



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE 2011-2018 YILLARI ARASINDA KOLON
KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARIN
AMELİYAT ÖNCESİ HEMOGLOBİN, ALBÜMİN,
LENFOSİT VE PLATELET (HALP) DEĞERİNİN 5
YILLIK SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. İlker Can BÜYÜKİNCE

Danışman
Doç. Dr. Tutkun TALİH

KAYSERİ – 2024



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZDE 2011-2018 YILLARI ARASINDA KOLON
KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARIN
AMELİYAT ÖNCESİ HEMOGLOBİN, ALBÜMİN,
LENFOSİT VE PLATELET (HALP) DEĞERİNİN 5
YILLIK SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. İlker Can BÜYÜKİNCE

Danışman
Doç. Dr. Tutkun TALİH

KAYSERİ – 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum, tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı örnek aldığım başta değerli hocam Prof. Dr. Erdoğan M. SÖZÜER olmak üzere tez danışmanım Doç. Dr. Tutkun TALİH, yardımcı danışmanım Öğr. Gör. Sedat ÇARKIT ve tüm kıymetli hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Asistanlığım süresince bana arkadaşlıkları ve yardımları ile destek olan, iş yerinde aile ortamını hissettiren beraber çalıştığım asistan doktor arkadaşlarım, hemşire ve sağlık memuru çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, iyi-kötü günlerimde yanımda olan, babam Abdullah BÜYÜKİNCE'ye annem Nuray BÜYÜKİNCE'ye ve kardeşlerim İnanç BÜYÜKİNCE ve Hatice BÜYÜKİNCE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Bu yolda tüm zorlukları beraber göğüslediğim, her günümde yanımda olan, desteğini ve sevgisini her an hissettiğim, bana olan güveni ve sabrı ile en büyük destekçim, hayat yoldaşım, hayatımı güzelleştiren kişi olan sevgili eşim Gizem BÜYÜKİNCE'ye tüm kalbimle teşekkür ederim.

En son ve en özel olan ise; varlığıyla hayatıma can ve ışık katan, yaşam enerjim, canım oğlum Abdullah Can BÜYÜKİNCE'ye sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KOLON EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. KOLON ANATOMİSİ	5
2.2.1. Kolonun Vaskülarizasyonu.....	5
2.2.2. Kolonun İnnervasyonu.....	7
2.3. KOLONUN GÖREVLERİ	7
2.4. KOLON KANSERİ	7
2.4.1. Epidemiyoloji.....	7
2.4.1.1. Sedanter yaşam ve obezite	8
2.4.1.2. Tütün Tüketimi	9
2.4.1.3. Kırmızı veya İşlenmiş Et Tüketimi.....	9
2.4.1.4. Alkol Tüketimi.....	9
2.4.1.5. Düşük Lifli Gıdalarla Beslenme	9
2.4.1.6. Süt Ürünleri ve Diyet Takviyeleri Tüketimi.....	10
2.4.1.7. Yaş	10
2.4.1.8. Genetik Faktörler	10
2.4.2. Tarama Yöntemleri	11
2.4.3. Klinik Prezantasyon	13
2.4.4. Evreleme ve Metastaz	14
2.4.5. Histolojik Tipler ve Prognostik Belirteçler.....	17
2.4.6. Görüntüleme Yöntemleri	17
2.4.7. Prognozda HALP Skoru	18

2.4.8. Kolon Kanseri Cerrahisi	19
2.4.8.1. Sağ Hemikolektomi	20
2.4.8.2. Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi	21
2.4.8.3. Transvers Kolektomi.....	21
2.4.8.4. Sol Hemikolektomi	21
2.4.8.5. Genişletilmiş Sol Hemikolektomi.....	21
2.4.8.6. Sigmoid Kolektomi.....	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR	45
ONAY.....	53

KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AGR	: Albumin globulin oranı
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
BT	: Bilgisayarlı tomografi
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
EMR	: Endoskopik mukozal rezeksiyon
ESD	: Endoskopik submukozal diseksiyon
ESMO	: Avrupa Medikal Onkoloji Derneği
EUS	: Endoskopik ultrason
FAP	: Ailevi Adenomatöz Polipozis
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Enstitüsü
FIT	: Fekal immünohistokimyasal test
FIT	: Fekal immünohistokimyasal test
GGK	: Gaitada gizli kan
GİS	: Gastrointestinal sistem
HALP skoru	: Hemoglobin, albümin, lenfosit ve trombosit skoru
JPS	: Jüvenil Polipozis Sendromu
LMR	: Lenfosit monosit oranı
MAP	: MUTYH Geni İlişkili Polipozis
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NLR	: Nötrofil lenfosit oranı
PET BT	: Pozitron emisyon bilgisayarlı tomografik görüntüleme
PHTS	: PTEN Hamartomu Tümör Sendromu
PJS	: Peutz Jeghers Sendromu
PNI	: Prognostik nutrisyonel indeks
sDNA-FIT	: Gaita DNA'sında fekal immünohistokimyasal test
Tis	: İn situ karsinom
TNM	: Tümör, lenf nodu, metastaz sınıflaması
USPSTF	: Amerikan Koruyucu Hizmetler Görev Gücü
WCRF	: Dünya Kanseri Araştırma Fonu

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Kolorektal Kanser Taraması İçin 2021 Amerikan Koruyucu Hizmetler Görev Gücü (Uspstf) Önerileri	13
Tablo 2.	AJCC.'yr Göre 8. TNM Kolon Kanseri Evreleri	15
Tablo 3.	AJCC'nin 8. TNM evreleme sistemi	16
Tablo 4.	DUKES evrelemesi ile TNM sınıflamasının karşılaştırılması ve 5 yıllık sağkalım olanları	17
Tablo 5.	Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı	25
Tablo 6.	Hastaların patolojik tanı dağılımı	25
Tablo 7.	Hastaların rezeke edilen ve metastatik lenf nodu sayıları	26
Tablo 8.	Hastaların sağkalım sürelerinin dağılımları	26
Tablo 9.	Hastaların laboratuvar değerleri ve HALP skor dağılımları	26
Tablo 10.	Hastaların cerrahi sınır ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	27
Tablo 11.	Sağ kalım ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	27
Tablo 12.	Cinsiyet ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	27
Tablo 13.	Sağkalım ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	28
Tablo 14.	Çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım oranının karşılaştırılması	29
Tablo 15.	Cinsiyet ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	29
Tablo 16.	Lenf nodu pozitifliğine göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması	30
Tablo 17.	Sağ kalım üzerine Logistik regresyon analizi	31
Tablo 18.	HALP skoru değişkeninin sağ kalım üzerine ROC analizi	32
Tablo 19.	Sağ kalım üzerine regresyon analizi	33
Tablo 20.	Sağ kalım süresi üzerine COX regresyon analizi	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Kolonun arteriyel kanlanması	6
Şekil 2.	Kolorektal kanser patogenezi ve doğal seyri	11
Şekil 3.	Segmenter Kolon Rezeksiyonları.	22
Şekil 4.	Akış şeması	24
Şekil 5.	HALP skoru ROC analizi	32
Şekil 6.	COX regresyon analizi.....	34
Şekil 7.	Cinsiyete göre COX regresyon analizi	34
Şekil 8.	HALP cut off değerine göre COX regresyon analizi.....	35

**KLİNİĞİMİZDE 2011-2018 YILLARI ARASINDA KOLON KANSERİ
NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARIN AMELİYAT ÖNCESİ
HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE PLATELET (HALP) DEĞERİNİN
5 YILLIK SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser dünyada erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık teşhis edilen malignitedir. Ameliyat öncesi düşük hemoglobin (H), albümin (A), lenfosit (L) ve trombosit (P) skoru (HALP), ameliyatın kötü sonuçlanma riski görece yüksek olan hastaları kategorize etmek için tanımlanmıştır. Bizde opere olan kolon kanserli hastaların preoperatif HALP skorununun sağkalım ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Kliniğimizde 2011-2018 yılları arasında kolon kanseri nedeni ile opere edilen 273 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik verileri, preoperatif HALP skorları, tümör lokalizasyonları ve postoperatif patoloji raporlarının incelendi. İstatistiksel analiz SPSS 24 ve MedCalc istatistik programları kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) veya yüzde (%) olarak verilmiştir. Sayısal değişkenler ortalama ve medyan olarak verilmiştir. HALP skoru Hemoglobin x Albumin x Lenfosit x Platelet olarak hesaplanmıştır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, sayısal değişkenler için Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Sonuç değişkenlerinin etkileri için ROC eğrisi analizi ile bir cut-off değeri belirlenmiş olup hastalar demografik, klinik özelliklerin yanı sıra genel sağkalımı COX regresyon ve logistik regresyon analizi aracılığıyla karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 277 hastanın, 154'ü (%55,60) erkek, 123'ü (%44,40) kadındı. Hastaların ortalama sağkalım süreleri ortalaması $2,52 \pm 2,8$ yıl olarak hesaplanmıştır. 261(%94,22) hastanın patolojik sonucu adenokarsinom olduğu saptanmıştır. Rezeke edilen tümörlerin patoloji sonuçlarında 13 hastanın (%5,12) patolojik cerrahi sınırı pozitif olarak saptanmıştır. Cerrahi sınırı pozitif olan hastaların HALP skorları ortalama ve median değerleri daha düşüktü.

Araştırmamıza dahil edilen ve ölmüş olan hastaların yaş ortalamaları sağ olan hastalara

göre daha yüksek saptanmıştır. Albumin, lenfosit ve platelet değerlerinde düşüklük olan hastaların sağkalımları daha düşük saptanmıştır. Metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

HALP skorları kadın ve erkeklerde benzerdi. Mortaliteye etki eden anlamlı faktörlerin bulunması amacı ile HALP değerini cutt off değerine göre alınarak yapılan Logistik Regresyon Analizi modellemelerinde; anlamlı parametreler; pozitif lenf nodu sayısı ve HALP skoru saptanmıştır. Sağkalım üstünde etkili faktör olarak pozitif lenf nodu sayısı ($p<0,001$) saptanmıştır. Pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalık artışın da sağ kalım süresini 0,028 kat azalttığı saptanmıştır. HALP değeri sayısal ve kategorik olarak anlamlı saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda cerrahi sınırı temiz olan hastaların HALP skorları daha yüksekti. Ölen hastaların HALP skoru ortalamaları daha yüksek saptanmıştır. HALP skoru çalışmamızda mortaliteye etkili istatistiksel olarak anlamlı bir faktör olarak gözlenmiştir. HALP skoru hastaların prognozlarını tahmin etmek açısından öneme sahip olmakla beraber daha spesifik hasta gruplarında, daha geniş ölçekte ve daha çok sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kolon Kanseri, HALP skoru, sağkalım

**THE EFFECT OF PRE-OPERATIVE HEMOGLOBIN, ALBUMIN,
LYMPHOCYTE AND PLATELET (HALP) PROPORTIONAL VALUES ON
THE 5-YEAR SURVIVAL OF PATIENTS OPERATED FOR COLON CANCER
IN OUR CLINIC BETWEEN 2011-2018.**

ABSTRACT

Objective: Colorectal cancer is the third most frequently diagnosed malignancy in men and the second most frequently diagnosed in women in the world. Low preoperative hemoglobin (H), albumin (A), lymphocyte (L), and platelet (P) score (HALP) was defined to categorize patients at relatively high risk of poor outcome. Our main purpose in our research is to evaluate the relationship between preoperative HALP score and survival of colon cancer patients operated in our clinic.

Materials and Methods: The data of our study was obtained by retrospectively examining the patient files of individuals aged 19-79 who applied to Kayseri Erciyes University General Surgery Clinic and underwent surgery for colon cancer. Various parameters such as patients' ages, gender, medical history and tumor localization were recorded. Pathological characteristics of the samples taken (such as the number of lymph nodes examined, surgical margin positivity) were also recorded. Afterwards, HALP indexes were calculated based on the patients' preoperative laboratory data. Statistical analysis was performed using SPSS 24 and MedCalc statistical programs. $P < 0.05$ was used as the statistical significance value. Categorical variables are given as frequency (n) or percentage (%). Numerical variables are given as mean and median values. HALP score is calculated as Hemoglobin x Albumin x Lymphocyte x Platelet. Chi-square test was applied for categorical variables and Mann Whitney-U test was applied for numerical variables. A cut-off value for the outcome variables was determined by ROC analysis, and patients' demographic and clinical characteristics as well as overall survival were compared through COX regression and logistic regression analysis.

Results: The total number of patients included in our study is 273, of which 154 (55.60%) are male and 123 (44.40%) are female. The average overall survival time of the patients included in our study was calculated as 2.52 ± 2.8 years. The pathological result of 261 (94.22%) of the tumors was determined to be adenocarcinoma. In the pathology results

of the resected tumors, pathological surgical margins were found to be positive in 13 patients (5.12%). Mean and median HALP scores of patients with positive surgical margins were lower.

Survival was found to be lower in older patients. The survival of patients with low albumin, lymphocyte and platelet values was found to be lower. Survival time was found to be higher in patients with negative surgical margins of the removed tumors. A statistically significant relationship was found between the number of metastatic lymph nodes and survival. In Logistic Regression Analysis modeling performed by taking the HALP value according to the cut-off value in order to find significant factors affecting mortality; The number of positive lymph nodes and HALP score were found to be significant predictors. Number of positive lymph nodes and HALP score were found to be significant predictors in Logistic Regression Analysis modeling. It was determined that one standard deviation increase in the number of positive lymph nodes increases mortality by 0.195 times. It was determined that having a HALP score above the cut-off value increases mortality by 0.661 times.

HALP scores of men and women among the patients included in our study were similar. The number of positive lymph nodes ($p < 0.001$) was determined to be an effective factor on survival. It was determined that a one standard deviation increase in the number of positive lymph nodes reduces the survival time by 0.028 times. The HALP value was not found to be numerically or categorically significant.

Conclusion: In our study, patients with clear surgical margins had higher HALP scores. The average HALP score of patients who died was found to be higher. HALP score was observed as a statistically significant factor affecting mortality in our study. Although the HALP score is important in predicting the prognosis of patients, more studies are needed on a larger scale and in more specific patient groups.

Keywords: Colon Cancer, HALP score, survival

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler dünyada erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise ikinci en sık teşhis edilen malignitedir (1). Cilt kanserleri hariç tutulduğunda en sık görülen 4. kanser türüdür. Yaşam boyu insidansın %4 olması, uzun gelişim süreci ve mortalite yüksekliği sebebiyle klinisyenler, bu durumu bir halk sağlığı problemi olarak da görmeye başlamıştır. Kanser hücrelerinin ve büyük poliplerin rektal kanama yapabilmesi sebebiyle 90'lı yıllarda gaitada gizli kan testiyle tarama fikirleri ortaya çıkmıştır. Bu durumu teknolojinin ilerlemesiyle rektoskopi, fleksibl kolonoskopi gibi yöntemler takip etmiştir. Tüm bu tarama programlarına rağmen hala sıklığı azımsanmayacak derecede yüksektir (2).

Cerrahi prosedürlerdeki ileri tekniklere ve kanseri tedavi etme amacıyla kullanılan kemoterapi protokollerindeki son gelişmelere rağmen kolorektal kanserlerinin mortalitesi ve nüksü hala yüksek seyretmektedir. Kolorektal kanser, kişiselleştirilmiş tıp açısından hekimlerin tedavide işlerini oldukça zorlaştıran heterojenite ile karakterizedir (3).

Kolon kanserleri splenik fleksuranın proksimalinde veya distalinde konumlanmasına göre sağ veya sol kolon kanserleri diye sınıflandırılmaktadır (4). Uzun dönem çalışmalarda en sık sigmoid kolon tümörleri görülmekle beraber gittikçe sağ kolon kanserlerinin oranında yükseliş olmaktadır (5). Biyobelirteçler, tedavilerin kişiselleştirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, risk sınıflandırmasını iyileştirmek için yeni prognostik biyobelirteçlerin tanımlanması gereklidir. Anemi ve hipoalbuminemi, azalan beslenme derecesinin göstergeleridir. Gastrointestinal

malignitelerde anemi ve hipoalbuminemi kötü prognoz olarak kabul edilmektedir (6, 7).

Lenfositler, inflamasyon sitokinlerinin düzenlenmesini sağlar. Lenfopeni durumunda inflamasyon yanıtının bozulmasıyla kanserin ilerlemesine neden olabilir. Düşük bağışıklık yanıtı, hücrelerin korumasını azalttığı ve tümör çoğalmasını desteklediği için trombosit reaksiyonunun artışıyla sonuçlanır (8).

Riski sınıflandırmak, hastanın prognozunu tahmin etmek ve en iyi terapötik yaklaşımı tanımlamak için postoperatif komplikasyonları ve sağkalımı tahmin edebilen parametreleri belirlemek önemlidir. Bu amaçla tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu (N), metastaz (M) (TNM) sınıflamasına göre daha objektif sonuçlar verebilecek indeksler araştırılmaya, türetilmeye devam edilmektedir. Günümüzde hala objektif sayılabilecek iyi bir prognostik belirteçten bahsetmek pek olası değildir. Ameliyat öncesi düşük hemoglobin (H), albümin (A), lenfosit (L) ve trombosit (P) skoru (HALP), morbidite ve mortalite riski görece yüksek olan hastaları sınıflandırabilmek için tanımlanmıştır (9).

Araştırmamızdaki temel amacımız kliniğimizde opere olan kolon kanserli hastaların preoperatif HALP skorunun sağkalım ve nüks ile ilişkisini incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLON EMBRİYOLOJİSİ

İnce bağırsak ve kolondan oluşan bağırsak, tüm vücut fonksiyonları için gerekli besin maddelerinin emilimi açısından hayati öneme sahiptir. Embriyolojik gelişimdeki hatalar birçok doğumsal hastalığın temelini oluşturduğundan bağırsak embriyolojisini anlamak önemlidir (10).

Gastrointestinal sistem (GİS) embriyolojik olarak endoderm, ektoderm ve mezoderm olmak üzere üç germinal tabakadan oluşur. Dıştan içe doğru sayılırsa:

1- Ektoderm kendi içinde 3 ayrı yapıya ayrışır. Bu yapılar yüzey ektodermi, nöral tüp ve nöral kresttir. Yüzey ektoderminden cildin epidermis tabakası, saç ve tırnak gibi yapılar köken alır. Nöral tüpten serebral yapılar ve medulla spinalis farklılaşır. Nöral krest, GİS'in nöronal yapısı da dahil olmak üzere periferik sinir sisteminin kaynağıdır.

2- Mezodermden vücudun bağ dokusu yapıları farklılaşır. Bağırsak duvarı ve düz kasları gibi bağ dokusu yapılarını oluşturur.

3- Endoderm, gastrointestinal sistem, karaciğer, safra kesesi ve pankreasın epitelyal dizilimin kaynağıdır.

GİS ön bağırsak, orta bağırsak ve arka bağırsak olmak üzere embriyolojik dönemde üç bölümden oluşur. Ön bağırsak ağız boşluğundan duodenumun ilk kısmına kadar devam eder. Orta bağırsak, duodenumun ortasından transvers kolonun ilk üçte ikisine kadar

uzanır. Arka bağırsak, daha sonraki üçte birlik transvers kolondan anüsün üst kısmına kadarki kısmı oluşturur. Gastrointestinal kanalının bu 3 bölümü farklı kan kaynaklarına sahiptir; ön bağırsak çölyak arter tarafından beslenir, superior mezenterik arter orta bağırsağı besler ve arka bağırsak, inferior mezenter arterden beslenir (11).

Gelişimin ilk 3 haftası bahsettiğimiz gastrulasyon safhasının tamamlanmasıyla organogenez safhası başlar. Bu ilk 3 haftada hCG hormonu salgılanır ve gebelik kan testiyle tespit edilebilir. Fetal kalp atımları alınmaya başlanır. Sonrasında gerçekleşen organogenez evresi 3 ila 8. haftalar arasındaki zaman dilimine tekabül eder. Organogenezde pek çok olay eş zamanlı gerçekleşmektedir. Bunlardan görece önemli olanlar şu şekilde haftalara göre sıralanabilir:

3. Hafta: Sindirim kanalı farklılaşmaya başlar. Gastrulasyon meydana gelir. Başlangıçta, ana bağırsak tüpü, mezoderm ile çevrelenmiş endodermal hücrelerin silindirik bir hat şeklinde oluşur. Endoderm tabakası ön ve arka uçlarda uzar ve ventral olarak katlanır, yolk kesesinin yakınında buluşarak kapalı bir tüp oluşturur.

4. Hafta: Sindirim kanalının kranial ucunu kapatan bukkofaringeal membranın resorbe olur.

6-10. Hafta: Orta bağırsak göbek halkası boyunca herniye olur, burada neredeyse tamamen periton boşluğunun dışında gelişir ve onuncu haftada eski haline döner.

7. Hafta: Orta bağırsak lümenini yolk kesesine bağlayan omfalomezenterik kanalın (vitellin kanal) oblitere olur.

9. Hafta: Distal kloakal membranın açıklığı oluşur. Villus oluşumu bu haftada başlar.

11. Hafta: Bağırsaklarda belirgin longitudinal ve sirküler kas katmanları mevcuttur.

12. Hafta: Kript oluşumu bu haftada başlar. Bu haftaya kadar hücre tipleri erişkinlere benzemezken 22. haftada erişkin tip epitel hücreleri görülür.

14. Hafta: Gastrointestinal kanalın kas tabakası olan muskularis mukoza oluşur.

24. Hafta: Fetal bağırsakta besin emilimi başlar.

32. Hafta: Erişkin seviyede besin emilimine bu haftada erişilir (11).

2.2. KOLON ANATOMİSİ

Kolon çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolonu içerir. Çekum terminal ileumda başlar; boyu ince bağırsağa göre daha kısa lümen çapını ise geniştir. Omental apendiksler, haustra ve teniae coli yapılarının bulunması ile belirgin farklılıklar göstermektedir (14-16).

Terminal ileum medial duvardaki çekuma açılır, ileoçekal valf açıklığı korur. Apendiks çekuma kör bir şekilde bağlanan ince silindirik bir organdır. Apendiksin tabanı çekumun posteromedial duvarında ileoçekal bileşkenin yaklaşık 1 ila 2 santimetre altında yer alır. Apendik ucu periton boşluğunda yüzer, genellikle retroçekal pozisyonda bulunur. Mesoapendiks isimli kısa üçgen bir mezenteri bulunmaktadır. Çekum, kalın bağırsağın 2. kısmı olan çıkan kolonla devam eder. Çıkan kolon, batının sağ tarafında, sağ iliak fossadan karaciğerin sağ lobuna kadar uzanır. Bu noktada sağ kolik fleksurada sola dönüş yapar. Çıkan kolon retroperitonealdir ve her iki yanında parakolik oluk bulunur. Transvers kolon kalın bağırsağın 3. kısmı olarak; en uzun ve hareketli kısmıdır. Sağ ve sol kolik fleksuralar arasında yer almaktadır. Sol kolik fleksura sağa göre daha az hareketlidir ve kolofrenik bağ yoluyla diyaframa bağlanır. Transvers kolon, kökü pankreasın alt sınırı boyunca uzanan transvers mezokolon adı verilen mezentere bağlanır. Transvers kolon, inen kolon olarak devam eder. inen kolon retroperitoneal organdır ve her iki taraftaki parakolik oluklarla komşudur. Kalın bağırsağın 5. kısmı olan sigmoid kolonda sonlanır. Sigmoid kolon, inen kolonu rektuma bağlar. Sigmoid kolon, S şeklindedir sakral 3. vertebra seviyesin düzeyinde rektum haline gelir.

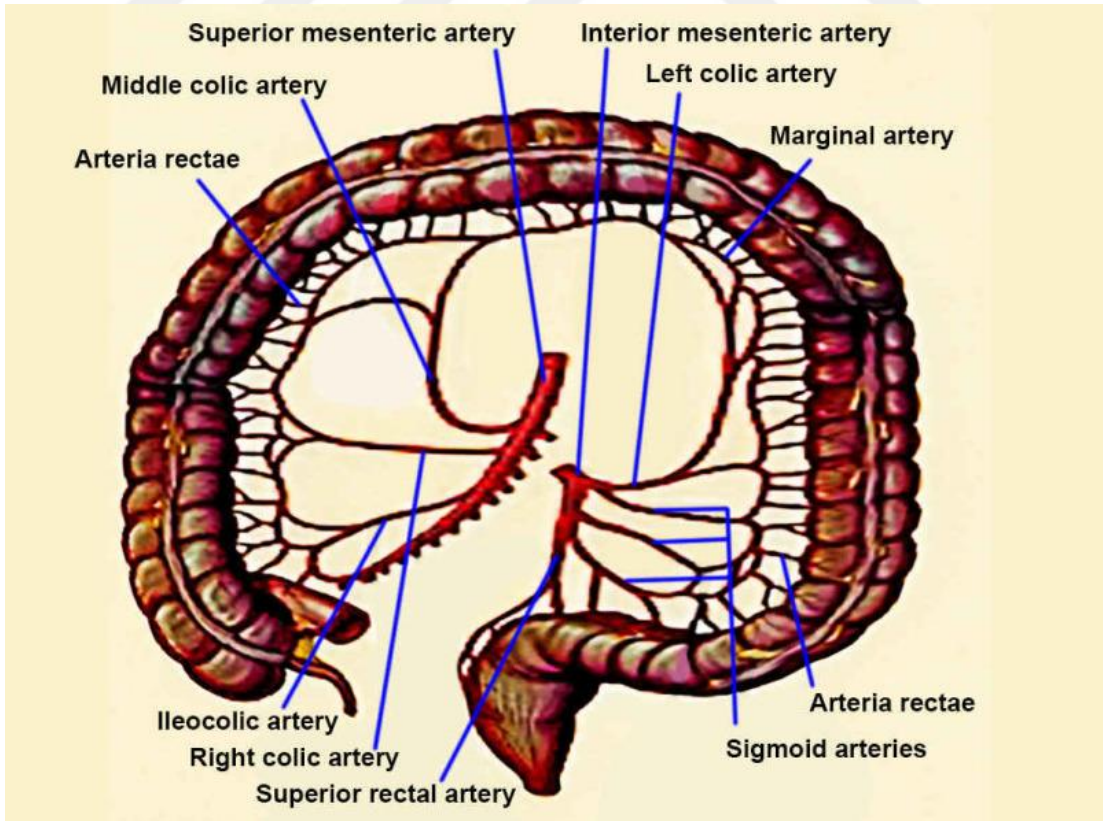
Apendiks, transvers kolon ve sigmoid kolon intraperitoneal organlardır. Çekum da intraperitoneal olarak bulunur, ancak mezenter bulunmamaktadır. Ancak çekum, tüm alanları periton ile örtülü olduğundan intraperitoneal organdır. Çıkan kolon, inen kolon, rektum ve anal kanal retroperitoneal yapılardır (12).

2.2.1. Kolonun Vaskülarizasyonu

Embriyolojik olarak kolon orta bağırsaktan (çekumdan distal transvers kolona kadar), arka bağırsaktan (distal transvers kolondan anorektumdaki dentat çizgiye kadar) ve

proctodeumdan (dentat çizgisinin altında) gelişir. Orta bağırsaktan köken alan yapılar superior mezenterik arterden beslenirken, inferior mezenterik arter de arka bağırsaktan köken alan yapıların beslenmesini sağlar. Superior mezenterik arter ve inferior mezenterik arter arasındaki bağlantı, tüm kolonun longitudinal hattına paralel uzanan marjinal arter aracılığıyla gerçekleşir (12-14).

Çekum, superior mezenterik arterin terminal dalı olan ileokolik arter tarafından beslenir. İleokolik arter, apendiksi besleyen apendiküler artere yol açar. Çıkan kolon ve sağ kolik fleksura, superior mezenterik arterin her iki dalı olan ileokolik ve sağ kolik arterler tarafından beslenir. Transvers kolonun arteriyel dalları çoğunlukla superior mezenterik arter dalı median kolik arterden gelir. Marjinal arteri oluşturan sağ ve sol kolik arterler arasındaki anastomotik pasajlardan da kanlanabilmektedir. İnen kolon ve sigmoid kolon inferior mezenterik arterin dalları olan sol kolik ve sigmoid arterlerden beslenir. Sol kolik kıvrımındaki kan akışının superior mezenterik arterden inferior mezenterik artere geçişi, sırasıyla bu noktada meydana gelen orta bağırsaktan arka bağırsağa embriyolojik geçişi gösterir (12-14).



Şekil 1. Kolonun arteriyel kanlanması (12)

2.2.2. Kolonun İnnervasyonu

Orta bağırsaktan köken alan çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal üçte ikisi, superior mezenterik plexus aracılığıyla parasempatik, sempatik ve duysal innervasyonunu sağlar.

Transvers kolonun distal üçte birini, inen kolonu ve sigmoid kolonu içeren arka bağırsaktan köken alan yapılar, alt mezenterik plexus aracılığıyla parasempatik, sempatik ve duysal sinir innervasyonunu sağlar (12).

2.3. KOLONUN GÖREVLERİ

Temel görevi mide, ince bağırsak, pankreas ve safra kesesinden gelen günlük 2 litre civarındaki su, besin artıkları ve vücut salgılarından zengin bağırsak içeriğindeki suyu ve molekülleri emmek, sonrasında geri kalan posadan dışkı oluşturmak olarak özetlenebilir. Kolonun sağ yarısı daha çok emilimden sol yarısı ise dışkı oluşumundan sorumludur (15).

Kolonun temel işlevleri:

- Besin emilimi
- Mineral emilimi
- Vitamin emilimi
- Gaitayı konsantre etme
- Potasyum ve klorür salgılama
- Gıda atıklarının rektuma pasajını kapsamaktadır (12, 16).

2.4. KOLON KANSERİ

Kolon kanseri kendi yaşam döngüsü sebebiyle genel olarak önlenabilir bir kanser türüdür. Gelişmiş ülkelerde kolon kanseri taramasının yaygınlaşmasıyla birlikte hedef kitlede kolon kanserinin prevalansı ve mortalitesi azalmıştır. Ancak 50 yaşın altındaki genç erişkinlerde kolorektal kanser insidansı ve mortalitesi artmaktadır.

2.4.1. Epidemiyoloji

Günümüzde önlenabilir kanserler arasında kolon ve kolorektal kanserler bulunmaktadır.

Kolorektal maligniteler erkeklerde 3. kadınlarda 2. en sık görülen kanser türüdür. Amerika Bileşik Devletleri'nde (ABD'de) mortalitesi en yüksek 3. kanser türüdür. Son yıllarda mortalitede düşüş sağlanmakla birlikte 2035 yılına kadar morbiditenin 10 kat yükseleceği düşünülmektedir. Daha iyi teşhis ve koruyucu tıbbi uygulamalar kolorektal kanser riskini azaltırken, düşük-orta sosyoekonomik gelişmişlik düzeyindeki bölgelerde ekonomik gelişmeler sonucunda yaşam tarzlarındaki değişikliğe paralel olarak 2035 yılına kadar küresel kolorektal kanser vaka sayısının %60 oranında artması (yılda 2,2 milyon vaka ve 1,1 milyon ölüm öngörülüyor) beklenmektedir (17, 18). Bu artış durumunun sebebinin çevresel faktörler olabileceği düşünülmektedir. Pek çok ülke çeşitli tarama programlarını gündemlerine almaya devam etmektedir (18, 19). ABD'de gastrointestinal sistem kanserlerinin yarısını kolorektal kanserler oluşturmaktadır. Kolorektal kanserlerin de yaklaşık üçte birlik kısmını rektal kanserler oluştururken kolon kökenli kanserler ise kolorektal grubun %70'ini oluşturmaktadır (20). Her ne kadar kolorektal kanserlerinin çoğu (yaklaşık %70'i) ortalama riskli bireylerde (sporadik) meydana gelse de, vakaların %25'e kadarı ailede kolorektal kanser öyküsü olan hastalarda ortaya çıkar ve vakaların yaklaşık %10'u kalıtsal kolorektal kanser sendromlarında ortaya çıkar (20-22).

Kolon kanserinin genetik dışı risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- Sedanter yaşam ve obezite
- Tütün tüketimi
- Yüksek miktarda kırmızı et ve işlenmiş et tüketimi
- Alkol tüketimi
- Düşük lifli gıdalarla beslenme
- Süt ürünleri ve diyet takviyeleri tüketimi
- Yaş (18).

2.4.1.1. Sedanter yaşam ve obezite

Geçtiğimiz yarım asırda sedanter yaşam tarzı özellikle Avrupa ve Kuzey Amerika'da daha yaygın hale gelmiştir. Masa başı işlerin yaygınlaşmasıyla günlük oturur durumda geçirilen süre yüksek gelirli ülkelerde sürekli olarak artmaktadır (23). Egzersiz yapan kişilerde metabolik hızdaki artış ve bu durumun gastrointestinal sisteme sağladığı yararlar

sebebiyle kolon kanserinin görülme sıklığı %25 oranında düşmektedir (24). Dünya Kanser Araştırma Fonunun (WCRF) verdiği bilgilere göre obezite, kolorektal kanser görülme riskini erkeklerde %50, kadınlarda ise %20 artırmaktadır (25).

2.4.1.2. Tütün Tüketimi

Kolorektal kanserler ağır ve uzun süreli tütün içimi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. 30 yıldan fazla bir süre günlük 40 adetten fazla sigara içen bireyler, sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında kolorektal kanser görülme riski bu kişilerde %40 oranında artmıştır. Kanser mortalitesi bu kişilerde iki katına çıkmaktadır (26).

2.4.1.3. Kırmızı veya İşlenmiş Et Tüketimi

Kırmızı etin yüksek sıcaklıklarda uzun süre pişirilmesinin kanserojen etki oluşturduğu bilinmektedir. İşlenmiş ve kırmızı etin yüksek miktarda tüketimiyle, kolonda polip (çoğunlukla adenomatöz polip) oluşum riskinde artış arasında ilişki bulunmaktadır (27). Yüksek tüketimi olan kişilerde kolorektal malignite gelişme riski %20-30 oranında artırmaktadır (28).

2.4.1.4. Alkol Tüketimi

Günlük hafif alkol tüketiminin bile kolorektal kanser riskini önemli ölçüde artırdığını göstermektedir (29). Orta derecede ve ağır alkol tüketen kişilerde, içmeyenlere kıyasla kolorektal kanser oluşumu riski sırasıyla %20 ve %40 daha fazladır. Erkeklerin genellikle kadınlardan daha fazla alkol tüketmesinden dolayı alkol tüketimi ile erkeklerde kolorektal kanser görülme riskinin artması arasında daha güçlü bir ilişki olduğunu göstermektedir (30).

2.4.1.5. Düşük Lifli Gıdalarla Beslenme

WCRF'ye göre diyet lifi ve tam tahıllar kolon polipleri ve kolorektal kanser oluşumunu önleyebilir. Yüksek lif alımını içeren olası bir profilaktik mekanizmaya, lifin safra asitlerine ve kanserojenlere bağlanmasına aracılık eder. Ek olarak tam tahıllı lif bağırsak hareketlerini artırarak gaita geçiş süresini ve bağırsağın proinflatuar faktörlere ve kanserojenlere maruz kalma süresini azaltır (18, 31, 32).

2.4.1.6. Süt Ürünleri ve Diyet Takviyeleri Tüketimi

Süt ve süt ürünleri, özellikle yüksek kalsiyum konsantrasyonları nedeniyle kolon tümörü görülme sıklığını azaltabilir. Kalsiyumun, diyetteki liflerle ortak mekanizmaları paylaşıyor olabileceği düşünülmektedir. Kalsiyumun yağ asitlerine bağlanarak inflamatuvar ve kanserojen süreçleri baskılama yoluyla bu etkiyi sağladığı teorisi hakimdir (28). Anti-inflamatuvar etkilere sahip D vitamininin, kolonik epitelyal hücre döngüsü genlerini normal farklılaşma ve apoptoza doğru düzenleyerek kolorektal kanser riskini azalttığı düşünülmektedir. İmmün mekanizmaları tetikler ve anjiyogenezi artırır. D vitamininin kolon poliplerinin nüksünü azalttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, D vitamininin sürekli alımı, onkogenezi destekleyen bir sinyal yolunu düzenleyerek kolorektal kanser hastalarının daha uzun süreli sağ kalım ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (33).

2.4.1.7. Yaş

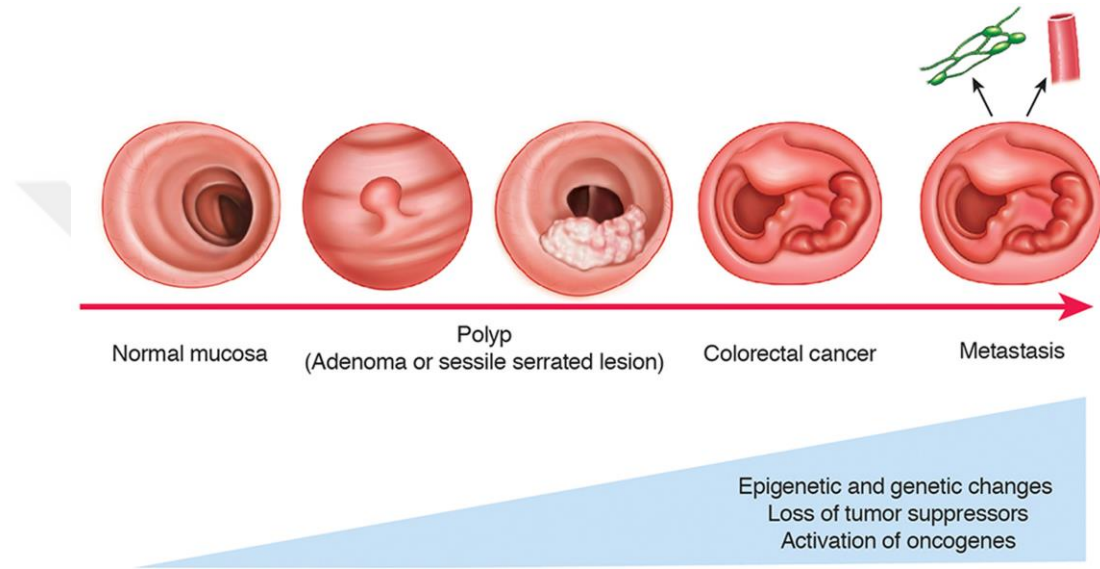
Kolorektal kanser görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Vakaların yaklaşık %90'ı 50 yaş üstü kişilerden oluşurken, 65 yaş üstü kişilerde kolorektal kanser gelişme olasılığı üç kat daha fazladır (34). İnsidans oranlarında 30 yaştan 34 yaşına kadar geçen 4 yılda 6/100.000, 80 yaştan 84 yaşa kadar geçen 4 yılda 228/100.000 artış göstermektedir. Mortalite oranlarında ise 30 yaştan 34 yaşına kadar 1/100.000, 80 yaştan 84 yaşa kadarsa 105/100.000 artış görülmektedir (35).

2.4.1.8. Genetik Faktörler

Tüm kolorektal kanser vakalarının yaklaşık %5'i kalıtsal sendromlardan kaynaklanır. En yaygın olarak görülen Lynch Sendromu (Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri) ve Ailevi Adenomatöz Polipozistir (FAP). Her iki kalıtsal hastalık da otozomal dominant kalıtılır. Diğer kalıtsal sendromlar toplamda kolorektal kanser insidansının yaklaşık %2'sini oluşturur. Bu kalıtsal hastalıklar Peutz-Jeghers sendromu (PJS), MUTYH ilişkili Polipozis (MAP), Turcot Sendromu (FAP'ın bir alt tipi), Juvenil Polipozis Sendromu (JPS), PTEN Hamartomu Tümör Sendromu (PHTS), Miks Tip Polipozis Sendromu olarak sıralanabilir (18, 36, 37).

2.4.2. Tarama Yöntemleri

Kolon kanseri seyrinin bilinirliği ve uzun olması sebebiyle adenom halindeyken kanser olmadan teşhis edildiğinde çok ciddi morbidite ve mortalite riskinden kaçınılmış olmaktadır. Adenomdan karsinoma geçişin 10 yıl kadar bir süreyi kapsaması klinisyenlere erken tanı için iyi bir pencere açmaktadır (Şekil 2). Poliplerin kanamaya meyilli olması da gaitada kan tespiti ile taramayı mümkün hale getirmektedir (35).



Şekil 2. Kolorektal kanser patogenezi ve doğal seyri (35)

İleri evre olmayan adenomun toplumda yıllık görülme sıklığının 55 ila 79 yaş arasındaki erkeklerde %1,8-2,4 ve kadınlarda %1,2-1,6 oranlarında olduğu tahmin edilmektedir. 50 yaş ve üzeri bireylere yapılan kolonoskopi taramasında, herhangi bir adenomun prevalansının %25,9 ve ileri evre adenomun prevalansının %5,2 olduğu tahmin edilir. Kolonoskopinin kalitesine göre poliplerin saptanma oranı yükselebilmektedir (35, 38-40). Kolorektal kanserlerin sağ kalım oranları evreye bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Lokalize hastalık için %90'ın üzerinde 5 yıllık sağ kalım oranları mevcutken, evre 4 hastalık için %15'in altına kadar düşüş göstermektedir (35).

Gaitada Gizli Kan Testi (GGK)

Kolorektal kanserler için bildirilen gaitada gizli kan testlerinin sensitivitesini %7-%75 arasında saptayan çalışmalar mevcuttur. İleri neoplaziler için spesifitesinin %96 ile %99 arasında değişmektedir. GGK testi yapılan toplumlarda insidans oranında %18, mortalite %20 düşüş sağlanmıştır. Amerikan Koruyucu Hizmetler Görev Gücü yıllık GGK testini

önermekle beraber çeşitli gruplar iki yılda bir testlerin yapılmasını desteklemektedir (35). Ülkemizde 50 yaş ve üzeri tüm bireyler için iki yılda bir GGK taraması önerilmektedir.

Fekal İmmünohistokimyasal Test (FIT)

FIT yönteminde hemin globulin parçasına karşı antikor kullanılarak okült kanama varlığını saptama yoluyla tarama yapılır. Yaygın olarak kullanılan 2 FIT yöntemi için (OC-Sensor/OC-Light, Polymedco) kolorektal kanser için sensitivitesinin %25 ila %27 ve %74 ila %81 arasında değişmektedir (35, 41).

Gaita DNA'sında Fekal İmmünohistokimyasal Test (sDNA-FIT)

sDNA-FIT, gaitadaki kanserli hücrelerde genetik mutasyonları araştırarak yapılan tarama metodudur. İleri kolorektal neoplazi ve kolorektal kanser için sensitivitesinin sırasıyla %47 ve %93 olduğu, ileri neoplazi için bildirilen spesifitesinin ise %89 olduğu rapor edilmiştir. sDNA-FIT, büyük sesil serrated lezyonlar için FIT'e kıyasla üstün duyarlılığa sahiptir (35, 42).

Sigmoidoskopi

Sigmoidoskopi, bağırsak hazırlığından sonra rektum ve distal kolonda polip olup olmadığını değerlendirmek için kullanılır. Sigmoidoskopun erişebileceği büyük adenomlar ve kolorektal kanser için sensitivitesinin %95 olduğu tahmin edilmektedir. Spesifitesinin ise %87 olduğu rapor edilmiştir (43). Yıllık FIT ile beraber yapıldığında 10 yıl, tek başına yapıldığına ise 5 yılda bir önerilmektedir (35).

Bilgisayarlı Tomografik Kolonografi (BT kolonografi)

BT kolonografi polipleri ve kanseri BT yoluyla değerlendirir. Mevcut protokoller sedasyon gerektirmeden bağırsak hazırlığı ve oral kontrast ile birlikte kolonun şişirilmesi işlemini de gerektirir. BT'nin 1 cm ve üzerindeki lezyonlar için sensitivitesi %67-94, spesifitesi ise %86-98 arasında değişmektedir (41, 43). Amerikan Koruyucu Hizmetler Görev Gücü 5 yılda bir önermekle beraber ülkemizde rutin taramalarda yer almamaktadır.

Kolonoskopi

Bir cm ve üzeri adenomlar ve kolorektal kanser için sensitivitenin %95 olduğu tahmin edilmektedir (42). Biyopsi yapılan veya adenom olmayan poliplerle tanımlanan yanlış

pozitiflerle spesifite %86 ila %89'dur. Ülkemizde ve Amerika Birleşik Devletleri'nde normal bir kolonoskopiden sonra 10 yıllık bir test aralığı önermektedir (35).

Kolon Kapsülü

Kolon kapsülü henüz tarama programlarında yer almamakla beraber alt gastrointestinal kanaması kanıtlanmış hastalar veya kolonoskopisi tamamlanmamış hastalar için Amerikan Gıda ve İlaç Enstitüsü (FDA) tarafından onaylanmıştır. Ülkemizde iste tarama programlarında yer almamaktadır.

Amerikan Koruyucu Hizmetler Görev Gücü, Amerikan Kanseri Derneği ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki 3 büyük gastroenteroloji topluluğu maliyet etkinlik hesapları sonrasında erken yaşta kolorektal kanser insidansındaki artış sebebiyle tarama yaşını 50'den 45'e indirmeyi önermektedir. Genel görüş 75 yaş üzerinde taramanın durdurulması yönünde olmakla beraber Amerikan Halk Sağlığı Görev Gücü 75-85 yaş arası hastalarda kar-zarar dengesi gözetilerek taramanın sonlandırılma kararını hekimlere bırakmıştır (Tablo1) (35).

Tablo 1. Kolorektal Kanseri Taraması İçin 2021 Amerikan Koruyucu Hizmetler Görev Gücü (Uspstf) Önerileri

Yaş	Öneri	Öneri Düzeyi	Yöntem
45-49	Tarama	B	Her yıl FIT
50-75	Tarama	A	1-3 yılda arayla sDNA-FIT 5 yılda bir BT kolonografisi 5 yılda bir sigmoidoskopi Yıllık FIT ile 10 yılda bir sigmoidoskopi 10 yılda bir kolonoskopi
76-85	Taramayı seçici olarak önerin		
	Net fayda az olabilir ve genel sağlık durumu, önceki tarama geçmişi ve tercihler dikkate alınmalıdır.		

2.4.3. Klinik Prezantasyon

Kolon kanseri ciddi oranda taramalarda yakalanmakla beraber hastaların klinik manifestasyonları yaş, cinsiyet, tümör lokasyonuna bağlı olarak değişebilmektedir. Hastalar karın ağrısı, halsizlik, dışkılama düzeninde değişiklikler gibi semptomlarla başvurabilmektedir. Bu hastalarda yaygın olarak anemi, okült kanama gibi belirtiler eşlik

etmektedir. Tümörü sağ kolonda olan hastalarda okült kanama sonrası demir eksikliği anemisi ile başvurular olabilmektedir. Obstrüksiyon veya perforasyona sebep olan kanserleri olan hastalar dışında semptomların süresi prognozla korele değildir. Erken kolorektal kanser hiçbir belirti vermediğinden ve kolorektal kanserin semptomlarının çoğu spesifik olmadığından (bağırsak alışkanlıklarında değişiklik, genel karın rahatsızlığı, görünürde bir neden olmadan kilo kaybı, sürekli yorgunluk), bu konuda ciddi çabalar sarf edilmektedir. Rektuma yakın yerleşimli tümörlerde aktif kanama da başvuru sebebi olabilir. Sigmoid kolon gibi kolonun en dar olduğu bölgelerdeki tümörlerde obstrüksiyon bulgularıyla hastalar başvurabilmektedir (44-46).

2.4.4. Evreleme ve Metastaz

Günümüzde en yaygın kullanılan kolorektal kanser evreleme sistemi; tümör boyutu (T), bölgesel lenf nodu (N), metastaz (M) (TNM) evreleme sistemidir (Tablo 2). Bu evreleme sistemi prognozu en iyi tahmin eden yöntem olsa da evrelemedeki karmaşa ve zorluk bu sistemin sürekli güncellenmesine yol açmaktadır. American Joint Committee on Cancer (AJCC) belli aralıklarla TNM evrelemesini güncellemektedir. AJCC'nin 7. TNM evreleme rehberinde bir öncekine göre en belirgin farklardan birisi Tis (in situ karsinom) displazisine eklemesidir. Bu rehberde Tis için lamina propria invazyonu da dahil edilmiştir. Bu lezyonlar intramukozal adenokarsinom olarak tanımlanmıştır. Bu lezyonlar patolojik örneklemekten sonra kayıt altına alınırken kanser olarak tanımlanırlar. Diğer kanserlerde ise yüksek grade olsa bile displastik lezyonlar kanser olarak kaydedilmemektedir. Bunun yanı sıra T4 evresi T4a ve T4b olarak ikiye bölünmüştür. T4a için visseral peritona yayılım ibaresi eklenmiştir. Peritonla kaplı olmayan kolon bölgelerindeki çevre organlara T4a dışında tutulmuştur. N kategorisinde lenf nodu sayıları değişmese de patolojik olarak incelemelerdeki detaylarla ilgili tartışmalı durumlar devam etmektedir (47, 48).

AJCC'nin 8. ve en güncel evreleme rehberinde de birtakım değişiklikler göze çarpmaktadır. Mikrometastazlar rehberde evreleme kriteri olarak kabul edilmiştir. Mikrometastazlar 20 veya daha fazla hücreden oluşan kümeler veya 0,2 mm boyutundan büyük ve çap olarak 0,2 mm'den küçük metastazlar olarak tanımlanmıştır. Mikrometastaz varlığı olan lenf nodları varsa evre N1 olarak kabul edilmiştir (47, 48).

AJCC 8, primer kolon kanserinin lenfatik drenaj sahasındaki farklı tümör nodüllerinin

yorumunu açıklığa kavuşturmaktadır. Lenf nodu yada nörovasküler oluşum içermeyen nodüller, tümör depoziti olarak kabul edilmeyerek; N1c sınıfına dahil edilmiştir. Bu tanımlamalar depozitlerin şekil, kontur ve boyut açısından dikkate alınmamaktadır. Damar duvarı içindeki tümör oluşumu, lenfatik veya küçük damar istilasını için bölgeye özgü L+ ve ilgili kırmızı kan hücreleri veya düz kas hücreleriyle birlikte endotelial hücre ile çevrili sahalardaki depozitler için için V+ olarak adlandırılan, lenfovasküler invazyon olarak kabul edilmelidir. Eğer tümör nodülleri nöronal bir yapının etrafına yayılmışsa bu durum perinöral invazyon olarak adlandırılmıştır. N1c olan tümörler nodal metastaz olmasa bile evre III olarak sınıflandırmaya dahil edilmişlerdir (47, 48).

Son olarak M kategorisinde M1c olarak ek bir tanımlama yapılmıştır. Bu tanımlama periton karsinomatozunun kötü prognoz belirtisi olması sebebiyle ayrı bir tanım haline getirilmiştir. Tüm bunlara ek olarak KRAS, NRAS ve BRAF mutasyonlarını aynı zamanda öngörücü olan kritik prognostik faktörler olarak tanımlanmıştır (47, 48).

Tablo 2. AJCC.'yr Göre 8. TNM Kolon Kanseri Evreleri

Primer Tümör (T)	
Tx	Primer tümör varlığı bilinmiyor
T0	Primer tümör araştırılmış, fakat kanıt saptanamamış
Tis	İn Situ karsinom: intraepitelyal veya lamina propria invazyonu
T1	Submukozaya invaze tümör
T2	Muskularis propria invazyon varlığı
T3	Perikolik dokulara invazyon
T4a	Peritonun visseral yaprağına invaze tümör varlığı
T4b	Direk olarak çevre dokular veya organlara invaze tümör varlığı
Bölgesel Lenf Nodları	
Nx	Değerlendirilemeyen veya bilinmeyen lenf nodu metastazı
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı var
N1a	1 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 adet bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu tutulumu olmaksızın subseroza, mezenter veya peritonsuz perikolik dokularda tümör depoziti veya depozitleri

N2	4 veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı varlığı
N2a	4-6 adet bölgesel lenf nodu metastazı varlığı
N2b	7 adet veya daha fazla sayıda bölgesel lenf nodu metastazı varlığı
Uzak Metastaz	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Peritona metastaz olmaksızın bir organ veya bölgeye sınırlı metastaz (örn. karaciğer, akciğer, overler, bölgesel olmayan lenf nodları)
M1b	Peritona metastaz olmaksızın birden fazla organ, bölgede metastaz varlığı
M1c	Tek başına periton yüzeyine metastaz veya beraberinde başka organa metastaz varlığı

Tablo 3. AJCC'nin 8. TNM evreleme sistemi (49)

Evre	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b
IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c

En yaygın kullanılan TNM sınıflandırmasının yanı sıra başka evreleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Kolon kanseri için kullanılan bir diğer evreleme sistemi DUKES evreleme sistemidir. Hem TNM hem de DUKES evrelemesi hastaların 5 yıllık sağkalımını belirlemek için kullanılan sınıflandırmalardır. Aşağıdaki tabloda DUKES

evrelemesinin TNM evrelemesinde nereye denk geldiği ve 5 yıllık sağkalım değerleri verilmiştir (Tablo4).

Tablo 4. DUKES evrelemesi ile TNM sınıflamasının karşılaştırılması ve 5 yıllık sağkalım olanları (21)

EVRE	TNM	5 yıllık sağkalım (%)	DUKES Evresi
0	TisN0M0	100	
I	T1N0M0 T2N0M0	100 90	A
II	T3N0M0 T4N0M0	75 30	B1 B2
III	Herhangi bir TN1M0 Herhangi bir TN2M	60 30	C
IV	Herhangi bir T, herhangi bir N, M1	3	D

2.4.5. Histolojik Tipler ve Prognostik Belirteçler

Kolon kanserinin prognozunu öngörebilmek için AJCC'nin TNM evrelemesi, kötü diferansiasyon, karsinoembriyjenik antijen (CEA), lenfovasküler invazyon varlığı gibi durumlar kullanılsa da histolojik alt tiplerinin prognozla ilişkisi tartışmalıdır. AJCC bazı genetik mutasyonların ve peritonitis karsinomatozanın da kötü prognozla ilişkili olduğunu son rehberinde vurgulamıştır. Kolon kanserli hastaların %80-90 kadarını adenokarsinomlu hastalar oluşturmaktadır. Geriye kalan %10-20 oranındaki müsinöz ve taşlı yüzük hücreli gibi diğer alt gruplar oluşturmaktadır. Taşlı yüzük hücreli alt tip genelde %1'ler civarında nadir olarak gözlenmektedir. Hastaların %70 kadarının orta derecede diferansiye, %18 kadarı kötü diferansiye, %2 kadarını undiferansiye ve kalan %9 kadarını iyi diferansiye tümörler oluşturmaktadır (47, 50).

2.4.6. Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme yöntemleri kolorektal kanserli hastalarda birkaç amaçla kullanılmaktadır. İlk olarak lokal yayılımın tespiti için magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopik ultrasonografik görüntüleme (EUS) kullanılmaktadır. Sistemik yayılım içinse abdominal, pelvik veya torakal BT (bilgisayarlı tomografik görüntüleme), MRG veya pozitron emisyon tomografisi (PET BT) yöntemleri sıklıkla kullanılmaktadır (47). Tüm

bu pahalı, uygulaması zor tetkiklerin hala rehberlerde yer alması kolon kanserlerinde ilerleme kaydedilmesi gereken uzun bir yol olduğunu göstermektedir.

2.4.7. Prognozda HALP Skoru

Kolon kanserleri, kanserler arasında tarama açısından en uygun olanlar arasında olsa da sağkalımın çok uzun olduğundan bahsetmek mümkün değildir. Son birkaç dekatta tarama testleriyle belirli aşamalar kaydedilmiştir. Fakat bazı toplumlarda bu taramalara ulaşım azken, ulaşımın rahat olduğu çoğu toplumda da nüfusun yaşlanmasıyla kanser vakaları daha çok gözlenmektedir. Mortalite insidansının yüksekliği, sağkalımın kısa olması hastaları ve yakınlarını bu zorlu süreçlere adapte etmeyi gerektirmektedir. Bu durumlarda hekimin hastaya vereceği tedavi seçeneklerindeki hassasiyeti ancak sağkalım süreçleri hakkında daha objektif verilere sahip olmasıyla sağlanabilir. Hastalar için çok ağır cerrahi ve kemoterapiler uygulanabileceği için verilecek tedavi seçeneklerinde evreleme, hastaların beklenen yaşam süreleri oldukça ön plana çıkmaktadır. Cerrahi uygulamanın %50 kürle sonuçlandığı düşünüldüğünde alınacak kararların önemi bir kat daha artmaktadır (46, 51). TNM sınıflaması prognozu öngörmeye elimizdeki en iyi araçlardan olsa da aynı evrede farklı sağkalım süreleri veya farklı evrelerde birbiriyle örtüşen sağkalım süreleri prognostik araçlara ihtiyacın devam ettiğini göstermektedir (52). İnflamasyon ve beslenmenin kanserlerin survisinde, progresyonunda ve tedaviye ilaç yanıtında rol oynadığını gösteren pek çok çalışma mevcuttur. Hekimler solid tümörlerdeki sağkalımı öngörebilmek için pek çok inflamatuvar veya nutrisyonel indeksten faydalanmaya çalışmışlardır. Nötrofil Lenfosit Oranı (NLR), Lenfosit Monosit Oranı (LMR) Albumin Globulin Oranı (AGR), Prognostik Nutrisyonel İndeks (PNI) gibi pek çok inflamasyon veya nutrisyonel ölçek sağkalım için kullanılmaya çalışılmıştır. Bu ölçeklerden biri de araştırmamıza konu olan HALP skorudur. Bu indeksleri kombine ederek elde edilen sağkalım değerlendirmesinin TNM sınıflandırmasına üstün gösteren çalışmalar mevcuttur (53, 54). HALP skorunu Chen ve arkadaşları tarafından tanımlanarak mide kanserinin survisini öngörmek üzere ortaya atılmıştır (51, 52, 54-56). Bu araştırmayı takip eden bir dizi çalışma da farklı kanser tipleri de dahil olmak üzere HALP skorunun etkinliğini araştırmak için akabinde yapılmıştır. Bu araştırmalar arasında uyumsuz sonuçlar saptanmıştır. Aradan geçen 8 yıllık sürede HALP skorunun prognostik değeri henüz net olarak ortaya konamamıştır (53, 57, 58).

HALP skoru, maligniteli hastalarda prognozu tahmin etmek için kullanılan bir skordır. Chen ve arkadaşları tarafından, HALP Skoru=[hemogloblin (g/Lt)×albümin (g/Lt)×lenfosit sayısı (/Lt)]/trombositler(/Lt), olarak hesaplanmış ve geliştirilmiştir (59). Bu nedenle, yüksek HALP puanı, bağışıklık-beslenme fonksiyonu düşük olan hastaları tespit etmek ve daha ayrıntılı risk sınıflandırması yapabilmek için prognozun olumlu bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (59). HALP skorunun mide, kolon, pankreas, safra yolları, rektum, akciğer, üriner sistem kanserleri ile post-op komplikasyonların seyrini ve sağkalım durumlarını inceleyen yayınlar mevcuttur (51, 54).

2.4.8. Kolon Kanseri Cerrahisi

Kolon kanseri önlenemez bir kanser türü olmakla beraber aynı zamanda erken evrede yakalandığında tedavi edilebilir bir kanser türüdür. Kolon rezeksiyonu için birden fazla cerrahi yaklaşım mümkündür. Bunlar arasında sağ hemikolektomi, genişletilmiş sağ hemikolektomi, sol hemikolektomi, genişletilmiş sol hemikolektomi, abdominoperineal rezeksiyon yer alır. Primer anastomozla eksizyon uygulanması diğer bir seçenektir. Anastomoz kaçığı insidansının oranının daha düşük olması nedeni ile uç-yan/yan-yan anastomoz; transanal anastomozu tercih edilmektedir. Operasyon seçimi kolon patolojisinin yerleşimine ve yaygınlığına bağlıdır. Anastomozun mümkün olmadığı durumlarda, gaita deşarjı ostomi ile sağlanır (21).

Malign polipler, kanser hücrelerinin submukozaya invaze olduğu tümörlerdir. TNM evrelemesine göre T1 lezyonlardır. Rezekte edilen poliplerin %12'sini oluştururlar. Endoskopide benign görünebilirler. Patoloji sonucu malign polip olarak geldiğinde endoskopik rezeksiyonun yeterli olup olmadığına veya hastanın endoskopik mukozal rezeksiyon (EMR), endoskopik submukozal diseksiyon (ESD) yada segmental kolon rezeksiyonuna ihtiyaç durumuna karar verilmelidir. Malign saplı polip, rezeksiyon sınırı 2 mm yada daha çoksa, kötü diferansiye ve lenfovasküler tutulum yok ise snare polipektomiyle tedavi sağlanmış kabul edilir. Rezeksiyon sınırı 2 mm'den az ise, kötü diferansiye ve lenfovasküler tutulum varsa kolonun segmental rezeksiyonu önerilmektedir. Malign sapsız polip snare polipektomiyle tedavi edilmez, kolonun segmental rezeksiyonu önerilmektedir. Ancak hasta kötü bir cerrahi adaysa, EMR veya ESD uygulanmalıdır. ESD derin mukozal invazyon saptanan hastalarda kontrendikedir. Çünkü derin invazyon varlığı genellikle beraberinde lenf nodu invazyonuyla seyreder ve

cerrahın daha geniş cerrahi seçeneklerini değerlendirmesi gerekir (21).

Evre 1 kolorektal kanserler, tümörün ve lokal lenf nodlarının cerrahi rezeksiyonu ile tedavi edilir. Cerrahi sırasında yeterli sayıda lenf nodu rezeksiyonu, kolorektal kanserleri doğru evreleme açısından önemlidir. AJCC'nin raporuna göre kaliteli bir rezeksiyondan bahsedebilmek için en az 12 adet lenf nodu örneklemesi yapılması gerekmektedir (60).

Evre II kolorektal kanserlerde tek seçenek hala cerrahidir ve adjuvan kemoterapinin rutin kullanımı önerilmez. Fakat Avrupa Medikal Onkoloji Derneği (ESMO) kötü diferansiye kanser, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, 12 lenf nodundan az rezeksiyon, lokalize perforasyon, kötü cerrahi sınır pozitifliği gibi yüksek risk olduğunu gösteren özelliklerden herhangi birinin varlığında adjuvan kemoterapiyi önermektedir (61).

Evre III kolorektal kanserlerde cerrahi ve sonrasında 6 kür adjuvan kemoterapi önerilmektedir (21).

Evre IV kolon kanseri kemoterapi, biyolojik ajanlarla hedefe yönelik tedavi, immünoterapi, palyatif cerrahi, radyoterapi ve radyofrekans ablasyonunun bir kombinasyonu ile yönetilebilir. Tedavi yöntemini planlamadan önce primer tümörün yeri ve hastalığın yaygınlığı, tümörün MSI, KRAS/NRAS ve BRAF mutasyon durumu, hastanın komorbiditeleri, tedavi geçmişi, tedavinin hedefleri ve hastanın tercihleri dikkate alınmalıdır. Tedavi çoğu hasta için palyatifdir ve temel amaç yaşam kalitesini korumak ve genel sağkalımı uzatmaktır (62).

Kolon kanserlerinde iyi bir küratif rezeksiyondan bahsedebilmek için proksimaldeki mezenterik damarlara ligasyon uygulanmalı, tümör sahasındaki lenf nodlarının radikal olarak ve üstündeki omentumla beraber çıkarmak gereklidir (63). Günümüzde kolon kanseri için açık cerrahi seçenekler dışında yaygın olarak laparoskopik cerrahi kullanılmakla beraber robotik cerrahi de uygulanmaktadır.

2.4.8.1. Sağ Hemikolektomi

Sağ kolon kanserlerinde yaklaşım genellikle sağ hemikolektomi veya genişletilmiş sağ hemikolektomidir (64). Proksimal kolon tümörlerinin tedavisi için uygulanan cerrahidir. İleokolik damarlar, sağ kolik damarlar, kolika medianın sağ dalları bağlanıp kesilir.

Terminal ileumun 10 cm'lik bölümü rezeke edilir. Primer ileal-transvers kolon anastomozu hem her zaman mümkündür (Şekil 3A) (63).

2.4.8.2. Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi

Hepatik fleksura, transvers kolon tümörlerinin küratif amaçlı cerrahisinde uygulanır. Sağ hemikolektomiye ek olarak kolika medianın sağ dalları köküne yakın bağlanıp kesilir. Sağ kolon ve transvers kolonun proksimali rezeke edilir. Transvers kolonun distali ile ileum arasında primer anastomoz yapılır. Rutin prosedürde oluşturulan ilekolik anastomoz Drummond'un marjinal arterinden beslenir. Kanlanma konusunda şüphe olursa rezeksiyon sınırı splenik fleksurayı içerecek şekilde genişletilerek ileokolik anastomozun beslenmesi güvenli hale getirilir (Şekil 3 B) (63).

2.4.8.3. Transvers Kolektomi

Kolika media damarlarının bağlanıp, kolokolonik anastomoz uygulamasına sağ hemikolektomi ile terminal ileum inen kolon arası anastomozun dahil edildiği, orta ve distal transvers kolon tümörlerinde uygulanan cerrahi metottur (Şekil 3 C) (63).

2.4.8.4. Sol Hemikolektomi

Distal transvers kolon, splenik fleksura, inen kolondaki tümörlere sol hemikolektomi uygulanır. Kolika medianın sol damarları, sol kolik damarlar ve sigmoid damarların ilk dalları bağlanır. Sol hemikolektomide genellikle kolokolonik anastomoz yapılmaktadır (63).

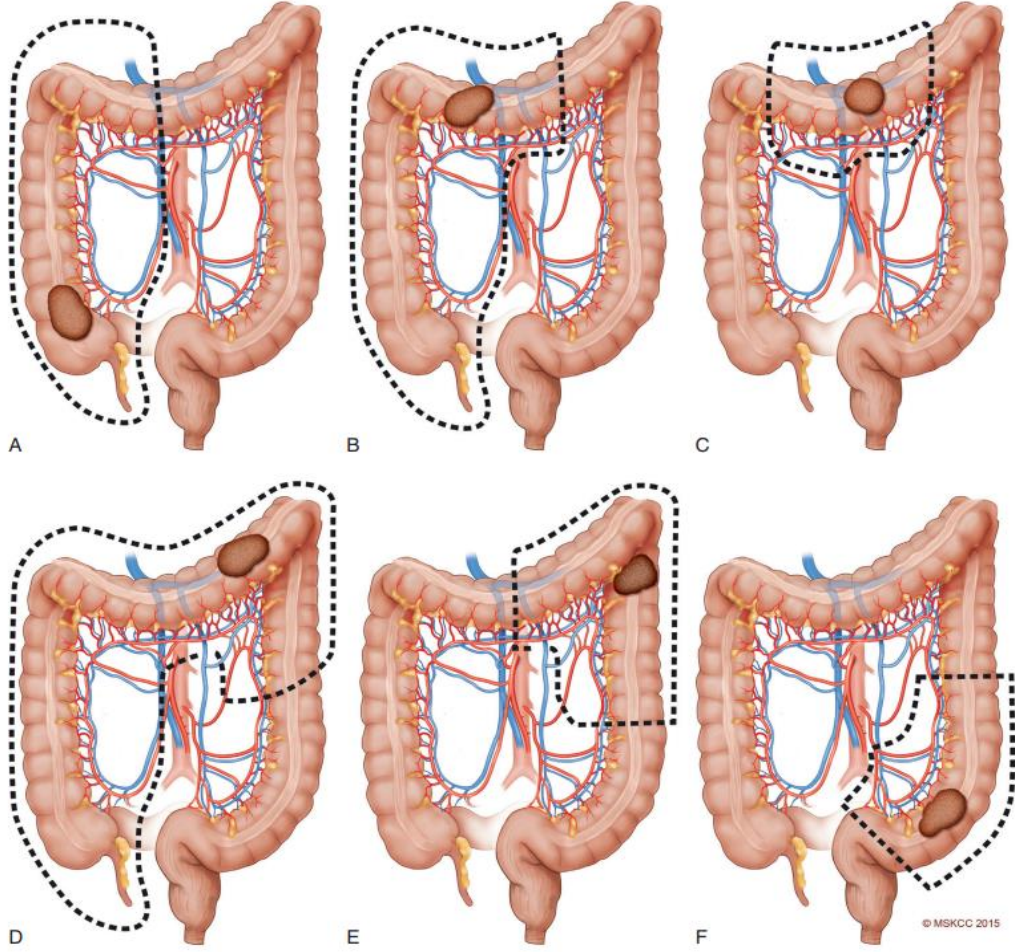
2.4.8.5. Genişletilmiş Sol Hemikolektomi

Sol hemikolektomiye ek olarak kolika medianın sağ damarlarını da içerecek şekilde proksimale doğru genişletilmesidir. Genellikle distal transvers kolondaki tümörler için uygulanır (Şekil 3 E) (63).

2.4.8.6. Sigmoid Kolektomi

Sigmoid kolonun genellikle tüm peritoneal refleksiyon seviyesine kadar rezeke edildiği, rektum proksimali ile inen kolon arasında anastomoz yapıp, inferior mezenterik arterin

sigmoid dallarının bağlandığı uygulamadır. Anastomoz hattını gergin olmayacak şekilde yapılması için splenik fleksura tam serbestleştirilebilir (63).



Şekil 3. Segmenter Kolon Rezeksiyonları.

(A) Sağ hemikolektomi (B) Transvers Kolona Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi (C) Transvers Kolektomi (D) İnen Kolona Genişletilmiş Sağ Hemikolektomi (E) Sigmoid Kolektomi

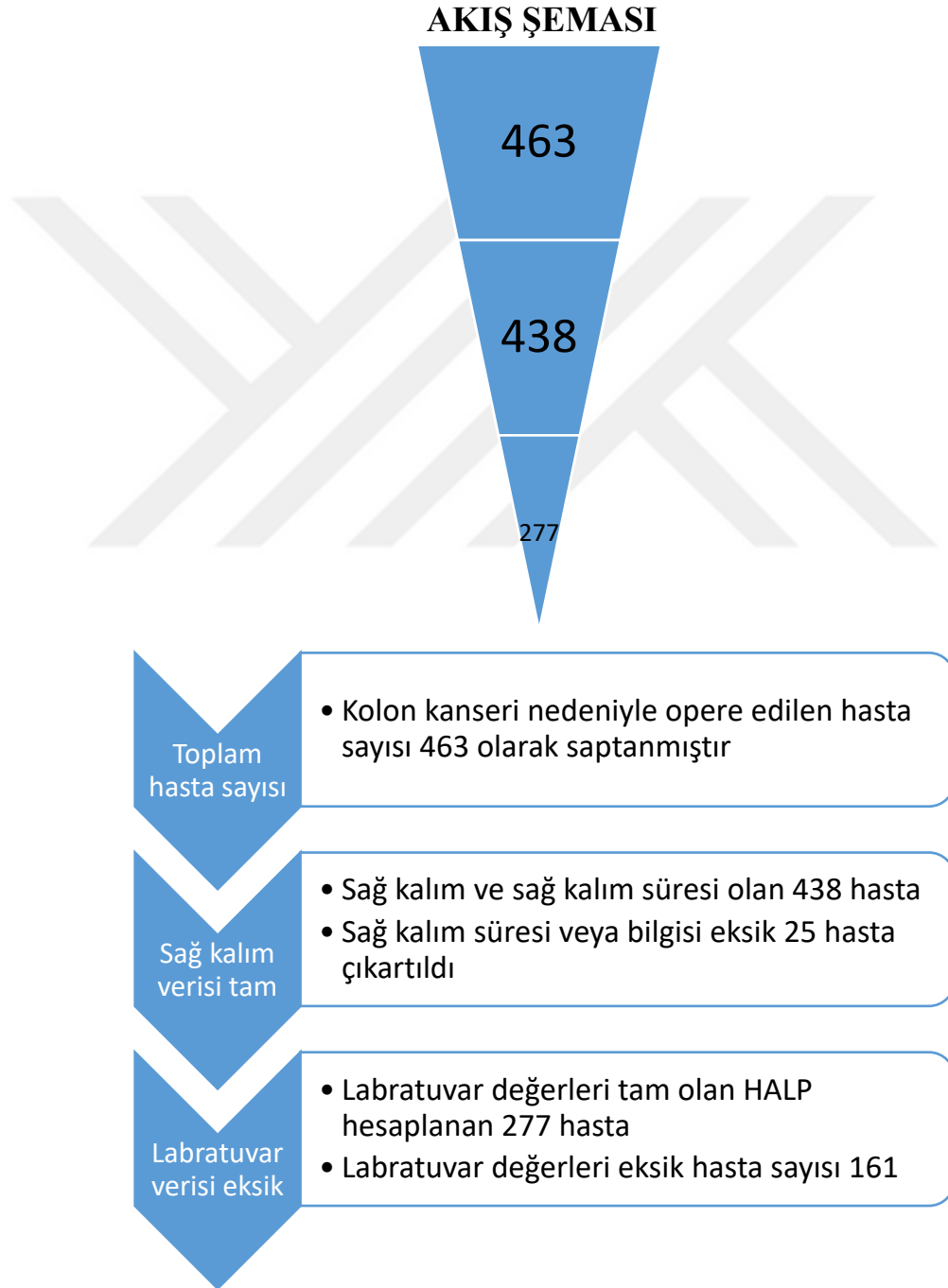
3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu retrospektif çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş olup 09.08.2023 tarih ve 486 sayılı karar ile etik ve bilimsel açıdan yapılması uygun bulunarak onaylanmıştır.

Kliniğimizde 2011-2018 yılları arasında kolon kanseri nedeniyle opere edilen hastaların dosyaları retrospektif olarak taranmıştır. Hastaların demografik verileri, özgeçmişleri, tümör lokalizasyonu ve pre-operatif laboratuvar verilerini içeren bir veri seti oluşturulmuştur. Spesmenin patolojik özellikleri (alınan lenf nodu sayısı, lenfatik, vasküler ve perinöral invazyon, diferansiyasyon derecesi) kaydedilmiştir. Ayrıca, varsa neoadjuvan kemoterapi, ameliyat zamanı, stoma durumu, post operatif hastanede kalış süresi, post operatif komplikasyonlar, nüks ve ölüm zamanı ile ilgili veriler kayıt edilmiştir. Sonrasında hastaların operasyon öncesi laboratuvar verileri üzerinden HALP indexi; hemoglobin X albümin X lenfosit / Platelet formülü kullanarak hesaplanmıştır. Araştırmamıza 18-80 yaş arası olan, kolon kanseri sebebiyle opere edilen hastalar dahil edilmiştir. Verilerine ulaşılamayan, palyatif amaçlı cerrahi uygulanan, kronik inflamatuvar, otoimmün, hematolojik hastalıkları olan ve steroid kullanan hastalar araştırmamıza dahil edilmemiştir.

İstatistiksel analiz: SPSS 24 ve MedCalc istatistik programları kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0,05$ kullanılmıştır. Kategorik değişkenler frekans (n) veya yüzde (%) olarak verilmiştir. Sayısal değişkenler ortalama ve medyan olarak

verilmiştir. HALP skoru $H \text{ (g/L)} \times A \text{ (g/L)} \times L \text{ (/L)} / P \text{ (/L)}$ olarak hesaplanacaktır. Kategorik değişkenler için ki-kare testi, sayısal değişkenler için Mann Whitney-U testi uygulanmıştır. Sonuç değişkenlerinin etlileri için ROC eğrisi analizi ile bir cut-off değeri belirlenecek ve hastalar demografik, klinik özelliklerin yanı sıra genel sağkalımı ve kansere özgü sağkalımı COX regresyon ve logistik regresyon nalizi aracılığıyla karşılaştırılmıştır.



Şekil 4. Akış şeması

4. BULGULAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 154'ünün (%55,60) erkek, 123'ünün (%44,40) kadın cinsiyette olduğu saptanmıştır. Kadınların yaş ortalamaları $59,68 \pm 12,21$ yıl, erkeklerin yaş ortalamaları $61,47 \pm 11,50$ yıl olarak saptanmıştır. Cinsiyetler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,829$).

Tablo 5. Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımı

		Kişi sayısı(n)	Yüzde(%)
Cinsiyet	Erkek	154	55,60
	Kadın	123	44,40
	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Minimum-maksimum
Yaş	$59,57 \pm 11,9$	61(53-68)	(23-79)

Hastaların patolojik tanı dağılımı incelendiğinde 261'inin (%94,22) adenokarsinom olduğu saptanmıştır.

Tablo 6. Hastaların patolojik tanı dağılımı

		Kişi sayısı(n)	Yüzde(%)
Tümör türü	Adenokarsinom	261	94,22
	Taşlı yüzük	11	3,97
	Anaplastik karsinom	1	,36
	Küçük hücreli karsinom	1	,36
	Nöroendokrin tümör	3	1,08

Hastaların patolojik cerrahi sınırları incelendiğinde 241'inin (%94,88) patolojik cerrahi sınır temiz saptanmıştır.

Hastaların ortalama çıkartılan lenf nodu sayısı $19,05 \pm 8,62$ adet olarak saptanmış olup, metastatik lenf nodu ortalama sayısı $2,82 \pm 4,74$ adet olarak saptanmıştır. Ortalama pozitiflik oranı %14,80 olarak saptanmıştır.

Tablo 7. Hastaların rezeke edilen ve metastatik lenf nodu sayıları

	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Minimum- maksimum
Çıkarılan lenf nodu sayısı	19,05±8,62	18(14-23)	(2-70)
Metastaz olan lenf nodu sayısı	2,82±4,74	1(0-4)	(0-37)

Takip süresince hastaların 153'ünün (%55,23) öldüğü ve ölen hastaların ortalama sağ kalım süresinin $2,52 \pm 2,8$ yıl olduğu saptanmıştır.

Tablo 8. Hastaların sağkalım sürelerinin dağılımları

		Kişi sayısı(n)	Yüzde(%)
Sağkalım	Sağ	124	44,77
	Ölen	153	55,23
	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Minimum-maksimum
Sağ kalım süresi yıl	2,52±2,8	1,59(0,3-3,98)	(0-11,69)

Hastaların bazı laboratuvar değerleri ve hesaplanmış HALP skoru Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların laboratuvar değerleri ve HALP skor dağılımları

	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Minimum- maksimum
Hemoglobin	12,1±2,32	12,1(10,5-13,8)	(0-18,3)
Albümin	3,79±0,76	3,97(3,3-4,37)	(1,2-5,37)
Lenfosit	21,81±20,85	19,4(13,3-26,7)	(1,1-241)
Platelet	320,57±122,01	305(242-379)	(22,6-796)
HALP	6,96±40,18	2,7(1,46-5,19)	(0-581,71)
CA19-9	111,21±571,71	13,95(6,18-33,92)	(0-5000)
CA125	32,75±78,18	11,64(8,9-19,25)	(1,22-548,1)

Patolojik tanıyla cerrahi sınırı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 10. Hastaların cerrahi sınır ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

		Temiz	Metastaz	x²	p
Tümör türü	Adenokarsinom	227(94,19)	12(92,31)	0,765	0,943
	Taşlı yüzük	9(3,73)	1(7,69)		
	Anaplastik karsinom	1(0,41)	0(0)		
	Küçük hücreli karsinom	1(0,41)	0(0)		
	Nöroendokrin tümör	3(1,24)	0(0)		

Ki kare testi

Cerrahi sınırı temiz olan hastalarla metastaz saptanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,006). Cerrahi sınırında metastaz olan hastaların mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 11. Sağ kalım ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

		Sağ	Ölü	x²	p
Cinsiyet	Erkek	72(58,06)	82(53,59)	0,554	0,457
	Kadın	52(41,94)	71(46,41)		
Tümör türü	Adenokarsinom	119(95,97)	142(92,81)	5,843	0,211
	Taşlı yüzük	2(1,61)	9(5,88)		
	Anaplastik karsinom	1(0,81)	0(0)		
	Küçük hücreli karsinom	0(0)	1(0,65)		
	Nöroendokrin tümör	2(1,61)	1(0,65)		
Cerrahi sınırlar	Temiz	112(99,12)	129(91,49)	7,512	0,006
	Metastaz mevcut	1(0,88)	12(8,51)		

Ki kare testi

Hastaların cinsiyetleri ile tümör türleri, cerrahi sınır pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Tablo 12. Cinsiyet ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

		Erkek	Kadın	x²	p
Tümör türü	Adenokarsinom	146(94,81)	115(93,5)	5,371	0,251
	Taşlı yüzük	6(3,9)	5(4,07)		
	Anaplastik karsinom	1(0,65)	0(0)		
	Küçük hücreli karsinom	1(0,65)	0(0)		
	Nöroendokrin tümör	0(0)	3(2,44)		
Cerrahi sınırlar	Temiz	136(96,45)	105(92,92)	1,613	0,204
	Metastaz mevcut	5(3,55)	8(7,08)		

Ki kare testi

Hastaların sağ kalımı ile yaş arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,003).

Ölen hastaların yaş ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların sağ kalımı ile albümin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ölen hastaların albümin değerlerinin ortalamaları daha düşük saptanmıştır.

Hastaların sağ kalımı ile lenfosit sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ölen hastaların lenfosit sayısı ortalamaları daha düşük saptanmıştır.

Hastaların sağ kalımı ile HALP skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,011$). Ölen hastaların HALP skoru ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların sağ kalımı ile metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Ölen hastaların metastatik lenf nodu sayısı ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 13. Sağkalım ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Sağ		Ölü		z	p
	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)		
Yaş	59,74±27,68	58(52-66)	61,43±12,12	62(55-71)	-3,007	0,003
Hemoglobin	12,22±2,24	12,15(10,45-13,8)	12±2,38	12(10,5-13,7)	-0,374	0,708
Albümin	3,98±0,61	4,16(3,6-4,42)	3,63±0,83	3,74(3,19-4,3)	-3,403	0,001
Lenfosit	23,79±21,7	22,3(16,15-28,3)	20,21±20,07	17,9(11,4-24,3)	-3,416	0,001
Platelet	329,89±123,96	314,5(248,5-382)	313,01±120,28	304(239-379)	-1,047	0,295
HALP	6,79±30,16	3,11(1,73-5,92)	7,1±46,85	2,43(1,27-4,69)	-2,546	0,011
CA19-9	15,58±14,41	11,17(6,52-18,02)	189,27±764,99	19,16(6,18-47,77)	-1,670	0,095
CA125	15,13±13,72	11,34(8,54-16,2)	48,54±105,23	12,5(9,63-35,44)	-1,298	0,194
Çıkarılan lenf nodu sayısı	20,17±8,96	19(13-24)	18,07±8,22	17(14-21)	-1,906	0,057
Metastaz olan lenf nodu sayısı	1,45±2,86	0(0-2)	4,01±5,66	2(0-5)	-5,400	<0,001

Ki kare testi

Tablo 14. Çıkarılan lenf nodu sayısı ile sağkalım oranının karşılaştırılması

		Sağ	Ölü	χ^2	p
Çıkarılan Lenf Nodu Sayısı	1-11	13(38,24)	21(61,76)	4,745	0,093
	12-23	75(44,12)	95(55,88)		
	24 ve üzeri	34(58,62)	24(41,38)		

Çıkarılan lenf nodu sayısının 12 ve üzeri sayıda olması ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. Toplam 228 hastadan (%82,31) 12 ve üzeri sayıda lenf nodu çıkarılmıştır.

Hastaların cinsiyeti ile hemoglobin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Erkek hastaların hemoglobin değerleri ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların cinsiyeti ile albümin değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,018$). Erkek hastaların albümin değerleri ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların cinsiyeti ile HALP skorları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,026$). Erkek hastaların HALP skoru ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 15. Cinsiyet ile kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Erkek		Kadın		z	p
	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)		
Yaş	61,47±25,35	61(53-68)	59,68±12,21	62(52-68)	-0,216	0,829
Hemoglobin	12,57±2,45	12,65(10,6-14,5)	11,52±2,01	11,7(10,3-13)	-3,564	<0,001
Albümin	3,88±0,73	4,06(3,42-4,42)	3,67±0,79	3,74(3,2-4,3)	-2,37	0,018
Lenfosit	22,24±19,83	19,85(12,5-26,9)	21,28±22,14	18,6(13,3-26,2)	-0,551	0,582
Platelet	315,22±121,92	300(239-370)	327,26±122,29	315(247-396)	-0,993	0,321
HALP	7,85±46,66	3,22(1,56-5,74)	5,85±30,32	2,27(1,39-4,53)	-2,225	0,026
CA19-9	131,81±705,27	11,75(6,18-33,92)	84,79±338,01	14,24(6,14-35,63)	-0,132	0,895
CA125	21,39±35,69	11,49(8,9-16,68)	42,93±102,09	11,8(9,28-23,86)	-0,666	0,505

Çıkarılan lenf nodu sayısı	19,8±8,66	19(14-24)	18,08±8,5	17(13-22)	-1,602	0,109
Metastaz olan lenf nodu sayısı	2,68±4,41	1(0-3)	3,01±5,16	1(0-4)	-0,462	0,644
Sağ kalım süresi yıl	2,84±2,67	1,94(0,76-4,29)	2,16±2,91	0,88(0,19-3,21)	-2,64	0,008

Mann Whitney-U

Hastaların patolojik cerrahi sınırı ile albümin arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,019). Cerrahi sınırı temiz olan hastaların albümin ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Hastaların patolojik cerrahi sınırı ile metastaz olan lenf nodu sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,002). Cerrahi sınırı temiz olan hastaların metastaz olan lenf nodu sayısı ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 16. Lenf nodu pozitifliğine göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılması

	Temiz		Metastaz		z	p
	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)	Ortalama	Medyan (persantil 25-75)		
Yaş	61,24±21,46	61(54-69)	57,54±11,6	57(53-65)	-0,808	0,419
Hemoglobin	12,16±2,38	12,1(10,5-13,9)	11,95±1,89	12(10,9-13,2)	-0,297	0,767
Albümin	3,84±0,71	4(3,4-4,39)	3,33±0,79	3,4(2,6-4,11)	-2,341	0,019
Lenfosit	22,4±22	19,4(13,3-26,9)	19,57±9,94	17,8(15-28)	-0,277	0,782
Platelet	321,04±120,83	302(246-384)	336±147,82	346(252-353)	-0,287	0,774
HALP	7,52±43,05	2,87(1,55-5,19)	3,06±2,26	2,66(1,29-4,67)	-0,649	0,516
CA19-9	122,58±602,31	14,76(6,9-34,8)	1,1±0,7	1,1(0,6-1,59)	-2,179	0,029
CA125	32,75±81,89	11,62(9,28-18,28)	60,25±67,53	60,25(12,5-108)	-1,213	0,225
Çıkarılan lenf nodu sayısı	19,01±8,16	18(14-23)	17,33±6,11	19(11,5-20)	-0,599	0,549
Metastaz olan lenf nodu sayısı	2,7±4,8	1(0-3)	5,25±5,01	3,5(2-6)	-3,129	0,002
Sağ kalım süresi yıl	2,73±2,81	1,71(0,52-4,22)	2,22±3,4	0,79(0,29-2,86)	-1,001	0,317

Mann Whitney-U

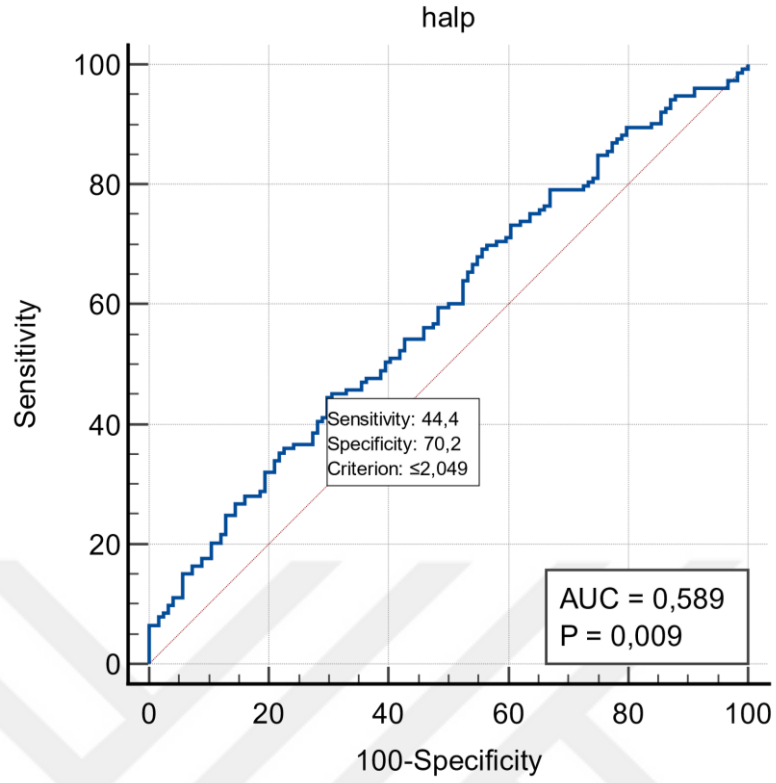
Mortaliteye etkili anlamlı faktörlerin bulunması amacı ile yapılan forward ve backward Logistik Regresyon Analizi modellemelerinde; anlamlı yordayıcılar olarak tek faktör pozitif lenf nodu sayısı saptanmıştır. Yapılan modellemenin kapsayıcılık oranı %11,2 olarak (Nagelkerke R2=0,112) saptanmıştır. Pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalık artışın mortaliteyi 0,183 kat arttırdığı saptanmıştır. Fark testlerinde anlamlı fark saptanan yaş ve HALP skoru değişkenleri ile regresyon modelinde anlamlı bulunan lenf nodu sayısına ait Logistik regresyon analizi değerleri tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 17. Sağ kalım üzerine Logistik regresyon analizi

	-2 Log likelihood = 51,502		Nagelkerke R2=0,122			%95 güven aralığı	
	Beta	Standart hata	Wald	p	Standardize beta (O.R.)	Alt	Üst
Yas	0,004	0,008	0,318	0,573	1,004	0,989	1,019
Lenf nodu sayısı	0,183	0,046	16,097	<0,001	1,201	1,098	1,313
HALP	0,001	0,003	0,003	0,953	1	0,994	1,006
Sabit	-0,554	0,486	1,3	0,254	0,575		

Tek değişkenli Logistik regresyon analizi

HALP değişkeninin ROC analizinde eğri altında kalan alanı (AUC) 0,589 (p=0,009) olarak saptanmıştır. HALP skorunun mortaliteyi belirlemesi amacı ile hesaplanan cut off değeri 2,048 olarak saptanmıştır. Hesaplanan cut off değerine göre; sensitivite %44,44 ve spesifite %70,16 olarak saptanmıştır.



Şekil 5. HALP skoru ROC analizi

Tablo 18. HALP skoru değişkeninin sağ kalım üzerine ROC analizi

ROC eğrisi altında kalan alan	0,589
Standard Hata	0,0342
95% Güven aralığı	0,529 to 0,647
z	2,604
p	0,0092
Youden J indeksi	0,1461
Cut off noktası	2,048994979
Sensitivite	44,44
Spesifite	70,16
+ olabilirlik oranı	1,49
- olabilirlik oranı	0,79

ROC analizi

Mortaliteye etkili anlamlı faktörlerin bulunması amacı ile HALP değerini cutt off değerine göre alınarak yapılan Logistik Regresyon Analizi modellemelerinde; anlamlı yordayıcılar olarak pozitif lenf nodu sayısı ve HALP skoru saptanmıştır. Yapılan modellemenin kapsayıcılık oranı %14,8 olarak (Nagelkerke R²=0,148) saptanmıştır.

Pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalık artışın mortaliteyi 0,195 kat arttırdığı saptanmıştır. HALP skorunun cut of değeri üstünde olmasının mortaliteyi 0,661 kat arttırdığı saptanmıştır Logistik regresyon analizi değerleri tablo 14’de verilmiştir.

Tablo 19. Sağ kalım üzerine regresyon analizi

	-2 Log likelihood = 328,736336		Nagelkerke R2=0,148			%95 güven aralığı	
	Beta	Standart hata	Wald	p	Standardize beta (O.R.)	Alt	Üst
Lenf nodu sayısı	0,195	0,047	17,408	<0,001	1,216	1,109	1,332
HALP >2,048	0,661	0,275	5,764	0,016	0,516	0,301	0,886
Sabit	0,759	0,465	2,668	0,102	2,137		

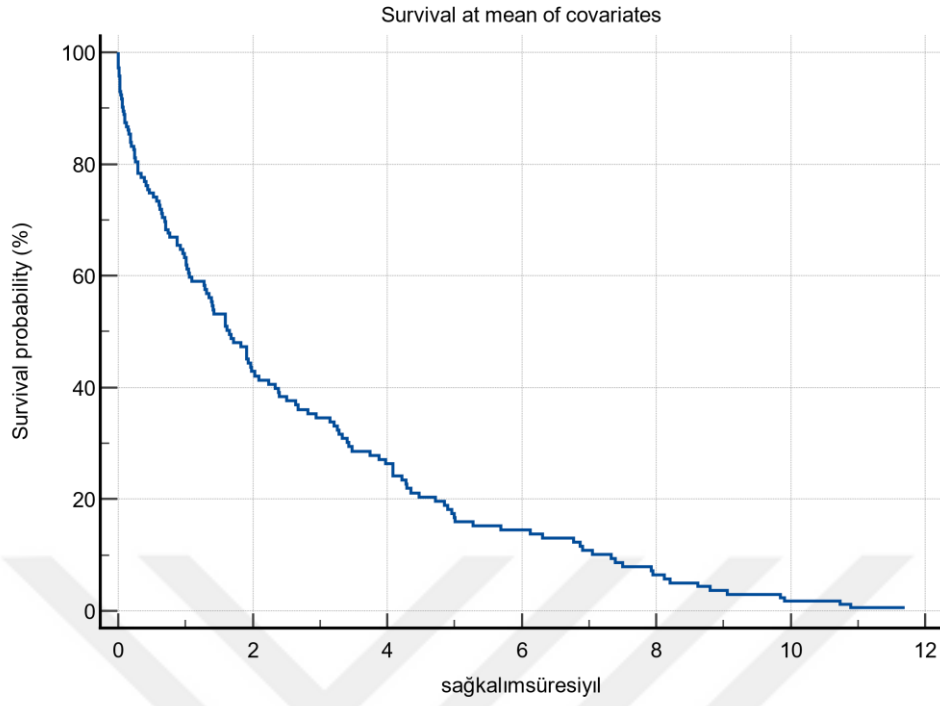
Çok değişkenli Logistik regresyon analizi

Tüm bağımsız değişkenlerin mortaliteye etkisi üstünde yapılan COX regresyon analizi sonucunda sağ kalım üstünde ekili faktör olarak pozitif lenf nodu sayısı ($p<0,001$) saptanmıştır. Pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalık artışın da sağ kalım süresini 0,028 kat azalttığı saptanmıştır. HALP değeri sayısal ve kategorik olarak anlamlı saptanmamıştır.

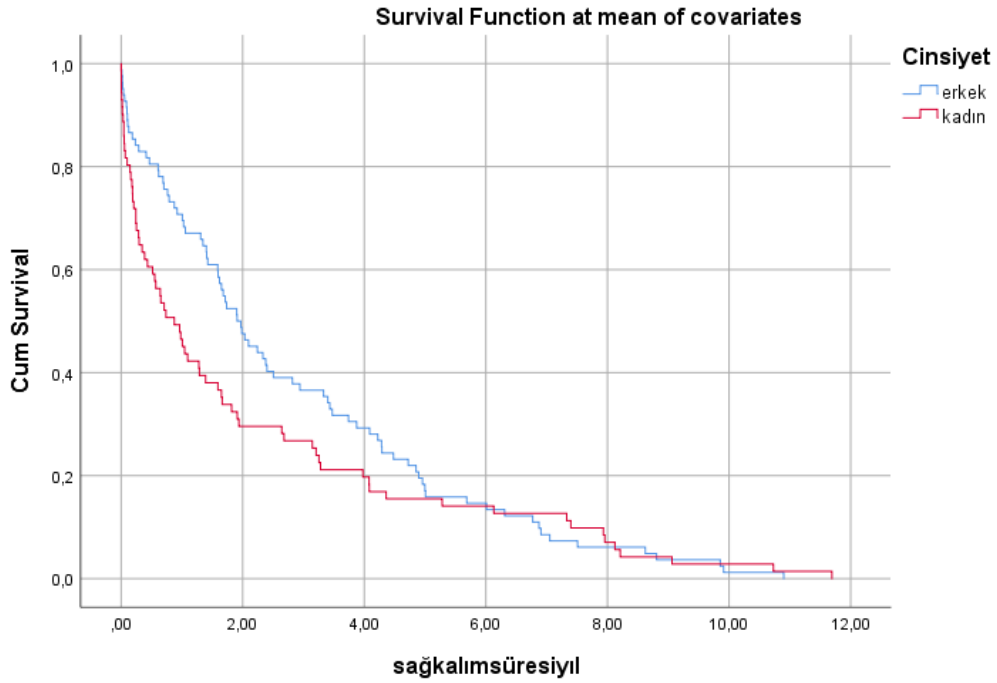
Tablo 20. Sağ kalım süresi üzerine COX regresyon analizi

	-2 Log likelihood = 328,736336		Nagelkerke R2=0,148			%95 güven aralığı	
	Beta	Standart hata	Wald	p	Standardize beta (O.R.)	Alt	Üst
Lenf nodu sayısı	0,028	0,014	4,174	0,041	1,029	1,001	1,057

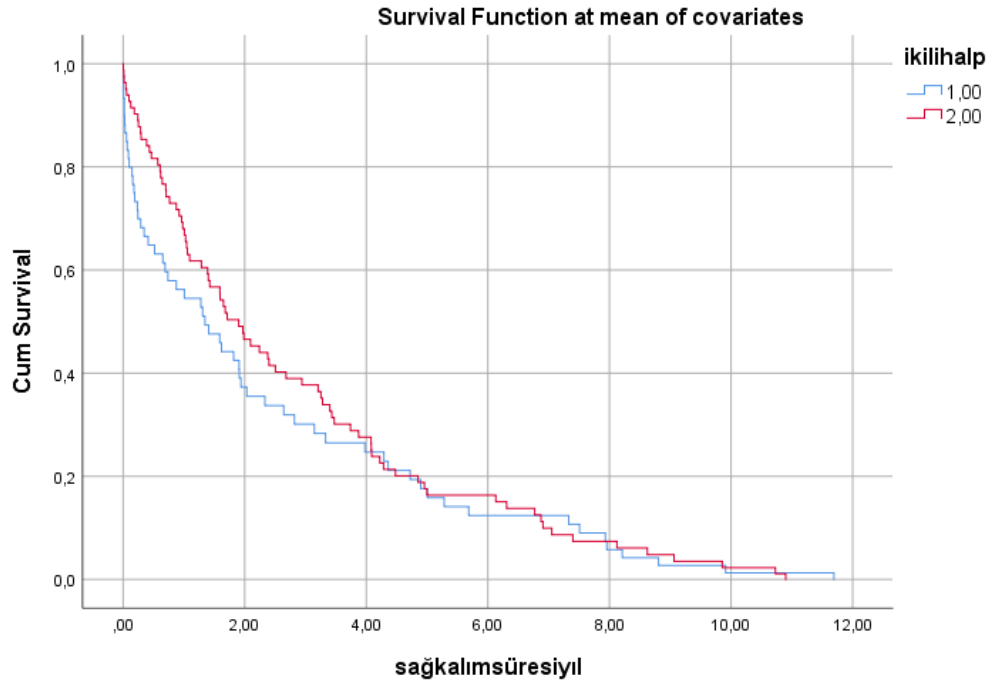
COX regresyon analizi



Şekil 6. COX regresyon analizi



Şekil 7. Cinsiyete göre COX regresyon analizi



Şekil 8. HALP cut off değerine göre COX regresyon analizi

5. TARTIŞMA

Dünya genelinde kolorektal kanser tanısı alan hastaların yaklaşık %55'i erkek hastalardan oluşmaktadır. Oranlar aşağı veya yukarı hafif oynamalar gösterse de genel olarak erkek hastalar çoğunluğu oluşturmaktadır (57, 65). Toplam 185.976 hastanın dahil edildiği geniş çaplı bir araştırmada kolon kanseri alan erkeklerin oranı %53,9, kadınların ise %46,1 olduğu belirtilmiştir (66). Benzer şekilde bir başka çalışmada (n:3016) kadın erkek oranı sırasıyla %46 ile %54 olarak verilmiştir (67). Hispanik bireylerde yapılan kohortta metastatik kolon kanserli hastalar dahil edilmemesine rağmen erkek oranı kadınlara oranla hafif yüksek saptanmıştır (%50,2-%49,8)(52). Literatürle uyumlu şekilde araştırmamıza dahil edilen hastaların 154'ü (%55,60) erkek, 123'ü ise (%44,40) kadındı.

Toplam 127.753 hastanın dahil edildiği Amerika'daki hastalarda 1992-2006 arasında kapsayan bir çalışmada kolon kanser tanılı kadınların yaş ortalaması $65,3 \pm 12,4$ olarak bildirilmiştir. Aynı araştırmadaki erkek hastaların yaş ortalaması $63,2 \pm 11,4$ olarak bildirilmiştir. Kadınların ortalama yaşları 66 erkeklerin ise 63 olarak saptanmıştır (68). Yine geniş çaplı bir araştırmada (n:185.976) hastaların yaş gruplarının %15'ini 80 yaş ve üzeri grubun oluşturduğu belirtilmiştir (66). Bir başka araştırmada kolon kanserli hastaların medyan yaşı 59 olarak saptanmıştır (67). Araştırmamızda ise kadınların yaş ortalamaları $59,68 \pm 12,21$ yıl, erkeklerin yaş ortalamaları $61,47 \pm 11,50$ yıl olarak saptanmıştır. Cinsiyetler ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,829$). Medyan yaş ise 61 olarak saptanmıştır. Araştırmamızdaki kadınların yaş ortalamasının erkeklerle kıyaslandığında düşük olmasına sebep olan

durumun sosyokültürel veya etnik kökendeki farklılıklar olabileceği düşünülmüştür. Bu farklılığın sebebinin ayrıca araştırmaların yapıldığı zaman dilimlerindeki farklılıklar, tarama programlarının zaman içinde ülkemizde yaygınlaşmasıyla daha erken yaşta tanı konması olabilir. Bir diğer sebebin ise araştırmalardaki dahil edilme kriterlerindeki farklılıklar olabileceği düşünülmüştür.

Almanya’da yapılan bir çalışmada 2000-2016 arasında kolon kanseri tanısı alan hastalarda yapılan araştırmada (n:185.976) histolojik tipi adenokarsinom olan tümörlerin oranının %95,5 olduğu belirtilmiştir (66). Bir başka çalışmada kolon kanserlerinin %90’ını adenokarsinomların oluşturduğu ifade edilmiştir (69). Patolojik tanı dağılımında bizim araştırmamıza dahil edilen hastaların 261’inin (%94,22) adenokarsinom olduğu saptanmıştır. Geri kalan patolojik tanı tipleri çoktan aza doğru sırasıyla taşlı yüzük hücreli karsinom, anaplastik ve küçük hücreli karsinom oluşturmaktadır. Araştırmamızdaki hasta grubunun kolon kanseri histolojik tiplerinin literatürle uyumlu görünmektedir. Bu veriler çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının iyi denebilecek sayıda olduğunu göstermektedir.

Geniş çaplı bir araştırmada kadın ve erkeklerin cerrahi sınır pozitifliği kadın ve erkek arasında neredeyse eşit olarak saptanmıştır (66). Araştırmamızda da hastaların cinsiyetleri ile tümör türü ve cerrahi sınır pozitifliği arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum ülkemizdeki tarama programlarının yaygınlaşması ile kadın ve erkeklerin tanı anındaki evrelerinin benzer olduğunu düşündürmüştür.

Amerika’da yapılan bir kohort çalışmasında (n:16.471) araştırmaya dahil edilen kolon cerrahisi yapılan hastaların %91,7’sinde cerrahi sınır temiz olarak bildirilmiştir. Hastaların %6,1’inde cerrahi sınırdaki makroskopik veya mikroskopik rezidü tümör dokusu olduğu, hastaların %1,2’sinin bilgilerine ulaşamadığı bildirilmiştir (70). Amerikan Ulusal Kanser Veritabanından 2010-2015 yılları arasında 170.022 hastanın verilerinin incelendiği araştırmada cerrahi sınır pozitiflik oranı %11,6 olarak belirtilmiştir (71). Hispanik kökenli bireylerde (n:640) yapılan retrospektif kohort çalışmasında opere edilen kolon kanserli hastalarda cerrahi sınırın temiz gelme oranı %97 olarak belirtilmiştir (52). Çalışmamızdaki hastalardan 241’inin (%94,88) patolojik cerrahi sınır temiz olarak saptanmıştır. Hastaların 13’ünde (%5,12) ise metastaz saptanmıştır. Araştırmamızdaki cerrahi sınır pozitifliği genel olarak literatürle uyumlu olmakla beraber oranlardaki farklılıkların araştırmalara dahil edilen hastaların kanser evrelerindeki farklılıklar

olabileceği düşünülmüştür. Hispanik kökenli hastalarda çalışmamıza göre düşük saptanan cerrahi sınır pozitifliği etnik köken farklılığı veya toplumsal kolon kanser taramalarındaki farklılıkla açıklanabilir.

2008-2020 yılları arasını kapsayan bir araştırmada lenf nodu pozitifliği olan hastaların ve temiz cerrahi sınır olmayan hastaların sağkalımlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir (52). Araştırmamıza dahil edilen hastaların patolojik cerrahi sınırı ile metastaz olan lenf nodu sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,002$). Cerrahi sınırı temiz olan hastaların metastatik lenf nodu sayısı ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Rehberlerde kolorektal cerrahi yapılan hastalarda minimum 12 adet lenf nodu rezeksiyonu yapılması önerilmektedir (69). Geniş çaplı bir araştırmada 0-11 adet lenf nodu diseke edilen hastaların oranı %11,8, 12-23 adet arası lenf nodu diseke hastaların oranı %53,4 olarak, 24 ve üzeri sayıda lenf nodu diseke edilen hasta oranı ise %24,2 olarak bildirilmiştir (66). Bir başka çalışmada çıkarılan lenf nodu sayısının medyan 17 olarak belirtilmiştir (72). Meksika’da 694 hastayla yapılan bir araştırmada 12 ve üzeri sayıda lenf nodu alınan hasta oranı %85 olarak bildirilmiştir (52). Evre II ve Evre III hastaların dahil edildiği bir kohortta ($n:16471$) 12 ve üzeri sayıda lenf nodu çıkarılan hasta oranı %80 olarak belirtilmiştir. Aynı araştırmada hastaların %64’ünde 1-3 arası metastatik lenf nodu saptandığı bildirilmiştir (70). Metastatik lenf nodu sayısının küçük çaplı bir araştırmada %15,4 olarak saptandığı bildirilmiştir (72). Bizim çalışmamızda hastaların ortalama çıkartılan lenf nodu sayısı $19,05 \pm 8,62$ adet olarak saptanmış olup, metastatik lenf nodu ortalama sayısı $2,82 \pm 4,74$ adet olarak saptanmıştır. Toplam 228 hastadan (%82,31) 12 ve üzeri sayıda lenf nodu çıkarılmıştır. Ortalama pozitiflik oranı %14,80 olarak saptanmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısı ve lenf nodu pozitiflik oranı literatürle benzerliği değerlendirildiğinde, araştırmamızın sonuçlarının kapsayıcı olabileceği ve kliniğimizdeki vakalara rehberlerin önerdiği güncel cerrahi standartların yakalanmış olduğu fikri öne çıkmaktadır.

Jiang ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada kolorektal kanserli hastalardan 65 yaş ve üzeri hastaların sağkalım süresinin daha düşük olduğu belirtilmiştir (57). Chu ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınladığı, 16471 hastanın dahil edildiği kohortta düşük sağkalım süresi ve ileri yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir (70). Çalışmamızda da hastaların sağ kalımı ile yaş arasında istatistiksel

anlamli farklılık saptanmiştir ($p=0,003$). Ölen hastaların yaş ortalamaları daha yüksek saptanmıştır. Literatür ve çalışmamızdaki sonuçlarda, hastaların yaşlarının cerrahinin boyutuna karar verilmesi açısından önemli olduğu göze çarpmaktadır.

Almanya’da 2000-2016 yılları arasında kolon kanseri tanısı alan hastalarda yapılan araştırmada kadınların sağkalım sürelerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu ifade edilmiştir (66). Kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir araştırmada cinsiyetler arası sağkalım arasında farklılık olmadığı vurgulanmıştır (57). Çalışmamızda ise cinsiyet ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Araştırmaların yapıldıkları dönemlerin farklı olması hastalara uygulanan tedavi modalitelerinde farklı yaklaşım ve sonuçlar doğurmuş olabilir. Ayrıca literatürde çoğu araştırmada çalışmamızdan farklı olarak rektal kanserlerin de dahil edilmiş olması farklılıkların olmasına yol açmış olabilir.

Kolon kanseri tanılı hastaların operasyonlarında cerrahi sınırı negatif olanların pozitif olanlara göre daha iyi sağkalımı olduğu bilinmektedir (72). Evre II B/C ve Evre III A kolon kanser tanılı hastaların ele alındığı bir kohortta hastalarda rezidü tümör dokusu kalmasıyla aynı evredeki hastalarda sağkalımda belirgin azalma olduğu belirtilmiştir (70). Çalışmamızda cerrahi sınır pozitifliği olan hastaların mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır ($p=0,006$). Araştırmamız ve literatürdeki çalışmaların gösterdiği gibi, erken tanı ve iyi cerrahi uygulama kolon kanseri prognozunda kritik öneme sahiptir.

Kolon kanserli hastalarda evre I olan hastaların 5 yıllık sağkalımı %92 iken evre IV olan hastalarda %11’e düşmektedir. Evrelemede en kritik aşamalardan biri lenf nodu örneklemeleridir (67). Bir başka araştırmada 12 ve üzeri lenf nodu diseke edilen hastalarda daha düşük sağkalım sonuçları alındığı vurgulanmaktadır (70). Araştırmamıza dahil edilen hastaların sağ kalımı ile metastatik lenf nodu sayısı arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,001$). Ölen hastalarda metastatik lenf nodu sayısı ortalamaları daha yüksek saptanmıştır. Lenf nodu sayısı gibi patolojik sonuçların sosyokültürel veya etnik farklılıkların ortaya çıkardığı subjektif sonuçlara göre daha güvenilir olduğu literatürde ve çalışmamızda benzer şekilde ortaya konmuştur.

Kolon kanserli 950 hastayı kapsayan bir çalışmada evre III hastalarda çıkarılan lenf nodu sayısı yükseldikçe sağkalımın düştüğü sonucuna varılmıştır. Evre II hastalar için sekizden

az ve on ikiden fazla şeklinde ayrıldığında yine sağkalımın çıkarılan lenf nodu sayısı ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir (73). HALP skorunun tek başına sağkalımla ilişkili bulunduğu bir araştırmada HALP skoru ile lenfatik invazyon arasında anlamlı ilişki olduğu vurgulanmıştır (52). Çalışmamızda benzer olarak mortaliteye etkili anlamlı faktörlerin bulunması amacı ile yapılan değerlendirmede anlamlı parametre olan tek faktörün pozitif lenf nodu sayısı olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra çalışmamızda pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalı artışın mortaliteyi neredeyse %20 oranında (0,183 kat) artırdığı saptanmıştır. Araştırmamızdaki bu sonuçların sebebinin evre olarak daha çok komorbiditesi fazla ve ileri evre hastaların üçüncü basamak olan hastanemize başvurusu sayılabilir.

Genel olarak kanser ilişkili anemilerde hastaların hemoglobin değerleri ile hastalığın progresyon derecesi ve tedaviye direnç arasında ilişki olduğunu belirten yayınlar mevcuttur (74, 75). Çalışmamızda hastaların sağkalım süreleri ile hemoglobin, CA19-9, CA124 değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların yaşadıkları bölgenin rakımı, kronik hastalıkların görülme oranlarındaki farklılıklar bu çelişkiye sebep olmuş olabilir. Bu yüzden tek başına hemoglobin değerinin yanı sıra HALP skorunda farklı parametreler olması kaçınılmazdır.

Albumin değerleri hastaların beslenmelerini değerlendirmek için en yaygın kullanılan parametrelerden biri olmasının yanı sıra bilindiği üzere negatif akut faz reaktanıdır. PNI ve HALP gibi çeşitli indekslerde de yaygın olarak faydalanılmaktadır. Hipoalbuminemi ile uzun dönem sağkalıma etki eden bir faktör olan cerrahi komplikasyonlar arasında bağlantı mevcuttur. Klinik olarak özellikle anastomoz komplikasyonları ile albumin değerleri arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur (76, 77). Çalışmamızda hastaların sağ kalımı ile albümin arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ölen hastaların albümin ortalamaları daha düşük saptanmıştır. Son dönem kanser hastalarının beslenmelerindeki bozulma ve buna bağlı postoperatif komplikasyon gelişme riskinde artış ve bunların sonucunda mortaliteye yatkınlık gelişmiş olabilir.

Lenfositler immün yanıtta görev alan önemli hücrelerdir. Kanser kendisinin ve kemoterapinin hastaların immün sistemine ciddi olumsuz etkileri olmasından dolayı lenfosit sayıları kanser hastalarında önem arz eder. Literatürde kolorektal kanserli hastalarda lenfopeni ile kemoterapi yanıtı ve sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak

anlamli ilişki olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (78, 79). Araştırmamızda hastaların sağ kalımı ile lenfosit sayıları arasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Ölen hastaların lenfosit sayıları ortalamaları daha düşük olarak saptanmıştır. Bu hastalarda immün yanıt zayıflığı mortaliteyi artırmış olabilir.

Giannekas ve arkadaşları (80) 112.231 hastayı kapsayan araştırmalarında ilgi çekici şekilde düşük platelet değerleri olan hastaların daha iyi prognoza sahip olduğu vurgulanmıştır. Kolon kanserli hastalarda preoperatif platelet sayıları ile sağkalım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanan araştırmalar mevcuttur (79, 81, 82). Araştırmamıza katılan hastaların platelet sayıları ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamli bir ilişki saptanamamıştır. Literatürle araştırmamız arasındaki farklılığın sebebinin alınan kanların hastalığın çok spesifik bir zamanında ve aynı evre hastalar baz alınarak standardizasyonu sağlamadaki zorluklar olabileceği düşünölmüştür.

Metastatik kolon kanserli hastaları dışında kolon kanser cerrahisi olmuş hastalarda yapılan bir kohort çalışmasında ($n:640$) HALP skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamli bir ilişki saptandığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada rekürrenssiz geçen süre ile sağkalım arasında böyle bir bağlantı gözlenmediği vurgulanmıştır (52). Çalışmamızda hastaların sağ kalımı ile HALP skorları arasında istatistiksel anlamli farklılık saptanmıştır ($p=0,011$). Ölen hastaların HALP skoru ortalamaları daha yüksek saptanmıştır.

Erkek hastaların HALP skorlarının kadınlara göre daha yüksek saptandığını belirten yayınlar mevcuttur (53, 54, 83). Çalışmamıza dahil edilen erkek hastaların HALP skoru ortalamaları kadınlara göre daha yüksek saptanmıştır ($p=0,026$). Kadın erkek arasındaki HALP skoru farklılığının kadınların erkeklere göre daha düşük hemoglobin değerine sahip olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür. Zira araştırmamızda da erkek hastaların hemoglobin değeri ortalamaları daha yüksek bulunmuştur.

Calderillo ve arkadaşlarının (52) yaptığı araştırmada HALP skoru ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamli ilişki saptanmıştır. Lokal ileri kolorektal kanserli hastalarda yapılan bir çalışmada ($n:820$) düşük HALP skorunun sağkalım süresini kısalttığı belirtilmiştir (57). Çalışmamızdaki HALP skoru cut-off değeri literatürdekilerden oldukça düşük hesaplanmıştır. Hastaların HALP skoru ortalaması $6,96\pm40,18$ olarak saptanmıştır. Farklı kanser gruplarında yapılan araştırmalarda (kolon, mide, mesane)

HALP skoru cut off değerleri 15-56 arasında değişkenlik göstermekteydi (52-54). HALP skorunun mortaliteyi belirlemesi amacı ile hesapladığımız cut off değeri 2,048 olarak bulunmuştur. Hesaplanan cut off değerine göre; sensitivite %44,44 ve spesifite %70,16 olarak saptanmıştır.

Bir kohort çalışmasında HALP skorunun cut-off değerinin üzerinde olmasının mortaliteyi neredeyse 2 katına çıkardığı belirtilmiştir (HR:1,992) (52). Araştırmamızda HALP skorunun cut off değeri üstünde olmasının mortaliteyi 0,661 kat (%66 oranında) arttırdığı saptanmıştır. HALP skorunda cut-off değerlerindeki farklılık metastatik kolon kanserlerinin araştırmamıza dahil edilmesinden, literatürdeki araştırılan kanser türlerindeki farklılıktan ileri gelmiş olabilir. Her TNM evresi için ayrı şekilde HALP skoru cut-off değerleri belirlenmesi gibi birkaç prognostik indeksin kombine edildiği, hasta gruplarını daha spesifik olarak ele alan çalışmalara ihtiyaç olduğu gözlenmektedir. Araştırmamızla literatürdeki farklılıkların hastaların etnik kökenlerinin, kolon kanseri tanısı almadan önceki genel durumlarının, eşlik eden hastalıklarının çeşitlerinin veya beslenme durumlarının HALP skoruna etkilerinden kaynaklanmış olabileceği düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama sağkalım süreleri ortalaması $2,52 \pm 2,8$ yıl olarak hesaplanmıştır. Cerrahi sonucunda temiz cerrahi sınır tespit edilen hasta oranı %94,8 idi.

Ortalama HALP skoru $6,96 \pm 40,18$ ve medyan HALP skoru 2,7 olarak saptanmış olup bu değerler literatürdeki çalışmalarla kıyaslandığında düşük olduğu gözlenmiştir.

Cerrahi sonrasında 228 hastadan (%82,31) 12 ve üzeri sayıda lenf nodu çıkarılmıştır. Çıkarılan lenf nodu sayısının 12 ve üzeri olması ile sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Metastatik lenf nodu sayısı ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır.

Hastaların cinsiyetleri, tümörlerin histolojik tipleri ile sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış olup çıkarılan tümörlerin cerrahi sınırları temiz gelen hastalarda sağkalım süresi daha yüksek saptanmıştır.

Yaşları yüksek hastalarda sağkalım daha düşük olarak saptanmıştır. Albumin değerleri lenfosit ve platelet sayılarında düşüklük olan hastaların sağkalımları daha düşük saptanmıştır.

HALP skorunun mortaliteyi belirlemesi amacı ile hesaplanan cut off değeri 2,048 olarak saptanmıştır. Hesaplanan cut off değerine göre; sensitivite %44,44 ve spesifite %70,16 olarak saptanmıştır.

Mortaliteye etkili anlamlı faktörlerin bulunması amacı ile HALP skoru hesapladığımız cut-off değerine göre incelendiğinde, anlamlı parametreler pozitif lenf nodu sayısı ve HALP skorudur. Yapılan modellemenin kapsayıcılık oranı %14,8 olarak saptanmıştır. Pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalık artışın mortaliteyi 0,195 kat arttırdığı saptanmıştır. HALP skorunun cut of değeri üstünde olmasının mortaliteyi 0,661 kat arttırdığı saptanmıştır.

Sağkalım üstünde etkili faktör olarak pozitif lenf nodu sayısı ($p<0,001$) saptanmıştır. Pozitif lenf nodu sayısındaki bir standart sapmalık artışın da sağ kalım süresini 0,028 kat azalttığı saptanmıştır. HALP skoru sayısal ve kategorik olarak anlamlı saptanmamıştır.

Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler kolon kanserinde sağkalım üzerine yaş, çıkarılan lenf nodu sayısı, cerrahi rezeksiyon sınır pozitifliği, HALP skoru gibi parametrelerin hastaların prognozunda öneme sahip parametreler olup daha spesifik hasta gruplarında, daha geniş ölçekte ve daha çok sayıda araştırmaya ihtiyaç olduğu görülmüştür.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. 2021;71(3):209-49.
2. Wilcox CMJTAJotMS. Colon cancer screening is for everyone. 2022;364(4):369-70.
3. Luo D, Yang Y, Shan Z, Liu Q, Cai S, Li Q, et al. Evaluation of traditional prognostic factors for stage I-III colorectal cancer patients who survived for over five years after surgery. 2021;11:618820.
4. Cavadas AS, Gonçalves E, Pereira CC, Rodrigues J, Pereira JC. Right colon cancer: The influence of specific location on recurrence and survival. Cancer Treatment and Research Communications. 2023;36:100724.
5. Hohenberger W, Reingruber B, Merkel S. Surgery for colon cancer. Scandinavian journal of surgery. 2003;92(1):45-52.
6. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani AJC. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. 2009;30(7):1073-81.
7. McMillan DCJCOiCN, Care M. Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. 2009;12(3):223-6.
8. Rossi S, Basso M, Strippoli A, Schinzari G, D'Argento E, Larocca M, et al. Are markers of systemic inflammation good prognostic indicators in colorectal cancer? 2017;16(4):264-74.
9. Amado A, Pimenta J, Queirós T, Leite M, Tavares A, Cardoso J, et al. PREOPERATIVE HALP SCORE AS A PREDICTOR OF SURVIVAL IN LOCALLY ADVANCED COLON CANCER: Colon cancer and HALP score. 2022;13(1):1-9.
10. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, gastrointestinal. 2019.
11. Bhatia A, Shatanof RA, Bordoni B. Embryology, Gastrointestinal. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Rachel Shatanof declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Bruno Bordoni declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

12. Kahai P, Mandiga P, Wehrle CJ, Lobo S. Anatomy, abdomen and pelvis, large intestine. 2017.
13. Bruzzi M, M'Harzi L, Poghosyan T, Ben Abdallah I, Papadimitriou A, Ragot E, et al. Arterial vascularization of the right colon with implications for surgery. *Surg Radiol Anat.* 2020;42(4):429-35.
14. Griffiths JD. Surgical anatomy of the blood supply of the distal colon. *Ann R Coll Surg Engl.* 1956;19(4):241-56.
15. ÖZTÜRK E. Kolorektal Kanser.
16. Chaudhry SR, Liman MNP, Peterson DC. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Stomach. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2023, StatPearls Publishing LLC.; 2023.

17. Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):105-14.
18. Katsaounou K, Nicolaou E, Vogazianos P, Brown C, Stavrou M, Teloni S, et al. Colon cancer: From epidemiology to prevention. *Metabolites.* 2022;12(6):499.
19. Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative chemotherapy for operable colon cancer: mature results of an international randomized controlled trial. 2023;41(8):1541.
20. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2019;69(1):7-34.
21. Ahmed M. Colon cancer: a clinician's perspective in 2019. *Gastroenterology research.* 2020;13(1):1.
22. Hadjipetrou A, Anyfantakis D, Galanakis CG, Kastanakis M, Kastanakis S. Colorectal cancer, screening and primary care: a mini literature review. *World journal of gastroenterology.* 2017;23(33):6049.
23. Yang L, Cao C, Kantor ED, Nguyen LH, Zheng X, Park Y, et al. Trends in sedentary behavior among the US population, 2001-2016. *Jama.* 2019;321(16):1587-97.
24. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny.* 2019;14(2):89-103.

25. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, Azzara A, Trujillo ME, Hofmann SM, et al. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2621-37.
26. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*. 2008;300(23):2765-78.
27. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(10):658-62.
28. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A review of colorectal cancer in terms of epidemiology, risk factors, development, symptoms and diagnosis. *Cancers*. 2021;13(9):2025.
29. Choi Y-J, Myung S-K, Lee J-H. Light alcohol drinking and risk of cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*. 2018;50(2):474-87.
30. Murphy N, Moreno V, Hughes DJ, Vodicka L, Vodicka P, Aglago EK, et al. Lifestyle and dietary environmental factors in colorectal cancer susceptibility. *Mol Aspects Med*. 2019;69:2-9.
31. McRae MP. The benefits of dietary fiber intake on reducing the risk of cancer: an umbrella review of meta-analyses. *Journal of chiropractic medicine*. 2018;17(2):90-6.
32. Hullings AG, Sinha R, Liao LM, Freedman ND, Graubard BI, Loftfield E. Whole grain and dietary fiber intake and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2020;112(3):603-12.
33. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2014;6(11):430.
34. Thélin C, Sikka S. Epidemiology of colorectal Cancer—incidence, lifetime risk factors statistics and temporal trends. *Screening for colorectal Cancer with colonoscopy* London: IntechOpen Limited. 2015:61-77.
35. Gupta S. Screening for colorectal cancer. *Hematology/Oncology Clinics*. 2022;36(3):393-414.
36. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends,

- risk factors and prevention strategies. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2019;16(12):713-32.
37. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *The Journal of pathology*. 2019;247(5):574-88.
 38. Wong MC, Huang J, Huang JL, Pang TW, Choi P, Wang J, et al. Global prevalence of colorectal neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2020;18(3):553-61. e10.
 39. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Incidence of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 4.3 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2014;23(9):1920-7.
 40. Meester RG, van Herk MM, Lansdorp-Vogelaar I, Ladabaum U. Prevalence and clinical features of sessile serrated polyps: a systematic review. *Gastroenterology*. 2020;159(1):105-18. e25.
 41. Lin JS, Piper MA, Perdue LA, Rutter CM, Webber EM, O'Connor E, et al. Screening for colorectal cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2016;315(23):2576-94.
 42. Knudsen AB, Rutter CM, Peterse EF, Lietz AP, Seguin CL, Meester RG, et al. Colorectal cancer screening: an updated modeling study for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021;325(19):1998-2011.
 43. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection—systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405.
 44. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, Rappaport ES, Helbert B, Riggs M. Colorectal cancer: current trends in initial clinical manifestations. *South Med J*. 1991;84(5):575-8.
 45. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(10):3039-45.
 46. Labianca R, Beretta GD, Kildani B, Milesi L, Merlin F, Mosconi S, et al. Colon cancer. 2010;74(2):106-33.

47. Weiser MRJAoso. AJCC 8th edition: colorectal cancer. 2018;25:1454-5.
48. Kattan MW, Hess KR, Amin MB, Lu Y, Moons KG, Gershenwald JE, et al. American Joint Committee on Cancer acceptance criteria for inclusion of risk models for individualized prognosis in the practice of precision medicine. 2016;66(5):370-4.
49. Kalisz KR, Enzerra MD, Paspulati RMJR. MRI evaluation of the response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiation therapy. 2019;39(2):538-56.
50. Bagante F, Spolverato G, Beal E, Merath K, Chen Q, Akgül O, et al. Impact of histological subtype on the prognosis of patients undergoing surgery for colon cancer. 2018;117(7):1355-63.
51. Xu H, Zheng X, Ai J, Yang LJII. Hemoglobin, albumin, lymphocyte, and platelet (HALP) score and cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis of 13,110 patients. 2023;114:109496.
52. Calderillo Ruiz G, Lopez Basave H, Vazquez Renteria RS, Castillo Morales A, Guijosa A, Castillo Morales C, et al. The Prognostic Significance of HALP Index for Colon Cancer Patients in a Hispanic-Based Population. 2022;2022.
53. Peng D, Zhang C-j, Gong Y-q, Hao H, Guan B, Li X-s, et al. Prognostic significance of HALP (hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet) in patients with bladder cancer after radical cystectomy. 2018;8(1):794.
54. Chen X-L, Xue L, Wang W, Chen H-N, Zhang W-H, Liu K, et al. Prognostic significance of the combination of preoperative hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in patients with gastric carcinoma: a retrospective cohort study. 2015;6(38):41370.
55. Lv G-y, An L, Sun X-d, Hu Y-l, Sun D-wJCca. Pretreatment albumin to globulin ratio can serve as a prognostic marker in human cancers: a meta-analysis. 2018;476:81-91.
56. Cong L, Hu LJII. The value of the combination of hemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet in predicting platinum-based chemoradiotherapy response in male patients with esophageal squamous cell carcinoma. 2017;46:75-9.
57. 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. 2016;7(44):72076.
58. Matsui Y, Matsuda A, Maejima A, Shinoda Y, Nakamura E, Komiyama M, et al. The clinical significance of perioperative inflammatory index as a prognostic factor for patients with retroperitoneal soft tissue sarcoma. 2022;27(6):1093-100.
 59. Farag CM, Antar R, Akosman S, Ng M, Whalen MJ. What is hemoglobin, albumin, lymphocyte, platelet (HALP) score? A comprehensive literature review of HALP's prognostic ability in different cancer types. *Oncotarget*. 2023;14:153.
 60. Orsenigo E, Gasparini G, Carlucci MJGR, Practice. Clinicopathological factors influencing lymph node yield in colorectal cancer: a retrospective study. 2019;2019.
 61. Labianca R, Nordlinger B, Beretta G, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013;24:vi64-vi72.
 62. Benson AB, Venook AP, Cederquist L, Chan E, Chen Y-J, Cooper HS, et al. Colon cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology. 2017;15(3):370-98.
 63. Brunicardi FC. Schwartz's principles of surgery: McGraw-Hill Education.; 2019.
 64. Timuçin E, Salih S, Mustafa O, YORGANCI K. Kanser nedeni ile yapılan sağ hemikolektomi sonrası anastomoz kaçığına etki eden faktörler: Tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Clinics and Laboratory*.13(1):97-102.
 65. Chung RY-N, Tsoi KK, Kyaw MH, Lui AR, Lai FT, Sung JJ-YJCe. A population-based age-period-cohort study of colorectal cancer incidence comparing Asia against the West. 2019;59:29-36.
 66. 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. 2020;405:71-80.
 67. Dienstmann R, Mason M, Sinicrope F, Phipps A, 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. 2017;28(5):1023-31.
 68. Wang L, Wilson SE, Stewart DB, Hollenbeak CSJCe. Marital status and colon cancer outcomes in US Surveillance, Epidemiology and End Results registries: does marriage affect cancer survival by gender and stage? 2011;35(5):417-22.

69. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon cancer. 2017.
70. Chu QD, Zhou M, Medeiros K, Peddi PJS. Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1, T1N2a) colon cancer. 2016;160(5):1333-43.
71. Healy MA, Peacock O, Hu C-Y, Bednarski BK, Tillman MM, Messick C, et al. High rate of positive circumferential resection margin in colon cancer: a national appraisal and call for action. 2022;276(6):1023-8.
72. Komori K, Kinoshita T, Oshiro T, Ouchi A, Ito S, Abe T, et al. Prognostic predictions based on pathological findings of peritoneal dissemination in patients with stage IV colorectal cancer without residual disease (R0 status). 2019;49:755-61.
73. Sjo OH, Merok MA, Svindland A, Nesbakken AJDotc, rectum. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. 2012;55(3):307-15.
74. Madeddu C, Gramignano G, Astara G, Demontis R, Sanna E, Atzeni V, et al. Pathogenesis and treatment options of cancer related anemia: perspective for a targeted mechanism-based approach. 2018;9:1294.
75. Wilson M, Van Haaren M, Harlaar JJ, Park HC, Bonjer HJ, Jeekel J, et al. Long-term prognostic value of preoperative anemia in patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. 2017;26(1):96-104.
76. Ravasco PJJocm. Nutrition in cancer patients. 2019;8(8):1211.
77. Nazha B, Moussaly E, Zaarour M, Weerasinghe C, Azab BJWjogs. Hypoalbuminemia in colorectal cancer prognosis: nutritional marker or inflammatory surrogate? 2015;7(12):370.
78. Noh OK, Oh SY, Kim YB, Suh KWJWJoS. Prognostic significance of lymphocyte counts in colon cancer patients treated with FOLFOX chemotherapy. 2017;41:2898-905.
79. Zhang Y-Y, Li W-Q, Li Z-F, Guo X-H, Zhou S-K, Lin A, et al. Higher levels of pre-operative peripheral lymphocyte count is a favorable prognostic factor for patients with stage I and II rectal cancer. 2019;9:960.
80. Giannakeas V, Kotsopoulos J, Brooks JD, Cheung MC, Rosella L, Lipscombe L, et al. Platelet count and survival after cancer. 2022;14(3):549.

81. Rao X-D, Zhang H, Xu Z-S, Cheng H, Shen W, Wang X-PJM. Poor prognostic role of the pretreatment platelet counts in colorectal cancer: A meta-analysis. 2018;97(23).
82. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota KJJoso. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. 2012;106(7):887-91.
83. Xu S-S, Li S, Xu H-X, Li H, Wu C-T, Wang W-Q, et al. Haemoglobin, albumin, lymphocyte and platelet predicts postoperative survival in pancreatic cancer. 2020;26(8):828.



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Dr. İlker Can BÜYÜKİNCE'ye ait **“KLİNİĞİMİZDE 2011-2018 YILLARI ARASINDA KOLON KANSERİ NEDENİYLE OPERE EDİLEN HASTALARIN AMELİYAT ÖNCESİ HEMOGLOBİN, ALBÜMİN, LENFOSİT VE PLATELET (HALP) DEĞERİNİN 5 YILLIK SAĞKALIM ÜZERİNE OLAN ETKİSİ”** adlı çalışma jürimiz tarafından Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:...../01/2024

Başkan :.....

İmza

Üye :.....

İmza

Üye :.....

İmza