



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**EVRE 2 ve EVRE 3 KOLON KANSERİ NEDENİYLE KÜRATİF
CERRAHİ UYGULANMIŞ HASTALARDA
HİSTOPATOLOJİK OLARAK CCL 18 DÜZEYLERİNİN
HASTA SAĞKALIMINDA PROGNOSTİK BELİRTEÇ
OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasir KEÇELİOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ**

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

**EVRE 2 ve EVRE 3 KOLON KANSERİ NEDENİYLE KÜRATİF
CERRAHİ UYGULANMIŞ HASTALARDA
HİSTOPATOLOJİK OLARAK CCL 18 DÜZEYLERİNİN
HASTA SAĞKALIMINDA PROGNOSTİK BELİRTEÇ
OLARAK KULLANILABİLİRLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Yasir KEÇELİOĞLU

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Özgür AKGÜL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emek sarf eden, bilgi ve tecrübelerini aktaran tüm hocalarıma ve uzmanlarıma,

Sadece bu tezin hazırlama sürecinde değil, cerrahi eğitimimde de desteğini her zaman hissettiğim, ilgi ve alakasını benden esirgemeyen tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Özgür AKGÜL'e,

Tezimin hazırlanma sürecinde bana çok fazla yardımcı olan, ilgi ve alakasını esirgemeyen Tıbbi Patoloji Kliniğinden değerli hocam Doç. Dr. Tuba Dilay KÖKENEK ÜNAL ve aynı klinikteki asistan arkadaşım Dr. Serhat OZAN'a,

Gerek asistan olarak beraber çalışırken, gerekse uzman olduktan sonra daima bana yardımcı olup elimden tutan, yardımlarını esirgemeyen ağabeylerim Op. Dr. H. Fahri MARTLI ve Op. Dr. Mehmet ARSLAN'a,

Tezimin yazım aşamasında bana yardımcı olan gerektiğinde benimle beraber sabahlayan, doğduğum günden bu yana kıdemlim, sadece cerrahi hayatımda değil tüm yaşamım boyunca desteğini hep hissettiren biricik ağabeyim Op. Dr. Ümit ÖZDEMİR'e,

Lise sıralarında başlayan dostluğumuzun aynı üniversitede okuyarak perçinlediğimiz ve beraber asistanlık yaparak katmerlendirdiğimiz dostum, sırdaşım ve eşkıdemlim Op. Dr. Metin BOZKAYA'ya,

Asistanlık eğitimimiz boyunca her türlü zorluğa beraber göğüs gerdiğimiz, ailemizden fazla beraber vakit geçirdiğimiz, ikinci bir aile olarak kabul ettiğim tüm asistan arkadaşlarıma,

Ameliyathane, poliklinik ve serviste beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm yardımcı sağlık personeli mesai arkadaşlarıma,

Hayattaki ilk öğretmenim olan bana her şeyden evvel iyi insan olmayı öğütleyen babam Ramazan KEÇELİOĞLU'na, benim için her zaman en iyisini isteyen fedakar ve cefakeş annem Ümmühan KEÇELİOĞLU'na, anne yarısından da fazla ikinci bir anne olan teyzem Fatma ÖZDEMİR'e, bu hayatta benim kahrımı ve nazımı en uzun süre çeken insan olan kardeşim Osman Burak KEÇELİOĞLU'na,

Başta bu tez yazım sürecinde olmak üzere bu hayatta her türlü kahrımı ve nazımı çeken hayat arkadaşım, biricik eşim Cansu BULUT KEÇELİOĞLU'na,

Teşekkür ederim.

Dr. Yasir KEÇELİOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KOLONUN EMBRİYOLOJİSİ	3
2.2. KOLONUN HİSTOLOJİSİ.....	3
2.3. KOLONUN ANATOMİSİ.....	4
2.4. KOLON KANSERİ.....	7
2.4.1. Epidemiyoloji	7
2.4.2. Risk Faktörleri.....	9
2.4.3. Adenom-Karsinom Sekansı.....	12
2.4.4. Tarama Yöntemleri	13
2.4.4.1. Tarama testleri.....	14
2.4.5. Klinik.....	16
2.4.6. Evreleme.....	17
2.4.7. Histopatoloji	19
2.4.8. Prognostik Faktörler ve Sağkalım	19
2.5. C-C MOTİFLİ KEMOKİN LİGAND 18 (CCL 18).....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇ.....	39
7. KAYNAKÇA	40
8. ÖZGEÇMİŞ.....	50
9. EKLER	52

EK-1: TEZ KONUSU ONAYI	52
EK-2: ETİK KURUL ONAYI.....	54



KISALTMALAR

KRK	: Kolorektal kanser
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
FAP	: Familyal adenomatöz polipozis
HNPCK	: Herediter nonpolipozis kolorektal kanser
GGK	: Gaitada gizli kan
BT	: Bilgisayarlı tomografi
AJCC	: American Joint Committee on Cancer
CEA	: Karsinoembriyonik antijen
MSI	: Mikrosatellit instabilite
CCL 18	: CC Motifli Kemokin Ligand 18
PITPNM-3	: Fosfotidilinozitol Transfer Protein 3
CAF	: Kanserle İlişkili Fibroblastlar
EMT	: Epitelyal-mezenkimal geçiş
FİT	: Fekal İmmunokimyasal Test
ASA	: American Society of Anesthesiologists
TAM	: Tümörle İlişki Makrofajlar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Tarama Önerilerinde Değişikliğe Sebebiyet Veren KRK Risk Faktörleri	9
Tablo 2.	Çeşitli Kılavuzlara Göre Tarama Önerileri	15
Tablo 3.	KRK'in AJCC 8.Edisyona göre TNM Evrelemesi	17
Tablo 4.	TNM Evrelemesine Göre Evreler.....	18
Tablo 5.	Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları.....	19
Tablo 6.	Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	29
Tablo 7.	Kolon Kanserli Hastalarda Tümör Stromasında CCL 18'in Boyanma Özellikleri Açısından Klinikopatolojik Özellikler.....	31
Tablo 8.	Kolon kanserli hastalarda CCL 18 Boyanma Özelliklerine Göre Normal Stroma ile Tümör Stromasının Karşılaştırılması.....	32
Tablo 9.	Tümör Stromasında CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Sonuçları.....	32
Tablo 10.	Kolon Kanserli Hastaların Normal Stromasında CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Sonuçları.....	33
Tablo 11.	Tüm Sağkalım için Univaryant ve Multivaryant Cox Regresyon Analizi	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Adenom-Karsinom Sekansı	13
Şekil 2. Farklı Açılardan CCL-18'in Modellenmiş Yapısı.....	22
Şekil 3. PITPNM 3'ün Kanser Hücresinin Göçündeki Rolü	23
Şekil 4. Tümör stromasında CCL 18 ekspresyonu gösteren lenfositler, Derece 1 (x400).....	26
Şekil 5. Tümör stromasında CCL 18 ekspresyonu gösteren lenfositler, Derece 2 (x400).....	27
Şekil 6. Tümör stromasında CCL 18 ekspresyonu gösteren lenfositler, Derece 3 (x400)	27
Şekil 7. Tümör hücrelerini infiltre eden lenfositlerde CCL 18 ekspresyonu (x400).....	28
Şekil 8. Kolon Kanserli Hastalarda Tümör Stromasında CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Grafiği.....	33
Şekil 9. Kolon kanserli Hastalarda Normal stromada CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Grafiği.....	34

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kolorektal kanserler(KRK) bütün dünyada erkeklerde en sık tespit edilen üçüncü; kadınlarda ise ikinci kanserdir. Ülkemizde ise en sık görülen üçüncü kanser tipidir. KRK prognoz ve tedavisini belirlemede ağırlıklı olarak TNM evreleme sistemi kullanılır. Fakat kolon kanserli hastaların tedavi algoritmasında evre 1 ve evre 4 hastalarda tartışma bulunmamakla beraber evre 2 ve evre 3 hastalarda kemoterapi uygulama endikasyonları halen tartışma konusudur. Altta yatan mekanizma net olmasa da lenfositlerin çalışma mekanizmasının düzenlenmesine katıldığı bildirilen kemokinlerin neoplastik hastalıkların biyolojik sürecinde önemli bir rolü olduğu düşünülmekte ve belirli kemokinlerin ekspresyonunun kanser hastalarının sağkalımı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan biri de CC Motifli Kemokin Ligand 18(CCL18)'dir. Yaptığımız bu çalışmada CCL18 düzeyinin Kolon kanserli evre 2 ve 3 hastalarda hasta sağkalımı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışma için 2010-2016 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kolon kanseri nedeniyle opere edilen, AJCC TNM evrelemesine göre evre 2 ve 3, küratif cerrahi uygulanmış hastalar retrospektif olarak tarandı. Hastalara ait parafin bloklar boyanarak CCL 18 ekspresyonları incelendi. CCL 18'in immunohistokimyasal boyanma özellikleri ile birlikte hastaların tüm sağkalım, 5 yıllık sağkalım, demografik ve klinikopatolojik özellikleri incelendi. Veriler SPSS v. 25.0 programında istatistiksel olarak analiz edildi.

Bulgular: CCL 18 boyanma özellikleri ile tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalım karşılaştırılmıştır. Düşük dereceli boyanma özelliği gösteren hastalarda ortalama tüm sağ kalım 80.9 ay, 5 yıllık sağkalım ise % 54,7 olarak tespit edilmiştir. Yüksek dereceli boyanma gösteren hastalarda ortalama tüm sağkalım 102,023 ay, 5 yıllık sağkalım ise % 76,5 olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p<0,05$). Ayrıca tüm sağkalım için yapılan univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizinde CCL 18'in yüksek dereceli boyanması prognozu olumlu yönde etkileyen bağımsız prognostik bir faktör olduğu tespit edilmiştir($p<0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda Evre 2 ve 3 kolon kanserli CCL 18 'in yüksek dereceli boyanan hastalarda ortalama tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalımın daha fazla olduğu saptandı. Çalışmamız CCL 18 seviyesinin tüm sağkalımda güçlü ve bağımsız bir gösterge olabileceğini göstermiştir. Çalışmamız CCL 18'in güçlü prognostik bir faktör olabileceği yönünde kanıtlar sunmaktadır. Çalışmamız KRK ve CCL 18 arasındaki literatürdeki 2. çalışma olup konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılması elimizdeki verileri arttıracaktır.

Anahtar Kelimeler: Kolon kanseri, CCL 18, prognoz, sağkalım, prognostik faktörler



ABSTRACT

Introduction and Aim: Colorectal cancer (CRC) is the third most common cancer in men and the second most common cancer in women in the world. It is the third most common type of cancer in our country. TNM staging system is mainly used to determine the prognosis and treatment of CRC. However, although there is no discussion in the treatment algorithm of patients with colon cancer in stage 1 and stage 4 patients, the indications for chemotherapy in stage 2 and stage 3 patients are still a matter of debate. Although the underlying mechanism is not clear, chemokines, which have been reported to participate in the regulation of the working mechanism of lymphocytes, are thought to have an important role in the biological process of neoplastic diseases, and it is thought that the expression of certain chemokines may also be associated with the survival of cancer patients. One of them is CC Patterned Chemokine Ligand 18(CCL18). In this planned study, we aimed to investigate the relationship of CCL18 level with patient survival in stage 2 and 3 patients with colon cancer.

Materials and Methods: For the study, patients who were operated for colon cancer in Ankara Numune Training and Research Hospital between 2010 and 2016, and who underwent curative surgery and were stage 2 and 3 according to AJCC TNM staging, were retrospectively screened. CCL 18 expressions were examined by staining the paraffin blocks of the patients. Immunohistochemical staining features of CCL 18, as well as overall survival, 5-year survival, demographic and clinicopathological features of the patients were examined. In all statistical analysis SPSS v. 25.0 was used.

Results: CCL 18 staining characteristics were compared with overall survival and 5-year survival. In patients with low-grade staining, the mean overall survival was 80.9 months, and the 5-year survival rate was 54.7%. In patients with high-grade staining, the mean overall survival was 102,023 months, and 5-year survival was 76.5%. These results were found to be statistically significant ($p < 0.005$). In addition, in the univariant and multivariate Cox regression analysis for overall survival, high-

grade staining of CCL 18 was found to be an independent prognostic factor that positively affected the prognosis ($p < 0.05$).

Conclusion: In our study, it was determined that the mean overall survival and 5-year survival were higher in patients with stage 2 and 3 colon cancer with high grade staining of CCL 18. Our study showed that CCL 18 level can be a strong and independent predictor of overall survival. Our study provides evidence that CCL 18 may be a strong prognostic factor. Our study is the second study in the literature examining the relationship between CRC and CCL 18, and further studies on the subject will increase the data we have.

Keywords: Colon cancer, CCL 18, prognosis, survival, prognostic factors

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler(KRK) bütün dünyada erkeklerde en sık tespit edilen üçüncü; kadınlarda ise ikinci kanserdir. ABD'de her yıl yaklaşık olarak 150.000 yeni kolon kanseri tespit edilmektedir. Bu yeni teşhis edilen vakaların yaklaşık 100.000'i kolon kanseri geriye kalan ise rektum kanseridir[1, 2]. 2017 verilerine göre ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser tipi olup yıllık ortalama 15.000 yeni vaka tespit edilmektedir.[3]

KRK'lerin tedavisi ve prognozunu belirlemede ağırlıklı olarak TNM evreleme sistemi kullanılır.[4] Fakat KRK'lerin biyolojik özelliklerinden dolayı TNM evreleme sistemi sağkalımı öngörmeye yeterli olmamaktadır. Altta yatan mekanizma net olmasa da lenfositlerin çalışma mekanizmasının düzenlenmesine katıldığı bildirilen kemokinlerin bu süreçte önemli bir rolü olduğu düşünülmekte ve belirli kemokinlerin ekspresyonunun kanser hastalarının sağkalımı ile de ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bunlardan biri de CC Motifli Kemokin Ligand 18(CCL18)'dir.[5]

CCL 18, N ucunda -cys-cys motifi bulunduğundan B-kemokin ailesinin bir üyesidir. CCL 18'in geni 17q11.2 kromozomunda bulunur ve üç adet ekzona sahiptir.[6, 7] 750 nükleotid uzunluğunda bir transkript kodlar. mRNA için okunma çerçevesi 267 nükleotiddir.[7, 8] CCL 18 uzunluğu 89 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Bu polipeptit sonradan kendisinden ayrılan bir sinyal peptidi içerir. Bundan dolayı olgun bir CCL 18, 69 adet aminoasitten oluşur ve 78 kDa ağırlığındadır. [8-10]

CCL 18'in neoplastik hastalıklarda bir tümör belirteci olarak kullanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Örneğin yapılan çalışmalarda meme kanseri, kutanöz T hücreli lenfoma, laringeal squamöz hücreli karsinom, akciğer kanseri, oral squamöz hücreli karsinom, over kanseri gibi kanserlerde serumda veya tümör dokusunda artmış CCL 18 seviyeleri kötü prognozla ilişkilidir. Kolorektal kanser ve mide kanserinde ise çok az sayıda çalışma olmasına rağmen artmış CCL 18 seviyesi iyi prognozla ilişkilidir.[11]

Kolon kanserli hastaların tedavi algoritmasında evre 1 ve evre 4 hastalarda tartışma bulunmamakla beraber evre 2 ve evre 3 hastalarda kemoterapi uygulama

endikasyonları halen tartışma konusudur. Tam örneklememiş lenf nodları, az diferansiye tümör, perforasyon, obstrüksiyon, lenfovasküler invazyon, pozitif cerrahi sınır saptanması ya da yüksek preoperatif CEA düzeyi gibi yüksek riskli evre 2 hastalar için kemoterapi uygulanması konusunda araştırmalar devam etmektedir. Halen kütatif cerrahi uygulanmış hastalarda hastalıksız sağkalım ve 5 yıllık sağ kalım konusunda etki eden prognostik faktörler konusunda araştırmalar devam etmektedir.[12, 13] Literatürde KRK ile CCL 18 arasındaki ilişkiyi inceleyen 1 adet çalışma mevcuttur.[5] Planladığımız çalışmada CCL18 düzeyinin Kolon kanserli evre 2 ve 3 hastalarda hasta sağkalımı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLONUN EMBRİYOLOJİSİ

Sindirim sisteminin embriyolojik gelişimi bağırsak hastalıkları ve cerrahi tedavisinin aşamalarını anlamak açısından oldukça önemlidir. Sindirim sisteminin mide ile anüsün arasındaki kısmını bağırsaklar meydana getirir. Bu bölüm fonksiyonel ve anatomik olarak ince bağırsaklar, kalın bağırsaklar, rektum ve anal kanaldan oluşur.

Gestasyonun 4.haftasında embriyoda ön bağırsak(foregut), orta bağırsak(midgut) ve son bağırsak(hindgut) ismi verilen kör sonlanan tüp biçiminde bir yapı ortaya çıkar. Ön bağırsaktan; trakea, akciğer tomurcukları, özefagus, mide ve duodenumun koledoğa açılan bölgesine kadar olan kısmı gelişir. Orta bağırsak; primitif bağırsak halkasını meydana getirir. Orta bağırsak; duodenumun koledoğa açılan bölgesinden transvers kolon proksimal 2/3'üne kadar olan kısmı oluşturur. Son bağırsak transvers kolonun distal 1/3'ünden anal kanalın üst kısmına kadar olan bölgeyi oluşturur. Ektodermal anal çukurdan ise anal kanalın distal bölümü oluşur.

Gestasyonun 6.haftasında bağırsaklar batin boşluğunun dışına doğru herniye olurlar ve bunu müteakip süperior mezenterik arter etrafında saat yönünün tersine 270 derecelik dönüşünü tamamlayarak 10.haftada son halini alırlar [14].

2.2. KOLONUN HİSTOLOJİSİ

Kalın bağırsak temelde tunika mukoza, tunika submukoza, tunika muskularis ve tunika seroza olmak üzere 4 histolojik tabakadan meydana gelir.

Tunika mukoza: kalın bağırsak lümenine bakan ilk tabakadır ve sırasıyla epitel, kripta, lamina propria ve muskularis mukozadan oluşmaktadır. Epitel; tek katlı basit kolumnar ya da kübik epitelten oluşur. Bununla beraber çok sayıda emici hücre ve goblet hücreleri bulunduran intestinal bezler ve az sayıda enterokromafin hücreler içerir. Kalın bağırsak mukozasının ince bağırsak mukozasından önemli bir farkı da villus içermemesidir. Lamina propriada; sinir, damar, düz kas ve inflamatuvar hücreler(mast hücreleri, histiyosit, eozinofil, lenfosit ve plazma hücreleri) bulunur.

Muskularis mukoza tunika submukoza ile tunika mukozayı ayıran ince bir kas tabakasıdır.

Tunika submukoza: arterioller, venüller ve lenfatikler içerir. Bu tabakada bununla birlikte sekresyonlardan sorumlu Meissner pleksusu da bulunmaktadır.

Tunika muskularis: Kalın bağırsağın 3. histolojik tabakası olan bu katmanda içte sirküler, dışta longitudinal kaslar bulunur. Bu iki kas katmanı arasında myenterik sinir pleksusu şeklinde isimlendirilen Auerbach pleksusu bulunur. Dış longitudinal kas lifleri üç adet kalın longitudinal bant şeklinde tutunur ve tenia kolileri meydana getirir.

Tunika seroza: Kalın bağırsakların en dış katmanını meydana getiren, visseral organlar ile komşuluk halinde olan periton bölümüdür [15].

2.3. KOLONUN ANATOMİSİ

Kolon ileoçekal valvden başlayarak anüse kadar uzanım gösteren ortalama 150 cm uzunluğundaki bir sindirim sistemi bölümüdür. Kolonun çapı çekumda 7.5 cm iken, rektum ile devam eden son kısmı sigmoid kolonda 2.5 cm'e seviyesine düşer. Kalibrasyonu, etrafında bulunan tenia coli, haustra coli ve epiploik appendiksler ile jejunum ve ileumdan ayrılırlar.

Çekum ileumun bitiminde bulunan ileoçekal valvin hemen alt kısmında kalın bağırsakların başlangıç kısmına verilen isimdir. Çekum, kalın bağırsağın lümeni en geniş, duvarı en ince bölümünü oluşturur. Bundan dolayı kolonun en çok perforasyon alan bölümüdür. Çoğunlukla tamamen peritonla kaplıdır fakat mezosu oldukça kısadır ve bu durum hareketliliğini sınırlar. Ortalama olarak 6 cm uzunluğunda, 7,5 cm genişliğindedir [16-18].

Appendiks vermiformis ekseriyetle ileoçekal valvin 2-3 cm altında çekumun posteromedial yüzünde retroçekal yerleşimli(%85) solucana benzeyen bir uzantıdır. Lokalizasyonu ve boyutu oldukça çok çeşitlidir. Uzunluğu ortalama olarak 9 cm'dir.(min 0,5 maks 25cm)Üçgen Şeklindeki mezosu terminal ileumun arka kısmının uzantısıdır. Appendiksi saran düz kas tabakasını kolondan gelen tenia coliler appendiks tabanında birleşerek oluştururlar [16, 19-22].

Çıkan kolon batın boşluğunun sağ tarafında çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt kısmına kadar uzanan uzanan 15-20 cmlik kalın bağırsak kısmıdır. Ön ve yan tarafları peritonla kaplı, sekonder retroperitoneal bir organdır. Ön yüzünü kaplayan periton ile sağ batın duvarı arasında zayıf Jackson membranı olarak isimlendirilen yapışıklıklar bulunabilir [19, 20]. Nadir olarak tamamen intraperitoneal olarak kalabilir. Arka tarafında embriyolojik mezokolon artığının posterior parietal peritonla birleşmesiyle oluşan gevşek areolar bağ dokusu bulunur. Sağ hemikolektomi operasyonlarında diseksiyon alanı oluşturan bu yapıya Toldt fasyası ismi verilmektedir. Toldt fasyasının lateral peritoneal uzantısı cerrahide kalın bağırsak havalandırılmasında rehber olarak da kullanılan Toldt'un beyaz çizgisi olarak görünür. Bu çizgi sol taraf kolon segmentlerinde daha bariz görülür [16, 18-20]. Karaciğerin visseral yüzünün alt tarafında safra kesesinin lateralinde, mediale doğru sert bir dönüş yapar, hafif öne ve aşağı yönelerek hepatik fleksurayı yapar. Bu dönüş sırasında Toldt fasyasından gerota fasyasına uzanan liflerin toplanması nedeniyle oluşan bant klinik terminolojide nefrokolik ligament olarak adlandırılır. Bu bağ hepatik fleksura ile sağ böbrek alt kutbu arasındadır. Hepatik fleksura medialinde duodenum ikinci kıtası, antero-medialinde ise safra kesesinin fundusu yer alır. Çıkan kolon arka yüzünde sağ böbreğin alt kutbu, m. quadratus lumborum ve m. iliocostalis ile a. lumbalis IV, n. iliohypogastricus, n. ilioinguinalis ve n. cutaneus femoris lateralis ile komşudur [16, 18-22].

Transvers kolon ortalama 45-50 cm uzunluğu ile kalın bağırsakların en uzun kısmını oluşturur. Hepatik ve splenik fleksuralar arasında uzanan transvers kolon intraperitonealdır ve sol tarafa seyri esnasında midenin büyük kurvaturunun eğimine uygun şekilde aşağı doğru kavis yapar. Hepatik ve splenik fleksuralar sabit, arada kalan transvers kolon bölümü ise oldukça hareketlidir. Ön - üst kısmı omentum majusun arka yaprakları vasıtası ile midenin büyük kurvaturuna kaynaşmıştır. Suprakolik ve infrakolik kompartmanları bu şekilde ayırır. Transvers kolon mezosu fleksuralar arasında yer alır ve oldukça uzundur. Transvers kolon mezosunun sağ kenarı sağ böbreğin alt kısmına yapışır. Duodenumun ikinci kıtasını ve pankreasın anterior yüzlerinden geçerek sol tarafta sol böbreğin süperioruna tutunur. Transvers kolon mezosunun sol kenarı kalın bir bant yaparak splenik fleksurayı dalağın hemen altından diyaframa asar ve ligamentum frenikokolika sinistra adını alır. Bu ligament

bir raf gibi dalağı yerinde tutmayı sağlar.[16, 18-20] Mezosu sayesinde oldukça hareketli olan transvers kolon kimi zaman oldukça yukarıya kayarak karaciğer ile diyafram arasına sıkışabilir ve bu hastalarda gastrointestinal şikayetlere ve radyolojik görüntülerde de diyafram altı serbest hava ile karışan bir kliniğe sebep olabilir. Bu duruma Chialiditi sendromu denir [16]. Transvers kolon üst yüzü karaciğer, safra kesesi, dalak, midenin arka yüzü ve büyük kurvaturu ile; alt yüzü ince bağırsaklarla; ön yüzü omentum majus ile; arka yüzü ise duodenum, pankreas, treitz ligamanı, jejunum ve ileum kıvrımları ile komşudur [16, 18-22].

İnen kolon splenik fleksurandan crista iliaca seviyesine kadar uzanan yaklaşık olarak 25-30 cm uzunluğundaki kalın bağırsak bölümüdür. Krista iliaca seviyesinde mediale doğru yönelerek sigmoid kolon ismini alır. Aynı çıkan kolon gibi sekonder retroperitoneal bir organdır. Ön ve yan kenarları periton ile kaplıyken, arka tarafı periton ile kaplı değildir. kimi zaman intraperitoneal de olabilir, bu olgularda kısa bir mezosu vardır ve nispeten daha hareketlidir. Sol parakolik olukta bulunan peritoneal katlantı beyaz bir çizgi meydana getirir.(Toldt'un beyaz çizgisi) Arka yüzü çıkan kolonda da olduğu gibi gevşek areolar bağ dokusuyla (Toldt fasyası) sol böbreğin gerota fasyasının ön yüzünden, m. transversus abdominis, m. quadratus lumborum ve m. iliacus kaslarının ön yüzlerinden ve m. posas major'un dış kenarından ayrılır.[16, 17, 19, 20] İnen kolon arka yüzü subkostal damar ve sinirler, gonadal damarlar, n. iliohypogastricus, n. ilioinguinalis, n. cutaneus femoris lateralis, n. femoralis ve n. genitofemoralis ile komşuluk içindedir [16, 18, 20-22].

Sigmoid kolonun başlangıç noktası gerçek pelvistir, S3 seviyesindeki rektumun başlangıç noktasına kadar uzanır. Uzunluğu ve yerleşimi çok değişkendir. Sigmoid kolonun ortalama uzunluğu 25-40 cm arasındadır ve kalın bağırsakların çap olarak en dar bölgesini oluşturur. Sigmoid kolon intraperitoneal bir organdır. Sigmoid kolon mezosunun kök kısmı ters "V" şeklinde pelvise tutunur. V'nin kolları arasında kalan fossadan sol üreter geçer [16, 18, 19, 23]. Sigmoid kolonun önemli komşulukları; dış yanda n. genitofemoralis, a.v. iliaca externa, gonadal damarlar, ovarium veya ductus deferens, n. obturatorius, ve pelvis yan duvarıyla, arkada ise rektum, sakrum, a. v. iliaca interna, üreter, m. piriformis, ve plexus sacralis ile, ön alt kısmı ise mesane'ye, kadında uterus ve vagina'ya yaslanmıştır. Özellikle mesane, rektum ve kadında uterusun büyüklüğü sigmoid kolonun da yerleşimini yukarıya

doğru kaydırır [16, 18, 23]. Sigmoid kolonun taenia colileri diğer kalın bağırsak bđlđmlerine gđre daha geniştir. Sigmoid kolonun sonlarına doğru kaynaşarak kalın bağırsağı tamamen saran longitudinal kas katmanını oluştururlar. Sigmoid kolonun son 5 cm'si rektumun ilk 5 cm'si arasında kalan bđlge cerrahi terminolojide belirsiz geçiş bđlgesi olarak değerlendirildiğinden rektosigmoid bileşke olarak isimlendirilmektedir [16, 18-20, 23].

Kalın bağırsağı besleyen ana arterler inferior ve sđperior mezenterik arterlerdir. İleokolik, sağ kolik, kolika media şeklinde isimlendirilen 3 adet dal ile sđperir mezenterik arter çekum, çıkan kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ünü besler. İnfirior mezenterik arter ise sol kolik, sigmoidal ve superior rektal arter şeklinde isimlendirilen damarlar ile transvers kolon distal 1/3, inen kolon ve sigmoid kolonu besler. Superior ve inferior mezenterik arter arasında kollateral dolaşımı sağlayan marjinal arterler bulunur [17, 24]. Bunlar çekumdan rektosigmoid bileşkeye kadar bđtđn kalın bağırsakları katederek uzanan Drummond'un marjinal arteri ve kolika media ve sol kolik arter arasında bulunan Riolan arkusudur.[24, 25] Kalın bağırsakların venöz dđnüşđ arterlere paralel seyredip aynı şekilde isimlendirilir. İnfirior ve sđperior mezenterik venler splenik ven ile birleşerek portal veni dolayısıyla portal sistemi oluştururlar. Kalın bağırsakların lenfatik drenajı vasküler yapıları izler. Kolonun lenf nodları; retroperitoneal kolon duvarı ve apendiks epiploikada bulunan epikolik grup, mezenter arter çevresinde intermediate grup, superior ve inferior mezenterik arterler üzerinde bulunanlar ise ana grup olarak gruplandırılır. Kalın bağırsaklar otonom sinir sistemi tarafından innerve edilir. T7 ile T12'den çıkan sempatik sinir lifleri myenterik (Auerbach) ve submukozal (Meissner) sinir uçlarında sonlanırlar. Kalın bağırsakların parasempatik innervasyonu ise sol kolonda L1-L3 den gelen liflerle sağlanırken, sağ kolonda sağ N. vagus ile sağlanır [17, 24].

2.4. KOLON KANSERİ

2.4.1. Epidemiyoloji

Kolorektal kanserler(KRK) bđtđn dđnyada erkeklerde en sık tespit edilen üçüncü kadınlarda ise ikinci kanserdir. Hem insidansı hem de mortalitesi kadınlara nazaran erkeklerde önemli derecede yüksektir. Kolorektal kanserler Amerika Birleşik

Devletleri'nde hem mortalite hem de insidans bakımından yavaş olsa da istikrarlı bir biçimde azalmaktadır [1]. ABD'de her yıl yaklaşık olarak 151.030 yeni kalın bağırsak kanseri tespit edilmektedir. Bu yeni teşhis edilen vakaların 106.180'i kolon kanseri geriye kalanları ise rektum kanseridir [2]. 2017 verilerine göre ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser tipi olup yıllık ortalama 15.000 yeni vaka tespit edilmektedir [3].

KRK 'in en yüksek insidans oranları Avustralya, Yeni Zelanda; Avrupa ve Kuzey Amerika'dadır. En düşük insidans oranları ise Afrika ve Güney-Orta Asya'da bulunur.[26] Bu insidans farkının nedenleri arasında coğrafi farklılıklar, diyet ve çevresel maruziyet farklılıkları vb etkenler vardır [27-29]. ABD'de hayat boyu kalın bağırsak kanseri insidansı yaklaşık olarak yüzde 4'tür. Gene ABD'de insidans erkeklerde kadınlara oranla yaklaşık olarak 1/4 oranında daha fazladır. Afrika kökenli siyahi Amerikalılarda ise beyaz olanlara göre 1/5 oranında daha fazla görülmektedir [30].

Hem ABD'de hem de uluslararası olarak sağ kolon tümörlerinin insidansında kademeli bir artış söz konusudur [31-34]. Anatomik dağılımdaki bu değişiklik; tanı ve tedavideki gelişmeler, distal kolondaki poliplerin çıkarılmasına neden olan tarama programları ile ilişkili olabilir. Kolonoskopi de distal kolon kanserlerini önlemede proksimal kanserlere göre daha etkilidir. Bu durumda dağılımdaki bu kaymaya sebebiyet verebilir. Biyolojik olarak da sağ ve sol kolonun kanserleri arasında farklılık olabilir. Örneğin BRAF mutasyonları ve mikrosatellit instabilite durumları sağ kolon tümörlerinde daha yaygındır. Tüm bu durumlar sağ taraf kanserlerine doğru bir kaymaya sebep olsa da, sağ kolon tümörlerinde gerçek bir artış var gibi görünmektedir [34, 35].

KRK 40 yaşından evvel nadirdir. İnsidans 40-50 yaşlarından itibaren önemli bir oranda artmaya başlar. Son yıllardaki çalışmalarda KRK insidansının 50 yaş altı grupta arttığı, yaşlı gruplarda ise azaldığı görülmektedir [36-42]. Genç popülasyondaki bu artış genellikle sol kolon tümörlerindedir [40, 43, 44]. 50 yaş altındaki kanserlerde hastalık ileri evrede tanı almakta ve prognozu daha kötü seyretmektedir [38, 45, 46]. Bu durumun nedenleri; genetik etmenler, çevresel ve yaşam tarzı maruziyetlerindeki değişiklikler gibi multifaktöriyel nedenlerdir [47].

KRK'e bağlı ölüm oranları ABD ve bir çok batı ülkesinde 1980'lerin ortalarından itibaren aşamalı olarak düşmüştür [1, 2]. Bu durumun nedenleri kolonik poliplerin saptanması ve çıkarılması, erken tanı imkanları ve daha etkili adjuvan tedavilerin gelişmesidir [48]. Mortalitedeki bu düşüş 50 yaş altı KRK'deki artan ölüm oranlarını maskeleymektedir. ABD'de 50 yaş altı kalın bağırsak kanseri ölüm oranları 2004 yılından 2018 yılına kadar sürekli olarak artmaktadır.

ABD verilerine göre 5 yıllık sağkalım(tüm evrelerde) %64,7, lokalize hastalık durumunda(lenf nodu yayılımı olmayan) %90,6, reyonel hastalıkta %72,7, metastatik hastalarda ise %14'tür [49].

2.4.2. Risk Faktörleri

Genetik ve çevresel faktörler KRK gelişme ihtimalini arttırabilirler (49). Kalıtsal durumlar riskte ciddi oranda artışa sebebiyet verse de KRK'lerin çoğu kalıtsal olmaktan ziyade sporadiktir. Bu risk faktörleri tarama önerilerini değiştiren faktörler ve küçük veya önemi belirsiz bir riske sebep olduklarından tarama önerilerini değiştirmeyenler olarak ikiye ayrılırlar [50-53].

Tablo 1. Tarama Önerilerinde Değişikliğe Sebebiyet Veren KRK Risk Faktörleri

FAP
HNPKK(Lynch Sendromu)
MUTYH İlişkili Polipozis Sendromu
Kistik Fibrozis
Akromegali
İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları
Çocukluk Çağında Abdominopelvik Radyasyon Öyküsü
Aile Öyküsü
Renal Transplantasyon

FAP: Familyal Adenomatöz Polipozis (FAP) ve varyantları (Gardner Sendromu, Turcot Sendromu ve Atenüe Adenomatöz Polipozis) KRK'lerin yüzde 1'inden azını oluştururlar. Tipik FAP ikinci dekatta çok sayıda adenom ile ortaya çıkar. Semptomlar ortalama 16 yaşında ortaya çıkmaya başlar. Tedavi edilmeyen tipik FAP hastalarında yüzde 90 ihtimalle 45 yaşında kolon kanseri görülür. Atenüe

FAP yüksek bir kolon kanseri riski taşır ama FAP'a göre daha az adenom ve daha ileri yaşta kanser tespiti ile karakterizedir. FAP 5.kromozom üzerinde yer alan Adenomatöz Polipozis Koli(APC) geninin germ hattında meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşur [54-57].

MUTYH ile İlişkili Polipozis: Bu sendrom; bir DNA baz eksizyon tamir geni olan mutYH de görülen mutasyon sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir sendromdur [58].

Lynch Sendromu(HNPCK): HNPCK, FAP'dan daha yaygın olarak görülen tüm KRK'lerin yüzde 3'ünü oluşturan otozomal dominant kalıtılan bir sendromdur. KRK dışında endometriyum kanseri başta olmak üzere over, mide, prostat vb. maligniteler görülebilir. DNA mismatch repair genlerinde meydana gelen mutasyonlar sonucu oluşur. Bu genler sıklıkla MLH1, MSH2, MSH6 ve PMS2'dir. Lynch Sendromunda gelişen KRK erken başlangıç yaşı ve sağ kolonda meydana gelmesiyle karakterizedir. Ortalama KRK görülme yaşı 48'dir. Lezyonlar % 70 ihtimalle splenik fleksura proksimalindedir. Yüzde 10 ihtimalle senkron veya metakron tümör görülebilir [59].

Aile Öyküsü ve Özgeçmiş: Özgeçmişinde KRK veya adenomatöz polip öyküsü olan hastalarda gelecekte kolon kanseri gelişimi açısından risk altındadır. KRK nedenli cerrahi rezeksiyon olan hastaların ilk 5 yıl içerisinde metakron primer kanser gelişme ihtimali yüzde 1.5 ila 3 arasındadır. Daha önce 1 cm'den büyük adenomatöz polip, villöz veya tubulovillöz ve yüksek dereceli displazi eksizyonu var ise hele ki birden fazlaysa KRK riski artar [60]. Aile öyküsü genetik yatkınlığı olan sendromlar olmasa dahi önemli bir risk faktörüdür. Birinci derece akrabada KRK görülmesi riski genel popülasyona göre 2 kat arttırır. Adenomatöz polibi olan birinci derece akrabası olanlarda da KRK riski artmıştır [61].

Ülseratif Kolit: Ülseratif Kolit hastalarında pankolit olması durumunda risk 5 ila 15 kat artarken, sol kolonda sınırlı hastalık durumunda 3 kat artar. Sadece proktit veya sigmoidoproktit olması durumunda anlamlı bir artış görülmemektedir [62, 63].

Crohn Hastalığı: Eldeki veriler yeterli olmasa da pankolit durumundaki Crohn hastalarında malignite riski artmıştır [13].

Abdominopelvik Radyasyon: Çocukluk çağında veya erişkin dönemde abdominopelvik radyasyon tedavisi alıp iyileşen hastalarda başta KRK olmak üzere tüm gastrointestinal malignitelerde risk artışı mevcuttur [64-66].

Kisrik Fibrozis: Kistik fibrozisli hastalarda KRK riski normal popülasyona göre yüksektir. KRK insidansı yüzde 10 olup, akciğer transplantasyonu yapılanlarda yapılmayanlara oranla 2 ila 5 kat artış saptanmıştır [67].

Yaş: KRK için risk faktörlerinden biridir. Yaş ile beraber KRK insidansı artmaktadır. 65 yaş üstü bireylerde, 50-64 yaşa göre 3 kat daha fazla görülmektedir.[68] Ayrıca 40-50 yaş arasında son 10 yılda insidansı oldukça artmıştır [36].

İrk ve Cinsiyet: Afrikalı siyahi Amerikalılar, ABD'deki tüm etnik gruplar arasında en fazla KRK oranlarına sahiptir. KRK mortalitesi Afrika kökenli siyahi Amerikalılarda beyazlara göre yüzde 20 daha fazladır. Bu ırksal farklılığın biyolojik mi yoksa siyahilerin tarama ve tedavi imkanlarına düşük erişim oranlarından mı kaynaklandığı tam olarak açık değildir [30].

KRK mortalitesi erkeklerde kadınlara göre yüzde 25 daha yüksektir [69]. Özellikle menapoz sonrası kadınlarda KRK proksimal yerleşim göstermektedir [70].

Akromegali: Yapılan çalışmalarda özellikle kontrol altına alınamayan hastalık durumlarında kolonik adenom ve KRK riskinin arttığını göstermektedir [71, 72].

Renal Transplantasyon: Böbrek nakli, uzun süreli immüsupresyona bağlı olarak KRK riskini arttırmaktadır [73, 74].

Obezite: Obezite KRK için bir risk faktörüdür. Erken yaşlarda başlayan kilo alımları KRK insidansında artışa sebep olmaktadır [75, 76].

Diyabetes Mellius ve İnsülin Direnci: Diyabetes mellitus KRK riskini artırır. 14 çalışmanın yer aldığı bir meta analize göre diyabet kolon kanseri riskini % 38 rektum kanseri riskini % 20 arttırmaktadır [77]. Bu artışın sorumlusu hiperinsülinemi olarak görülmektedir çünkü hiperinsülinemi kolon mukozaya hücreleri için bir büyüme faktörüdür ve kolonik tümör hücrelerini uyarır.[78-80] Artan riske ek olarak diyabet KRK hastalarının mortalitesini de artırır [81, 82].

Kırmızı ve İşlenmiş Et: Uzun süreli kırmızı et veya işlenmiş et tüketmek KKK riskini artırır [83].

Sigara: Sigara tüketimi KKK'lerde hem insidans hem de mortaliteyi arttıran bir etmendir [84]. Sigara tüketimi tüm kolonik polipler içinde artmış risk faktörüdür [85].

Alkol: Günlük alınan alkol miktarına bağlı olarak alkolün KKK riskini arttırdığı saptanmıştır [86].

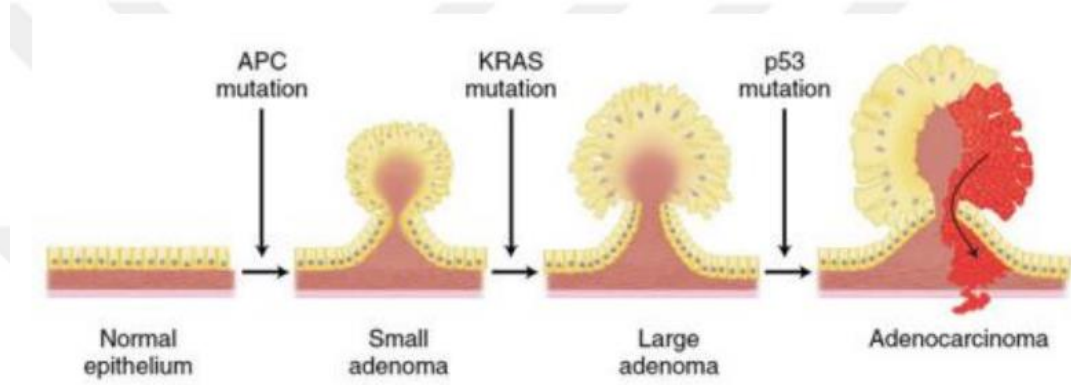
Kolesistektomi: Kolesistektomi, artmış proksimal kolon kanseri ile ilişkilidir [87].

2.4.3. Adenom-Karsinom Sekansı

Adenomdan kolon kanserine ilerleyen süreci anlamamıza yardımcı olacak bir hipotez mevcuttur. Bu hipotezin ismi adenom-karsinom sekansıdır (Şekil 1). Bu hipotezi destekleyen kanıtlar mevcuttur. Bunlar;

- Adenomların büyük olması durumunda daha sık kanserleşmektedir.
- Poliplerin endoskopik olarak çıkarılması kolon kanseri insidansını azaltır.
- Adenom gelişen hastalarda hayatının geri kalanında KKK gelişme riski çok daha fazladır.
- Kolon kanserinin sık görüldüğü toplumlarda kolon polibi prevalansı yüksek bulunmaktadır.
- Ameliyat edilmedikleri takdirde FAP'lı hastalarda kanser gelişme ihtimali % 100'e yakındır.
- İnvaziv kolon kanserlerinin büyük çoğunluğunun adenomatöz polip zemininden geliştiği bulunmuştur.
- Kolon kanseri olan hastalara sıklıkla adenomlarda eşlik etmektedir.
- Kolon polipleri en sık 6.dekatta; karsinomlar ise 7.dekatta görülürler. bu vaziyet polipten kansere dönüşümün yaklaşık olarak 10 yıllık bir zaman zarfında olduğunu düşündürmektedir.

Normal epitelden kolon kanserine dönüşüm moleküler çalışmalar neticesinde tanımlanmıştır. İlk önce APC gen mutasyonu gelişmektedir. Bunun neticesinde epitelde displazi meydana gelmektedir. DNA metilasyonunda değişikliklerle beraber erken adenom evresine geçmektedir. KRAS mutasyonu ile orta adenom oluşmakta ve 18q DCC kaybıyla beraber geç adenom meydana gelmektedir. En son olarak da 17p p53 kaybı ile beraber karsinom oluşmaktadır [12].



Şekil 1. Adenom-Karsinom Sekansı [13]

2.4.4. Tarama Yöntemleri

Tarama programları ile KRK'in mortalite ve morbiditesinin azaldığı gösterilmiştir [13]. Taramada ilk önce yapılması gereken risk durumunun belirlenmesidir. Tarama önerilerinde değişikliğe sebebiyet veren KRK risk faktörleri (tablo 1) yok ise çoğu kılavuza göre normal riskli olarak kabul edilir [88-93].

Ortalama riske sahip olan kimselerde taramaya başlama yaşı kılavuzların birçoğunda 50 olarak belirlenmiştir. Amerikan Kanser Cemiyeti, Amerikan Gastroenteroloji Derneği ve US Preventive Services Task kuruluştan taramaya başlama yaşını 45 olarak belirlemiştir [89, 93, 94].

Taramanın 75 yaşına kadar devam ettirilmesi hemen hemen bütün kılavuzlarda yer almaktadır. 75-85 yaş arasında ise kişinin önceki tarama sonuçları, yaşam beklentisi, ek hastalıkları vb. durumlar göz önüne alınarak bir karara varılması önerilmektedir. 85 yaş üzerinde ise taramaya devam edilmesi hiç bir kılavuzda önerilmemektedir [90, 92-94].

Türkiye Halk Sağlığı kurumu tarafından 2016 yılında yayınlanan, Türkiye Kanser Kontrol Programına göre taramaya başlama yaşı 50 sonlandırma yaşı ise 70 şeklinde belirlenmiştir [95].

2.4.4.1. Tarama testleri

Gaitada Gizli Kan Testi (GGK): Gaitada bulunan "hem" maddesinin peroksidasyonu sonucu tespit edilmesi ilkesine dayalı bir yöntemdir. Beslenme ile yanlış pozitif ve negatif sonuçlar vermesinden dolayı öncesinde özel bir diyet gerekir. GGK testinin sensitivitesi düşüktür bu yüzden pozitif gelmesi halinde diğer tarama yöntemleri ile konfirme edilmesi gerekir. GGK testi ile tarama KRK mortalitesini azaltmaktadır [96].

Fekal İmmünokimyasal Test (FİT): GGK testine benzer gaitada globinine karşı antikor ölçümü ilkesine dayanan bir testtir. Üst gastrointestinal hemoraji ve diyetten etkilenmez. GGK'a göre daha az gaita örneği test için yeterlidir [97].

Çok Hedefli Gaita DNA Testi: Gaita örneklerinde maligniteye bağlı debriserde anormal DNA örneklerini tespit edilmesi ilkesine dayanan bir testtir [97]. Spesifitesi FİT'e yakın, sensitivitesi ise FİT'den yüksektir [98].

Septin-9: Septin-9 testi, KRK'de yüksek düzeyde bulunan metillenmiş septin-9 geninin real-time PCR ile tespit edilmesine denir [97]. FİT ile karşılaştırıldığında sensitivitesi benzerdir [99].

Rektosigmoidoskopi: Anal kanaldan splenik köşeye kadarki kolon segmentlerinin değerlendirildiği işlemdir. Temizlik işlemi kolonoskopiye göre çok daha kolay ve hasta uyumu daha yüksektir [97]. Tarama programlarında kullanılması KRK mortalitesini % 46 oranında azaltmaktadır [100]. Sağ ve proksimal kolon segmentlerinin değerlendirilememesi en büyük handikapıdır. Özellikle postmenapozal kadınlarda proksimal kolon segmentlerini değerlendiremediği için mortaliteyi azaltmada fayda sağlamadığı gösterilmiştir [101].

Kolonoskopi: Anal kanaldan terminal ileuma kadar tüm kolon segmentlerinin değerlendirilmesini sağlayan, hem tanı koyma hem de tedavi etme imkanı sunan, KRK taramasında altın standart olan bir yöntemdir [12]. Bir çok

çalışmada KKK mortalitesini yüzde 80'lere varan oranlarda azalttığı gözlenmiştir [97].

Bilgisayarlı Tomografi Kolonografi (Sanal Kolonoskopi): Kolonoskopiden farkı sedasyon gerektirmemesi, görece hızlı bir tetkik olması, noninvaziv şekilde yapılabilmesi ve kolon dışı patoloji olması halinde saptanabilmesidir. Dezavantajları ise tedavi imkanı sunmaması, kontrast allerji riski ve radyasyon maruziyetidir. Kolonoskopi gibi bağırsak temizliği gerektirir. KKK tespit etmede kolonoskopiye karşı sensitivite ve spesifitede üstünlüğü yoktur [97].

Tablo 2. Çeşitli Kılavuzlara Göre Tarama Önerileri

Kılavuz	Hedef Yaş Grubu	Yöntem
NCCN 2020[90]	50-75 Yaş 76-85 Risk/ fayda analizi önceki tarama sonuçları, yaşam beklentisine göre	GGK: Yılda 1 kez FİT: Yılda 1 kez Kolonoskopi: 10 yılda 1 Fleksible-Sigmoidoskopi: 5 yılda 1 BT Kolonografi: 5 yılda 1
Amerikan Gastroenteroloji Cemiyeti, 2021[89]	45-75 Yaş > 75 Tarama sonlandır	FİT: Yılda 1 kez (Primer tarama testi) Çok Hedefli sDNA: 3 yılda 1 Kolonoskopi: 10 yılda 1 Fleksible Sigmoidoskopi: 5 yılda 1 BT Kolonografi: 5 yılda 1 Septin 9: Serum biyomarker olarak kullanılabilir.
US Preventive Services Task Forces, 2021[93]	45-49 Yaş: Öneri Düzeyi B 50-75 Yaş: Öneri Düzeyi A 76-85 Yaş: önceki tarama sonuçları, yaşam beklentisine göre. Özellikle 75 yaş öncesi taramaya alınmadıysa uygula >85 Tarama sonlandır	hsGGK: Yılda 1 kez FİT: Yılda 1 kez sDNA-FİT:3 yılda 1 Kolonoskopi: 10 yılda 1 Fleksible Sigmoidoskopi:z5 yılda 1 BT Kolonografi: 5 yılda 1
Amerikan Kanser Cemiyeti, 2018[94]	45-75 Yaş 76-85 Kişiselleştirilmiş karar >85 Tarama sonlandır	GGK: Yılda 1 kez FİT: Yılda 1 kez Çok Hedefli sDNA:3 yılda 1 Kolonoskopi: 10 yılda 1 Fleksible-Sigmoidoskopi: 5 yılda 1
US Multi-Society Task Force, 2017[92]	≥45Afro-Amerikan popülasyon ≥50 Yaş ≥75 Yaş veya yaşam beklentisi 10 yıldan az,tarama sonuçları negatif ise: Tarama sonlandır. Daha önce taramaya alınmadıysa 85 yaşa kadar taramaya al	FİT.: Yılda 1 kez Kolonoskopi: 10 yılda 1 sDNA-FİT:3 yılda 1 Fleksible Sigmoidoskopi: 5 yılda 1 BT Kolonografi: 5 yılda 1 Septin 9: Taramada kullanımı önerilmez

2.4.5. Klinik

KRK; asemptomatik olup tarama testleri ile tespit edilmesiyle, bazı nonspesifik semptomların tetkik edilmesiyle veya perforasyon, obstrüksiyon, kanama gibi acil durumlar ile tanı konur. Tarama testleri ile erken evrede tanı artmakla beraber, hala ileri evrede acil başvuruda tanı azımsanmayacak kadar çoktur [12].

En önemli semptom ve bulgular; hematokezya, melena, karın ağrısı, anemi ve gaita düzeninde değişikliklerdir. Kabızlık ve yahut diyare görülebilir. Yapısal semptom olarak ise en fazla kilo kaybı görülür.(36) Yapılan çalışmalarda KRK ile ilişkili en sık semptomlar; hematokezya, melena, kilo kaybı ve gaita düzenindeki değişikliklerdir [102].

Tümör lokalizasyonu öne çıkan semptomları etkileyebilmektedir. Proksimal kolon tümörlerinde gaitanın daha yumuşak ve sulu olması, kolon kalibrasyonunun geniş olması nedeniyle obstrüksiyondan ziyade demir eksikliği anemisi semptomları ortaya çıkar. Distal kolon kalibrasyonunun daha az olması nedeni distal kolon tümörleri obstrüksiyon, rektal kanama ve dışkılama alışkanlıklarının değişikliği ile kendini gösterir. Spesifik olmayan sol alt kadran ağrısı da sık görülen distal kolon tümörü semptomlarından [12].

KRK'lerin yaklaşık 1/5'i tanı anında metastatiktir. En sık karaciğer, akciğer ve peritona metastaz yapar. En sık metastaz karaciğerde olup buna bağlı olarak sağ üst kadran ağrısı, assite sekonder distansiyon, sarılık ve sarılığa sekonder kaşıntı gibi semptomlar görülebilir. Lenfatik metastaz sonucu supraklavikuler lenfadenopati görülebilir [13].

Hastaların bir bölümünde obstrüksiyon ya da perforasyona sekonder peritonit bulguları, gaz-gaita yapamama gibi yakınmalarla acile başvurmakta ve acil operasyon sonrası tanı almaktadır. Nadir olmakla beraber tümörün komşu organlara infiltrasyonu sonucu komşu organa fistülize olabilmektedir.(pnömotüri) Tümörün perforasyonu sebebi retroperitoneal apse de meydana gelebilmektedir [12].

2.4.6. Evreleme

KRK preoperatif ve postoperatif tedavi planlaması hastalığın evresine göre yapılmaktadır. Bu nedenden dolayı evreleme çok hayatidir. KRK evrelemede yaygın olarak kullanılan evreleme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin tümörün boyutu ve yayılımı(T), lenf nodu yayılım durumu (N) ve uzak metastaz (M) durumuna göre hazırladığı TNM evreleme sistemidir. Belirli zaman zarflarında rutin olarak güncellenen TNM evreleme sistemi en son Aralık 2017'de güncellenmiş olup AJCC 8.edisyonu olarak yayınlanmıştır.

TNM evreleme sistemine göre Tis karsinoma in-situ(intramukozal karsinom), T1 tümör submukozayı invaze etmiş (lamina propria invazyonum mevcut muskularis mukozaya uzanım yok), T2 tümör muskularis propriayı içine almış, T3 tümör periton olan kolon bölgerinde subserozaya kadar ilerlemiş, T4 tümör ise peritonu geçerek çevre dokulara invaze olmuş durumdadır. Lenf nodlarında ise N0; herhangi bir lenf nodu metastazı olmaması, N1; 1-3 lenf nodu metastazı, N2; 4 veya daha fazla lenf nodu metastazı, N3; ana vasküler yapıların etrafındaki metastatik lenf nodlarını ifade eder. M0 metastaz olmadığını, M1 ise uzak organ ya da peritona yayılım olduğunu ifade eder [4].

Tablo 3. KRK'in AJCC 8.Edisyona göre TNM Evrelemesi [4]

PRİMER TÜMÖR (T)

Tx: Primer tümöre ulaşılamıyor

T0: Primer tümöre ait kanıt yok

Tis: Karsinoma in-situ, İntramukozal Karsinom (Tümör Lamina propriaya invaze ancak Muskularis mukozaya uzanım yok)

T1: Tümör submukozaya invaze (muskularis mukozaya invaze ancak muskularis propriaya ulaşmamış)

T2: Tümör muskularis propriaya invaze

T3: Tümör perikolorektal dokuya invaze

T4a: Tümör visseral periton yüzeyine penetre

T4b: Tümör komşu organ veya yapılara doğrudan invaze

Tablo 3. (Devamı) KRK'in AJCC 8.Edisyona göre TNM Evrelemesi [4]

BÖLGESEL LENF NODLARI (N)
Nx: Bölgesel lenf nodları değerlendirilememekte
N0: Bölgesel lenf nodlarında tutulum yok
N1: Bölgesel 1-3 lenf nodunda metastaz
N1a: Bölgesel 1 lenf nodunda metastaz
N1b: Bölgesel 2-3 lenf nodunda metastaz
N1c: Bölgesel lenf nodunda metastaz olmadan subseroza, mezenter veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokularda tümör depozitlerinin varlığı
N2: 4 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
N2a: Bölgesel 4-6 lenf nodunda metastaz
N2b: 7 veya daha fazla bölgesel lenf nodunda metastaz
UZAK METASTAZ (M)
M0: Görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz yok
M1: Bir veya daha fazla bölge veya organda veya peritonda metastaz varlığı
M1a: Peritoneal metastaz olmaksızın bir bölge veya organda metastaz
M1b: Peritoneal metastaz olmaksızın iki veya daha fazla bölge veya organda metastaz
M1c: Tek başına veya uzak organ metastazı ile birlikte periton metastazı

Tablo 4. TNM Evrelemesine Göre Evreler [4]

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

2.4.7. Histopatoloji

KRK'ların çok büyük bir bölümü karsinomdur. Bu karsinomların neredeyse tamamına yakını adenokarsinomdur. Adenokarsinom bazı alt tipleri iyi prognozlu iken bazıları kötü prognozludur. Örneğin medüller adenokarsinom iyi prognozlu, taşlı yüzük hücreli adenokarsinom kötü prognozludur [12].

Tümörün diferansiyasyonuna göre histolojik sınıflaması belirlenir. Diferansiyasyon durumunu ise tümörün gland formasyonu oluşturma düzeyi belirler. Şayet gland benzeri yapılar tümörün %95 ve daha fazlasını meydana getiriyorsa iyi diferansiye (grade 1), %50-95'ini meydana getiriyorsa orta diferansiye (grade 2), %50'den az oluşturuyorsa kötü diferansiye (grade 3) olarak isimlendirilir. Müsinöz ve taşlı yüzük hücreli adenokarsinomlar kötü diferansiye grupta yer alırlar. Tümörde müsin veya gland formasyonu hiç bir şekilde bulunmuyorsa ve squamöz veya nöroendokrin farklılaşma da bulunmuyorsa bu durumda tümör undiferansiye olarak isimlendirilir [103].

2.4.8. Prognostik Faktörler ve Sağkalım

KRK'de prognozu belirleyen en önemli parametre hastalığın evresidir [104]. Evrelere göre sağkalım oranları tablo 5'de verilmiştir [12].

Tablo 5. Evrelere Göre 5 Yıllık Sağkalım Oranları [12]

EVRE	5 YILLIK SAĞKALIM
Evre I	%90
Evre II	%75
Evre III	%50
Evre IV	%5

Hastalık evresinden sonra gelen önemli prognostik faktörler; preoperatif CEA düzeyi, uzak metastaz olması, MSI olması, cerrahi sınır pozitifliği, R0 rezeksiyon yapılamayıp R1 veya R2 rezeksiyon yapılması, RAS ve BRAF mutasyonlarının varlığı, lokal tümör yayılımının olması, ektramural tümör depozitleri, tümörün histolojik evresi, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyondur [4, 12, 13, 105].

Bölgesel lenf nodlarına metastaz uzak organ metastazından sonra sağkalımı etkileyen en önemli faktördür. Metastatik bölgesel lenf nodu sayısı prognozu etkiler. Cerrahi sonrası yeterli ve uygun evreleme yapabilmek için minimum 12 adet lenf nodunun çıkarılması gerekmektedir [4, 106].

Tümörün diferansiyon oranı ile sağkalım arasında ilişki mevcuttur. Kötü diferansiyasyon gösteren müsinöz ve taşlı yüzük hücreli tipler kötü prognoza sahiptir [107, 108].

Lenfovasküler invazyonun özellikle erken evre tümörlerde önemi daha da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada evre I ve II hastalarda lenfovasküler invazyon varlığı hem hastalısız sağkalımda hem de genel sağkalımda kötü prognoza sahip olduğunu göstermiştir [109, 110].

Preoperatif CEA düzeyinin yüksek olması yapılan çalışmalarda kötü prognoz göstergesi olarak gösterilmiştir [13, 111, 112]. Ayrıca bölgesel lenf nodlarının negatif olduğu erken evre hastalarda yüksek CEA düzeyi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Bu sebepten dolayı bu durumda olan erken evre hastalara postoperatif kemoterapi verilmesinde bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiği öne sürülse de rutin pratikte hala kabul görmemiştir [113].

Peritonize olmayan alanlarda perikolik tümör depozitinin varlığı TNM evrelemesine göre N1c olarak tanımlanmıştır. Bu durumun varlığı kötü prognoz göstergesidir [4, 106].

Ayrıca KRK'lerde çalışmaların devam ettiği, henüz rutin kullanıma girmemiş potansiyel prognostik faktörlerde mevcuttur. Örneğin yapılan çalışmalarda mortalite oranı yüksek olan hasta gruplarında IL-17A, IL-22 ve transforming büyüme faktörü- β (TGF- β)'da yüksek seviyede ekspresyon saptanmıştır. Ayrıca CD 66 ve IL 6 KRK hastalarda hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) da son zamanlarda KRK evre II hastalarında incelenmiştir ve kemoterapi yönetimi için yardımcı olabilir [114].

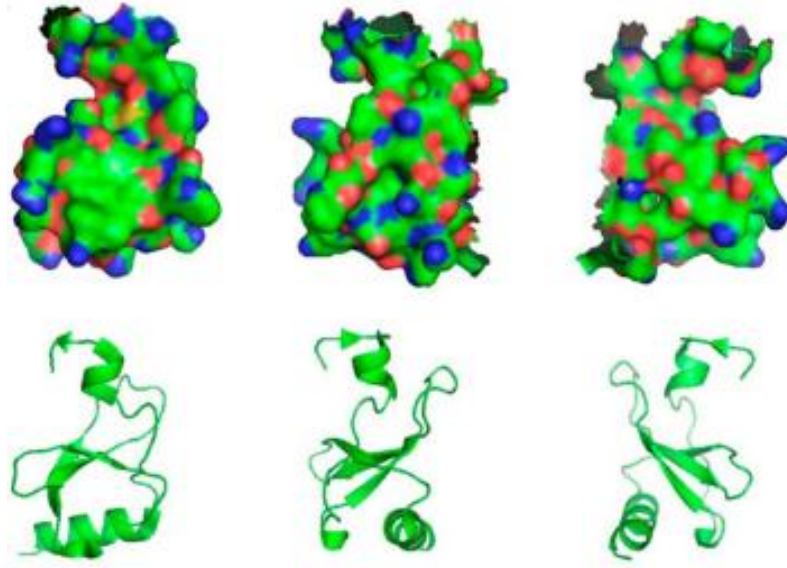
2.5. C-C MOTİFLİ KEMOKİN LİGAND 18 (CCL 18)

Yirmi yıl evvel kanser hücrelerinin sadece neoplastik tümörden ibaret olduğu düşünülüyordu.[115] Bu dönemlerde yapılan araştırmaların büyük çoğunluğu kanser

hücresi içindeki süreçlere odaklandı [116]. Fakat bu zamanla değişti ve tümör hücreleri ile neoplastik olmayan hücreler arasındaki ilişki araştırılmaya başlandı [117-120]. Özellikle çalışmalar hücreler arası iletişim mekanizmalarına yöneldi. Bu iletişimi sağlayan faktörlerden biri de kemokinlerdir [121]. Kemokinler yaklaşık 50 adet olup kemotaktik sitokin grubunun üyesidir. Tümörden farklı hücrelerin tümör ortamına alınması ve kanser hücrelerinin göçüne sebep olan bazı mekanizmalardan sorumludurlar. Bununla beraber sadece birkaç kemokin kanser süreçlerinde aktif rol oynar. Bunlardan biri de CC Motifli Kemokin Ligand 18(CCL18)'dir. Bu kemokin tümör dokusunda Tümörle İlişki Makrofajlar(TAM) tarafından üretilir ve düzeyleri normal dokudan çok daha yüksektir. Mesela, glioblastome multiformede CCL 18 seviyesi normal dokudan 100 kat fazladır [122, 123].

CCL 18, N ucunda -cys-cys motifi bulunduğundan B-kemokin ailesinin bir üyesidir. CCL 18'in geni 17q11.2 kromozomunda bulunur ve üç adet ekzona sahiptir [6, 7]. 750 nükleotid uzunluğunda bir transkript kodlar. mRNA için okunma çerçevesi 267 nükleotiddir.[7, 8] CCL 18 uzunluğu 89 aminoasitten oluşan bir polipeptiddir. Bu polipeptit sonradan kendisinden ayrılan bir sinyal peptidi içerir. Bundan dolayı olgun bir CCL 18, 69 adet aminoasitten oluşur ve 78 kDa ağırlığındadır. Şekil 2'de farklı açılardan CCL 18'in modellenmiş yapısı bulunmaktadır.[8-10] 90'lı yılların sonu 2000'li yılların başlarında CCL 18 organa özgü ekspresyon ve spesifik hücre tipleri için tanımlandı ve isimlendirildi [7, 8, 124]. Bundan dolayı CCL 18'in 4 farklı ismi daha bulunmaktadır. Bunlar;

- Makrofaj İnflamatuar Protein 4 (MIP-4)
- Pulmoner ve Aktivastonla Regüle edilmiş Kemokin (PARC)
- Alternatif Makrofaj Aktivasyonu ile ilişkili C-C Kemokin- 1(AMAC-1)
- Dendritik Hücre Kaynaklı C-C Kemokin-1 (DCCK-1)[11].



Şekil 2. Farklı Açılardan CCL-18'in Modellenmiş Yapısı [11]

Şimdiye kadar CCL 18 için birkaç adet reseptör tanımlanmıştır. Bunlardan malignite hastalarında en önemlisi Fosfotidilinozitol Transfer Protein 3 (PITPNM-3)'dür. Bu reseptör pek çok kanser tipinin migrasyonu ve metastazında pay sahibidir [119, 125-127]. PITPNM dışındaki reseptörler konusunda pek fazla çalışma bulunmamaktadır. Bu konuda ek araştırmalar gerekmektedir [11].

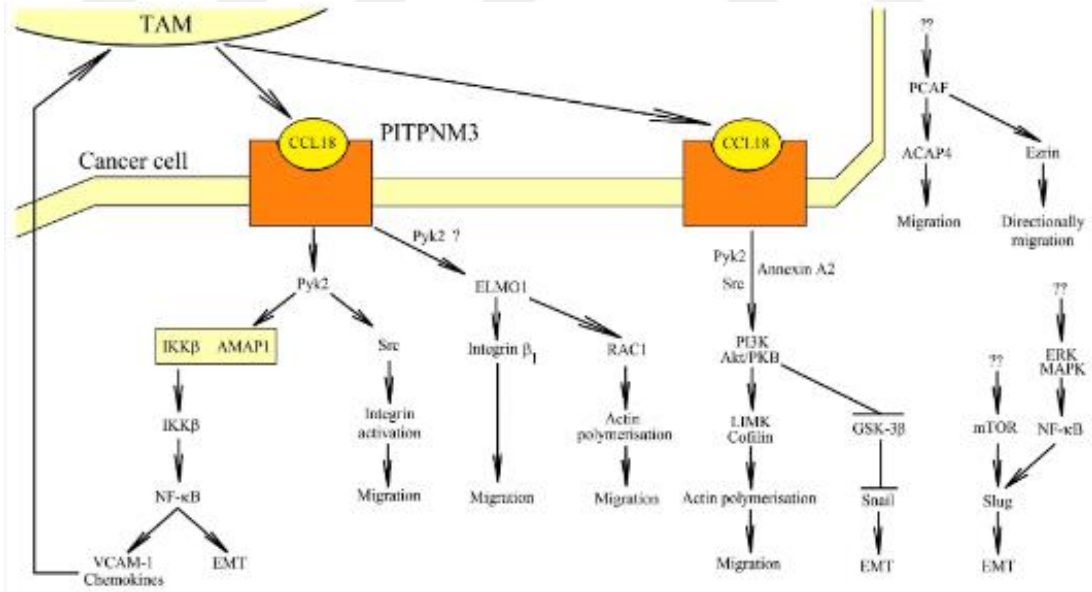
İn vitro ve in vivo çalışmalar, tümör dokusunda CCL 18'in TAM'lar tarafından büyük miktarlarda üretildiğini göstermiştir. Ayrıca Kansere İlişkili Fibroblastlar ve kanser hücrelerinin kendileri tarafından da küçük miktarlarda üretilmektedir. CCL 18'in tümör üzerindeki etkilerinin tümör ortamına TAM alımından sonra başladığı düşünülmektedir.

CCL 18'in pro-tümör aktivitesi 2 farklı şekilde işler. İlk olarak PITPNM 3 reseptörü ile kanser hücresinde direkt etkiye sahiptir. Buda neoplastik hücrede migrasyonu tetikler. İkincisi ise neoplastik hücrelerle işbirliği içindeki hücreler üzerindeki etkidir. CCL 18; CAF ve TAM'ların karşılıklı etkileşimi, bu hücrelerin Regülatör T hücreleri (Treg) ve Tümörle İlişkili Dendritik Hücrele (TADC) üzerindeki etkisinde rol oynar.

CCL 18 kanser hücrelerinin proliferasyonu üzerine pozitif veya negatif etkiye sahip olabilir. Yapılan çalışmalarda CCL 18'in küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve pre-B akut lenfositik lösemide proliferasyonu azalttığı; meme kanseri,

diffüz büyük B hücreli lenfoma, over kanseri, osteosarkom ve ürotelyal karsinomda proliferasyonu arttırdığı; mide kanseri, pankreas duktal adenokarsinomlarında ise proliferasyonu etkilemediği gösterilmiştir. Proliferasyonun azalması, artması veya etkilenmemesi için ayrı ayrı mekanizmalar literatürde tarif edilmiştir.

CCL 18'in en önemli reseptörü P1TPNM3'dür. Bu reseptör en iyi CCL 18'e bağlı migrasyon indüksiyonu, invazyon ve epitelyal-mezenkimal geçiş (EMT) tümör hücreleri üzerinde çalışılmıştır. P1TPNM 3 ve dolayısıyla CCL 18 hepatoselüler karsinom, meme kanseri oral skuamöz hücreli karsinom gibi tümör hücrelerinde hücre göçü ve metastazında etkilidir. Bu duruma örnek vermek gerekirse; oral skuamöz hücreli karsinomda P1TPNM 3'ün CCL 18 ile aktivasyonu sonucu çeşitli yollardan sinyal iletimine sebep olur (Şekil 3). Fosfolipaz C γ 1(PLC γ 1) ve protein kinaz C- ζ (PKC ζ) fosforilasyonu ve ayrıca inozitol 1,4,5-trifosfat 3 kinaz izoform B'nin (IP3KB) ekspresyonunda artış gerçekleşir. Bu şekilde hücre içi kalsiyum sinyalini aktive eden P1TPNM 3, JAK2-STAT3 yoluyla sinyal transdüksiyonuna ve dolayısıyla oral skuamöz hücreli karsinomların çoğalmasına, göçüne ve epitelyal-mezenkimal geçişine yol açar [11].



Şekil 3. P1TPNM 3'ün Kanser Hücresinin Göçündeki Rolü [11]

CCL 18'in neoplastik hastalıklarda bir tümör belirteci olarak kullanabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Hasta materyalleri üzerinde yapılan çalışmalarda deri bazal hücreli karsinom, glioma ve meme kanseri gibi tümörlerde CCL 18 ekspresyonu normal dokulardan çok daha fazla olarak bulunmuştur. T-hücreli akut lenfoblastik lösemi, meme kanseri, kutanöz T hücreli lenfoma hastalarında ise serumda normal bireye göre çok daha fazla bulunmuştur. Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, over kanseri, prostat kanseri, pankreas duktal adenokanserinde idrar konsantrasyonu normal bireylere göre daha yüksektir. Serumda veya tümör dokusunda artmış CCL 18 seviyeleri meme kanseri, kutanöz T hücreli lenfoma, laringeal skuamöz hücreli karsinom, akciğer kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, over kanseri gibi kanserlerde kötü prognozla ilişkilidir. Serumda veya tümörde artan CCL18 seviyeleri ayrıca meme kanseri, kutanöz T hücreli lenfoma, laringeal skuamöz hücreli karsinom, akciğer kanseri, oral skuamöz hücreli karsinom, yumurtalık kanseri, osteosarkoma gibi kanser hastalarının prognozunun daha kötü olmasıyla ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda kolorektal kanser ve mide kanserinde artmış CCL 18 seviyesi iyi prognozla ilişkilidir. KRK'lerde yapılan çalışma literatürdeki tek çalışmadır. Yapılan çalışmalarda küçük hücreli dışı akciğer kanseri dokularında artmış CCL 18 üreten hücre infiltrasyonu iyi prognoz ile ilişkilidir fakat plazmada artmış CCL 18 seviyesi ise kötü prognoz ile ilişkilidir [11].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

"Evre 2 ve Evre 3 Kolon Kanseri Nedeniyle Küratif Cerrahi Uygulanmış Hastalarda Histopatolojik Olarak CCL 18 Düzeylerinin Hasta Sağkalımında Prognostik Belirteç Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması" isimli tezimiz Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik kurulu Başkanlığı'ndan 20.04.2022 tarihinde E1/2149/2021 sayılı karar no ile üyelerin salt çoğunluğu ile alındı.

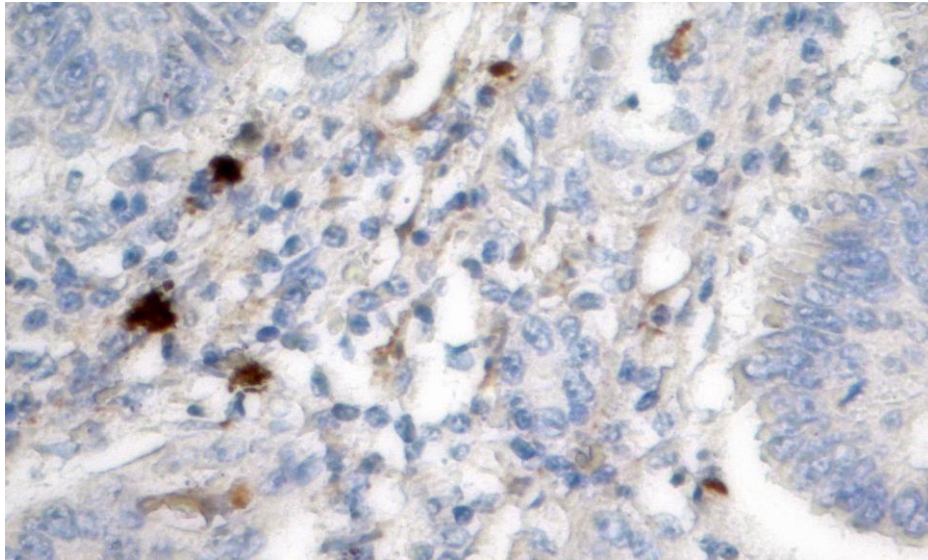
Çalışma için 2010-2016 yılları arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesinde kolon kanseri nedeniyle opere edilen, AJCC TNM evrelemesine göre evre 2 ve 3, küratif cerrahi uygulanmış, 18 yaşından büyük, 5 yıllık ve tüm sağkalımı değerlendirilen hastalar incelenmiştir. Olgulara ait demografik, klinik, histopatolojik ve biyokimyasal verilere ise Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Ankara Şehir Hastanesi veri tabanlarından ulaşılmıştır.

Olgulara ait %10 nötral tamponlu formalin solüsyonu ile tespit edilmiş materyallerden örneklenen parafin bloklara gömülü dokulardan 4 µ kalınlıkta hazırlanmış hematoksilin ve eosin (H&E) boyalı tüm preparatlar, lam arşivinden çıkartılarak mikroskopta bir gözlemci tarafından değerlendirilmiş; tümör ve normal kolon mukozasını temsil eden alanlar içeren lamalar belirlenerek bu lamlara ait parafin bloklar çalışmaya alınmıştır.

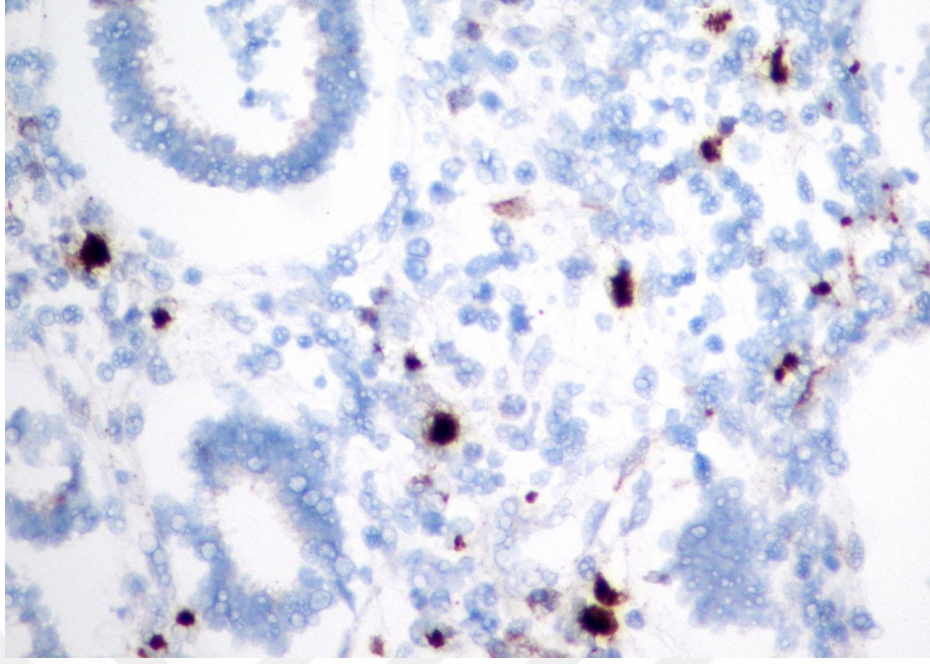
İmmünohistokimyasal çalışmada MIP4 antikoru (GeneTex, cat no. GTX31211, North America) kullanılmıştır. Formalin fikse parafin bloklardan poly-L-lizin kaplı lamlara 3-4 µ kalınlığında kesitler hazırlanmıştır. Kesitler, deparafinizasyon için 72 derecelik etüvde (DAIHAN Scientific) 1 saat bekletildikten sonra deparafinizasyon ve boyama işlemi gerçekleştirilmiştir. Boyama işlemi Roche Ventana Ultra cihazında EZ Prep (10x konsantrasyonunda sulandırılmış) ile gerçekleştirilmiştir. Preparatlar reaksiyon buffer (10x konsantrasyonunda sulandırılmış pH: 7,4-7,8) ile yıkanmıştır. Antikor için hazırlanan kesitlere CC2(Citrate) tampon (pH:8) kullanılmıştır. 91°C sıcaklıkta 24 dakika antijen retrieval işlemi uygulanıp reaksiyon buffer ile yıkanmıştır. Antikor için 36°C de 24 dakika olacak şekilde 1/300 konsantrasyonda inkübasyon sağlanmıştır. Kesitler reaksiyon buffer (10x konsantrasyonunda sulandırılmış Ph: 7,4- 7,8) ile yıkanmıştır. Zemin boyanmasında 8 dakika

hematoksilen ve 4 dakika bluing reagent kullanılmıştır. Tüm boyama işlemleri otomatik olarak Roche Ventana Ultra cihazda gerçekleştirilmiştir. Antikor için boyama işlemleri gerçekleştirildikten sonra kesitler distile sudan geçirilmiş, ardından %96'lık alkolden 2 kere, %99'luk alkolden bir kere geçirilmiştir. Lamlar kurutulduktan sonra ksilenden geçirilmiş ve film lam kapatıcı (Tissue-Tek Film Sakura) ile kapatılarak boyanmış preparatlar değerlendirmeye hazır hale getirilmiştir.

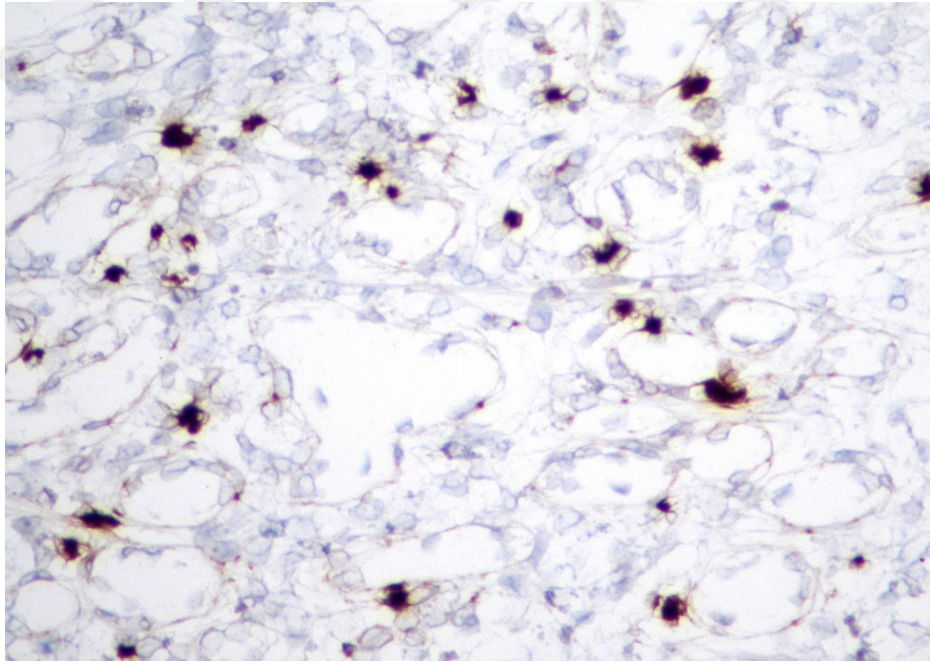
İmmünohistokimyasal değerlendirme ve skorlama, iki gözlemci tarafından klinik ve patolojik veriler açısından kör olarak yapılmıştır. İmmünohistokimyasal antikorla boyalı kesitlerin mikroskopik değerlendirmesinde, x4, x10, x20 ve x40 objektifler içeren ışık mikroskobu (Nikon Eclipse Ni-U, Nikon Corporation, Japan) kullanılmıştır. Tümör stromasında anti-CCL 18 ekspresyonu değerlendirilirken lenfoid hücreler ve makrofajlara ait pozitif boyanmalar değerlendirilmiş olup maksimum pozitif hücre yoğunluğuna sahip temsili alanlar derecelendirilmiştir. Eritrositler ve mezenkimal hücrelerdeki boyanmalar göz ardı edilmiştir. Derecelendirme x40 objektifte 1 büyük büyütme alanında (0.196 mm²lik alana karşılık gelen) yapılmıştır. Mikroskopik alan başına 5'ten az sayıda pozitif hücre derece 1, 5 ile 20 hücre arası pozitif hücre derece 2, 20'den fazla sayıda pozitif hücre derece 3 olarak gruplandırılmıştır. Derece 1 ve 2, düşük dereceli boyanma; Derece 3 ise yüksek dereceli boyanma olarak kabul edilmiştir.



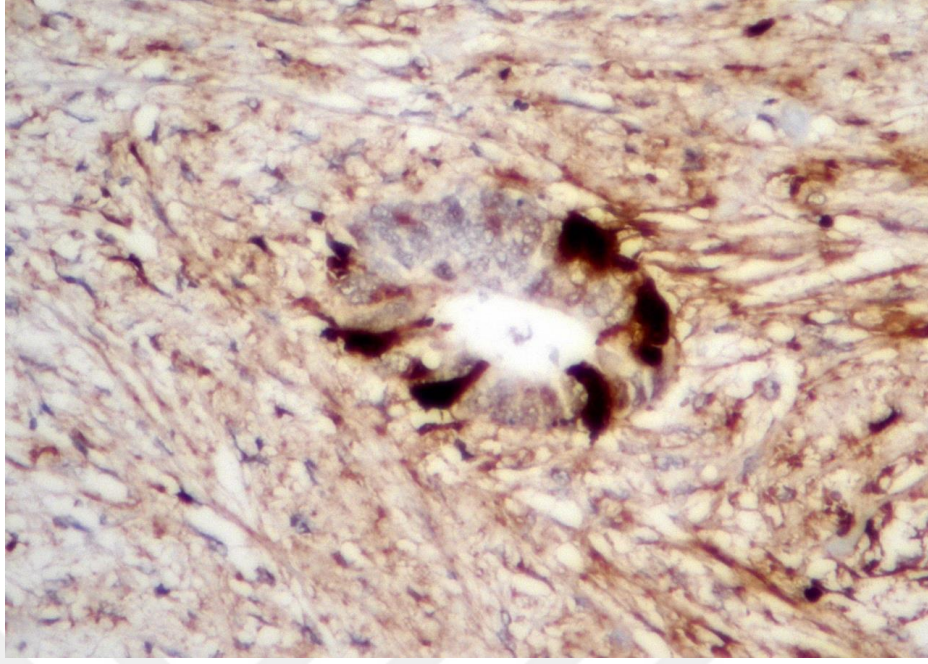
Şekil 4. Tümör stromasında CCL 18 ekspresyonu gösteren lenfositler, Derece 1 (x400)



Şekil 5. Tümör stromasında CCL 18 ekspresyonu gösteren lenfositler, Derece 2 (x400)



Şekil 6. Tümör stromasında CCL 18 ekspresyonu gösteren lenfositler, Derece 3 (x400)



Şekil 7. Tümör hücrelerini infiltre eden lenfositlerde CCL 18 ekspresyonu (x400)

İstatistiksel analizde SPSS v. 25.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin dağılımları görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler kategorik verilerde hasta sayısı ve yüzde ile belirtilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenler ortalama±standart sapma(SS), normal dağılmayan sürekli değişkenler median, minimum-maksimum(min-maks) değerler şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılan sürekli değişkenlerde student t testi gibi parametrik yöntemler, normal dağılmayan sürekli değişkenlerde Mann Whitney U testi ve kategorik verilerde ise ki-kare testi gibi non-parametrik yöntemler kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. Tüm sağkalım Kaplan Meier yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Sağkalım eğrilerinin analizinde log-rang testinden faydalanılmıştır. Tüm sağkalımın risk faktörlerinin değerlendirilmesinde univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizi kullanılmıştır. Univaryant analizde p değerinin yaklaşık $\leq 0,1$ olduğu değişkenler multivaryant analize alınmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 6. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

Özellik	Dağılım
Cinsiyet	
Kadın	64(%53,3)
Erkek	56(%46,7)
Operasyon	
Sağ Hemikolektomi	48(%40)
Sol Hemikolektomi	14(%11,7)
Anterior Rezeksiyon	46(%38,3)
Subtotal Kolektomi	12(%10)
Ameliyat Aciliyeti	
Elektif	88(%73,3)
Acil	32(%26,7)
Yaş(Median/ min-maks)	64,00(32,00-85,00)
Operasyon Türü	
Açık	90(%75)
Laparoskopik	30(%25)
ASA Skoru	
ASA 1-2	65(%54,1)
ASA 3-4	55(45,9)
Komorbidite	
Yok	39(%32,5)
Var	81(67,5)

Kolon kanserli hastalarda tümör stromasında CCL 18 boyanma özellikleri ile klinikopatolojik özellikler karşılaştırıldı. Evre 2(18(%29,0)) ve 3(16(%27,6)) arasında yapılan karşılaştırmada benzer derecede yüksek dereceli CCL 18 boyanma özelliği görüldü (p:0,861). Tümör lokalizasyonu ile yapılan karşılaştırmada benzer derecede CCL 18 boyanma özelliği görüldü (p:0,465). Kolon adenokanserlerinde patolojik diferansiyasyona göre karşılaştırıldığında yüzdesel olarak iyi diferansiye tümörlerde (8(%32,0)) daha fazla CCL 18 ile yüksek dereceli boyanma tespit edilmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p:0,183). Lenfovasküler invazyonu olmayan hastalarda (18(%26,5)) daha fazla CCL 18 ile yüksek dereceli boyanma görüldü fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,645). Perinöral

invazyon durumunda boyanma oranı benzerdir. (p: 1,00). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların preoperatif albumin ortalaması (3,30±0,64), düşük dereceli boyanan hastaların preoperatif albumin ortalamasına (3,52±0,70) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,183(-010-0,53)). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların WBC ortancası (7,50(3,88-18,30)), düşük boyananlara (8,10(3,45-19,40)) göre daha düşük olarak saptandı ve bu veri istatistiksel olarak anlamlıdır (**p: 0,041**). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların preoperatif monosit ortalaması (0,61±0,22), düşük dereceli boyanan hastaların preoperatif monosit ortalamasına (0,63±0,26) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,910 (-0,11-0,10)). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların nötrofil ortancası (4,80(2,38-6,30)), düşük boyananlara (5,15(2,50-17,80)) göre daha düşük olarak saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,105). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların trombosit ortancası (294.10³,0 (80.10³,0-506.10³,0)), düşük boyananlara (277000,00 (134000,0-678000,0)) göre daha yüksek olarak saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,660). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların lenfosit ortancası (1,59(0,40-3,01)), düşük boyananlara (1,70(0,35-6,10)) göre daha düşük olarak saptandı fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir (0,325). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların preoperatif hemoglobün ortalaması (11,57±2,92), düşük dereceli boyanan hastaların preoperatif hemoglobün ortalamasına (12,07±2,07) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,292(-0,43-1,44)). CCL 18 ile yüksek dereceli boyanan hastaların preoperatif hematokrit ortalaması (36,92±6,38), düşük dereceli boyanan hastaların preoperatif hematokrit ortalamasına(37,23±5,50) göre daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir (p: 0,795(-2,00,1e 2,60)) (Tablo 7).

Tablo 7. Kolon Kanserli Hastalarda Tümör Stromasında CCL 18'in Boyanma Özellikleri Açısından Klinikopatolojik Özellikler

	CCL 18 ile Düşük Dereceli Boyanma n: 86(%71,7)	CCL 18 ile Yüksek dereceli boyanma n: 34(%28,3)	p değeri
TNM Evresi			0,861
Evre 2	44(%71,0)	18(%29,0)	
Evre 3	42(%72,4)	16(%27,6)	
Tümör Lokalizasyonu			0,465
Sağ Kolon	36(%73,5)	13(%26,5)	
Transvers Kolon	5(%100,0)	0(%0,0)	
İnen Kolon	11(%68,8)	5(%31,3)	
Sigmoid Kolon	33(%67,3)	16(%31,3)	
Diferansiyasyon tipi			0,183
İyi	17(%68,0)	8(%32,0)	
Orta	60(%70,6)	25(%29,4)	
Kötü	8(%100,0)	0(%0,0)	
Lenfovasküler invazyon			0,645
Yok	50(%73,5)	18(%26,5)	
Var	31(%77,5)	9(%22,5)	
Perinöral invazyon			1,00
Yok	57(%75,0)	19(%25,0)	
Var	24(%75,0)	8(%25,0)	
Preop Albumin (Ortalama±standart sapma)	3,52±0,70	3,30±0,64	0,183 (-010-0,53)*
WBC(Median/ min-maks)	8,10(3,45-19,40)	7,50(3,88-18,30)	0,041
Monosit(Ortalama±standart sapma)	0,63±0,26	0,61±0,22	0,910 (-0,11-0,10)*
Nötrofil(Median/ min-maks)	5,15(2,50-17,80)	4,80(2,38-6,30)	0,105
Trombosit(Median/ min-maks)	277.10 ³ ,00(134.10 ³ ,0-678. 10 ³ ,0)	294.10 ³ ,0(80.10 ³ ,0-506. 10 ³ ,0)	0,660
Lenfosit(Median/ min-maks)	1,70(0,35-6,10)	1,59(0,40-3,01)	0,325
Hemoglobin(Ortalama±standart sapma)	12,07±2,07	11,57±2,92	0,292 (-0,43-1,44)*
Hematokrit(Ortalama±standart sapma)	37,23±5,50	36,92±6,38	0,795 (-2,00-2,60)*

*Farkların yüzde 95 güven aralığı

Kolon kanserli hastaların CCL 18 ile boyanma özellikleri normal stroma ile tümör stromasında karşılaştırıldı. Tümör stromasında yüksek dereceli boyanma, normal hücre stromasında yüksek dereceli boyanmaya göre daha fazlaydı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi .(p=0,083) (Tablo 8).

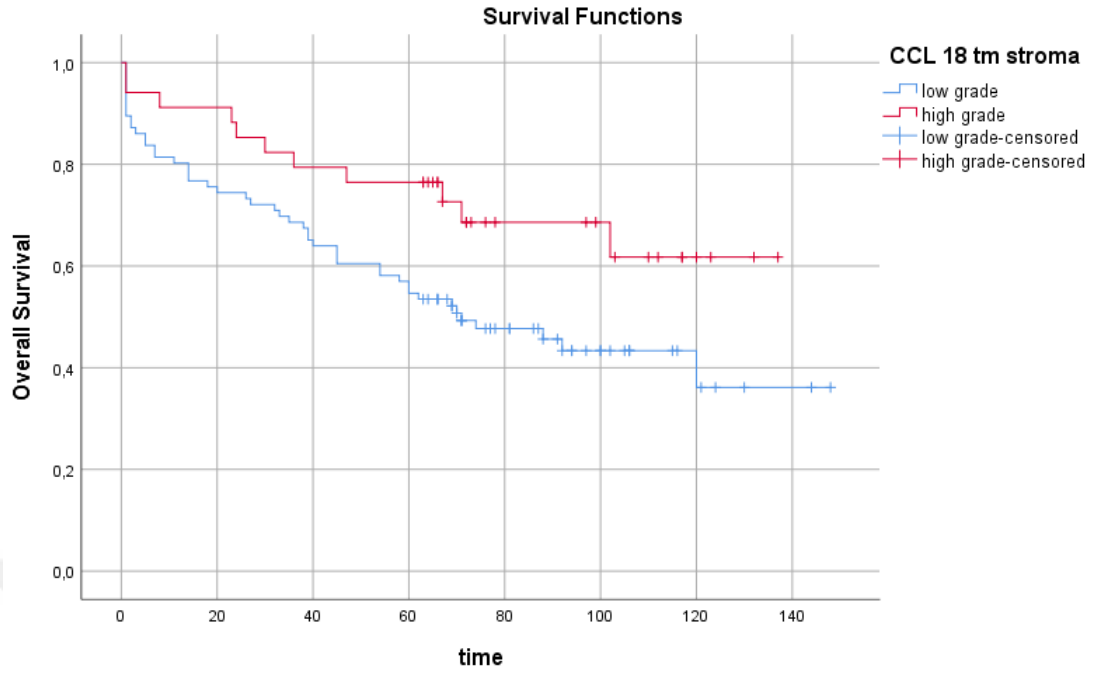
Tablo 8. Kolon kanserli hastalarda CCL 18 Boyanma Özelliklerine Göre Normal Stroma ile Tümör Stromasının Karşılaştırılması

	Tümör Stromasında Düşük Dereceli Boyanma	Tümör Stromasında Yüksek Dereceli Boyanma	
Normal Stromada Düşük Dereceli Boyanma	77(%74,8)	26(%25,2)	
Normal Stromada Yüksek Dereceli Boyanma	99(%52,9)	8(47,1)	P=0,083

Kolon kanserli hastaların tüm sağkalımı, tümör stromasında CCL 18 boyanma özelliklerine göre karşılaştırıldı. Düşük dereceli boyanma özelliği gösteren hastalarda ortalama tüm sağ kalım 80.9 ay, 5 yıllık sağkalım ise % 54,7 olarak tespit edildi. Yüksek dereceli boyanma gösteren hastalarda ortalama tüm sağkalım 102 ay, 5 yıllık sağkalım ise % 76,5 olduğu görüldü. Bu sonuçlar ışığında yüksek dereceli boyanma gösteren kolon kanserli hastaların tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalımı düşük dereceli boyanan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edildi. Bu tespitimiz istatistiksel olarak da anlamlıydı.(p=0,034)(Tablo 9)(Şekil 10)

Tablo 9. Tümör Stromasında CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Sonuçları

	Ortalama Tüm Sağkalım	5 Yıllık Tüm Sağkalım	
Düşük Dereceli Boyanma	80,90(67,69-94,1) ay	%54,7	
Yüksek Dereceli Boyanma	102,023(84,77-119,273) ay	%76,5	P=0,034

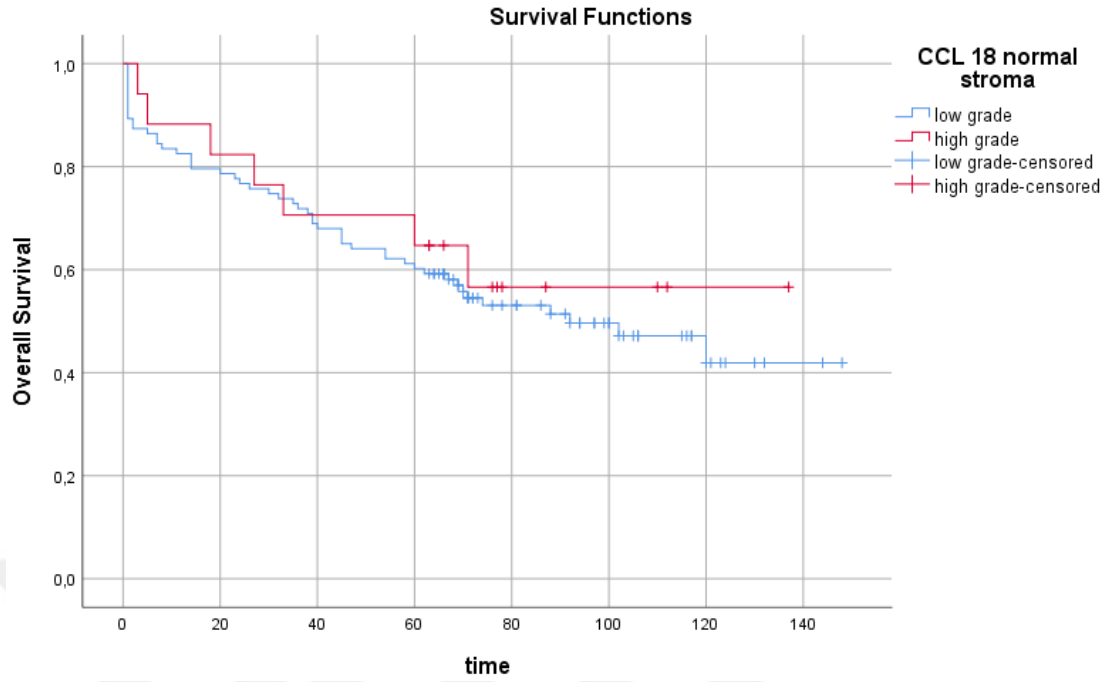


Şekil 8. Kolon Kanserli Hastalarda Tümör Stromasında CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Grafiği

Kolon kanserli hastaların tüm sağkalımı, normal hücrelerin stromasında CCL 18 boyanma özelliklerine göre karşılaştırıldı. Düşük dereceli boyanma özelliği gösteren hastalarda ortalama tüm sağ kalım 87,46 ay, 5 yıllık sağkalım ise % 60,2 olarak tespit edildi. Yüksek dereceli boyanma gösteren hastalarda ortalama tüm sağkalım 91,9 ay, 5 yıllık sağkalım ise % 64,7 olduğu görüldü. Bu sonuçlar ışığında kolon kanserli hastaların normal hücre hücre stromasında yüksek dereceli boyanma gösterenlerin tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalımı düşük dereceli boyanan hastalara göre hafif yüksek olduğu tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,610$) (Tablo 10) (Şekil 11).

Tablo 10. Kolon Kanserli Hastaların Normal Stromasında CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Sonuçları

	Ortalama Tüm Sağkalım	5 Yıllık Tüm Sağkalım	
Düşük Dereceli Boyanma	87,46(75,45-99,48) ay	%60,2	
Yüksek Dereceli Boyanma	91,89(65,66-118,12) ay	%64,7	P=0,610



Şekil 9. Kolon kanserli Hastalarda Normal stromada CCL 18 Boyanma Özellikleri Açısından Kaplan Meier Sağkalım Analizi Grafiği

Kolon kanserli hastaların sağkalımına CCL 18 boyanma özelliklerinin etkisini araştırmak için Kaplan-Meier sağkalım analizinden sonra univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizi yapıldı. Univaryant Cox regresyon analizinde yaş (>60) (p:0,009), ASA skoru (3-4) (p:0,001), perinöral invazyon (p:0,001), WBC (>8) (p:0,039) ve tümör stromasında CCL 18 boyanma durumu (p:0,039) anlamlı prognostik faktörler olarak bulundu. Univaryant analizde $p < 0,100$ değerine sahip değişkenler multivaryant Cox regresyon analizine alındı. Multivaryant analizde evre (0,038; 2,025; 1,039-3,946), yaş (0,037; 1,962; 1,041-3,697), ASA skoru (0,001; 2,670; 1,472-4,842), perinöral invazyon (0,047; 1,868; 1,008-3,462) ve tümör stromasında CCL 18 boyanma seviyesi (0,021; 0,394; 0,178-0,871) anlamlı olarak görüldü. WBC (0,548; 1,200; 0,662-2,178) ve lenfovasküler invazyon (0,668; 1,157; 0,594-2,254) istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç vermedi. Bundan dolayı WBC ve lenfovasküler invazyon bağımsız bir prognostik faktör değildir. Kolon kanserli hastalarda evre 3, >60 yaş, yüksek ASA skoru, perinöral invazyon prognozu kötü yönde etkileyen bağımsız prognostik faktörlerdir. Tümör stromasında CCL 18'in yüksek dereceli boyanması prognozu olumlu yönde etkileyen bağımsız prognostik bir faktördür (tablo 11).

Tablo 11. Tüm Sağkalım için Univaryant ve Multivaryant Cox Regresyon Analizi

	Tüm Sağkalım Açısından Univaryant Analiz			Tüm Sağkalım Açısından Multivaryant Analiz		
	p	HR	%95 G.A. HR için	p	HR	%95 G.A. HR için
Cinsiyet	0,772	1,077	0,650-1,784			
Evre (3)	0,129	1,478	0,892-2,447	0,038	2,025	1,039-3,946
Yaş (>60)	0,009	2,068	1,199-3,568	0,037	1,962	1,041-3,697
Komorbidite (var)	0,159	1,513	0,851-2,690			
ASA (3-4)	0,001	2,345	1,395-3,948	0,001	2,670	1,472-4,842
Diferansiasyon						
Orta/iyi	0,881	1,050	0,555-1,986			
Kötü/iyi	0,667	0,757	0,213-2,688			
Lenfovasküler invazyon (var)	0,108	1,551	0,908-2,649	0,668	1,157	0,594-2,254
Perinöral invazyon (var)	0,001	2,424	1,415-4,153	0,047	1,868	1,008-3,462
CCL 18 tm stromasında (Yüksek Dereceli Boyanma)	0,039	0,501	0,260-0,967	0,021	0,394	0,178-0,871
CCL 18 normal stromada (Yüksek Dereceli Boyanma)	0,614	0,816	0,370-1,795			
Wbc > 8000	0,039	1,707	1,027-2,838	0,548	1,200	0,662-2,178

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler (KRK) bütün dünyada erkeklerde en sık tespit edilen üçüncü kadınlarda ise ikinci kanserdir [1, 2] 2017 verilerine göre ülkemizde en sık görülen üçüncü kanser tipi olup yıllık ortalama 15.000 yeni vaka tespit edilmektedir [3].

Kolon kanserinde prognozu belirleyen en önemli faktör hastalığın evresidir [12]. Kolon kanserli hastaların tedavi algoritmasında evre 1 ve evre 4 hastalarda tartışma bulunmamasıyla beraber evre 2 ve evre 3 hastalarda kemoterapi uygulama endikasyonları halen tartışma konusudur. Tam örneklenememiş lenf nodları, az diferansiye tümör, perforasyon, obstrüksiyon, lenfovasküler invazyon, pozitif cerrahi sınır saptanması ya da yüksek preoperatif CEA düzeyi gibi yüksek riskli evre 2 hastalar için kemoterapi uygulanması konusunda araştırmalar devam etmektedir. Halen küratif cerrahi uygulanmış hastalarda hastalıksız sağkalım ve 5 yıllık sağ kalım konusunda etki eden prognostik faktörler konusunda araştırmalar devam etmektedir [12, 13].

Solid tümörler, tümör mikroçevresi olarak anılan farklı hücre tipleri ve moleküller üzerindeki çalışmalar giderek artmaktadır. Tümör büyümesini ve ilerlemesini etkileyen tümör infiltrate edici lenfositler bunlardan biridir. Bu lenfositlerin organizasyonları kemokinler tarafından sağlanmaktadır. T hücreleri, makrofajlar, B hücreleri, dendritik hücreler arasında iletişimi sağlayabilen bir kemokin olan CCL 18'inde tümör ilerleyişinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak CCL 18'in tümörler üzerindeki prognostik etkisi tartışmalıdır [5].

Hasta materyalleri üzerinde yapılan çalışmalarda deri bazal hücreli karsinom, glioblastome multiforme ve meme kanserinde CCL 18 ekspresyonu normal dokulardan daha yüksek oranda bulunmuştur. T-hücreli akut lenfoblastik lösemi, meme kanseri, kutanöz T hücreli lenfoma, laringeal squamöz hücreli karsinomlarda serum seviyesi normal bireylere göre artmıştır. Benzer şekilde Küçük hücreli dışı akciğer kanseri, over kanseri, pankreas duktal adenokarsiomu ve prostat kanserinde idrar konsantrasyonları normal bireylere göre fazla bulunmuştur [11]. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatüre benzer şekilde tümör

stromasında yüksek dereceli boyanma, normal hücre stromasında yüksek dereceli boyanmaya göre daha fazlaydı (p:0,083).

Chen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada meme kanserli dokularda CCL 18 ekspresyon oranının arttığı meme kanseri hastalarında daha kötü sağkalım sonuçları olduğu saptanmıştır. Ayrıca CCL 18 ekspresyonu ile meme kanseri metastazı arasında da ilişki bulmuşlardır [128].

Miyagaki ve arkadaşlarının kutanöz T hücreli lenfoma üzerine yapmış oldukları çalışmada, CCL 18'in kutanöz T hücreli lenfomanın ciddiyeti ile korele olduğu ve CCL 18'in yüksek serum seviyelerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [129].

Wang ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serumda artmış CCL 18 seviyelerinin laringel squamöz hücreli hastalarda ortalama tüm sağkalımı ile 5 yıllık sağkalımı azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmaya göre CCL 18 laringeal squamöz hücreli kanserlerde progresyon ve prognoz için potansiyel değerli bir serum biyobelirteçidir [130].

Huang ve arkadaşlarının küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde yapmış olduğu çalışmada artan serum CCL 18 seviyesinin hayatta kalma süresini azalttığı bulunmuştur. Ayrıca CCL 18'in potansiyel bir biyobelirteç olabileceği bu çalışmada vurgulanmıştır [131].

Meng ve arkadaşlarının pankreas duktal adenokanserlerinde epitel hücrelerinin ve makrofajların CCL 18'i pozitif ekspresse ettiğini bulmuşlardır. CCL 18'in ekspresyon seviyesinin tüm sağkalım ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Ayrıca aynı çalışmada serum düzeyleri de incelenmiş bununda kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [132].

Leung ve arkadaşları, mide kanserli hastalarda yapmış oldukları çalışmada, CCL 18 ekspresyon seviyeleri iyi ve orta derece diferansiye kanserlerde kötü diferansiye kanserlere göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada mide kanserli hücrelerde yüksek CCL 18 seviyesinin uzamış hastaliksız sağkalım ve tüm sağkalımla ilişkili olduğunu belirlemişlerdir. Yüksek CCL 18 seviyesi iyi prognoz göstergesi olarak bulunmuştur. Ayrıca, mikroarray analizde CCL 18 ile CD 4, CD 8 gibi T hücre reseptörleri ile ilişki saptanmıştır [133].

Bizim çalışmamızda da Leung ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde kötü diferansiye tümörlerde düşük dereceli boyanma gözlemlendi fakat bu istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bunun sebebinin hasta örneklem sayısının küçük olmasından dolayı olduğu düşünülmektedir.

Yuan ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada KRK hastalarda artmış CCL 18 seviyesinin daha iyi bir tüm sağkalım sağladığını ortaya koydu. Gerçekten de bu çalışmada CCL 18 ekspresyonunun hem tüm sağkalımda hemde hastalısız sağkalımda iyi bilinen bazı klinikopatolojik parametrelerden bağımsız olarak prognostik faktör olduğu çok değişkenli analizlerle saptandı. Bu bilgiler ışığında CCL 18'in bu çalışmada bağımsız prognostik olabileceği saptandı [5].

Yapılan çalışmaların büyük çoğunluğunda CCL 18 kötü prognostik faktör olarak görülmektedir. Sadece mide kanseri ve KRK üzerinde yapılan 2 çalışmada CCL 18 ekspresyonunun iyi prognostik faktör olabileceği saptanmıştır [5, 133]. Bizim çalışmamızda bu iki çalışmaya benzer şekilde yüksek dereceli boyanma gösteren evre 2-3 kolon kanserli hastaların tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalımı düşük dereceli boyanan hastalara göre daha fazla olduğu tespit edildi (p:0,034). Ayrıca bu sonucun bağımsız bir prognostik faktör olduğu univaryant ve multivaryant Cox regresyon analizinde gösterildi (p:0,021).

Çalışmamızda kolon kanserli hastaların CCL 18'in prognostik değeri altında yatan mekanizmaları araştırmamış olmamıza rağmen, literatür ışığında birkaç kanıt dizisi bulunmaktadır. CCL 18 başlangıçta T lenfositleri, CD8+ sitotoksik lenfositleri ve olgunlaşmamış dendritik hücreleri tümör ortamına doğru çeker. Bu hücreler üzerine yapılan çalışmalarda KRK hastalarında yüksek sağkalım sonuçlarıyla bağlantılı oldukları bildirilmiştir. Bu nedenle CCL 18'in olumlu prognostik etkisi, koruyucu lenfositlerin kolon kanseri mikroortamına sürekli olarak alınmasından kaynaklanabilir [5].

6. SONUÇ

Çalışmamızda Evre 2 ve 3 kolon kanserli dokuda CCL 18 ile yüksek dereceli boyanma saptanan hastalarda ortalama tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalımın daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile CCL 18 boyanma seviyesinin ortalama tüm sağkalım ve 5 yıllık sağkalımda güçlü ve bağımsız bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği yönünde kanıtlar bulunmuştur. Konu ile alakalı daha fazla çalışma yapılması elimizdeki verilerin artmasını sağlayacaktır.



7. KAYNAKÇA

1. Islami, F., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Part 1: National Cancer Statistics*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(12): p. 1648-1669.
2. Siegel, R.L., et al., *Cancer statistics, 2022*. CA Cancer J Clin, 2022. **72**(1): p. 7-33.
3. *Türkiye kanser istatistikleri 2017..*
https://hsgmsaglikgovtr/depo/birimler/kanserdb/istatistik/Turkiye_Kanser_Istatistikleri_2017pdf
., 2019.
4. Weiser, M.R., *AJCC 8th edition: colorectal cancer*. Annals of surgical oncology, 2018. **25**(6): p. 1454-1455.
5. Yuan, R., et al., *CCL18 as an independent favorable prognostic biomarker in patients with colorectal cancer*. Journal of Surgical Research, 2013. **183**(1): p. 163-169.
6. Hieshima, K., et al., *A novel human CC chemokine PARC that is most homologous to macrophage-inflammatory protein-1 alpha/LD78 alpha and chemotactic for T lymphocytes, but not for monocytes*. The Journal of Immunology, 1997. **159**(3): p. 1140-1149.
7. Guan, P., et al., *Genomic organization and biological characterization of the novel human CC chemokine DC-CK-1/PARC/MIP-4/SCYA18*. Genomics, 1999. **56**(3): p. 296-302.
8. Kodelja, V., et al., *Alternative macrophage activation-associated CC-chemokine-1, a novel structural homologue of macrophage inflammatory protein-1 α with a Th2-associated expression pattern*. The Journal of Immunology, 1998. **160**(3): p. 1411-1418.
9. Schutyser, E., et al., *Identification of biologically active chemokine isoforms from ascitic fluid and elevated levels of CCL18/pulmonary and activation-regulated chemokine in ovarian carcinoma*. Journal of Biological Chemistry, 2002. **277**(27): p. 24584-24593.
10. Liang, W.G., et al., *Structures of human CCL18, CCL3, and CCL4 reveal molecular determinants for quaternary structures and sensitivity to insulin-degrading enzyme*. Journal of molecular biology, 2015. **427**(6): p. 1345-1358.
11. Korbecki, J., M. Olbromski, and P. Dziğgiel, *CCL18 in the Progression of Cancer*. International Journal of Molecular Sciences, 2020. **21**(21): p. 7955.
12. *Courtney M. Townsend, Sabiston Cerrahi - Modern Cerrahi Pratiğin Biyolojik Temeli, 20. baskı, Ankara, Güneş Tıp Kitabevi, 2018; ss1376-1377.*
13. *Scott R. Steele. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. 4. bs. Switzerland AG: Springer, Cham; 2022.*

14. Sadler, T., *Langman'S Medikal Embriyoloji (7. Baskı)*. Çev. Ed. Başaklar C. Ankara Palme Yayıncılık, 1996: p. 156-158.
15. Eroschenko, V.P. and M.S. Di Fiore, *DiFiore's atlas of histology with functional correlations*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
16. Standring, S., *section 8, Large intestine, Gray's Anatomy the anatomical basis of clinical practice, 41. Ed, London, Elsevier*. 2016. p. 1136-1160.
17. Moore Keith, L. and M.R. Anne, *Agur, Karın, çeviri editörü Alaattin Elhan, Temel Klinik Anatomi, 2.Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi*. 2006: p. 161-165.
18. Jorge, J.M.N. and A. Habr-Gama, *Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. In: Wolff B.G. et al. (eds) The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. Springer, New York*. 2007: p. 13-22.
19. Anson and McVay, *The abdomen, In: sixth ed. Surgical Anatomy, Igaku – Shoin /Saunders International Edition, Tokyo*. 1985: p. 693-725.
20. Skandalakis, J.E., *Kolon ve Anorektum, Çeviri editörü: Ünal değerli ve ark, Cerrahi Anatomi ve Teknik El kitabı, 2. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri*. p. 457-480.
21. Tillmann, B.N., *Atlas der Anatomie des Menschen, Heidelberg, Springer Medizin Verlag*. 2005: p. 143-150.
22. Schuenke, M. and E. Schulte, *Neck and Internal Organs, Thieme Atlas of Anatomy, Stuttgart - New York*. 2010: p. 192-371.
23. Ertem, M., et al., *[Measurement of the sigmoid colon and its relationship with volvulus]*. Bull Assoc Anat (Nancy), 1995. **79**(246): p. 5-6.
24. Corman, G., et al., *Kolon ve rektal cerrahinin el kitabı. Adana: Nobel tıp Kitabevleri*. 2004:687-90.
25. Ohno, F., et al., *Regional difference in intratumoral lymphangiogenesis of oral squamous cell carcinomas evaluated by immunohistochemistry using D2-40 and podoplanin antibody: an analysis in comparison with angiogenesis*. Journal of oral pathology & medicine, 2007. **36**(5): p. 281-289.
26. Fitzmaurice, C., et al., *Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study*. JAMA Oncol, 2017. **3**(4): p. 524-548.
27. Doubeni, C.A., et al., *Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer: an analysis of more than a half million adults in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study*. Cancer, 2012. **118**(14): p. 3636-44.

28. Doubeni, C.A., et al., *Contribution of behavioral risk factors and obesity to socioeconomic differences in colorectal cancer incidence*. J Natl Cancer Inst, 2012. **104**(18): p. 1353-62.
29. Klabunde, C.N., et al., *Trends in colorectal cancer test use among vulnerable populations in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2011. **20**(8): p. 1611-21.
30. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2010*. CA Cancer J Clin, 2010. **60**(5): p. 277-300.
31. Troisi, R.J., A.N. Freedman, and S.S. Devesa, *Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994*. Cancer, 1999. **85**(8): p. 1670-6.
32. Jessup, J.M., et al., *The National Cancer Data Base. Report on colon cancer*. Cancer, 1996. **78**(4): p. 918-26.
33. Thörn, M., et al., *Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort*. Cancer Causes Control, 1998. **9**(2): p. 145-52.
34. Stewart, R.J., et al., *Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer*. Dis Colon Rectum, 1983. **26**(10): p. 658-60.
35. Schub, R. and F.U. Steinheber, *Rightward shift of colon cancer. A feature of the aging gut*. J Clin Gastroenterol, 1986. **8**(6): p. 630-4.
36. Brenner, D.R., et al., *National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada*. JAMA Netw Open, 2019. **2**(7): p. e198090.
37. Abualkhair, W.H., et al., *Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(1): p. e1920407.
38. Meester, R.G.S., et al., *Trends in Incidence and Stage at Diagnosis of Colorectal Cancer in Adults Aged 40 Through 49 Years, 1975-2015*. Jama, 2019. **321**(19): p. 1933-1934.
39. Ward, E.M., et al., *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, Featuring Cancer in Men and Women Age 20-49 Years*. J Natl Cancer Inst, 2019. **111**(12): p. 1279-1297.
40. Montminy, E.M., et al., *Contributions of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumors to Early-Onset Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States*. Ann Intern Med, 2021. **174**(2): p. 157-166.
41. Howren, A., et al., *Trends in the Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer With a Focus on Years Approaching Screening Age: A Population-Based Longitudinal Study*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(7): p. 863-868.
42. Bailey, C.E., et al., *Increasing disparities in the age-related incidences of colon and rectal cancers in the United States, 1975-2010*. JAMA Surg, 2015. **150**(1): p. 17-22.
43. Ahnen, D.J., et al., *The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: a call to action*. Mayo Clin Proc, 2014. **89**(2): p. 216-24.

44. Cercek, A., et al., *A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(12): p. 1683-1692.
45. Dozois, E.J., et al., *Young-onset colorectal cancer in patients with no known genetic predisposition: can we increase early recognition and improve outcome?* Medicine (Baltimore), 2008. **87**(5): p. 259-263.
46. Willauer, A.N., et al., *Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer*. Cancer, 2019. **125**(12): p. 2002-2010.
47. Murphy, N., P.T. Campbell, and M.J. Gunter, *Unraveling the Etiology of Early-Onset Colorectal Cancer*. J Natl Cancer Inst, 2021. **113**(5): p. 505-506.
48. Lee, B.Y. and A. Sonnenberg, *Time trends of mortality from colorectal cancer in the United States: a birth-cohort analysis*. JAMA Intern Med, 2013. **173**(12): p. 1148-50.
49. https://seer.cancer.gov/explorer/application.html?site=20&data_type=2&graph_type=2&compareBy=race&chk_race_5=5&chk_race_4=4&chk_race_3=3&chk_race_6=6&chk_race_2=2&sex=1&age_range=9&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&advopt_display=2 (Accessed on August 23, 2021).
50. Burt, R.W., J.A. DiSario, and L. Cannon-Albright, *Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk*. Annu Rev Med, 1995. **46**: p. 371-9.
51. Lynch, H.T., et al., *Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review*. Gastroenterology, 1993. **104**(5): p. 1535-49.
52. Ponz de Leon, M., et al., *Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry*. Cancer, 1993. **71**(11): p. 3493-501.
53. Yurgelun, M.B., et al., *Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer*. J Clin Oncol, 2017. **35**(10): p. 1086-1095.
54. Boursi, B., et al., *The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews*. Eur J Cancer, 2013. **49**(17): p. 3680-5.
55. Samadder, N.J., et al., *Comparison of Universal Genetic Testing vs Guideline-Directed Targeted Testing for Patients With Hereditary Cancer Syndrome*. JAMA Oncol, 2021. **7**(2): p. 230-237.
56. Pearlman, R., et al., *Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer*. JAMA Oncol, 2017. **3**(4): p. 464-471.
57. Locker, G.Y. and H.T. Lynch, *Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews*. Fam Cancer, 2004. **3**(3-4): p. 215-21.

58. Sieber, O.M., et al., *Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH*. N Engl J Med, 2003. **348**(9): p. 791-9.
59. Parry, S., et al., *Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery*. Gut, 2011. **60**(7): p. 950-7.
60. Atkin, W.S., B.C. Morson, and J. Cuzick, *Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas*. N Engl J Med, 1992. **326**(10): p. 658-62.
61. Tuohy, T.M., et al., *Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah*. Cancer, 2014. **120**(1): p. 35-42.
62. Ekblom, A., et al., *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. N Engl J Med, 1990. **323**(18): p. 1228-33.
63. Olén, O., et al., *Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study*. Lancet, 2020. **395**(10218): p. 123-131.
64. Henderson, T.O., et al., *Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: a cohort study*. Ann Intern Med, 2012. **156**(11): p. 757-66, w-260.
65. Nottage, K., et al., *Secondary colorectal carcinoma after childhood cancer*. J Clin Oncol, 2012. **30**(20): p. 2552-8.
66. Rombouts, A.J.M., et al., *Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy*. Eur J Cancer, 2020. **124**: p. 142-151.
67. Yamada, A., et al., *Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Oncol, 2018. **19**(6): p. 758-767.
68. NIH, National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results Program, Erişim 18 Mart 2022. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>.
69. Schoenfeld, P., et al., *Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia*. N Engl J Med, 2005. **352**(20): p. 2061-8.
70. Lansdorp-Vogelaar, I., et al., *Individualizing colonoscopy screening by sex and race*. Gastrointest Endosc, 2009. **70**(1): p. 96-108, 108.e1-24.
71. Delhougne, B., et al., *The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(11): p. 3223-6.
72. Fukuda, I., et al., *Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University*. Intern Med, 2001. **40**(10): p. 987-92.
73. Park, J.M., et al., *Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study*. Am J Transplant, 2010. **10**(9): p. 2043-50.

74. Webster, A.C., et al., *Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients*. Am J Transplant, 2007. **7**(9): p. 2140-51.
75. Karahalios, A., D.R. English, and J.A. Simpson, *Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Am J Epidemiol, 2015. **181**(11): p. 832-45.
76. Lauby-Secretan, B., et al., *Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group*. N Engl J Med, 2016. **375**(8): p. 794-8.
77. Yuhara, H., et al., *Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?* Am J Gastroenterol, 2011. **106**(11): p. 1911-21; quiz 1922.
78. Giovannucci, E., *Insulin and colon cancer*. Cancer Causes Control, 1995. **6**(2): p. 164-79.
79. Koenuma, M., T. Yamori, and T. Tsuruo, *Insulin and insulin-like growth factor 1 stimulate proliferation of metastatic variants of colon carcinoma* 26. Jpn J Cancer Res, 1989. **80**(1): p. 51-8.
80. Watkins, L.F., L.R. Lewis, and A.E. Levine, *Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line*. Int J Cancer, 1990. **45**(2): p. 372-5.
81. Dehal, A.N., et al., *Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*. J Clin Oncol, 2012. **30**(1): p. 53-9.
82. Bella, F., et al., *Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients*. J Cancer Res Clin Oncol, 2013. **139**(8): p. 1303-10.
83. Chao, A., et al., *Meat consumption and risk of colorectal cancer*. Jama, 2005. **293**(2): p. 172-82.
84. Botteri, E., et al., *Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis*. Jama, 2008. **300**(23): p. 2765-78.
85. Botteri, E., et al., *Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis*. Gastroenterology, 2008. **134**(2): p. 388-95.
86. Fedirko, V., et al., *Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies*. Ann Oncol, 2011. **22**(9): p. 1958-1972.
87. Lagergren, J., W. Ye, and A. Ekblom, *Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?* Gastroenterology, 2001. **121**(3): p. 542-7.
88. Lopes, G., et al., *Early detection for colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline*. Journal of global oncology, 2019. **5**: p. 1-22.
89. Shaikat, A., et al., *ACG clinical guidelines: colorectal cancer screening 2021*. Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG, 2021. **116**(3): p. 458-479.

90. Provenzale, D., et al., *NCCN Guidelines insights: colorectal cancer screening, version 2.2020: Featured updates to the NCCN guidelines*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2020. **18**(10): p. 1312-1320.
91. Association, C.M., *Colorectal cancer screening: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care*. 2001, Can Med Assoc.
92. Rex, D.K., et al., *Colorectal cancer screening: recommendations for physicians and patients from the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer*. Gastroenterology, 2017. **153**(1): p. 307-323.
93. *US Preventive Services Task Force, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB, vd. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. JAMA. 18 Mayıs 2021;325(19):1965-77.
94. Wolf, A.M., et al., *Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(4): p. 250-281.
95. *T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kanser Kontrol Programı. 1. bs. ANKARA; 2016.*
96. Knudsen, A.B., et al., *Estimation of Benefits, Burden, and Harms of Colorectal Cancer Screening Strategies: Modeling Study for the US Preventive Services Task Force*. JAMA, 2016. **315**(23): p. 2595-2609.
97. Issa, I.A. and M. Noureddine, *Colorectal cancer screening: An updated review of the available options*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(28): p. 5086-5096.
98. Imperiale, T.F., et al., *Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening*. New England Journal of Medicine, 2014. **370**(14): p. 1287-1297.
99. Johnson, D.A., et al., *Plasma Septin9 versus fecal immunochemical testing for colorectal cancer screening: a prospective multicenter study*. PloS one, 2014. **9**(6): p. e98238.
100. Brenner, H., C. Stock, and M. Hoffmeister, *Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies*. BMJ: British Medical Journal, 2014. **348**: p. g2467.
101. Holme, Ø., et al., *Effectiveness of flexible sigmoidoscopy screening in men and women and different age groups: pooled analysis of randomised trials*. BMJ, 2017. **356**: p. i6673.
102. Adelstein, B.-A., et al., *Most bowel cancer symptoms do not indicate colorectal cancer and polyps: a systematic review*. BMC Gastroenterology, 2011. **11**(1): p. 65.

103. Washington, M.K., et al., *Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum*. Archives of pathology & laboratory medicine, 2009. **133**(10): p. 1539-1551.
104. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th ed*, Edge, SB, Byrd, DR, Compton, CC, et al (Eds), Springer, New York 2010. p.133.
105. T.C. Sağlık Bakanlığı, Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, *Kolorektal Kanser Klinik Protokolü (Versiyon 1.0)* ISBN: 978-975-590-710-9, ANKARA, 2019.
106. Manilich, E.A., et al., *A novel data-driven prognostic model for staging of colorectal cancer*. Journal of the American College of Surgeons, 2011. **213**(5): p. 579-588. e2.
107. Fadel, M.G., et al., *Clinicopathological factors and survival outcomes of signet-ring cell and mucinous carcinoma versus adenocarcinoma of the colon and rectum: a systematic review and meta-analysis*. Discover Oncology, 2021. **12**(1): p. 1-12.
108. Hyngstrom, J.R., et al., *Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base*. Annals of surgical oncology, 2012. **19**(9): p. 2814-2821.
109. Yuan, H., et al., *Lymphovascular invasion is a high risk factor for stage I/II colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis*. Oncotarget, 2017. **8**(28): p. 46565.
110. Locker, G.Y., et al., *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. Journal of clinical oncology, 2006. **24**(33): p. 5313-5327.
111. Konishi, T., et al., *Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome*. JAMA oncology, 2018. **4**(3): p. 309-315.
112. Park, I.J., et al., *Serum carcinoembryonic antigen monitoring after curative resection for colorectal cancer: clinical significance of the preoperative level*. Annals of surgical oncology, 2009. **16**(11): p. 3087-3093.
113. Harrison, L.E., et al., *Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients*. Journal of the American College of Surgeons, 1997. **185**(1): p. 55-59.
114. Wautier, J.-L. and M.-P. Wautier, *Old and New Blood Markers in Human Colorectal Cancer*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(21): p. 12968.
115. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *The hallmarks of cancer*. cell, 2000. **100**(1): p. 57-70.
116. Hanahan, D. and R.A. Weinberg, *Hallmarks of cancer: the next generation*. cell, 2011. **144**(5): p. 646-674.
117. Struyf, S., et al., *PARC/CCL18 is a plasma CC chemokine with increased levels in childhood acute lymphoblastic leukemia*. The American journal of pathology, 2003. **163**(5): p. 2065-2075.

118. Müller-Quernheim, U.C., et al., *Tumor-cell co-culture induced alternative activation of macrophages is modulated by interferons in vitro*. Journal of Interferon & Cytokine Research, 2012. **32**(4): p. 169-177.
119. Zhang, A., et al., *Cancer-associated fibroblasts promote M2 polarization of macrophages in pancreatic ductal adenocarcinoma*. Cancer medicine, 2017. **6**(2): p. 463-470.
120. Sawa-Wejksza, K., et al., *Colon cancer-derived conditioned medium induces differentiation of THP-1 monocytes into a mixed population of M1/M2 cells*. Tumor Biology, 2018. **40**(9): p. 1010428318797880.
121. Balkwill, F.R., *The chemokine system and cancer*. The Journal of pathology, 2012. **226**(2): p. 148-157.
122. Sharma, I., et al., *Gene expression profiling of chemokines and their receptors in low and high grade astrocytoma*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 2017. **18**(5): p. 1307.
123. Ma, L., et al., *Chemokine (CC motif) ligand 18 is highly expressed in glioma tissues and promotes invasion of glioblastoma cells*. Journal of Cancer Research and Therapeutics, 2019. **15**(2): p. 358.
124. Tasaki, Y., et al., *Chemokine PARC gene (SCYA18) generated by fusion of two MIP-1 α /LD78 α -like genes*. Genomics, 1999. **55**(3): p. 353-357.
125. Hong, R., et al., *Inhibition of breast cancer metastasis via P1TPNM3 by pachymic acid*. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2012. **13**(5): p. 1877-1880.
126. Jiang, X., et al., *Elevated autocrine chemokine ligand 18 expression promotes oral cancer cell growth and invasion via Akt activation*. Oncotarget, 2016. **7**(13): p. 16262.
127. Shi, L., et al., *CC chemokine ligand 18 (CCL18) promotes migration and invasion of lung cancer cells by binding to Nir1 through Nir1-ELMO1/DOC180 signaling pathway*. Molecular carcinogenesis, 2016. **55**(12): p. 2051-2062.
128. Chen, J., et al., *CCL18 from Tumor-Associated Macrophages Promotes Breast Cancer Metastasis via P1TPNM3*. Cancer Cell, 2011. **19**(4): p. 541-555.
129. Miyagaki, T., et al., *Increased CCL18 expression in patients with cutaneous T-cell lymphoma: Association with disease severity and prognosis*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2013. **27**(1): p. e60-e67.
130. Wang, J., et al., *High serum CCL18 predicts a poor prognosis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma*. J Cancer, 2019. **10**(27): p. 6910-6914.
131. Huang, H., et al., *The serum level of CC chemokine ligand 18 correlates with the prognosis of non-small cell lung cancer*. The International Journal of Biological Markers, 2019. **34**(2): p. 156-162.

132. Meng, F., et al., *CCL18 promotes epithelial-mesenchymal transition, invasion and migration of pancreatic cancer cells in pancreatic ductal adenocarcinoma*. International journal of oncology, 2015. **46**(3): p. 1109-1120.
133. Leung, S.Y., et al., *Expression profiling identifies chemokine (CC motif) ligand 18 as an independent prognostic indicator in gastric cancer*. Gastroenterology, 2004. **127**(2): p. 457-469.



8. ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Yasir KEÇELİOĞLU
Doğum yeri ve tarihi :
Uyruğu : T. C
Medeni durumu : Evli
Askerlik durumu : Tecilli
İletişim adresi : SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniği
Telefon :
Mail :
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi

SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2019-2022
SBÜ Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2017-2019
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi: 2010-2016
Denizli Anadolu Lisesi:2006-2010
Denizli Merkezefendi İlköğretim Okulu: 1998-2006

III- Ünvanları

Pratisyen Hekim: 2016
Asistan Doktor: 2017

IV- Mesleki Deneyimi

Şanlıurfa Ceylanpınar Toplum Sağlığı Merkezi Pratisyen Hekim: 2016-2017
SBÜ Ankara Numune SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2017-2019
SBÜ Ankara Şehir Hastanesi SUAM, Genel Cerrahi Kliniği Asistan Doktor: 2019-Halen

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

VI- Bilimsel İlgi Alanları

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar

Ödüller

Projeleri

Verdiği konferans ya da seminerler

Katıldığı paneller (panelist olarak)

VII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

1. Türk Cerrahi Derneği Temel Cerrahi Eğitim Kursu. 04/11/2017-Ankara, Türk Cerrahi Derneği
2. Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası. 08-19/03/2021 -Ankara, Saki Yenilli Laboratuar Hayvanları Üretim ve Araştırma Merkezi
3. 22. Ulusal Cerrahi Kongresi. 23-27/03/2022 – Antalya, Türk Cerrahi Derneği
4. Türk Cerrahi Derneği Üst-Alt GIS Sistem Endoskopi Kursu. 23-27/03/2022 –Antalya, Türk Cerrahi Derneği

9. EKLER

EK-1: TEZ KONUSU ONAYI

Evrak Tarih ve Sayısı: 06.08.2021-52259



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : E-86241737-100--52259
Konu : Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik
Kurulu Kararları

06.08.2021

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 08 Nisan 2021 tarihinde saat 14:30'da Dekan Yardımcısı Prof.Dr. Sedat YILMAZ başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online olarak katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 59 (elli dokuz) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili Ek'teki kararların alınmasına oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığına
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Sağlık
Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Keçiören Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSS4VJBPKP* Pin Kodu : 64592

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:<http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr


Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvan: Uzman



Bu belge,güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

S.NO	ADI SOYADI	GÖREVLİ OLDUĞU SUAM	TEZ KONUSU	SONUÇ
1	Dr. Alperen TAŞ	Ankara Yıldırım Beyazıt SUAM	Obstrüktif uyku apnesi olan hastalarda cerrahiden önce ve cerrahiden altı ay sonra EKO bulguları karşılaştırılarak OSAS hastalarında cerrahiye yanıtta RV strainin değerini ve serum chemerin düzeyiyle EKO parametrelerinin korelasyonunu saptamak	Kabul edilmedi: Başlığın kısaltılarak, çalışmanın amacı, hipotezi ve metodolojisinin daha anlaşılır hale getirilmesi gerekmektedir.
2	Dr.Sezer ARIKOĞLU	GTF Acil Tıp AD	Üçüncü basamak bir acil serviste üst gastrointestinal sistem kanamalı hastalarda risk skorlama sistemlerinin karşılaştırılması	Kabul edilmedi: Hakem üyenin program yöneticisi ve tez danışmanı dışında bir kişi olması gerekmektedir.
3	Dr.Merve ÖZTÜRK	GTF Aile Hek.AD	Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA) hastalarında tanı süreci ve tanı sürecindeki gecikmeyle ilişkili faktörlerin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
4	Dr.Ayşe Sema TÜRKAY YILMAZ	Ankara SUAM	Şehir Laparoskopik nefrektomi operasyonu geçirecek olan hastalarda ultrasonografi (usg) eşliğinde iki farklı yaklaşım ile yapılan transversus abdominis plane (tap) bloğunun postoperatif analjezi üzerine etkileri: posterior mu lateral yaklaşım mı?	Kabul edilmedi: İkinci tez danışmanı görevlendirmesi uygun değildir.
5	Dr.Küba KAYA GÜNEY	Ankara SUAM	Şehir Açık batin cerrahilerinde sıvı yanıtlığı değerlendirmek için akciğer açma manevrası (lung recruitment manuey-uver) (lrm) sonrasında oluşan sistolik kan basıncı değişikliği ile dalga değişkenlik indeksi (pleth variability index) (pvi) arasındaki ilişkinin araştırılması	Kabul edilmedi: İkinci tez danışmanı görevlendirmesi uygun değildir.
6	Dr.Mustafa GİRAY	GTF Acil Tıp AD	COVID-19 Pandemisi döneminde acil servisten COVID-19 yoğun bakımlarına yatırılan hastaların acil serviste bekleme süresinin mortalite üzerine etkisi	Kabul edildi.
7	Dr.Alperen BOYRAZ	GTF İç Hst.AD	Adrenal İnsidenteloma hastalarında kardiyometabolik risk faktörlerinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
8	Dr.Büşra ÖZDEMİR ÇİFLİK	Ankara SUAM	Şehir Erişkin çağda görülen mediastinal kist ve kitlelerin retrospektif incelenmesi	Kabul edildi.
9	Dr.Barış ÖZER	GTF Acil Tıp	Acil Serviste Diyabetik Ketoasidoz Tanısı Olan COVID 19 Pozitif ve Negatif Hastalar Arasındaki mortalite farkının değerlendirilmesi	Kabul edildi.
10	Dr. Tuğcan YÜKSEK	Ankara Yıldırım Beyazıt SUAM	Dışkapı Alopesi areata hastalarında serum interlökin-35 ve TGF-Beta düzeylerinin ölçülmesi	Kabul edildi.
11	Dr. Harun ÇOBAN	Ankara SUAM	Sağlık Tavşan ile yapılan deneysel bir çalışmada nazal dorsal L-Strut greftin stabilize edilmesinde doku yapıştırıcı olarak	Kabul edildi.
12	Dr. Özcan ÇİÇEK	Ankara SUAM	Keçiören Çocuk Endokrinoloji polikliniğine başvuran 2-6 yaş arası fazla kilolu ve obez çocukların beslenme davranışlarının incelenmesi	Kabul edildi.
13	Dr. Ayşe EKEN	Ankara SUAM	Sağlık Ventilatör ilişkili pnömoni erken tanısında günlük akciğer ultrasonoğrafisinin yerinin araştırılması	Kabul edildi.
14	Dr.Yasir KEÇELİOĞLU	Ankara SUAM	Şehir Evre 2 ve evre 3 kolon kanserli küratif cerrahi uygulanmış hastalarda histopatolojik olarak ccl-18 düzeylerinin hasta sağ kalımında prognostik belirteç olarak kullanılabilirliğinin araştırılması	Kabul edildi.
15	Dr.Esra HABILOĞLU	Ankara SUAM	Şehir Yaygın değişken immün yetmezliğin genetik etyolojisinin araştırılmasında yeni nesil izleme yönteminin kullanımı	Kabul edildi.
16	Dr.MURAT ŞAHİN	Ankara SUAM	Şehir Yükseköğretim kurulu ulusal tez merkezi veri tabanında bulunan ve aile hekimliği anabilim dallarında yapılan geriatri ile ilgili tezlerin içerik analizi	Kabul edildi.

EK-2: ETİK KURUL ONAYI

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İLAHAÇLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
E Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı**

Sayı : E.Kurul –E1-21-2149

2149-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde yapılması planlanan "Evre2 Ve Evre3 Koion Kanserli Küratif Cerrahi Uygulanmış Hastalarda Histopatolojik Olarak CCL-18 Düzeylerinin Hasta Sağkalımında Prognostik Belirteç Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Sayı : E.Kurul –E1-21-2149

20/04/2022

2149-no'lu çalışma

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Evre2 Ve Evre3 Kolon Kanserli Küratif Cerrahi Uygulanmış Hastalarda Histopatolojik Olarak CCL-18 Düzeylerinin Hasta Sağkalımında Prognostik Belirteç Olarak Kullanılabilirliğinin Araştırılması
VERİSİ ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof. Dr.Fahriye Tuğba KÖŞ	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Berrak GÜMÜŞKAYA ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Prof.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Hayrettin Levent MAVIOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>

*:Toplantıda Bulunma