir. Avustralya, Yeni Zelanda, Avrupa, A.B.D.'de KRK oranları yüksek iken; Afrika ve Asya' da oranlar düşüktür. Aynı ülkede yörelere ve topluluklara göre de farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın, diyet ve çevresel faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Düşük riskli bölgelerden yüksek riskli bölgelere göç edenlerde risk artmaktadır.(18)

Kolorektal kanserlerde yaş önemli bir risk faktörüdür. İnsidans 40-50 yaş sonrası anlamlı olarak artar ve her 10 yılda giderek artmaya devam eder. 40 yaş öncesi KRK görülme ihtimali nadirdir.(19)

KRK'lerin doğal seyri son 30 yılda değişiklik göstermiştir. Sağ kolon tümörlerinin sıklığı giderek artmıştır ve bu durum fleksibl sigmoidoskopi ve polipektominin yani tanı ve tedavinin daha yaygın uygulanması sonucunda; sigmoid kolon ve rektum kanserlerindeki azalma ile açıklanmaktadır. Ayrıca TNM sınıflamasına göre Evre I, II ve III için; 5 yıllık beklenen yaşam sürelerinin uzamış olması son yıllarda KRK için olumlu değişikliklerden biridir. Bunun nedenleri; daha iyi preoperatif evreleme, rezeksiyonun genişliği, modern anestezi teknikler ve destek bakımı ile patoloji spesmenlerinin daha iyi değerlendirilmesidir.

2.3.2.Etyoloji

KRK etyolojisinde genetik ve çevresel faktörler etkilidir.

2.3.2.1.Çevresel faktörler

Aynı coğrafi bölgede yaşayan ve farklı yaşam tarzları olan insanlarda KRK görülme sıklığının farklı olması, kanser gelişiminde çevresel faktörlerin önemini gösteren bir belirteçtir.

KRK için günümüzde tanımlanan en önemli risk faktörünün beslenme alışkanlığı ve fizik aktivite olduğu kanıtlanmıştır. Özellikle hayvansal yağlar, et ve yüksek kalori içeren diyetle kolon kanseri arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Diyetle alınan hayvansal yağlar, kolon bakterileri tarafından sekonder safra asitlerine dönüşen primer safra asitlerinin ekskresyonunu artırır. Safra asitleri kolon mukozası üzerine prokarsinogenik etki gösterirler.

Fiziksel aktivite ile kolon kanseri arasında da yakın bir ilişki olduğu ve düzenli egzersizin riski azalttığı gösterilmiştir (20).

Son yıllarda sigara içimi ile adenomatöz polip ve KRK arasında yakın bir ilişki olduğu bazı çalışmalarda vurgulanmaktadır.(21) Bira içenlerde rektum kanseri görülme olasılığının arttığı otomobil endüstrisinde çalışanlarda kolorektal kanser görülme riski 23 kat fazla olduğu yine bazı çalışmalarda gösterilmiştir.(22)

Sebze tüketimi, uzun süreli nonsteroid antiinflamatuvar kullanımı, hormon (östrojen) replasman terapisi ve fiziksel aktivite ise kanser oluşumu ile ters ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Sebze ve meyveler antikarsinojen özellik gösterir. Lifli besinler dışkının hacimli olmasını sağlayarak prokarsinojenik özellikteki sekonder safra asitlerinin konsantrasyonunu azaltır ve antikarsinojen kısa zincirli yağ asitlerini artırır. Diyetteki lif miktarı iki katına çıkarıldığında kolon kanseri riski %40 oranında azalmaktadır.(22)(Tablo 1)

Tablo 1. Kolorektal kanser etyolojisinde çevresel faktörler

Arttıran faktörler	Azaltan faktörler
Yüksek kalorili diyet	Antioksidan kullanımı
Aşırı kırmızı et tüketimi	Taze sebze meyve tüketimi
Yüksek satüre yağ tüketimi	NSAİİ kullanımı
Aşırı alkol alımı	Kalsiyumdan zengin beslenme
Obezite	
Sigara	
Sedanter yaşam	

2.3.2.2.Genetik faktörler ve Aile Öyküsü

Birinci derece akrabasında KRK öyküsü olan bireylerin kendilerinde KRK ortaya çıkma riskinin normal popülasyona göre arttığı birçok çalışmada bildirilmektedir. 27 çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde birinci

derece yakınında KRK olan bireylerde aile öyküsü olmayanlara göre 2-2.5 kat KRK gelişme riskinin olduğu bildirilmiştir. Birden fazla birinci derece yakınında KRK öyküsü olan ya da birinci derece yakınlarından birinin 45 yaşından önce tanı aldığı kişilerde risk daha da fazladır. Bazı yatkın genlerde (APC geni, p53 geni veya MMR özellikle MSH2, MLH1 ve MSH6) mutasyon aile öyküsü ile artmış risk arasındaki ilişkide rol oynar. (23,24) Hastaların çoğunda kanser bir seri somatik mutasyon sonucunda gelişir. KRK gelişimi ile ilgili genetik anomalilerin çoğu kromozom parçalarının delesyonu, heterozigosite kaybı veya DNA mismatch onarımındaki hatalardır. APC tümör supresör gen kaybı adenom oluşumunda ilk basamak olarak düşünülmektedir (25). APC geninde mutasyon sonucu APC protein kaybı oluşmakta ve nükleer β -kateninin yıkımı azalmaktadır. β -katenin hücre proliferasyonunu artıran MYC ve siklin D1 genlerinin transkripsiyonunu artırarak etki gösterir. Sporadik kolon kanserli olguların % 60-80'inde APC mutasyonları tespit edilmiştir.(26)

Tüm kolorektal kanserlerin %10-30'unu ailevi olgular oluşturmaktadır. Her 200 kişiden 1 tanesi kolorektal kanser için yüksek risk oluşmasına yol açan bir gen alleli taşımaktadır. Ailevi kolorektal kanser vakalarında risk artışı ailede kanser olgusunun görülme yaşının erken olması ve etkilenen birinci derece akraba sayısının artması ile de yakından ilişkilidir.(16)

Aile öyküsü olan kolorektal kanserlerin yaklaşık %5-7 sinde spesifik genetik mutasyon tanımlanabilmiş olup, bu grup herediter kolorektal kanserler olarak adlandırılmıştır.

Herediter kolorektal kanser sendromları;

1.Herediter polipozis sendromları(%1)

2-Herediter nonpolipozis sendromları(Lynch)(%5-6) olarak 2'ye ayrılır.

Herediter Polipozis Sendromları

A-Adenomatöz polipozis sendromları

1-Familial Adenomatöz Polipozis(FAP): 5. kromozomun uzun kolundaki 21-22. bölgede yerleşen tümör süpresör gen olan adenomatöz polipozis coli(APC) genindeki mutasyon ile ilişkilidir.(27) 100-1000 arasında polip bulunmaktadır. Sıklıkla çocukluk ya da adolesan dönemde oluşmaktadır ve tedavi edilmezse erken erişkin dönemde(medyan yaş 36) kanser gelişir. Çoğu karsinom üçüncü dekatta başlayacağından profilaktik kolektomi en geç 20- 25 yaşlarında yapılmalıdır(28).

2-Atenu FAP: Polip sayısı 100'ün altındadır. Kanser gelişimi daha ileri yaşlarda olmaktadır(medyan yaş 50).(29)

3-Turcot Sendromu: Kolorektal adenomatöz poliplerle birlikte gliom ve medullablastom gibi santral sinir sistemi tümörlerinin görüldüğü bir sendromdur.(30)

4-Retina Pigment Epitelinin Konjenital Hipertrofisi: FAP'ın fenotipik bir varyantıdır

5-Gardner Sendromu: Kolon karsinomu gelişim potansiyeli, FAP kadar yüksek olan bir sendromdur. Kolonda adenomatöz poliplerle birlikte, kafatası ve mandibulada yerleşmiş osteomlar ve multipl epidermal kistler ile karakterizedir.(31)

6-Hiperplastik Polipozis: Prekanseroz polipler görülür ve 1. derece akrabalarında kanser görülme sıklığı artmıştır. Bu nedenle hiperplastik polipozisli hastalarda kanser taraması yapılması gerekir.(31)

B- Hamartomatöz Polipozis Sendromları

1-Peutz-Jeghers Sendromu : LKB1/STK11 gen mutasyonundan kaynaklanan, en sık ince barsaklarda görülen hamartomatöz polipler ile hemen tümü peroral yerleşen kahverengi ya da mavi-siyah pigmentasyon ile karakterize sendromdur. Kolon, ince barsak, pankreas, meme, akciğer, over ve uterus kanseri gelişme riski yüksektir.(32)

2-Juvenil Polipozis Sendromu: En sık görülen hamartomatöz polipozis sendromudur. Kolon yerleşimli 3 ya da daha fazla polip olması, gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde juvenil polip olması ya da ailesinde JPS öyküsü olan bir kişide herhangi bir sayıda polip olması tanı koydurucudur. Bu hastalarda da kolorektal, mide, duodenum ve pankreas kanser gelişim riski artmıştır.(33)

3-Cowden Hastalığı: 10. kromozomda lokalize PTEN geninde mutasyon vardır. Mukokutanöz lezyonlar (fasial trisilemmoma, akral keratoz ve oral mukozalpapillom), kolorektal polipler ve genitoüriner sistem, deri, mukoza, kemik, meme, tiroid, beyin ve göz yerleşimli hamartomatöz neoplaziler ile karakterize bir hastalıktır.(33)

4-Ruvalcaba-Myhre-Smith Sendromu: Klasik triadı makrosefali, miyopati ve hiperpigmentasyondur. Bu hastalarda da kolorektal, mide, duodenum ve pankreas kanser gelişim riski artmıştır.(31)

Herediter Nonpolipozis Sendromları

Malign seyirleri nedeniyle Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri(HNPCC) olarak da isimlendirilirler. Ailesel kolon kanseri sendromlarının prototipidir. Otozomal dominant geçişlidir ve 50 yaşından önce görülür. Tüm kolorektal kanserlerin %3-5'ini oluşturmaktadır.(34) Kanser, yassı adenomlardan gelişmektedir. HNPCC, sporadik kanserli

hastalara göre daha genç yasta ortaya çıkar ve ortalama yaş erkeklerde 39 iken, kadınlarda 37'dir.(35) Kanser genellikle proximal kolonda görülmektedir ve prognozu daha iyidir. Bu hastaların birinci derece yakınlarında 20 yaşından itibaren her iki yılda bir tarama amaçlı kolonoskopi yapılması önerilir.

2.3.2.3.Diğer nedenler

Ülseratif kolit(ÜK): ÜK ile kolon kanseri arasında hastalığın lokalizasyonu, süresi ve aktivitesi ile yakın ilişki vardır. Hastalığın süresi ve barsak tutulumunun yaygınlığı karsinom gelişiminde iki önemli parametredir. Pankoliti olan hastalarda kanser riski genel popülasyona göre 5-15 kat artmışken tek başına proktiti olanlarda ise anlamlı oranda bir risk artışı yoktur.(36) Ülseratif kolit zemininde ortaya çıkan displazi varlığı erken kanser gelişiminin en önemli habercisidir. Plak üzerinde veya kabarık bir kitlede displazi tespit edilen hastalarda veya ileri derecede displazi olması durumunda kolektomi düşünülmelidir.(37)

Crohn Hastalığı: Crohn hastalığında da kolorektal kanser gelişme riski artmaktadır. Crohnlu hastalarda kolorektal kanser genel topluma oranla daha erken yaşta ortaya çıkar ve çoğunlukla müsinöz karsinomlardır. Cerrahi by-pass yapılan segment ya da striktür gelişen segmentte daha sık olarak izlenir.(38)

Diabetes Mellitus: Diyabetli bireylerde KRK gelişimi riski diyabeti olmayanlara göre üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir ve yeni araştırmalara göre bu risk artışının yüksek HbA1c konsantrasyonlarına bağlı olduğu düşünülmektedir.(39)

Akromegali: Akromegali hastalarında dolaşımdaki IGF-1 düzeyi yüksek olup artmış KRK riskinden sorumlu olduğu düşünülmektedir.(40)

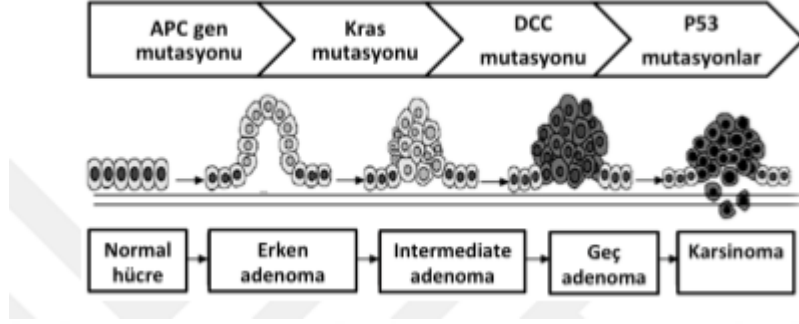
Radyoterapi: Primer olarak serviks ve prostat kanseri gibi pelvik bölgedeki maligniteler nedeniyle radyoterapi alan hastalarda rektal kanserlerde bildirilmiştir. Kanser daha çok radyoterapi verilen bölgeye komşu rektal mukozada ve daha çok müsinöz histolojide gelişir.(40)

2.3.3.Patogenez

Normal özellikli hücre karmaşık bir karsinogenez sürecinden geçerek kanserleşmektedir. Karsinogenez sonrası hücreler sınırsız çoğalma, çoğalma karşıtı sinyallere karşı duyarsızlık, programlı hücre ölüm mekanizmalarından kaçış, anjiyogenez ile damarlanma, invazyon ve metastaz yapabilme yeteneği kazanmaktadır.(41)

KRK'de, karsinogenez süreci tümör baskılayıcı genler ve onkogenlerdeki çeşitli mutasyonların birikimi ile 20- 40 yılda gerçekleşen bir süreçtir. Karsinogenezde ilk adım, 5q kromozomundaki adenomatöz polipozis coli(APC) genindeki mutasyondur. Tümör baskılayıcı gen olan APC geni, inaktive olunca etkilenen hücreler kontrolsüz çoğalmaya başlar. APC gen deaktivasyonuna bağlı K-ras, DCC ve p53 onkogenlerinde mutasyon oluşmaktadır. 12p kromozomu üzerindeki K-ras mutasyonu küçük adenomların orta adenomlara dönüştürmektedir. 18. Kromozomun uzun kolunda(18q21) delesyon sonucu orta adenom ileri adenoma dönüşür. İleri adenomda hücrelerin mukus üreten hücrelere dönüşme özellikleri yok olur. İleri adenomdan karsinom gelişmesinde p53 gen mutasyonu sorumludur.(42)(Şekil 5)

Şekil 5.KRK gelişiminde karsinogenez



İnflamatuvar barsak hastalığı zemininde gelişenler dışında neredeyse tüm kolorektal kanser vakaları adenom zemininde gelişir.(43) Bir toplumda adenomların görülme sıklığı ile o toplumdaki kolon kanseri prevalansı birbirleri ile korelasyon göstermektedir. Adenom ve karsinomların yaş dağılım eğrilerine bakıldığında her ikisinin de yaşla birlikte prevalansının arttığı izlenmekte, ancak adenomların prevalansı kolorektal kanserlere göre 5 yıl daha erken pik yapmaktadır. Buna ek olarak adenomlar farklı coğrafik bölgelerde farklı prevalanslara sahip olup bu durum o bölgelerdeki kolorektal kanser insidansı ile korelasyon göstermektedir. Bu da yine adenom-karsinom hipotezini desteklemektedir. Prekürsör lezyonların(adenomların) endoskopik olarak çıkarılması sonucunda KRK'lerin önlendiğine dair çalışmalar da mevcuttur. Ayrıca proktosigmoidoskopik taramalarla rektal kanser insidansı ve mortalitesinde azalma izlenmiştir.(44)

2.3.4.Histolojik sınıflama

Histopatolojik olarak KRK'lerin %95'i adenokarsinom yapıdadır. KRK'lerin %30 kadarında gland lümenine ya da interstisyuma musin salgılanır. Salgılanan müsin içeriği %50'den fazla ise müsinoz

adenokarsinom olarak adlandırılırlar. Bazı KRK'lerde ise nöro-endokrin diferansiyasyon görülür. Nöro-endokrin hücre oranının %50'den fazla olduğu durumda "nöro-endokrin tümör" olarak adlandırılırlar.(45)

KRK'lerin histopatolojik diferansiyasyon derecesi "grade" olarak adlandırılır ve bunun prognostik önemi vardır. İyi diferansiye tümörler Grade I (düşük grade) (%20), orta diferansiye tümörler Grade II ve III (orta grade) (%60), kötü diferansiye tümörler Grade IV (yüksek grade) (%20) olarak ifade edilir. Grade I olarak saptanan hastalarda tanı anında metastaz ihtimali %20'lerde iken, Grade IV olarak tanı almış hastalarda metastaz oranı %80'e varır. (46)

WHO'ya göre KRK'lerin histopatolojik sınıflaması

- Adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- Taşlı yüzük hücreli karsinom
- Küçük hücreli karsinom
- Squamoz hücreli karsinom
- Adenosquamoz hücreli karsinom
- Medüller karsinom
- İndiferansiye karsinom

2.3.4.Klinik ve tanı

KRK'lerde klinik bulgular sıklıkla tümörün yerleşim yerine ve kanserin evresine göre değişkenlik gösterir. Sağ kolon tutulumunda veya çekumda tümör varlığında sıklıkla demir eksikliği anemisi, ishal, sağ iliak fossada ele gelen kitle şeklinde bulgular sık saptanırken ileoçekal valv tutulmadıkça bağırsak tıkanıklığı görülme sıklığı nispeten daha azdır. Sağ kolon tümörleri

daha sinsi seyreder ve semptomatik hale gelmesi sol kolon ve rektum tümörlerine göre daha geç olmaktadır. Sağ kolonun çapı daha geniş olduğundan ve bu bölge tümörleri daha çok polipoid şekilde lümen içine doğru büyüdüklerinden klinik bulgular geç ortaya çıkmaktadır. Sol kolon tutulumunun tipik bulguları ise bağırsak alışkanlığının değişmesi, ishal benzeri durum, bağırsak tıkanıklığıdır. Rektal karsinomda kanama, tenezm ve bağırsak alışkanlığında değişme görülebilir. Bununla birlikte hastaların sadece %40'ı tipik bulgular vermektedir.

Hastada anamnez ve klinik bulgular ışığında kolorektal kanser şüphesi varsa öncelikle kolonoskopi, baryumlu pasaj grafisi veya bilgisayarlı tomografi tetkikleri istenmelidir. KRK tanısında altın standart tanı yöntemi kolonoskopidir. Kolonoskopi, KRK lokalizasyonunun tespit edilmesine, lezyondan biyopsi alınmasına ve kolonda neoplazi veya polip varlığında polipektomiye olanak sağlanmaktadır.(47)

Kitlenin lokalizasyonu, komşulukları, lenf nodları ve uzak metastazların değerlendirilmesinde kullanılan bir başka tetkik bilgisayarlı tomografidir(BT). Karaciğer metastazı olan hastalar magnetik rezonans(MR) ile değerlendirilmelidir. Ekstrahepatik metastazları tespit etme ve tedavi yanıtının değerlendirmesinde ise Pozitron emisyon tomografisi(PET) kullanılmaktadır.(48)

KRK hastalarında postoperatif dönemde nüksleri ve tedavi etkinliğini değerlendirme amaçlı kullanılan tümör belirteçleri karsinoembriyjenik antijen (CEA) ve karbonhidrat antijen (CA) 19-9'dur.(49) CEA'yı kolorektal kanser dışında yükselten bazı benign durumlar da vardır. Bunlar; gastrit, peptik ülser, divertikülit, karaciğer hastalıkları, akut ya da kronik inflamasyon gibi hastalıklardır.(50) American Society of Clinical Oncology (ASCO) rehberine göre serum CEA düzeyi kolorektal kanserli hastaların cerrahi

planını, postoperatif takibi ve hastalığın prognozunun değerlendirilmesini sağlamaktadır.(51)

2.3.5.Evrelleme

Evrelleme(stage) sistemi hastalık surveyini belirlemede güçlü bir belirleyicidir. Yıllar içerisinde çok sayıda evrelleme sistemi geliştirilmiş olmakla birlikte her hasta için tek evrelleme kriteri kullanılması davranış, tedavi ve sonuçların doğru değerlendirilmesi açısından önemlidir. Ayrıca tüm uluslarca tanınan tek bir evrelleme sistemi belirlenmesi, klinisyenler tarafından anlaşılacak ortak bir kanser dili oluşmasını sağlayacaktır. (52)

İlk patolojik evrelleme 1932 yılında Londra St.Mark hastanesi patoloğu Cuthbert E. Duker tarafından yapılmıştır. İlk önce rektal karsinomlar için geliştirilmiş daha sonra kolon kanserleri için de uygulanabilir olmuştur.(53) Bu sistemde sınıflama tümörün derinliği ve lenf nodu tutulumuna göre A,B,C olarak yapılmıştır.(54) 1967 yılında Turnbull tarafından buna evre D eklenmiştir.(Tablo 2)

Tablo 2. Duker evrelleme sistemi

Evre	A	Tümör kolon duvarında sınırlı, Muskularis propria aşılmamış
Evre	B	Tümör tüm kolon duvarını tutmuş, kolonda serozayı, rektumda perirektal dokuyu invaze etmiş, lenf nodu tutulumu yok
Evre	C	Tümör lenf nodu metastazı göstermekte C1: Bölgesel lenf nodu tutulumu var C2: Mezenterik kan damarları bağlanma noktasındaki lenf nodlarında tutulum var
Evre	D	Uzak metastaz var

1954 yılında Astler ve Coller, Duker evreleme sistemini esas alarak yeni bir sınıflama getirmişlerdir.(Tablo 3)

Tablo 3. Astler Coller evreleme sistemi 1954

Evre A: Tümör mukozaya sınırlı
Evre B1: Tümör submukozayı veya muskularis propriayı tutmuş fakat ilerlememiş
Evre B2: Tümör muskularis propia boyunca tamamen ilerlemiş ve geçmiş
Evre C1: Evre B1+Lenf nodu tutulumu
Evre C2: Evre B2+Lenf nodu tutulumu

Tablo 4. Modifiye Astler Coller evreleme sistemi

Evre A: Tümör mukozaya sınırlı
Evre B1: Tümör submukozayı veya muskularis propriayı tutmuş fakat ilerlememiş
Evre B2: Tümör muskularis propia boyunca tamamen ilerlemiş ve geçmiş
Evre B3: Tümör etraf dokulara ve organlara yapışık
Evre C1: Evre B1+Lenf nodu tutulumu
Evre C2: Evre B2+Lenf nodu tutulumu
Evre C3: Evre B3+Lenf nodu tutulumu
Evre D: Uzak organ metastazı

Bugün için en yaygın kullanılan sınıflama, AJCC/UICC (American Joint Comitte on Cancer/Union Internationale Centre le Cancer) tarafından önerilen TNM sistemidir. Burada T tümörü, N lenf nodlarını, M metastazı temsil eder.(55)(Tablo 5)

Tablo 5. TNM evreleme sistemi

<p>PRİMER TÜMÖR (T)</p> <p>To saptanabilen tümör yok Tis karsinoma insitu T1 submukoza tutulumu T2 muskularis propria tutulumu T3 subserozaya yayılım veya non peritoneal perikolik veya perirektal tutulum T4a diğer organ veya yapılara invazyon T4b viseral periton perforasyonu</p>
<p>BÖLGESEL LENF NODU (N)</p> <p>No bölgesel lenf nodu metastazı yok N1a 1 bölgesel lenf nodu tutulumu N1b 2-3 bölgesel lenf nodu tutulumu N1c bölgesel lenf nodu metastazı olmaksızın subserozada, mezenterde veya nonperitoneal perikolikveya perirektal dokularda tümör depozitleri N2a 4-6 lenf nodu tutulumu N2b 7 ve daha fazla bölgesel lenf nodu tutulumu</p>
<p>UZAK METASTAZ (M)</p> <p>M0 uzak organ tutulumu yok M1a bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn; karaciğer, over, akciğer gibi) M1b birden fazla organ ve bölgeye veya peritona metastaz</p>

2.3.6.Tedavi

Kolorektal kanserin tedavisinde en önemli belirleyici faktör hastalığın evresidir.(55) Kanserin evresine göre cerrahi tedavi, kemoterapi ya da radyoterapi tek başına ya da kombine olarak kullanılabilir.

Cerrahi tedavi

Metastatik olmayan kolorektal kanserlerde cerrahi ilk tercihtir. Metastatik kolorektal kanserli hastalarda optimal tedavi stratejileri multidisipliner yaklaşım ile belirlenmektedir. Tedavide amaç kür sağlamak, sağkalımı uzatmak, yaşam kalitesini arttırmak ve tümöre bağlı semptomları azaltmaktır. Metastatik kolorektal kanserlerde perforasyon, ileus gibi komplikasyonlar geliştirse primer tümörün eksizyonu düşünülmelidir. Rezektable metastatik odakları olan hastalarda metastazektominin surviyi uzattığı düşünülmekte ve buna uygun hastalarda tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.(56)

KRK'de hastalığın evresi göz önünde bulundurularak metastaz potansiyeli ve lokal nüks riski yüksek olan hastalara adjuvan tedavi önerilir. Rektum lokalizasyonunda kemoterapi ve kemoradyoterapi; diğer lokalizasyonlarda ise adjuvan kemoterapi uygulanmaktadır. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) klavuzuna göre lokal unrezektable kolon kanseri ya da operabilite açısından uygun olmayan hastalara sistemik tedavi protokolleri verilmektedir.

Cerrahi tedavi ile etkilenmiş barsak segmentinin, komşu mezenter doku ve lenf nodlarının çıkarılması hedeflenir. Tümöre yapışık komşu organ ve yapılar yapışıklıklara zarar verilmeden çıkarılmalıdır. Etkilenmiş barsak segmenti 5 cm tümörsüz cerrahi sınır korunarak rezeke edilmelidir. Evreleme yapabilmek için cerrahi spesimende en az 12 lenf nodu bulunmalıdır.(57,58)

Çekum ile transvers kolon arasında yer alan kolon tümörlerinde, sağ hemikolektomi ve ileotransverostomi uygulanır. Bu bölge tümörlerinde, superior mezenterik arterin çekum ve transvers kolonu beslediği dalları ile birlikte bu bölgenin lenfatikleri ve terminal ileumun bir kısmı çıkarılır (59).

Transvers kolon tümörlerinde; kitle proksimal ya da orta transvers kolonda yerleşmiş ise genişletilmiş sağ kolektomi, distal transvers kolon veya splenik fleksurada bulunuyorsa genişletilmiş sol kolektomi ve kolokolik anastomoz yapılır.(59) Eğer lezyon irrezektabl ise ileokolik by pass girişimleri ile ileostomi yapılabilir.

Tümörün transvers kolonun distalinden inen kolona kadar olan bölgede yerleştiği durumlarda planlanan cerrahi tedavi, sol hemikolektomi ve inferior mezenterik arter ile birlikte çevre lenfatiklerinin çıkarılmasıdır. Sigmoid kolon tümörlerinde ise geniş sigmoid rezeksiyon+primer anastomoz yapılır.

Rektosigmoid lezyonlarda anterior rezeksiyon+primer anastomoz yapılır. Mezenterik lenf nodları ile birlikte hipogastrik lenf nodlarının da diseksiyonu gereklidir. Rektumun distal 10 cm'lik segmentinde yerleşen tümörlerde, eğer tümör rektum duvarını çepeçevre sarmamış, serozayı invaze etmemiş, tümör çapının <3 cm olmak üzere, lenf nodu metastazının olmayan ve kötü diferansiasyon göstermemiş ise lokal rezeksiyon(transanal eksizyon) yapılabilir.

KRK hastalarında hasta önceden kolon rezeksiyonu geçirmişse, geniş lenfatik diseksiyonun planlandığı hastalarda, distalde obstrüksiyon varlığında ya da senkron tümör olan olgularda subtotal ya da total kolektomi tercih edilmelidir.(59)

Laparoskopik kolektomi özellikle sol kolon tümörleri için güvenli bir yöntemdir. Laparoskopik cerrahi ile ilgili yetersiz nodal rezeksiyon, uzamış

süre, batin içi organları palpe edememe, ve tümör ekilimi riski gibi endişeler olmakla beraber ABD'de 872 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada açık kolektomi yapılan ve laparoskopik cerrahi yapılan hastalar karşılaştırılmış, 7 yıllık izlem sonrası 5 yıllık hastaliksız sağkalım ve genel sağkalım oranları açık cerrahi ve laparoskopi cerrahide benzer bulunmuştur. (60)

Radyoterapi

Kolon kanserinde tedavi modaliteleri içerisinde seçilmiş hastalarda uygulanabilmektedir. Ancak yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda standart tedavi şemaları içerisinde yer almamaktadır. Rektal kanserli hastalarda neoadjuvant kemoradyoterapi verilmesi; lokal rekürrensi azaltması, düşük toksisite oranları ve adjuvant kemoradyoterapiyle karşılaştırıldığında sfinkteri korumada daha etkin olması nedeni her hasta multidisipliner olarak değerlendirilmelidir.(61)

Kemoterapi

Evre I kolon kanserinde hastalığın lokalize kalma eğilimi nedeniyle yüksek kür oranı vardır ve bu hastalarda ek adjuvan tedaviye gerek yoktur.

Evre II kolon kanseri ile ilgili Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology) adjuvan kemoterapinin(KT'nin) rutin kullanımını desteklememektedir. Antalya Konsensus toplantısında genç yaş, yetersiz lenf nodu eksizyonu, T4 hastalık varlığı, bağırsak obstrüksiyonu veya perforasyonu nedeniyle operasyon öyküsü, az differansiye histolojiye sahip olma gibi yüksek riskli hastalarda adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olabileceği bildirilmiştir.(62)

Evre III kolon kanseri tespit edilen hastalarda standart olarak adjuvan KT uygulanmaktadır. Adjuvan kemoterapide 5-fluorouracil(5-FU)+leucovorin(LV) verilmektedir.

Evre IV kolon kanseri olan her olguya da evre III'te olduğu gibi adjuvan KT uygulaması önerilmektedir. Hastaların %15'inde sadece karaciğer metastazı vardır ve karaciğer metastazı olanların da %20'si küratiftir. Aynı seansta kolektomi ve karaciğer metastazektomi yapılabilen hastalarda, 5 yıllık survey %20-40 artabilir.

Rektumun 2/3'ü extraperitoneal bir organdır. Bu nedenle kolon kanserinden farklı olarak hastalar radyoterapiden de yarar görebilir. Dolayısıyla tedavi algoritmasında bazı değişiklikler vardır.

Evre 0 rektum kanser cerrahisinde 1 cm sağlam cerrahi sınır ile tümör eksize edilmelidir. Sağlam cerrahi sınır sağlanamazsa, transanal eksizyon önerilir. Cerrahi sınır negatif ise, ek adjuvan tedaviye gerek yoktur.

Evre I rektum kanserinde cerrahi olarak sağlam sınır sağlanabilen saplı poliplerde, anal girime 10 cm'lik uzaklıkta ve iyi diferansiye olgularda lokal eksizyon yeterlidir. Böyle olgularda lokal nüks riski bulunması nedeniyle mutlaka adjuvan kemoradyoterapi(KRT) önerilir. Lokal eksizyon için uygun olmayan olgularda ise; tümör anal kanaldan 2 cm daha fazla uzaklıkta ise low anterior rezeksiyon, 2 cm daha az uzaklıkta ise miles uygulanır.

Evre II rektum kanseri tedavisinde temelde iki farklı yaklaşım vardır. İlki neoadjuvan KRT ve radikal cerrahi uygulanması, diğeri ise cerrahi ve adjuvan KRT uygulanmasıdır. Neoadjuvan KRT'nin tümör boyutunun küçültülmesi ile sfinkter koruyucu işlemin yapılabilme olasılığının artması ve daha az ince barsak radyasyon hasarı görülme avantajları vardır ancak dezavantajları; gereğinden fazla radyasyon maruziyeti, yara iyileşmesinin bozulması ve pelvik fibrozis nedeni ile cerrahi tekniklerin güçleşmesidir. Adjuvan KRT'nin avantajı, doğru evreleme yapılabilmesi ve yara iyileşmesinin bozulmamasıdır.

Evre III rektum kanserinde evre II' deki yaklaşımlardan biri tercih edilebilirse de genel yaklaşım neoadjuvan KRT ve radikal cerrahi uygulamasıdır.

Evre IV rektum kanseri olan her olguya adjuvan KT önerilir. Kolon kanserindeki gibi izole karaciğer metastazı nadirdir ve sadece karaciğer metastazı olan hastaların %20'si küratiftir. Seçilmiş hastalarda aynı seansta rektum rezeksiyonu ve karaciğer metastazektomi yapılabilir. Geriye kalan hasta grubuna ise palyatif işlem yapılabilmektedir.

2.4.İNFLAMASYON BELİRTECİ OLARAK NLR/PLR

Hücrel immüitenin, lenfosit, nötrofil ve monositlerin tümörogenez ve karsinogenezdeki rolü gün geçtikçe daha da önemli hale gelmektedir. Genel olarak lenfopeni hücrel immüitenin güçsüzlüğünü yansıtırken, nötrofil sistemik inflamasyona yanıtı gösteren önemli bir parametredir. Bu iki değerin birbirine oranı sistemik inflamasyonun büyüklüğüne karşın hücrel immün yanıtın bu durum karşısındaki yeterliliğini göstermektedir şeklinde yorumlanabilmektedir.

Doku yıkımıyla birlikte nötrofiller aktive olarak myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz gibi bazı enzimleri salarlar ve bu sırada inflamatuvar yanıt olarak dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder. Bu nedenle NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir.(63)

Sepsis, akut koroner sendrom, dekompanze kalp yetmezliği gibi birçok durumda NLR artışını gösteren çalışmalar mevcuttur. Nötrofilinin, akut miyokard infarktüsü ile başvuran hastalarda akut dekompanze kalp

yetmezliği gelişmesi ile ilişkili olup buna ek olarak relatif lenfopeninin de kalp yetmezliğinde mortalite için bağımsız bir öngördürücü olduğu gösterilmiştir.(64)

Tümörde bulunan T lenfositleri, lezyona karşı belirgin bir immün yanıt olduğunun göstergesidir. Buna göre KRK'lerle yapılan bazı çalışmalarda düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterilmektedir. Benzer şekilde NLR'nin over kanserinde mortalite üzerinde prognostik bir faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(65,66)

Platelet lenfosit oranı(PLR) değeri de NLR gibi kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar bir belirteçtir. PLR yksekliliğinin akut koroner sendrom, akut böbrek yetmezliği, over kanser, kolorektal kanserler gibi durumlarda kötü prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(67,68,69)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Araştırmanın Tipi, Yeri ve Zamanı

Araştırmamız retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamıza Ağustos 2011-Mayıs 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde opere olmuş olan kolorektal kanserli 18 yaş üstü vakalar dahil edilmiştir.

3.2.Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evreni Ağustos 2011-Mayıs 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniği'nde opere olmuş olan kolorektal kanserli hastalardan oluşmaktadır. Toplam 434 kişi çalışmamıza dahil edilmiştir. Dışlama kriterlerine göre 51 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3.İncelenen Değişkenler ve Uygulanan Prosedür

Çalışmada toplanan veriler tez sahibi araştırma görevlisi ve ilgili danışman öğretim üyesinin klinik deneyimleri doğrultusunda ve ilgili literatür taranarak oluşturulan veri toplama formu kullanılarak toplanmıştır.

Veri toplama formuna kaydedilen parametreler şu şekildedir:

Demografik veriler:

- Yaş
- Cinsiyet
- Hastalığın lokalizasyonu(sağ kolon, transvers kolon, sol kolon, rektosigmoid, rektum, anus-anal kanal, senkron)

Laboratuvar parametreleri:

- Hemogram(nötrofil, platelet, lenfosit, platelet/lenfosit oranı, nötrofil lenfosit oranı)
- Biyokimya(albumin, globulin, albumin/globulin oranı)

Komorbidite:

- DM(Diyabetes mellitus)
- KOAH(Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı)
- Malnutrisyon
- Obezite
- HT(Hipertansiyon)
- KKY(Konjestif Kalp Yetmezliği)

Tedavi:

- NeoKRT(Neoadjuvan kemoradyoterapi)
- AdKRT(Adjuvan Kemoradyoterapi)

Hastalığın seyri:

- Morbidity
- Mortality(İlk 1 ay içinde olan erken mortalite)
- Nüks(Tümörü rezeke olabilen hastalarda ameliyat sahasında yeni tümör oluşumu)
- Yaşam

3.3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- Kolorektal kanser tanılı hastalar
- Cerrahisinde tümörü rezeke olabilenler
- 18 yaş üstü hastalar
- Yeterli verisine ulaşılabilen hastalar

Çalışmamıza dahil edilmiştir.

3.3.2.Çalışmadan dışlama kriterleri

- Kolorektal kanser komplikasyonu ile acil olarak başvuran bağırsak obstrüksiyonu, perforasyonu ya da abse tespit edilen acil vakalar nlr/plr oranının manipulasyonunu engellemek için çalışmaya dahil edilmemiştir.
- Önceden bilinen veya tedavi sürecinde tanı alan hematolojik hastalığı olan hastalar
Çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.3.İstatistiksel Analiz

Çalışmada sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nominal değişkenler için kişi sayısı (n) ve (%) olarak gösterilmiştir.

Kaplan-Meier yaşam analizi ile yaşam olasılıkları hesaplanmış ve log-rank testi ile kadın ve erkeklerin yaşam eğrileri arasında farklılık olup olmadığı incelenmiştir.

Kişilerin ölüm riskine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla öncelikle tek değişkenli Cox regresyon modeli kullanılmıştır. Bu faktörler; yaş,

cinsiyet, tanı grubu, albümin/globulin oranı, plr oranı, nlr oranı, AdKRT almış olmak, nüks, DM, KOAH, malnütrisyon, obezite, HT ve KKY değişkenleridir.

Risk faktörlerini tahmin etmek için çoklu Cox regresyon modeli kullanılmıştır. Tek değişkenli modelde p değeri $\leq 0,20$ olan değişkenler, çoklu model için aday değişken olarak belirlenmiştir. Çoklu Cox modelinde ileriye dönük (forward) seçim yöntemi uygulanmıştır. Çoklu model sonucunda hazard ratio değerleri yorumlanmıştır.

Kişilerde morbidite riskine etki eden faktörlerin belirlenmesi amacıyla ilk olarak tek değişkenli lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Bu faktörler ölüm riski için analiz edilen değişkenlerle aynıdır. Risk faktörlerini tahmin etmek için çoklu lojistik regresyon modeli kullanılmıştır. Tek değişkenli modelde p değeri $\leq 0,20$ olan değişkenler, çoklu model için aday değişken olarak belirlenmiştir. Çoklu lojistik regresyon modelinde adımsal (stepwise) seçim yöntemi uygulanmıştır. Çoklu model sonucunda Odds Oranı (Odds Ratio-OR) değerleri yorumlanmıştır.

Mortality(erken mortalite) değişkenine etki eden risk faktörlerini belirlemek amaçlansa da veri setinde sadece 15 kişide mortality olması nedeniyle analiz yapılmamıştır. Nükse etki eden risk faktörlerini belirlemek amacıyla yapılan tek değişkenli lojistik regresyon modelinde anlamlı hiçbir değişken bulunamamış ve çoklu lojistik regresyon modeli kurulmamıştır. Nüksü olan ve nüksü olmayanlar için karşılaştırmalar yapılmıştır. Grup karşılaştırmaları yapılırken; sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk Testi ile incelenmiş ve normal dağılıma uygun sayısal değişkenler Bağımsız Gruplarda t-Testi, normal dağılıma uygun olmayan sayısal değişkenler Mann-Whitney U Testi ile değerlendirilmiştir. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmada 434 kişi bulunmaktadır. Hastaların %38,9'u (n=169) kadın, %61,1'i (n=265) erkektir. Hastaların yaş ortalaması (\pm std.sapma) 62,89 (\pm 11,98)'dir. Çalışmada yer alan hastaların %36,2'si rektosigmoid tanısı almıştır. Bazı tanı gruplarında az kişi olması sebebiyle tanılar, iki grup altında toplanmıştır. Rektosigmoid, rektum, anus-anal kanal grup 1'de; sağ kolon, transvers kolon, sol kolon ve senkron ise diğer grup altında birleştirilmiştir. Hastaları takip süresi ortalama(\pm std.sapma) 40,04(\pm 34,85), ortancası (min-maks) 30,00 (0,00-142,00)'dir. Hastalara ilişkin demografik bilgiler Tablo.6'da, laboratuvar ve hastalıkla ilişkili veriler ise Tablo.7'de verilmiştir.

Tablo 6. Hastaların Demografik Bilgileri

Hasta Grubu (n=434)	
Yaş ortalama \pm std.sapma ortanca (min-maks)	62,89 \pm 11,98 64,00 (24,00-92,00)
Cinsiyet	
Kadın	169 (%38,9)
Erkek	265 (%61,1)
Tanı	
Sağ kolon	109 (%25,1)
Transvers kolon	11 (%2,5)
Sol kolon	55 (%12,7)
Rektosigmoid	157 (%36,2)
Rektum	61 (%14,1)
Anus-anal kanal	32 (%7,4)
Senkron	9 (%2,1)
Tanı Grubu	
Diğer grup	184 (%42,4)
Grup 1	250 (%57,6)

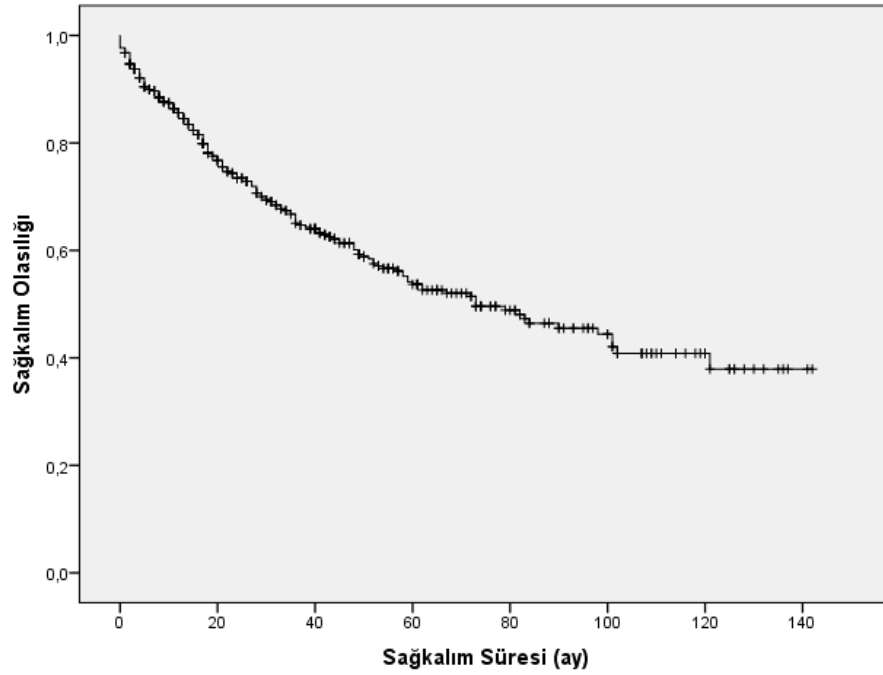
Tablo 7. Hastaların Laboratuvar ve Hastalıkla İlişkili Verileri

Hasta Grubu (n=434)	
Albumin	3,78±0,54 3,90 (2,10-5,00)
Globulin	2,99±0,49 2,90 (1,80-5,00)
Albumin/Globulin	1,29±0,27 1,30 (0,53-2,56)
Nötrofil	5,14±3,11 4,50 (0,30-28,87)
Platelet	280,05±96,62 264,00 (90,00-856,00)
Lenfosit	1,95±1,61 1,60 (0,29-14,33)
Platelet/Lenfosit	200,54±141,77 169,00 (15,38-1272,50)
Nötrofil/Lenfosit	4,05±5,40 2,93 (0,07-72,18)
Morbidity	Yok 356 (%82,0) Var 78 (%18,0)
Mortality	Yok 419 (%96,5) Var 15 (%3,5)
NeoKRT	Yok 358 (%82,5) Var 76 (%17,5)
AdKRT	Yok 96 (%22,1) Var 338 (%77,9)
Nüks	Yok 387 (%89,2) Var 47 (%10,8)
Yaşam	Ex 173 (%39,9) Yaşiyor 261 (%60,1)
DM	Yok 356 (%82,0) Var 78 (%18,0)
KOAH	Yok 393 (%90,6) Var 41 (%9,4)
Malnutrisyon	Yok 382 (%88,0) Var 52 (%12,0)

Obezite	Yok	391 (%90,1)
	Var	43 (%9,9)
HT	Yok	301 (%69,4)
	Var	133 (%30,6)
KKY	Yok	402 (%92,6)
	Var	32 (%7,4)

Kaplan-Meier ve Log-Rank Testi Sonuçları

Çalışmada yer alan hastaların yaşam olasılıkları 1. yıl için 0,856, 2.yıl için 0,735, 3. Yıl için 0,650, 4. Yıl için 0,601, 5. Yıl için ise 0,537'dir. Hastaların 10. Yıl için yaşam olasılıkları ise 0,408 olarak elde edilmiştir. (Şekil.6)



Şekil 6. Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Eğrisi

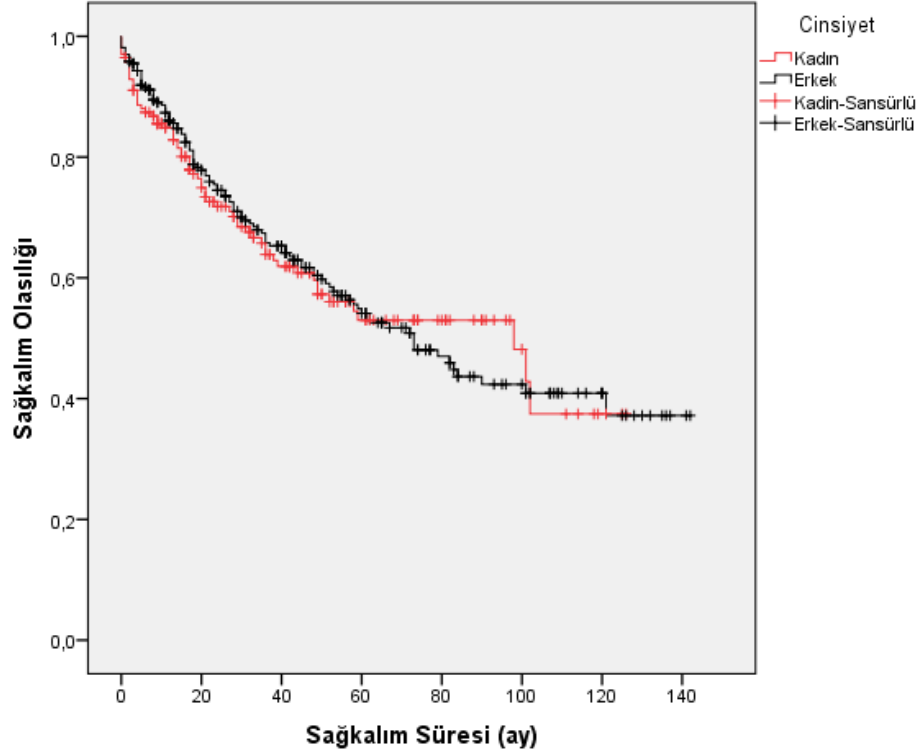
Kaplan – Meier yöntemi ile elde edilen tanımlayıcı istatistikler Tablo 8’de verilmiştir.

Tablo 8. Kaplan-Meier Yaşam Tablosu

Ortalama				Ortanca			
Tahmin	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Tahmin	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
		Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
79,467	3,372	72,858	86,076	73,000	11,427	50,602	95,398

Analiz sonucunda ortalama (standart hata) yaşam süresi 79,47 (3,37)’dir. Ancak bu çalışmada olduğu gibi birikimli yaşam olasılığının 0’a düşmediği durumlarda ortalama sonucu güvenilir değildir. Yaşam olasılığının 0,5’e eşit olduğu zaman noktası ortanca yaşam süresine ilişkin değeri verir. Bu çalışmada ortanca (standart hata) yaşam süresi 73,00 (11,43) aydır.

Kadın ve erkekler arasında yaşam eğrileri bakımından anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,894$). Kadınların yaşam olasılıkları 1. yıl için 0,849, 2.yıl için 0,718, 3. Yıl için 0,639, 4. Yıl için 0,596, 5. Yıl için 0,530, 10. Yıl için ise 0,375’tir. Erkeklerin yaşam olasılıkları 1. yıl için 0,861, 2.yıl için 0,745, 3. Yıl için 0,658, 4. Yıl için 0,604, 5. Yıl için 0,541, 10. Yıl için ise 0,409’dur.(Şekil.7)



Şekil 7. Cinsiyete Göre Kaplan-Meier Sağkalım Analizi Eğrileri

Kadın ve erkekler için Kaplan – Meier yöntemi ile elde edilen tanımlayıcı istatistikler Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Kadın ve Erkekler için Kaplan-Meier Yaşam Tablosu

Tedavi	Ortalama				Ortanca			
	Tahmin	Standart Hata	%95 Güven Aralığı		Tahmin	Standart Hata	%95 Güven Aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Kadın	73,532	4,809	64,106	82,597	98,000	23,533	51,876	144,124
Erkek	79,143	4,172	70,965	87,321	73,000	9,023	55,315	90,685
Toplam	79,467	3,372	72,858	86,076	73,000	11,427	50,602	95,398

Kadınlarda ortanca (standart hata) yaşam süresi 98,00 (23,53) ay iken, erkeklerde 73,00 (9,02) aydır.

Ölüme etki eden risk faktörlerinin belirlenmesinde tek değişkenli ve çoklu Cox regresyon analizi yapılmıştır. Sonuçlar Tablo.10'da verilmiştir. Çalışmada toplam ex olan kişi sayısı 173'tür. Çoklu Cox Regresyon Analizi sonuçlarına göre ölüme etki eden risk faktörleri; yaş, albümin/globulin oranı, Plr, AdKRT almış olmak, kişide nüks olması, kişide KOAH olması, kişide malnütrisyon olmasıdır. Yaştaki bir birimlik artış, riski %2 arttırır. Albumin/Globulin oranındaki 0,1 birimlik değişim, riski %16 azaltır. Plr'deki 10 birimlik değişim, riski %1 arttırır. Kişinin AdKRT alması, riski %45 azaltır. Nüks olması riski 2,27 kat arttırır. Riski, kişide KOAH olması 1,68 kat, malnütrisyon olması 1,49 kat arttırır.

Morbidity'e etki eden risk faktörlerini değerlendirmek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinin sonuçları Tablo.11'de gösterilmiştir. Çalışmada "morbidity"si olan 78 kişi vardır. Morbidity'e etki eden risk faktörleri incelendiğinde; çoklu lojistik regresyon modelinde "yaş" değişkenini analize dahil ettiğimizde farklı model seçim yöntemleri ile yapılan çalışmaların tamamında sadece yaş değişkeni modelde anlamlı bulunmuştur. Yaşın morbidity'e üzerine etkisi önemlidir. Yaş değişkeni için (tanı grubu, albümin/globulin oranı, nlr, koah, malnütrisyon ve ht'ye göre düzeltilmiş) çoklu lojistik regresyon modelinde bulunan odds oranı 1,043 (%95 G.A.: 1,015-1,071, p=0,002)'dir. Bu durumda yaştaki bir birimlik artışın, morbidity riskini %4 arttırdığı söylenebilir. Ancak farklı değişkenlerin bulunduğu bir başka model kurma amacıyla "yaş" değişkeni modele dahil edilmeden farklı bir çoklu lojistik regresyon modeli daha kurulmuştur ve çoklu lojistik regresyon modeli sonucunda tanı 1 grubunda olmak, nlr oranı, kişide malnütrisyon olması ve kişinin HT olması risk faktörü olarak elde edilmiştir. Tablo.6'da bu ikinci modele ait sonuçlar sunulmuştur. Kişinin tanı 1 grubunda olması diğer tanı grubunda olmasına göre morbidity riskini %46 azaltır.

Nlr'deki 1 birimlik değişim, riski %5 arttırır. Morbidity riskini, kişide malnütrisyon olması 2,2 kat, HT olması 1,96 kat arttırır.

Morbidity'e etki eden risk faktörlerini incelediğimizde; çoklu lojistik regresyon modeli sonucunda tanı 1 grubunda olmak, nlr oranı, kişide malnütrisyon olması ve kişinin HT olması risk faktörü olarak elde edilmiştir. Kişinin tanı 1 grubunda olması diğer tanı grubunda olmasına göre morbidity riskini %46 azaltır. Nlr'deki 1 birimlik değişim, riski %5 arttırır. Morbidity riskini, kişide malnütrisyon olması 2,2 kat, HT olması 1,96 kat arttırır.

Nüks olan ve olmayanlarda yaş, tanı grup, albümin/globulin oranı, plr, nlr, DM varlığı, KOAH varlığı, malnutirsyon, obezite, HT ve kky bakımından yapılan karşılaştırmalar Tablo.12'de verilmiştir. Çalışmada nüks olan 47 kişi vardır. Nüks olan ve olmayanlarda yaş bakımından farklılık yoktur ($p=0,399$). Albumin/globulin oranı nüks olmayanlarda daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,219$). Nüks olan ve olmayanlarda plr ve nlr bakımından fark yoktur (p -değerleri sırasıyla 0,568 ve 0,442). DM olmayanların %11,0'inde, DM olanların %10,3'ünde nüks vardır. DM bakımından nüks olan ve nüks olmayanlar arasında fark yoktur ($p=0,857$). KOAH olanların %9,8'inde nüks vardır. Nüks olan ve nüks olmayanlar arasında KOAH bakımından fark yoktur ($p=1,000$). Malnütrisyon, obezite, HT ve KKY bakımından gruplar arasında fark yoktur (p -değerleri sırasıyla 0,764, 1,000, 0,421, 0,558).

Tablo 10. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Cox Regresyon Analizi Sonuçları

Risk Faktörleri no:261 nı:173	Tek Değişkenli Cox Regresyon Analizi			Çoklu Cox Regresyon Analizi		
	HR	%95 G.A.	p-değeri	HR	%95 G.A.	p-değeri
Yaş	1,025	1,011-1,040	<0,001	1,018	1,005-1,032	0,009
Cinsiyet (ref:kadın)	0,979	0,719-1,334	0,895			
Tanı grup (ref:diğer grup)	0,820	0,607-1,108	0,196	-	-	-
ALbumin/ Globulin (0,1 birimlik değişim)	0,826	0,778-0,878	<0,001	0,840	0,788-0,896	<0,001
Plr (10 birimlik değişim)	1,014	1,005-1,023	0,003	1,013	1,003-1,023	0,013
Nlr	1,028	1,010-1,047	0,002	-	-	-
AdKRT	0,614	0,439-0,857	0,004	0,553	0,392-0,780	0,001
Nüks	2,131	1,456-3,119	<0,001	2,266	1,522-3,374	<0,001
DM	1,295	0,885-1,895	0,184	-	-	-
KOAH	1,670	1,092-2,555	0,018	1,677	1,082-2,600	0,021
Malnutrisyon	2,082	1,430-3,031	<0,001	1,491	1,016-2,187	0,041
Obezite	1,292	0,826-2,021	0,262			
HT	1,270	0,926-1,743	0,138	-	-	-
KKY	1,440	0,873-2,377	0,154	-	-	-

Tablo 11. Tek Değişkenli ve Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (Morbidity)

Morbidity için Risk Faktörleri no:356 n1:78	Tek Değişkenli Lojistik Regresyon Analizi			Çoklu Lojistik Regresyon Analizi		
	OR	%95 G.A.	p-değeri	OR	%95 G.A.	p-değeri
Yaş	1,058	1,032-1,085	<0,001	-	-	-
Cinsiyet (ref:kadın)	0,899	0,546-1,481	0,677			
Tanı grup (ref:diğer grup)	0,569	0,347-0,931	0,025	0,543	0,326-0,905	0,019
Alb						
Globulin						
ALbumin/Globulin (0,1 birimlik değişim)	0,898	0,817-0,987	0,025	-	-	-
Plr (10 birimlik değişim)	1,008	0,993-1,025	0,295			
Nlr	1,037	0,997-1,078	0,068	1,045	1,005-1,086	0,026
DM	0,998	0,527-1,890	0,995			
KOAH	2,050	0,995-4,224	0,052	-	-	-
Malnutrisyon	2,053	1,063-3,964	0,032	2,201	1,117-4,339	0,023
Obezite	1,048	0,466-2,357	0,909			
HT	2,006	1,212-3,321	0,007	1,960	1,170-3,284	0,011

Tablo 12. Nüks için Yapılan Karşılaştırmalar

Değişkenler	Nüks		p-değeri	
	Yok (n=387)	Var (n=47)		
Yaş	63,09±11,89 64,00 (24,00-92,00)	61,23±12,70 65,00 (28,00-87,00)	0,399	
Tanı Grup Diğer Grup Grup 1	167 (%90,8) 220 (%88,0)	17 (%9,2) 30 (%12,0)	0,360	
ALbumin/Globulin	1,30 ± 0,27 1,30 (0,53-2,56)	1,25±0,24 1,26 (0,81-1,64)	0,219	
Plr	198,86±140,94 168,39 (15,38- 1272,50)	214,37±149,22 176,52 (16,85- 703,28)	0,568	
Nlr	4,04±5,57 2,88 (0,07-72,18)	4,12±3,81 2,99 (0,11-22,83)	0,442	
DM	Yok Var	317 (%89,0) 70 (%89,7)	39 (%11,0) 8 (%10,3)	0,857
KOAH	Yok Var	350 (%89,1) 37 (%90,2)	43 (%10,9) 4 (%9,8)	1,000
Malnutrisyon	Yok Var	340 (%89,0) 47 (%90,4)	42 (%11,0) 5 (%9,6)	0,764
Obezite	Yok Var	348 (%89,0) 39 (%90,7)	43 (%11,0) 4 (%9,3)	1,000
HT	Yok Var	266 (%88,4) 121 (%91,0)	35 (%11,6) 12 (%9,0)	0,421
KKY	Yok Var	357 (%88,8) 30 (%93,8)	45 (%11,2) 2 (%6,2)	0,558

5.TARTIŞMA

Dünya nüfusu giderek yaşlanmaktadır. Dünya sağlık örgütü(DSÖ) 60 yaş üzerini 'yaşlı', 80 yaş üzerini de 'çok yaşlı' olarak tanımlamaktadır. Buna göre özellikle çok yaşlı olarak kabul edilen 80 yaş üzeri grup nüfus pastasındaki payını en hızlı arttıran grup olurken 60 yaş üzerindeki de hızlı artışta ikinci sırayı almakta ve bu da dünya nüfusunun hızla yaşlandığının en somut kanıtı olarak karşımıza çıkmaktadır.(70) KRK'lerin %90'dan fazlası da 50 yaş sonrası tanı almaktadır. Geniş vaka serileriyle yapılan çalışmalarda 7. dekatta pik yaptığı saptanmıştır.(71) Yapılan çalışmalarda KRK sıklığının özellikle 80 yaş üzerindeki nüfusta belirgin şekilde arttığı ve her 100.000 nüfusta 350 sıklığına dek ulaştığı görülmektedir. KRK'ler yaşlı nüfusta en sık rastlanılan kanser türleri arasında ilk sıralarda gelmektedir.(72) Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların yaş bakımından ortanca değeri 64 saptanmıştır. Hastaların yaşam olasılıkları incelendiğinde ise 1. yıl için 0,856, 2.yıl için 0,735, 3. yıl için 0,650, 4. yıl için 0,601, 5. Yıl için ise 0,537'dir. Hastaların 10. Yıl için yaşam olasılıkları ise 0,408 olarak elde edilmiştir.

Literatüre bakıldığında cinsiyetin sağkalım ile ilişkisini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Çoğu çalışmada cinsiyetin önemli bir prognostik faktör olmadığı belirtilmektedir. KRK'lerin erkeklerde biraz daha sık görüldüğü bilinmektedir. Muhammed Radzi ve ark.'ının, 1214 hasta ile yaptıkları çalışmada; vakaların %56.6 sı erkek olup sağkalım ile cinsiyet arasında prognostik açıdan anlamlı sonuç bulunmamıştır.(73) Moghimidehkordi ve ark. yaptığı başka bir çalışmada cinsiyetin anlamlı bir prognostik faktör olmadığı belirtilmiştir.(74) Birkaç çalışmada ise cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmektedir. Örneğin; Han-Shiang ve ark. 2082 hasta ile yaptıkları bir çalışmada erkek cinsiyetin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmişlerdir. (75) Ancak çalışmaların çoğunda erkek ve kadın cinsiyet arasında prognoz

açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda da %61,1 ile erkek cinsiyete daha sık rastlanılmıştır. Literatür ile benzer olarak, cinsiyetin sağkalımda önemli bir prognostik faktör olmadığı tespit edilmiştir. Kadınların yaşam olasılıkları 1. yıl için 0,849, 2.yıl için 0,718, 3. Yıl için 0,639, 4. Yıl için 0,596, 5. Yıl için 0,530, 10. Yıl için ise 0,375'tir. Erkeklerin yaşam olasılıkları 1. yıl için 0,861, 2.yıl için 0,745, 3. Yıl için 0,658, 4. Yıl için 0,604, 5. Yıl için 0,541, 10. Yıl için ise 0,409 olarak bulunmuştur.

Ong ve ark New York'ta yaptığı bir çalışmada çalışmaya dahil edilen hastaların tespit edilen kitleleri %55 sağ kolon, %19 sol kolon ve %26 rektumda bulunmuştur.(76) Nyam ve ark Singapur'da yaptığı çalışmada ise bu oran sağ kolon kanseri için %20 sol kolon kanseri için %46 ve rektum kanseri için %34 olarak gösterilmiştir.(77) Yine bilinmektedir ki bu oranlar farklı toplumlarda farklılık göstermektedir. Çalışmamızda hastaların %25,1'inde sağ kolonda %12,7'sinde sol kolonda daha sık olarak ise rektosigmoid bölgede %36,2 oranında, %26'sı diğer kolon bölümlerinde kanser varlığı tespit edilmiştir.

Literatürde, kolorektal kanserli hastalarda komorbid hastalıkların bulunmasının, bazı çalışmalarda kötü prognostik belirteç olduğu bulunmuştur. Lemmens ve arkadaşlarının çalışmasında komorbid hastalıkların, tedavi rejimleri ve sağkalımı anlamlı şekilde etkilediği bildirilmiştir.(78) Çalışmamızda morbiditeyi etkileyen faktörler olarak hastalarda HT, malnutrisyon gibi faktörler risk artışına neden olmaktadır. Aynı zamanda nüks açısından hastalar incelendiğinde nüks olan ve olmayan grupta DM, HT, KOAH, KKY, obezite veya malnutrisyon açısından anlamlı oransal farklılık bulunmamıştır.

Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen NLR ve PLR değerleri birçok hastalıkta çalışılmıştır. Mide, over ve küçük hücreli dışı akciğer

kanserinde preoperatif bakılan NLR yüksekliği kötü prognostik faktör lehine olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(79,80).

Yeni tanı alan KRK'li hastalardaki NLR ve PLR değerleri kolondaki inflamasyonun, artan sitokin düzeyinin bir yansıması olabilir. Daha önce Kilincalp ve ark. yaptığı bir çalışmada KRK'li hastalarda NLR, PLR değerleri pre-op dönemde kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek izlenmiş, cerrahi sonrası NLR ve PLR anlamlı düşüş saptanmıştır.(81)

Galizia ve ark. da KRK ile ilgili yaptıkları bir çalışmada düşük NLR'nin daha yüksek orana sahip hastalarla karşılaştırıldığında daha iyi hastaliksız sağkalım ile ilişkili olduğunu, buna karşılık yüksek NLR'nin bağımsız prognostik faktör ve kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirmiştir.(82)

Çalışmamızda PLR ve NLR değerlerinin mortalite ve morbidite üzerindeki etkisine baktığımızda NLR'deki 1 birimlik artışın morbidite riskini %5 arttırdığı, PLR'deki 10 birimlik artışın mortalite riskini %1 arttırdığı gösterilmiştir. Hastalığın nüksü değerlendirildiğinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır.

İnflamasyon kanser gelişimini kolaylaştırmanın yanı sıra birçok kanser tipinde kötü prognozla da ilişkilidir. Albümin ve globülin inflamasyonu yansıtan belirteçlerden ikisidir. Albüminin özellikle inflamasyon dışı birçok nedenden etkilenebileceği için albümin globülin oranının inflamasyonu yansıtmada başarılı olacağı gösterilmiştir. (83)

Çalışmamızda Albumin/globulin oranı bakımından hastalar değerlendirildiğinde bu oranın artmasının mortaliteyi azaltan önemli bir gösterge olduğu görülmüştür. Albumin/Globulin oranında 0,1 birimlik artışın, mortalite riskini %16 azalttığı bulunmuştur. Albumin/globulin oranı nüks bakımından incelendiğinde nüks olmayanlarda daha yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Literatüre bakıldığında yapılan çalışmaların çoğunda AdKRT'nin mortalite, nüks ve uzak organ metastazını belirgin azalttığı gösterilmiştir. (84,85,86,87) Çalışmamızda 338 hastaya AdKRT, 76 hastaya NeoKRT uygulanmıştır. Literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da AdKRT uygulaması mortaliteyi azaltan faktörler arasında bulunmuştur. Kişinin AdKRT almasının mortalite riskini %45 azalttığı görülmüştür.

Yapılan araştırmalara göre tüm kolorektal kanserli hastalarda nüks oranı %20-55 arasında seyretmektedir.(88,89) Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak bu oran %10,7 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların %3,5'inde erken mortalite geliştiği görülmüştür. Bu oran farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda %5,2-%10 arasında seyretmektedir. (90,91,92)

6.SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kolon kanseri gastrointestinal sistemin en sık kanseri olmakla birlikte rektum kanseri ile birlikte ele alındığında tüm dünyada görülen en sık 3. kanserdir. KRK'lerde yaş önemli bir risk faktörüdür. İnsidans 40-50 yaş sonrası anlamlı olarak artar ve her 10 yılda giderek artmaya devam eder. Bu da göstermektedir ki dünya nüfusunun giderek yaşlanması ile birlikte KRK'lerin önemi daha da artmaktadır.

Periferik kandaki nötrofili, lenfopeni, platelet artışı gibi değişiklikler, sistemik inflamatuvar yanıt olarak değerlendirilmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar sistemik inflamatuvar yanıtın kanserogeneze ve hastalık prognozunda önemli rol oynayabileceğini kanıtlar niteliktedir. Ayrıca inflamasyon tedaviye yanıtı da etkiler ve özellikle neoplastik sürecin erken evrelerinde daha belirgindir.

PLR ve NLR değerleri kronik enflamasyonu gösteren ucuz ve ek maliyet gerektirmeyen inflamatuvar belirteçlerdir. Bu çalışmada hastanemizde opere edilen KRK'li hastaların NLR ve PLR düzeylerinin artmış sitokin düzeylerinin yansımaları olabileceği gösterilmiş ve bu inflamasyonu önlemek, buna uygun ve az maliyetli bir şekilde ortaya koymak için bir prognostik belirteç oldukları ortaya konmuştur.

Çalışmamızın kısıtlılıkları retrospektif olması, tek merkezli bir çalışma olması, NLR ve PLR değerlerinin KRK'e rağmen nonspesifik bir inflamasyonun yansıması da olabileceğidir. Ayrıca bu alandaki ilgili araştırmalar göstermektedir ki, doku düzeyinde lenfosit seviyelerini inceleyen prospektif çalışmalar bu konuya daha fazla ışık tutacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Bray F, Pisoni P, et al. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Globa: Cancer statistics. CA Cancer J Clin 1999; 49:33.
3. Juha P. Väyrynen et al. Preoperative anemia in colorectal cancer: relationships with tumor characteristics, systemic inflammation, and survival. (2018) 8:1126 | DOI:10.1038/s41598-018-19572
4. Compton CC. Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features.Mod Pathol 2003;16(4):376-88.
5. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/haberler/mart-ay%C4%B1-kolorektal-kanser-fark%C4%B1ndal%C4%B1k-ay%C4%B1.html> erişim:8 kasım 2023
6. İlgi S, Konan A, Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Sayek İ.(Eds) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:1176-1179
7. Buğra D. Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9(1):1-9.
8. Snell RS. The Abdominal Cavity. İç: Snell RS. editor. Clinical Anatomy 4th. New-york: Lippincot- Wiliams & Wilkins. 2004: p. 213-329.

9. İlgi S, Konan A. Gastrointestinal Sistem Anatomisi. İç: Sayek İ editör. Temel Cerrahi. 3. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi;2004. s. 1020-1024

10. Skandalakis JE, Skandalakis PN, Skandalakis LJ. Kolon ve Anorektum. İç: Skandalakis JE editör. Cerrahi Anatomi ve Teknik. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi;2000. s. 457-462.

11. Snell RS. The Pelvic Cavity. İç: Snell RS. editor. Clinical Anatomy 4th. Newyork: Lippincot- Williams & Wilkins. 2004: p. 361-415.

12. Romolo J.L. Embryology and anatomy of the colon. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract, 1996; 4:3-16

13. Menteş B, Irkörüçü O. Kolon Fizyolojisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.31-8.

14. Pedro LP, Efrain BC, Isabel A, et al: Prognostic significance of circumferential margin involvement in Rectal Adenocarcinoma Treated With preoperative Chemoradiotherapy and Low Anterior Resection. Journal of Surgical Oncology 2005;90:20-25

15. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.21-30.

16. Kodner J, Robert DF, James WF. Colon, rectum, anus. İn: Schwartz S, Shires T, Spencer F, Husser CW (Eds.). Principles of Surgery. New York: Mc Graw Hill Co; 1999.p.1265-382.

17. Data source:Globocan 2020 Graph production:Global cancer observatory International Agency for Research on Cancer 2023
18. Gönen Ö. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi, Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004;9:57-65
19. Eddy DM., Screening for Colorectal Cancer. American College of Physicians. 1990;113:373-84
20. Boyle P, Lonhman JS. ABC of colorectal cancer. Epidemiology. BMJ 2000; 321: 805-8.
21. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10: 725-31.
22. Feldman: Sleisenger and Fordtrans's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed 2010; (123): 2191–2196.
- 23 Beck, David E., Epidemiyology, Etyology and Molecular Basis of Colorectal Cancer ASCRS manual of colon and rectal surgery 2009; 463–484.
24. John D. Potter and Noralane M. Lindor, Genetics of Colorectal Cancer, 2009; (1):5–25.
25. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatelliteinstability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003;349:247-257.

26. Kumar, Abbas, Fausto, et al. Robbins Basic Pathology, 8th edition, 2007; 15:619-624
27. Kinzler KW, Nilbert MC, Su L, et al. Identification of FAP locus gene from chromosome 5q21. Science 1991;253:661-665.
28. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004: 776-855
29. Soravia C, Berk T, Madlensky L, et al. Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polypsis coli. Am J Hum Genet 1998;62:1290-301.35
30. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, ve ark. The molecular basis of Turcot's syndrome N Engl J Med 1995;332:839-47.
31. Canda Aras E, Terzi C, Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları, Sayek İ.(Edt) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:13971406
32. Foulkes WD. A tle of four syndromes: familial adenomatouspolyposis, Gardner syndrome, attenuated APC and Turcot syndrome. QJM 1955;88:853-63.
33. Carlson GJ, Nivatongs S. Snovor DC. Colorectal polyps in Cowden's disease(multiple hamartoma syndrome). Am J Pathol 1984;8:703-70.

34. Christine A. Iacobuzio-D., Elizabeth M. Epithelial neoplasms of the colorectum. In: Gastrointestinal and Liver Pathology. Churchill Livingstone Elsevier, 2005: 367-394.

35. Fenoglio- Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN, et al. Carcinomas and other epithelial and neuroendocrine tumors of the large intestine. In: Gastrointestinal pathology an atlas and text. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 909- 1068.

36. Ahnen DJ, Macrae FA. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Protective Factors. 2011:1-32.

37. Dubois RN. İnce ve Kalın Barsak Tümörleri. Goldman L, Ausiello D(Editörler), Ünal S, Kalyoncu U (Çeviri Editörleri). Cecil Medicine . Ankara: Güneş Kitabevi 2011.s.1469-1479.

38. Ekholm A, Helmick C, Tach M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population- based study. N Engl J Med 1990; 323: 1228.

39. Kathleen Wildasin, Role for diabetes in colorectal cancer b-Yuk Kei Yee, Victoria PY Tan, Pierre risk, Newsdesk Lancet Oncology, 2004; 5: 464.

40. Beck, David E., Epidemiology, Etiology and Molecular Basis of Colorectal Cancer ASCRS manual of colon and rectal surgery 2009; 463-484.

41. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 100(1); 57-70, 2000

42. Terzi C, Füzün M. (2004) Kolorektal polipler ve polipozis sendromları. In: Sayek İ(ed) Temel Cerrahi. Güneş Kitabevi, Ankara, s 1234-42
43. Akpınar H. Kolorektal Kanser. Tözün N, Şimşek H, Özkan H (yazarlar). Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Ankara, MN Medikal & Nobel, 2007,s:971- 975.
44. Leslie A, Carey FA, Pratt NR, et al. The Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence. British Journal of Surgery, 2002;89:845-860.
45. Rosai J. Gastrointestinal tract. In: Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, Volume 1. 9th ed. Mosby, 2004: 776-855
46. Compton C C. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, and Molecular Features. Modern Pathology. 2003;16(4):376–388
47. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. JAMA 2003; 289:1288-96.
48. Aydın A. Meme, Gastrointestinal Sistem, Akciğer Kanserlerinde Tanı-Tedavi ve Takip, Antalya Konsensusu 2003. Aydın A, Topuz E (eds). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2004:47-9.
49. Rocklin MS, Senagore AJ, Talbott TM. Role of carcinoembryonic antigen and liver function tests in the detection of recurrent colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum 1991; 34:794-6.

50. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA* 1976; 235:1975-6.
51. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:5313-4.
52. Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin* 2004;54:295–308
53. Rosai J (ed). *Gastrointestinal Tract* in Houston M (ed). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. China:Elsevier Inc,2004:776-825
54. Cserni G. Nodal staging of colorectal carcinomas and sentinel nodes. *Journal of Clinical Pathology* 2003;56:327-335
55. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, et al., eds. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York:Springer, 2010
56. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Annals of Oncology* 2009; 20: 985–92.
57. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. *Semin Oncol* 2003; 30:349-50.

58. Abulafi AM, Willimas NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. Br J Surg 1994; 81:7-9.

59. . Kuzu MA, Demirkıran A. Kolon Kanserinin K ratif Cerrahi Tedavisi. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum ve Anal B lge Hastalıkları. istanbul Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.s.427-50

60. Fleshman, J., Sargent J., for The Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group 'Laparoscopic Colectomy for Cancer Is Not Inferior to Open Surgery Based on 5-Year Data From the COST Study Group Trial' 246(4):p 655-664, October 2007.

61. Martenson JA, Willett CG, Sargent DJ et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. J Clin Oncol 2004; 22: 3277-83.

62. Terzi C,Rektum Kanseri, Sayek İ.(Edt) Temel Cerrahi.4 baskı. Ankara.Güneş Tıp Kitabevi.2012.s:1418-1452

63. Reichlin T, Socrates T, Egli P, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. Clin Chem 2010;56:944-51.

64. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2008;102:653-7.

65. Tsujimura A, Kawamura N, Ichimura T, et al. Telomerase activity in needle biopsied uterine myoma-like tumors: differential diagnosis between uterine sarcomas and leiomyomas. *Int J Oncol* 2002;20:361-5.
66. Blake-Mortimer JS, Sephton SE, Carlson RW, et al. Cytotoxic T lymphocyte count and survival time in women with metastatic breast cancer. *Breast J* 2004;10:195-9.
67. Azab B, Shah N, Akerman M, et al. Value of platelet/lymphocyte ratio as a predictor of allcause mortality after non-ST-elevation myocardial infarction. *J Thromb Thrombolysis* 2012;34:326-34.
68. Turkmen K. Platelet-to-Lymphocyte Ratio: One of the novel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2013;17:670.
69. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73.
70. Aging and life course. Erişim Tarihi: 02 Kasım 2014, <http://www.who.int/ageing/about/facts/en/>.
71. Haggard F, Boushey RP. Colorectal Cancer Epidemiology: Incidence, Mortality, Survival, and Risk Factors. *Clinics in colon and rectal surgery* 2009;22:191-7.

72. Wildiers H, Kunkler I, Biganzoli L, et al. Management of breast cancer in elderly individuals: recommendations of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1101-15.

73. Muhammad Radzi Abu Hassan, Mohd Azri Mohd Suan, et al.; Survival Analysis and Prognostic Factors for Colorectal Cancer Patients in Malaysia;10.14456/apjcp.2016.136/APJCP.2016.17.7.3575

74- Moghimi Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. *Int J Colorectal Dis* 2008; 2008; 23: 683-688.

75- Han-Shiang C. Curative resection of colorectal adenocarcinoma: multivariate analysis of 5-year follow-up. *World J Surg* 1999;23(12):13016.

76. Ong ES, Alassas M, Dunn KB, et al.: Colorectal cancer surgery in the elderly: acceptable morbidity?. *Am J Surg.* 2008;195:344-8.

77. D.C.N.K. Nyam, C.B. Tang, M. Ang, et al. Seow-Choen Surgery for colorectal cancer in the octogenerians 1999; 23-6

78. V.E.P.P. Lemmens, M.L.G Janssen-Heijnen, G.D.C.W Verheij, et al. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br. J. Surgery* 2005; 92: 615-623, issue 5

79. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 7th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. x, 545 p.P

80. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2012;23:265-73
81. Kilincalp S, Çoban Ş, et al. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Jul;24(4):328-33
82. Mehta J, Dinerman J, Mehta P, et al. Neutrophil function in ischemic heart disease. *Circulation* 1989;79:549-56.
83. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell.* 2010;140(6):883- 99. (doi:10.1016/j.cell.2010.01.025).
84. Köhne CH, Folprecht G, Goldberg RM, et al. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist.* 2008;13:390-402.
85. Yunchao Wang, Feng Feng, Zhenzhen Gao, et al. Efficacy and safety of oxaliplatin-based chemotherapy in elderly patients with advanced colorectal cancer. *Biomedicine & Aging Pathology.* 2013;3: 1–6.
86. Kozloff M.F., Berlin J., Flynn P.J., Kabbinavar F., et al. Clinical Outcomes in Elderly Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Bevacizumab and Chemotherapy: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *Oncology* 2010;78:329–39.

87. Katherine L. Kahn, John L. Adams, Jane C. Weeks; Elizabeth A. Chrischilles; Deborah Schrag; John Z. Ayanian, Catarina I. Kiefe, Patricia A. Ganz, Nirmala Bhoopalam, Arnold L. Potosky, David P. Harrington Robert H. Fletcher : Adjuvant Chemotherapy Use and Adverse Events Among Older Patients With Stage III Colon Cancer: JAMA, 2010, Vol 303, No. 11

88. Borie F, Combescure C, Daurès JP, et al. Costeffectiveness of two follow-up strategies for curative resection of colorectal cancer: comparative study using a Markov model. World J Surg. 2004;28:563-9.

89. Renehan AG, O'Dwyer ST, Haboubi NJ, et al. Early cellular events in colorectal carcinogenesis. Colorectal Dis. 2002;4:76-89.

90. D.C.N.K. Nyam, C.B. Tang, M. Ang, et al. Seow-Choen Surgery for colorectal cancer in the octogenarians 1999; 23-6.

91. Anna J.Gurevitch, Baruch Davidovitch, Hanoch Kashtan: Outcome of Right Colectomy for Cancer in Octogenarians. J Gastrointest Surg;2009:100-4.

92. Kunitake H, Zingmond DS, Ryoo J, et al. Caring for octogenarian and nonagenarian patients with colorectal cancer: what should our standards and expectations be?. Dis Colon Rectum. 2010;53:735-43.