

**T.C.  
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
GENEL CERRAHİ  
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi  
Prof. Dr. Tamer SAĞIROĞLU

**KLİNİĞİMİZDE İNTRAOPERATİF SICAK  
KEMOTERAPİ UYGULANMIŞ GASTROİNTESTİNAL  
TÜMÖR HASTALARINDA MORBİDİTE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Yusuf Emre AYTİN**

EDİRNE-2019

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince destek, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Zeki HOŞCOŞKUN 'a, Prof. Dr. İrfan COŞKUN 'a, Prof. Dr. Atakan SEZER 'e, Prof. Dr. Serhat OĞUZ 'a, hem asistanlık eğitimimde hem tez sürecinde yoğun destek ve ilgisiyle beni yüreklendiren, tecrübesini aktaran, değerli eğitim ve tez hocam Prof. Dr. Tamer SAĞIROĞLU 'na, üzerimde çok emeği olan, desteğini her zaman hissettiren ve bir ağabey olarak gördüğüm Dr.Öğr.Üyesi Doğan ALBAYRAK'a, Dr.Öğr.Üyesi. İ.Ethem CAKCAK 'a, Op. Dr. Eyüp KAHYA 'ya, ablalığını hiç esirgemeyen sevgili hocam Dr. Öğr. Üyesi Zeliha TÜRKYILMAZ 'a, asistanlık sürecimde çok şey öğrendiğim kıymetli şeflerim Op. Dr. Esin ERTÜNER ORUÇ 'a, Op. Dr. Emrah YEŞİLBAĞ 'a, Op. Dr. Kutlay ŞENGÜN 'e, Op. Dr. Orhan SUNAR 'a, beş yıllık asistanlık sürecinin tüm zorluklarını beraber atlattığım eş kıdemim Op. Dr. Uğur Kahan ÖZTÜRK 'e ve tüm genel cerrahi ekibine sonsuz teşekkür ederim. Bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan ve hayatımın her aşamasında bana sonsuz destek olan anneme, babama ve kardeşim Nazlı'ya, bu 5 yıllık zorlu süreçte sabrı ve sevgisiyle en kötü zamanımda dahi yanımda olan sevgili eşim Beste AYTİN 'e, hayatımıza anlam katan canım kızım Alin 'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Gidişi bu yola girmeme vesile olan canım kardeşim Yiğit AYTİN 'in anısına

## İÇİNDEKİLER

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| GİRİŞ VE AMAÇ.....                          | 1  |
| GENEL BİLGİLER.....                         | 3  |
| GASTROİNTESTİNAL SİSTEM .....               | 3  |
| MİDE .....                                  | 3  |
| KOLON.....                                  | 5  |
| PERİTONİTİS KARSİNOMATOZA .....             | 9  |
| SİTOREDÜKTİF CERRAHİ .....                  | 11 |
| İNTRAOPERATİF SICAK KEMOTERAPİ (HIPEC)..... | 11 |
| MORBİDİTE SINIFLAMALARI .....               | 12 |
| GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                     | 16 |
| BULGULAR.....                               | 18 |
| TARTIŞMA .....                              | 35 |
| SONUÇLAR.....                               | 42 |
| ÖZET .....                                  | 44 |
| SUMMARY .....                               | 46 |
| KAYNAKLAR.....                              | 48 |
| EKLER                                       |    |

## SİMGE VE KISALTMALAR

|                  |                                                                                                                                                            |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>CC</b>        | : Sitoredüksiyon Tamamlanma Sınıflaması (Completeness of Cytoreduction)                                                                                    |
| <b>CRS</b>       | : Sitoredüktif Cerrahi (Cytoreductive Surgery)                                                                                                             |
| <b>GİS</b>       | : Gastrointestinal sistem                                                                                                                                  |
| <b>HIPEC</b>     | : İntraperitoneal hipertermik kemoterapi (Hypertermic intraperitoneal chemotherapy)                                                                        |
| <b>NCI-CTCAE</b> | : Ulusal Kanser Enstitüsü Beklenmeyen Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) |
| <b>PC</b>        | : Peritonitis Karsinomatoza ( <i>Peritonitis Carcinomatosa</i> )                                                                                           |
| <b>PCI</b>       | : Peritonitis Karsinomatoza İndeksi (Peritonitis Carcinomatosa Index)                                                                                      |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Konvansiyonel cerrahi sınırını aşmış, gastrointestinal sistem (GİS) tümörü hastalarının hayatta kalım süreleri oldukça düşüktür (1). Konvansiyonel cerrahi sınırını aşmış GİS tümörleri; uzak organ metastazlarının yanısıra sıklıkla *peritonitis carcinomatosa* (PC) durumuna ilerlemekle beraber bu hastalarda tümör bırakmayacak bir cerrahi prosedür uygulanması oldukça zor hale gelmektedir. (2). Bu hastalarda birçok yeni sistemik kemoterapötik ajan denenmektedir. Örneğin mide tümörlerinde iki senelik bir sağ kalım oranı oldukça iyi bir sonuç olarak kabul edilmektedir (3). Kolorektal kanserlerin PC durumuna ilerledikleri hallerde; cerrahi uygulanamayan, yalnızca sistemik kemoterapi tedavisi alan bu hastaların ortalama sağ kalım sürelerinin 5-7 ay olduğu gösterilmiştir (4).

Bu durumdaki hastalar için öncülüğünü Sugarbaker ve ekibinin yaptığı; oldukça agresif organ rezeksiyonları, peritonektomiler içeren sitoredüktif cerrahi (CRS) protokolleri; ve ameliyat içinde hastanın batin içi sıcaklığının yükseltilerek batin kavitesinin sisplatin, mitomisin benzeri kemoterapötiklerle yıkandığı intraoperatif sıcak kemoterapi (HIPEC) uygulaması tanımlanmıştır (5). Bu uygulama ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda oldukça yüz güldürücü sonuçlara ulaşılmış, bu hastalarda uygulamanın ortalama sağ kalımı ve hastalıksız sağ kalım süresini arttırdığı gösterilmiştir (6).

İleri evre GİS kanseri mevcut hastalara umut ışığı olabilecek bu yöntem sağ kalım ve hastalıksız yaşam süresi açısından oldukça ümit verici sonuçlar sunsa da; gerek yapılan cerrahinin büyüklüğü ve karakteri, gerek ise HIPEC esnasında hastanın vücut sıcaklığının fizyolojik sınırları zorlayacak seviyelere çıkartılıp, intraabdominal dokularının birebir kemoterapötik ajan ile temasa maruz bırakılıyor olması sebebiyle morbiditesi ve mortalitesi diğer cerrahi işlemlere göre oldukça yüksek bir prosedürdür (7).

Bu prosedür; operasyon sonrası sağ kalım ve hastalıksız sağ kalım yönünden oldukça geniş şekilde araştırılmış olmasına karşın; görece yeni bir yöntem olması sebebiyle prosedürün morbidite araştırmaları oldukça sınırlı kalmış olup bu durum cerrahi kararının alınmasında hem cerrah hem de hasta adına karar vermeyi zorlaştırmaktadır (8).

Bu çalışmada 2017 Ekim ve 2019 Aralık ayları arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniği'nde HIPEC işlemi uygulanmış gastrointestinal tümör hastalarının dosya, hasta kayıt sistemi ve arşiv bilgileri retrospektif olarak incelenerek, morbidite açısından tanımlayıcı verilerin ortaya konulmuştur. Bu verilerin mevcut morbidite skor sistemleri üzerinden değerlendirilmesi ve morbidite ile ilişkili olabilecek değişkenlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

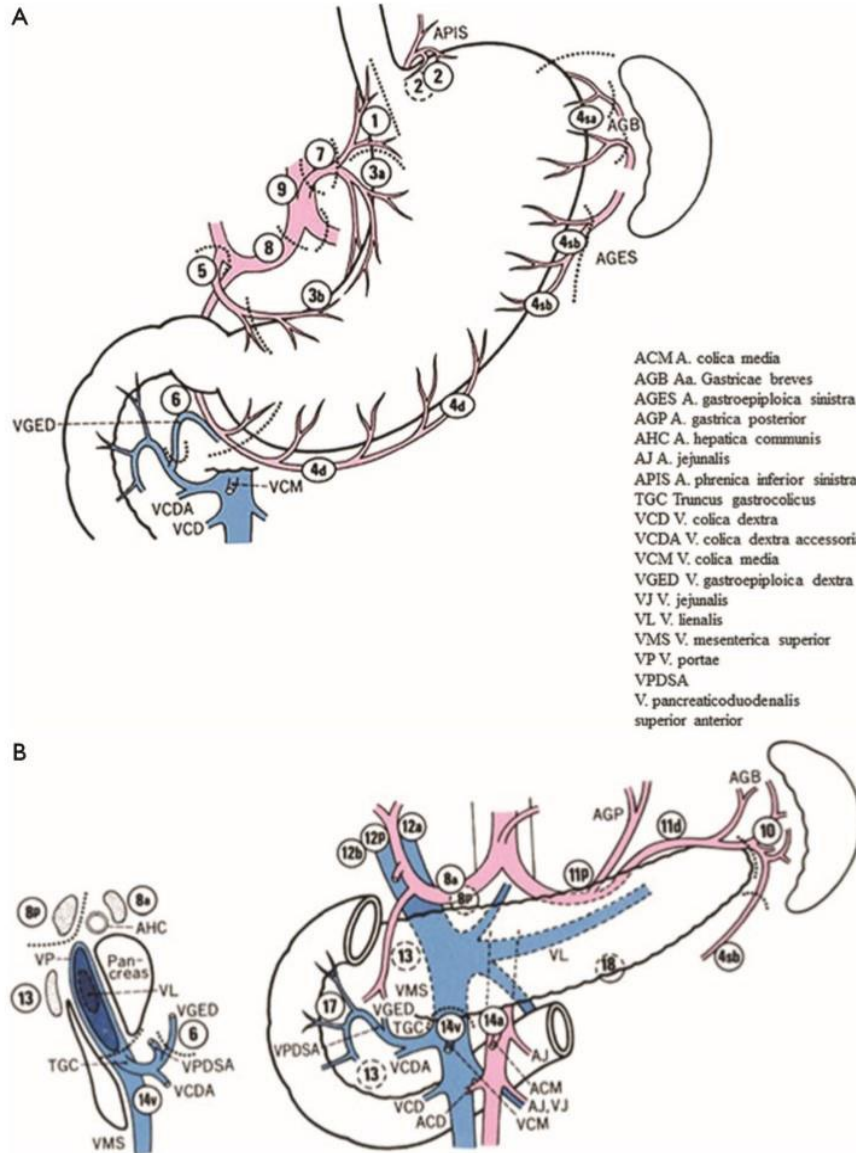
Gastrointestinal sistem ağızdan anüse kadar uzanan alimenter trakt, pankreas, karaciğer ve safra yollarından oluşmaktadır. Alimenter trakt ağız ile başlamakta, özofagus ile devam etmekte, sonrasında mideye dönüşmektedir. Midenin devamında duodenum-jejunum-ileum şeklinde ince barsağa dönüşerek ilerlemekte, çekumda kalın barsağa dönüşmekte, çıkan kolon-transvers kolon-inen kolon-sigmoid kolon-rektum ve en nihayetinde anüs ile son bulmaktadır. Duodenumun jejunuma dönüşümünü işaret eden *Treitz* ligamanı ile gastrointestinal sistem üst ve alt olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. İntraabdominal gastrointestinal sistemin arteryal beslenmesi genel olarak çölyak arter, süperior mesenterik arter, inferior mezenterik arter tarafından sağlanmakta, venöz dönüşü portal sisteme olmakta, genel olarak innervasyonu *n.vagus* tarafından sağlanmaktadır. (9)

### MİDE

Mide: *cardia*, *fundus*, *corpus*, *antrum* ve *pylor* olmak üzere beş kısımdan oluşmaktadır. Innervasyonu tüm intraabdominal gastrointestinal organlarda olduğu gibi *vagus* siniri üzerinden sağlanmaktadır. Midenin kan akımı çölyak arter tarafından sağlanırken, venöz dönüşü portal vene olmaktadır. Histolojik olarak incelendiğinde içten dışa; lamina propria ve kolumnar gastrik epitel içeren mukoza, muskularis mukoza, submukoza, oblik kas katmanı, sirküler kas katmanı, longitudinal kas katmanı ve serozadan oluşmaktadır. (9,10)

Midenin lenfatik dağılımı genel olarak arterleriyle seyretmekle beraber, *corpus* lenfatikleri *a.gastrica sinistra* ile seyrederek *n.lymphatici gastrici sinistri*'ye, pilor ve büyük kurvatur sağ yarısının lenfatikleri *a.gastromentalis dextra* ile *n. lymphatici gastromentalis*

*dextra*'ya ve *n. lymphatici pylorici*'ye, büyük kurvatur sol kesimi lenfatikleri kısmen *a.gastromentalis sinistri* ile seyrederek *n.lymphatici splenici*, *n.lymphatici pancreatici* ve *n.gastromentalis sinistri*'ye, son olarak küçük kurvatur sağ kısmının lenfatikleri de *n.lymphatici gastrici dextrii*'ye açılmaktadır. Bu lenf nodlarının bir kısmı direkt olarak *trunkus intestinalis* e drene olmakta, bir kısmı ise bu yapıya *n.lymphatici coeliaci* üzerinden ulaşmaktadır. *Trunkus intestinalis* ise *sisterna şili*'ye ve bu yolla *ductus thoracicus*'a dökülmektedir. (10,11). Şekil 1'de midenin lenf nodu istasyonları verilmiştir.



**Şekil 1. Midenin lenfatik drenaj istasyonları (12)**

Midenin en sık görülen tümörleri sırasıyla adenokarsinom, lenfoma ve gastrointestinal stromal tümördür. Mide tümörleri sıklıkla yaşlı popülasyonda izlenmekte, gençlerde görülen primer mide tümörleri ise genellikle agresif süreç izlemektedir. Etyolojisinde; genetik yatkınlık, tuzlu-tütsülenmiş-nitrattan zengin diyet, *Helicobacter Pylori*, sigara, *Menetrier* hastalığı ve Epstein Barr virüsü sayılabilir. Bu predispozan faktörlerin etkisiyle midenin normal mukozası hasara uğramakta ve öncelikle süperfisiyal gastrit, sonrasında sırasıyla atrofik gastrit, intestinal metaplazi, displazi ve son olarak mide kanseri oluşmaktadır. (10,12,13) Mide tümörlerinin evrelemesinde kullanılan TNM sınıflaması Tablo 1’de verilmiştir.

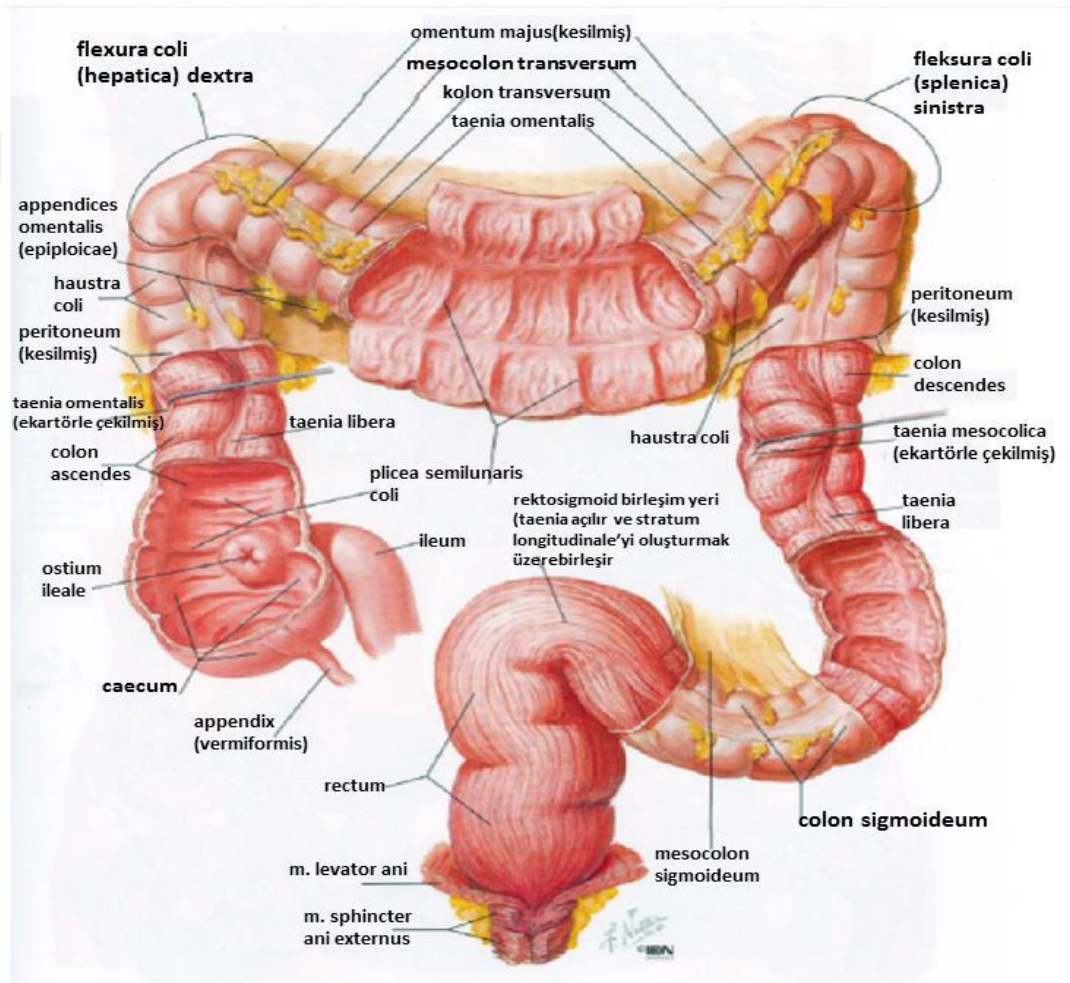
**Tablo 1. Mide Tümörlerinde TNM Sınıflaması (13)**

|     | <b>T (Primer Tümör)</b>                                         | <b>N (Bölgesel Lenf nodu tutulumu)</b> |                            | <b>M (Uzak Metastaz)</b> |     |
|-----|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----|
| T0  | İzlenebilir tümör yok                                           | N0                                     | Lenf nodu tutulumu yok     | M0                       | Yok |
| Tis | Karsinoma İn Situ                                               | N1                                     | 1-2 nod tutulu             | M1                       | Var |
| T1  | Lamina propria, muscularis mukoza veya submukozaya invaze tümör | N2                                     | 3-6 nod tutulu             |                          |     |
|     |                                                                 | N3                                     | 7 ve daha fazla nod tutulu |                          |     |
| T1a | Lamina propria veya muscularis mukoza tutulumu                  | N3a                                    | 7-13 nod tutulu            |                          |     |
|     |                                                                 | N3b                                    | 13’ten fazla nod tutulu    |                          |     |
| T1b | Submukoza tutulumu                                              |                                        |                            |                          |     |
| T2  | Muscularis Propria tutulumu                                     |                                        |                            |                          |     |
| T3  | Subseroza tutulumu                                              |                                        |                            |                          |     |
| T4  | Seroza veya mide dışı yapı tutulumu                             |                                        |                            |                          |     |
| T4a | Seroza tutulumu                                                 |                                        |                            |                          |     |
| T4b | Mide dışı yapı tutulumu                                         |                                        |                            |                          |     |

## KOLON

İleumdan anüse uzanan, yaklaşık 150 santimlik, özel olarak enterik içeriği gaitaya çevirmek, sıvı tutulumu ve tuz emilimi gibi görevleri olan lüminal organ kolon olarak adlandırılmaktadır. Kalın barsak ince barsaktan farklı olarak tamamıyla intraperitoneal alanda serbest durumda değildir, bazı bölümleri, gerek peritonize duvara, gerekse etraf yapılarla tutunmaktadır. Daha kalın olmaları, üzerinde “Tenya” adı verilen kas liflerinden oluşmuş bantların olması, haustra yapılarının olması ve lümen içinde görülebilen semilunar plikaların

olması ile de ince bağırsaktan ayrılmaktadırlar. İleumdan kolona geçen içeriğin geri reflüsü ileoçekal valv sayesinde engellenmektedir. Genel tonik kasılmaları patolojik haller haricinde distale doğru olmakta, innervasyonu *n. vagus* tarafından sağlanmaktadır. İnce bağırsakta olduğu gibi, doku içinde vagotomi halinde bile aktif kalan Auerbach pleksusları ve myenterik pleksuslar distale itici peristaltizmin devamlılığını sağlamaktadır. Çekum, çıkan kolon, transvers kolon, inen kolon, sigmoid kolon ve rektum olmak üzere altı bölümden oluşmaktadır. (14,15) Şekil 2’de tüm kolon bölümleri anatomik duruş itibariyle gösterilmiştir.



**Şekil 2. Kolon Anatomisi (16)**

Kolon da sindirim sisteminin genel yapısına benzer şekilde içten dışa; mukoza, submukoza, lamina muscularis ve seroza katmanlarından oluşmaktadır. Kolonun bazı bölümleri intraperitoneal iken, bazı bölümleri periton dışı yerleşimlidir. (14,17)

Kolonun arteryal dolaşımı süperior ve inferior mezenterik arter tarafından sağlanmaktadır. Rektum 1/3 orta bölümü a.iliaca interna'nın dalı olan orta rektal arter

tarafından; rektum 1/3 alt kesim ise a.pudentalis interna'dan çıkan alt rektal arter tarafından kanlanmaktadır. Benzer şekilde tüm kolonun venöz dönüşü portal sisteme olmaktadır; rektumun 1/3 orta ve alt kesiminin venöz drenajı kaval sisteme olmaktadır. (14,17)

Kolonun lenfatik drenajı 4 bölümden oluşmakta ve arterlerini izlemektedir. İlk lenfatik durak epiploik lenf bezleridir. Lenfatik akım buradan parakolik lenf bezlerine ilerlemektedir. Üst ve alt mezenterden direkt kolonu beslemek üzere çıkan arterlerin kökünün hemen yanında bulunan intermedier lenf bezleri üçüncü durağı oluşturmaktadır. Son durak olan prensipal lenf nodları ise inferior ve süperior mezenterik arterin aorttan çıktığı yere komşuluk halindedir. (14,17)

Gastrointestinal sistemin en sık rastlanan tümörü kolon kanserleridir. Genel olarak adenokarsinom niteliği taşımalarına karşın, özellikle appendiks kökenli kanserlerde müsinöz nitelik de izlenebilir. Kolon üzerinde lenfoma tutulumu da görülebilen kanserlerdendir. Kolon kanserlerinin %90'ı 50 yaş üzerinde tanı almaktadır. Etiyolojisinde: genetik faktörler (FAP, NHPC gibi), ileri yaş, sedanter yaşam, yağlı ve liften fakir beslenme, sigara, otoimmün kolitler ve akromegali sayılabilir. (14,17)

Kolon kanserleri genel olarak polipler üzerinden gelişmektedir. Neoplastik (adenomatöz) poliplerlerden villöz adenom %40 gibi yüksek bir kanser riski taşıırken, tübüler adenomun kanser riski %5 civarında, tübülovillöz adenomların ise orta düzeyde bir risk ile %22 civarında olduğu gösterilmiştir. İnvaziv kanserler 1 cm'nin altındaki poliplerde oldukça nadir görülmekte, 2 cm'den büyük poliplerde ise bu oran %35 ile %50 arasında izlenmektedir. Histolojisinde displazi göstermeyen hiperplastik poliplerde ve oldukça kanayıcı hamartomatöz poliplerde invaziv kanser gelişme riski oldukça düşüktür. Sesil polipler ise son kılavuzlara kadar kanserleşme riski çok düşük polipler sınıfında yer almaktayken, son kılavuzlar bu poliplerin de kanserleşebildiğini ve bu poliplere adenomatöz polip gibi davranılması gerektiğini işaret etmektedir. (14,17) Tablo 2'de kolorektal tümörlerin TNM sınıflaması verilmiştir.

**Tablo 2. Kolorektal kanserlerde TNM sınıflaması (17)**

|     | <b>T (Primer Tümör)</b>                               | <b>N (Lenf Nodu)</b> |                                           | <b>M (Uzak organ metastazı)</b> |     |
|-----|-------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|-----|
| T0  | İzlenebilir tümör yok                                 | N0                   | Tutulum yok                               | M0                              | Yok |
| Tis | Karsinoma in situ                                     | N1                   | 1-3 perikolik metastaz                    | M1                              | Var |
| T1  | Submukoza tutulumu                                    | N2                   | 4 ve daha fazla perikolik metastaz        |                                 |     |
| T2  | Muscularis propria tutulumu                           | N3                   | Herhangi bir ana arter yanı noda metastaz |                                 |     |
| T3  | Subseroza veya peritonize olmayan komşu yapı tutulumu |                      |                                           |                                 |     |
| T4  | Direkt dış organ veya visseral Periton tutulumu       |                      |                                           |                                 |     |

### **Çekum**

İleumdan sonra gelen kolonun ilk bölümü olan çekum kolonun peritonize kısımlarındandır. Tenyaların birleşmesiyle kas yapısı oluşan appendiks bu bölüm üzerinde bulunmaktadır. Arteryal beslenmesi ana olarak sağ kolik arterin marjinal dalından ve ileoçekal arterin çekal uzantısından olmaktadır. Venöz dönüşü arterleriyle beraber seyretmekte, sağ kolik ven ve ileoçekal ven ile süperior mezenterik vene olmaktadır (14,17).

### **Çıkan Kolon**

Çekumdan hepatic köşeye kadar uzanan kısım olup, *a.colica dextra* ile beslenmektedir. Arka yüzünden Toldt fasyasıyla karın arka duvarına tutunmaktadır (14,17).

### **Transvers Kolon**

Hepatic fleksuradan splenik fleksuraya uzanan kolon bölümüdür. Tamamen intraperitonealdır. Sigmoid kolon ile beraber kolonun en labil kısımlarından biridir. Mide ile arasında gastrokolik ligaman mevcuttur, bunun devamında ön-üst yüzeyine yapışmış durumda ince bağırsakların üzerini örten omentum bulunmaktadır. Orta kolik arter tarafından beslenmekte ve distal kesimi sol kolik arterin drummont marjinal dalından da kanlanmaktadır (14,17).

### **İnen Kolon**

Splenik fleksuradan rektuma doğru ilerleyen kolonun arkada periton ile stabilize edilmiş yaklaşık 25 santimlik kısmına inen kolon adı verilmekte ve kanlanması sol kolik arter tarafından sağlanmaktadır (14,17).

### **Sigmoid Kolon**

İnen kolonun devamında, ortalama 40 cm boyutunda, ismini S şekline bezediği için sigma harfinden alan, kolonun en serbest kısımlarından biri olan tamamıyla intraperitoneal, rektuma ilerleyen kısımdır. İnferior mezenterik arterin sigmoidal dalı ve sol kolik arterin drummont marjinal dalı ile beslenmektedir. Volvulus gibi mobilite bağımlı kolon patolojilerinin en sık görüldüğü kısımdır (14,15,17).

### **Rektum**

Sigmoid kolon devamında promontorium hizasındaki rektosigmoid bileşkeden başlayıp anüste son bulan, yaklaşık 15 santimlik alimenter traktın son parçasıdır. Eşit uzunluklarda yaklaşık üç bölüme ayrılmakta olup; üst 1/3'lük bölüm intraperitonealdır ve inferior mezenterik arterden çıkan *a.rectalis superior* tarafından beslenir, orta 1/3'lük bölüm peritonun sakrum üzerinden kavis yaparak batın ön duvarına dönmesi ile ön yüzü haricinde retroperitoneal olarak kalmaktadır. Beslenmesi direkt olarak internal iliak arterden çıkan *a.rectalis media* tarafından sağlanmaktadır. Alt 1/3'lük bölüm ise tamamen retroperitoneal olup, kanlanması *a.pudendalis interna*'dan çıkan *a.rectalis inferior* ile olmaktadır. Üst 1/3'lük kısmın venöz drenajı portal sisteme olurken, orta ve alt kısmın venöz drenajı kaval sisteme olmaktadır. Önemli komşulukları arasında mesane, üreterler, iliak arterler ve venler olmakla beraber kadında vajen ve serviks, erkekte ise seminal veziküller, prostat ve üretra sayılabilir. Üst ve orta 1/3'lük kısmın lenfatik drenajı inferior mezenterik lenf bezlerine olurken, alt 1/3'lük bölüm internal iliak lenf bezlerine drene olmaktadır (14,17,18).

### **PERİTONİTİS KARSİNOMATOZA**

Kanserli dokunun lenfatik veya transmezotelyal yolla periton yüzeyine metastaz yapmış olma haline genel olarak peritonitis karsinomatoza (PC) denir. Transmezotelyal metastaz serozayı aşmış tümörün direkt olarak periton üzerine dökülmesi ile oluşurken, lenfatik metastaz ise bu karsinomlu hücrelerin periton yüzeyindeki stomalardan geçerek lenfatik alanda çoğalması ile oluşmaktadır. (19,20)

### **Peritonitis Karsinomatoza İndeksi ve Gilly's Sınıflaması**

Peritonitis karsinomatozayı evrelemekte peritonitis karsinomatoza indeksi (PCI) ve Gilly's sınıflaması gibi evreleme sistemleri kullanılmaktadır. PC evrelemesinde kısmen görüntüleme yöntemleri kullanılsa da; en doğru skor ancak intraoperatif değerlendirme ile

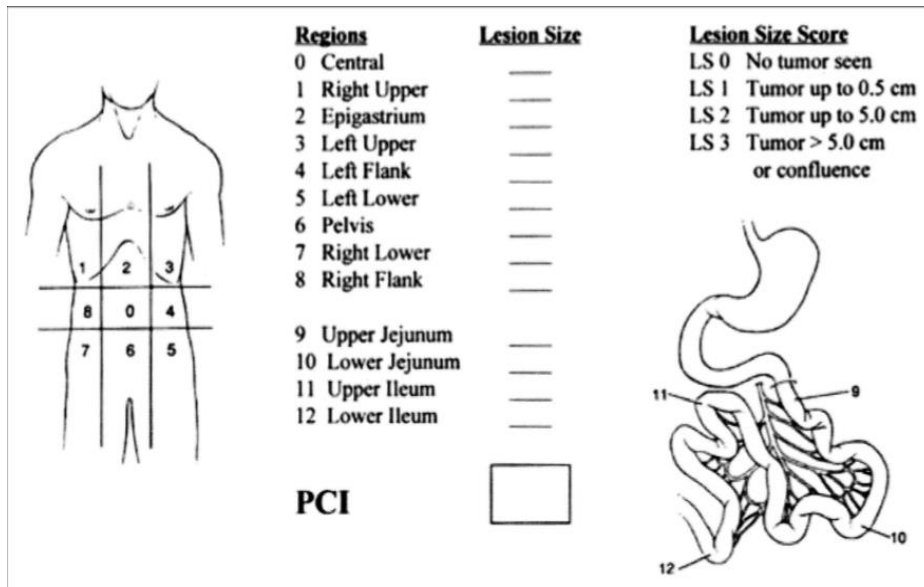
belirlenebilir. Bu sistemlerde PC yayılım bölgeleri ve metastaz boyutları baz alınmaktadır (21-23).

**Gilly's sınıflaması:** Bu sınıflamada PC evrelemesi dörde ayrılır. PC'nin izlendiği bölge sayısı (abdomen 9 bölgeye ayrılmış kabul edilir), tümör çapının 5mm ve 20mm sınırları arasında, altında veya üstünde olması bu sınıflamada sınır değerler olarak belirlenmiştir. Tablo 3'te Gilly's sınıflaması yer almaktadır (23).

**Tablo 3. Gilly's Sınıflaması (23)**

|        |                                                                    |
|--------|--------------------------------------------------------------------|
| Evre 0 | Makroskopik hastalık yok.                                          |
| Evre 1 | Tek abdominal bölgede 5 mm'den küçük metastatik hastalık           |
| Evre 2 | Birden fazla abdominal bölgede 5 mm'den küçük metastatik hastalık  |
| Evre 3 | Tek veya çok abdominal bölgede 5-20mm arasında metastatik hastalık |
| Evre 4 | Lokal veya diffüz yapıda 20mm'den büyük metastatik hastalık        |

**Peritoneal Karsinomatoza İndeksi (PCI):** Bu indeks ilk kez 1996 yılında Sugarbaker ve Jacquet tarafından ortaya konulmuştur. İndeks peritoneal karsinomatozlu hastalarda 1'den 39'a bir sınıflama yapılmasını sağlamaktadır. Abdomen ve pelvis toplamda 13 bölgeye ayrılmıştır; her bölgedeki tümör boyutu için ise 5mm, 5cm sınır değerler alınmıştır. Her bir bölge için 0'dan 3'e kadar puanlama yapıp indeks skoru için bu puanlar toplanmaktadır. (22,24) Şekil 3'te PCI gösterilmiştir.



**Şekil 3. Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PCI) (24)**

## SİTOREDÜKTİF CERRAHİ

Gastrointestinal sistem tümörlerinin cerrahisinde sitoredüktif cerrahi (CRS) normalde konvansiyonel cerrahi sınırlarını zorlayan bir işlemdir. Birçok uzman tarafından peritonitis karsinomatozal hastalar inoperabl olarak görülmektedir. Bu duruma karşın birçok yeni çalışmada gastrointestinal sistem tümörlerinde uygun CRC'yi takiben uygun HIPEC uygulaması ile hastalarda artmış yaşam süresi ve hastalıksız sağkalım süreleri gösterilmektedir (3,4,7).

### Sitoredüksiyon Tamamlanma Skoru (CC)

Uygun bir sitoredüktif cerrahide primer amaç makroskopik tümörün tamamını hastadan uzaklaştırmak veya en azından kalan tümör rezidülerinin 2,5 mm'den küçük olmasını sağlamaktır. Ancak, özellikle vital yapılara yakın veya invaze metastazlar varlığında her zaman bu amaca ulaşılamamakta, hastada istenenin üzerinde rezidü tümör bırakılabilmektedir. Sitoredüksiyonun ne kadar tamamlanabildiğini göstermek için Sugarbaker tarafından 1996 yılında "Completeness of Cytoreduction" (CC) skorlaması tanımlanmıştır (7,22).

CC skoru sitoredüksiyon tamamlandıktan sonra hastada kalan bakiye tümör üzerinden hesaplanmakta ve 2,5 mm ile 2,5 cm sınır değerler olarak gösterilmektedir (7,22). Tablo 4'te CC skarlama sistemi yer almaktadır.

**Tablo 4. Sitoredüksiyon tamamlanma skoru (CC) (7)**

|      |                                                  |
|------|--------------------------------------------------|
| CC-0 | Rezidüel hastalık yok                            |
| CC-1 | Minimal rezidüel hastalık (0-2,5mm arası rezidü) |
| CC-2 | 2,5 mm ve 2,5 cm arasında rezidüel hastalık      |
| CC-3 | 2,5 cm üzeri rezidüel hastalık                   |

### İNTRAOPERATİF SICAK KEMOTERAPİ (HIPEC)

İntraoperatif sıcak kemoterapide hedef vücut sıcaklığının normal sınırların üzerine çıkarılması ve sitotoksik etkili kemoterapötik ajan kullanımı ile kanser hücrelerinin tahrip edilmesidir. 41-43 derece arası hiperterminin tümör hücresi üzerine selektif destrüktif etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir. Aynı zamanda kullanılan sitotoksik kemoterapötik ajanların da bu sıcaklık değerlerinde etkinliğinin arttığı birçok klinik çalışmayla ortaya konmuştur. HIPEC'te ısı artışı ile etkinliği artan sisplatin, mitomisin C gibi sitotoksik ajanlar kullanılmaktadır (25).

Çalışmamızda da kullanılan kapalı teknikte; cerrahi rezeksiyon sonrası batın içine gerekli sayıda getirici ve götürücü HIPEC drenleri yerleştirilmekte ve batın kapatılmakta, daha sonra getirici drenlerden verilen serum fizyolojinin sıcaklığının artırılması yoluyla intraabdominal sıcaklık 41-43 dereceye yükseltilmekte, sonrasında hastaya göre hesaplanmış dozda kemoterapötik ajan sıvıya verilmekte ve bu oluşturulan çözelti HIPEC cihazı yardımıyla uygun süre (60-90 dakika) devridaim yaptırılarak batın içi yıkanmaktadır. (25) Şekil 4'te işlem esnasında kullanılan HIPEC cihazı gösterilmektedir.



**Şekil 4. HIPEC işlemi**

#### **MORBİDİTE SINIFLAMALARI**

Cerrahi komplikasyon ve morbiditelerin sınıflandırılmasında ve ortaya konulmasında hem kullanılan skalaların yetersizliği, hem de ilgili komplikasyonların gerçekte varolandan düşük bildirildiği bilinen bir durumdur. Sporadik vakalar ile günlük yaşamda sık görülen komplikasyonların ayrıştırılması ve bu morbiditelerin ağırlıklarının ortaya konulması amacıyla birçok cerrahi sınıflandırma sistemi oluşturulmuştur. HIPEC ve CRS doğasından ötürü; gerek cerrahi işlemin büyüklüğü, gerek hasta vücut sıcaklığının fizyolojik sınırları zorlayacak seviyelere çıkartılması, gerekse uygulanan sitotoksik kemoterapötikler sebebiyle normalde kullanılan cerrahi skalalar ile etkin tanımlanamamakta, bundan ötürü özellikle onkolojik cerrahlar tarafından bu operasyonun morbitesi ve toksisitesini ortaya koymak için yeni skalalar tanımlanmaktadır. (26)

Bu morbidite sınıflama sistemleri arasında cerrahi sınıflama sistemleri olarak; Clavien komplikasyon sınıflama sistemi, Feldman komplikasyon sınıflama sistemi, Bozzetti cerrahi komplikasyon sınıflama sistemi; HIPEC ve CRS morbidite ve toksisitesine yönelik olarak ise; Elias HIPEC ve CRS bağımlı cerrahi komplikasyon sınıflama sistemi ve Ulusal Kanser

Enstitüsü Beklenmeyen Etkiler için Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) sayılabilir (26). Çalışmamızda ana skorlama olarak son versiyon olan NCI-CTCAE v.3.0 kullanılmıştır.

### **Clavien Komplikasyon Sınıflaması**

Clavien ve arkadaşları tarafından 1992 yılında cerrahi komplikasyonların bildirilmesini standartlaştırmak amacıyla ortaya konmuş bir sınıflama sistemidir. Dört basamaklı bir sistem olup 1’den 4’e kadar olan sınıflamada; 1 en hafif komplikasyonlar, 4 ise ölüm olmak üzere cerrahi komplikasyonları sıralamaktadır. Clavien ve arkadaşları bu sistemi ilk olarak 650 elektif kolesistektomi hastasında test etmiş, sistemin başarısı görüldüğünde de dünya çapında kabul edilir bir sınıflama haline gelmiştir. Tablo 5’te Clavien komplikasyon sınıflaması yer almaktadır. (27)

**Tablo 5. Clavien Komplikasyon Sınıflaması (27)**

|         |                                                                                                                                                                                                                       |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınıf 1 | Minör, tedavi edilmeden kendi haline bırakıldığında kendi kendine iyileşen veya en fazla yatakbaşı basit müdahaleler gerektiren olaylar (analjezik, antipiretik, oral antibiyotik ve antidiyare ilaçlar kabul edilir) |
| Sınıf 2 | Hayati risk potansiyeli taşıyan, müdahale gereksinimi yaratan olaylar. (Sınıf 2a parenteral nütrisyon, üstte belirtilmeyen ilaçların kullanımı, Sınıf 2b reoperasyon dahil invaziv girişimleri belirtir)              |
| Sınıf 3 | Organ rezeksiyonu dahil kalıcı sakatlık veya rezidüel hasar bırakan olaylar                                                                                                                                           |
| Sınıf 4 | Ölümle sonuçlanan olaylar                                                                                                                                                                                             |

### **Feldman Komplikasyon Sınıflaması**

Clavien komplikasyon sisteminin 1997 yılında modifiye eden Feldman ve arkadaşları ilgili sistemi daha ayrıntılı hale getirmeye çalışmışlar ancak Clavien komplikasyon sınıflaması popülarlığını korumaya devam etmiştir. Feldman komplikasyon sınıflaması Tablo 6’da gösterilmiştir. (28)

**Tablo 6. Feldman komplikasyon sınıflaması (28)**

|         |                                                                                                                                 |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınıf 1 | Yüzeyel cerrahi alan enfeksiyonları, üriner retansiyon, alt üriner sistem enfeksiyonları, ileusa bağlı nazogastrik tüp ihtiyacı |
| Sınıf 2 | Girişimsel radyoloji, endoskopi ve reoperasyon gerektiren olaylar (2b)                                                          |
| Sınıf 3 | Kardiyak, respiratuar, gastrointestinal, üriner, lokal ve diğerleri olarak bölümlenmiştir.                                      |
| Sınıf 4 | Ölüm                                                                                                                            |

\*İlgili bulgular Clavien Komplikasyon Sistemine ek olarak verilmiştir.

### **Bozzetti Cerrahi Komplikasyon Sınıflaması**

Bozzetti ve arkadaşları da kendi lokal cerrahi deneyimlerinden yararlanarak morbidite bildirimlerinin standardizasyonu için Bozzetti cerrahi komplikasyon sınıflamasını ortaya koymuşlardır. Bu sistem diğer sistemlere göre daha basit uygulanabilmekte, Clavien veya Feldman'ın sınıflama sistemlerinden ayrı bir sınıflama yapmaktadır. Bozzetti cerrahi komplikasyon sınıflaması Tablo 7'de verilmiştir. (29)

**Tablo 7. Bozzetti Cerrahi Komplikasyon Sınıflaması (29)**

|         |                                                                                                                            |
|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınıf 1 | Komplikasyon yok                                                                                                           |
| Sınıf 2 | Minör komplikasyonlar (yara yeri enfeksiyonu, üriner sistem enfeksiyonu, pankreatit, ileus, derin ven trombozu)            |
| Sınıf 3 | Majör komplikasyonlar (reoperasyon veya yoğun bakım ünitesi yatışı gerektiren veya girişimsel radyolojik işlem gerektiren) |
| Sınıf 4 | Hastane veya yoğun bakım ünitesinde ölüm                                                                                   |

### **Elias HIPEC ve CRS Bağımlı Cerrahi Komplikasyon Sınıflaması**

Mevcut morbidite skalalarının HIPEC ve CRS komplikasyonlarını ortaya koymakta yetersizliği üzerine Elias ve arkadaşları tarafından 2004 yılında ortaya konmuş bir sınıflama sistemidir (30). Bu sınıflama Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8. Elias HIPEC ve CRS Bağımlı Cerrahi Komplikasyon Sınıflaması (30)**

|         |                                                                                                                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınıf 0 | Komplikasyon yok                                                                                                                                                                     |
| Sınıf 1 | Basit monitörizasyon, bağırsak dinlendirme, oral antibiyotik gibi veya müdahale gerektirmeyen olaylar                                                                                |
| Sınıf 2 | Orta düzeyde müdahale gerektiren, IV antibiyotik veya antiaritmik gibi orta düzey ilaç müdahalesi gerektiren olaylar, Total parenteral nütrisyon, toraks tüpü, uzamış tüple besleme, |
| Sınıf 3 | Hastaneye tekrar yatış gerektiren, reoperasyon veya radyolojik müdahale gerektiren olaylar                                                                                           |
| Sınıf 4 | Kalıcı hasar bırakan, organ rezeksiyonu veya enterik diversiyon gerektiren olaylar                                                                                                   |
| Sınıf 5 | Komplikasyon sonucu ölüm                                                                                                                                                             |

## **Ulusal Kanser Enstitüsü Beklenmeyen Etkiler İçin Genel Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE)**

Mevcut skalalar ile HIPEC ve CRC morbiditesinin tanımlanmasında halen problemler yaşanması üzerine 2006 Aralık ayında Milan’da toplanan Uluslararası Peritoneal Yüzey Maligniteleri Çalıştayı’nda uzmanlardan morbidite sınıflamasında Bozetti, Feldman, Elias, Clavien ve NCI-CTCAE v.3 arasında seçim yapmaları istenmiş ve %87,5 ile NCI-CTCAE v.3 üzerinde görüş birliği sağlanmıştır.

NCI-CTCAE 5 ölçekli bir değerlendirme sistemi olup, 28 farklı kategoride 310 tip komplikasyon içermektedir. Grade 1-2 minör morbiditeleri, grade 3-4 majör morbiditeleri, grade 5 ise mortaliteyi göstermektedir. Bu değerlendirme sistemine göre hastalar en ağır morbiditesi üzerinden skor almaktadır (7-26).

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı ile gerçekleştirildi (Ek-1). 2017 Ekim ve 2019 Aralık ayı arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde intraoperatif sıcak kemoterapi işlemi uygulanmış 60 hastanın bilgileri retrospektif olarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Arşiv Birimi'nden elde edilen dosyalardan ve epikrizlerden, merkezde aktif olarak kullanılmakta olan Enlil Hasta Kayıt Programı'ndan toplandı. Onsekiz yaşının altında olmak, gebe veya işleme kendi onam veremeyecek durumda olmak veya hastanın gereken verilerinin tamamına ulaşamaması kesin dışlama kriterleri olarak belirlendi.

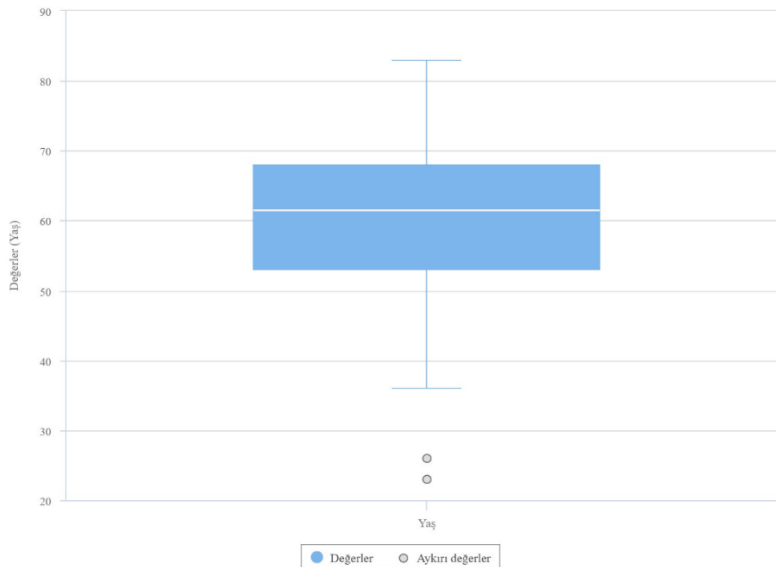
Vakaların onamlarının alınmasının ardından; yaş, cinsiyet, ek hastalıklar, primer tümör odağı (çekum, çıkan kolon, hepatik köşe, transvers kolon, splenik köşe, inen kolon, sigmoid kolon tümörleri tek grup şeklinde; kolon tümörleri olarak gruplandı), yapılan operasyon, PCI ve CC skorları, preoperatif ve postoperatif hemogram, üre ve kreatinin değerleri, neoadjuvan tedavi alıp almadıkları, hastane yatış süreleri, varsa yoğun bakım yatış süreleri, ameliyat süreleri; hastaların izlemi esnasında ortaya çıkmış yan etki, morbidite ve komplikasyon verileri toplandı. PCI skorları ayrıca grup 0: PCI=0, grup 1:  $0 < PCI < 13$ , grup 2:  $PCI > 12$  olacak şekilde üç gruba ayrıldı. Kendi isimlerini taşıyan makaleler ve 2006 Uluslararası Milan Peritoneal Yüzey Maligniteleri Çalıştayı yayını üzerinden Feldman, Bozzetti, Elias, NCI-CTCAE v.3 skorları hesaplandı. NCI-CTCAE skorları ayrıca grup 0: sınıf 0, grup 1: sınıf 1 ve sınıf 2, grup 2; sınıf 3-4-5 olacak şekilde gruplandı. Tanımlayıcı verilerin ortaya konulması bittikten sonra; NCI-CTCAE v.3 skorları ve oluşturulan gruplar; yaş, cinsiyet, PCI skoru ve bu skordan oluşturulan gruplar, CC skoru, primer tümör odağı, neoadjuvan alıp almama, operasyon esnasında splenektomi veya enterik diversiyon yapılmış olması,

hipertansiyon, tip II diyabet, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık, operasyon süresi, hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri karşılaştırılarak istatistiksel anlamlı ilişki arandı. Aynı şekilde CC skoru ve PCI skoru ve bu skordan oluşturulan gruplar ile ameliyat süresi, hastane yatış süresi ve yoğun bakım ünitesi yatış süresi karşılaştırılarak istatistiksel anlamlı ilişki arandı.

Normal dağılım varsayımı Shapiro-Wilk testi ile kontrol edildi. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılıma uyan değişkenler için tek yönlü varyans analizi, normal dağılıma uymayan değişkenler için Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson ki-kare testi ile araştırıldı. Nicel değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile araştırıldı. Nicel değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak normal dağılıma uyan değişkenlerde ortalama ve standart sapma, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ortanca ve çeyrekler kullanıldı. Nitel değişkenler için ise sıklık ve yüzde verildi. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak belirlendi. Tüm istatistiksel analizler TURCOSA ([www.release.turcosa.com.tr](http://www.release.turcosa.com.tr)) istatistiksel paket programı kullanılarak gerçekleştirildi.

## BULGULAR

Çalışmaya 41 erkek (%68,3), 19 kadın (%31,7) olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 60,4; median yaşı 61,5; en genç hasta yaşı 23, en yaşlı hasta yaşı 83 idi (Hastaların yaş grafiği Şekil 5'te verilmiştir.). Hastaların 29 tanesinde (%48) hipertansiyon, 13 tanesinde (%22) tip II diabet, 10 tanesinde (%17) koroner arter hastalığı, 2 tanesinde (%3,3) geçirilmiş serebrovasküler hastalık komorbidite olarak bulunmaktadır. Hastaların 33 tanesi (%55) mide kaynaklı tümör, 21 tanesi kolon kaynaklı tümör (%35), 5 tanesi rektum kaynaklı tümör (%8,3), 1 tanesi appendiks kaynaklı tümör (%1,7) sebebiyle opere edilmiştir. Hastaların 10 tanesi (%16,6) neoadjuvan tedavi almıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri Tablo 9'da verilmiştir.



Şekil 5. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımı

**Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik dağılımı**

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| <b>Cinsiyet</b>                |            |
| Kadın                          | 19 (%31,7) |
| Erkek                          | 41 (%68,3) |
| <b>Yaş (Ortalama / Median)</b> |            |
| 60,4 / 61,5                    |            |
| <b>Komorbideteler</b>          |            |
| Hipertansiyon                  | 29 (%48)   |
| Tip II Diabet                  | 13 (%22)   |
| Koroner Arter Hastalığı        | 10 (%10)   |
| Serebrovasküler Hastalık       | 2 (%3,3)   |
| <b>Primer Tümör Odağı</b>      |            |
| Mide                           | 33 (%55)   |
| Kolon                          | 21 (%35)   |
| Rektum                         | 5 (%8,3)   |
| Appendiks                      | 1 (%1,7)   |
| <b>Neoadjuvan tedavi alan</b>  |            |
| 10 (%16,7)                     |            |

Hastaların 12 tanesinde (%20) PC izlenmedi. PC izlenen hastaların ortalama PCI değeri 11,89 olarak, median PCI değeri 7 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda yapılmış gruplamaya göre 12 hastada PC bulunmazken, 30 hastada hafif derecede, 18 hastada ise ağır derecede PC görülmüştür. 37 (%61,7) hastaya tam sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Hastaların 11'ine (%18,3) CC-1, 6'sına (%10) CC-2, 6'sına (%10) CC-3 sitoredüktif cerrahi uygulanmıştır. Hastaların PCI skorları, ve sitoredüktif cerrahi uygulanma oranları CC skoru olarak Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10. Hastaların PCI ve CC skorları**

|                                              |            |
|----------------------------------------------|------------|
| <b>PCI (Peritonitis Karsinomaza İndeksi)</b> |            |
| Ortalama                                     | 11,89      |
| Median                                       | 7          |
| Peritonitis Karsinomatoza yok                | 12 (%20)   |
| Hafif PC (PCI skoru 0 ve 13 arasında)        | 30 (%50)   |
| Ağır PC (PCI skoru 13 ve üzerinde)           | 18 (%30)   |
| <b>CC Skorları</b>                           |            |
| CC-0 (Tam rezeksiyon)                        | 37 (%61,7) |
| CC-1 (2,5 mm altında rezidü)                 | 11 (%18,3) |
| CC-2 (2,5mm ve 5 cm arası rezidü)            | 6 (%10)    |
| CC-3 (5cm'den büyük rezidü)                  | 6 (%10)    |

Hastaların 8 tanesine (%13,4) CRC esnasında splenektomi uygulanmıştır. Benzer şekilde 8 (%13,4) hastaya da CRC esnasında enterik diversiyon uygulanmıştır

Hastaların ortalama ameliyat süresi 313,5 dakika, median ameliyat süresi 292,5 dakika olarak hesaplanmıştır. Hastalar hastanede ortalama 15,6 gün yatmıştır. Hastaların hastane yatış süresi median değeri 14 gündür. Hastaların 19 tanesine yatışları esnasında yoğun bakım ünitesi yatışı gerekmiştir. Ortalama yoğun bakım yatış süresi 2,05 gün idi. Tablo 11’de ilgili veriler gösterilmiştir.

**Tablo 11. Hastaların operasyon, hastane ve yoğun bakım yatış süreleri**

|                                         |  |                |
|-----------------------------------------|--|----------------|
| <b>Operasyon süresi</b>                 |  |                |
| Min-maks                                |  | 115-555 dakika |
| Ortalama                                |  | 313,5 dakika   |
| Median                                  |  | 292,5 dakika   |
| <b>Hastane yatış süresi</b>             |  |                |
| Min-maks                                |  | 10-47 gün      |
| Ortalama                                |  | 15,6 gün       |
| Median                                  |  | 14 gün         |
| <b>Yoğun bakım ünitesi yatış süresi</b> |  |                |
| Ortalama                                |  | 2,05 gün       |
| Median                                  |  | 0 gün          |

Hastaların morbiditesi hesaplandığında Feldman skoruna göre; 13 hastanın 1. sınıfta olduğu, 32 hastanın 2. sınıfta olduğu (2a: 30 hasta, 2b: 2 hasta) , 8 hastanın 3. sınıfta olduğu, 7 hastanın 4. sınıfta olduğu görülmüştür. Bozzetti skoruna göre; 10 hasta 1. sınıfta, 35 hasta 2. sınıfta, 8 hasta 3. sınıfta, 7 hasta 4. sınıfta yer almıştır. Elias skoruna göre ise; 10 hasta sınıf 0’da, 4 hasta sınıf 1’de, 31 hasta sınıf 2’de, 2 hasta sınıf 3’te, 6 hasta sınıf 4’te, 7 hasta sınıf 5’te yer almıştır. Tablo 12’de hastaların morbidite sınıfları Feldman, Bozzetti ve Elias sınıflama sistemlerine göre verilmiştir.

**Tablo 12. Feldman, Bozzetti, Elias morbidite sınıflama sistemlerine göre hasta sayıları**

|         | Feldman Sınıflaması | Bozzetti Sınıflaması | Elias Sınıflaması |
|---------|---------------------|----------------------|-------------------|
| Grade 0 |                     |                      | 10 hasta          |
| Grade 1 | 13 hasta            | 10 hasta             | 4 hasta           |
| Grade 2 | 32 hasta            | 35 hasta             | 31 hasta          |
| Grade 3 | 8 hasta             | 8 hasta              | 2 hasta           |
| Grade 4 | 7 hasta             | 7 hasta              | 6 hasta           |
| Grade 5 |                     |                      | 7 hasta           |

NCI-CTCAE v3.0 e göre ayrıntılı morbidite sınıflaması yapıldığında 10 hastanın sınıf 0, 7 hastanın sınıf 1, 21 hastanın sınıf 2, 7 hastanın sınıf 3, 8 hastanın sınıf 4, 7 hastanın sınıf 5 olarak skorlandığı görülmüştür. Tarafımızca yapılan gruplamaya göre grup 0 (sınıf 0) 10 hasta, grup 1 (sınıf 1-2) 28 hasta, grup 3 (sınıf 3-4-5) 22 hastadan oluşmaktadır. Tablo 13'te ilgili veriler gösterilmiştir.

**Tablo 13. NCI-CTCAE v.3 sınıflamasına göre hasta sayıları**

| NCI-CTCAE v.3 | Hasta Sayısı |                                     |                     |
|---------------|--------------|-------------------------------------|---------------------|
| Sınıf 0       | 10           |                                     |                     |
| Sınıf 1       | 7            | <b>Ağırlık sınıflaması</b>          | <b>Hasta sayısı</b> |
| Sınıf 2       | 21           | Grup 0 (Sınıf 0) Morbidite yok      | 10                  |
| Sınıf 3       | 7            | Grup 1 (Sınıf 1-2) Hafif morbidite  | 28                  |
| Sınıf 4       | 8            | Grup 2 (Sınıf 3-4-5) Ağır Morbidite | 22                  |
| Sınıf 5       | 7            |                                     |                     |

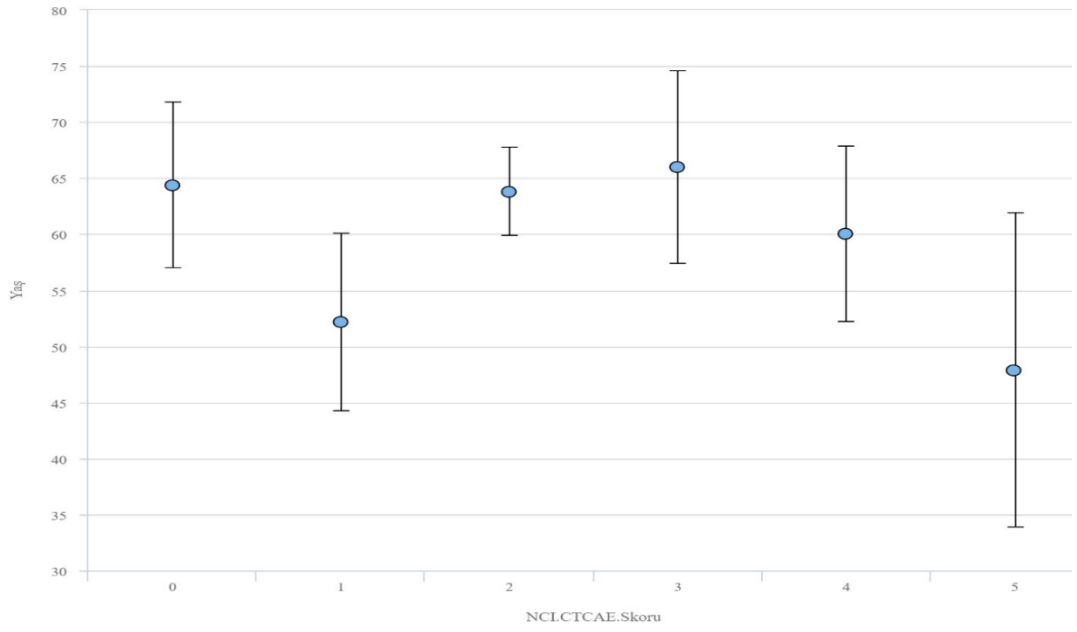
NCI-CTCAE v3.0 sınıflamasına göre çalışmaya katılan 60 hastanın 50'sinde morbidite izlenmiştir. Morbidite oranımız % 83,33 olarak hesaplanmıştır. Hafif morbidite oranımız %46,6; ağır morbidite oranımız %36,6; mortalite oranımız %11,66 olarak hesaplanmıştır.

Çalışılan hasta grubunda 26 farklı şekilde toplamda 96 morbidite izlenmiştir. En sık izlenen morbidite pnömonidir. Ölen 7 hastanın 4'ü pnömoni, bir tanesi gastrojejunostomi kaçağı sebebiyle reoperasyon sonrası girdiği yoğun bakım ünitesinde sepsis, bir hasta nefrotoksiteyle eş zamanlı hemotoksisite ve bir hasta da serebrovasküler hastalık sebebiyle kaybedilmiştir. Biri özofagojejunostomi anastomoz kaçağı, biri duodenal güdük kaçağı ve biri ileokolik anastomoz kaçağı olmak üzere toplam 3 hastada operasyon sonrası kaçak görülmüştür. Bir hastada pankreatikokütan fistül gelişmiştir. Bir hastada operasyon sonrası hastane yatışının 27. günü akut myokard infarktüsü geliştiği görülmüştür. İlgili morbiditeler ağırlıkları ve hasta sayıları ile beraber ayrıntılı olarak Tablo 14'te verilmiştir.

**Tablo 14. NCI-CTCAE v.3'e göre morbidite ağırlığı ve hasta sayıları**

|                             | Sınıf 1-2 | Sınıf 3-4-5 |                            | Sınıf 1-2 | Sınıf 3-4-5 |
|-----------------------------|-----------|-------------|----------------------------|-----------|-------------|
| Cerrahi alan enfeksiyonu    | 5         |             | Bradikardi                 | 1         |             |
| Eviserasyon                 |           | 2           | Atri fibrilasyon           | 1         |             |
| Ateş                        | 6         |             | Supraventriküler taşikardi | 1         |             |
| İleus                       | 2         |             | Myokard enfarktüs          |           | 1           |
| Atektazi                    | 7         |             | Hipertansiyon              |           | 2           |
| Plevral effüzyon            | 8         | 8           | Serebrovasküler hastalık   |           | 1           |
| Pnömoni                     | 16        | 5           | Ensefalopati               | 2         | 1           |
| Üriner sistem enfeksiyonu   | 3         |             | Duodenal güdük kaçağı      |           | 1           |
| Santral katater enfeksiyonu | 1         |             | Özofagojejunostomi kaçağı  |           | 1           |
| Batın içi abse              | 1         | 1           | Pankreatik fistül          | 1         |             |
| Batın içi kanama            |           | 2           | İleotransversostomi kaçağı |           | 1           |
| Diyare                      | 1         |             | Nefrotoksisite             | 1         | 7           |
| Hematokezya                 |           | 1           | Hematotoksisite            | 3         | 2           |

NCI-CTCAE morbidite skorunun yaşa bağımlı değişip değişmediği araştırılmak istendiğinde; sınıfların yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmiştir (p:0.014). İlgili farkın sebebi sınıf 2 ve sınıf 5 arası fark olarak gösterilmiştir. NCI-CTCAE'den tarafımızca morbidite yok, hafif morbidite, ağır morbidite olarak yapılmış gruplar ile yaş karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı olarak fark izlenmemiştir. Şekil 6'da NCI-CTCAE ağırlık sınıflarına göre yaş dağılımı verilmiştir.



**Şekil 6. Yaşa göre NCI-CTCAE sınıflarının dağılımı**

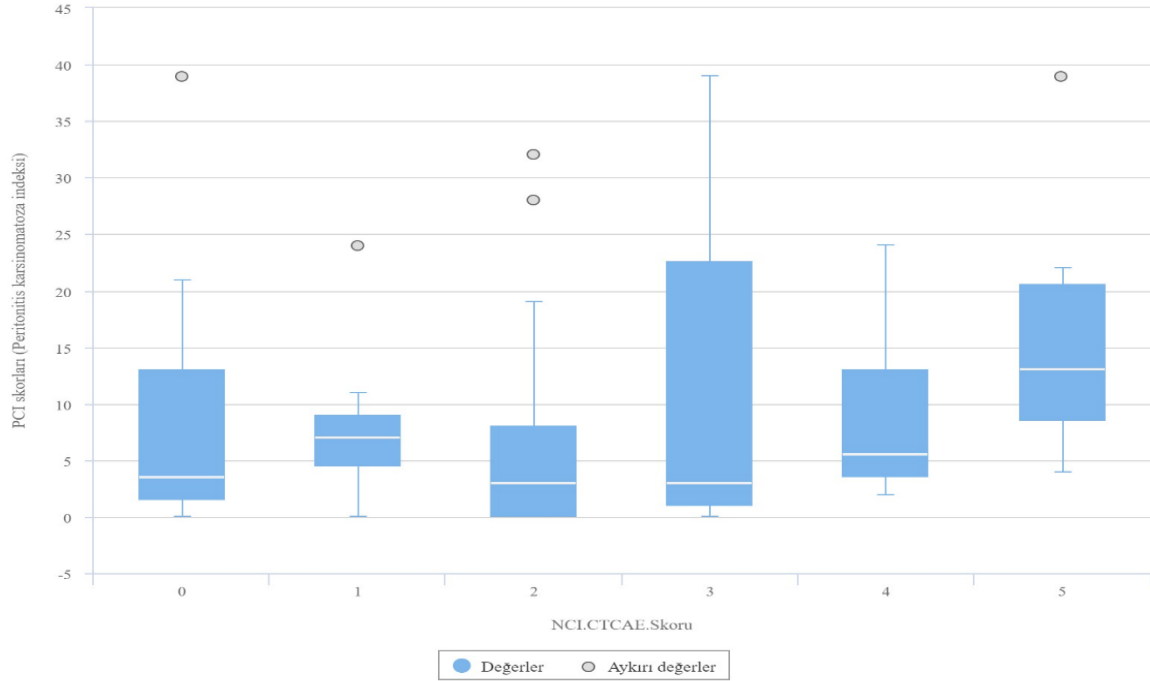
NCI-CTCAE skorlarında cinsiyet ile değişen fark olup olmadığı incelendiğinde;  $p:0.856$  değeri ile NCI-CTCAE sınıfları ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür. Aynı şekilde tarafımızca yapılan ağırlık gruplaması ve cinsiyet arasında da istatistiksel anlamlı fark yoktur. Tablo 15'te cinsiyete göre NCI-CTCAE skorlarının dağılımı verilmiştir.

**Tablo 15. NCI-CTCAE skorlarının cinsiyete göre dağılımı**

| NCI-CTCAE Skorları | 0           | 1           | 2            | 3           | 4           | 5           | Toplam |
|--------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| <b>Erkek</b>       | 6<br>%14.63 | 5<br>%12.2  | 15<br>%36.59 | 4<br>%9.756 | 5<br>%12.2  | 6<br>%14.63 | 41     |
| <b>Kadın</b>       | 4<br>%21.05 | 2<br>%10.53 | 6<br>%31.58  | 3<br>%15.79 | 3<br>%15.79 | 1<br>%5.263 | 19     |

Peritonitis karsinomatoza skorları yüksek olan hastalarda morbiditenin artıp artmadığını göstermek amacıyla PCI skorları ile NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan tarafımızca yapılan ağırlık gruplamaları karşılaştırılmıştır. PCI skorları ile ne NCI-CTCAE sınıfları ne de tarafımızca oluşturulan ağırlık sınıflaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p:0.200$ ;  $p:0.185$ ). Şekil 7'de PCI skorlarına göre NCI-CTCAE sınıflarının dağılımı gösterilmiştir. Benzer şekilde PCI skorlarından tarafımızca oluşturulan PC yok, hafif PC ve ağır PC gruplarıyla da NCI-CTCAE sınıflaması ve bu sınıflamadan

tarafımızca oluşturulan morbidite ağırlık grupları arasında ile istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p:0.506 ve p:0.329).



Şekil 7. PCI skorlarına göre NCI-CTCAE sınıflarının dağılımı

Tablo 16. Primer tümör odaklarına göre NCI-CTCAE sınıflarının dağılımı

| NCI-CTCAE Sınıfı<br>Primer Tümör Odağı | 0           | 1           | 2            | 3           | 4           | 5           | Toplam |
|----------------------------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| <b>Mide</b>                            | 7<br>%21.21 | 3<br>%9.091 | 13<br>%39.39 | 5<br>%15.15 | 3<br>%9.091 | 2<br>%6.061 | 33     |
| <b>Kolon</b>                           | 2<br>%9.524 | 3<br>%14.29 | 5<br>%23.81  | 2<br>%9.524 | 4<br>%19.05 | 5<br>%23.81 | 21     |
| <b>Rektum</b>                          | 1<br>%20    | 1<br>%20    | 3<br>%60     | 0           | 0           | 0           | 5      |
| <b>Appendiks</b>                       | 0           | 0           | 0            | 0           | 1<br>%100   | 0           | 1      |

Hastaların primer tümör odaklarının morbiditeye etkisi olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Bu amaçla mide, kolon, rektum ve appendiks primerli olarak 4 gruba ayrılan hastalarda gruplar arası NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan tarafımızca oluşturulmuş morbidite ağırlık grupları arasında istatistiksel anlam aranmıştır. Ki-kare testi ile hipotez araştırıldığında hastaların primer tümör odakları ile NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan oluşturduğumuz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p:0.332, p:0.240). Primer tümör odaklarına göre NCI-CTCAE sınıflarının dağılımı Tablo 16’da verilmiştir.

Hastaların neoadjuvan tedavi alıp almamasının operasyon sonrası morbiditeye etkisi olup olmadığı araştırılmak istenmiştir. Bu amaçla neoadjuvan tedavi almış ve almamış hastalar NCI-CTCAE skoru ve bu skordan elde ettiğimiz gruplar ile ki-kare testiyle karşılaştırılmıştır. Analiz sonucunda neoadjuvan tedavi almış ve almamış gruplar arasında ne NCI-CTCAE skorları ne de bu skordardan üretilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.907, p:0.463). Tablo 17’de Neoadjuvan tedavi almış ve almamış hastaların NCI-CTCAE skorlarına göre dağılımı verilmiştir.

**Tablo 17. Neoadjuvan tedavi varlığı ile NCI-CTCAE skorlarının dağılımı**

| NCI-CTCAE Sınıfı                 | 0        | 1        | 2         | 3        | 4        | 5        | Toplam |
|----------------------------------|----------|----------|-----------|----------|----------|----------|--------|
| <b>Neoadjuvan Tedavi Almamış</b> | 7<br>%14 | 6<br>%12 | 18<br>%36 | 6<br>%12 | 7<br>%14 | 6<br>%12 | 50     |
| <b>Neoadjuvan Tedavi Almış</b>   | 3<br>%30 | 1<br>%10 | 3<br>%30  | 1<br>%10 | 1<br>%10 | 1<br>%10 | 10     |

Hipertansiyon hastalarında daha yüksek postoperatif morbidite izlenip izlenmediğini ortaya koymak amacıyla hipertansiyon komorbiditesi varlığı ile NCI-CTCAE skorları ve bu skordardan oluşturduğumuz ağırlık grupları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği görülmüştür (p:0.507,p:0.318). Tablo 18’de hipertansiyon komorbiditesi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki verilmiştir.

**Tablo 18. Hipertansiyon özgeçmişi varlığına göre NCI-CTCAE skorlarının dağılımı**

| NCI-CTCAE Skorları                     | 0          | 1          | 2            | 3           | 4           | 5           | Toplam |
|----------------------------------------|------------|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| <b>Hipertansiyon Özgeçmişi Olmayan</b> | 3<br>%9.67 | 5<br>%16.1 | 11<br>%35.4  | 3<br>%9.67  | 4<br>%12.9  | 5<br>%16.13 | 31     |
| <b>Hipertansiyon Özgeçmişi olan</b>    | 7<br>%24.1 | 2<br>%6.8  | 10<br>%34.48 | 4<br>%13.79 | 4<br>%13.79 | 2<br>%6.897 | 29     |

Tip II diabetes varlığında HIPEC sonrası morbiditenin artıp artmadığını göstermek amacıyla anamnezinde tip II diabetes mevcut olan ve olmayan hastalar NCI-CTCAE skorları ve bu skordardan yarattığımız ağırlık grupları ile karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmediği gösterilmiştir (p:0.335, p:0.728). Tablo 19’da tip II diabetes ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 19. Tip II diabetes ve NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki**

| NCI-CTCAE skorları      | 0      | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | Toplam |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Tip II DM yok</b>    | 7      | 4      | 19     | 6      | 5      | 6      | 47     |
|                         | %14.89 | %8.511 | %40.43 | %12.77 | %10.64 | %12.77 |        |
| <b>Tip II DM mevcut</b> | 3      | 3      | 2      | 1      | 3      | 1      | 13     |
|                         | %23.08 | %23.08 | %15.38 | %7.692 | %23.08 | %7.692 |        |

Özgeçmişinde koroner arter hastalığı mevcut hastalarda operasyon sonrası morbiditenin diğer hastalara göre yüksek olup olmadığı araştırıldığında; NCI-CTCAE skorları ve bu skarlardan oluşturulan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p:0.790,p:0.485). Tablo 20’de NCI-CTCAE skorları ve koroner arter hastalığı özgeçmişi arasındaki ilişki verilmiştir.

**Tablo 20. NCI-CTCAE skorları ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki**

| NCI-CTCAE Skorları             | 0   | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | Toplam |
|--------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|--------|
| <b>Koroner arter hastalığı</b> | 8   | 6   | 16  | 6   | 7   | 7   | 50     |
| <b>özgeçmişi olmayan</b>       | 16% | 12% | 32% | 12% | 14% | 14% |        |
| <b>Koroner arter hastalığı</b> | 2   | 1   | 5   | 1   | 1   | 0   | 10     |
| <b>özgeçmişi olan</b>          | 20% | 10% | 50% | 10% | 10% |     |        |

Geçirilmiş serebrovasküler hastalığı mevcut hastalarda işlem sonrası morbiditenin daha yüksek görülüp görülmediği araştırıldığında; NCI-CTCAE skorları ve tarafımızca yapılan ağırlık gruplaması ile serebrovasküler hastalık geçmişi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. (p:0.572, p:0.798) Tablo 21’de serebrovasküler hastalık geçmişi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 21. Serebrovasküler hastalık geçmişi ve NCI-CTCAE skorları ilişkisi**

| NCI-CTCAE Skorları              | 0      | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | Toplam |
|---------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Serebrovasküler hastalık</b> | 10     | 7      | 20     | 7      | 8      | 6      | 58     |
| <b>özgeçmişi olmayan</b>        | %17.24 | %12.07 | %34.48 | %12.07 | %13.79 | %10.34 | 100%   |
| <b>Serebrovasküler hastalık</b> | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      | 1      | 2      |
| <b>özgeçmişi olan</b>           |        |        | 50%    |        |        | 50%    | 100%   |

İşlem esnasında splenektomi uygulanmak zorunda kalınmış hastalarda morbiditenin artıp artmadığı araştırıldığında; splenektomi uygulanması ile NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan oluşturduğumuz ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p:0.463, p:0.184). Tablo 22’de Splenektomi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki verilmiştir.

**Tablo 22. Splenektomi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki**

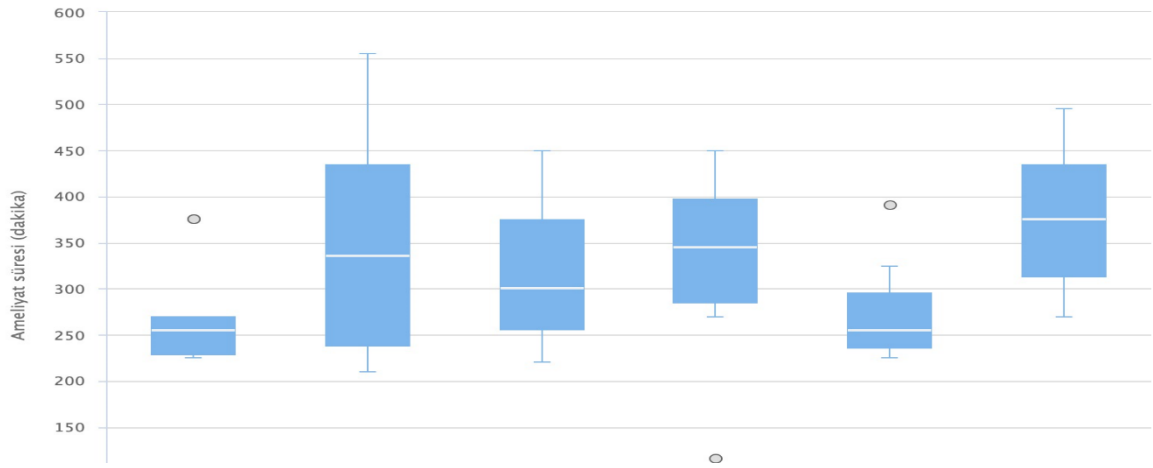
| NCI-CTCAE Skorları             | 0      | 1      | 2      | 3   | 4      | 5   | Toplam |
|--------------------------------|--------|--------|--------|-----|--------|-----|--------|
| <b>Peroperatif splenektomi</b> | 10     | 6      | 19     | 5   | 7      | 5   | 52     |
| <b>yapılmayan</b>              | %19.23 | %11.54 | %36.54 | 10% | %13.46 | 10% | 100%   |
| <b>Peroperatif splenektomi</b> | 0      | 1      | 2      | 2   | 1      | 2   | 8      |
| <b>yapılan</b>                 |        | %12.5  | 25%    | 25% | %12.5  | 25% | 100%   |

İşlem esnasında enterik diversiyon uygulanmış hastalarda morbiditenin artıp artmadığı araştırıldığında; diversiyon uygulanmış hastalar ile uygulanmamış hastalar arasında hem NCI-CTCAE skorları hem bu skorlardan ortaya koyduğumuz ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, diversiyon uygulanmış hastaların morbiditesinin daha ağır ilerlediği görülmüştür (p:0.003, p:0.046). Tablo 23’te enterik diversiyon uygulaması ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki gösterilmiştir.

**Tablo 23. Enterik diversiyon uygulaması ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki**

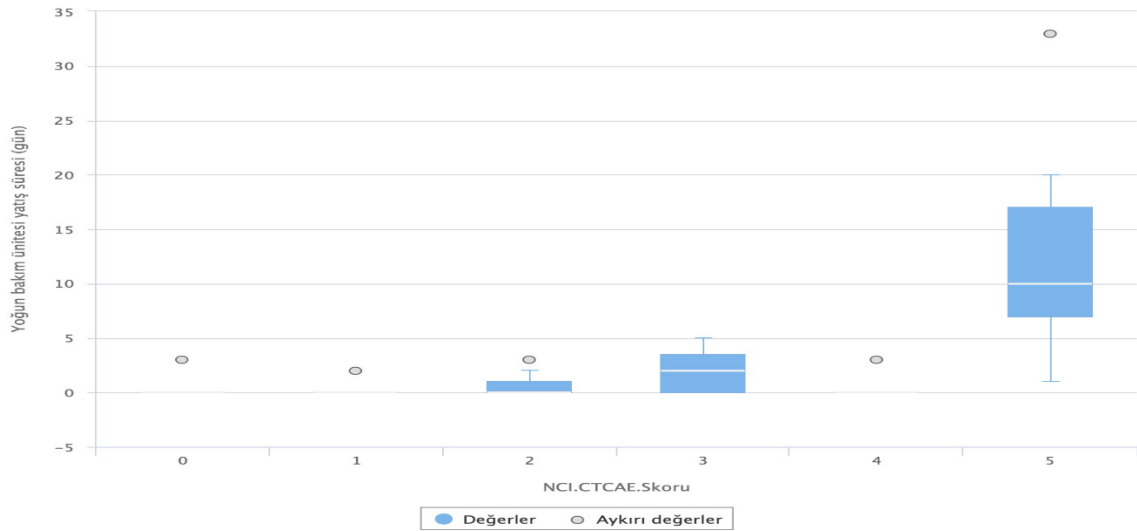
| NCI-CTCAE Skorları        | 0      | 1     | 2      | 3      | 4      | 5     | Toplam |
|---------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|--------|
| <b>Enterik diversiyon</b> | 10     | 5     | 21     | 6      | 7      | 3     | 52     |
| <b>uygulanmayan</b>       | %19.23 | 9615% | %40.38 | %11.54 | %13.46 | 5769% |        |
| <b>Enterik diversiyon</b> | 0      | 2     | 0      | 1      | 1      | 4     | 8      |
| <b>uygulanan</b>          |        | 25%   |        | %12.5  | %12.5  | 50%   |        |

Ameliyat süresi ile morbidite arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında; ameliyat süresi ile NCI-CTCAE skorları arasında ve bu skorlardan oluşturduğumuz ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görülmüştür (p:0.091,p:0.166). Şekil 8’de operasyon süresi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki grafik olarak verilmiştir.



**Şekil 8. Ameliyat süresi ve NCI-CTCAE skorları ilişkisi**

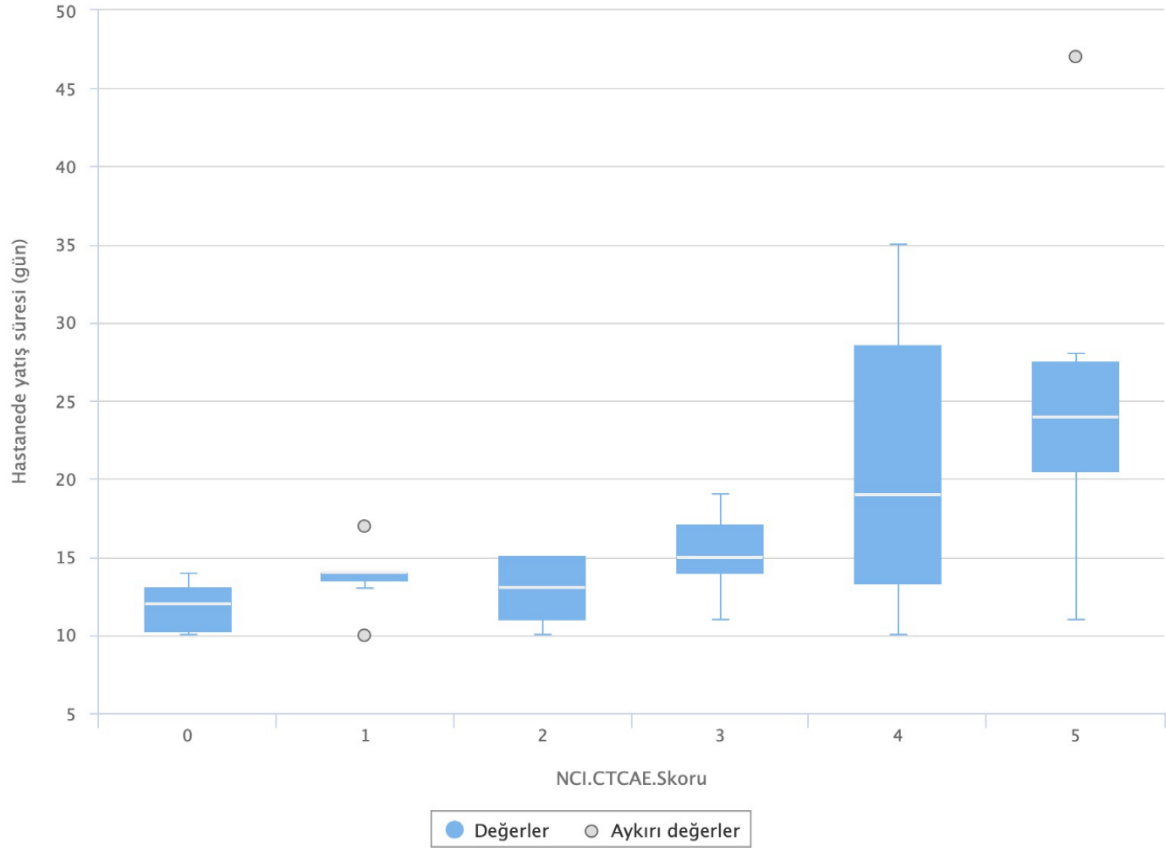
Hastaların işlem sonrası yoğun bakım ünitesi yatış sürelerinin morbiditeye etkisi olup olmadığı araştırıldığında; yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile hem NCI-CTCAE skorları hem de bu skorlamadan oluşturduğumuz ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmiştir ( $p < 0.001$ ,  $p: 0.004$ ). Yoğun bakım ünitesi yatışı uzun olan hastaların morbidite skorları daha yüksektir. Şekil 9’da yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki gösterilmiştir.



**Şekil 9. Yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile NCI-CTCAE skorları ilişkisi**

Hastane yatış süresi ile morbidite arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında; hastane yatış süresi ile hem NCI-CTCAE skorları hem de bu skarlardan ürettiğimiz ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ( $p: 0.002$ ,  $p < 0.001$ ). Hastane

yatış süresi yükseldikçe NCI-CTCAE skorları artmaktadır. Şekil 10’da hastane yatış süresi ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki gösterilmiştir.



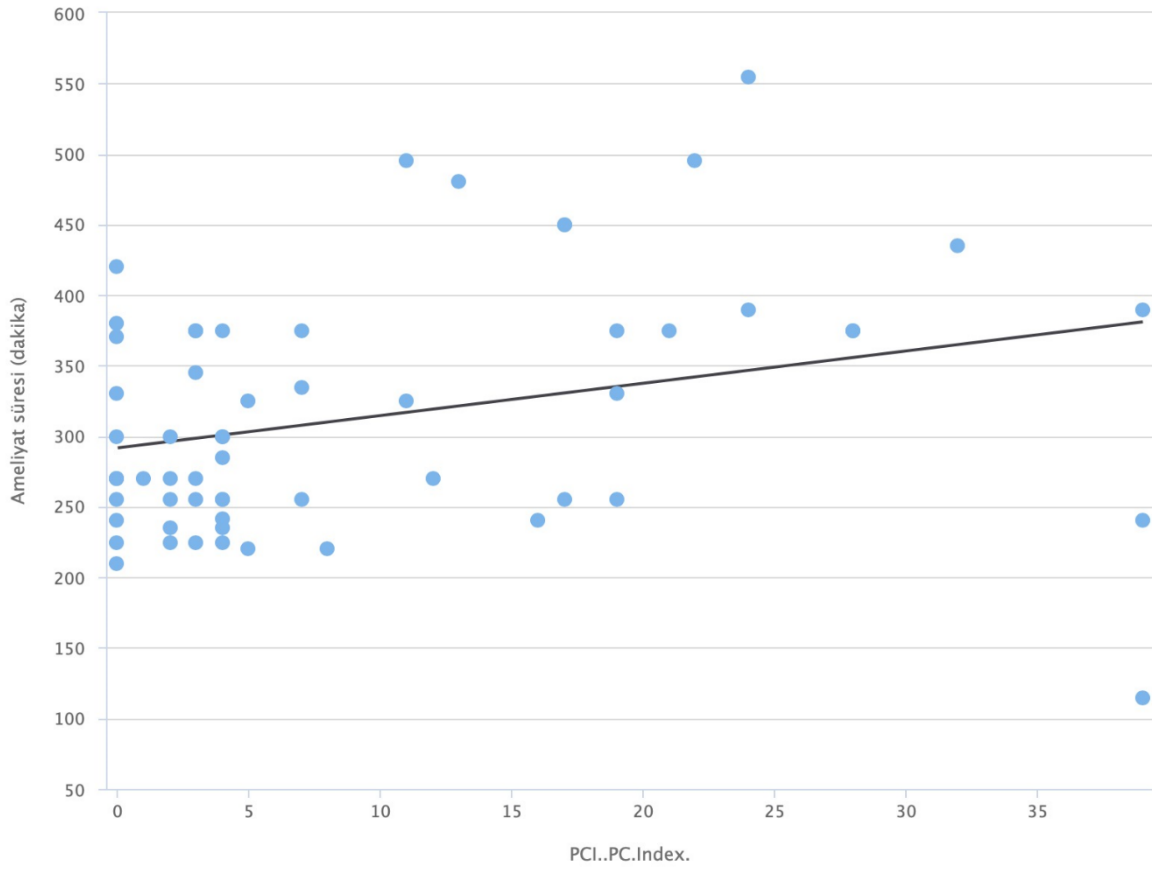
**Şekil 10. Hastane yatış süresi ve NCI-CTCAE skorları ilişkisi**

CC skorları ile morbidite arasındaki ilişki ortaya konulmaya çalışıldığında; CC skorları ile NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan ürettiğimiz gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı görülmüştür (p:0.913, p:0,675). Tablo 24’te CC skorları ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki verilmiştir.

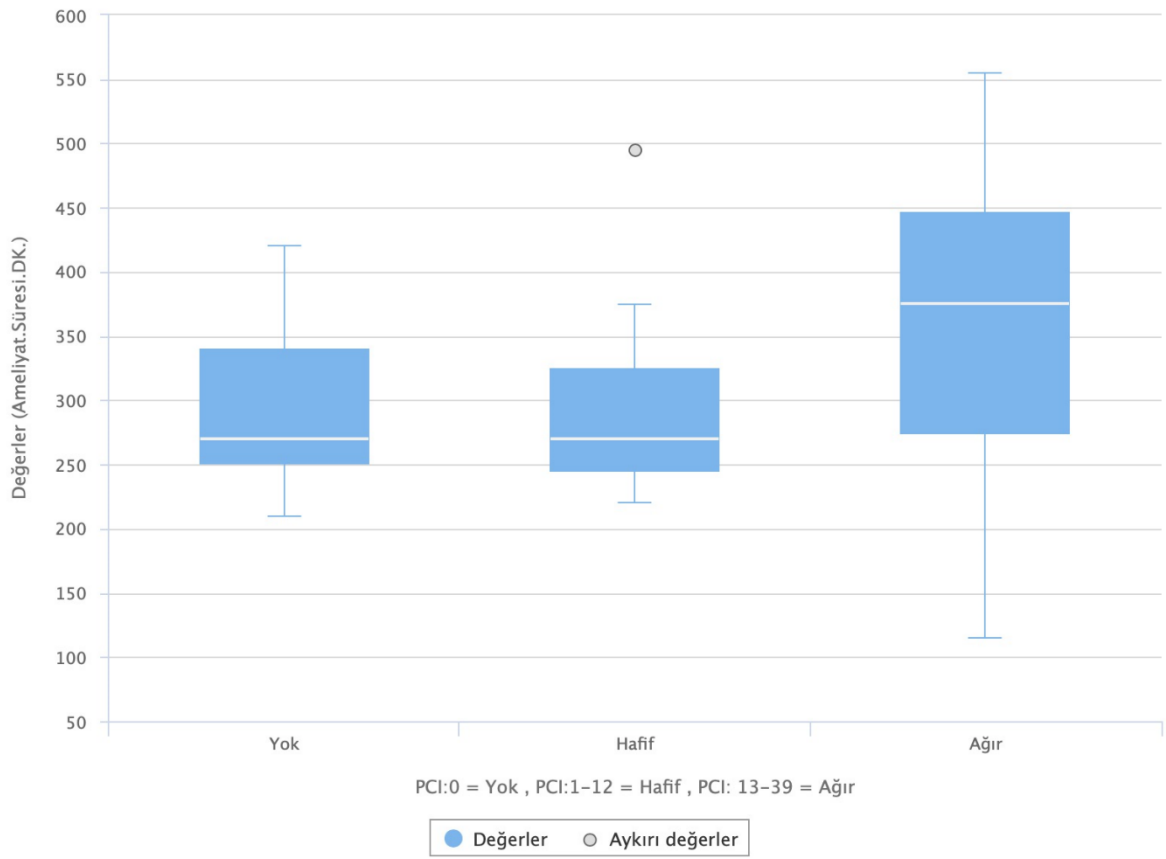
**Tablo 24. CC skorları ile NCI-CTCAE skorları arasındaki ilişki**

| NCI-CTCAE Skorları | 0           | 1           | 2            | 3           | 4           | 5           | Toplam     |
|--------------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| <b>CC-0</b>        | 7<br>%18.92 | 4<br>%10.81 | 15<br>%40.54 | 4<br>%10.81 | 5<br>%13.51 | 2<br>%5,4   | 37<br>100% |
| <b>CC-1</b>        | 2<br>%18.18 | 2<br>%18.18 | 3<br>%27.27  | 1<br>%9,09  | 1<br>%9,09  | 2<br>%18.18 | 11<br>100% |
| <b>CC-2</b>        | 0<br>0%     | 0<br>0%     | 2<br>%33.33  | 1<br>%16.67 | 1<br>%16.67 | 2<br>%33.33 | 6<br>100%  |
| <b>CC-3</b>        | 1<br>%16.67 | 1<br>%16.67 | 1<br>%16.67  | 1<br>%16.67 | 1<br>%16.67 | 1<br>%16.67 | 6<br>100%  |

Hastaların PC ağırlığının ameliyat süresine etkisi olup olmadığı araştırıldığında; PCI skorları ve bu skorlardan ağırlık ayrımı için oluşturduğumuz gruplar ile ameliyat süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p:0.017$ ,  $p:0.017$ ). PCI skoru ve operasyon süresi arasında zayıf ilişki mevcuttur (korelasyon katsayısı: 0.31). Şekil 11’de PCI ile ameliyat süresi ilişkisi, Şekil 12’de ise PCI skorlarından oluşturulan ağırlık grupları ile ameliyat süresi ilişkisi verilmiştir.

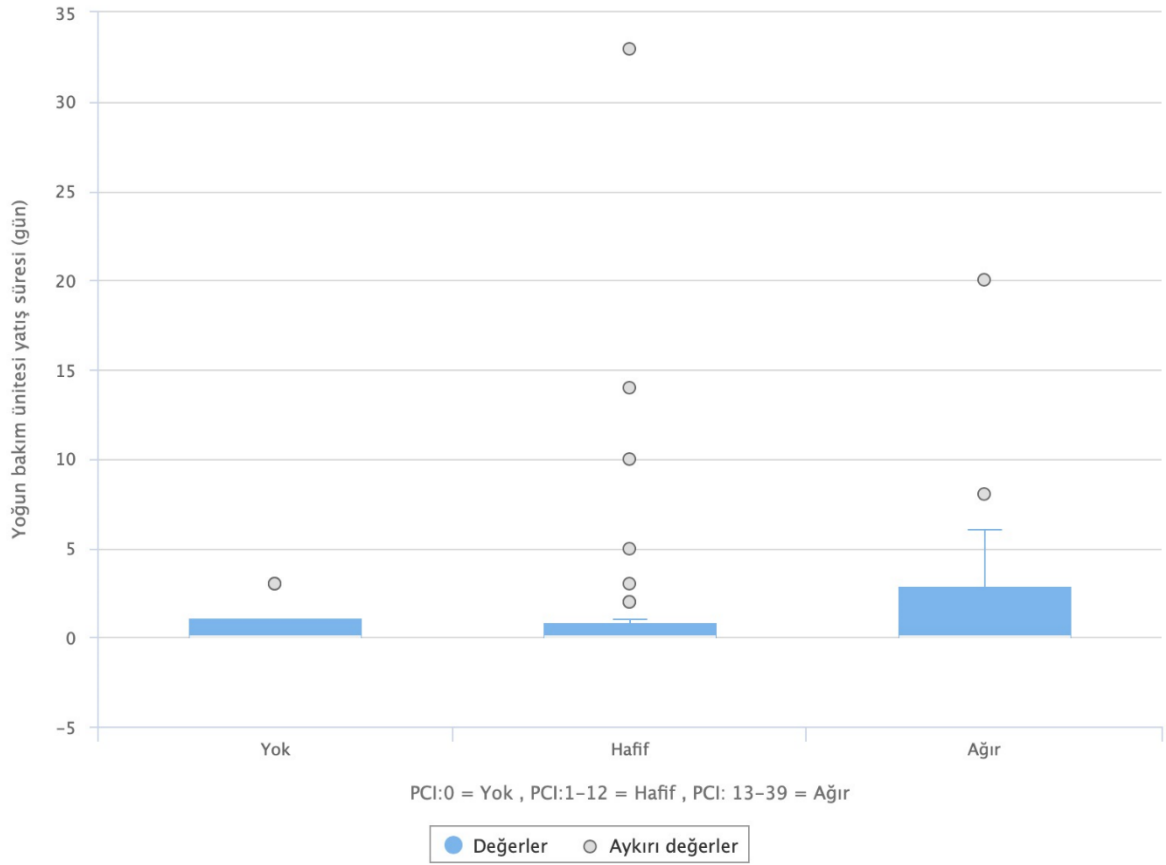


**Şekil 11. PCI ile ameliyat süresi ilişkisi**



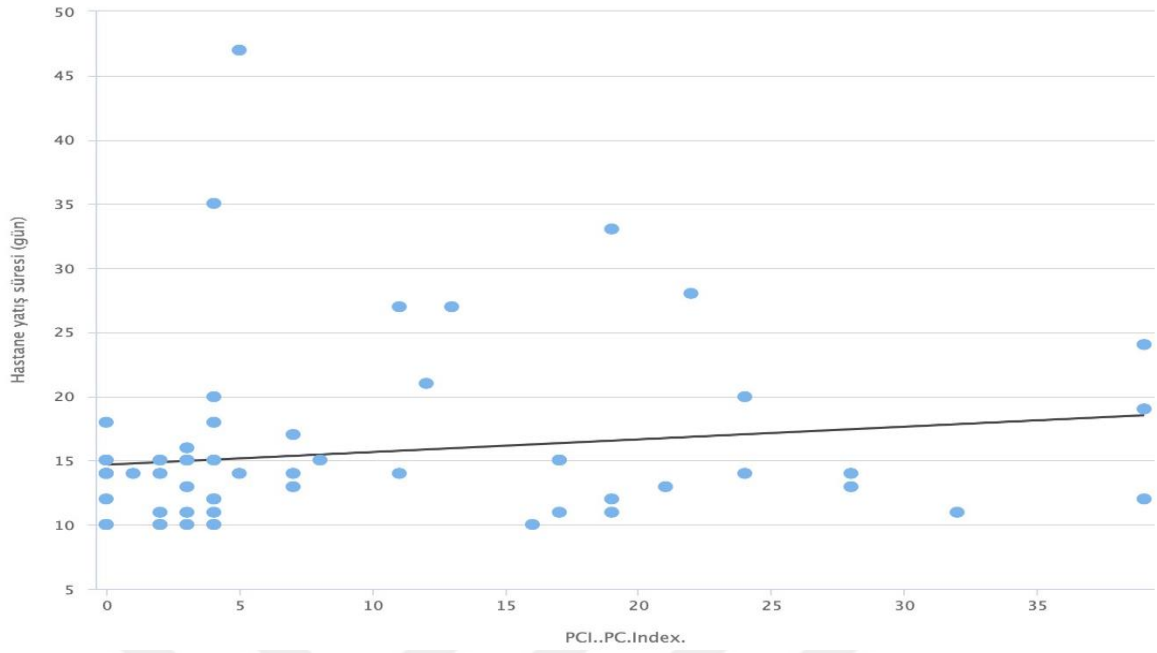
**Şekil 12. PCI ağırlık grupları ile ameliyat süresi ilişkisi**

İşlem yapılan hastaların PC ağırlığı ile yoğun bakım ünitesi yatış süresi arasında ilişki olup olmadığı araştırıldığında; yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile PCI veya PCI'dan oluşturulan ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı izlenmiştir (p:0.574, p:0.484). Şekil 13'te PCI ağırlık grupları ile yoğun bakım ünitesi yatış süreleri arasındaki ilişki grafik olarak verilmiştir.



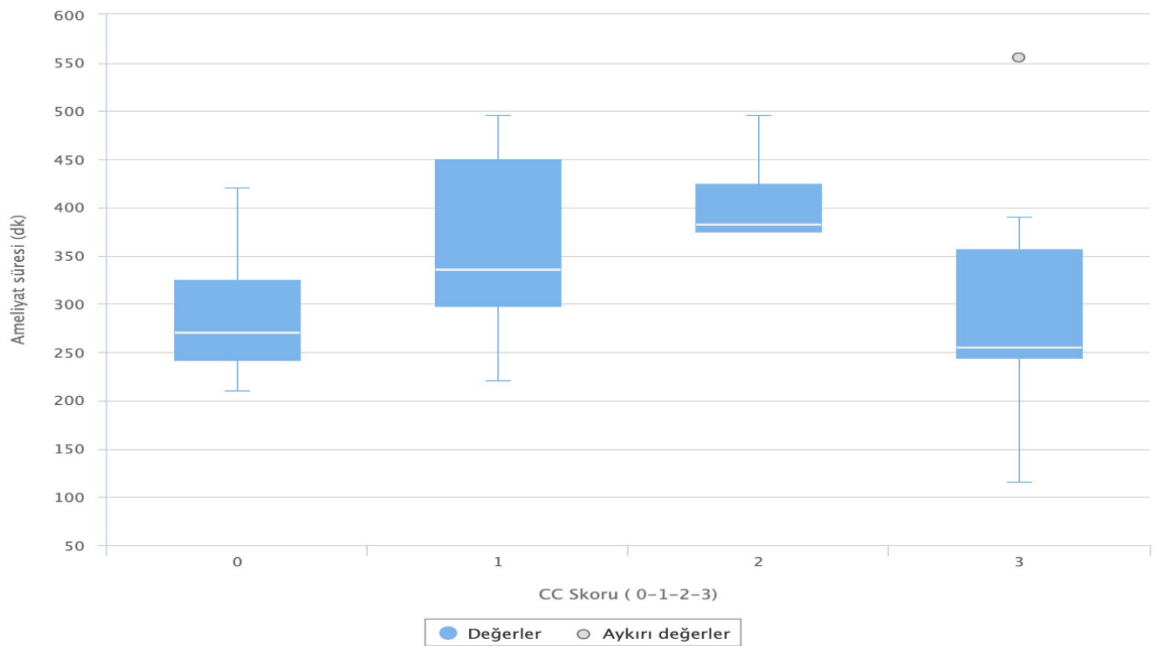
**Şekil 13. PCI ağırlık grupları ile yoğun bakım ünitesi yatış süresi ilişkisi**

Hastalardaki PC ağırlığının hastane yatış süresiyle ilişkisi olup olmadığı araştırıldığında; hastane yatış süresi ile PCI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur (p:0.044). Hastane yatış süresi ile PCI skorlarından yapılan ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (p:0.383). PCI ve hastane yatış süresi arasında 0.26 korelasyon katsayısı ile zayıf ilişki bulunmuştur. Şekil 14'te PCI ve hastane yatış süresi arasındaki ilişki grafik olarak verilmiştir.



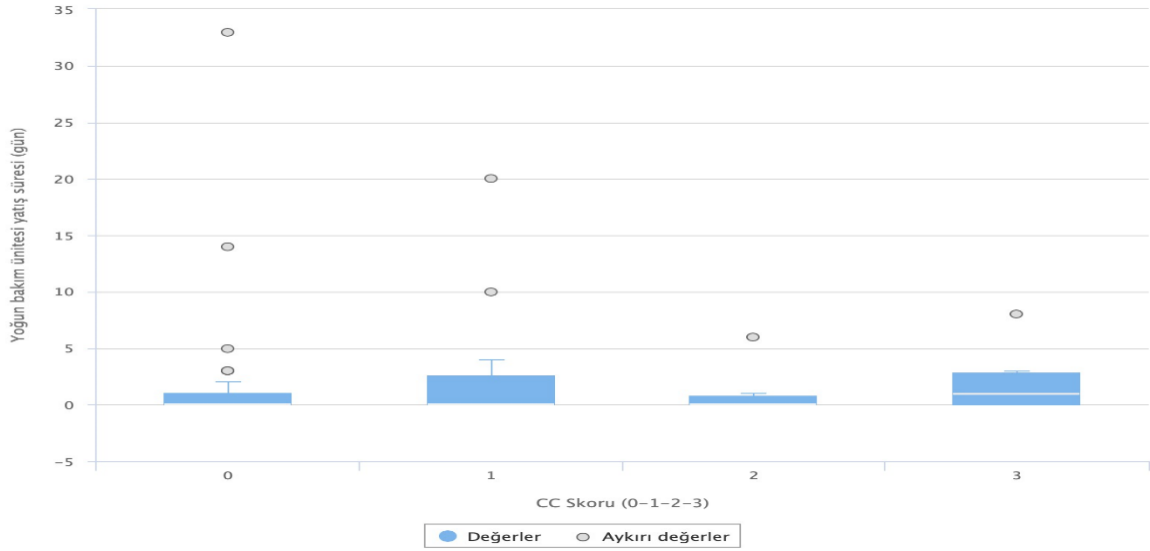
**Şekil 14. Hastane yatış süresi ile PCI skorları ilişkisi**

CC skorları ile ameliyat süresi arasındaki ilişki araştırıldığında; skorlar arasında ameliyat süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu, bu ilişkinin CC-0 ile CC-2 arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür ( $p:0.004$ ). CC skoru yükseldikçe ortalama ameliyat süreleri yükselmekte, ancak CC-3'te ortalama süre CC-0'ın da altına düşmektedir. CC skorları ile ameliyat süresi arasındaki ilişki Şekil 15'te verilmiştir.



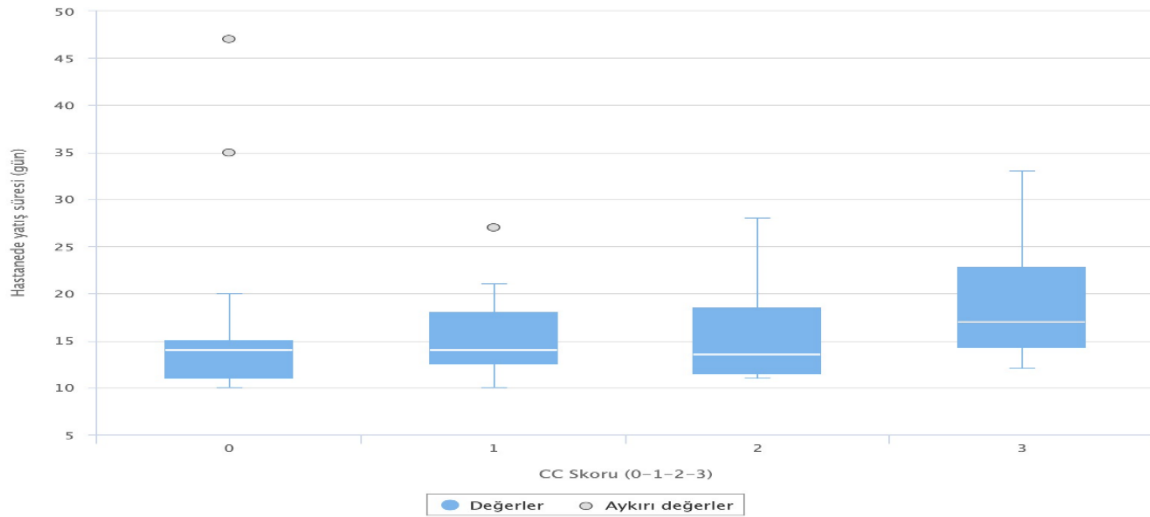
**Şekil 15. CC skorları ile ameliyat süresi ilişkisi**

CC skorları ile yoğun bakım ünitesinde yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (p:0.735). CC skorları ile yoğun bakım ünitesi yatış süresi arasındaki ilişki Şekil 16’da gösterilmiştir.



**Şekil 16. CC skorları ile yoğun bakım ünitesi yatış süresi**

CC skorları ile hastanede yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir (p:0.270). CC skorları ile hastane yatış süresi arasındaki ilişki şekil 17’dedir.



**Şekil 17. CC skorları ile hastane yatış süresi**

Hastalarla alakalı toplanan tüm veriler ve yapılan istatistiksel analizler Ek-2’de CD formatında verilmiştir.

## TARTIŞMA

Cerrahinin büyüklüğü ile morbidite çoğu zaman birbirine paralel olark ilerler. Özellikle tümör cerrahisinde rezeksiyon oranları arttıkça ve rezeksiyon alanları vital bölgelere yaklaştıkça morbidite gelişme ihtimalinin artması beklenen bir durumdur. Aynı zamanda tümör hastalarında tümörün kendisinin yarattığı katabolik durum da bu hastaların ameliyat sonrası iyileşme süreçlerini bozmaktadır. Sitoredüktif cerrahi zaten kendi başına oldukça agresif bir teknik iken; HIPEC ile hastanın hem vücut sıcaklığının fizyolojik sınırları zorlar seviyeye çıkartılması hem de normalde havaya dahi maruziyeti olmayan intraabdominal dokuların sitotoksik kemoterapötik ajanlara maruz bırakılıyor olması, bu işlem sonrası morbiditenin konvansiyonel cerrahi tekniklerine göre hatırı sayılır derecede yüksek olmasına sebep olmaktadır. Sitoredüktif cerrahi ve intraoperatif sıcak kemoterapi işlemi sonrası NCI-CTCAE skorlamasına göre hesaplanmış ağır morbidite (sınıf 3 ve 4) oranı çeşitli kaynaklarda %20,8 ile %53,3 arasında değişmektedir (5,7,31). Çalışmamızda da %36,6 bulunan bu ağır morbidite oranı diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Ancak, Canda ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada toplam morbidite oranı %39 olarak verilmiş iken çalışmamızda bu oranın %83,33 olarak hesaplanmış olması; veri toplanırken çalışmamızda Canda ve ark.'na (7) göre hafif morbiditelere daha hassas mı davranıldığı, yoksa kliniğimizin postoperatif bakımınının geliştirilmeye muhtaç mı olduğu ya da ortaya çıkan bu durumun hasta popülasyonlarından mı kaynaklandığı sorularını aklımıza getirmiştir. Konu ile alakalı özellikle veri toplama kısmı daha standardize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Glehen ve ark. (24) tarafından 506 hastada yapılan çok merkezli bir çalışmada işlem sonrası mortalite oranı %4,1 olarak verilmiştir. Verwaal ve ark. (6) tarafından 102 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada da mortalite oranı %7,8 olarak verilmiştir. Kliniğimizde

yapılan çalışmada mortalite oranı %11,66 bulunmuş olup ilgili çalışmalardan kısmen daha yüksektir. Bu durumun sebebi olarak sitoredüktif cerrahi ve HIPEC işlemine, ilgili çalışmalardaki kliniklere göre daha geç başlanmış olması ve bu sebeple henüz klinik deneyimimizin tam olgunlaşmamış olabileceği düşünülebilir. Aynı şekilde hasta grupları arası demografik farklılıklar da bu duruma sebep olarak düşünülebilir.

Sitoredüktif cerrahinin başarısı CRC ve HIPEC işlemi uygulanmış hastaların işlem sonrası yaşam süresini ve hastalıksız sağ kalımını en çok etkileyen faktörlerden birisidir (32,33). Bu amaçla ortaya konmuş, rezeksiyon sonrası hastada kalan tümör miktarını belirten CC skorlarının yüzdeleri Glehen ve ark. (24) tarafından CC-0 %53,5; CC-1 %21; CC-2 %25,5 olarak verilmiştir. Kliniğimizde yapılan çalışmada hastaların %61,7'sine CC-0 rezeksiyon, %18,3'üne CC-1 rezeksiyon, %10'una CC-2 rezeksiyon, %10'una CC-3 rezeksiyon yapıldığı görülmüştür. Çalışmamızdaki CC skor yüzdeleri, Glehen ve ekibi ile karşılaştırıldığında kaydadeğer fark izlenmemesi; kliniğimizin cerrahi açıdan sitoredüksiyon sağlamada yeterli olduğunu göstermektedir.

Verwaal ve ark. (6) tarafından yapılan ve 102 hasta içeren çalışmada hastaların %66'sının PC olmadığı, %23,6'sının PCI skorunun 13'ten küçük olduğu, %10,4'ünün PCI skorunun 13 ve üzerinde olduğu belirtilmiştir. Kliniğimizde yapılan çalışmada hastaların %20'sinde PC yok iken, %50'sinde PCI skorunun 13'ten küçük olduğu, %30'unun PCI skorunun 13 ve üzerinde olduğu izlenmiştir. Hasta popülasyonları arasındaki bu farkın kliniğimizin üniversite hastanesi olmasından dolayı kliniğimize başvuran hastaların seçilerek gelmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Canda ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada NCI-CTCAE morbidite skorlama sistemine göre 46 hastada 98 ayrı komplikasyon görülmüş; bu morbiditelerin %57,1'i hafif (sınıf 1-2), %42,9'u ağır morbidite (sınıf 3-4-5) olarak sınıflandırılmıştır. Kliniğimizde yapılan çalışmada 50 hastada 96 ayrı morbidite izlenmiş; bu morbiditelerin %62,5'i hafif (sınıf 1-2), %37,5'i ağır (sınıf 3-4-5) olarak görülmüştür. Canda ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile morbidite oranımız oldukça farklı olsa da, ortaya çıkan morbiditelerin ağırlık oranlarının benzer kaldığı görülmüştür.

Aynı çalışmada Canda ve ark. (7): hastaların ortalama hastane yatış sürelerini 17,15 gün; median hastane yatış sürelerini 11,85 gün olarak belirtmiştir. Kliniğimizde yapılan çalışmada ortalama yatış süresi 15,6 gün, ortanca yatış süresi 14 gün olarak hesaplanmıştır. Benzer görülen bu verilerde Canda ve ark.'larının çalışmasında median sürenin daha düşük olmasının; morbidite oranlarının daha düşük olmasına veya daha büyük kümede çalışma yapmalarına bağlı olabileceği düşünülmüştür.

Feldman, Bozzetti ve Elias skorlarına göre ağır morbidite oranımız %25 iken; NCI-CTCAE sınıflama sisteminde ağır morbidite oranımız %36,6 olarak hesaplanmıştır. Younan ve ark. (26)'nın da belirttiği gibi; gerek ayrıntılı ve diğer gruplamalara göre oldukça standardize bir sistem olması, gerek ise hem kemoterapötik bağımlı morbidite, hem de sitoredüktif cerrahi bağımlı morbiditeyi değerlendirmede kullanılabilir olması sebebiyle çalışmamızda da primer morbidite sınıflama sistemi olarak NCI-CTCAE sınıflaması kullanılmıştır. NCI-CTCAE skarlama sistemi 1 en hafif, 5 en ağır olmak üzere; morbidite geçirmeyen hastaları da sayarsak toplam 6 sınıftan oluştuğu için sınıflar: morbidite yok (sınıf 0), hafif morbidite (sınıf 1-2), ağır morbidite (sınıf 3-4-5) olarak ayrıca gruplanmıştır.

Hasta yaşı ile NCI-CTCAE skorları bu sınıflamadan elde edilen ağırlık grupları karşılaştırılmıştır. NCI-CTCAE skor sınıfları yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenirken, ağırlık grupları yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir. NCI-CTCAE sınıf 2 ve sınıf 5 arasındaki fark bu duruma sebep olmuştur. Stephens ve ark. (34) tarafından yapılan çalışmada da yaş ile morbidite arasında ilişki izlenmemiştir, durumun sebebi olarak Stephens ve ark. (34) ağırlık grupları üzerinden çalışması ve yaş kesim değeri kullanması olduğu düşünülmüştür.

Hasta cinsiyeti ile NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen ağırlık grupları karşılaştırıldığında da çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Canda ve ark. (7) tarafından yapılan çalışma ve genel literatür bu sonucumuzla uyumludur. Aynı verilerden yola çıkılarak morbidite oranı ile cinsiyet arasında ilişki kurulamayacağı görüşündeyiz.

Hastaların PCI skorları ve bu skarlardan oluşturulan ağırlık grupları ile NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar karşılaştırıldığında da gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde çalışmamız ile aynı PCI skorlarını kullanan Verwaal ve ark. (6)'da PCI skorları ve morbidite arasında ilişki bulunmamıştır. Mizumoto ve ark. (35) tarafından yapılan çalışmada ise PC ağırlık grupları ile morbidite arasında anlamlı ilişki bulunmuştur ancak; PCI ağırlık gruplarında bizim kullandığımız 13 kesim değeri yerine, gruplar arası kesim değeri olarak 20 PCI skoru belirlenmiştir. Sonuçlar arası fark, ağırlık gruplarının farklı olmasına bağlanmıştır. Peritonitis karsinomatosa skoru ile morbiditenin ilişkisiz bulunması; morbiditenin peritoneal yayılım düzeyinden çok, hastaya uygulanan cerrahi ve onkolojik prosedürler ile alakalı olabileceğini düşündürmektedir.

Hastalığın primeri ile morbidite arasında ilişki olup olmadığını ortaya koymak amacıyla hastalar mide, kolon, rektum ve appendiks primer tümör odaklarına göre gruplara ayrılmıştır. Bu gruplar NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile

karşılaştırılmışı, ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer çalışmalar Canda ve ark. (7) ve Mizumoto ve ark. (35) tarafından da yapılmış, bu çalışmalarda da gruplar arası fark izlenmemiştir. Tümörün primerine göre morbidite oranı veya ağırlığının değişmediğini düşündürmektedir.

Hastalarda neoadjuvan tedavinin işlem sonrası morbiditeye etkisi olup olmadığını araştırmak amacıyla neoadjuvan tedavi almış ve almamış olma durumu NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak burada da istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Kusamura ve ark. (36) peritoneal yüzey maligniteleri üzerine yaptıkları çalışmada da benzer sonuca ulaşmışlardır. Sonucumuz genel literatür ile uyumludur. Neoadjuvan tedavinin işlem sonrası hasta morbiditesini arttırmadığı görüşüne varılmıştır.

Hastaların hipertansiyon, tip II diabet, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serbrovasküler hastalık komorbiditelerinin işlem sonrası morbiditeye etkisi olup olmadığını ortaya koymak amacıyla bu gruplar ayrı ayrı NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile karşılaştırıldı, herhangi bir komorbidite grubu ile NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan oluşturulan ağırlık grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmemiştir. Canda ve ark. (7) da CRC ve HIPEC sonrası morbiditeye komorbiditelerin etkisini araştırmışlar ancak istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye ulaşmamışlardır. Bu sonucumuz da literatür ile uyumludur.

Hastalara HIPEC öncesi CRC esnasında splenektomi uygulanmasının morbiditeye etkisi olup olmadığını göstermek adına splenektomi, NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Canda ve ark. (7) da splenektomi ve morbidite arasında anlamlı fark bulamamıştır. Cerrahi rezeksiyon alanı arttıkça morbiditenin artıyor olabileceği, ancak tek başına splenektominin morbiditeye direkt etkisi olmadığı görülmektedir.

Çalışmamızda CRC + HIPEC esnasında enterik diversiyon uygulanmış hastalarda işlem sonrası morbiditenin artıp artmadığı araştırıldığında işlem esnasında enterik diversiyon uygulanan ve uygulanmayan hastaların NCI-CTCAE skorları ve bu skorlardan oluşturulan ağırlık gruplarının arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunduğu ve enterik diversiyon uygulanmış hastalarda morbidite skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. Mcconnell ve ark. (37) tarafından yapılan çalışmada da bu ilişki gösterilmişti. İşlem esnasında hastaya enterik diversiyon uygulanmasının morbiditeyi arttırdığı, bundan dolayı mutlak endikasyon yoksa işlem esnasında diversiyondan kaçınılması gerektiği görüşüne varılmıştır.

Operasyon süresinin morbiditeye etkisinin araştırılması amacıyla süreler NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiye rastlanmamıştır. Verwaal ve ark. (6) çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmış iken, Smeenk ve ark. (38) operasyon süresinin morbiditeyi arttırdığına yönelik istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuştur. Litaratürdeki bu farkın, operasyon süresi ile ilgili kesim değerlerinin yapılan çalışmalar arasında farklı belirlenmesi olabileceği ve ilgili durum ile alakalı daha standardize ve büyük volümlü çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Hastaların operasyon sonrası yoğun bakım ünitesi yatış sürelerinin morbiditeyi etkileyip etkilemediğine yönelik sorumuzu cevaplamak için yoğun bakım ünitesi yatış sürelerini NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile karşılaştırdığımızda, hem direkt morbidite skoru için hem de ağırlık grupları için istatistiksel olarak anlamlı fark elde edilmiştir. Canda ve ark. (7), Mcconnell ve ark. (37) çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmışlardı ancak; yoğun bakım ünitesi yatış süresinin kendi başına bir morbidite skoru olması sebebiyle bulduğumuz bu sonucun “yoğun bakım ünitesinde uzun süren yatış morbiditeyi artırır” şeklinde yorumlanmasının doğru olmadığını düşündürmektedir. Bu istatistiksel olarak anlamlı farkın sebebi yoğun bakım ünitesinde yatma gereksinimi olan hastaların zaten NCI-CTCAE skorlarının yüksekliği olabileceği gözardı edilmemelidir. Yoğun bakım yatış süresi ile morbidite skorları arasında direkt bir ilişkinin araştırılabilmesi için; skollama sisteminin içinde yoğun bakım yatışı olmayan bir morbidite sınıflamasına ihtiyaç vardır.

Hastane yatış süresi ile morbidite arasında ilişki olup olmadığını araştırmak amacıyla ilgili süre ile NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar karşılaştırıldığında; hem direkt skorlar hem de ağırlık grupları ile hastane yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur. Canda ve ark. (7) çalışmamızla benzer sonuca ulaşmıştır. Ancak; bu sonuçtan yola çıkarak hastanede yatış süresinin uzunluğunun morbiditeyi direkt arttırdığını söylemek bilimsel olarak doğru olmayacaktır. Yüksek morbidite skorları alan hastalar gerektiği üzere ilgili morbiditelerin tedavisi için hastanede daha uzun yatacaklardır. Bu hipotezin test edilmesinin yolu morbidite skorları daha düşük olan hastaların endikasyon dışı hastanede yatış sürelerinin uzatılıp; bu hastalarda farklı, ağır morbideteler görülüp görülmeyeceğinin belirlenmesiyle sağlanır. Genel tıbbi kurallar çerçevesinde bu durum mümkün değildir.

Operasyon esnasında sitoredüksiyonun ne kadar tamamlanabildiğini gösteren CC skorunun morbidite ile ilişkisi olup olmadığını araştırmak için CC skor grupları NCI-CTCAE skorları ve bu sınıflamadan elde edilen gruplar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak

anlamli iliskiye rastlanmamıştır. Çalışmamızda kullanılan CC skorum sistemi 0-1-2-3 olmak üzere 4 gruptan oluşturulmuştur. Canda ve ark. (7), Kusamura ve ark. (36) çalışmalarında benzer sonuçlara ulaşmış iken; Verwaal ve ark. (6), Smeenk ve ark. (38) çalışmamızın aksine CC skoru ile morbidite sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamli iliski olduğunu göstermektedir. Verwaal ve ark. (6) CC skoru yerine R1,R2a,R2b grupları; Smeenk ve ark. (38) R1 ve R2 grupları kullanmışlardır. Ortaya çıkan bu farkın sitoredüksiyon tamamlanma skorlarının gruplama farklılıklarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

PCI skorlarının ameliyat süresine etkisinin araştırılması amacıyla; PCI skorları ve bu skordardan oluşturulan ağırlık grupları ameliyat süresi ile karşılaştırıldığında hem PCI skorları hem de bu skordardan oluşturulan gruplar ile ameliyat süresi arasında beklendiği üzere istatistiksel olarak anlamli iliski bulunmuştur. Şaşırtıcı olarak bu sonuç ancak zayıf iliski olarak tanımlanabilmiştir. PCI skoru arttıkça ameliyat süresinin artmasının beklenen bir durum olduğunu, aradaki zayıf ilişkinin sebebinin ise hasta kümemizin primer tümör odaklarının farklı olması ve dolayısıyla primer odağı ortadan kaldırmak üzere birbirinden çok farklı süreler gerektirecek ameliyat tekniklerine ihtiyaç duyulması olduğu düşünülmektedir.

PCI skorları ile hastaların yoğun bakım ünitesi yatış süreleri arasında iliski olup olmadığını ortaya koymak amacıyla süreler ile PCI skorları ve bu skordardan oluşturulan gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli iliski görülmemiştir. Balakrishnan ve Survesan (39) bu bağıntıyı araştırdığında istatistiksel anlamli iliski bulmuştur. Ancak yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile PCI skorlarını direkt olarak karşılaştırmamışlar, yoğun bakım ünitesi yatış süresini 5 gün üzeri ve altı olarak gruplamış ve bu gruplar ile PCI skorlarını karşılaştırmışlardır. İlgili araştırma ile çalışmamız arasındaki sonuç farkının bu durumdan kaynaklanabileceği, PCI skorunun direkt olarak yoğun bakım yatış süresine etkisi olmadığı düşünülmektedir.

PCI skorları ve bu skordardan elde edilen gruplar ile hastane yatış süresi karşılaştırıldığında; PCI skorları ve hastane yatış süresi arasında istatistiksel anlamli ancak zayıf iliski bulunmuştur. PCI skoru ile hastane yatışı arasında direkt bir bağlantı kurulamamasına karşın; yüksek PCI skorlarının ameliyat öncesi daha yüksek tümör yüküne ve sitoredüksiyon esnasında daha radikal cerrahi gereksinimine işaret edebileceği, durumun bundan kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir. Cochrane tabanında yapılan aramalarda daha önceden CRC + HIPEC uygulanan hastalarda PCI skorunun hastane yatış süresine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

CC skorları ile operasyon süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamli iliski bulunmuştur. Bu sonuç beklenen bir durum olmasına karşın CC-0 dan CC-2'ye kadar

operasyon süre ortalamaları artar iken CC-3 grubunda operasyon süresi ortalamasının CC-0 grubunun da altına olduğu görülmüştür. Buna sebep olarak CC-3 olan hastalarda peritoneal tümör yayılım durumunun, olası rezeksiyonun perioperatif mortalite riskini çok arttıracak düzeyde olması ve bu sebepten rezeksiyon denemesinde bulunulmaması sonucu ameliyat sürelerinin kısalıyor olabileceği düşünülmektedir. Cochrane tabanında yapılan aramalarda daha önceden CRC + HIPEC uygulanan hastalarda CC skorunun ameliyat süresine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

CC skoru ile yoğun bakım ünitesi yatış süreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Çalışmamızda CC skoru ile yoğun bakım ünitesi yatış süresi arasında ilişki olmadığı gösterilmiştir. Cochrane tabanında yapılan aramalarda daha önceden CRC + HIPEC uygulanan hastalarda CC skorunun yoğun bakım ünitesi yatış süresine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

CC skoru ile hastanede yatış süresi karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir. NCI-CTCAE skorları ve hastane yatış süresi arasında gösterdiğimiz anlamlı ilişkiden de anlaşılabileceği üzere; hastane yatış süresinin morbiditelere bağlı uzadığı, CC skoru ile hastane yatış süresi arasında ilişki olmadığı düşünülmektedir. Cochrane tabanında yapılan aramalarda daha önceden CRC + HIPEC uygulanan hastalarda CC skorunun hastane yatış süresine etkisini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır.

## SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde 2017 Ekim ayı ve 2019 Aralık ayı arasında sitoredüktif cerrahi ve intraoperatif sıcak kemoterapi uygulanmış gastrointestinal tümör hastalarında, NCI-CTCA v3.0 kriterleri kullanılarak morbidite seviyesi, oranı ve faktörlerini araştırdığımız çalışmamızda, sitoredüktif cerrahi ve intraoperatif sıcak kemoterapi uygulanmış gastrointestinal tümör hastalarında;

1. Sitoredüktif cerrahi ve HIPEC uygulamaları sonrası NCI-CTCAE v3.0 kriterlerine göre ağır morbidite oranımızın %36,6 ile literatür ile uyumlu olduğu,
2. Yaş ile işlem sonrası morbidite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu, ancak yaş ile morbidite ağırlık grupları arasında anlamlı ilişki olmadığı,
3. Cinsiyet ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadığı,
4. Peritonitis karsinomatoza indeksi ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
5. Primer tümör odakları ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
6. Neoadjuvan tedavi ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
7. Hasta özgeçmişinde hipertansiyon, tip II diabet, koroner arter hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık olması ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
8. İşlem esnasında splenektomi uygulanması ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,

9. İşlem esnasında enterik diversiyon uygulanmasının işlem sonrası morbiditeyi ve morbidite ağırlığını arttırdığı,
10. Ameliyat süresi ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
11. İşlem sonrası yoğun bakım ünitesi yatış süresi ile morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu,
12. Hastane yatış süresi ile işlem sonrası morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu,
13. CC skorları ile morbidite veya morbidite ağırlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
14. Peritonitis karsinomatoza indeksi ile ameliyat süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf ilişki olduğu,
15. Peritonitis karsinomatoza indeksi ile ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesi yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı,
16. Peritonitis karsinomatoza indeksi hastane yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf ilişki olduğu,
17. CC skoru ile ameliyat süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu,
18. CC skoru ile yoğun bakım ünitesi veya hastane yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı ortaya konuldu.

Kliniğimizde, lokal ileri evre ve peritoneal yayılım gösteren gastrointestinal kanser hastalarına uygulanan CRC ve HIPEC işlemi sonrası morbidite oranı ve ağırlık ortalamaları dünya literatürüne göre kabul edilebilir düzeylerde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ileri evre hastalığa sahip bu hastalarda sağ kalım süresinin CRC ve HIPEC işlemi ile uzatılabildiği kanıtlanmış bir hipotez olup; bu işlem uygun hasta seçimi sonrası kabul edilebilir postoperatif morbidite oranları ile uygulanabilir. Morbiditelerin erken tanınması ve iyi yönetimi ile bu oranın daha da düşürülebileceği görüşüne varılmıştır.

## ÖZET

Çalışmamızın amacı sitoredüktif cerrahi uygulanan ve sonrasında intraoperatif sıcak kemoterapi işlemi yapılan, lokal ileri evre veya peritonel yayılım gösteren gastrointestinal tümör hastalarında postoperatif morbidite oranımızı belirlemek ve morbidite için potansiyel risk faktörü olabilecek demografik, klinik ve tedaviyle ilgili değişkenleri ortaya koymaktır.

2017 Ekim ve 2019 Aralık ayları arasında kliniğimizde gastrointestinal tümöre bağlı opere edilmiş ve intraoperatif sıcak kemoterapi uygulanmış 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait veriler retrospektif olarak, arşivlenmiş hasta dosyalarından ve hasta kayıt programından toplanmıştır.

Morbidite düzeylerini belirlemek üzere sitoredüktif cerrahi ve intraoperatif sıcak kemoterapi işlemi sonrası morbidite değerlendirmesinde kabul görmüş, Ulusal Kanser Enstitüsünün Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri v3.0 sınıflama sistemi üzerinden morbidite skorlamaları yapılmıştır. Skorlar ve sınıflamadan elde edilen ağırlık grupları ile yaş, cinsiyet, primer tümör odağı, peritoneal karsinomatöz indeksi, sitoredüksiyon tamamlanma düzeyi, neoadjuvan tedavi almış olması, operasyon esnasında splenektomi veya enterik diversiyon yapılmış olması, komorbid hastalık varlığı, operasyon süresi, yoğun bakım ünitesi yatış süresi ve hastane yatış süreleri karşılaştırılmıştır.

Hastaların 22 tanesinde postoperatif ağır morbidite izlenmiş olup, ağır morbidite oranımız %36.6 olarak hesaplanmıştır. İşlem sonrası mortalite oranımız %11,6'dır. Yaş, cinsiyet, primer tümör odağı, peritoneal karsinomatöz indeksi, sitoredüksiyon tamamlanma düzeyi, neoadjuvan tedavi durumu, operasyon esnasında splenektomi yapılması, komorbidite varlığı ile morbidite veya morbidite ağırlığı arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Peroperatif enterik diversiyon açılan hastalarda morbidite oranının daha yüksek olduğu gösterilmiş olup (p:0.003), mümkünse bu işlemten kaçınılması önerilmektedir.

Bu sonuçlar doğrultusunda mevcut prosedürün morbidite oranının konservatif cerrahi tekniklere göre yüksek olduğu; ancak uygulanan cerrahinin büyüklüğü ve kemoteröpatik sitotoksik etki de göz önüne alınınca bu oranın kabul edilebilir olduğu kanaatindeyiz. Bu konu ile ilgili farklı klinik deneyimlerin sunulması, operasyon sonrası görülebilecek beklenmeyen olaylarla ilişkili faktörlerin belirlenmesinde ve komplikasyonların daha iyi yönetilerek morbidite oranlarının azaltılmasında etkili olacaktır.

**Anahtar kelimeler:** HIPEC, sitoredüktif cerrahi, PCI, CC, morbidite



# **MORBIDITY ASSESSMENT OF PATIENTS THAT WAS PERFORMED INTRAOPERATIVE HYPERTHERMIC CHEMOTHERAPY FOR GASTROINTESTINAL TUMORS IN OUR CLINIC**

## **SUMMARY**

Purpose of our study is to assess our morbidity incidence in gastrointestinal tumor patients with locally advanced stage or peritoneal spreading that was given intraoperative hyperthermic chemotherapy and to define the demographic, clinical and treatment based variables that may be a potential risk factor for morbidity.

60 patients who are operated between 2017 October and 2019 December and are implemented intraoperative hyperthermic chemotherapy due to gastrointestinal tumors are included to the study. Patients' data are retrospectively gathered from archived patient file and from patient register program.

To assess the morbidity levels; morbidity scoring is performed through National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 classification which is well accepted in cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemotherapy morbidity assessment. Scores and severity groups which are originated from the classifications are compared with; age, sex, primary tumor, peritoneal carcinomatosis index, completeness of cytoreduction levels, neoadjuvant treatment state, if splenectomy or enteric diversion are performed during the operation, existence of comorbid diseases, operation time, intensive care unit hospitalisation time and total hospitalisation time.

Severe morbidity is seen in 22 of the patients, our severe morbidity incidence is calculated as %36,6. Our mortality incidence after the process is %11,6. No meaningful difference is shown between; age, sex, primary tumor, peritoneal carcinomatosis index, completeness of cytoreduction levels, neoadjuvant treatment state, performing of splenectomy during the operation, existence of comorbid diseases and morbidity or morbidity severity.

It is shown that the morbidity incidence in patients who are operated with the procedure of enteric diversion peroperatively is higher ( $p:0.003$ ), if it is possible avoiding this procedure is suggested.

According to these results we think that even though the existing procedure's morbidity incidence is higher than conservative surgical techniques; when the severity of the performed surgery and the cytotoxic effects of the chemotherapy are taken into consideration, this incidence is acceptable. Presenting different experiences about this procedure will be effective in assessment of the factors relevant to adverse events after the operation and reducing the morbidity incidence with better management of complications.

**Key words:** HIPEC, cytoreductive surgery, PCI, CC, morbidity

## KAYNAKLAR

1. Wydmanski J, Grabinska K, Polanowski P, Namysl-Kaletka A, Kawczynski R, Kraszkiewicz M, et al. Radiotherapy and chemoradiotherapy as a novel option for the treatment of locally advanced inoperable gastric adenocarcinoma: A phase II study. *Mol Clin Oncol* 2014;2(6):1150–54.
2. Jayne D, Fook S, Loi C, and Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *British J Surg* 2002;89(12):1545-50.
3. Saikawa Y, Kubota T, Kumagai K, Nakamura R, Kumai K, Shigematsu N, et al. Phase II study of chemoradiotherapy with S-1 and low-dose cisplatin for inoperable advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:173-9.
4. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AJ, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88(2):358-63.
5. Lopez-Basave HN, Morales-Vasquez F, Ruiz Molina JM, Gonzalez-Enciso A, Namendys-Silva SA, Medina Castro JM, et al. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: national cancer institute. Mexico city, Mexico. *ISRN Oncol* 2011;2011:526384.
6. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004;85(2):61–7.
7. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Öztop I, Karabulut B, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1082–87.
8. Wu Z, Li Z, Ji J. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:63.
9. Keshav S, Bailey A. *The Gastrointestinal System at a Glance*. 2<sup>nd</sup> Edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2013.

10. Berthoud HR.ve Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci* 2000;85:1–17.
11. Karataş C. Klasik ve Çapraz Gastrojejunostomi Yapılan Ratlarda Mide Boşalımının Karşılaştırılması (tez). İstanbul: Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi; 2006.
12. Karakuş Ş. Mide Tümörlerinde Total Omentektomi Gerekli midir? (tez). İstanbul: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi; 2018.
13. Kitagawa Y, Dempsey DT. Stomach. In: Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2015: s.1035-95.
14. İlgi S, Konan A. Gastrointestinal sistem Anatomisi. Sayek İ.(Editör) Temel Cerrahi. 4. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2013:1171-9.
15. Pınar İ. Konvansiyonel Kolonoskopi İle Geçilemeyen Obstrüktif Kolon Kitleli ya da Dolikokolon Olan Olguların 64 Kesitli Bilgisayarlı Tomografi Sanal Kolonoskopi İle Değerlendirilmesi (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2014.
16. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. In: Collacino S, editör 1th. Japan Ciba-Geigy Corporation; 1989:267.
17. Dunn KMB, Rothenberger DA. Colon, Rectum and Anus. In: Schwartz SI, Brunickardi FC(Eds.). Schwartz's Principles of Surgery. 10th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2015:1175-236
18. Buğra D. Rektum ve Anal Bölgenin Cerrahi Anatomisi. Türkiye Klinikleri, J Gen Surg 2010;3(3):1-7.
19. Yonemura YKT, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M. The Natural History of Free Cancer Cells in the Peritoneal Cavity. In: Moreno GS (Eds.). Advances in Peritoneal Oncology. 2007 ed. Heidelberg: Springer; 2007:s.11.
20. Kawamura T, Endo Y, Yonemura Y, Nojima N, Fujita H, Fujimura T, et al. Significance of integrin alpha2/beta1 in peritoneal dissemination of a human gastric cancer xenograft model. *Int J Oncol* 2001;18(4):809-15.
21. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005;2(1):3.
22. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-74.
23. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994;41(2):124-9.
24. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284–92.

25. Yonemura Y, Canbay E. Peritoneal Yüzey Maligniteleri için Peritonektomi ve Sitoreduktif Cerrahinin Temeli ve Atlası. İstanbul; Türk Cerrahi Derneği, 2018.
26. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98,(4):253–7.
27. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* 1992;111:518-26.
28. Feldman L, Barkun J, Barkun A, Sampalis J, Rosenberg L. Measuring postoperative complications in general surgery patients using an outcomesbased strategy: comparison with complications presented at morbidity and mortality rounds. *Surgery* 1997;122:711–9.
29. Bozzetti F, Braga M, Gianotti L, Gavazzi C, Mariani L. Postoperative enteral versus parenteral nutrition in malnourished patients with gastrointestinal cancer. A randomised multicentre trial. *Lancet* 2001;358:1487–92.
30. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004;15:1558–65.
31. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94(11):1408–14.
32. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:178–86.
33. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204:943–5.
34. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):790–6.
35. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, Takao N, Matsuda T, Ichinose M, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:836425.
36. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144-53.

37. McConnell YJ, Mack LA, Francis WP, Ho T, Temple WJ. HIPEC + EPIC versus HIPEC-alone: differences in major complications following cytoreduction surgery for peritoneal malignancy. *J Surg Oncol* 2013;107:591–6.
38. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(2):186–90.
39. Balakrishnan KP, Survesan S. Anaesthetic management and perioperative outcomes of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A retrospective analysis. *Indian J Anaesth* 2018; 62(3): 188–96.



**EKLER**



Ek 1

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI  
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                        |                            |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| ARAŞTIRMA BAŞVURUSU<br>ONAYIBAŞVURU<br>BİLGİLERİ | PROTOKOL KODU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | TÜTF-BAEK 2019/397                                                                                                     |                            |
|                                                  | PROTOKOL ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Kliniğimizde İntraoperatif Sıcak Kemoterapi Uygulanmış Gastrointestinal Tümör Hastalarında Morbidite Değerlendirilmesi |                            |
|                                                  | SORUMLU ARAŞTIRICI<br>ÜNVANI / ADI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Prof. Dr. Tamer SAĞIROĞLU                                                                                              |                            |
|                                                  | ARAŞTIRMA MERKEZİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                        |                            |
|                                                  | DESTEKLEYİCİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                        |                            |
|                                                  | ARAŞTIRMAYA KATILAN<br>MERKEZLER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Tek Merkez<br>Ulusal                                                                                                   | Çok Merkez<br>Uluslararası |
| KARAR<br>BİLGİLERİ                               | Karar No:19/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Tarih:11.11.2019                                                                                                       |                            |
|                                                  | Fakültemiz Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Tamer SAĞIROĞLU'nun sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Yusuf Emre AYTİN'in tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir. |                                                                                                                        |                            |
| ETİK KURUL BİLGİLERİ                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                        |                            |
| ÇALIŞMA ESASI                                    | Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-BAEK Yönergesi                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                        |                            |

ÜYELER

| Ünvan/Ad/ Soyadı                               | Uzmanlık Dalı                 | Kurumu                                     | Cinsiyeti | İlişki(*) | Katılım (**) | İmza      |
|------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|-----------|-----------|--------------|-----------|
| Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK<br>Başkan     | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | T.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D. | K         | E H       | E H          |           |
| Doç. Dr. Rugül KÖSE ÇINAR<br>Başkan Yardımcısı | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları   | T.Ü.T.F. Ruh Sağ. ve Has. A.D.             | K         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Dr. Öğr. Üyesi Ruhan Deniz TOPUZ<br>Üye        | Tıbbi Farmakoloji.            | T.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D.             | K         | E H       | E H          |           |
| Doç. Dr. F. Nesrin TURAN<br>Üye                | Biyoistatistik                | T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.               | K         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Doç. Dr. Hakan GÜRKAN<br>Üye                   | Tıbbi Genetik                 | T.Ü.T.F Tıbbi Genetik A.D.                 | E         | E H       | E H          |           |
| Prof. Dr. Hasan ÜMIT<br>Üye                    | İç Hastalıkları               | T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.              | E         | E H       | E H          |           |
| Dr. Öğr. Üyesi Oktay KAYA<br>Üye               | Fizyoloji                     | T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.                    | E         | E H       | E H          |           |
| Doç. Dr. Cafer Sadık ZORKUN<br>Üye             | Kardiyoloji                   | T.Ü.T.F. Kardiyoloji A.D.                  | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Prof. Dr. Galip EKUKLU<br>Üye                  | Halk Sağlığı                  | T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.                 | E         | E H       | E H          |           |
| Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülsüm ÖNAL<br>Üye        | Tıp Tarihi ve Etik            | T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.           | K         | E H       | E H          |           |
| Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ<br>Üye                | Kadın Hastalıkları ve Doğum   | T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.  | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN<br>Üye        | Anestezi ve Reanimasyon       | T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.      | K         | E H       | E H          |           |
| Prof. Dr. Atakan SEZER<br>Üye                  | Genel Cerrahi                 | T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.                | E         | E H       | E H          | Mazeretli |
| Avukat Emine NURLU<br>Üye                      |                               | T.Ü. Rektörlüğü                            | K         | E H       | E H          |           |
| Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN<br>Üye            |                               | Serbest Üye                                | E         | E H       | E H          |           |

\*Araştırma ile ilişki  
\*\*Toplantıda Bulunma

Prof. Dr. Ahmet TEZEL  
Dekan a.  
Dekan Yrd.

**Ek 2**

