

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

“EVRE-3 KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA
TROMBOSİT/LENFOSİT VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ
PROGNOZA ETKİSİ”

Dr. SERHAT KIRÇIÇEĞİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Z. ERHAN AKGÜN

İZMİR

2024

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

“EVRE-3 KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA
TROMBOSİT/LENFOSİT VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ
PROGNOZA ETKİSİ”

Dr. SERHAT KIRÇIÇEĞİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Z. ERHAN AKGÜN

İZMİR

2024

ÖNSÖZ

Kliniğimizde bana ve benim gibi tüm asistan arkadaşlarıma her konuda destek olan, bizlere cerrahi yetenekleri ve kişiliğiyle örnek olan anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa Ali KORKUT'a;

Büyük bilgi birikimlerini ve tecrübelerini bizimle paylaşan, tezimin fikir aşamasından bitmesine kadar benimle hep ilgilenen ve yol gösteren tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Z. Erhan AKGÜN'e;

Hasta-hekim ilişkilerini, mesleğin etiğini, ameliyatların inceliklerini bizlere büyük tecrübeleriyle aktaran ve yetişmemizde en büyük katkıları olan ismimin isimlerinin yanında geçmesinden gurur duyduğum saygıdeğer hocalarım;

Prof. Dr. Sinan ERSİN, Prof. Dr. Gökhan İÇÖZ, Prof. Dr. Murat ZEYTÜNLÜ, Prof. Dr. Cemil ÇALIŞKAN, Prof. Dr. Özer MAKAY, Prof. Dr. Özgür FIRAT, Prof. Dr. Levent YENİAY, Prof. Dr. Ömer Vedat ÜNALP, Prof. Dr. Taylan Özgür SEZER, Doç. Dr. Alper UĞUZ, Doç. Dr. Tayfun YOLDAŞ, Doç. Dr. Murat ÖZDEMİR, Doç. Dr. Osman BOZBIYIK'a

Pratik anlamdaki büyük desteklerinin dışında bizleri her konuda donanımlı hale getiren iş hayatında ve sosyal hayatta ağabeylik yapan çok kıymetli Op. Dr. Berk GÖKTEPE, Op. Dr. Batuhan DEMİR, Op. Dr. Yiğit TÜRK, Op. Dr. Tufan GÜMÜŞ ve Op. Dr. Veysel UMMAN'a,

Başarılarımızı, emeklerimizi, gözyaşı ve terlerimizi paylaştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ayrıca hemşire ve yardımcı sağlık personellerine;

Kendilerinden feragat edip abimle birlikte beni yetiştiren, çevreme duyarlı ve faydalı olabilmem için büyük fedakarlıkların sahibi olan anneme, babama ve abime;

Hayat arkadaşım, moral kaynağım, sevgili eşime;

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Serhat Kırçıçeği

İzmir, 2024

İÇİNDEKİLER

ÖN SÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET.....	III
ABSTRACT	V
TABLolar LİSTESİ.....	VII
ŞEKİLLER LİSTESİ	VIII
KISALTMALAR LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolorektumun Anatomisi	2
2.1.1. Fonksiyonel Anatomi	2
2.1.2. Kan Akımı	4
2.1.3. Lenfatik Drenaj	5
2.2. Kolorektal Kanserler	5
2.2.1. İnsidans	5
2.2.2. Epidemiyoloji	6
2.2.3. Tanı	7
2.2.4. Yayılım Yolları	11
2.2.5. Evreleme	12
2.2.6. Prognostik Belirteçler	14
2.2.6.1. TNM Evrelemesi	14
2.2.6.2. Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)	15
2.2.6.3. Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)	16
2.2.6.4. C-Reaktif Protein (CRP)	16
2.2.6.5. Glasgow Prognostik Skoru	16
2.2.6.6. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)	16
2.2.7. Operasyonlar	17
2.2.8. Postoperatif Komplikasyonlar	19
3. GEREÇ VE YÖNTEM	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ	35
7. KAYNAKLAR	36
EKLER	39

ÖZET

EVRE-3 KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA TROMBOSİT/LENFOSİT VE NÖTROFİL/LENFOSİT ORANLARININ PROGNOZA ETKİSİ

AMAÇ: Kolorektal kanser dünyada kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen 3. kanser türüdür. Hastalığın evresi arttıkça 5 yıllık sağkalım beklentisi azalmaktadır. Kötü prognozun öngörülmesi hastaların optimal tedaviyi alabilmesi için klinik öneme sahiptir. Preoperatif kanda bakılan inflamatuvar belirteçler her yerde ulaşılabilir ve ek tetkik gerektirmeyen ucuz yöntemlerdir. Literatürde nötrofil/lenfosit oranı (NLO) ve trombosit/lenfosit oranlarının (TLO) kolorektal kanserlerde prognoza etkisini gösteren çalışmalar mevcut olmakla birlikte sadece lenf nodu metastazı yapmış hastalarda prognoza etkisi araştırılmamıştır. Bizim amacımız bu kolay ve ucuz yöntemin evre-3 kolorektal kanserlerde 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım oranlarına etkilerini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Kliniğimizde Nisan 2006 ile Haziran 2017 tarihleri arasında patolojik olarak adenokarsinom tanısı almış ve küratif cerrahi uygulanmış evre-3 kolorektal kanser hastalarıretrospektif olarak incelendi. Hastaların elektif cerrahisinden en geç 1 hafta öncesinden alınan kan sonuçları değerlendirildi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, nötrofil, trombosit, lenfosit ve CRP değerleri, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, T ve N evreleri, Clavien-Dindo sınıflamasına göre postoperatif komplikasyonları, operasyon tipleri ve takiplerinde gelişen metastazları kaydedildi. Hastalar CRP düzeylerine göre 2 mg/dl yüksek olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. NLO'ya göre ≥ 5 ve < 5 olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. TLO'ya kesme değeri 150 ve 300 alındı. Buna göre hastalar TLO 150'den küçük olanlar, 150 ile 300 arasında olanlar ve 300'den büyük olanlar diye 3 farklı gruba ayrıldı. Evre-3 kolon ve rektum tümörlerinin NLO, TLO ve CRP değerlerine göre 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalımları oranları karşılaştırıldı. Evre-3 kolon ve rektum tümörlerinin NLO, TLO ve CRP değerlerine göre 5 yıllık genel ve hastalıksız sağkalımları oranları karşılaştırıldı.

BULGULAR: Toplamda 313 evre-3 kolorektal kanser hastası incelendi. Hastaların 164'ü (%52,4) erkekti ve ortalama yaşları $61,4 \pm 12,4$ (22-94) yılıdır. Hastaların 182

tanesi rektum; 131 tanesi kolon kanseriydi. Tek değişkenli analizlere göre cinsiyet ($p= 0.006$), yaş ($p=0.011$) histolojik tip ($p=0.001$), T evresi ($p=0.005$) ve N evresi ($p<0.001$) ile 5 yıllık genel sağkalım oranı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. $CRP \geq 2$ mg/dl ve $NLO \geq 5$ olan hasta gruplarında daha düşük 5 yıllık sağkalım mevcuttu (sırasıyla $p=0.003$ ve 0.032). TLO grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p=0.501$). Tek değişkenli analize göre sağkalımı etkileyen faktörlere cox regresyon analizine bakıldı. Bu sonuçlarda CRP ve NLO bağımsız prognostik faktör olarak görülmedi. Tek değişkenli 5 yıllık hastalısız sağkalım analizlerine göre cinsiyet ($p=0.005$), yaş ($p=0.025$) histolojik tipi ($p=0.015$), T evresi ($p=0.043$) ve N evresi ($p <0.001$) ile 5 yıllık hastalısız sağkalım oranı arasında anlamlı olarak ilişki olduğu görüldü. CRP ve NLO yüksek olan hasta gruplarında daha az hastalısız sağkalım izlenirken sadece CRP için istatistiksel olarak fark görüldü ($p=0.004$). Çoklu regresyon testine göre CRP bağımsız bir risk faktörü olarak görülmedi.

SONUÇ: İnflamatuar belirteçler ile kolorektal kanser hastalarının prognozunda korelasyon vardır. Çalışmamızda hiçbir inflamatuvar belirteç evre-3 kolorektal kanserlerde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Ancak bizim çalışmamızın tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve buna bağlı olarak hasta sayısının sınırlı olması ayrıca hastaların inflamatuvar belirteçlerini etkileyebilecek yandaş sağlık problemlerinin incelememesi nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur. Kolorektal kanser hastalarında NLO, TLO ve CRP için standart bir kesme değeri araştırılması gerekmektedir. Literatürde evre-3 kolorektal kanserli hastalarda inflamatuvar belirteçlerin prognoza etkisini araştıran çalışma görülmemesi nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Evre-3 kolorektal kanserler, Kolorektal kanserler, İnflamatuar belirteçler, Nötrofil/Lenfosit oranı, Trombosit/Lenfosit oranı

ABSTRACT

AIM:Colorectal cancer is the third most common type of cancer in both men and women worldwide. As the stage of the disease advances, the 5-year survival expectancy decreases. Predicting poor prognosis is clinically significant for ensuring patients receive optimal treatment. Preoperative assessment of inflammatory markers in the blood, which are readily available and inexpensive methods that do not require additional testing, holds importance. Although studies demonstrating the impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and the platelet-to-lymphocyte ratio (PLR) on prognosis in colorectal cancers exist in the literature, their effect on prognosis has not been investigated solely in patients with lymph node metastasis. Our aim is to investigate the effects of this simple and inexpensive method on 5-year overall and disease-free survival rates in stage 3 colorectal cancers.

MATERIAL AND METHOD:We retrospectively reviewed patients diagnosed with adenocarcinoma and undergoing curative surgery for stage 3 colorectal cancer at our clinic between April 2006 and June 2017. Blood samples taken from patients up to 1 week before elective surgery were evaluated. Patient demographics including age, gender, levels of neutrophils, platelets, lymphocytes, and CRP, tumor localization, histological type, T and N stages, postoperative complications according to the Clavien-Dindo classification, types of operations, and metastases developed during follow-up were recorded. Patients were divided into two groups based on CRP levels: those with CRP levels ≥ 2 mg/dl and those with levels < 2 mg/dl. They were categorized into two groups based on NLR: ≥ 5 and < 5 . The cutoff values for PLR were set at 150 and 300. Accordingly, patients were divided into three different groups: those with PLR < 150 , between 150 and 300, and ≥ 300 . The 5-year overall and disease-free survival rates of stage 3 colon and rectum tumors were compared based on NLR, PLR, and CRP values.

RESULTS:A total of 313 stage 3 colorectal cancer patients were examined. Of these, 164 (52.4%) were male, with a mean age of 61.4 ± 12.4 (range: 22-94) years. Among the patients, 182 had rectal cancer, while 131 had colon cancer. Univariate analyses revealed significant associations between 5-year overall survival rate and gender ($p=0.006$), age ($p=0.011$), histological type ($p=0.001$), T stage ($p=0.005$), and

N stage ($p < 0.001$). Patients in groups with $CRP \geq 2$ mg/dl and $NLR \geq 5$ exhibited lower 5-year survival rates ($p = 0.003$ and 0.032 , respectively). There was no significant difference observed among PLR groups ($p = 0.501$). Cox regression analysis was conducted to examine factors influencing survival, revealing that CRP and NLR were not independent prognostic factors. Univariate analysis of 5-year disease-free survival rates showed significant associations with gender ($p = 0.005$), age ($p = 0.025$), histological type ($p = 0.015$), T stage ($p = 0.043$), and N stage ($p < 0.001$). Patients with elevated CRP and NLR levels experienced lower disease-free survival rates, with statistical significance observed only for CRP ($p = 0.004$). However, according to the multiple regression test, CRP was not identified as an independent risk factor.

CONCLUSION: There exists a correlation between inflammatory markers and the prognosis of colorectal cancer patients. However, none of the inflammatory markers were shown to be independent risk factors for stage 3 colorectal cancers in our study. Nonetheless, our study being a single-center retrospective study with limited sample size and the lack of examination of concurrent health issues that could affect inflammatory markers in patients present limitations. Standard cutoff values for NLR, PLR, and CRP need to be investigated in colorectal cancer patients. Further studies are warranted as there is a lack of research investigating the impact of inflammatory markers on prognosis specifically in stage 3 colorectal cancer patients in the literature.

KEYWORDS: Stage-3 colorectal cancers, Colorectal cancers, Inflammatory markers, Neutrophil/Lymphocyte ratio, Platelet/Lymphocyte ratio

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Kolorektal kanserlerle ilişkili sendromlar	7
Tablo 2. Amerikan Birleşik Kanser Komitesi Kolorektal Kanser TNM Evrelendirme Sistemi.....	13
Tablo 3. Kolorektal kanser evrelemesi	15
Tablo 4. Kolorektal kanserde TNM evresine göre 5 yıllık sağkalım	15
Tablo 5. Clavien-Dindo sınıflaması.....	20
Tablo 6. Tek değişkenli analizlere göre 5 yıllık genel sağkalım	25
Tablo 7. Çok değişkenli analize göre 5 yıllık genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognoz belirteçleri	26
Tablo 8. Tek değişkenli analizlere göre 5 yıllık hastaliksız sağkalım	28
Tablo 9. Çok değişkenli analize göre 5 yıllık hastaliksız sağkalımı etkileyen bağımsız prognoz belirteçleri	28
Tablo 10. Demografik veriler	29
Tablo 11. Kolon ve rektum hastaların ayrı ayrı 5 yıllık genel sağkalım	30
Tablo 12. Kolon ve rektum hastaların ayrı ayrı 5 yıllık hastaliksız sağkalım	31
Tablo 13. Postoperatif cerrahi komplikasyonlar ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi.....	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Kolorektumun anatomisi	3
Şekil 2.Kolorektumun arteriyel kanlanması.	4
Şekil 3.Kolonoskopik incelemede rektumda bir polip	9
Şekil 4.Karaciğer metastazını gösteren İ.V. kontrastlı batın B.T.	9
Şekil 5.Çekumda tümöral kitleyi gösteren İ.V. kontrastlı batın B.T.	10
Şekil 6. Lenf nodu metastazını gösteren MR görüntüsü	11
Şekil 7.AJCC TNM Evreleme	14
Şekil 8.Kolorektal kanserlerde yapılan operasyonlar	19
Şekil 9.Kolon kanserlerinin lokalizasyonuna göre dağılımı.....	23
Şekil 10.Kolorektal kanserlerin metastaz yerleri.....	23
Şekil 11.CRP'ye göre kolorektal kanser hastaları için Kaplan-Meier 5 yıllık genel sağkalım eğrisi	24
Şekil 12. NLO'ya göre kolorektal kanser hastaları için Kaplan-Meier 5 yıllık genel sağkalım eğrisi	25
Şekil 13.CRP'ye göre kolorektal kanser hastaları için Kaplan-Meier 5 yıllık hastalısız sağkalım eğrisi	27
Şekil 14.Rektum hastalarında operasyon tipi	29
Şekil 15.Postoperatif komplikasyonlar	31

KISALTMALAR LİSTESİ

Karsiyoembriyojenik antijen (CEA)

C-reaktif protein (CRP)

Trombosit / Lenfosit oranı (TLO)

Nötrofil / Lenfosit oranı (NLO)

Süperior mezenterik arter (SMA)

İnferior mezenterik arter (İMA)

Süperior mezenterik ven (SMV)

İnferior mezenterik ven (İMV)

Vena cava inferior (VCI)

Bilgisayarlı tomografi (BT)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

Endoskopik ultrasonografinin (EUS)

1. GİRİŞ

Dünya sağlık örgütünün 2020 yılı verilerine göre yılda yaklaşık 1,9 milyon yeni kolorektal kanser vakası tespit edilmiş ve 900 bin kolorektal kanser kaynaklı ölüm rapor edilmiştir (1). Ülkemizde sağlık bakanlığının 2018 yılı verilerine göre kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen 3. kanser türüdür. Ülkemizde, yılda 18.000 kolorektal kanser tanısı konulmaktadır. Yılda yaklaşık 7.200 kişi kolorektal kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. En sık 60'lı yaşlarda görülmesine rağmen 50 yaşından önce görülme sıklığı giderek artmaktadır. Kolorektal kanser tanılı hastaların yaklaşık olarak %39,6'sı lenf nodu metastazıyla birlikte tanı almaktadır. Evre-3 kolorektal kanserlerde 5 yıllık prognoz %60 civarındadır. Daha erken evrelerde 5 yıllık prognoz %85 üzerindedir (2).

Kötü prognozun öngörülmesinde yararlı olan belirteçlerin bilinmesi, hastalara optimal tedavi verebilmek için klinik öneme sahiptir. Kolorektal kanserlerin prognozunu öngörmeye birçok sayıda belirteç kullanılmaktadır. En sık kullanılan prognostik belirteçlerinden biri TNM evrelemesidir. Ayrıca Karsinoembriyjenik antijen (CEA) nüks takibinde faydalıdır. C-reaktif protein (CRP) seviyesi, Glasgow prognostik skoru, trombosit / lenfosit oranı (TLO), lenfosit / CRP oranı, monosit / lenfosit oranı gibi çok farklı yeni belirteçlerin prognoza etkisi araştırılmaktadır. Yeni prognoz belirteçleri için yapılan çalışmalarda nötrofil / lenfosit oranı (NLO) popülerlik kazanmaktadır. Bunun başlıca nedeni bu orana ulaşımının kolay ve ucuz olması sayılabilir. Nötrofil / Lenfosit oranının prognoza etkisi kolorektal, mide, pankreas ve meme gibi kanserlerde araştırılmıştır(3-6).

Nötrofiller çeşitli kemokinler salınımını sağlayarak vaskülarizasyonu ve tümör hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Lenfositler ise sitotoksiktir ve tümör hücrelerinin ölümünden sorumludur. Bu nedenle NLO yükseldiğinde neoplazi ve metastaz riski artmaktadır(7).

Kolorektal kanserlerde NLO'nun prognoza etkisini ilk olarak Walsh ve arkadaşları 2005 yılında araştırmıştır. Walsh ve arkadaşları, hastaları NLO'ya göre 5'ten büyük ve küçük olarak iki gruba ayırmışlar ve NLO 5'ten büyük olan hasta grubunda prognoz daha kötü olduğunu göstermişlerdir(3). Bu konu hakkında yapılan çalışmalarda NLO kesme değeri olarak 2, 3, 5 gibi farklı değerlerin kabul edildiği görülmüştür. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genellikle erken evre

kolorektal kanserler, metastatik kolorektal kanserler subgrup olarak incelenmiştir. Evre-3 kolorektal kanserlerde NLO'nun prognoza etkisini araştıran çalışma görülmemiştir.

Trombositoz bir inflamatuvar belirteç olup etki mekanizması benzer kemokinlerin salgılanmasıdır. TLO yüksekliği olan kolorektal kanser hastalarında prognozun daha kötü olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda farklı hasta gruplarında TLO için farklı kesme değerleri kullanıldığı görülmüştür (8). Sadece evre-3 kolorektal kanser hastalarında prognoz ile TLO arasındaki ilişkisini inceleyen çalışma yoktur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Kolorektumun Anatomisi

2.1.1. Fonksiyonel Anatomi

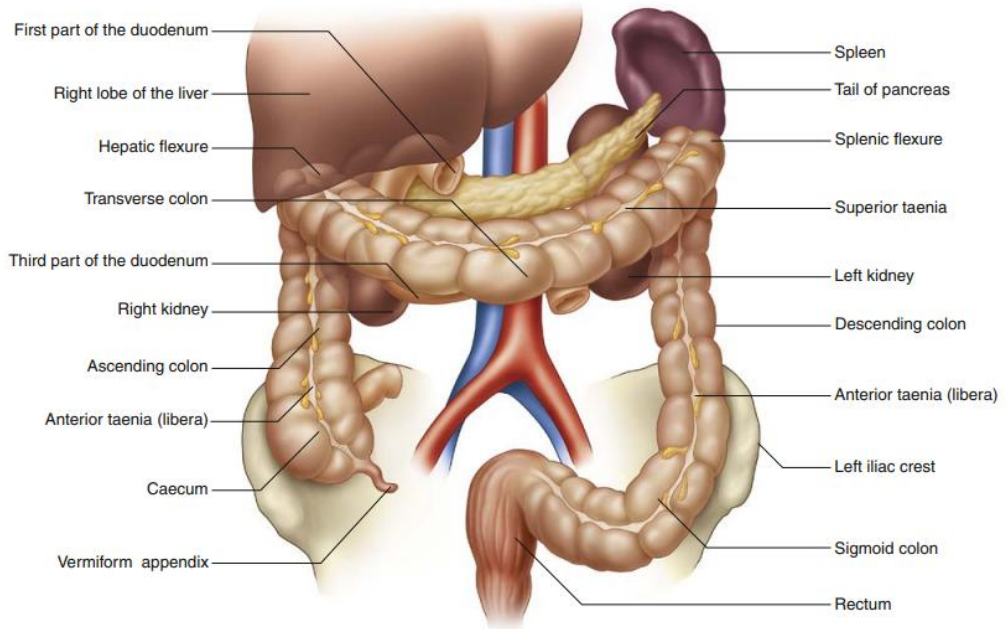
Kalın bağırsak, ileoçekal valvden (Bauhin valvi) anüse kadar değişen çaplarda yaklaşık olarak 150 cm uzunluğundadır. Kolon, rektum ve anal kanal olmak üzere 3 bölümdür. Kolon, terminal ileumla çekum bileşkesinden başlar ve rektumda biter. Çekum, kolonun en geniş çaplı bölümüdür. Çıkan kolon, sağ tarafta sekonder retroperiton bir organdır. Kolon, çıkan kolonun devamında karaciğere komşuluğunda (hepatik fleksura) mediale dönünce transvers bir seyir izler. Bu bölüm tamamen intraperitoneal olup omentum majus ile yapışıktır. Transvers kolon dalağın komşuluğunda (splenik fleksura) inferiora dönünce inen kolonu oluşturur. Bu bölüm aynı çıkan kolon gibi sekonder retroperitondur. İnen kolondan sonraki kolonik bölüm "S" harfine benzemesinden ötürü sigmoid kolon olarak adlandırılır. Sigmoid kolon, çekumun aksine kolonun en dar yeridir. Tamamen intraperitoneal olup en çok mobil olan kısımdır (Şekil-1).

Çıkan ve inen kolon parietal peritonla visseral peritonun birleşme yeri olan Toldt'un fasyasında beyaz çizgiden (whiteline) diseke edilerek medialize ve mobilize edilmiş olur. Çıkan kolon, duodenuma ve üretere komşuluğundan dolayı bu iki organın diseksiyon sırasında korunması önemlidir. İnen kolon, duodenuma komşu değildir. Böbrekler, inen ve çıkan kolona komşu olmasına rağmen gerota fasyası nedeniyle çok iyi bir şekilde korunmaktadır. Bu yüzden kolon medializasyonunda böbrek yaralanması daha nadir bir durumdur. Transvers kolon, omentum majusla

yapışıklığı gastrokolik ligaman olarak adlandırılır. Gastrokolik ligaman diseke edildiği zaman daha küçük omental boşluk olan “lesser sac’a” girilir. Burada mide posterioru, pankreas gibi organlar değerlendirilebilir.

Rektum, rektosigmoid bileşkede başlayıp anal sfinkter kompleksinin üstünde biter. Sigmoid kolonla beraber fekal rezarvuardır. Rektumun posteriorunda retrosakral fasya (Waldeyer fasyası); anteriorunda denonvilliers fasyası bulunur. Kadınlarda, rektum ile uterus arasındaki boşluğa Douglas çukuru denir. Gastrointestinal sistem kanserlerinin peritoneal dökülmelerine bağlı Douglas çukurunda metastaz bulgusu olmasına “Blumer’in rafi” ismi verilir.

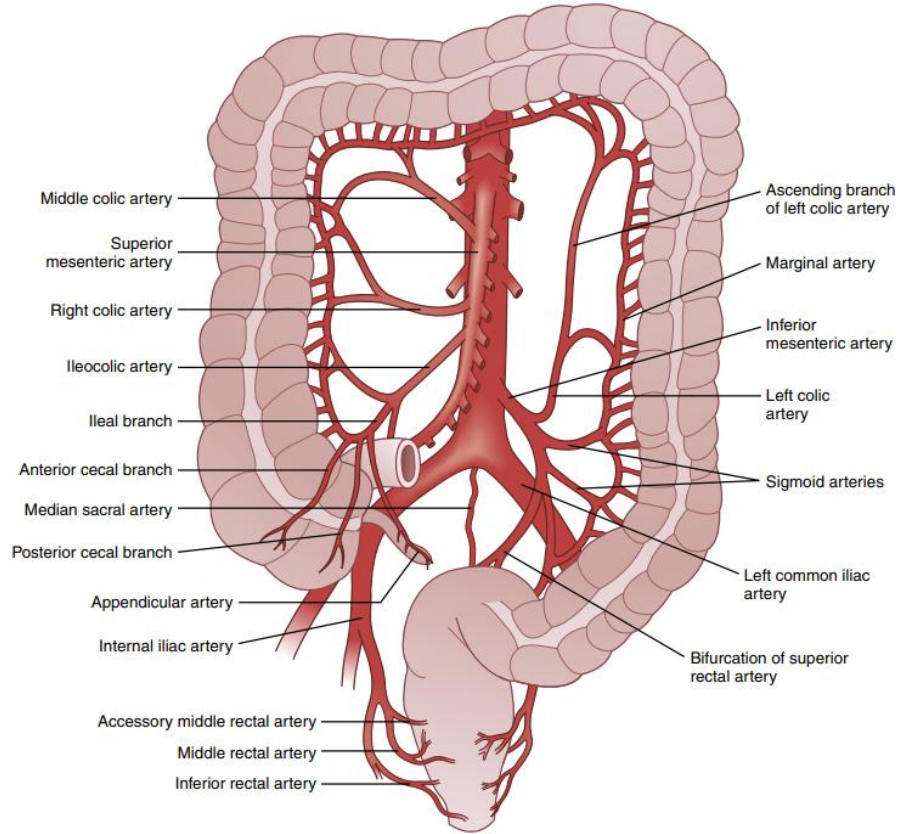
Kolonun ince bağırsak ve rektumdan farklı olarak teniası, haustrası ve epiploikleri bulunur. Kalın bağırsağın histolojik olarak 4 farklı tabakası mevcuttur. İçten dışa sırasıyla mukoza, submukoza, musküler tabaka ve serozadır. Kolonun tamamı peritoneal olduğundan dolayı serozası vardır. Rektum ise üst 1/3’lük kısmı peritoneal olduğundan dolayı serozası bulunur. Pelvik defleksiyonun altındaki rektumun 2/3’lük alt kısmı ekstraperitoneal olup serozası bulunmaz.



Şekil 1.Kolorektumun anatomisi

2.1.2. Kan Akımı

Kalın bağırsağın kan akımı süperior mezenterik arter (SMA) ve inferior mezenterik arter'den (İMA) sağlanır. Terminal ileum ve çıkan kolonun kanlanmasını ileokolik arter sağlar. Sağ kolik arter, toplumun %50'sinde görülmeyebilir ve temelde çıkan kolonun kanlanmasından sorumludur. Orta kolik arter, SMA'nın inferior pankreatikoduodenal dalından sonra en proksimalden çıkan ikinci arterdir. Orta kolik arter, sağ ve sol dallarına ayrılarak transvers kolonu besler. Splenik fleksuradan sonra İMA'nın beslediği kolonik anslar başlar. İMA'nın ilk dalı olan sol kolik arter inen kolonunun kanlanmasını sağlar. İMA'nın diğer dalları sırasıyla sigmoid arter ve superior rektal arterdir. Orta rektal arter, internal iliak arterden çıkarken; inferior rektal arter internal pudental arterden köken alır (Şekil-2).



Şekil 2. Kolorektumun arteriyel kanlanması

Kolonun arterleri, kolona girmeden hemen önce birbirleriyle anastomoz yaparlar buna “Drummond’un marjinal arteri” denir. Orta kolik arterin sol dalı ile

sol kolik arterin aralarında yaptığı anastomoz Jean Riolan tarafından tanımlanmıştır. Bu ark klinik olarak, sigmoid kolonda tanımlanmış bir kanser hastasına yapılan yüksek ligasyondan sonra inen kolonun beslenmesini açıklar.

Griffith noktası, sol kolik arter ile drummond'un marjinal arteri arasındaki perfüzyon bakımından yetersiz kolonik alanı tanımlar. Bu noktanın klinik önemi, anastomoz kaçağı riskinin daha fazla olmasındandır. Sudeck noktası, İMA'dan çıkan son sigmoid arter dalının çıkış noktası olarak tanımlanır. Rektosigmoid bileşkedeki bu alanın perfüzyonu daha azdır. Klinik önemi griffith noktasıyla benzerdir.

Kolon ve rektumun venöz drenajı aynı isimlere sahip venlerle sağlanır. İ inferior mezenterik ven (İMV) dışındaki tüm venler arterlere paralel seyrederek. İleokolik ven, sağ kolik ven ve orta kolik ven genellikle süperior mezenterik ven (SMV) yoluyla portal vene dökülür. Sol kolik ven, sigmoidal ven ve süperior rektal ven İMV yoluyla genellikle splenik vene dökülür. Splenik ven SMV ile birleşerek portal veni oluşturur. Orta rektal ven ve inferior rektal ven ise vena cava inferiora (VCİ) dökülür. Bu anatomik farkın önemli klinik yansımaları kolon ve rektum kanserlerinin en sık metastaz yaptığı organlarda görürüz. Kolon kanserleri, portal ven yoluyla karaciğere metastaz yapma eğiliminde olurken; rektum kanserleri karaciğer metastazı dışında VCİ yoluyla akciğere de metastaz yapma eğiliminde olurlar.

2.1.3. Lenfatik Drenaj

Kolorektal lenfatik drenaj arterlere paralel seyrederek. Kolon lenfatığı, sisterna şiliye drene olan paraaortik lenf nodu zincirine drene olur. Rektumun 2/3 üst kısmı paraaortik lenf nodlarına drene olur ve sisterna şiliye dökülür. Alt rektum ve anal kanal lenfatiklerinin bir kısmı paraaortik lenf nodu zincirine; bir kısmı yüzeysel inguinal lenf nodlarına drene olur. Lenf nodu metastazı varlığı kolorektal kanser hastalarında önemli bir prognostik belirteç olup hastalığın evresine etki etmektedir.

2.2. Kolorektal Kanserler

2.2.1. İnsidans

Dünyada her yıl yaklaşık 1,9 milyon yeni kolorektal kanser vakası rapor edilmektedir (1). Ülkemizde ise her yıl 18.000 kolorektal kanser tanısı konulmaktadır (2). Amerika'da, yılda 150.000'den fazla yeni tanı olmaktadır (9). Bu hastaların

yaklaşık 2/3'ü kolon kanseri; 1/3'ü rektum kanseridir. Kadınlarda ve erkeklerde en sık görülen 3. kanser olup gastrointestinal traktta en sık görülen kanser nedenidir.

2.2.2. Epidemiyoloji

Kolorektal kanser gelişimi için temel risk faktörlerinden biri yaştır. Hastaların %90'ından fazlası 50 yaş üstü bireylerdir. Beslenme alışkanlıklarındaki değişiklikler, genetik aktarım ve sanayileşen besinlerin tüketimindeki artış gibi sebeplerden dolayı 50 yaş altındaki bireylerde kolorektal kanser gelişim sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Kolorektal kanser tarama programları 50 yaş üstü bireylerde önerilse de son zamanlarda daha erken yaşlarda başlamasına ilişkin görüşler bildirilmektedir.

Hayvansal yağlardan zengin ve liften fakir beslenme, alkol, sigara, obezite, sedanter yaşam gibi yaşam alışkanlıkları kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Bitkisel yağdan zengin ve lifli yiyecekler, C ve E vitamini kolorektal kanser riskini azaltmaktadır. İnflamatuar bağırsak hastalarında, uzun süren kronik inflamasyona sekonder malignite gelişim riski artmaktadır.

Kolorektal kanserler genellikle (%75-80) sporadik gelişim gösterirler. Bu hastalarda kanserle ilişki genetik mutasyonlar tümörle sınırlıdır. Normal mukoza epitelinden sırasıyla displazi, adenom ve karsinom gelişirken kolorektal hücrelerde en sık görülen mutasyonlar APC, K-RAS ve p53'tür. Herediter gelişim gösteren kanserlerde sorumlu gen mutasyonu tüm hücrelerde bulunur.

Kolorektal kanser gelişimine etkileyen birçok faktör bulunmaktadır. Yukarıda saydıklarımızın dışında çeşitli genetik mutasyonlar, prekanseröz hastalıklar bulunmaktadır. Kolorektal kanserle ilişkili bazı sendromlar tablo-1'de verilmiştir.

Tablo-1 Kolorektal kanserlerle ilişkili sendromlar

Sendrom	Gen	Polip tipi	Kalıtım	Klinik bulgular	Kanser riski
Klasik FAP	APC	Adenom	OD	Kolonda yüzlerce polip vardır. Gastrik polipler, desmoid tümör, epidermoid kist ve osteomalar görülebilir.	%100
Şiddetli FAP	APC	Adenom	OD	Kolonda binlerce polip vardır.	%100
Attenuated FAP	APC	Adenom	OD	Kolonda 100den daha sayıda polip vardır.	%80
MAP	MUYTH	Adenom	OR	Yüzlerce polip vardır. Gastrik polipler görülür.	%80
Juvenil polipozis	SMAD4, BMPR1A	Hamartom	OD	5ten fazla juvenil polip görülür.	%40
Peutz jegher sendromu	STK11	Hamartom	OD	Ağız içi mukozada ve dudaklarda melanin lekeleri görülür.	%40
Lynch sendromu	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Non-polipoik	OD	Mikrosatellit instabilite vardır. Pankreas, over, mide kanseri riski artmıştır.	%60-80

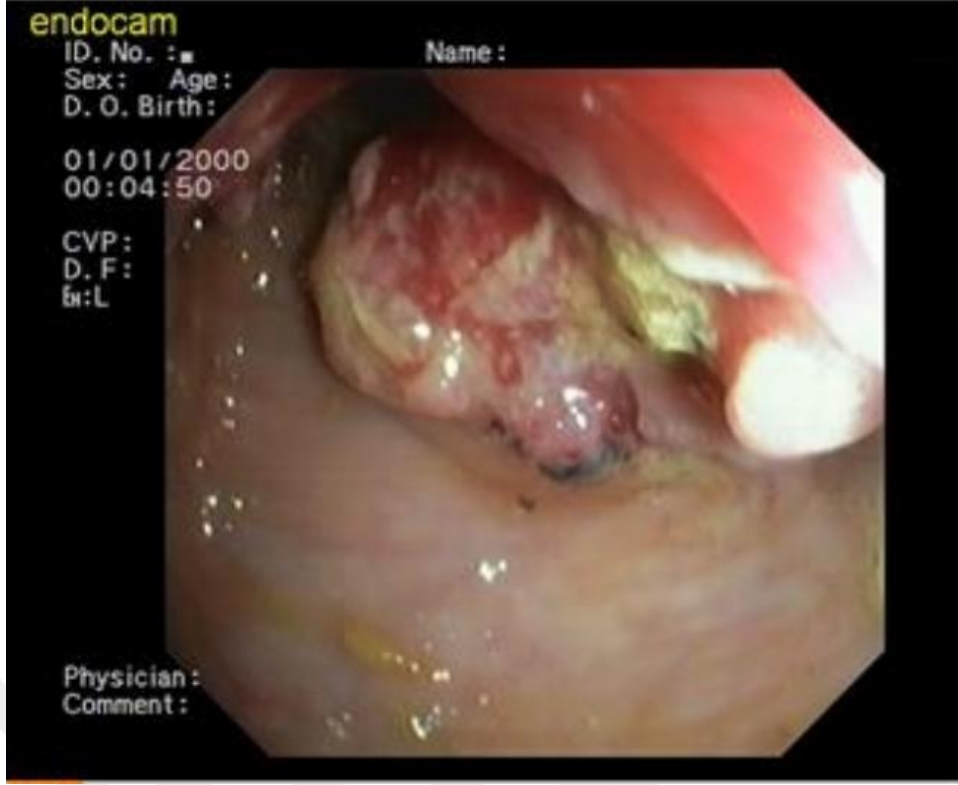
2.2.3. Tanı

Kolorektal kanserli hastalar genellikle polikliniğe kanlı dışkılama, dışkılama düzeninde değişme, tenesmus, rektal kanama, karın ağrısı, halsizlik (anemiye sekonder), kilo kaybı gibi şikayetlerle başvurur. Daha nadiren genetik testlerde tetkik edilirken veya görüntüleme yöntemlerinde insidental olarak fark edilmesiyle de gelebilir. Sağ kolonun çapının geniş olmasından ötürü sağ kolon tümörlerinin tıkanma yapması daha az beklediğimiz bir durumdur. Bu tümörler genellikle halsizlik nedeni araştırılırken gaitada gizli kanın pozitif olmasıyla farkedilebilir. Sol kolonun çapının daha dar olmasından dolayı hastanın sol kolon ve sigmoid kolon tümörlerinde obstrüktif semptomlarla başvurması daha olasıdır.

Kolorektal kanserlerinin tanısında fizik muayenenin yeri, görüntüleme yöntemlerine göre daha kısıtlıdır. İncelemede obstrüksiyon mevcutsa batında distansiyon, ileri evre kanserlerde asit, anemik hastalarda konjunktivaların solgun olduğu izlenebilir. Palpasyonda, özellikle kaşektik hastalarda ele gelen kitleyle tümör tespiti yapılabilir. Fizik muayenede rektal tuşe özellikle rektal tümörler için çok değerlidir.

Gaitada gizli kan testi, kolorektal kanser şüphelendiğimiz hastalarda genellikle ilk isteyeceğimiz test olmalıdır. Ucuz ve ulaşılabilir olması testin avantajıyken, düşük sensivite ve spesifite değerleri testin dezavantajıdır.

Tanıda kolonoskopi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çok değerlidir. Kolonoskopi, ileoçekal valve kadar bağırsak mukozasının incelenmesine olanak verir. BT ve MRG'nin görüntüleyemediği kadar küçük polipleri gösterebilir (Şekil-3). Ayrıca polipektomi ve biyopsi alma imkanı vardır. En önemli komplikasyonları kanama ve perforasyondur. Perforasyon olmadan karın ağrısı, ateş ve lökositozun görüldüğü postpolipektomi sendromuna neden olabilir. Perforasyondan ayrıcı tanısı yapılması gereksiz ameliyatlara engeller. BT, kolorektal kanserlerde uzak organ metastazı göstermekte çok faydalıdır. Tümörün lokalizasyonunu, büyüklüğünü ve çevre dokularla ilişkisini gösterebilir (Şekil-4 ve 5). Ayrıca tümöre bağlı obstrüksiyon tanısı koymada MRG'ye göre üstündür. MRG rektum kanseri tanısı konulmuş her hastaya yapılması gereken tetkiktir. Kolonun histolojik tabakalarını detaylı bir şekilde inceleyebilir ve tümörün T evresini belirleyebilir. Lokal evrelemedeki başarısı nedeniyle endoskopik ultrasonografinin (EUS) yerini almıştır. Rektum kanserinde lenf nodu metastazını göstermekte diğer yöntemlere göre üstündür (Şekil-6). Rektum kanserinde lenf nodu metastazı saptanırsa neoadjuvan tedavi gerekir.



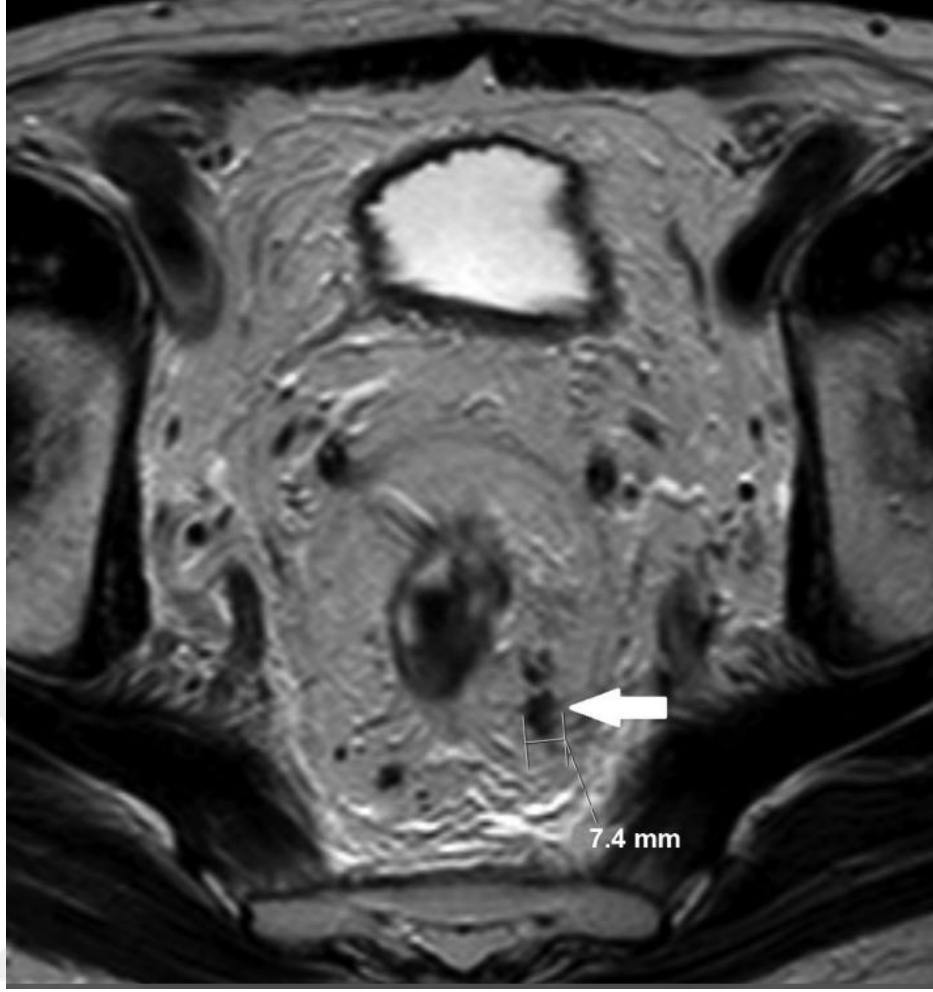
Şekil 3. Kolonoskopik incelemede rektumda bir polip



Şekil 4. Karaciğer metastazını gösteren İ.V. kontrastlı batın B.T.



Şekil 5. Çekumda tümöral kitleyi gösteren İ.V. kontrastlı batın B.T.



Şekil 6. Lenf nodu metastazını gösteren MR görüntüsü

2.2.4. Yayılım Yolları

Tanı anında kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %20'si uzak metastaz ile gelir (9). En sık uzak organ metastazı gelişen organlar karaciğer, akciğer, periton, kemik ve virchow nodülü sayılabilir (10). Kolorektal kanserler çevre doku invazyonu, lenfatik yolla, hematogen yolla ve peritoneal implantasyonla yayılabilir.

Operasyon sırasında çevre dokulara invazyon olduğu saptanan hastaların 2/3'sinde desmoplastik reaksiyonlara bağlı yapışıklık olurken; 1/3'ünde patolojik kanser invazyonu olur. En sık peritoneal yüzeylere invazyon olurken, karın duvarı, ince bağırsaklara ve omentuma da invazyon görülür (11).

Lenfatik yolla yayılımı etkileyen faktörler tümörün diferansiasyonu, lenfatik vasküler invazyon, tümörün bağırsak duvarında invazyon derinliği ve tümörün lokalizasyonu sayılabilir (12).

Hematojen yolla yayılım en sık karaciğer ve akciğere olur. Kolon kanserleri portal sistem ile karaciğere daha sık metastaz yapma eğiliminde olurken; rektum kanserleri VCI yoluyla akciğere de metastaz yapma eğilimindedir.

Peritoneal karsinomatoz, genelde T3-4 tümörlerde tümör hücrelerinin dökülerek peritoneal yüzeylerde tutunması sonrası geliştiği düşünülmektedir. Kolon kanserlerinde, rektum kanserlerine göre daha sık görülmektedir.

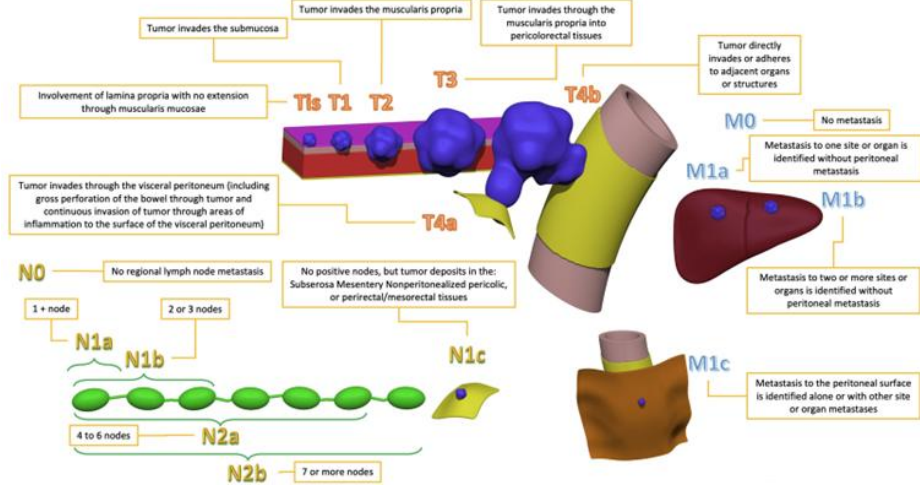
2.2.5. Evreleme

Proгноza etkileyen en önemli faktör hastalığın evresidir. Günümüzde kolorektal kanselerin evrelemede en sık kullanılan yöntem TNM sınıflamasıdır (Tablo-2). Bağırsak duvarının histolojik tabakalarına göre tümörün tutulumu T evresini, lenf nodu tutulum sayısı N evresini, uzak organ metastazı varlığı veya yokluğu M evresini belirlenmektedir (Şekil-7). Dukes ve Modifiye Astler Coller sınıflaması daha eski evreleme sistemleridir.

Tablo-2 Amerikan Birleşik Kanser Komitesi Kolorektal Kanser TNM Evrelendirme Sistemi (AJCC 2017).

T evresi	Kriter
Tx	Primer tümör değerlendirilemez
T0	Primer tümör kanıtı yok
Tis	Karsinoma in situ; intraepitelyal veya lamina propriaya invazyon†
T1	Tümör submukozaya invaze olmuştur
T2	Tümör muskularis propriaya invaze olmuştur
T3	Tümör muskularis propria aracılığıyla perirektal dokulara invaze olmuştur
T4	Tümör direkt olarak diğer organ veya yapılara invaze olmuş ve/veya visseral peritonu perforere etmiştir.
T4a	Tümör visseral periton yüzeyini penetre etmiş
T4b	Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiş ya da yapışmıştır.
N evresi	Kriter
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1 – 3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1a	1 bölgesel lenf nodu metastazı
N1b	2-3 bölgesel lenf nodu metastazı
N1c	Bölgesel lenf nodu metastazı olmadan subserozada, mezenterde veya peritonize olmayan perirektal dokularda tümör depozitleri olması
N2	4 veya daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
N2a	4-6 bölgesel lenf nodu metastazı
N2b	7 ya da daha fazla bölgesel lenf nodu metastazı
M evresi	Kriter
M0	Uzak metastaz varlığı değerlendirilmemiş
M1	Uzak metastaz var
M1a	Metastaz tek bir organ ya da bölgeye sınırlıdır
M1b	Periton metastazı olmadan birden fazla organ/bölgede metastaz
M1c	Peritoneal yüzeyde metastaz (Tek başına veya ek bir bölge veya organ metastazı ile)

Colorectal cancer TNM staging AJCC UICC 8th edition



Şekil 7. AJCC TNM Evreleme

2.2.6. Prognostik Belirteçler

2.2.6.1. TNM Evrelemesi

Amerikan kanser komitesi kanser evrelemesine göre tümör muskularis propriayı geçmemiş ve lenf nodu metastazı yapmamışsa evre-1 olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodu metastazı olmadan tümör muskularis propriayı geçmişse evre-2 olarak değerlendirilmiştir. Lenf nodu metastazı yapmış herhangi bir T evresi evre-3 olarak değerlendirilmiştir. Tek başına uzak organ metastazının olması evre-4 olarak değerlendirilmiştir (Tablo-3). Evre arttıkça 5 yıllık sağkalım oranları azalmaktadır. Peritoneal metastaz yapmış ve opere olmamış kolorektal kanser hastaların 5 yıllık sağkalım beklenmezken; evre-1'de bu oran %98'lere kadar yükselmektedir (13). Kolorektal kanserlerde evreye göre sağkalım beklentisi tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-3 Kolorektal kanser evrelemesi

T	N	M	Evre
T1, 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	IIB
T2-T3	N2a	M0	IIB
T1-T2	N2b	M0	IIB
T4a	N2a	M0	IIC
T3-T4a	N2b	M0	IIC
T4b	N1-N2	M0	IIC
Herhangi T	Herhangi N	M1a	IVA
Herhangi T	Herhangi N	M1b	IVB
Herhangi T	Herhangi N	M1c	IVC

Tablo-4 Kolorektal kanserde TNM evresine göre 5 yıllık sağkalım

Evre	5 yıllık sağkalım (%)
Evre I	98.5
Evre IIa	82.6
Evre IIb	76.8
Evre IIc	67.7
Evre IIIa	65.4
Evre IIIb	60
Evre IIIc	44.9
Evre IVa	8.3
Evre IVb	0
Evre IVc	0

Tong GJ et al World J Clin Oncol. 2018;9(7):148–61

2.2.6.2.Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO)

Tam kan sayımındaki nötrofil sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Nötrofiller çeşitli sitokinler salınımı yaparak proliferasyon ve vaskülarizasyonu sağlar. Bu yüzden yüksek nötrofil sayıları tümörün büyümesini ve metastazını teşvik eder. Lenfositlerse sitotoksik görev yaparlar ve tümör hücrelerinin büyümesini ve metastazını inhibe ederler. Bu oranın artmasının, tümörün daha agresif bir seyir izleyeceğini gösterdiği konusunda fikirler vardır.

Kolorektal kanser hastalarında NLO'nun prognoza etkisini ilk kez Walsh tarafından 2005 yılında gösterildi (3). Walsh'in çalışmasında NLO için kesme değeri 5 olarak alındı. Daha sonraki çalışmalarda kesme değeri olarak çok farklı değerler

mevcuttur. En sık 2, 3 ve 5 değerleri alınmıştır (7). Biręok ęalıřma kolorektal kanserlerde prognostik etkisi olduğunu göstermiştir.

2.2.6.3. Trombosit/Lenfosit Oranı (TLO)

Tam kan sayımındaki trombosit sayısının lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir. Trombositler de inflamasyon sırasında nötrofiller gibi artış gösterirler ve etki ederler. Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEBF) salınımı yaparak tümörün vaskülarizasyonuna teşvik eder. Trombosit yksekliliğinin kolorektal kanser hastalarında prognostik etkisi olduğunu gösteren ęalıřmalar vardır (14). TLO'nun kolorektal kanserli hastalarda prognoza etkisini araştıran ęalıřmalarda biręok farklı kesme değerleri kullanılmıştır (8).

2.2.6.4. C-Reaktif Protein (CRP)

Karaciğerde üretilir ve inflamasyonda artan bir akut faz proteindir. Biręok ęalıřma, CRP yksekliliğinin kolorektal kanserlerde nüks ile ilişkili olduğunu göstermiştir. CRP'nin tek başına prognostik belirteç olarak faydalı olduğunu gösteren ęalıřmalar olduğu gibi diğer parametreler ile oranı hesaplanarak da prognoz açısından faydalı olduğunu gösteren ęalıřmalar olmuştur (15). Koike ve arkadaşları preoperatif CRP değerinin 0,5 mg/dl'den yüksek olan kolorektal kanser hastalarında prognozun daha kötü olduğunu göstermiştir (16). CRP'nin albminle, lenfositlerle oranlarının da prognostik değerini gösteren ęalıřmalar mevcuttur.

2.2.6.5. Glasgow Prognostik Skoru

Glasgow prognostik skoru, serum CRP ve albümin değerleriyle puanlama yaparak prognoz hakkında fikir verir. CRP yksekliliğine ve hipoalbuminemiye 1 puan verilerek hesaplanır. En az 0 en yüksek 2 puan olarak hastalar sınıflandırılır. Kolorektal kanserde prognostik yararı olduğunu gösteren ęalıřmalar mevcuttur (17).

2.2.6.6. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

CEA, mide bağırsak, mide, pankreas ve akciğer gibi organlarda üretilen bir glikoproteindir. Postoperatif seviyesi kolorektal kanserde nüks açısından için kolayca erişilebilen bir prognostik belirteçtir. Kolorektal kanserli hastalarda preoperatif seviyesinin 10 ng/dl üzerinde olması metastatik hastalık açısından şphelendirir (18).

Defekasyonla CEA vücut dışına atılımı olur. Bu yüzden obstrüksiyonla gelmiş bir kolorektal kanser hastasında da CEA yükselebilir (19). CEA yüksekliğine sebep olan diğer bazı önemli nedenler arasında sigara, medüller tiroid ca, karaciğer ca sayılabilir.

2.2.7. Operasyonlar

Kolorektal kanserlerde lenf nodu metastazı, hastalığın evresini artırır ve kötü prognoz faktörüdür. Onkolojik prensiplere uygun radikal bir cerrahi gerekmektedir (Şekil-8). Cleveland klinikte çalışan Dr. Turnbull 1967 yılında vasküler yapılar bağlanmadan tümöre dokunulmaması gerektiğini savunmuştur aksi durumlarda prognozun daha kötü seyredeceğini çalışmalarında göstermiştir (20). Bu teknikte diseksiyon medialden laterale doğru yapılır ve ‘no touch yöntemi’ olarak isimlendirilmiştir. Daha sonraki çalışmalar Dr. Turnbull’un çalışmalarıyla çelişmektedir (21). Günümüzde net bir fikir birliğine varılmamıştır. Dr. Heald 1982 yılında rektum kanserleri için kutsal plandan diseksiyon yapılarak rektumu mezosuyla birlikte parçalanmadan rezeke edilmesinin prognoza olumlu katkısını olduğunu göstermiştir (22). Almanya Erlangen’de çalışan Dr. Hohenberg de 2009 yılında benzer şekilde kolon kanserlerinde tümörün drenaj sahasına giren tüm lenf nodlarının birlikte parçalanmadan çıkarılmasının prognoza olumlu etkisini göstermiştir (23).

Kolonda ve rektumda lenfatik drenaj arteriyel akıma paralel seyreder. Bu nedenle kolorektal kanser hastalarında tümörün lokalizasyonuna göre sorumlu arter kökünden yüksek ligasyonla bağlanmalıdır ki onkolojik prensiplere uygun total mezorektal eksizyon veya komplet mezokolik eksizyon yapılabilir. Japonya’da çalışan Dr. Denosuke tümörün yaklaşık olarak 10 cm ötesine perikolik lenf nodu metastazı yapmadığını göstermiştir (24). Bu yüzden rezeksiyon yapılırken salim cerrahi sınırların yaklaşık olarak 10 cm olması gerekmektedir. Ayrıca rezeksiyon piyesinin içinde en az 12 lenf nodunun bulunması gerekmektedir. Bu sebeplerden kolorektal kanserlerde ameliyatı yapan cerrahın tecrübesi de prognoza etki eden bir faktördür (25).

Sağ kolon kanserlerinde sağ hemikolektomi yapılması gerekmektedir. İleokolik damarlar, orta kolik damarlarının sağ dalları ve varsa sağ kolik damarlar bağlanır ve kesilir. Terminal ileumdan yaklaşık 10-15 cm rezeksiyona dahil edilir.

Kalan serbest uçlar tekniğe göre birbirlerine anastomoz edilir. Eğer tümörün sağ kolondaki yerleşimine göre (hepatik fleksura yerleşimli tümörlerde) orta kolik damarları kökünden bağlayıp kesmemiz gerekirse buna genişletilmiş sağ hemikolektomi denilir.

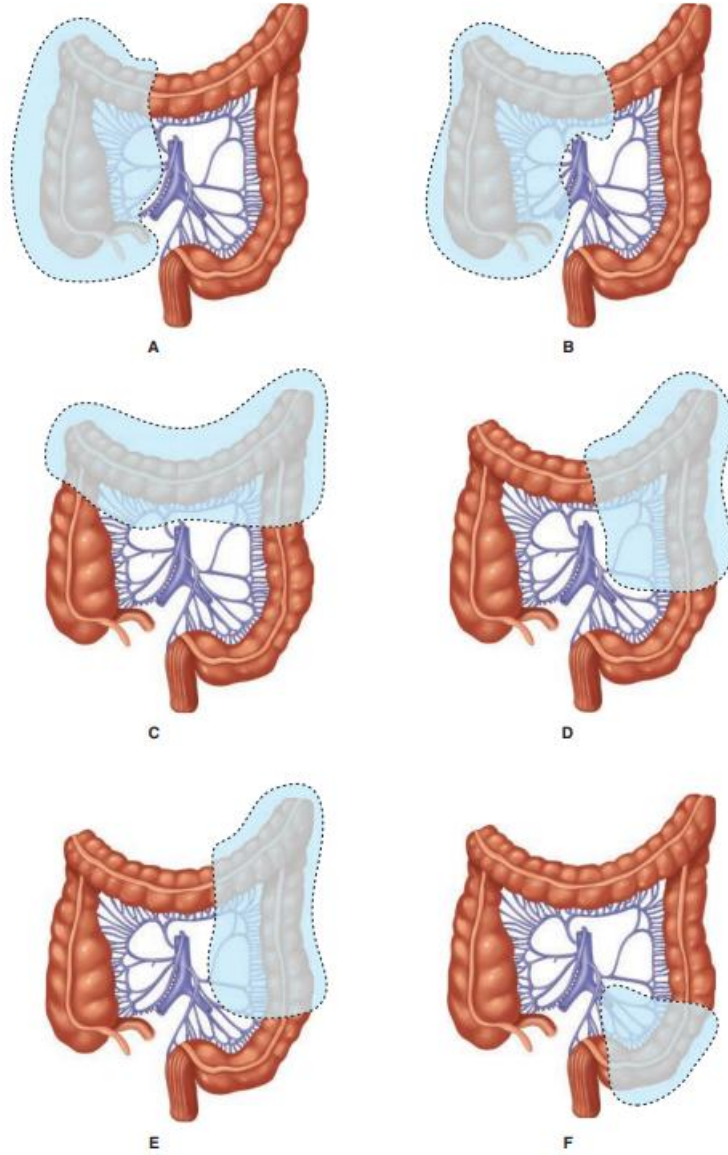
Transvers kolon kanserlerinde orta kolik damarları kökünden bağlayıp kestiğimiz ve rezeksiyon gerçekleştirdiğimiz operasyona transvers kolektomi denir. Transvers kolon kanserleri nadir görüldüğü için çok sık yapılan bir ameliyat değildir.

Splenik fleksura ve inen kolon kanserlerinde sol hemikolektomi yapılması gerekmektedir. İ inferior mezenterik damarlar ve orta kolik damarların sol dalları bağlanır ve kesilir. İMA'nın kökünden yüksek ligasyonla bağlanması onkolojik kaygılar içerir. İMV'nin kökünden bağlanması bağırsak anastomozunun gergin olmaması için yapılır.

Rektumun pelvik defleksiyonun üstünde kalan tümörler ve sigmoid kolon tümörleri için yapılan ameliyata anterior rezeksiyon denilir. Eskiden bu ameliyatlarda batından değil de posteriordan yapıldığı için tarihsel süreçte anterior rezeksiyon ismini almıştır. İ inferior mezenterik damarların kökünden bağlanması ve kesilmesi gerekmektedir.

Pelvik defleksiyonun altında kalan rektum kanserleri için yerleşim yerine göre aşağı anterior rezeksiyon veya abdominoperineal rezeksiyon (Miles prosedürü) yapılması gerekir. Her iki ameliyatta da tümör Dr. Heald'in tanımladığı şekilde total mezorektal eksizyonla çıkarılmalıdır. İMA kökünden bağlanır. Aşağı anterior rezeksiyonda anal kanal ve sfinkterik kompleks korunur. Abdominoperineal rezeksiyondaysa anal kanal ve sfinkterik kompleks de rezeksiyona dahil edilir ve iki aşamalı bir ameliyattır. Önce batından girişim yapılarak kitle pelvik tabana kadar serbestlenir ikinci aşamada Lloyd davies pozisyonunda perianal diseksiyonla rezeksiyon tamamlanır. Abdominoperineal rezeksiyonda kalıcı stoma şarttır.

Senkron kolorektal kanserlerde, FAP, Lynch sendromu gibi herediter kolon kanserlerinde ve inflamatuvar kolon hastalıklarında total kolektomi veya total proktokolektomi gibi cerrahiler gerekebilir.



Şekil 8.Kolorektal kanserlerde yapılan operasyonlar(a) çekum ve çıkan kolonda yerleşmiş kanserler için sağ hemikolektomi rezeksiyon sahası (b) hepatik fleksurada yerleşmiş kanserler için genişlemiş sağ hemikolektomi rezeksiyon sahası (c) transvers kolonda yerleşmiş kanserler için transvers kolektomi rezeksiyon sahası (d) splenik fleksurada yerleşmiş kanserler için sol hemikolektomi rezeksiyon sahası (e) inen kolonda yerleşmiş kanserler için sol hemikolektomi rezeksiyon sahası (f) sigmoid kolonda yerleşmiş kanserlerde için anterior rezeksiyon sahası

2.2.8. Postoperatif Komplikasyonlar

Postoperatif komplikasyonları tek tip olarak raporlayabilmek ve cerrahi litatürde yorumlayabilmek için ilk olarak 1992 yılında Dr. Clavien ve Dr. Steven

Strasberg kolesistektomi hastalarında yaptıkları çalışmayla postoperatif komplikasyonları standartize etmişlerdir. Bu çalışmada komplikasyonlar işlemin doğasında olmayan beklenmedik olaylar olarak tanımlanmıştır (26).

Güncel Clavien-Dindo sınıflandırması 2004 yılında tanımlanmıştır. Bu sınıflandırma, cerrahi girişimlerde ve diğer tıbbi müdahalelerde görülen komplikasyonları standartlaştırmak ve sınıflandırmak için kullanılmaktadır (Tablo-5). Clavien-Dindo sınıflaması dünya genelinde kullanılmakta ve çeşitli ameliyatlara için değerlendirilmektedir.

Kolorektal kanser ameliyatlarından sonra erken ve geç dönemde komplikasyonlar gelişebilir. En sık görülen erken dönem komplikasyonu cerrahi alan enfeksiyonudur. En çok korkulan erken dönem komplikasyonuysa sepsisle sonuçlanabilen anastomoz kaçağıdır. Kolorektal kanser ameliyatlarına bağlı diğer bazı erken dönem komplikasyonlar atelektazi, derin ven trombozu, idrar yolları enfeksiyonu, uzamış ileus, kanama, şilöz kaçak sayılabilir.

Geç dönem komplikasyonlar arasında bride bağlı bağırsak obstrüksiyonu, anastomoz darlığı, malabsorpsiyon sorunları görülebilir. Özellikle rektum kanseri ameliyatlarından sonra hastalarda seksüel aktivite bozukluğu, mesane disfonksiyonlarında bozulma ve dışkılama düzeninde değişiklikler görülebilir. Koruyucu stoma açılan hastalarda dehidrasyon, dermatit, prolapsus, retraksiyon, parastomal herni ve mükökütanöz ayrışma gibi komplikasyonlar da görülebilir.

Tablo-5 Clavien-Dindo sınıflaması

Derece	Tanım
1	Yatak başında tedavi edilebilen durumlardır. Cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişime gerek duyulmaz.
2	Konvansiyonel medikal tedaviyle düzelmeyen durumlardır. Total parental nütrisyon ve kan transfüzyonları gerektiren durumlar sayılabilir.
3	Cerrahi, endoskopik ve radyolojik girişim gereksinimi vardır.
3a	Genel anestezi gerektirmez.
3b	Genel anestezi gerektirir.
4	Yoğun bakım ünitesinde tedavi gerektiren hayatı tehdit eden durumlardır.
4a	Tek organ disfonksiyonu
4b	Çoklu organ disfonksiyonu
5	Eksitus

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Kliniğimizde Nisan 2006 ile Haziran 2017 tarihleri arasında opere edilmiş evre-3 kolorektal kanser hastaları retrospektif olarak tarandı. Tüm hastaların patolojik olarak adenokarsinom tanısı mevcuttu ve küratif rezeksiyon yapılmıştı. Tüm lokal ileri rektum kanseri hastalar neoadjuvan kemoradyoterapiye yönlendirildi. Bu yüzden patolojik değil, klinik olarak evre-3 rektum kanser hastaları incelendi. Hastaların takibinde ilk 5 yıl boyunca yıllık BT ve kolonoskopi taramaları yapıldı. Her takibinde serum CEA testi yapıldı. Hastalar ameliyat tarihinden ölüm tarihine kadar veya 5 yıl kadar takip edildi. Acil ameliyatlara, postoperatif erken ölümler, analizi etkileyecek kadar hasta bilgilerinin eksik olması, takiplerine gelmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veriler elektronik hasta dosyasından gerekli izinler alınarak elde edildi.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, nötrofil, trombosit, lenfosit ve CRP değerleri, tümörün lokalizasyonu, histolojik tipi, T ve N evreleri, Clavien-Dindo sınıflamasına göre postoperatif komplikasyonları, operasyon tipleri ve takiplerinde gelişen metastazları kaydedildi. Hastalar, Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) 2017 yılında yapmış olduğu 8. Baskısındaki TNM sistemine göre evrelendi. Beş yıllık genel ve hastaliksız sağkalım oranları hesaplandı.

Hastaların elektif cerrahisinden en geç 1 hafta öncesinden alınan periferik kanlarında nötrofil, lenfosit, trombosit, CRP değerleri esas alındı. Hastalar CRP düzeylerine göre 2 mg/dl yüksek olanlar ve olmayanlar olarak iki gruba ayrıldı. NLO'ya göre ≥ 5 ve < 5 olanlar olarak iki gruba ayrıldılar. TLO'ya kesme değeri 150 ve 300 alındı. Buna göre hastalar TLO 150'den küçük olanlar, 150 ile 300 arasında olanlar ve 300'den büyük olanlar diye 3 farklı gruba ayrıldı. Evre-3 kolon ve rektum tümörlerinin NLO, TLO ve CRP değerlerine göre 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalımları oranları karşılaştırıldı.

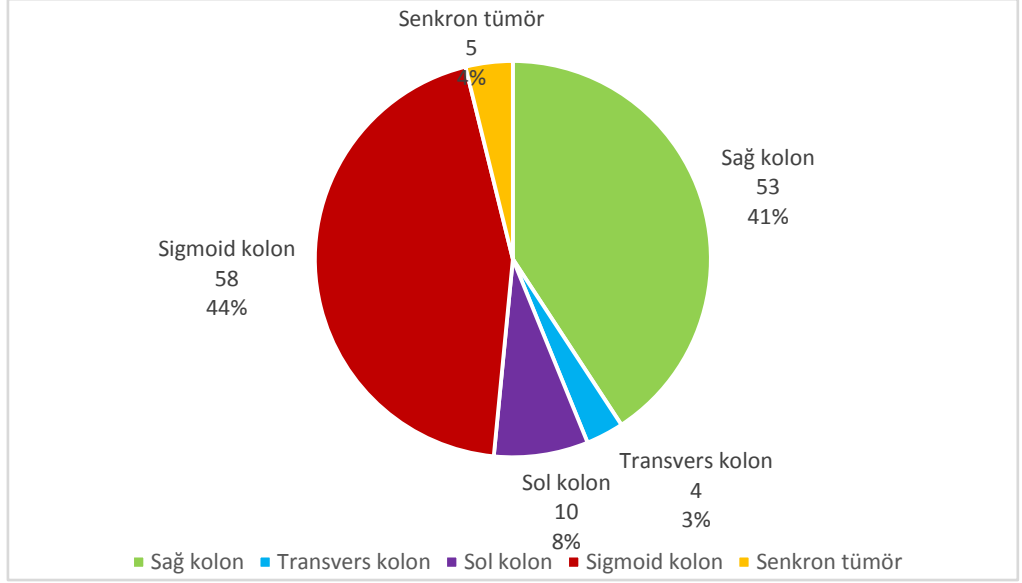
Grafik ve tablolar Microsoft Word programı ile yapıldı. İstatiksel analizler SPSS v25.0 programı ile hesaplandı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden sayısal ölçümler için ortalama \pm standart sapma; niteliksel ölçümler için yüzdeler ve sayılar kullanıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier testiyle yapıldı. Sağkalıma etkisi saptanan parametreler çoklu regresyon analizi (Cox Regresyonu) ile değerlendirildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde ki-kare testi kullanıldı.

Hesaplamalarda güven aralığı %95 olarak belirlendi, p değeri <0.05 ise anlamlı kabul edildi.

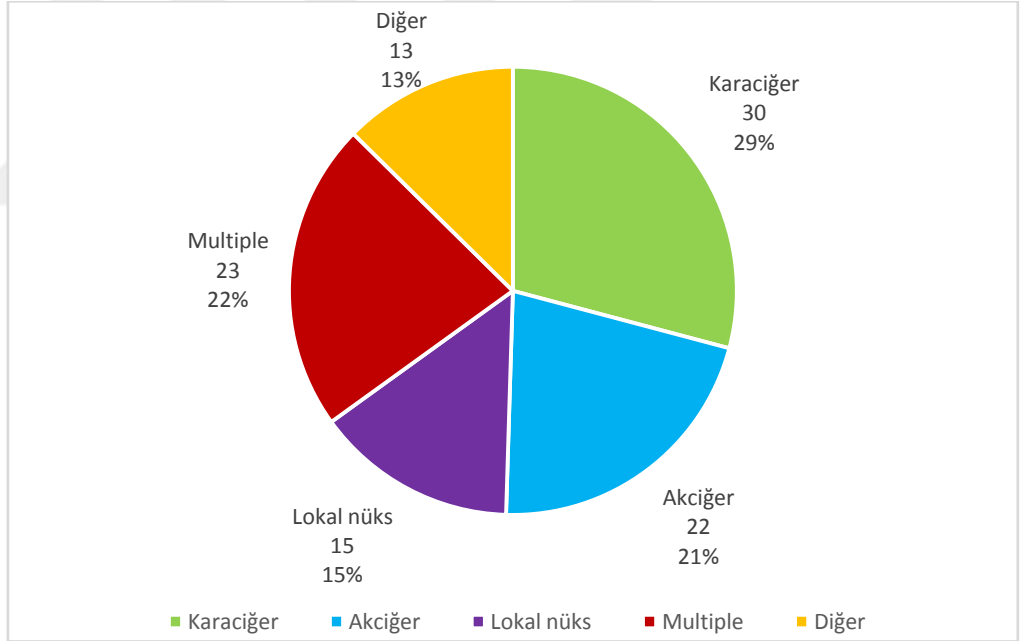
Ege üniversitesi tıbbi araştırmalar etik kurulu'ndan çalışma onayı alındı (karar numarası: 24-2T/35 , tarih: 08.02.2024). Tıpta uzmanlık tez çalışması olarak Ege üniversitesi bilimsel araştırma koordinatörlüğü'nce onaylanmıştır. Çalışmaya dahil olan her hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 328 klinik olarak evre-3 kolorektal kanser nedeniyle opere edilmiş hasta retrospektif olarak incelendi. Dokuz hasta postoperatif ilk 1 ay içinde eksitus olduğu için, altı hasta da takip verilerinin eksik olmasından dolayı çalışmadan çıkarıldı. Hastaların 164'ü (%52,4) erkek; 149'u (%47,6) kadındı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşları $61,4 \pm 12,4$ (22- 94) yıldı. Hastaların 182 tanesi rektum; 131 tanesi kolon kanseriydi. Kolon kanserlerinde en sık yerleşim yeri 58 (%44,2) hastayla sigmoid kolonda (şekil-9). Histolojik alt tiplerine göre orta diferansiye hasta sayısı 239 (%76,4) idi. En sık görölen klinik (preoperatif) T evresi 191 (%61,0) hastayla T3 evresiydi. Ayrıca N1 olan hastalar 156 (%49,8) kişiydi ve çoğunlukta ydı. Çalışmaya dahil edilen 313 hastanın ortalama takip süresi 90,6 aydı. Hastaların toplam 103'inde nüks gelişti. En sık nüks yeri 30 (%29,1) hastayla izole karaciğer metastazı ydı (şekil-10).



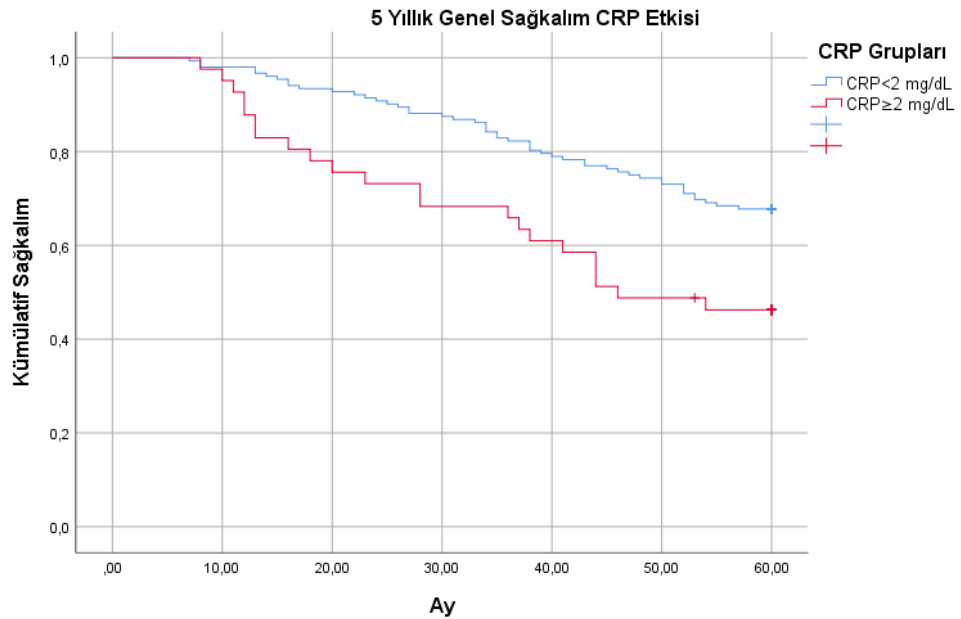
Şekil 9. Kolon kanserlerinin lokalizasyonuna göre dağılımı



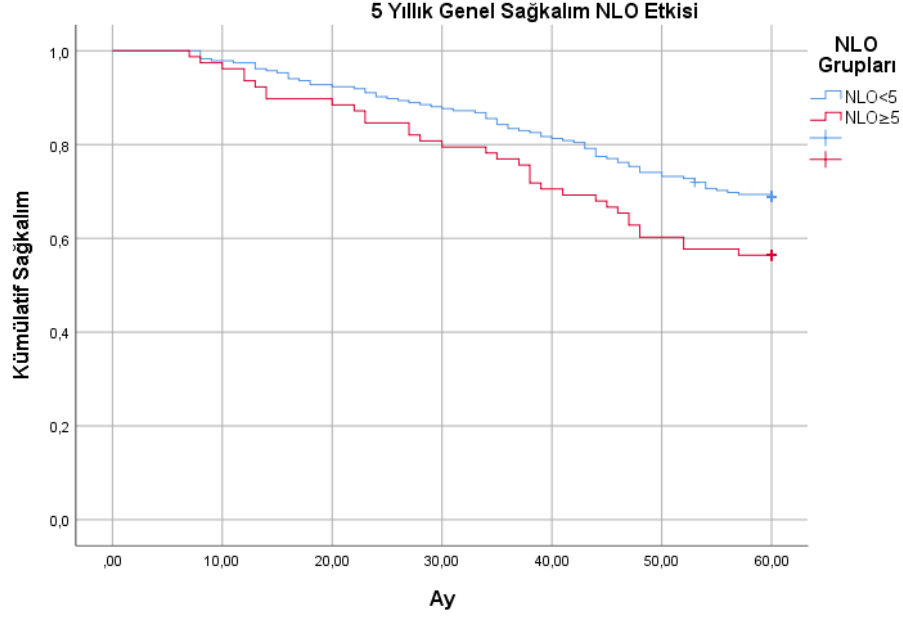
Şekil 10. Kolorektal kanserlerin metastaz yerleri

Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayılarının ortalama değerleri sırasıyla $4.5 \times 10^6/\text{mL}$ (± 2.4), $1.3 \times 10^6/\text{mL}$ (± 0.8) ve $267,7 \times 10^6/\text{mL}$ (± 86.0) olarak hesaplandı. CRP'nin ortalama değeri $1,71$ (± 3.3) mg/dl idi. Nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısında eksik verisi olan hasta yokken; CRP verisi 120 hastada eksikti.

Kaplan- Meier analizi ile yapılan 5 yıllık genel sağkalım ortalama %65,8 idi. Tek değişkenli 5 yıllık genel sağkalım analizleri tablo-6'da gösterildi. Bu sonuçlara göre cinsiyet ($p= 0.006$), yaş ($p= 0.011$) histolojik tipi ($p= 0.001$), T evresi ($p= 0.005$) ve N evresi ($p <0.001$) ile 5 yıllık genel sağkalım oranı arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. CRP düzeyi 2 mg/dl'den yüksek olan hastaların 5 yıllık genel sağkalımları diğer gruba göre daha kötü olduğu görüldü (%46,3'e karşı %67,8, $p= 0.003$, Şekil-11). NLO ≥ 5 olan hastaların genel sağkalım yüzdesi, diğer grupla kıyaslandığında daha düşük olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (%56,4'e karşı %68,8, $p= 0.032$, Şekil-12). TLO grupları arasında anlamlı fark görülmedi ($p= 0.501$). Tek değişkenli analiz sonucuna göre 5 yıllık sağkalımı etkileyen faktörler arasından bağımsız prognostik faktörü değerlendirmek amacıyla cox regresyon analizine bakıldı. Bu sonuçlarda CRP ve NLO bağımsız prognostik faktör olarak görülmedi. Histolojik tip ($p=0,007$) ve N evresi ($p=0,003$) ise 5 yıllık sağkalımın bağımsız prognostik faktörü olarak gösterildi (Tablo-7).



Şekil 11. CRP'ye göre kolorektal kanser hastaları için Kaplan-Meier 5 yıllık genel sağkalım eğrisi



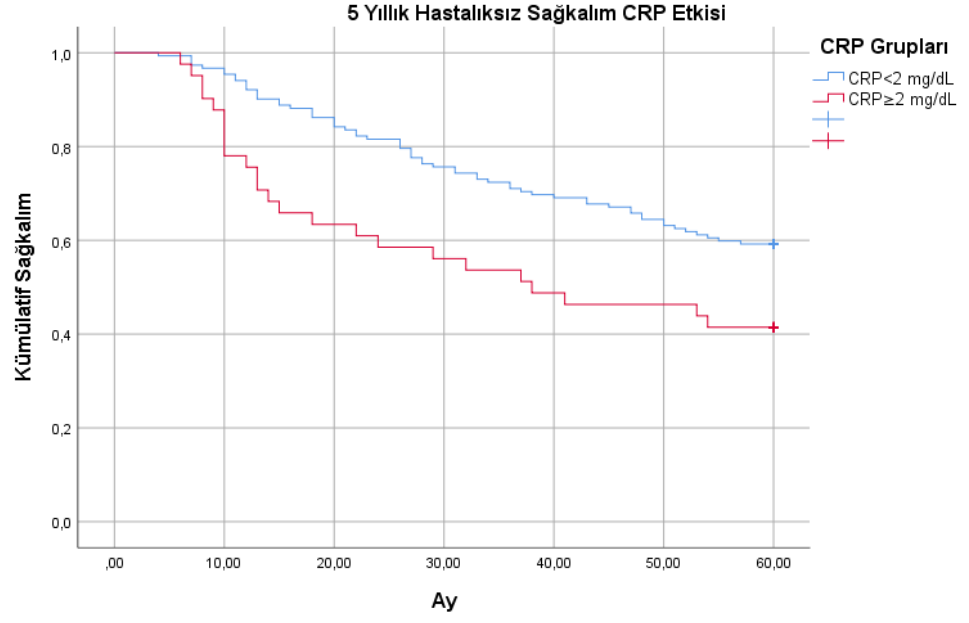
Şekil 12. NLO'ya göre kolorektal kanser hastaları için Kaplan-Meier 5 yıllık genel sağkalım eğrisi

Tablo-6 Tek değişkenli analizlere göre 5 yıllık genel sağkalım				
Değişken	Gruplar	No	5-genel sağkalım	P değeri
Cinsiyet	Erkek	164	%59,1	0,006
	Kadın	149	%73,2	
Yaş	<60 yaş	145	%73,8	0,011
	≥60 yaş	168	%58,9	
Lokalizasyon	Kolon	182	%68,7	0,398
	Rektum	131	%63,7	
Histolojik tip	İyi	19	%73,4	0,001
	Orta	239	%69,5	
	Kötü	30	%43,3	
	Müsinöz	25	%52,0	
T evresi	T0	22	%81,8	0,005
	T1	8	%87,5	
	T2	25	%80,0	
	T3	191	%66,5	
	T4	67	%50,7	
N evresi	N0	82	%76,8	<0,001
	N1	156	%75,0	
	N2	65	%36,9	
	N3	10	%20,0	
CRP	<2 mg/dl	151	%67,8	0,003
	≥2 mg/dl	42	%46,3	
NLO	<5	235	%68,9	0,032
	≥5	78	%56,4	
TLO	<150	75	%69,3	0,501
	150-300	149	%67,1	
	≥300	89	%60,7	

Tablo-7 Çok değişkenli analize göre 5 yıllık genel sağkalımı etkileyen bağımsız prognoz belirteçleri

Değişken	HR	Güven aralęı	P değeri
Cinsiyet	0,645	0,383- 1,085	0,099
Yaş	0,611	0,363- 1,028	0,063
Histolojik tip	1,761	0,749- 4,143	0,007
T evresi	0,782	0,438- 1,397	0,687
N evresi	1,211	0,469- 3,126	0,003
CRP	0,689	0,365- 1,298	0,249
NLO	0,851	0,471- 1,538	0,593

5 yıllık hastalıksız sağkalım ortalama %56,2 idi. Tek değişkenli 5 yıllık hastalıksız sağkalım analizlerine göre cinsiyet ($p= 0.005$), yaş ($p= 0.025$) histolojik tipi ($p= 0.015$), T evresi ($p= 0.043$) ve N evresi ($p <0.001$) ile 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı arasında anlamlı olarak ilişki olduğu görüldü. CRP düzeyi 2 mg/dl'den düşük olan hastaların daha uzun nüks olmadan izlendiği görüldü (%40,5'e karşı %59,6, $p= 0.004$, Şekil-13). NLO ve TLO oranlarına göre ayrılan gruplarda hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla $p= 0.471$ ve 0.895 , Tablo-8). Tek değişkenli analiz sonuçlarına göre 5 yıllık hastalıksız sağkalımı etkileyen faktörler cox regresyon testinde bağımsız prognostik faktörler araştırıldı. CRP bağımsız bir risk faktörü olarak görülmezken, histolojik tip ($p=0,011$) ve N evresi ($p=0,002$) 5 yıllık hastalıksız sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlandı (Tablo-9).



Şekil 13. CRP'ye göre kolorektal kanser hastaları için Kaplan-Meier 5 yıllık hastaliksız sağkalım eğrisi

Tablo-8 Tek değişkenli analizlere göre 5 yıllık hastalıksız sağkalım

Değişken	Gruplar	No	5-yıllık hastalıksız sağkalım	P değeri
Cinsiyet	Erkek	164	%49,4	0,005
	Kadın	149	%63,8	
Yaş	<60 yaş	145	%64,1	0,025
	≥60 yaş	168	%49,4	
Lokalizasyon	Kolon	182	%53,8	0,452
	Rektum	131	%59,5	
Histolojik tip	İyi	19	%68,4	0,015
	Orta	239	%58,2	
	Kötü	30	%40,0	
	Müsinöz	25	%48,0	
T evresi	T0	22	%72,7	0,043
	T1	8	%87,5	
	T2	25	%64,0	
	T3	191	%55,5	
	T4	67	%46,3	
N evresi	N0	82	%68,3	<0,001
	N1	156	%64,1	
	N2	65	%27,7	
	N3	10	%20,0	
CRP	<2 mg/dl	151	%59,6	0,004
	≥2 mg/dl	42	%40,5	
NLO	<5	235	%57,0	0,471
	≥5	78	%53,8	
TLO	<150	75	%58,7	0,895
	150-300	149	%54,4	
	≥300	89	%57,3	

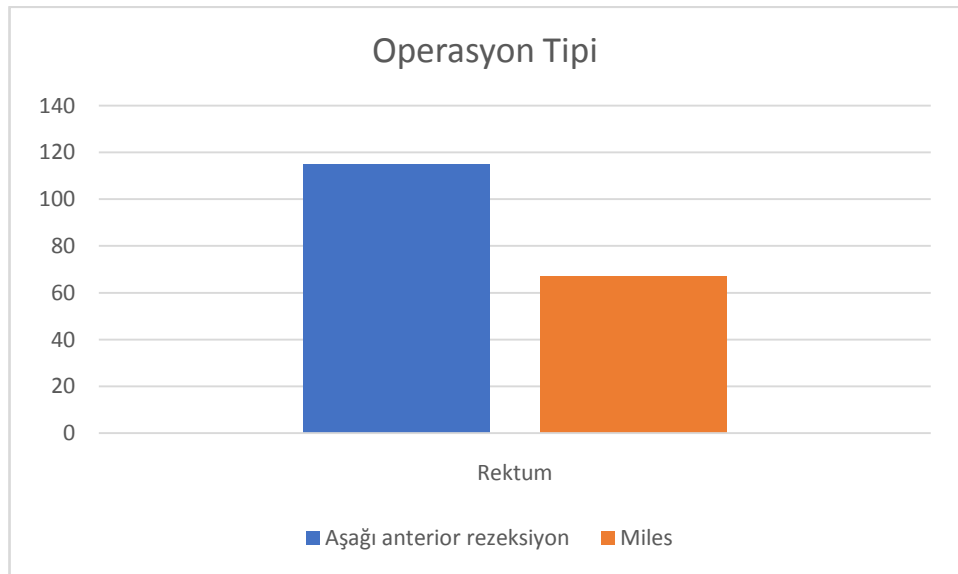
Tablo-9 Çok değişkenli analize göre 5 yıllık hastalıksız sağkalımı etkileyen bağımsız prognoz belirteçleri

Değişken	HR	Güven aralığı	P değeri
Cinsiyet	0,495	0,308- 0,796	0,004
Yaş	0,719	0,457- 1,132	0,155
Histolojik tip	2,176	0,928- 5,104	0,011
T evresi	0,826	0,236- 2,888	0,884
N evresi	1,254	0,489- 3,219	0,002
CRP	0,644	0,376- 1,100	0,107

Kolon ve rektum kanserlerinin ayrı ayrı demografik verileri tablo-10'da incelenmiştir. Rektum kanseri hastaların 94'ü (%51,6) erkekti ve ortalama yaşları 60,2 ± 11,6 (22- 86) idi. Kolon kanserli hastaların 70'i erkekti ve ortalama

yaşları $63,1 \pm 13,3$ (24- 94) idi. Cinsiyet açısından fark yokken ($p=0.755$) yaş açısından istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0,049$). İki grup arasında histolojik tip arasında fark izlenmezken T ve N evreleri arasında anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.710$, $<0,001$, <0.001). Rektum kanserli hastaların 115 (%63,1) hastada aşağı anterior rezeksiyon yapıldı (Şekil-14).

Tablo-10 Demografik veriler			
Değişken	Rektum	Kolon	P değeri
Yaş (ortalama yıl)	60,2	63,1	0,049
Cinsiyet			
Erkek	94 (%51,6)	70 (%53,4)	0,755
Kadın	88 (%48,4)	61 (%46,6)	
Histolojik tip			
İyi diferansiye	10	9	0,710
Orta diferansiye	143	96	
Kötü diferansiye	15	15	
Müsinöz tip	14	11	
T evresi			
T0	22	0	<0,001
T1	8	0	
T2	22	3	
T3	108	83	
T4	22	45	
N evresi			
N0	82	0	<0,001
N1	67	89	
N2	23	42	
N3	10	0	



Şekil 14. Rektum hastalarında operasyon tipi

Kolon ve rektum kanseri hastaları ayrı ayrı değerlendirildiğinde hem kolon hem rektum kanseri hastalarında CRP 2 mg/dl yüksek olanlar ve NLO 5'ten yüksek olanların daha az 5 yıllık genel sağkalım oranlarının olduğu görüldü. TLO grupları arasında 5 yıllık genel sağkalımda fark görülmedi. Kolon hastalarında CRP ve NLO değerine göre genel sağkalım açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmezken (sırasıyla p=0.154 ve 0.329) rektum hastalarında CRP grupları arasında 5 yıllık genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p=0.003) ama NLO grupları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0.083) (Tablo-11).

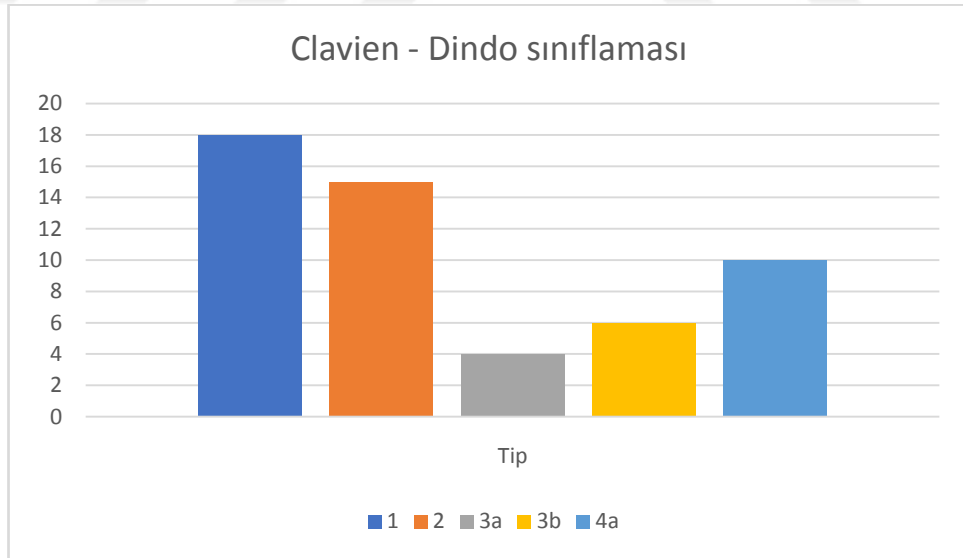
Tablo-11 Kolon ve rektum hastaların ayrı ayrı 5 yıllık genel sağkalım							
Kolon				Rektum			
Değişken	No	5-yıllık genel sağkalım oranı	P değeri	Değişken	No	5-yıllık genel sağkalım oranı	P değeri
NLO				NLO			
<5	114	%70,2	0,329	<5	121	%67,8	0,083
≥5	17	%58,8		≥5	61	%55,7	
TLO				TLO			
<150	57	%70,2	0,953	<150	18	%66,7	0,643
150-300	69	%67,7		150-300	84	%66,7	
≥300	9	%66,7		≥300	80	%60,0	
CRP				CRP			
<2 mg/dl	53	%73,6	0,154	<2 mg/dl	99	%64,6	0,003
≥2 mg/dl	19	%57,9		≥2 mg/dl	22	%36,4	

Kolon ve rektum kanseri hastalarının ayrı ayrı hastalısız sağkalım oranlarına baktığımızda CRP ve NLO değeri yüksek olan hastaların daha az 5 yıllık hastalısız sağkalım oranları vardı. TLO grupları arasında hastalısız sağkalımda da fark görülmedi. İstatistiksel olarak tek anlamlı fark rektum kanseri grubundaki hastaların CRP değerine göre grupları arasında görüldü (p=0.008) (Tablo-12).

Tablo-12 Kolon ve rektum hastalarının ayrı ayrı 5 yıllık hastaliksız sağkalım

Kolon				Rektum			
Değişken	No	5-yıllık hastaliksız sağkalım oranı	P değeri	Değişken	No	5-yıllık hastaliksız sağkalım oranı	P değeri
NLO				NLO			
<5	114	%59,6	0,923	<5	121	%54,5	0,549
≥5	17	%58,8		≥5	61	%52,5	
TLO				TLO			
<150	57	%57,9	0,841	<150	18	%61,1	0,693
150-300	69	%60,0		150-300	84	%50,0	
≥300	9	%66,7		≥300	80	%56,3	
CRP				CRP			
<2 mg/dl	53	%66,0	0,227	<2 mg/dl	99	%55,6	0,008
≥2 mg/dl	19	%52,6		≥2 mg/dl	22	%31,8	

Kolorektal kanser hastalarında en sık görülen postoperatif komplikasyon Clavien-Dindo sınıflamasına göre tip-1 komplikasyonlardı (Şekil-15). NLO, TLO ve CRP düzeylerine göre postoperatif komplikasyonlar tablo-13'te karşılaştırılmıştır. CRP'si yüksek olan hasta grubunda daha çok postoperatif komplikasyon görülmüştür (p=0.006). NLO ve TLO grupları arasında komplikasyon arasında bir ilişki görülmemiştir (sırasıyla p=0.192 ve 0.053).



Şekil 15. Postoperatif komplikasyonlar

Tablo-13 Postoperatif cerrahi komplikasyonlar ile inflamatuvar belirteçlerin ilişkisi

Değişken	No	Komplikasyon var	Komplikasyon yok	P değeri
NLO				
<5	235	31 (%13,1)	204 (%86,9)	0,192
≥5	78	15 (%19,2)	63 (%80,8)	
TLO				
<150	75	6 (%8,0)	69 (%92,0)	0,053
150-300	149	21 (%14,0)	128 (%86,0)	
≥300	89	19 (21,3)	70 (%78,7)	
CRP				
<2 mg/dl	152	18 (%11,8)	134 (%88,2)	0,006
≥2 mg/dl	41	12 (%29,2)	29 (%70,8)	

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanserler, genellikle ileri yaşlarda, cinsiyet farkı olmaksızın sık görülen bir kanser tipidir. Kolonda en sık görülen lokalizasyonlar sırayla sigmoid kolon, sağ kolon, sol kolon ve transvers kolondur. Hastalığın ileri evrelerinde oldukça mortal seyretmektedir. Özellikle peritoneal metastaz gelişmesi durumunda opere edilmezse 5 yıllık sağkalım beklentisi yoktur (13). Tümörün T ve N evresi arttıkça beklenen yaşam süresi kısalmaktadır. Ayrıca tümörün diferansiyasyonu kötüleştikçe prognoz kötüleşmektedir. Hastalığa ait klinik sonuçları, tümörün boyutu, histolojik tipi, invazyon derecesi gibi tümöre ait özellikler tek başına belirlememektedir. Hastaların performansı, ASA skoru, inflamasyona yanıtı gibi konağa ait faktörlerin de klinik sonuçlara etki ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (27). Prognostik belirteçler, hastaların optimal tedaviyi alabilmesi için önemlidir. Bu yüzden TNM evrelemesine ek olarak kan tetkiklerinde inflamasyonu ölçen parametrelere bağlı yeni prognostik belirteçler tanımlanmıştır. Kan tetkiklerinde ölçülen prognostik faktörlerden bazıları CRP, Glasgow prognostik skoru, NLO, TLO ve CEA olarak sayılabilir.

Nötrofiller, kanserin büyümesinde ve metastaz yapmasında IL-1, 6, 8 ve VEBF gibi önemli rol oynayan sitokinleri salgırlar. Yapılan çalışmalarda kanda yüksek nötrofil sayısının kolorektal kanserli hastalarda kötü prognostik faktör olduğunu göstermiştir (28). Lenfositler, sitotoksik T hücreleriyle tümör büyümesini ve metastazını inhibe eder. Benzer olarak kandaki lenfosit sayısının azalması genel

ve hastaliksız sağkalıma oranlarına olumsuz etkilediğini göstermiştir (29). Erken evre kolorektal kanserlerde NLO'nun prognostik olarak anlamlı sonuçları olduğunu Shin J.S. ve arkadaşları göstermiştir (30). Tang H. ve arkadaşları toplamda 1,685 hastayı içeren bir meta-analiz çalışmasına göre karaciğer metastazı olan kolorektal kanserli hastalarda NLO ykseklitiği daha kötü genel ve hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğu göstermiştir (31). Benzer şekilde Halazun ve arkadaşları, kolorektal kanserlerin karaciğer metastazları nedeniyle rezeksiyon yapılan hastalarda 5 kesme değerine göre NLO ykseklitiğinin 5 yıllık sağkalım oranını ve hastaliksız sağkalımı azalttığını buldu (32). Literatürde, evre-3 kolorektal kanserlerle inflamatuvar belirteçler arasında yapılmış çalışma görülmemiştir. Çalışmamızın tek değişkenli analizine göre NLO'nun 5 yıllık sağkalım arasında ilişki gösterilirken; cox regresyon testine göre bağımsız bir prognostik faktör olmadığını göstermiştir. Bu yönden çalışmamız, Dr.Kwon ve arkadaşlarının çalışmasıyla benzer sonuçlara sahiptir (33). CRP gibi başka inflamatuvar belirteçlerin de sağkalım oranları arasında ilişki olduğu çalışmamızda görülmüştür.

Kolorektal kanserler, hematojen yolla, lenfatik yolla, lokal invazyon ve peritoneal implantasyonla yayılabilir ve bu yolları kullanarak hastalık nüks edebilir. En sık metastaz yaptığı yerler karaciğer, akciğer, peritoneal yüzeyler ve anastomoz yerleri sayılabilir. Kolorektal kanser hastalarında NLO için kesme değerı olarak 5 alındığında daha fazla nüks ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (34). Çalışmamızda NLO için kesme değerı önceki çalışmalara benzer olması için 5 olarak alınmıştır. Çalışmamızın tek değişkenli analiz sonuçlarına NLO 5'ten büyük hasta grubunda daha az hastaliksız sağkalım izlenmesine karşı istatikselle olarak anlamlı gösterilmemiştir. Yine alışmamızda CRP gibi bir inflamatuvar belirtecin 5 yıllık hastaliksız sağkalım arasında anlamlı ilişki gösterilmesi bize NLO için kesin bir kesme değerı ve inflamasyon parametrelerini tetikleyen diğer sebeplerin daha titiz araştırılmasını gerektiğini düşündürmektedir.

Trombosit de nötrofil gibi inflamatuvar sürecin bir parçasıdır. İnfamasyon durumunda sayısı artarak kemokin salınımı sağlar. Trombositozun kolorektal kanserli hastalarda daha kötü sağkalımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (14). Ayrıca trombosit/ lenfosit oranının da kolorektal kanserli hastalarda prognoza etkisini araştıran birçok çalışma mevcut. Bu alışmalarda TLO için farklı kesme değerleri alınmıştır. Farklı hasta gruplarındaki bu farklı kesme değerlerinin

sağkalımla ilişkili gösterilmiştir. Kim ve arkadaşları ileri evre kolorektal kanserli hastalarda TLO'nun 160 üstünde olanların prognozunun kötü olduğunu gösterirken; Erstad ve arkadaşları rezeksiyon yapılmış karaciğer metastazlı hastalarda TLO'nun 220 üstünde olan hastaların kötü prognozlu olduğu gösterilmiştir (35,36). Trombositin ve nötrofilin benzer inflamatuvar yanıtını birlikte değerlendirmek için kombine oranlar çalışılmıştır. Trombosit sayısı*nötrofil sayısı/ lenfosit sayısına oranını hesaplayarak kolorektal kanserlerde genel ve hastaliksız sağkalımlarla ilişkili olduğu gösteren çalışmalar vardır (37). Çalışmamızda, TLO grupları 150 ve 300 kesme değerlerine göre 3 gruba ayrılmıştır. Gruplar arasında 5 yıllık genel ve hastaliksız sağkalım arasında ilişki gösterilmemiştir. Literatürle farklı sonuçların çıkması kesme değerinde bir standartizasyonun olmaması, farklı hasta gruplarında farklı konakçı özelliklerinin olması, tam kan sayımı çalışan cihazlardaki farklılıklar nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Araştırmamız inflamasyon ile kolorektal kanser hastalarındaki prognostik ilişkinin TLO için de geçerli olacağını düşündürmektedir.

CRP tek başına önemli bir inflamatuvar belirteçtir ve prognostik değerini araştıran çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmaların çoğunda CRP için farklı kesme değerleri seçilmiştir. Kolorektal kanser hastalarında CRP yüksekliği bağımsız bir prognostik faktör olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (16). Albumin bir negatif inflamatuvar belirteçtir. Bu yüzden CRP/albumin oranının kolorektal kanserli hastalarda prognozla ilişkisi araştırılmıştır. Bir çalışmada CRP/albumin oranı 0,035 üzerinde olan kolorektal kanserli hastalarda daha kötü genel ve hastaliksız sağkalım görülmüştür (15). Bunun dışında yine CRP yüksekliği ve hipoalbuminemi değerlendirilen Glaskow prognostik skorunun kolorektal kanserli hastalarda prognostik değeri gösterilmiştir (38). Çalışmamız, preoperatif CRP yüksekliğinin tek değişkenli analizlerde daha kötü genel ve hastaliksız sağkalımla ilişkili olduğunu göstermiştir. Çok değişkenli analiz testlerinde ise bağımsız bir risk faktörü olmadığı gösterilmiştir. Bunun nedeni CRP yüksekliği için kesin bir kesme değeri olmaması ve hasta popülasyonunun farklı olması olabilir.

Kolorektal kanser nedeniyle yapılan cerrahilerden sonra en sık görülen komplikasyon cerrahi alan enfeksiyonlarıken; en korkulan komplikasyon anastomoz kaçağıdır. Kanada merkezli bir çalışmaya göre Clavien-Dindo sınıflanması baz alınarak yapılan çalışmadan NLO yüksek olan hastalarda postoperatif komplikasyon riskinin yüksek olduğunu göstermiştir (39). Anastomoz kaçağı açısından preoperatif

CRP ve NLO değerlerini inceleyen bir çalışmada her iki belirtecin de anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte çalışmada CRP'nin anastomoz kaçağını öngörmede NLO'ya göre daha üstün görüldü (40). Bizim alışmamızda anastomoz kaçağı açısından karşılaştırma yapılmamıştır. Postoperatif komplikasyon görülme riskiyle NLO, TLO ve CRP arasındaki ilişki bakıldığında CRP yüksekliğinin daha fazla komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yönden çalışmamız, önceki çalışmaları desteklemektedir.

Evre-3 rektum kanserli hastalar preoperatif adjuvant kemoradyoterapi aldığı için kemik iliği baskılanmasına bağlı nötrofil ve lenfosit değerlerinde düşme gerçekleşebilir. Ayrıca kronik romatolojik hastalıklar başta olmak üzere inflamatuvar belirteçleri etkileyebilecek başka faktörler de olabilmektedir. Kolorektal kanser hastalarında prognoza etkisi araştırılırken NLO, TLO ve CRP için standart bir kesme değeri araştırılmamıştır. Çalışmamızda CRP ve NLO değeri yüksek hasta gruplarının hepsinde daha kötü genel ve hastalıksız sağkalımla ilişkili olduğu görüldü. Bununla beraber CRP ve NLO yüksekliği tek değişkenli analizlerde 5 yıllık sağkalımla ilişkili görülmesine rağmen her iki belirteç de bağımsız bir risk faktörü olarak görülmedi. Literatürdeki nceki çalışmaları göz önünde bulundurursak kolorektal kanser hastalarında NLO gibi inflamatuvar belirteçlerin prognozla ilişkili olduğunu düşündürmekle birlikte sadece evre-3 kolorektal kanser hasta gruplarında bu ilişki řu an için net değildir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

İnflamatuvar belirteçler ile kolorektal kanser hastalarının prognozunda korelasyon vardır. Çalışmamızda hiçbir inflamatuvar belirteç evre-3 kolorektal kanserlerde bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Ancak bizim çalışmamızın tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve buna bağlı olarak hasta sayısının sınırlı olması ayrıca hastaların inflamatuvar belirteçlerini etkileyebilecek yandaş sağlık problemlerinin incelememesi nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttur. Kolorektal kanser hastalarında NLO, TLO ve CRP için standart bir kesme değeri araştırılması gerekmektedir. Literatürde evre-3 kolorektal kanserli hastalarda inflamatuvar belirteçlerin prognoza etkisini araştıran çalışma görülmemesi nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Cancer [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2024 Feb 12]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri>
3. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2005;91(3):181–4.
4. Yasui S, Takata T, Kamitani Y, Mae Y, Kurumi H, Ikebuchi Y, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a useful marker for predicting histological types of early gastric cancer. *J Clin Med.* 2021;10(4):1–7.
5. Xiang Y, Zhang N, Lei H, Wu J, Wang W, Zhang H, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio is a negative prognostic biomarker for luminal A breast cancer. *Gland Surg.* 2023;12(3):415–25.
6. Garcea G, Ladwa N, Neal CP, Metcalfe MS, Dennison AR, Berry DP. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) is associated with reduced disease-free survival following curative resection of pancreatic adenocarcinoma. *World J Surg.* 2011;35(4):868–72.
7. Bhattacharjee D, Quirke P. What is the Role of the Neutrophil: Lymphocyte Ratio in Colorectal Cancer? *Turkish Journal of Colorectal Disease.* 2021;31(1):1–12.
8. Yamamoto T, Kawada K, Obama K. Inflammation-related biomarkers for the prediction of prognosis in colorectal cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15).
9. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73(1):17–48.
10. Watanabe T, Muro K, Ajioka Y, Hashiguchi Y, Ito Y, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2016 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):1–34.
11. Hakimi AN, Rosing DK, Stabile BE, Petrie BA. En Bloc resection of the duodenum for locally advanced right colon adenocarcinoma. *American Surgeon.* 2007;73(10):1063–6.
12. Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, Ito Y, Ajioka Y, Hamaguchi T, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer [Internet]. Vol. 25, *International Journal of Clinical Oncology.* Springer Singapore; 2020. 1–42 p. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01485-z>
13. Tong GJ, Zhang GY, Liu J, Zheng ZZ, Chen Y, Niu PP, et al. Comparison of the eighth version of the American joint committee on cancer manual to the seventh version for colorectal cancer: A retrospective review of our data. *World J Clin Oncol.* 2018;9(7):148–61.

14. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota K. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2012;106(7):887–91.
15. Matsuoka H, Ando K, Hu Q, Zaitzu Y, Tsuda Y, Hisamatsu Y, et al. Postoperative C-reactive protein/albumin ratio is a biomarker of risk of recurrence and need for adjuvant chemotherapy for stage III colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* [Internet]. 2020;25(7):1318–26. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01672-3>
16. Koike Y, Miki C, Okugawa Y, Yokoe T, Toiyama Y, Tanaka K, et al. Preoperative C-reactive protein as a prognostic and therapeutic marker for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2008;98(7):540–4.
17. Guthrie GJK, Roxburgh CSD, Farhan-Alanie OM, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of longitudinal measurements of systemic inflammation in patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 2013;109(1):24–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.330>
18. Hall C, Clarke L, Pal A, Buchwald P, Eglinton T, Wakeman C, et al. A review of the role of carcinoembryonic antigen in clinical practice. *Ann Coloproctol*. 2019;35(6):294–305.
19. Sugarbaker PH. Carcinoembryonic antigen (CEA) assays in obstructive colorectal cancer. *Ann Surg*. 1976;184(6):752–7.
20. Turnbull RB, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg*. 1967;166(3):420–7.
21. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, et al. No- Touch isolation technique in colon cancer: A controlled prospective trial. *British Journal of Surgery*. 1988;75(5):409–15.
22. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? *British Journal of Surgery*. 1982;69(10):613–6.
23. Hohenberger W, Weber K, Matzel K, Papadopoulos T, Merkel S. Standardized surgery for colonic cancer: Complete mesocolic excision and central ligation - Technical notes and outcome. *Colorectal Disease*. 2009;11(4):354–64.
24. Dennohuke J. General rules for clinical and pathological studies on cancer of the colon, rectum and anus - Part. I. Clinical classification. *Jpn J Surg*. 1983;13(6):557–73.
25. West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):857–65.
26. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery* [Internet]. 1992 May;111(5):518–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1598671>

27. Maltoni M, Caraceni A, Brunelli C, Broeckaert B, Christakis N, Eychmueller S, et al. Prognostic factors in advanced cancer patients: Evidence-based clinical recommendations - A study by the steering committee of the european association for palliative care. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(25):6240–8.
28. Yang J, Guo X, Wang M, Ma X, Ye X, Lin P. Pre-treatment inflammatory indexes as predictors of survival and cetuximab efficacy in metastatic colorectal cancer patients with wild-type RAS. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-17130-6>
29. Noh OK, Oh SY, Kim YB, Suh KW. Prognostic Significance of Lymphocyte Counts in Colon Cancer Patients Treated with FOLFOX Chemotherapy. *World J Surg*. 2017;41(11):2898–905.
30. Shin JS, Suh KW, Oh SY. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with T1-2N0 colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2015;112(6):654–7.
31. Tang H, Li B, Zhang A, Lu W, Xiang C, Dong J. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):1–15.
32. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*. 2008;34(1):55–60.
33. Kwon HC, Kim SH, Oh SY, Lee S, Lee JH, Choi HJ, et al. Clinical significance of preoperative neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio in patients with operable colorectal cancer. *Biomarkers*. 2012;17(3):216–22.
34. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, West NP, Jayne DG, Quirke P, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: The relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer [Internet]*. 2015;113(2):204–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2015.87>
35. Kim JH, Lee JY, Kim HK, Lee JW, Jung SG, Jung K, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(3):505–15.
36. Erstad DJ, Taylor MS, Qadan M, Axtell AL, Fuchs BC, Berger DL, et al. Platelet and neutrophil to lymphocyte ratios predict survival in patients with resectable colorectal liver metastases. *Am J Surg [Internet]*. 2020;220(6):1579–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2020.05.003>
37. Mercier J, Voutsadakis IA. The platelets-neutrophils to lymphocytes ratio: A new prognostic marker in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(3):478–86.

38. Lee SC, Huh JW, Lee WY, Yun SH, Kim HC, Cho YB, et al. Prognostic value of serum inflammatory markers in colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2020;35(7):1211–9.
39. Josse JM, Cleghorn MC, Ramji KM, Jiang H, Elnahas A, Jackson TD, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts major perioperative complications in patients undergoing colorectal surgery. Colorectal Disease. 2016;18(7):O236–42.
40. Walker PA, Kunjuraman B, Bartolo DCC. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts anastomotic dehiscence. ANZ J Surg. 2018;88(7–8):E573–7.

8. EKLER

1. Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU
LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!
<p>Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.</p>
<p>Bu çalışmanın adı ne?</p> <p>Lokal ileri kolorektal kanser hatalarında trombosit/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarının prognoza etkisi</p>
<p>Bu çalışmanın amacı ne?</p> <p>Kolorektal kanserler dünyada en sık görülen kanser tiplerindedir. Kan testleri ucuz, erişimi kolay belirteçlerdir. Kan değerindeki değişiklikler hastalığın seyrini etkilemektedir. Bu yüzden kolorektal kanserlerin kan testleriyle hastalık seyrini gıdşatı araştırmaktır.</p>
<p>Size nasıl bir uygulama yapılacak?</p> <p>Herhangi bir müdahale yapılmayacak olup sadece elektronik dosyalardan verileriniz incelenecektir.</p>
<p>Farklı tedaviler için araştırma gruplarına rastgele atanma olasılığı nedir?</p> <p>Rastgele atanma olmayacaktır.</p>
<p>Ne kadar zamanınızı alacak?</p> <p>Hiç zamanınızı almayacaktır.</p>
<p>Araştırmaya katılması beklenen tahmini gönüllü sayısı kaçtır?</p>

300
Sizden alınacak biyolojik materyallere ne olacak ve analizler nerede yapılacak? (analizlerin yurtdışında yapılması durumunda biyolojik materyallerin nereye gönderileceğinin açıklanması), Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacak.
Sizden beklenen nedir? Sizin sorumluluklarınız nelerdir? Geriyeye dönük veri analizi yapılacağı için sizden beklenen herhangi bir sorumluluk yoktur.
Çalışmaya katılmak size ne yarar sağlayacak? Size direkt olarak bir katkısı olmayacak olup bu çalışma literatüre katkı sağlayacaktır.
Araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek durumlar nelerdir? Gönüllülük esasına bağlı olup istediğiniz zaman çalışmadan çıkabilirsiniz.
Çalışmaya katılmak size herhangi bir zarar verebilir mi? Geriyeye dönük veri analizi yapıldığı için size herhangi bir zararı yoktur.
Eğer katılmak istemezseniz ne olur? Çalışmaya katılmak istemezseniz veya çalışmaya katılmanız halinde, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan ayrılmak isterseniz, ceza almayacaksınız, hiçbir hukuki yaptırımla karşılaşmayacaksınız veya çalışmaya başlamadan önce sahip olduğunuz haklarınızı kaybetmeyeceksiniz. Verileriniz kullanılmayacaktır.
Size uygulanabilecek olan alternatif yöntemler nelerdir? Tamamlanmış tedavinize ait veriler inceleneceği için alternatif yöntemi de yoktur.
Bu çalışmaya katıldığım için bana herhangi bir ücret ödenecek mi? Hayır.
Bu çalışmaya katıldığım için ben herhangi bir ücret ödeyecek miyim? Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.
Bilgilerin gizliliği: Tüm kişisel ve tıbbi bilgileriniz gizli kalacak, sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.
Bu çalışmanın sorumlusunun iletişim bilgileri 1- Adı, soyadı: Prof.Dr.Erhan Akgün 2- Ulaşılabilir telefon numarası: 3- Görev yeri: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Bornova/İzmir

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bilgilendirilmiş gönüllü olurunun imzalı ve tarihli bir kopyasının bana verileceğini biliyorum.

GÖNÜLLÜNÜN	
ADI & SOYADI	
ADRESİ	
TELEFONU	
TARİH	

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasiinin	
ADI & SOYADI	
ADRESİ	
TELEFONU	
TARİH	

Araştırma ekibinde yer alan ve araştırma hakkında bilgilendirmeyi yapan yetkin bir araştırmacının	
ADI & SOYADI	
ADRESİ	
TELEFONU	

TARİH			

2. Etik Kurul Onay Belgesi





T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı :E-99166796-050.04-1713662 /171
Konu : Onay Kararı 24-2T/35

Prof. Dr. Zekeriya Erhan AKGÜN
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Genel Cerrahi Anabilim Dalı

Kurulumuza başvurusunu yaptığımız " **A. Lokal ileri kolorektal kanser hastalarında trombosit/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarının prognoza etkisi**" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz onay kararı ekte sunulmaktadır.

Başvuru dosyasının araştırmanın yürütüleceği kuruma iletilerek kurum iznini gösterir belgenin alınmasından sonra çalışmaya başlanması ve süreç içinde bu belgenin (daha öncesinde sunulmamış ise) Kurulumuza iletilmesi gerekmektedir.

Ayrıca ilgili mevzuat gereği araştırmaya başlama bildiriminin, bir yıllık süreyi aşması durumunda Yıllık Bildirimlerin, bitirme tarihinin ve sonuç raporunun kurulumuza sunulması ve her türlü yazışmanın araştırma tam adı/kodu, karar, tarih ve sayısı bildirilerek Etik Kurul Bilgilendirme formu ile yapılması gerekmektedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Güzide AKSU
Kurul Başkanı

Ek:İlgili Etik Kurul Kararı (1 Adet aslı gibidir örneği elden gönderilecektir)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tel : e-mail:

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

BAŞVURU BİLGİLERİ	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	A. Lokal ileri kolorektal kanser hastalarında trombosit/lenfosit ve nötrofil/lenfosit oranlarının prognoza etkisi
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Zekeriya Erhan Akgün
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Dr. Serhat Kırççeği
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	ege üniversitesi hastanesi genel cerrahi a.b.d.
DESTEKLEYİCİ	
ARAŞTIRMA TİPİ	Niceliksel Tanımlayıcı Olgu Serileri

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 24-2T/35	Tarih: 08.02.2024
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak Kurulumuzca incelenmiş, araştırma giderlerinin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödellenmediği koşullarda araştırmaya başlanmasının etik açıdan uygun bulunduğuna toplantıya katılan etik kurul üyelerince Oy birliği ile karar verilmiştir.	

EGE ÜNİVERSİTESİ TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ÇALIŞMA ESASI	Ege Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurul Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Guzide Aksu					
Unvanı / Adı / Soyadı EK Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Guzide Aksu Başkan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Ceyda Kabaroğlu Başkan Yardımcısı	Tıbbi Biyokimya	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. Aysun Ekşioğlu Raportör	Ebelik A.D.	Sağlık Bilimleri Fakültesi Ebelik Anabilim Dalı	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Zeliha Kerry Üye	Farmakoloji	Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Aliye Mandıracıoğlu Üye	Halk Sağlığı A.D.	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Cengiz Çavuşoğlu Üye	Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Guzide Aksu		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------



T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Tel :

e-mail:

ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAY BELGESİ

Prof. Dr. Yasemin Yıldırım Üye	İç Hastalıkları Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Mehmet Çağdaş Eker Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Oya Türkoğlu Üye	Periodontoloji	Ege Üniversitesi Diş Hek. Fakültesi Periodontoloji A.D.	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Prof. Dr. Meltem Seziş Demirci Üye	İç Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.D.	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Şafak Dağhan Üye	Halk Sağlığı Hemşireliği A.D.	Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği AD	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Gülbün Rudarı Üye	Hareket ve Antrenman Bilimleri	Ege Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi Hareket ve Antrenman Bilimleri AD.	K	Hayır	Hayır	İzinli (Görevli)
Doc. Dr. Serhad Nalçacı Üye	Göz Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	Hayır	Evet	Online Katıldı
Prof. Dr. Ahmet Özgür Yeniel Üye	kadın hastalıkları ve Doğum	Ege Üniversitesi tıp fakültesi kadın hastalıkları ve doğum uzmanı	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı
Doc. Dr. Tahir Atik Üye	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları A.D.	E	Hayır	Hayır	Toplantıya Katılmadı
Doc. Dr. Fatma Sert Üye	Radyasyon Onkolojisi	Ege Üniversitesi	K	Hayır	Evet	Online Katıldı
Doc. Dr. ALİ TEKİN Üye	Çocuk Cerrahisi/Çocuk Ürolojisi	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi A.D.	E	Hayır	Evet	Online Katıldı

Etik Kurul Başkanı Prof. Dr. Guzide Aksu		Araştırma Başvurusu Onay Belgesi	Belge Kodu 22	Rev. Tarihi / No.su: 28.09.2011/05
---	--	----------------------------------	------------------	---------------------------------------