



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ
SAĞLIKLI BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI SAYGI

DANIŞMAN
PROF. DR. RAMAZAN İLYAS ÖNER

ADYAMAN - 2024



T.C.
ADYAMAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

KOLOREKTAL KANSER TANILI HASTALARDA
NÖTROFİL/LENFOSİT VE PLATELET/LENFOSİT ORANININ
SAĞLIKLI BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI SAYGI

DANIŞMAN
PROF. DR. RAMAZAN İLYAS ÖNER

ADYAMAN - 2024

TEŞEKKÜR

Tanıymış olduğum süre içerisinde ilgi ve desteğini daima hissettiren, bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan onur duyduğum başta tez danışmanım Prof. Dr. Ramazan İlyas Öner'e saygılarımı sunarım.

Yardım ve desteklerinden dolayı diğer öğretim üyelerimiz Prof. Dr. Serdar Olt'a, Prof. Dr. Ramazan Ulu'ya, Doç. Dr. Ayşe Şahin Tutar'a, Dr. Öğretim Üyesi Aşk Vural'a ve Dr. Öğretim Üyesi Ali Rıza Çalışkan'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım yardım ve desteklerini gördüğümüz uzman ve asistan arkadaşlarıma, rotasyonlar ve konsültasyonlar esnasında beraber çalıştığımız asistanlara, kıymetli Dahiliye ailesine ve hastane çalışanlarına çok teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim boyunca bana her konuda destek olan sevgili eşim ve aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Aslı Saygı

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
TABLolar DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLOREKTAL KANSERLER	3
2.1.1. Kolorektal Anatomi	3
2.1.2. Kolorektal Kanserler.....	6
2.1.2.1. <i>Epidemiyoloji</i>	6
2.1.2.2. <i>Etiyoloji</i>	7
2.1.2.3. <i>Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)</i>	8
2.1.2.4. <i>Hereditör Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC)</i>	8
2.1.2.5. <i>Diyet</i>	8
2.1.2.6. <i>İnflamatuar Bağırsak Hastalığı</i>	9
2.1.2.7. <i>Diğer Faktörler</i>	9
2.1.2.8. <i>Patoloji</i>	9
2.1.2.9. <i>Klinik Belirti ve Bulgular</i>	11
2.1.3. Kolorektal kanserlerde Tanı.....	12
2.1.4. Kolorektal Kanserlerde Evreleme	12
2.1.5. Kolorektal Kanserlerde Tedavi	15
2.2. PROGNOStİK FAKTÖRLER.....	17

2.3. NÖTROİFL LENFOSİT ORANI VE PLATELET LENFOSİT ORANININ KLİNİK KULLANIMI	18
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMAN.....	20
3.2. HASTALARIN TOPLANMASI VE VERİ KAYITLARI	20
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ	21
3.4. VERİLERİN ANALİZİ	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	30
7. KAYNAKLAR.....	31

SİMGELER VE KISALTMALAR

PLR	: Platelet Lenfosit Oranı
NLR	: Nötrofil Lenfosit Oranı
KRK	: Kororektal Kanser
HNPCK	: Herediter Non-Polipozis Kolon Kanseri
FAB	: Familial Adenomatöz Polipozis
İBH	: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
ÜK	: Ülseratif Kolit
PSK	: Primer Sklerojen Kolanjit
NSAİ	: Non-Steroid Anti İnflamatuvar
MR	: Manyetik Rezonans
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
FSİG	: Flexible Sigmoidoscopy
CTC	: Computed Tomographic Colonography
UICC	: Uluslararası Kanser Savaş Örgütü
AJCC	: Amerikan Kanser Birliği
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
KRT	: Kemoradyoterapi
USG	: Ultrasonografi
PLT	: Platelet
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1: Kolon Anatomisi	3
Şekil 2: Adenom Karsinom Gelişim Süreci.....	10
Şekil 3: TNM Evrelemesi	15
Şekil 4: Cinsiyete Göre Dağılım	22
Şekil 5: KRK Tanılı Hastalar	23
Şekil 6: Sağlıklı Kontrol Grubu	24
Şekil 7: Erkek Cinsiyet.....	24
Şekil 8: Kadın Cinsiyet.....	25

TABLÖLAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1: Yaş Aralığı.....	22
Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grupları	23
Tablo 3: NLR ve PLR Değerlendirme	25
Tablo 4: KRK Tanılı ve Sağlıklı Gruplar.....	26



ÖZET

Amaç: Kolorektal kanser dünya çapındatüm ırklar arasında en sık görülen üçüncü malignneoplazm çeşididir. Bu nedenle prognostik faktörlerin belirlenmesi ve bireysel tedavinin giderek yaygınlaşmasıyla yeni tedavi modalitelerinin geliştirilmesi önem kazanmıştır.

Bu çalışmada, kolorektal kanser tanılı hastalarda nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) oranının sağlıklı bireylerle karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla, Eylül 2019 ile Aralık 2023 yılları arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran kolorektal kanser tanılı olan ve kolonoskopi yapıp kolorektal kanser tanılı olmayan sağlıklı bireyler karşılaştırılmıştır. Kolorektal kanser tanısı olan 40 hasta ile sağlıklı olan 40 hasta retrospektif olarak karşılaştırılmıştır.

Yöntem: Eylül 2019-31 Aralık 2023 tarihleri arasındaki dönemde Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji polikliğine başvuran 40 tane kolorektal kanser tanılı ve kolonoskopi yapılan ve kolorektal kanser tanısı konulmayan 40 sağlıklı bireyin nötrofil/lenfosit oranı (NLO), platelet/lenfosit oranı (PLO) laboratuarda ölçülmüştür.

Bulgular: Yapılan istatistiksel çalışma sonucunda kolorektal malign neoplazmlarda NLO ve PLO oranının sağlıklı bireylerdeki NLO ve PLO oranı anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

Laboratuar parametleri olan NLO, PLO gibi değerler çok ucuz ve hızlı labaratuvar bulguları olsa da tümör tarafından ortaya çıkarılan kompleks immun cevaba sadece bir açıdan bakış sağlamaktadır. Haliyle NLO ve PLO tek başına bağımsız prognostik bir faktör olarak değerlendirilmesi uygun değildir ama fikir vermesi açısından değerlidir.

Sonuç: Sağlıklı bireyler ile kolorektal kanser tanılı hastalar karşılaştırıldığında anlamlı NLO ve PLO oranı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanserler, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit

ABSTRACT

Introduction and Aim: Colorectal cancer is the third most common type of cancer among women and men world wide. For this reason, it has become important to determine prognostic factors and develop new treatment modalities as individual treatment becomes increasingly widespread.

This study aimed to compare the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR) in patients diagnosed with colorectal cancer with healthy individuals. For this purpose, healthy individuals diagnosed with colorectal cancer who applied to Adıyaman University Training and Research Hospital between September 2019 and December 2023 and those who were not diagnosed with colorectal cancer after undergoing colonoscopy were compared. 40 patients diagnosed with colorectal cancer and 40 healthy patients were compared retrospectively.

Materials and methods: Neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) of 40 colorectal cancer diagnosed and 40 healthy individuals who applied to Adıyaman University Training and Research Hospital Internal Medicine and Gastroenterology clinics in the period between September 2019 and 31 December 2023 and who underwent colonoscopy and were not diagnosed with colorectal cancer. Measured in the laboratory.

Results: As a result of the statistical study, the NLR and PLR ratios in colorectal cancers were found to be significantly different from the NLR and PLR ratios in healthy individuals.

Although laboratory parameters such as NLR and PLR are very cheap and fast laboratory findings, they only provide a glimpse into the complex immune response triggered by the tumor. Therefore, NLR and PLR cannot be considered as independent prognostic factors alone, they can only give an idea and guide.

Conclusion: Significant NLR and PLR ratios were found when healthy individuals were compared with patients diagnosed with colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancers, Neutrophil, Lymphocyte, Platelet

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolon kanserleri, sindirim sisteminin en sık tespit edilen kanser çeşididir (1). Dünya genelinde her sene 1 milyon civarında yeni vaka görülmektedir. Bunların yarısından fazlasında metastaz görülmektedir (2). Bu vakaların 3'te birini rektum kanserleri oluşturur. Rektal kanser ile birlikte değerlendirildiğinde, kolorektal kanserler görülme sıklığı en fazla olan üçüncü kanser türüdür. Erkeklerde prostat kanseri ve akciğer kanseri, kadınlarda meme kanseri ve akciğer kanserinden sonra üçüncü en sık görülen kanser türüdür (1). Sağlık Bakanlığı'nın 2008 verilerine göre Türkiye'de kolorektal malign tümörler, kadınlarda en sık görülen ikinci kanser iken erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser çeşididir. Amerikanın kuzeyinde bireylerde kolorektal kanser gelişme riski %6'dır. Kanserden dolayı ölen insanların %11'ini kolorektal kanserler oluşturmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırayı kolorektal kanserler almaktadır (1). Türkiye'de de ABD'de olduğu gibi kolorektal kanserlere bağlı ölüm oranı her iki cinstede de ikinci sırada yer almaktadır. Kolorektal kanserlerde ölüm açısından cinsiyetler arasında önemli bir fark yoktur. Sadece erkeklerde biraz fazla görülebilmektedir.

Kolon kanseri ne kadar erken tanı alırsa hastanın morbidite ve mortalitesi o derece azalmakta, hatta uygun cerrahi yapıldığında hastanın tamamen iyileşebilmesine olanak tanıyan bir kanser çeşididir (4). Hastaların bir kısmı tanı aldığı anda ileri evrededir ve bunlarda 5 yıllık yaşamansı %10 civarındadır (5). Geçen yıllarla beraber kolorektal kanserin sağ kalım süresi uzamakta olup bu durum tarama programlarının uygulanma yaygınlığındaki artışa, tanıda kullanılabilecek yöntemlerin gelişmişliğine ve yeni tedavi tekniklerinin geliştirilmesine, radyoterapiye ve sistemik tedavide yeni yöntemlerin bulunmasına bağlıdır (6).

Son zamanlarda enflamasyonun ve enflamatuar durum biyobelirteçlerinin birçok hastalıkla ilişkisi araştırılmaktadır. Enflamatuar olaylar esnasında vücuttaki lökositlerin sayısında değişiklikler olur. Lökositlerin strese karşı verdikleri fizyolojik tepki; nötrofil miktarında artış ve bunla beraber rölatif lenfosit sayısında düşüştür. Bu

nedenle nötrofil lenfosit oranının kolay bir enflamasyon göstergesi olarak kullanılabileceği akla gelmiştir (7, 8).

Son 60 yılda yapılan çalışmalarda birçok nedenin kolorektal kanserli hastalarda yaşam süresi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Lenf nodu tutulumu, bağırsak duvarına geçiş ve uzak organ tutulumu (metastaz) en önde gelen prognostik faktörler olarak kabul görmüş ve çoğu evreleme sisteminin de temelini oluşturmuştur. Birçok saha çalışmalarında kolorektal kanser evresinin hasta sağ kalımı ile yakın ilişkili olduğu tespit edilmiş olsa da prognozunsadecetümör yayılımında değil, kanser ve hasta ile ilgilibir çok farklı nedenle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bundan ayrı olarak tümörün tekrarlamasında ve ölümle sonuçlanmasında tek bir prognositik nedenin olmadığı kabul edilmektedir (8, 9).

Rudolf Virchow tarafından 19. Yüz yılda kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki tespit edilmiştir (10). Güncel olarak son yıllarda farklı kanser çeşitlerinde inflamasyon göstergelerinin prognostik önemi araştırmalara konu olmuştur. Bazı kanserler türlerinde nötrofil-lenfosit oranı (NLO)'nın kötü prognozla ve sağ kalım süresinin uzunluğu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (11, 12). NLO ve platelet-lenfosit oranı (PLO) genel inflamasyonun belirlenmesinde kullanılabilecek ucuz ve kolay bir göstergedir (11, 13).

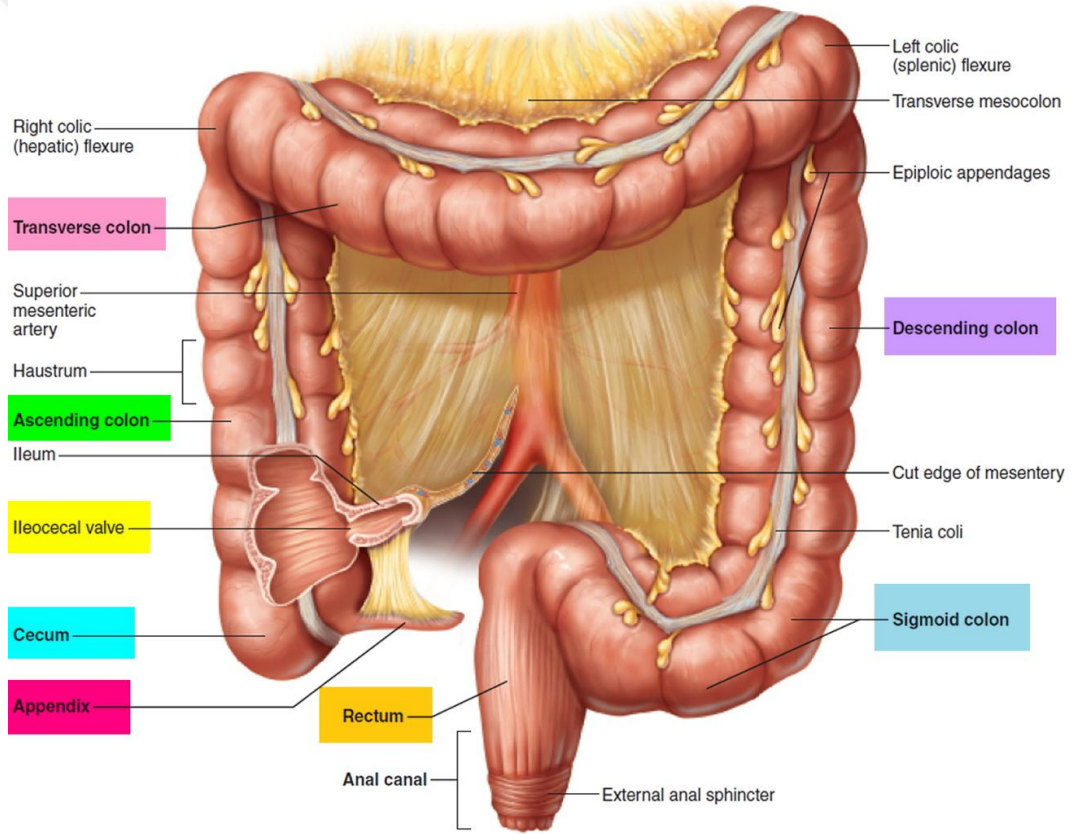
Çalışmalarda kolorektal kanserde lenfopenin kötü prognozla ilişkili olduğugösterilmiş ve cerrahi öncesi NLR'nin kolorektal malign kanserde kötü prognozlu hastaların belirlenmesinde kullanılacak kolay bir yöntem olabileceği düşünülmüştür (9). Enflamasyon göstergesi olarak bilinen bir diğer parametre platelet lenfosit oranı (PLO)'dır. Epitelyal over kanseri ve meme kanseri için prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği tespit edilmiştir (10). Biz çalışmamızın; kolorektal kanser tanısı almış hasta grubunun tanı anındaki NLO ve PLO ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki NLO ve PLO oranını karşılaştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSERLER

2.1.1. Kolorektal Anatomi

Kolon, ileoçekal bölgeden başlayarak anuse kadar devam eden ortalama 150-200 cm uzunluğunda boru şeklinde bir organdır (1). Kelime olarak kökenini Yunanca anlamı yavaşlatmak olan “koluein”den almaktadır (3). Kalın bağırsak; kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere 3 anatomik ve fonksiyonel parçaya bölünür. Kolonda kendi içinde çekum, çıkankolon, transvers kolon, inen kolon ve sigmoid kolon olarak 5 parçaya bölünür (Şekil 1).



Şekil 1: Kolon Anatomisi

Kolon ve rektum duvarı mukoza, submukoza, iç sirküler kas, dış longitudinal kas ve seroza tabaklarından meydana gelir (2). Distal rektumda iç düz kas tabakası internal anal sfinkteri oluşturur. İntraperitoneal kolon ve rektumun proximal 1/3 kısmı seroza ile kaplıdır. Rektumun geri kalan kısmında seroza bulunmaz.

Kolon üzerinde longitudinal kas tabakasının uzantısı olan 3 adet taenia coli apendiks tabanından başlayıp rektosigmoid bileşkeye kadar devam eder ve burada sirkumferansiyel hale gelir (2). Taeniacoliler anteriorda taenialibera, posteromedialde taenia mezocolica, postero lateralde taenia omentalis olarak adlandırılır. Taenialar arasında barsak duvarları dışı doğru bombeleşerek haustraları oluşturur. Apendicesepiploicaelar ise kolonun yüzeyini örten peritonun sarkan küçük yağ parçalarıdır.

Kolon embriyolojik olarak midguttan ve hindguttan gelişir (4). Midguttan gelişen çekumdan transvers kolonun proksimal parçasına kadar olan kısım sağ kolon olarak adlandırılırken hindguttan gelişen transvers kolonun distal parçasından itibaren sigmoid kolona kadar olan kısım ise sol kolon olarak adlandırılır.

Çekum kelimesi kökenini latince olan “caecus”tan alır ve kor anlamına gelir (3). Çekum sağ iliak çukurda bulunur ve intraperitoneal yerleşimlidir. Mezenteri yoktur ve ileum burada sonlanarak kolon başlar. İki barsak ansı ileoçekalvalv (buhin kapağı) ile bağlanır. Bu valv sfinkter gibi çalışır ve hızlı boşalmayı ve refluyu engeller. Bu valvin yaklaşık 2 cm altına apendiks bağlanır. Apendiks kökünden itibaren taenia coliler başlar. Çekum 7.5-8.5 cm ile kolonun en geniş ve duvarı en ince olan kısmı olup kolon çapı distale doğru düşerek sigmoid kolonda 2.5 cm’ye ulaşır ve en dar bölgeyi oluşturur. Dolayısıyla çekum perforasyona en yatkın bölgeyken, obstruksiyonun en az görüldüğü bölgedir.

Çıkan kolon ortalama 12.5-20 cm kadardır (1). Anterior ve her iki yanda peritonla kaplıyken lateral ve posteriorda “toldtfasyası” çıkan kolonu abdominal duvara bağlar ve böylelikle retroperitona fiksedir. Çıkan kolon karaciğer altındaki bölge olan hepatikfleksuraya kadar devam eder ve buradan itibaren transvers kolon başlar.

Transvers kolon hemen hemen 40-50 cm civarındadır ve tamamen periton ile kaplıdır ve çoğunlukla mobildir (4). Mide gastrokolik ligaman ile transvers kolona bağlanır ve burada omentum majus tamamen kolona bağlıdır. Bu bağlantılar kolonoskopi sırasındaki karakteristik üçgen görünümü sağlar. Transvers kolon distal distal bölümünde dalağın altında aşağıya donerek frenokolik ligaman ile diyaframa, splenokolik ligaman ile dalağa bağlanır ve bu bölgeye splenikfleksura adı verilir.

Splenokolik ligaman kısa ve sert olması nedeniyle kolektomi sırasında mobilizasyonda zorluk yaratabilir.

Splenikfleksuradan itibaren sigmoid kolona kadar olan kısım inen kolon olarak adlandırılır ve ortalama 25 cm uzunluğundadır (1). Çıkan kolona benzer olarak anterior ve lateralden peritonla kaplıdır ve “toldtfasyası” ile abdominal duvara bağlanır ve retroperitona fiksedir. “Toldtfasyası” sağ ve sol hemikolektomide birçok cerrah tarafından kolonu serbestlemek amaçlı diseksiyonun başlangıç noktasıdır.

İnen kolon distalinden rektuma kadar olan kısım sigmoid kolon olarak adlandırılır ve ortalama 40-50 cm uzunluğundadır (1). Uzun bir mezenter ile sol pelvik duvara asılı olması sebebiyle genel olarak ileri derecede mobildir ve sol tarafta bulunmasına rağmen, sağ tarafa kadar uzanabilir. Bu nedenle kolonda volvulus en çok bu bölgede görülür ve divertikülit gibi sigmoid kolonu tutan hastalıklar sağ karında muayene bulgusu verebilir, kolonun en dar yeri olması nedeniyle de obstruksiyonun en sık görüldüğü bölgedir. Pelvik duvarla birleşim yerinde cerrahi girişimlerde korunması gereken üreter, noral yapılar ve vasküler yapılar bulunur.

Sigmoid kolon ile anal kanal arasındaki kısım takriben 12-15 cm uzunluğundadır ve rektum olarak adlandırılır (2). Üst 1/3 rektum anterior ve laterallerden peritonla örtülüken orta 1/3 rektum yalnızca anteriorda peritonla örtülüdür ve alt 1/3 rektum peritonla örtülüdür değildir. Distal rektumun düz kas tabakası en içten kalınlaşarak internal anal sfinkteri oluşturur ve bu yapının etrafındaki çizgili kas grubu eksternal anal sfinkteri meydana getirir.

Rektumdan sonraki kısım 2-4 cm uzunluğunda olup anal vergede sonlanır ve analkanal olarak adlandırılır (4). Anal kanal için cerrahi (fonksiyonel) ve anatomik (embriyolojik) olarak iki farklı tanımlama vardır. Cerrahi anal kanal anorektal halkadan başlayarak 4 cm uzunluğundayken anatomik anal kanal dentat çizgi (endoderm-ektoderm arasındaki birleşim yeri) ile başlar ve 2 cm uzunluğundadır.

2.1.2. Kolorektal Kanserler

2.1.2.1. Epidemiyoloji

Kolon kanserleri, sindirim sisteminin en çok rastlanan kanseridir (1). Dünya genelinde her yıl 1 milyon civarında kişiye kolorektal kanser tanısı konulmakta ve bunların yarısından fazlasında uzak organ tutulumu görülmektedir (2). Bu kanserlerin yaklaşık üçte biri rektum kanseridir. Rektal kanser ile birlikte değerlendirildiğinde, kolorektal kanserler görülmesi en sık olan üçüncü kanser çeşididir. Kadınlarda meme ve akciğer, erkeklerde prostat kanseri, akciğer kanseri ve kolorektal kanser olmak üzere üçüncü sıradadır (1).

Sağlık Bakanlığı'nın 2008 yılındaki verilerine göre Türkiye'de kolorektal tümörler, kadınlarda ikinci, erkeklerde en sık görülen üçüncü kanser türleridir (15). Ülkemizde kansere nedenli ölümlerin her iki cinsten ikinci sırada yer almaktadır (16).

Kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %11'i kolorektal kaynaklı kanserler olduğu tespit edilmiştir (3). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde kansere bağlı ölümlerin ikinci en sık nedeni kolorektal kanserlerdir (1).

Kuzey Amerika' da yaşam boyu kolorektal kanser gelişme sıklığı takriben %6'dır (3). Erkeklerde biraz daha fazla olmasına rağmen insidans kadın ve erkeklerde birbirine benzer oranlardadır.

Kolorektal kanserler dünyanın her bölgesinde aynı oranda görülmez. Kolorektal kanser görülme oranları, gelişmiş ve ekonomik olarak önde gelen bölgelerde düşük gelirli diğer bölgelere oranla daha yüksektir. Kolorektal kanser görülme sıklığı aynı ülkenin kendi içinde de bölgelere göre farklılık göstermektedir. Bu durum fazla kırmızı et ve yağ tüketimi gibi beslenme alışkanlıkları, modern yaşamın gelişmesiyle birlikte ortaya çıkan fiziksel aktivite azlığı ve çevresel faktörlerin farklı olmasına bağlanmaktadır. Genetik faktörler, beslenme alışkanlığı, alkol, sigara ve sedanter yaşamın kolorektal kanserlerin oluşumunda etkili olan risk faktörleridir (17, 18).

Bununla birlikte genel olarak kolorektal kanserler gelişmiş ülkelerde daha sık görülmesine karşın gelişmiş ülkelerde son 25 yılda kolorektal kanser sıklığı giderek azalmaya başlamıştır. Toplumun diyet ve yaşam şekli değişikliği ile fiziksel aktiviteyi artırmanın, aspirin ve non-steroid antiinflamatuar ilaç kullanımının ve

kanser taramaları ile poliplerin çıkarılmış olmalarının, insanların farkındalığının artmasının da kanser görülme sıklığının düşüşün nedeni olabileceği belirtilmiştir (19).

2.1.2.2. Etiyoloji

Kesin olarak bilinmemesine rağmen çok sayıda faktör etiyolojide rol almaktadır. Kolorektal kanserler kolonik mukozayı etkileyen genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi ile ortaya çıkabilmektedir. En önemli risk faktörü ailesel (genetik) yatkınlık olup kolorektal kanserlerin yaklaşık % 70'i sporadiktir (8, 20).

Kolorektal tümörler ileri yaş grubu hastalığı olup 50 yaşından sonra sıklığı giderek artar. Hastalık herhangi bir yaşta görülebilmektedir buna rağmen hastaların üçte ikisi 65 yaş ve üzerindedir (2, 8, 9).

Birçok çalışmada birinci derece akrabasında kolon ve rektum kanseri öyküsü olan kişilerin kolorektal kansere yakalanma riski normal popülasyona göre artış gösterdiği tespit edilmiştir. Aile hikâyesi olan kolorektal kanser vakaları tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %10-30'unu oluşturmaktadır. Kalıtsal kolorektal kanserler de yaklaşık %5 kadardır (21).

Kolorektal kanser gelişiminin normal kolonik mukozayı etkileyen çevresel ve genetik nedenlerin birlikte etkileşmesiyle gerçekleşmiş olan mutasyonlar sonucu mukozanın adenoma; adenomun da kansere dönüşmesiyle oluştuğu bilinmektedir (22). Özellikle tümör supresör genlerinde ve proto-onkogenlerde oluşan mutasyonlar ile oluşan genetik instabilitenin etkili olduğu düşünülmektedir (23). Tümör supresör gen olan APC genindeki mutasyonlar ve 5, 17, 18, kromozomlarındaki allel delesyonlarının patogeneizde major rol oynadığı görülmektedir (24).

Kolorektal kanser oluşumu esnasında çok önemli rol oynayan P53 geni 17. Kromozom üzerinde bulunur. P53 geni, tümör supresör genidir haliyle bu genin mutasyonu kolorektal kanser gelişimine yol açabilir. Kolorektal kanser hastalarının büyük çoğunluğunda bu mutasyon mevcuttur (9).

Herediter Kolorektal Kanserler

2.1.2.3. Familial Adenomatöz Polipozis (FAP)

Yüzlerce kolon polibi ile karakterize otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır. FAP'da 5. kromozomdaki bir delesyonun neden olduğu APC geninde mutasyonlar mevcuttur (24). APC gen mutasyonu FAP'ın bir varyantı olarak kabul edilen Gardner Sendromu ve Turcot Sendromunda da vardır. Bu sendromlara bağlı gelişen kolorektal kanserler, sporadik kolorektal kanserlere göre daha genç yaşta ortaya çıkmaktadır (8, 25).

2.1.2.4. Herediter Nonpolipozis Kolon Kanseri (HNPCC)

Herediter kolorektal kanserler içinde en fazla gözlenen çeşididir. Otozomal dominant kalıtılır. 4.-5. dekatta kolorektal kanser gelişimi görülmektedir. Lynch sendromu olarak da tanımlanmaktadır. HNPCC tanısında Amsterdam Kriterleri kullanılır (20).

Amsterdam Kriterleri:

- Birisi birinci derece bir akrabasında olmak üzere üç veya daha fazla aile bireyinde kolorektal kanser olması
- Kolorektal kanserlerin en az iki kuşakta ortaya çıkması
- Birden fazla aile bireyinde 50 yaşından küçük iken kolorektal kanser tanısı konması

2.1.2.5. Diyet

Birçok çalışmada meyve ve sebzeden zengin, düşük hayvansal yağ ve protein içeren diyet ile beslenmenin bağırsak kanserinden korunmayla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu koruyucu etkinin meyve ve sebzelerdeki lif içeriğinin ve yapraklı bitkilerde bulunan selülozun fazla posa bırakarak gıda maddelerininbağırsaktan geçişini hızlandırmasına böylece kolonun potansiyel karsinojenlere maruziyeti azaltmasına bağlanmıştır. Yine sebze ve meyvelerdeki antioksidan vitaminler, folik asit, selenyum, kalsiyum gibi minerallerin kolorektal kanser korumasında potansiyel rolü olduğu gösterilmiştir (26, 27).

Bunula birlikte fazla kırmızı et, hayvansal yağdan zengin, kalorisi yüksek diyet, lifden fakir, vitamin ve eser elementlerden zayıf beslenme ile kolorektal kanser arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (28). Diyetle alınan fazla et ve yağın kolonik mukozada proliferasyona neden olduğu ve kolonik mikroflorayı etkilediği; bunun da karsinogenezde rol oynadığı görüşü hâkimdir (28, 29).

2.1.2.6. İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları ile bağırsak kanseri arasındaki ilişki bilinmektedir. Kolon kanseri gelişme potansiyeli hastalığın süresi ve kolitin büyüklüğü ile orantılı olarak artmaktadır.

10 yılı aşkın süredir ülseratif kolit varlığı kolon karsinomu insidansını artırmaktadır. Bu kanserlerde multisentrisite oranı daha diğer kolon karsinomlarına göre yüksektir ve prognozları daha kötüdür. Pankoliti olan hastalarda kanser gelişme riski yüksektir (8, 27, 28). İnflamatuvar bağırsak hastalıklarındaki kanserlerde p53 kromozal kayıp ve mutasyonları sporadik kolon kanserlerinden daha erken dönemde görülür. İnflamatuvar bağırsak hastalığında karsinom başlangıç lezyonu displazidir. Crohn hastalığında striktür gelişen segmentte karsinomlar daha sık görülür.

2.1.2.7. Diğer Faktörler

Alkol ve sigara kullanımı kolorektal kanserinden etyolojisinde de sorumlu tutulan faktörlerdendir. Ayrıca diyabetes mellitus varlığı, kolesistektomi hikâyesi, akromegali varlığı, pelvik radyasyon hikâyesi, az fiziksel aktivite diğer risk faktörleri arasında sayılabilir (9, 25, 28).

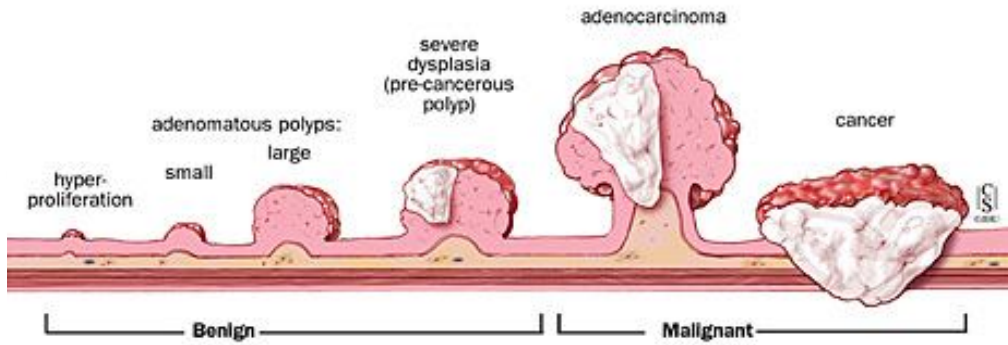
Bunun yanında düzenli fiziksel aktivitenin, aspirin ve non-steroid anti-inflamatuvar ilaç kullanımının, postmenopozal kadınlarda hormon kullanımının kolon kanserinden koyucu etkisi olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (19, 29).

2.1.2.8. Patoloji

Kolon kanserinin ortaya çıkmasında birinci basamak kolon mukozasına özgü premalign poliplerin ortaya çıkmasıdır. Poliplerin histolojisi malign potansiyelini değerlendirmede önemlidir. Polipler hiperplastik ve adenomatöz polipler olarak ikiye

ayrılırlar. Hiperplastik polipler en sık görülen tip olup malign potansiyellerinin çok az olduğu veya olmadığı kabul edilir. Adenomatöz polipler malign potansiyelleri olan neoplastik polipler olup karsinom prekürsörüdür. 1 cm'den büyük adenomatöz poliplerin yaklaşık %1'inde kanser gelişir (25, 30).

Kolorektal kanserler kolonik mukozayı etkileyen genetik ve çevresel etkenlerin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkmaktadır (8,20). Tüm bu faktörlerin progresif birikimi ile gerçekleşmiş olan mutasyonların yol açtığı genetik instabilite sonucu kolon kanserinin üç evrede olduğu gösterilmiştir. Preneoplastik evrede mukozada ilk değişiklik lokalize epitelyal proliferasyon şeklinde olur (31). Prekanseröz evrede sırasıyla tübüller adenom, tübülovilöz adenom ve vilöz adenom oluşumu; bunların büyümesiyle displastik değişiklikler; en sonunda karsinom evresinde önce insitu sonra invazif kanser olduğu bilinmektedir (22). Adenomatöz bir polipten invaziv kansere doğru ilerleyen bu dönüşüm yaklaşık 10 yıl sürer (31).



Şekil 2: Adenom Karsinom Gelişim Süreci

Kolorektal kanserlerin yaklaşık % 85'i adenokarsinomdur. Daha az sıklıkla müsinöz, skuamöz ve andiferansiye karsinomlar bildirilmektedir. Makroskopik olarak polipoid, ülseratif ve annuler tarzda olabilir. Sağ kolon tümörleri sıklıkla polipoid, sol kolon tümörleri ise daha çok annuler görünümlüdür (32). Mikroskopik olarak ise %15-20 oranında iyi, %60-70 oranında orta, %15-20 oranında kötü (az) diferansiye olabilirler. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %15 kadarı müsin salgılar ve müsin üreten karsinomların prognozları daha kötüdür ve daha agresif seyrederler. Kolorektal kanserlerin yaklaşık 2/3'ü rektum, rektosigmoid bölge ve sigmoid kolon yerleşimlidir. Son yıllarda sağ kolon tümörlerinin görülme sıklığının giderek arttığına dair çalışmalar mevcut olup bu artış fleksiblesigmoidoskop ile

rektum ve sigmoid kolondaki premalign lezyonların tedavi edilmesine bağlanmaktadır (2, 32, 33).

2.1.2.9. Klinik Belirti ve Bulgular

Kolorektal kanserlerde klinik belirti ve bulgular tümörün lokalizasyonu, boyutu ve metastaz varlığına göre değişiklik göstermekte olup genellikle geç dönemlerde ortaya çıkar (9, 32). En sık sırasıyla bağırsak alışkanlığında değişiklik, karın ağrısı, hematokezya veya melena, halsizlik ve kilo kaybı görülür.

Bağırsak alışkanlığında değişiklik kolorektal kanserlerde ilk klinik belirtidir. Sol kolon tümörlerinde daha sık görülür. Konstipasyon ve aralıklı ishal şeklinde değişiklikler görülebilir. Sağ kolon tümörlerinde bağırsak alışkanlığında değişiklik pek görülmez (34).

Karın ağrısı en sık görülen klinik belirtilerdendir. Sol kolon tümörlerinde daha sık olmakla birlikte hem sağ hem de sol kolon tümörlerinde görülür. Ağrı parsiyel obstrüksiyona bağlıdır. Sol kolon tümörlerinin annuler tarzda olmasından dolayı obstrüksiyon sol kolonda daha sık görülmektedir (9). Obstrüksiyona ikincil perforasyon ve peritonit bu hastalarda görülebilir.

Sağ kolonda görülen tümörlerde gizli kanama ve buna bağlı demir eksikliği anemisi, halsizlik, yorgunluk daha sık görülürken; sol kolon ve rektum tümörlerinde taze kanama şikâyeti daha çok görülür (34).

Rektum yerleşimli tümörlerde özellikle rektal dolgunluk hissi, taze rektal kanama şikâyetleri ön plandadır (35).

Kilo kaybı hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıktığı için kötü prognoz kriterlerinden sayılabilir (32).

Hastaların çoğunun asemptomatik olduğu akılda tutulmalıdır.

Kolorektal kanser olduğu tespit edilen hastaların hemen hemen %20'si tanı anında uzak organ metastazı yapmış durumdadır. Kolorektal kanserler direk invazyon, implantasyon, lenfatik ve hematojen yolla yayılırlar. Kolon kanserleri çoğunlukla bağırsak duvarı derinliğine doğru yayılım gösterirler. Bağırsak duvarında

tam kat tutulumdan sonra komşu organlara invazyon gösterebilirler. İntraperitoneal implantasyon peritonealkarsinomatozise yol açar.

Kolon kanserleri en çok lenfatik yolla yayılım gösterirler (%25-40). Bağırsak duvarında invazyon derinliği tam kat olan hastaların yaklaşık yarısında lenf nodu tutulumu saptanır.

2.1.3. Kolorektal kanserlerde Tanı

Karın muayenesinden sonra rektal muayene mutlaka yapılmalıdır. Yapılan çalışmalarda kolorektal kanserlerin %10'unun rektal tuşe ile tespit edilebileceği gösterilmiştir (36). Kolorektal kanserlerin yaklaşık 2/3'ünün rektosigmoid bölgede olduğu göz önünde bulundurulduğunda fleksible sigmoidoskopinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır (35).

Kolonoskopi tüm kolonun incelenbilmesine olanak sağlayan, aynı zamanda poliplerin çıkarılabileceği gibi tümör saptanan hastalarda biyopsi olanağı da veren, kolorektal kanserlerde en önemli tanı yöntemidir.

Kolonoskopi senkron lezyonların saptanması için tümörün yerleşim yeri neresi olursa olsun hemen her hastada önerilmektedir (37). Kolorektal kanserlerin yönetiminde radyolojik görüntüleme yöntemleri sık kullanılan yöntemlerdir. MR (manyetik rezonans görüntüleme), BT (bilgisarlı tomografi) PET (Pozitron emisyon tomografisi) kolon kanserinin teşhisinde ilk başvurulacak teşhis yöntemleri olmayıp hastalığın tanısından ziyade evrelendirilmesinde ve metastaz taramasında etkin bir şekilde kullanılmaktadır.

2.1.4. Kolorektal Kanserlerde Evreleme

Kolorektal kanserli hastalarda prognozu belirlemede ve adjuvan tedavinin gerekliliğine karar vermek için gerekli objektif bir uygulamadır. Prognozu belirleyen en önemli faktör evredir. Günümüze kadar bu kapsamda;

- Duke's sınıflandırması
- AstlerColler sınıflandırması
- TNM sınıflandırması

Olmak üzere 3 farklı evreleme sistemi kullanılmıştır.

Geleneksel olarak kolorektal kanser evrelemesi Duke's sınıflandırılmasına göre yapılmaktadır. Duke's sınıflandırması 1932 yılında rektal kanser için geliştirilmiş ancak sonrasında kolon kanseri için de kullanılmıştır (8, 21).

Duke's Evrelendirmesi

A Muskularispropria tabakasına kadar invazyon vardır.

B Bağırsak duvarında tam kat tutulum vardır, lenf nodu metastazı yok

C Lenf nodu metastazı vardır. Bağırsak duvar derinliğine bakılmaz.

C1 Bağırsağa komşu lenf nodu tutulumu

C2 Damarların bağlandığı düzeyde lenf nodu tutulumu

Daha sonraki yıllarda Duke's sınıflandırması AstlerColler tarafından modifiye edilmiştir

Astler-Coller sınıflandırması

A Tümör mukozaya sınırlıdır

B1 Tümör muskularispropriaya kadar invaze

B2 Tümör muskularispropriayı invaze etmiştir

C1 Tüm bağırsak duvarı tutulumu ile beraber lenf nodu metastazı

C2 Bağırsak duvarını aşmış lezyon + lenf nodu metastazı

D Uzak metastaz varlığı

Günümüzde en yaygın olarak Amerikan Birleşik Kanser Komitesi (AJCC) tarafından 1987'de geliştirilen ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC) tarafından onaylanan TNM sistemi kullanılmaktadır (21). Günümüzde tümörün evresi tümörün bağırsak duvarı penetrasyon derinliğine, lenf nodu tutulumunun yaygınlığına ve uzak metastaz varlığına göre değerlendirilir (5,8,21). AJCC kanser evreleme atlası 7. baskısında kolorektal kanserler için tanımlanan TNM sınıflandırması (38).

Primer Tümör (T)

TX Primer tümör değerlendirilemiyor

T0 Primer tümör bulgusu yok

TisKarsinoma in situ: intraepitelyal ya da lamina propriaya invazyonu

T1 Tümör submukozaya invaze

T2 Tümör muskularispropriayainvaze

T3 Tümör muskularispropria boyunca perikolorektal dokulara invaze

T4a Tümör viseral periton yüzeyine nüfuz etmiştir

T4b Tümör direkt olarak diğer organ ve yapılara invaze ya da yapışık

Bölgesel Lenf Nodları (N)

NX Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor

N0 Bölgesel lenf nodu metastazı yok

N1 1-2 bölgesel lenf nodu metastazı

N1a Bir bölgesel lenf nodunda metastaz

N1b 2-3 bölgesel lenf nodunda metastaz

N1c Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subseroza, mezenter ya da peritonsuzperikolik veya perirektal dokuda tümör depozit(ler)i

N2 4 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

N2a 4-6 bölgesel lenf nodunda metastaz

N2b 7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz

Uzak Metastaz (M)

M0 Uzak metastaz yok

M1 Uzak metastaz

M1a Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır (örneğin; karaciğer, akciğer, over, bölgesel olmayan nod)

M1b Birden fazla organ/bölge ya da peritonda metastaz

ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR					
Evre	T	N	M	Dukes*	MAC*
0	Tis	N0	M0	–	–
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
IIIC	T1-T2	N2b	M0	C	C1
	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a	–	–
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b	–	–

Şekil 3: TNM Evrelemesi

Histolojik olarak derecelendirme (grade) adenokarsinomların glanduler yapılarının baskınlığına göre yapılmaktadır (39). Histolojik derecelendirme (grade) prognostik değer olarak da kullanılmaktadır. İyi ve orta derecede diferansiye adenokarsinomlar düşük dereceli ve az diferansiye adenokarsinomlar ve andiferansiye karsinomlar yüksek dereceli olarak kabul edilir (40).

G1 (İyi diferansiye) %75’inden fazlasının glanduler yapıda olması

G2 (orta diferansiye) Glanduler yapının % 25-75’i oranında tutulması

G3 (kötü diferansiyeli) Glanduler yapının % 25’den az olması

G4 (Andiferansiye) Glanduler yapının % 5’den az olması

2.1.5. Kolorektal Kanserlerde Tedavi

Tedavi kararı hastaların genel durumu, ek hastalık olup olmaması ve kanserin tipine, evresine göre değişiklik gösterir. Kolon ve rektum kanserinde lezyon rekezeke

edilebiliyor ise ve hastanın durumunun genel anesteziyi tolere edebileceği düşünülüyor ise tedavi tercihi cerrahi olarak tümörün alınmasıdır. Yapılacak rezeksiyon ise tümörün bulunduğu yere göre belirlenir. Sağ kolonu tutan tümörlerde sağ hemikolektomi, sol kolon tümörlerinde sol hemikolektomiyapılır (41, 42). Hastalığın evrelendirilmesinde en az 12 bölgesel lenf nodu rezeksiyonu şarttır, bu adjuvan tedavide yol gösterici olacaktır (32, 33, 42).

Evre I: Kolon Kanseri: Lokalize olması nedeniyle yüksek kür şansı vardır (43). Evre 1' de ek adjuvan tedaviye genellikle gerek olmaz (41).

Evre II: Kolon Kanseri: Bu evrede hastalar düşük ve yüksek riskli olmak 2 gruba ayrılır(5, 42).

Düşük riskli olan ve evre 2 kolon kanseri tanısı konan hastalara ilaçsız gözlem veya kemoterapi tedavisi belli şartlarda düşünülebilmektedir.

Evre II Kolon Kanseri: Yüksek riskli (genç yaş, T4 hastalık olması, bağırsak tıkanıklığı veya perforasyonuvs gibi) hastalarda adjuvan tedavinin uygun bir yaklaşım olabileceği kabul edilmiştir. Bu hastalara 5FU-leucovorin, kapesitabin, FOLFOX, kapesitabin-oksaliplatin, FLOX (bolus 5-FU/LV ve oksaliplatin)tedavisi verilebilir (44).

Evre III Kolon Kanseri: Bu evrede adjuvan ek kemoterapinin yararlılığı gösterilmiştir. Adjuvan kemoterapi ile lenf nodu tutulumu olan bireylerde görece olarak hastalık nüksü takriben % 30 civarında, mortalite ise% 22-32 civarında azalmaktadır. Postoperatif 6 ay adjuvan kemoterapi önerilmektedir (45).

Evre IV Kolon Kanseri: Palyasyon amacıyla KT, sağkalımı iyileştirmenin yanı sıra semptomları baskılanmayı ve yaşam kalitesini artırmayı sağlar. Ayrıca potansiyel rezektabl izole karaciğer veya akciğer metastazlarını küçülterek cerrahiye daha uygun hale gelmesinde faydalıdır. Evre 4 KKK'da 5FU-fluorourasil monoterapisi ile 1 yıllık sağkalım, İrinotekan, Oksaliplatin ve hedefe yönelik kemoteropatiklerin kullanılmasıyla 2yılı aşmıştır (46). Evre 4 KKK tedavisinde asıl gelişmeler hedefe yönelik kemoteropatiklerin tedavide kullanılmasıyla olmuştur. Bevasizumab, setuksimab ve panitumumab sağ kalım üzerine etkileri gösterilmiş ajanlardır (47).

2.2. PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Kolorektal kanserlerin prognozunu çok sayıda klinik ve patolojik etkenler etkiler.

Yaş: Çok genç ve çok yaşlı hastalarda görülen kanserlerin prognozukötüdür. Bunun nedeni genç hastalarda geç tanı koyma, zeminde ülseratif kolit olması, taşlı yüzük hücreli ve müsinözkanserlerin daha sık görülmesidir. Çok yaşlı hastalar ise tıkanma veya perforasyon ile başvurma oranının yüksek olmasından dolayıdır (30).

Cinsiyet: Kadınlarda prognoz daha iyidir (48).

Serum CEA yüksekliği: Sigara kullanmayan sağlıklı kişilerde 5 ng/ml'nin altındadır. Serum CEA seviyesinin 5 ng/ml'den fazla olması, tümörün evresini etkilemeksizin kötü prognoz ile ilişkilidir (6, 49). Farklı durumlardan dolayı pozitif olması nedeniyle tanı ya da tarama amacıyla kullanılması uygun değildir. Ancak tedavi durumunun değerlendirilmesinde ve relapsların tespiti için kullanılır. CEA düzeyine tedavinin başında ve aktif tedavi boyunca 8-10 haftada bir bakılmalıdır (50,51).

Serum CA 19-9 Düzeyi: Nüksde anlamlı olmakla birlikte postoperatif hasta itakibinde yararlı olduğu gösterilmiştir.

Tümör Evresi: Günümüzde hala en değerli prognostik etken olarak kabul görmektedir (48). Amerika Birleşik Devletleri surveyans ve epidemiyoloji verilerine (SEER) göre tanı anındaki evrelerine göre 5 yıllık yaşam beklentisi şu şekildedir (52).

- Evre -I (T1-2 N0) - %93
- Evre -IIA (T3N0) - %85
- Evre -IIB (T4N0) - %72
- Evre -IIIA (T1-2 N1) - %83
- Evre -IIIB (T3-4 N1) - %64
- Evre -IIIC (N2 hastalık) - %44

Lenf Nodu Tutulumu: En önemli prognostik faktörlerden biridir. Lenf düğümü tutulumu olan tümörlerde beş yıllık sağkalım belirgin düşer. Tutulan lenf bezinin sayısı fazla olması, bu lenf bezlerinin mezenter damar köklerinde olması

veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik göstergedir (82). Perikolik ve perirektal yağ dokusunda bulunan düzensiz tümör depozitleri kötü prognozla ilişkilidir(53).

Obstruksiyon ve Perforasyon: Kötü prognoz göstergesidir. Perfore tümörler T4 olarak kabul edildiği için perforasyonun saptanması önemlidir. Tümörün geniş invazyonu özellikle seroza yüzeyinde tutulumun olması, infiltratif büyüme ve tümördeki yüzeyindeki tomurcuklanmalar kötü prognozlaile bağlantılıdır (48).

Uzak Metastaz: Uzak organ tutulumu olan hastalar evre IV kabuledilir, ortalama survey 1 yıl civarındadır. Metastazektomi yapılamayanlarda 5 yıllık survey % 5'i geçmez.

Vasküler İnvazyon: Damar invazyonu mevcutsa, beş yıllık yaşam sansıbelirginazalır. Özellikle tümörün ektramural damarda olması daha da önemli bir prognostik etken olduğu söylenmektedir (48).

Perinöral İnvazyon: Genellikle ilerlemiş hastalık göstergesidir (85).

Histolojik tip: Musinoz, taşlı yüzük hücreli karsinomun ve anaplastik çeşidin prognozu kötüdür (53). MSI-H yokluğu, kromozom 18q allelinin kaybı, neovaskularizasyon artışı kötü prognostik kriterlerdir (48, 54).

2.3. NÖTROİFL LENFOSİT ORANI VE PLATELET LENFOSİT ORANININ KLİNİK KULLANIMI

Dolaşımdaki lökositlerin stres durumunda verdikleri fizyolojik cevap nötrofil sayısında artması ve lenfositlerin sayısında düşüş olması sebebiyle yoğun bakım pratiğinde bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon göstergesi olarak kullanılabilmektedir (55,56). Dokunun harabiyeti sonucu aktif olan nötrofillerden myeloperoksidaz, asit fosfataz ve elastaz vb. enzimler salınır (57-58). Oluşan inflamatuvar yanıtta, dolaşımda bulunan lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofil sayısındaki artışa reaktif olarak lenfosit sayısındaki azalma eşlik eder. NLR inflamatuvar yanıtın basit bir belirteci olarak öne sürülmektedir. APACHE-2 ve SOFA gibi sepsis skorlarıyla değerlendirme sonucu NLR hastalığın ciddiyeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve nötrofil lenfosit stres faktörü olarak adlandırılmıştır (59). Aynı zamanda artmış NLR'nın, kardiyak girişim geçiren

hastalarda da kötü prognoz ile ilişkili olduğu tespit edilmiş(60). Son zamanlarda, akut koroner sendrom geçirenlerde NLR'de yükselmesini mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiş (61). Bir tümörde immun yanıtın bir göstergesi T lenfositlerin bulunmasıdır. Yeni veriler kolorektalkanserde düşük lenfosit sayısının kötü prognozla ilişkili olduğunu aynı zamanda NLR'nin, kolorektal kanser ve over kanserinde survey üzerinde prognostik bir faktör olduğu gösterilmiştir (62).

Platelet lenfosit oranı da kronik enflamatuvar hadiseyi gösteren ucuz ve ek maliyetgerektirmeyen bir belirteçtir. Azab ve arkadaşlarının non-ST elevasyon miyokard enfarktüsü geçiren 619 hastada yaptıkları çalışmada PLR değerinin yüksek olmasının mortaliteyi artırdığını göstermişlerdir (63). Son dönem böbrek yetmezliğinde de enflamatuvar gösterge olarak PLR değerinin NLR değerinden daha önemli olduğu ve PLR değerinin önemli bir enflamasyon göstergesi olduğu özellikle belirtilmiştir (64). Raunkaewmanee ve arkadaşlarının epitelyal over kanserli hastalarda yaptıkları çalışmada PLR değerinin survey üzerinde önemli bir prognostik faktör olduğu ve PLR>200 olan hastaların surveylerinin PLR <200'den düşük olan hastalarda daha kısa olduğu gösterilmiştir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMAN

Çalışmamız, Eylül 2019 – Aralık 2023 tarihleri arasında Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji kliniklerinde takipli 40 kolorektal kanser tanılı hasta ile 40 kolorektal kanser tanısı olmayan hasta arasında yapılmıştır. Araştırma retrospektif olarak hasta dosyalarının dijital ortamda incelenmesiyle yapılmıştır. Çalışmaya 18 yaş üstü kolorektal kanser tanılı hastalar ile kolorektal kanser tanısı olmayan kontrol grubu dahil edilmiştir.

3.2. HASTALARIN TOPLANMASI VE VERİ KAYITLARI

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 24/10/2023 tarih ve 2023/2-5 sayılı onay alındıktan sonra 01 Eylül 2019-31 Aralık 2023 tarihleri arasında, 52 aylık dönemde Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Gastroenteroloji Ana Bilim Dalları'na baş vuran ve çalışmamız şartlarına uyan hastalardan 40 tane kolorektal kanser tanılı ve 40 tane kolorektal kanser tanısı olmayan hasta dahil edildi. Herhangi bir nedenle kontrol tetkikleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Veriler; Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi arşiv kayıtlarından, KARMED sisteminden çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşılayan hastalar tespit edilerek hasta dosyalarının tek tek incelenmesi ile elde edildi. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kararlarına, hasta hakları yönetmeliğine ve iyi klinik uygulamalar kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- ✓ Kolorektal kanser tanısı olan hastalar
- ✓ KKK dışında malignitesi olmayanlar
- ✓ KKK tanısı olup başka sistemik hastalığı olmayanlar
- ✓ KKK tanısı olup takipli olan hastalar
- ✓ Düzenli olarak kontrole gelen hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- ✓ Diyabetes mellitus, hipertansiyon, sistemik enfeksiyon
- ✓ Akut koroner sendrom, başka malignitesi olanlar
- ✓ NLR ve PLR oranını etkileyen ilaç (steroid vs) kullanan hastalar
- ✓ Kontrole gelmeyen hastalar

3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ

Çalışmaya sadece kolorektal kanser tanısı olan 40 hasta ile 40 sağlıklı hasta olmak üzere 80 hasta kabul edildi. Hastaların cinsiyet, yaş, gibi demografik özellikleri laboratuvar ölçümlerinden nötrofil, lenfosit, seviyeleri aynı laboratuvar da ölçüldü. Kolorektal kanser tanısı patolojik olarak doğrulanmış hastalar çalışmaya alındı.

3.4. VERİLERİN ANALİZİ

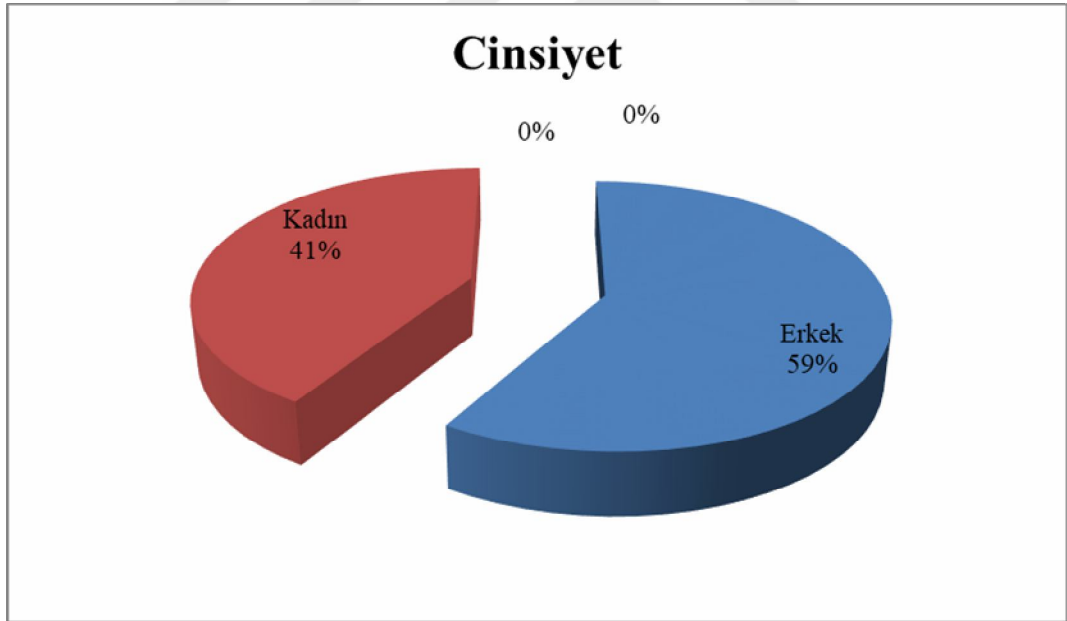
Çalışmamız tanımlayıcı ve kesitsel olarak tasarlanan bir çalışmadır. Araştırma sonunda elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 22.0 istatistik paket programına kaydedilmiştir. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov Smirnov testiyle incelenip, varyansların homojenliği Levene testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde eşleştirilmiş t testi, bağımsız gruplar arasında independent sample t testi kullanılmıştır. Tanımlayıcı sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (SS), kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Ortalamalar standart sapma ile birlikte verilmiş (Ort $\pm$ SS), $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak değerlendirilmiştir

4. BULGULAR

Çalışmaya kolorektalk- kanser tanısı olan 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 54,5 yıl idi. Hastaların 26 tanesi erkek 14 tanesi kadın idi. Erkeklerin yaş ortalaması 51,5 kadınların yaş ortalaması 60 idi. Kontrol grubu olan sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 56,2 yıl idi. Kontrol grubunun 21 tanesi erkek 19 tanesi kadın bireydi. Erkeklerin yaş ortalaması 56,4 yıl, kadınların yaş ortalaması 57 yıl idi.

Tablo 1: Yaş Aralığı

YAŞ	Hasta grup	Sağlıklı grup	P değeri
	54.5±10.1	56.2±11.1	P<0,05



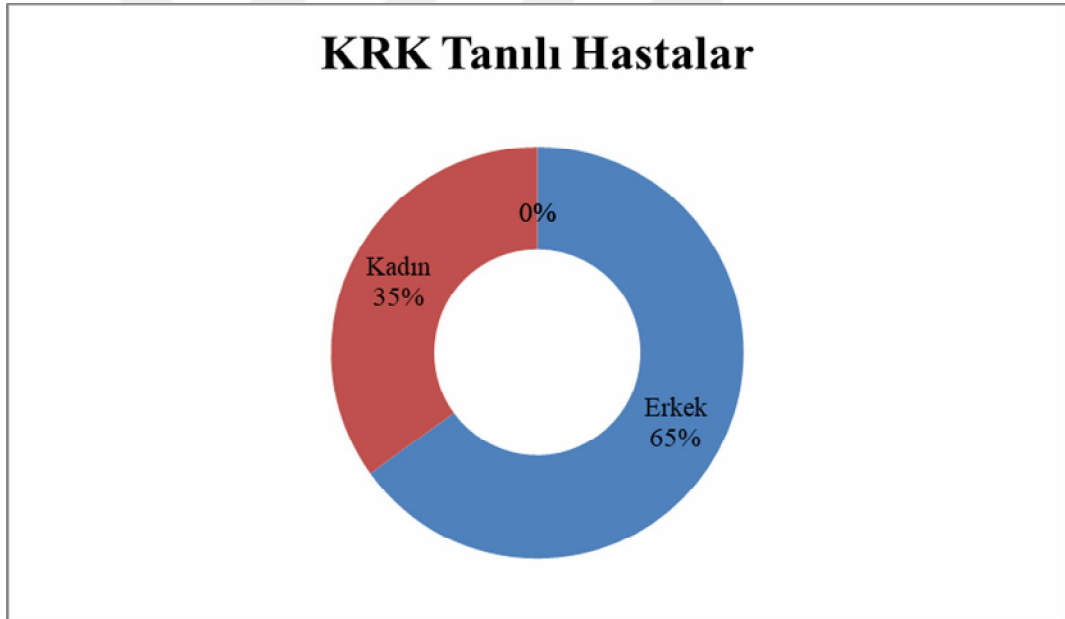
Şekil 4: Cinsiyete Göre Dağılım

Grafikte görüldüğü gibi çalışmaya dâhil edilen 40 kolorektal kanser tanılı 40'da sağlıklı olmak üzere 80 hastanın 47 tanesi yani %59'u erkek, 33 tanesi yani %41'i kadındır.

Tablo 2: Hasta ve Kontrol Grupları

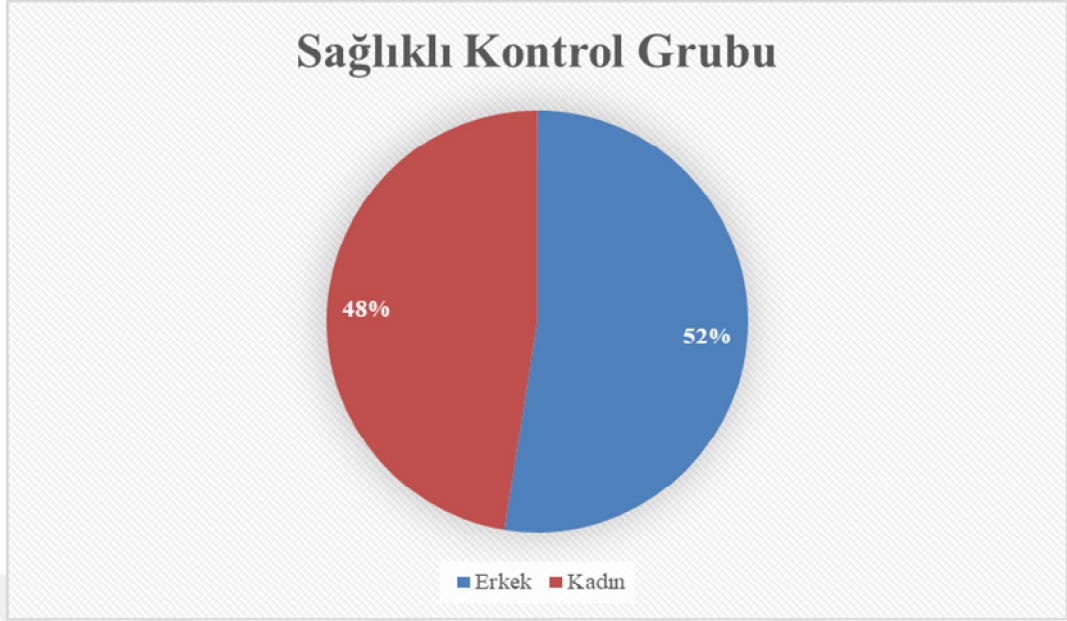
		Hasta Grup	Sağlıklı Grup
YAŞ	Erkek	26 (65%)	21 (52%9
	Kadın	14 (35%)	19 (48%)
	Toplam	40 (100.0%)	40 (100.0%)

Yukardaki tabloda gösterildiği gibi çalışmaya dahil edilen toplam 80 kişinin 40 tanesi KRK tanılı iken 40 tanesi sağlıklı kontrol grubunu oluşturmaktadır. 40 KRK tanılı hastanın 26 tanesi yani %65'i erkek iken 14 tanesi yani %35'i kadındır. Aynı şekilde tabloda işaret edildiği gibi sağlıklı kontrol grubunun 21 tanesi yani %52'si erkek iken 19 tanesi yani %48'i kadınlardan oluşmaktadır.



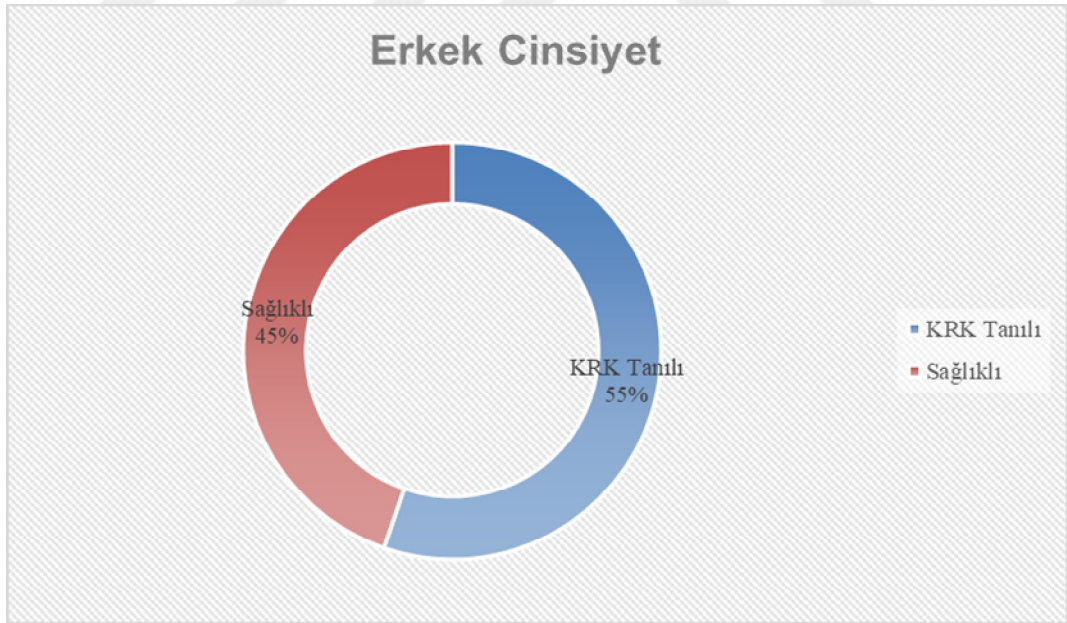
Şekil 5: KRK Tanılı Hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların cinsiyetlerine göre oranını gösteren yukarıdaki grafikte de görüldüğü hastaların %65'i erkek %35'i kadındır.



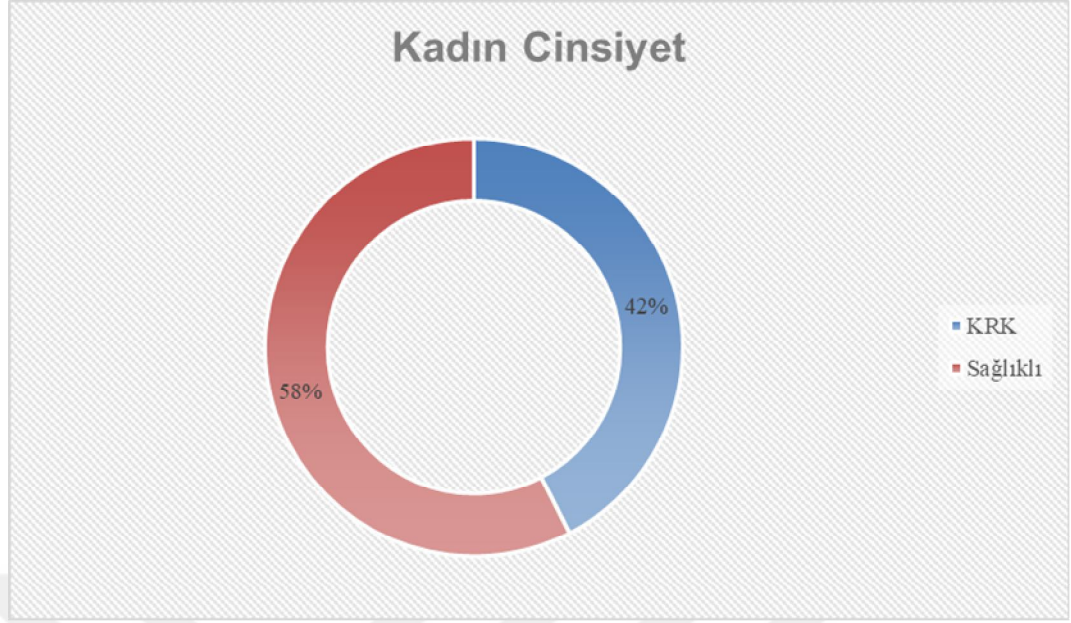
Şekil 6:Sağlıklı Kontrol Grubu

Çalışmaya dâhil edilen sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımını gösteren grafikte de görüldüğü gibi 21 tanesi yani %52'si erkek, 19'u yani %48'i kadındır.



Şekil 7:Erkek Cinsiyet

Çalışmaya dâhil edilen 47 erkek hastanın 26'sı yani %55'i kolorektal kanser tanılı iken 21 tanesi yani %45'i sağlıklı bireylerden oluşmaktadır.



Şekil 8: Kadın Cinsiyet

Çalışmaya dâhil edilen 33 kadın hastanın 14 tanesi yani %42'si kolorektal kanser tanılı iken 19 tanesi yani %58'i sağlıklı kontrol grubuna dahil bayanlardan oluşmaktadır.

Tablo 3: NLR ve PLR Değerlendirme

	Hasta Sayısı		NLR	PLR	P Değeri
Hasta Grubu	40	En Yüksek Değer	82.4	1040.0	P<0.05
		Ortanca Değer	3.4	212.5	
		En Düşük Değer	0.9	39.7	
Kontrol Grubu	40	En Yüksek Değer	6.42	216.0	P>0.05
		Ortanca Değer	2.3	125.1	
		En Düşük Değer	1.14	77.8	

NLR ve PLR'nin karşılaştırıldığı yukardaki tabloda (Tablo 3) hasta gruplarına en yüksek NLR oranı 82.4 iken düşük NLR değeri 0.9 bulunmuştur. Hasta grubunda P<0.05 olması istatistiksel olarak NLR oranının anlamlı olduğunu göstermektedir. Aynı durum PLR içinde geçerlidir. En yüksek PLR değeri 1040.0 iken en düşük PLR değeri 39.7'dir. İstatistiksel olarak PLR değeride anlamlı bulunmuştur (P<0.05).

Tablo 4: KRK Tanılı ve Sağlıklı Gruplar

	Hasta Sayısı	NLR	PLR	P değeri
KRK Hastaları	40	3,01±2,18	138,34±21,87	P<0.05
Sağlıklı Kontrol Grubu	40	2,70±2,19	50,02±8,01	P>0.05

Yukardaki tabloda da (Tablo4) görüldüğü gibi kolorektal kanser tanılı hastalar ile sağlıklı kontrol grubu değerlendirildiğinde NLR ve PLR anlamlı farkın devam ettiği görülmektedir ($p<0.05$).

5. TARTIŞMA

Dünyada önlenebilir ölüm nedenleri arasında kardiyak nedenli patolojilerden sonrakanserler halen etkinliğini ve sıklığını korumaktadır. Kanserin erken evrede yakalanması ve kanserden korunmayla ilgili çok sayıda bilimsel çalışma yapılmaktadır. Kolorektal kanserlerde sık görülen kanserler arasında olup tüm dünyada kanser nedenli morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir (7). Bu bilgiler ışığında 2018 yılı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında kolorektal kanserler (1.8 milyon vaka), akciğer ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada iken, kansere bağlı ölümler arasında kolorektal kanserler akciğer kanserinden sonra ikinci sıradadır (9).

Kolorektal kanserlergastrointestinal sistemin en sık görülen kanseri olup, tüm kanserler içinde erkeklerde 3., kadınlarda 2. Sıradadır(1). Popülasyon genelinde ise birinsanın KRK'ya yakalanma ihtimali erkek ve kadında sırasıyla %5.1 ve %4.7'dir (66). Yaş ilerledikçe ve aile öyküsü varlığında kanser gelişim riski daha fazladır (67).

Kolon kanserleri yavaş büyüyen tümörlerdir ve hastalık semptomatik hale geldiğinde genellikle ileri evreye gelmiş durumdadır (68). Bundan dolayıdır kiasemptomatik hastalarda da kanser tanınabilmeli, bu konu ile ilgili toplumbilgilendirilmeli ve tarama programları artırılmalıdır. KRK tanısı ve tedavisi alan hastalar postoperatif dönemde hastalık evresine göre gerekli tedavi ve takipprogramına alınmalıdır (69).

NLR ve PLR sistemik inflamasyonun iki önemli göstergesi olduğu düşünülmüştür ve birçok çalışmada bu iki parametreye bakılmıştır. Mide, over ve küçük hücreli dışı akciğer kanserinde preoperatif bakılan NLR yüksekliği kötü prognoz ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir (70).

Nötrofil ve lenfosit sistemik enflamatuvar yanıtta önemli rol oynarlar. Lenfositlerin; sitotoksik hücre ölümünde, tümör proliferasyonu ve metastazını önleyen sitokin üretiminde önemli rolü vardır (71). Bunun aksine nötrofiller ise tümör gelişiminden sorumlu anjiogenez düzenleyici kemokin, büyüme faktörü ve proteazın ana kaynağıdır (72). Bu nedenle NLR; tümör gelişimi ile tümör gelişimi önleyici durum arasında denge olarak kabul edilir. Yaptığımız çalışmada

görülmüştür ki tümör nedeniyle ortaya çıkan nonspesifik enflamasyonda nötrofil ve NLR artışının olduğu saptanmıştır.

Burt RW ve arkadaşlarının yaptığı çalışma NLR ve PLR değerlerinin analizi bizimkine benzer şekilde yüksek saptanmıştır (73). Yine Chiang SF ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer NLR ve PLR değerleri yüksek bulunmuştur (74). Bizim çalışmamızda da yeni tanı almış kolorektal kanserli hastaları sağlık lıkontrol grubu ile karşılaştırdığımızda; yeni kolorektal kanser tanısı almış hastalarda, NLR ve PLR değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür.

Tarama ve takibin KKK ile ilişkili mortaliteyi azaltmadaki faydası belgelenmiştir (75). Gaitada gizli kan, KKK taraması için kullanılan en yaygın yöntemdir. Pozitif hastalara kolonoskopi önerilir. Birçok çalışmada KKK tespiti için GGKsensitivitesinin %47.1'den %69'a ve spesifitesi %81.8'den %100'e kadar değişmekte olduğu gösterilmiştir (76). Kolonoskopi, KKK taramasında yaygın olarak kullanılan en etkili yöntem olarak kabul edilmektedir. Ancak işleme hazırlık aşamasında diyet yapılması, kolonoskopinin invaziv bir işlem olması taramada zorluklara yol açmaktadır.

KKK'lı hastalarda NLR ve PLR biyobelirteçler üzerinde yapılan bir çalışmada işlem karakteristik eğrisi analizinde KKK taramasında NLR için 2.02 , PLR için 135, KKK erken tanısında sıra ile sensitivite oranları %86 ve %70 ve spesitivite oranları %84 ve %90 bulunmuştur ve bu sonuçlar GGK testinin KKK yakalama sensitivitesi ve spesifitesi ile karşılaştırılabilir (77). Böylece yüksek NLR ve PLR değerleri anemi varlığından bağımsız olarak KKK erken tanısında yardımcı biyobelirteçolabilir (78). Ve bizim çalışmamızda saptadığımız ortanca NLR ve PLR değerlerinin sırasıyla 3.3 ve 173.1 olarak tespit edilmiş olup Ksumanto ve ark. çalışmasına uyumlu olarak PLR ve NLR'nin KKK erken tanısında kullanılabileceğini düşündürmüştür (79).

Aynı zamanda hasta ve sağlıklı grubun karşılaştırıldığı çalışmamızda ortanca NLR ve PLR değerleri sırasıyla 2.04 ve 114.2 olarak tespit edilmiş olup her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğu tespit edildi ($p<0.05$). Bu da bize basit bir laboratuvar testi olan tam kan sayımı ile NLR ve PLR oranları

hesaplanarak daha kapsamlı çalışmalar sonucunda NLR ve PLR'nin erken tanı ve veya tarama belirteci olabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlamalar vardı. Birincisi çalışmamızın kısıtlamaları tek merkeze ait veriler ile retrospektif yapılmış olmasıydı. İkincisi ise bakılan NLR, PLR değeri yeni tanı KKK'li hastalarda mevcut malignensiye bağlı nonspesifik bir inflmasyonun yansıması olabilirdi.

Pratik uygulamada bu belirteçler yalnız başına kullanılırsa asemptomatik toplumun taramasında düşük pozitif prediktif değere sahip olabilir. Bu nedenle daha çok asemptomatik hastalar üzerinde NLR, PLR'nin tanısal yararını değerdendirilmesi için diğer tanı ve izlem testleri ile karşılaştırmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Enflamasyon ve kanserler arasındaki bağlantı ortaya çıktıktan sonra son zamanlarda değişik kanser çeşitlerinde inflamasyon göstergelerinin prognostik değeri araştırılmıştır. NLR ve PLR sistemik inflamasyonun tespit edilmesinde kolay çalışılabilen ucuz biyobelirteçlerdir. Ancak yine de artmış NLR oranı ya da artmış PLR oranı ile kötü prognoz arasında ki bağlantı net olarak gösterilememiştir. Literatüre baktığımızda kolorektal kanserli hastalarda NLR ve PLR ile kötü prognoz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi istatistiksel olarak ilişkilendirilemeyen çalışmaların olduğu da dikkat çekmektedir.

NLR ve PLR değerlerinin evre ile ilişkini değerlendirmek için daha geniş bir çalışma popülasyonuna ihtiyaç duyulmaktadır. Bizim araştırma popülasyonumuzdaki hastalar genelde ileri evre olduğu için bu yönde bir yorum yapamadık.

NLR ve PLR diğer yardımcı testlerle birlikte erken KKK tanısında yol gösterici basit, ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olabileceğini düşünmekteyiz. Bunun kolorektal kanser hastalarının mortalite ve morbiditesini önemli ölçüde azaltabileceğini düşünmekteyiz.

Özetle hematolojik belirteçlere dayalı NLR ve PLR gibi değerler immun sistemin tümöre verdiği inflamatuvar yanıtı gösteren çok ucuz ve hızlı laboratuvar bulguları olsa da tümör tarafından tetiklenen kompleks immun yanıtı sadece bir pencereden bakış sağlamaktadır. Dolayısıyla NLR ve PLR tek başına bağımsız prognostik bir faktör olarak değerlendirmek mümkün olmasada, diğer faktörlerle birlikte değerlendirildiğinde farklı bir bakış açısı sağlayabilir. Bunun daha kapsamlı çalışmalar ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Murray, T., Smigal, C., Thun, MJ. Cancerstatistic. CA Cancer J Clin 57:43-66, 2007.
2. Parkin DM1, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancerstatistics, 2002. CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
3. Sökmen S. Apendektomi ve Kolorektal Cerrahi Sonrası Komplikasyonlar. Ed: Erbil Y, Değerli Ü.. Cerrahide Komplikasyonlar. Güneş Tıp Kİtabevleri; Ankara, 2008.498-522.
4. Compton, C.C., Colorectal carcinoma: diagnostic, prognostic, and molecular features. Mod Pathol, 2003. 16(4): p. 376-88.
5. Society, A.C., American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2012. 2012, American Cancer Society Atlanta, GA.
6. Sokmen, S., Kolorektal Kanserde Prognoz. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004. 9: p. 57-65.
7. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, Park KJ, Roh MS, Kim SG, Kim HJ and Lee JH: Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyteversus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. Biomarkers 17: 216-222, 2012.
8. Jilma, B., et al., Regulation of adhesion molecules during human endotoxemia. Noacute effects of aspirin. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(3): p. 857-63.
9. O'Mahony, J.B., et al., Depression of cellular immunity after multiple trauma in the absence of sepsis. J Trauma, 1984. 24(10): p. 869-75.
10. Walsh, S.R., et al., Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. J Surg Oncol, 2005. 91(3): p. 181-4.
11. Proctor MJ, M.D., Talwar D, Balmer SM, Fletcher CD, O'Reilly DS, et al, Acomparison of inflammation-based prognostic scores in patients with, A Glasgow Inflammation Outcome Study. Eur J Cancer 2011. 47(17): p. 2633-2641.

12. Buğra, D., Kolon, Rektum, Anal Bölge Anatomisi. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004. 9(1): p. 1-9.
13. Buğra, D., Kolon Anatomisi. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: p. 21-30.
14. Kodner, J., Robert, DF., James, WF., Colon, rectum, anus. Principles of Surgery. NewYork: McGraw Hill Co, 1999: p. 1265-382.
15. Kuzu, I., Kuzu. A. Kolorektal Kanser Patolojisi, Histopatolojik Rapor, Evreleme ve Prognostik Faktörler. Kolon Rektum Book; 119-120-123, 2010.
16. Kumar, V., Robbins, S., Cotran, R. , Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: p. 505-514.
17. Menteş, B., Irkörüçü, O. , Kolon Fizyolojisi. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003. 31-8.
18. Bozfakıoğlu, Y., Müslümanoğlu, M., Kolon Hastalıkları. Cerrahi Gastroenteroloji. 4.baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1997: p. 142-68.
19. Torre, L.A., et al., Global cancerstatistics, 2012. CA Cancer J Clin, 2015. 65(2): p. 87-108.
20. Jemal, A., et al., Cancerstatistics, 2010. CA Cancer J Clin, 2010. 60(5): p. 277-300.
21. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanser İnsidansı. [cited 2016 January 6, 2016]; Availablefrom: www.kanser.gov.tr.
22. Doubeni, C.A., et al., Socio economic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. Cancer, 2012. 118(14): p. 3636-44.
23. Eddy, D.M., Screening for colorectal cancer. Ann InternMed, 1990. 113(5): p. 373-84.
24. Edwards, B.K., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk

factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 2010. 116(3): p. 544.

25. Weir, H.K., et al., Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. *J Natl Cancer Inst*, 2003. 95(17): p. 1276-99.

26. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. 66(1): p. 7-30.

27. Fry RD, M.N., Maron DJ, Ross HM., *ColonandRectum*. SabistonTextbook of Surgery 2008. 18th Ed: p. 1348-1432.

28. Gordon, P., *Malignant Neoplasms of the Colon*. Principles and Practice of Surgery for the Colon, Rectum, and Anus, Informa Healthcare USA Inc, 2007. 3: p. 489- 643.

29. Bird, R.P., et al., Inability of low or high-fat diet to modulate latest ages of colon carcinogenesis in Sprague-Dawleyrats. *Cancer Res*, 1996. 56(13): p. 2896-9.

30. Majerus E, B.E., PicusJ. ,*Colorectal Malignancies*. The Washington Manual of Oncology. Philadelphia: Lippincott WW, 2002: p. 191-202.

31. Gönen, Ö., *Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi*. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery, 2004. 9: p. 57-65.

32. Kuşakçioğlu, Ö., *Kolorektal Kanser Hastalıkları*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003, p. 1-27.

33. Vogelstein, B., et al., Genetical terations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 1988. 319(9): p. 525-32.

34. Erarslan E, T.C., *Kolorektal Kanser Etyolojisi ve Predispozan Faktörler*. Güncel Gastroenteroloji 2007. 11: p. 19-26.

35. Winawer, S.J., et al., Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 1996. 334(2):p. 82-7.

36. Otake, S., et al., Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(10): p. 3642-6.
37. Keku TO, L.P., Galanko J, Simmon JG, Woosley JT, Sandler RS. Insulin resistance, apoptosis and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. 14(99): p. 2076-81.
38. Giovannucci, E., et al., Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med*, 1995. 122(5): p. 327-34.
39. Botteri, E., et al., Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *Jama*, 2008. 300(23): p. 2765-78.
40. Heald, R.J., Synchronous and metachronous carcinoma of the colon and rectum. *Ann R Coll Surg Engl*, 1990. 72(3): p. 172-4.
41. Longnecker, M.P., et al., A meta-analysis of alcoholic beverage consumption in relation to risk of colorectal cancer. *Cancer Causes Control*, 1990. 1(1): p. 59-68.
42. Gapstur, S.M., J.D. Potter, and A.R. Folsom, Alcohol consumption and colon and rectal cancer in postmenopausal women. *Int J Epidemiol*, 1994. 23(1): p. 50-7.
43. Brentnall, T.A., et al., , Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 1996. 110(2): p. 331-8
44. D'Haens, G.R., B.A. Lashner, and S.B. Hanauer,, Pericholangitis and sclerosing cholangitis are risk factors for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*, 1993. 88(8): p. 1174-8
45. Ekblom, A., et al., Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*, 1990. 323(18): p. 1228-33.
46. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekblom, Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology*, 2001.121(3):

p.542-7, Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? . Gastroenterology, 2001. 121(3): p. 542-7

47. Cho, E., et al., Alcohol in take and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. Ann Intern Med, 2004. 140(8): p. 603-13.

48. Delhougne, B., et al., The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. J Clin Endocrinol Metab, 1995. 80(11): p. 3223-6.

49. Fukuda, I., et al., Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. Intern Med, 2001. 40(10): p. 987- 92

50. Rothwell, P.M., et al., Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet, 2011. 377(9759): p. 31-41.

51. Menteş, B., Leventoğlu, S., , Kolorektal Kanserlerin Klinik Özellikleri. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004. 9: p. 36-8

52. Özbal, A., Karahasanoğlu, T., Kolon Kanserinde Klinik. Kolon Rektum ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon ve Rektum Cerrahi Derneği, 2003: p. 421-5.

53. Smith, R., Cokkinides, V., Brawley, OW. Cancer screening in the United States, 2008: A review of current American Cancer Society Guidelines and Cancer Screening Issues. CA Cancer J Clin, 2008. 58: p. 161-179

54. Provenzale, D., et al., Colorectal Cancer Screening, Version 1.2015. J Natl Compr Canc Netw, 2015. 13(8): p. 959-68; quiz 968.

55. Levin, B., Lieberman, D.A., McFarland, B., et al., Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. CA Cancer J Clin, 2008. 58: p. 130-160

56. Rex, D.K., et al., Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol, 2000. 95(4): p. 868-77.
57. Duffy, M.J., Carcino embryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem, 2001. 47(4): p. 624-30.
58. Türkçapar, N., Özden, A. , Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005. 9(5): p. 271-81.
59. Akarsu, M., Şimşek, İ., Kolorektal Kanser İçin Tarama. Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal of Surgery 2004. 9: p. 28-35
60. Walsh, J.M. and J.P. Terdiman, Colorectal cancer screening: scientific review. Jama, 2003. 289(10): p. 1288-96.
61. Pignone, M., et al., Screening for colorectal cancer in adults at average risk: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med, 2002. 137(2): p. 132-41.
62. Meme, G.S., A.K. Tanı-Tedavi, and A.K. Takip, Aydın A, Topuz E (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2004(s 49).
63. Sahani, D.V., et al., Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. Ann Surg, 2014. 259(5): p. 861-72.
64. Kuzu, I. and A. Kuzu, Kolorektal Kanser Patolojisi Histopatolojik Rapor, Evreleme ve Prognostik Faktörler. Kolon ve Rektum Kanseri, Türk Kolon ve Rektum Cerrahisi Derneği, 2010: p. 117-45.
65. Miskovitz, P., Betancourt, M. ,Whatto do you if you get colon cancer. New York: John Wiley&Sons, 1997: p. 34-43.
66. Azab, B., et al., Value of platelet/lymphocyteratio as a predictor of all-cause mortality afternon-ST-elevation myocardial infarction. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2012. 34(3): p. 326-334.
67. Turkmen, K., Platelet-to-LymphocyteRatio: One of then ovel and valuable platelet indices in hemodialysis patients. Hemodial Int, 2013. 17(4): p. 670.

68. Siegel, R., D. Naishadham, and A. Jemal, Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin, 2013. 63(1): p. 11-30.
69. Fuchs, C.S., et al., A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med, 1994. 331(25): p. 1669-74.
70. Tözün, N., et al., editörler. Kolorektal Polipler ve Polipozis Sendromları. Klinik Gastroenteroloji ve Hepatoloji. Medikal ve Nobel Yayıncılık, 2007: p. 963-970.
71. Dolar, E., editör., Kolorektal Tümörler. Nobel ve Güneş Yayınları, 2005: p. 400408.
72. Yao, Y., et al., Pretreatment neutrophil to lymphocyteratio is associated with response to therapy and prognosis of advanced non-smallcelllung cancer patients treated with first-line platinum-based chemotherapy. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2013. 62(3): p. 471-479.
73. Burt RW, et al., National comprehensive cancer network. Colorectal cancer screening. J Natl Compr Canc Netw. 2013 Dec 1;11(12):1538-75. doi: 10.6004/jnccn.2013.0180. PMID: 24335688. survival in patients with gastric cancer. Gastric Cancer, 2010. 13(3): p. 170-6.
74. Chiang SF, Hung HY, Tang R. Can neutrophil-to-lymphocyteratiopredict the survival of colorectal cancer patients who have received curative surgery electively? International Journal of Colorectal Disease 2012; 27: 1347-1357
75. Cho, H., et al., Pre-treatment neutrophil to lymphocyteratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. Cancer Immunol Immunother, 2009. 58(1): p. 15-23.
76. Ferradini, L., et al., Cytotoxic potential despite impaired activation pathways in to lymphocytes infiltrat in gnasopharyngeal carcinoma. International journal of cancer, 1991. 47(3): p. 362-370.
77. Shimada, H., et al., High preoperative neutrophil-lymphocy teratiopredicts poor...

78. Kusumanto, Y.H., et al., Platelets and granulocytes, in particular then eutrophils, form important compartments for circulating vascular endothelial growth factor. *Angiogenesis*, 2003. 6(4): p. 283-7.





T.C.
ADİYAMAN ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Karar Tarihi	Toplantı Sayısı	Karar Sayısı
24/10/2023	2	2023/2-5

Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Öğretim Üyesi, Ramazan İlyas ÖNER'in sorumluluğunda yapılması tasarlanan "Kolorektal kanserli hastalarda notrofil lenfosit oranı(NLR) ve platelet lenfosit(PLR) oranının sağlıklı bireylerle karşılaştırılması" adlı proje için hazırlanmış olan ve 04/10/2023 tarihinde sunulan Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar İçin Başvuru Formu ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın yürürlükte olan ilgili yasal düzenlemelere uyularak yürütülmesi ve sonuçlandırılması koşulu ile gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve Etik Kurul kararının başvuru sahibine iletilmesine toplantıya katılan Etik Kurul Üyeleri'nin oy birliği ile karar verilmiştir.

(İmza)

Prof. Dr. Haydar BAĞIŞ
Başkan

(İmza)

Prof. Dr. Gülnur TARHAN
Üye

(İmza)

Prof. Dr. H. Sinan HATİPOĞLU
Üye

(Katılmadı)

Prof. Dr. İsmail AĞIR
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Kasım TURGUT
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Erman ALTUNIŞIK
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Tuncay ÇELİK
Üye

(İmza)

Dr.Öğr.Üys. Muhittin ÖNDERCI
Üye

(İmza)

Prof. Dr. Fatih ÜÇKARDEŞ
Üye

(İmza)

Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ
Üye