



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. ABDURRAHMAN YURTARSLAN ANKARA ONKOLOJİ SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

Klinik EĞitim Sorumlusu: Prof. Dr. A. UĞur BERBEROĞLU

**KOLOREKTAL KANSERLİ HASTALARDA POSTOPERATİF SERUM
PROKALSİTONİN, C-REAKTİF PROTEİN, ALBÜMİN VE KAN
LÖKOSİT DÜZEYİNİN ANASTOMOZ KAÇAĞININ ERKEN
BELİRLENMESİNDEKİ ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Uygur OLGUN

**TEZ DANIŞMANI:
DoÇ. Dr. Kaptan Gülben**

Ekim, 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgisi ve deneyimleri ile her zaman desteğini gördüğüm, Klinik Eğitim Sorumlum Prof. Dr. A. Uğur BERBEROĞLU'na, Klinik İdari Sorumlum Prof. Dr. Cihangir ÖZASLAN'a ve Prof. Dr. M. Ali GÜLÇELİK'e minnetle teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında ve uygulanmasında tez danışmanım olarak görev alan; Doç. Dr. Kaptan GÜLBEN'e ve tezimin laboratuvar aşamasında desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Çiğdem SÖNMEZ'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasa başladığım ilk günden uzmanlığıma kadar eğitimimin her aşamasında desteklerini esirgemeyen, cerrahi sanatını öğrenmemde katkılarını gördüğüm ve birlikte çalışmaktan son derece keyif aldığım değerli Op. Dr. Bülent AKSEL'e, Op. Dr. Niyazi KARAMAN'a ve Doç. Dr. Lütfi DOĞAN'a sonsuz minnetlerimi sunarım.

Genel cerrahi asistanı olmanın zorluğunu ve zevkini birlikte yaşadığım, kıdemlilerime, birlikte bir aile olduğumuz ve benden sonra da kliniğın yükünü omuzlayacak tüm asistan arkadaşlarıma, dostlarıma teşekkürü borç bilirim.

Bu süre içerisinde yardımlarını devamlı hissettiğim servis, yoğun bakım, ameliyathane hemşirelerimize ve personeline teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde en büyük pay sahibi olan Annem'e, Babam'a, Ablam'a , hayatı benim için anlamlı kılan eşim İrem CAN OLGEN'e ve oğlum Rüzgar OLGEN'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Uygur OLGEN

ÖZET

GİRİŞ

Anastomoz kaçağı kolorektal cerrahi sonrası görülebilen major klinik problemlerden biridir. Sıklığı %2 ila %7 arasında değişmekte olup bazı çalışmalarda %8 ila %14'e kadar yükseldiği bildirilmiştir. Prokalsitonin, sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda hastanın klinik tablosunun takibi açısından önemli bir biyokimyasal belirteçtir. Normal kabul edilen serum seviyesi 0.1 ng/ml 'nin altındadır. Geçirilen abdominal operasyonlar sonrası ortaya çıkabilecek septik komplikasyonlara önceden dikkat çekebilmesi açısından oldukça yararlı bir kullanıma sahiptir.

AMAÇ

Planlanan bu çalışmanın amacı; kliniğimizde sıklıkla uygulanan kolorektal kanser ameliyatları sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan biri olan anastomoz kaçağının önceden belirlenebilmesinde postoperatif serum prokalsitonin seviyesinin ve yanı sıra serum CRP, serum Albümin, Kan Beyaz Küre seviyelerinin erken yol gösterici olabilirliğinin değerlendirilmesidir.

MATERYAL VE METOD

Haziran 2015 – Temmuz 2017 tarihleri arasında Genel Cerrahi Kliniğine başvuran 86 kolorektal kanser tanısı almış hasta üzerinde prospektif bir araştırma olarak planlandı. Tüm veriler prospektif olarak toplandı. Cerrahi sonrası postoperatif 1., 3. ve 5. günlerde serum PCT, CRP, Albümin ve Kan Beyaz Küre (BK) düzeyleri ölçüldü. Postoperatif 1., 3. ve 5. günlerde serum PCT, CRP, Albümin ve BK düzeyleri, yapılan ameliyatların tipi, kullanılan anastomoz tekniği, TNM evresi, ameliyat sonrası servis takiplerinde anastomoz kaçağı ya da diğer komplikasyonların olup olmadığı,

analiz edilecek değişkenler olarak belirlendi. İstatistik değerlendirmesinde kesikli değişkenlerin tek değişkenli analizi için Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. Pearson ki-kare'nin şüpheli sonuç verdiği küçük örneklem boyutlarında ise Fisher's Exact Testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov Testi yapılarak verilerin normal dağılıma sahip olduğu tespit edildi ve gruplar arasındaki farkın çok değişkenli analizi için; Tek Yönlü Varyans Analizi Testi (One-Way Anova Test) kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. gün ölçülen serum PCT değeri ile anastomoz kaçağı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Öte yandan ameliyat sonrası 3. ve 5. gün ölçülen serum CRP ile Kan BK değerindeki artışın ve aynı günlerde ölçülen serum Albümin değerindeki azalışın, anastomoz kaçağı ile istatistiksel olarak anlamlı birlikteliğini tespit ettik.

SONUÇ

Çalışmamız sonucunda kolorektal kanserli hastalarda, postoperatif serum prokalsitonin düzeyinin, anastomoz kaçağının erken belirlenebilmesinde etkin olamayacağını bununla birlikte serum CRP, serum Albümin ve Kan Beyaz Küre sayısının yüksekliğinin ise etkin olabileceğini düşünüyoruz. Gelecekte benzer amaçla yapılacak kapsamlı ve çok yönlü çalışmaların sonucunda, anastomoz kaçağını erken tespit etme fikrini destekleyecek belirteçlerin tanımlanacağına inanıyoruz.

SUMMARY

INTRODUCTION

Anastomotic leak is one of the most common major clinical problems after colorectal surgery. Incidence may vary between 2% to 7%, some researches predicts incidence up to 7 to 14 percent. Procalcitonin is a novel biochemical marker monitoring patients' in the presence of systemical bacterial infection. Normal range of serum procalcitonin is below 0.1 ng/ml. It is useful in detecting the possible septic complications after abdominal surgery.

PURPOSE

Purpose of this clinical study is early detection of anastomotic leak after colorectal surgery -which is a frequently performed surgery in our clinic- using postoperative serum procalcitonin, crp, albümine level white blood cell count.

MATERIAL AND METHOD

This trial is designed as a prospective study including 86 patients diagnosed as colorectal cancer and admitted to general surgery clinic between June 2015 and July 2017. All of the data is collected prospectively. Postoperative serum procalcitonin (PCT) C-reactive protein (CRP), albumine levels and White blood cell count are measured on days 1, 3 and 5. Serum PCT, CRP, Albumine, and WBC levels measured on postoperative first, third and fifth days and then the Type of the surgery, anastomosis technique, TNM stage, postoperative anastomtoic leak or other postoperative comlications are set as other variables. Pearson Chi-Square test is used

in univariate analysis of intermittent variables. Fisher's Exact Test is used in small sampling groups when Pearson's Chi Square Test results are found to be uncertain. Kolmogorov-Smirnov Test is used to confirm the normal distribution of data and One-Way Anova Test is used for multi-variate analysis of differences in between study groups.

FINDINGS

We could not find a statistically significant correlation between serum PCT level measured on postoperative 1st, 3rd and 5th days and anastomotic leak. On the other hand, increase in serum CRP level and White blood cell count measured on postoperative 3rd and 5th days and fall in serum albumine level measured on the same days are statistically significant in anastomotic leak.

RESULTS

As a result of our study, we found that in patients with colorectal cancer, postoperative serum PCT level was found to be useless in early detection of anastomotic leak. On the other hand serum CRP, Albumin levels and blood WBC may serve as predictors early warning of anastomotic leakage. We believe that with detailed, multi-variable, future studies on the subject, may present an idea on early detection of colorectal anastomotic leak.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET	II
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR	VII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.KOLOREKTAL KANSER	3
2.1.1.EMBRYOLOJİ	3
2.1.2.KOLON VE REKTUM ANATOMİSİ	4
2.1.3.EPIDEMİYOLOJİ	9
2.1.4.ETİYOLOJİ	10
2.1.5.KLİNİK	13
2.1.6.TANI YÖNTEMLERİ	14
2.1.7.EVRELEME	15
2.1.8.TEDAVİ YÖNTEMLERİ	19
2.1.9.KOLOREKTAL CERRAHİ SONRASI GÖRÜLEBİLEN KOMPLİKASYONLAR.....	22
2.1.9.1.ANASTOMOZA BAĞLI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR	22
2.1.9.2.AMELİYAT SONRASI ERKEN DÖNEMDE GELİŞEN İLEUS	25
2.1.9.3.CERRAHİ ALAN ENFEKSİYONLARI	25
2.1.9.4.DİĞER NADİR KOMPLİKASYONLAR.....	25
2.1.10.PROGNOSTİK FAKTÖRLER.....	26
2.2.C-REAKTİF PROTEİN	29
2.3.PROKALSİTONİN.....	30
2.4.ALBÜMİN	32
2.5.LÖKOSİT	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
3.1.HASTA SEÇİMİ	34
3.2.PROKALSİTONİN, C-REAKTİF PROTEİN, ALBÜMİN, KAN BEYAZ KÜRE ÖLÇÜMLERİ	36
3.3.İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
4.BULGULAR.....	39
5.TARTIŞMA	51
6.SONUÇ.....	57
7.KAYNAKÇA	58

KISALTMALAR

PCT:	Prokalsitonin
CRP:	C-Reaktif Protein
ALB:	Albümin
BK:	Beyaz Küre
MR:	Manyetik rezonans
BT:	Bilgisayatl Tomografi
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
USG:	Ultrasonografi
BUN:	Kan Üre Azotu
CEA:	Karsinoembriyonik Antijen
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
FAP:	Ailesel Adenomatöz Polipozis
HNPCC:	Ailesel Non Polipozis Kolorektal Kanser
WBC:	Beyaz Kan Hücresi

1. GİRİŞ

Dünyada erkeklerde üçüncü sıklıkta, kadınlarda ise meme karsinomundan sonra ikinci sıklıkta görülen kolorektal kanserler, tüm kanserlerin %9'unu oluşturmaktadır. Bu yüzden de tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Ortalama görülme yaşı 50-75'dir. Dünyada her yıl 900 binin üzerinde kolorektal karsinoma tanısı konmaktadır. Bunların %70'ine küratif rezeksiyon uygulanmakta, %45'inde tam kür sağlanmakta ve %25'i ilk iki yılda nüks etmektedir [1].

Kolorektal cerrahi sonrası görülebilen majör klinik problemlerden biri anastomoz kaçağıdır. Sıklığı %2 ile %7 arasında değişmekte olup bazı çalışmalarda %8 ile %14'e kadar yükseldiği bildirilmiştir [2-5]. Morbidite ve mortaliteyi arttıran bu komplikasyonun önceden belirlenebilmesi amacıyla birçok çalışma yapılmış olsa da bu komplikasyonu öngörebilen bir belirteç bulunamamıştır.

Prokalsitonin, sistemik bakteriyel enfeksiyonlarda hastanın klinik tablosunun takibi açısından önemli bir biyokimyasal belirteçtir. Prokalsitonin tirod bezi "C hücreleri" tarafından sentez edilen, 116 aminoasit zincirinden oluşan, protein yapıda, pozitif akut faz reaktanıdır. Normal kabul edilen serum seviyesi 0.1 ng/ml 'nin altındadır [6,7]. Geçirilen abdominal operasyonlar sonrası ortaya çıkabilecek septik komplikasyonlara önceden dikkat çekebilmesi açısından oldukça yararlı bir kullanıma sahiptir [8,9].

C-reaktif protein (CRP) infeksiyon, travma, doku nekrozu, tümör ve inflamatuvar hastalıklarda artan bir akut faz reaktanıdır. İmmün sistemin inflamatuvar yanıtının bir komponentidir.

Değişik çalışmalarda kolorektal kanserin oluşması, progresyonu, metastaz ve rekürrensinde sistemik inflamasyonun önemli bir role sahip olduğu ve CRP'nin inflamatuvar cevabın yararlı bir indikatörü olabileceği bildirilmiştir [10].

Planlanan bu çalışmanın amacı; kliniğimizde sıklıkla uygulanan kolorektal kanser ameliyatları sonrası ortaya çıkabilecek komplikasyonlardan biri olan anastomoz kaçağının önceden belirlenebilmesinde, postoperatif serum prokalsitonin seviyesinin erken yol gösterici olabilirliğinin değerlendirilmesidir. Böylece olası anastomoz kaçağının klinik semptomlar ortaya çıkmadan tahmin edilerek, bu komplikasyona bağlı morbidite ve mortalite oranlarının iyileştirilmesini sağlayabilecek tedbirlerin daha etkin bir şekilde alınması mümkün olabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KOLOREKTAL KANSER

2.1.1. Kolon Embriyolojisi

İntrauterin hayatın 4. haftasında primitif barsak embriyoda, ön barsak (foregut), orta barsak (midgut), ve arka barsak (hindgut) olarak farklılaşır. Duodenumun ana safra kanalının açıldığı bölümü, ince barsaklar ve kolonun sağ yarısı midguttan meydana gelir. Hindguttan transvers kolonun orta kısmından başlayarak anüsün proksimaline kadar olan kalın barsaklar ve ürogenital tract gelişir. Midgut ventralde geniş olarak yolk sak'a açılır. Embriyonun 5. haftasında midgut ile yolk sak arasında duktus omfalomezenterikus olarak adlandırılan dar bir duktus ile arasındaki bağlantı sağlanmış olur. Midgut'ın ventralinde, yolk sak'ın hemen posteriorundaki kabarıklık çekumun yerini belirler ve böylece ince ve kalın barsak arasındaki sınır ortaya çıkar. Fötal abdominal kavite, hızla büyüyen barsaklara küçük gelmeye başlar böylece karın içindeki basınç artar. Gelişimin 6. haftasında midgut, ortada omfalomezenterik duktus olmak üzere mezenteri ile birlikte umbilikal kord içine doğru herniye olur. Midgut'ın kranial ve kaudal bacakları mezenterin iki bandı ile posterior abdominal duvara fiksedir. Umbilikal lupun kranial bacağından jejunum ve ileumun küçük bir bölümü, kaudal bacağından ise ileumun terminal bölümü, çekum, apendiks, çıkan kolon, transvers kolonun 2/3'ü gelişir.

İntestinal rotasyon, midgut'ın prearteryel ve postarteryel segmentlerinde arteria mezenterika superior aksis olmak üzere saat yönünün aksine olur. Midgut başlangıçta 90 derecelik rotasyon yaptığından distal ileum ve proksimal kolon fetusun sol tarafında, jejunum ve proksimal ileum sağ tarafındadır. Daha sonra karın boşluğu hızla genişler, içindeki basınç düşer ve intestinal luplar abdominal kavite içine döner. Jejunal luplar superior mezenterik arter arkasında abdominal kavitenin sol

posterioruna yerleşir. Sol anteriorda ise ileum ve asendan kolon bulunur. Fizyolojik umbilikal herni fetal hayatın 11. haftasında tamamıyla küçülür.

Kolonun rotasyonu çekumun abdominal kavite içinde sağ üst kadrana uzanmasına kadar devam eder. İleoçekal bölge saat yönünün aksine 180 derecelik dönüş yapar ve süperior mezenterik arter etrafında 270 derecelik rotasyon tamamlanmış olur. Böylece çekum ve distal ileum sağ üst abdominal kaviteye gelir. Sonradan intestinal luplar geliştikçe ve kolon uzadıkça çekum ve terminal ileum sağ alt kadrana iner.

Primitif barsak kanalından transvers kolonun üçte bir kısmı, inen kolonun 1/3 kısmı ve sigmoid kolon gelişir. Rektum ile anüsün iç kısmı ise kloakanın dorsal parçasından gelişir [11].

2.1.2. Kolon ve Rektum Anatomisi

Kolon ileoçekal bileşkeden başlayıp anüse kadar uzanır. Yaklaşık 130-150 cm uzunluğunda olan kalın barsak 2,5-8,5 cm çaptadır ve sindirim kanalının %20'sini oluşturur. Karaciğer, dalak, mide, duodenum, ince barsaklar, böbrekler, üreterler ve mesane gibi çok sayıda organla komşuluk gösterir [12].

Kalın barsağın dış yüzünde uzun ekseni boyunca seyreden ve tenya koli adı verilen üç kas şeridi görülür. Bu kas şeritleri, kalın barsağın tunika muskularis tabakasında bulunan stratum longitudinale'yi oluşturan kas liflerinin üç yerde toplanmasından oluşur. Her bir tenyanın genişliği 6-10 mm, kalınlığı ise 1 mm kadardır. Apendiks vermiformisin çekum ile birleştiği yerden başlayan üç tenya arasındaki uzaklık genellikle aynıdır. Tenya libera, kalın barsağın bütün bölümlerinde ön yüzde bulunurken; tenya mezokolika, çıkan kolon ve inen kolonun arka yüzünün iç tarafında, tenya omentalis ise çıkan kolon ve inen kolonun arka yüzünün dış yan

tarafında izlenir. Rektuma yaklaştıka tenyalar tamamıyla ayırt edilemez hale gelir ve sonuğa rektumda stratum longitudanele'ye ait kas lifleri tam bir kat haline dđnüşürler. Kalın barsak duvarının tenyalar arasında kalan kısmında üç sıra halinde ve enlemesine oluklar ile birbirinden ayrılan haustra koli adı verilen kabartılar vardır. Tenya kolilerin uzunluğu kalın barsağın uzunluğuna nazaran daha az olduğundan, tenya koliler çıkarılırsa kalın barsak uzun, silindirik bir sekil alır ve dolayısı ile haustra koliler de kaybolur. Kalın barsağın iç yüzünde haustra kolileri birbirinden plika semilunaris adı verilen, iki ucu ve iki yüzü bulunan mukoza plikaları ayırır. Barsağın dış yüzünde yağ dokusundan oluşan yaprak seklinde, periton ile örtülü "appendices epiploica"lar vardır [12].

Sağ iliak fossada intraperitoneal olarak yerleşen çekum, kalın barsağın ilk parçasıdır. Uzunluğu ortalama 6 cm, genişliği 7.5-8.5 cm olan çekum, kolonun en geniş kısmıdır. Alt tarafta inguinal ligamenti biraz asar, yukarıda çıkan kolon ile devam eder. Arka yüzü iliak ve psoas majör kasları ile komşudur. İleumun çekuma açıldığı yerde ince barsağın kolon içine girmesi ile oluşan ileoçekal valf (Bauchini valfi) bulunur. Yarımay şeklinde iki dudaktan oluşan valf, hem ileum içeriğinin kolona hızlı geçmesini hem de kolon içeriğinin ileuma geri dönmesini engeller. Çekum, geniş bir lümeneye sahip olması ve duvarının ince olması nedeni ile intestinal obstrüksiyonlarda kolonun en sık perforasyon olan kısmıdır. Alt iç duvarında ve ileoçekal valfin yaklaşık 2-3 cm altında appendiks vermiformis bulunur. Appendiks retroçekal, retrokolik ve pelvik yerleşimde olabilir.

Çıkan kolon, çekumdan karaciğerin sağ lobunun alt yüzüne kadar uzanır ve sola, biraz öne doğru bükülerek burada hepatik fleksurayı yapar. Kolonun bu kısmı duodenum ikinci kıtasının ön yüzünde yer alır. Yaklaşık 15-20 cm uzunluğunda olan çıkan kolon, arkada kuadratus lumborum kası ve sağ böbreğin alt kısmı ile komşudur.

Ön ve yan yüzleri peritonla örtülüdür. Arka duvarı gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına tutunmuştur. Bazen arka yüzü peritonla örtülü olabilir.

Transvers kolon, hepatic fleksuradan başlar, aşağıya doğru konveks bir kavis yaparak umblikal ve sol hipokondriyak bölgeyi çaprazlayarak geçer. Dalağın alt ucundan aşağıya doğru bükülerek splenik fleksurayı oluşturur. Ortalama 50 cm uzunluğuyla kolonun en uzun kısmıdır. Transvers kolonun sağ ucu duodenum ikinci parçasına ve pankreas başına tutunmuştur; üstte ise mide büyük kurvaturu ile komşudur. Pankreas başından splenik fleksuraya kadar tamamı peritonla örtülüdür ve mezokolon ile karın arka duvarına tutunur.

İnen kolon, splenik fleksuradan sol iliak fossaya kadar uzanır. Çıkan kolona göre daha derindedir. Ortalama 25 cm uzunluğunda olup, kolonun en kalın kas tabakasına sahip olan bölümüdür. Sol böbreğin dış kenarını izleyerek psoas majör ve kuadratus lumborum kasları arasından iliak kristaya kadar iner; küçük pelvis giriminde sigmoid kolonla sonlanır. Yan ve ön yüzü periton ile örtülüdür; arka yüzü gevşek bağ dokusu ile karın arka duvarına yapışır.

Sigmoid kolon, krista iliaka hizasında psoas major kasının iç kenarından minör pelvis giriminde başlar; 3. sakral vertebra hizasında rektumda sonlanır. Kıvrımın üç parçası vardır. Birinci parça pelvisin sol duvarını takip ederek aşağıya doğru iner. İkinci parça erkekte rektum ile mesane, kadında rektum ile uterus arasında pelvis boşluğunu çaprazlar ve pelvisin sağ duvarına uzanır. Üçüncü parça geriye doğru bükülür, sakrumun önünde orta hatta aşağıya doğru devam eder. Ortalama uzunluğu 40 cm olup, çapı kolonun en dar yeridir ve ortalama 2.5 cm kadardır. Tamamen peritonla sarılıdır ve uzunluğu değişebilen mezokolon ile karın arka duvarına tutunmuştur.

Rektum, 3. sakral vertebra hizasından başlayıp sakrumu takip ederek anal kanalla devamlılık gösterir. Sakrumla koksiksin konkavlığına uygun bir eğrilik göstererek aşağıya doğru uzanır. Bu antero-posterior eğriliğe fleksura sakralis denir. Bu eğrilik önce aşağıya ve arkaya, sonra öne doğrudur. Rektum pelvik diaframdan geçerek anal kanalla devam eder. Anorektal kavşak, koksiks ucunun biraz aşağısında 2-3 cm önünde yer alır. Rektumun alt ucundan itibaren anal kanal aşağıya ve arkaya doğru uzanır. Bu seviye prostatın alt ucu hizasındadır. Rektumun arkaya doğru yaptığı bu eğriliğe fleksura perinealis denir. Ortalama 12 cm uzunluğundaki rektumun üst kısmı boş iken 4 cm çapındadır, alt kısmı ise genişir ve ampulla adını alır. Rektum, başlangıç yeri olarak kabul edilen sakral promontorium hizasından pelvik tabana doğru ilerlerken, proksimalde ve distalde sağa, orta bölümde sola konveksite gösteren üç kavis yapar. Bunlar lümen içinde mukoza çıkıntıları olarak görülürler ve Houston valfleri olarak adlandırılırlar. Sigmoid kolondan farklı olarak rektumun haustraları, appendiks epiploikaları, mezenteri ve tenyaları yoktur. Rektumun üçte iki ön üst kısmı peritonla örtülüdür. Ön yüzünü örten periton mesaneye geçerek erkeklerde "excavatio rectovesicalis"i, kadınlarda uterusu geçerek "excavatio rectouterina"yı (Douglas çıkmazı) oluşturur. Bu çıkmazın düzeyi erkeklerde daha yüksektir. Rektovezikal çıkmaz anüsten 7.5 cm uzaklıktadır. Arka yüzde ise sigmoid kolona kadar retroperitonealdir. Burada 4. sakral vertebra korpusundan başlayıp o bölgedeki damar ve sinirleri örterek rektuma uzanan Waldeyer fasyası vardır. Retroperitoneal rektumun önünde ise erkekte mesaneye kadında vaginaya uzanan Denonvilier fasyası bulunur [10,12].

Kanlanması

Kalın barsaklar süperior ve inferior mezenterik arterden beslenir. Süperior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik ve orta kolik dalları çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısını; inferior mezenterik arter ise sol kolik, sigmoid ve süperior hemoroidal dalları sol fleksura, inen kolon, sigmoid, rektosigmoid ve rektumun proksimalinin kanlanmasını sağlar. Rektumun orta 1/3'lük kısmı arteria hemoroidalis media, alt 1/3'lük kısmı ise arteria pudenda internanın dalı olan arteria hemoroidalis inferior ile beslenir. Sol ve orta kolik arterler birbirine dal vererek Riolan kavsini oluşturur. Kolonun tüm arterleri kendilerine komşu arterlerle, kalın barsağın tüm uzunluğu boyunca anastomoz yapar, bunlara Drummond'un marjinal arterleri adı verilir. Arterler kolon duvarına ulaşmadan önce vasa recta'ları oluşturur. Kolonun venöz dönüşü bu arterlere paralel giden venlerle olur ve portal sisteme drene olur. Süperior ve inferior mezenterik venler vena lienalis ile birlikte portal sistemi oluşturur. Rektumun ve anal kanalın çevresindeki ven pleksusundan çıkan dalların bir kısmı süperior rektal ven ile inferior mezenterik vene, bir kısmı da medial ve inferior rektal venler ile internal iliak vene dökülür [10,12].

İnnervasyonu

Kalın barsağın innervasyonu otonom sinir sistemi ile olur. Sempatik lifler T7-12'den çıkar, submukozal ve myenterik sinir uçlarında sonlanır. Parasempatik innervasyon, sağ kolonda sağ vagus ile, sol kolonda L1-3'den gelen liflerle olur. Sempatik sistem sekresyonu ve hareketleri inhibe ederken, parasempatik sistem uyarıcı etki gösterir. Rektum ve anal kanalın üst kısımları sempatik dallarını sempatik trunkusun lomber kısmından ve süperior hipogastrik pleksustan, parasempatik dallarını pelvik splanknik sinirlerden alırlar. Alt kısımları ise sempatik innervasyonu hipogastrik sinir yoluyla, parasempatik innervasyonu S2-4'ten çıkan liflerinden alır [10].

Lenfatik Drenajı

Kolon ve rektumun mukoza ve seroza altında lenfatik pleksusu vardır. Bu lenfatik pleksus mezokolon içinde bulunan lenf nodlarına drene olur. Mezenter içindeki lenfatikler ve lenf nodları o barsak segmentini besleyen damarlar boyunca yer alırlar. Bu lenf nodları dört grupta toplanır: Epikolik, parakolik, ara ve ana lenf nodları. Epikolik lenf nodları, kolonun üzerinde, parakolik lenf nodları ise marjinal damar ile kolonun arasında yer alırlar. Daha ileri bölgede ara lenf nodları kolik damarlar, ana lenf nodları da süperior ve inferior mezenterik damarlar boyunca yer alırlar. Rektum ve anal kanal lenfatikleri de o bölgeyi destekleyen damarlar boyunca bulunur. Bu lenfatikler yukarı, yana ve aşağıya doğru drene olabilirler. Yukarı doğru drenaj inferior mezenterik arter boyunca olurken, yana doğru drenaj arteria rektalis media boyunca internal iliak nodlara ve dolayısıyla pelvik duvara doğrudur. Aşağı doğru akım ise, rektumun arkası ve anal kanal etrafında olan pleksustan iskiorektal yağ dokusuna, inguinal lenf nodlarına veya internal iliak lenf nodlarına olur [10,12].

2.1.3. Epidemiyoloji

Kolorektal karsinomlar, Asya ve Güney Amerika'nın bir kısmında daha az sıklıkla görülmekle birlikte Kuzeybatı Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da daha yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen kanserler arasında dördüncü sırada yer alırken kanserden ölüm nedenleri arasında ikinci sıradadır.

Daha çok ileri yaş grubunda görülmektedir. 50 yaşından sonra sıklığı artmakta ve 60-70 yaşlarında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Erkeklerde görülme sıklığı kadınlara göre biraz daha fazla iken, kadınlarda mortalite oranı daha yüksektir. Proksimal kolon kanserleri siyah ırkta artış gösterirken, rektum kanserleri beyaz ırkta daha siktir.

Ortalama olarak tüm kolorektal kanserler; %50'si rektum, sigmoid ve inen kolonda, %30'u çekum ve çıkan kolonda, %10'u transvers kolonda yerleşim göstermektedir. Senkron kanser, hastaların yaklaşık %3-6'sında görülür [12]. Kolorektal karsinomların %80'i sporadik olarak gelişirken %20'sinde bilinen ailesel kolorektal kanser vardır [13].

2.1.4. Etiyolojisi

Genetik Faktörler ve Aile Öyküsü: Birinci derece yakınında kolorektal kanser öyküsü olanlarda kolorektal kanser gelişme riski 2-4 kat artmaktadır. Eğer kanser 50 yaşından küçük bir akrabasında ortaya çıkmışsa risk daha da artmaktadır [14]. Herediter kolorektal kanserler, tüm hastaların yaklaşık %6-10'unu oluşturmaktadırlar.

Familiyal Adenomatöz polipozis (FAP) ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) otozomal dominant kalıtımla geçen en sık ailesel kolorektal kanser oluşumuna neden olan durumlardır. FAP, genetik bir adenomatöz polipozis hastalığıdır. Erken yaşlarda oluşmaya başlar ve profilaktik total kolektomi yapılmazsa kolon kanseri oluşma riski neredeyse %100 dür [15]. Bu hastalığa defektli APC tümör-süpresör geni taşıyanlar yatkınlık göstermektedir ve bu kişilerde yaklaşık 40-45 yaş aralığında mutlaka kolon kanseri gelişmektedir [16]. Lynch sendromu olarak adlandırılan HNPCC, kolorektal kanserlerin %1-6'sını oluşturmaktadır ve FAP'dan farklı olarak adenomatöz kolonik poliplerle ilişkili değildir. Kolon harici tümörlerle birlikte olup olmamalarına göre iki alt gruba ayrılırlar. Lynch I: Kolon dışı tutulumun olmadığı bu grupta tümör, genellikle erken yaşlarda başlayıp daha çok proksimal kolonu tutar. Lynch II: Başta endometriyum, over, üreter/renal pelvis, mide, ince barsak, hepatobiliyer sistem olmak üzere kolon dışındaki tümörlerde hastalığa eşlik ettiği tiptir. Lynch I ve II sendromlarında sağ kolon kanseri insidansı daha fazladır [17, 18].

Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser tanısı için belirlenen ve en son 2014 yılında güncellenen “Amsterdam Kriterleri vardır” [19].

Amsterdam 1 Kriterleri:

1. Ailede üç veya daha fazla akrabada histopatolojik olarak tanı almış kolorektal kanser bulunması ve bunlardan bir tanesinin diğerlerinin birinci derece akrabası olması
2. Kolorektal kanserin takip eden en az iki jenerasyonda ortaya çıkması,
3. En az bir aile bireyinin 50 yaşın altında tanı alması,

Amsterdam 2 Kriterleri:

1. Ailede üç veya daha fazla bireyin HNPCC ile ilişkili kanser tanısı almış olması (kolorektal kanser, endometrium karsinomu, over karsinomu, incebarsak karsinomu) ve bunlardan bir tanesinin diğerlerinin birinci derece akrabası olması
2. Birbirini takip eden iki kuşakta kanser varlığı
3. Ailede en az bir kişide, kolorektal kanser veya HNPCC ilişkili kanser tanısının 50 yaşından önce konmuş olması

Yaş: Yaş kolorektal kanser için dominant risk faktörüdür, insidans 50 yaşından sonra giderek artar. Olguların %90'ından fazlası 50 yaşından daha yaşlı kişilerdir. Bu kolorektal kanser gelişimi için ortalama riske sahip asemptomatik kişilerde tarama programlarına 50 yaşta başlanmasının da rasyonelidir. [13]

Diyet: Yağ tüketimi az olan toplumlarda kolorektal kanserler daha az sıklıkta görülmektedir. Kolon kanseri görülme sıklığı yüksek olan batı ülkelerinde ortalama yağ oranı, toplam kalorinin %40-50'sini oluştururken, düşük sıklıkta görülen toplumlarda yalnızca %10-15'ini oluşturmaktadır. Diyetle yağ alımıyla karaciğer tarafından kolesterol ve safra asidi sentezi artar. Kolon bakterileri bu bileşikler tarafından sekonder safra asitlerine, kolesterol metabolitlerine ve diğer toksik metabolik bileşiklere dönüştürür.

Safra asitleri ve serbest yağ asitlerinin kolon mukozasında hasar yaptığı ve epitel hücrelerinin proliferatif aktivitesinde artışa yol açtığı gösterilmiştir. Balık ve tavuk eti yerine kırmızı et tüketiminin artması, kolon kanseri insidansında artmayla ilişkili bulunmuştur [19, 20]. Özellikle sebze ve meyvenin bol tüketilmesi durumunda kolorektal kanser gelişimi azalmaktadır. Diyetteki lif, dışkı hacmini ve buna bağlı gaytanın kolondan geçiş hızını arttırarak intraluminal karsinojenlerin mukoza ile temasını azaltır [21].

Çevresel Faktörler: Kolon kanserinin az görüldüğü bölgelerden sık görüldüğü bölgelere göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığının artması çevresel faktörlerin etyolojide önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Mesela kolon kanser sıklığının az olduğu Japonya'dan ABD'ye göç edenlerde kolon kanseri görülme sıklığının 2,5-3 kat arttığı belirlenmiştir [21]. Bu durum da bize çevresel faktörlerin önemini göstermektedir.

İnflamatuvar Barsak Hastalığı: Özellikle ülseratif koliti olanlarda daha belirgin olmak üzere inflamatuvar barsak hastalığı olanlarda kanser riski artmıştır. Distal kolitte risk en düşüktür. Kanser riski tüm ülseratif kolitli hastalarda %3,7 iken, pankolitlilerde %5,4 olarak bildirilmektedir. Uzun süreli kolit, pankolit, ailede kolorektal kanser öyküsü olması, primer sklerozan kolanjit ve hastalığın süresi risk artışında önemli bulunmuştur. Toplam risk, hastalık süresi 8-10 yıl olanlarda %2, 20 yılı geçenlerde %8 ve 30 yıl olanlarda %18-20 olarak bulunmuştur [22]. Benzer durum Crohn hastalığı için de geçerlidir. Crohn hastalığında kolon kanseri gelişme riski, normal popülasyondan 2-3 kat daha yüksek, fakat ülseratif kolitten daha düşüktür [23].

2.1.5. Klinik

Klinik bulgular genellikle primer tümörün yerleştiği lokalizasyona göre ortaya çıkmaktadır.

Sağ kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında herhangi bir değişiklik olmamasının yanı sıra sadece mukus sekrete eden büyük tümörler diareye neden olabilir. Sağ kolon tümörleri daha çok dışkılamayla birlikte genellikle fark edilmeyen kronik kan kaybı ve buna bağlı yorgunluk, halsizlik ve çarpıntı ile sonuçlanan demir eksikliği anemisi ile kendini göstermektedir. Sağ kolon kanserinde ayrıca müphem karın ağrısı, kilo kaybı ve batında kitle görülebilmektedir [24].

Sol kolon tümörlerinde barsak alışkanlığında değişiklik ve dışkılamayla taze renkli kanama yakınmaları ön plana çıkmaktadır. Özellikle alt kadranları tutan karın ağrıları kramp tarzında olup, barsak hareketleri ile birlikte artıp azalabilirler. Barsak alışkanlığındaki değişiklikler dışkılama sıklığı, dışkının kıvamı ve şekli ile ilgilidir. Dışkılama sıklığı tıkanmaya yol açan tümörlerde azalırken, mukus salgılayan veya kanamaya yol açan tümörlerde artmaktadır [24].

Kolon kanserli hastaların bir kısmı kolonik tıkanma ve perforasyon gibi akut semptomlarla hekime başvurabilirler. Kolonik tıkanma ileri evre tümörlerde ve özellikle de yaşlı hastalarda görülmektedir. Tam tıkanma hastaların %10'undan azında ortaya çıkmakta ve bu tablo acil tanı ve cerrahi tedaviyi gerektirmektedir. Bu hastalar gaz gaita çıkaramama, bulantı kusma, abdominal distansiyon, kramp tarzındaki karın ağrısı yakınmaları ile acile başvurmaktadır. Hastalar acil operasyona alınmaz ise kolonik perforasyon sonucu fekal peritonit ve sepsis tablosu görülebilir [24].

Masif karaciğer metastazı sarılık ve kaşıntıya yol açabilir. Asit nedeniyle distansiyon görülebilir [24].

2.1.6. Tanı Yöntemleri

1. Fizik Muayene: Dikkatli bir fizik muayenenin tüm hastalıklarda olduğu gibi kolorektal kanser tanısında da önemlidir. Karın muayenesinde palpasyonla kitle fark edilebilir. Ayrıca tüm hastalara mutlaka rektal tuşe ile muayene yapılmalıdır. Kolorektal kanserlerin %60' ının rektosigmoid bölgeden kaynaklandığı düşünülürse, rektal muayenenin önemi daha iyi ortaya çıkacaktır.

2. Baryumlu kolon grafisi:Kolorektal kanser tanısında daha önce en sık kullanılan tanı yöntemlerinden biri iken son yıllarda bu tetkikin yerini kolonoskopi almıştır. Baryumlu grafi çekilmeden önce barsak temizliği çok iyi yapılmalıdır. Bu tetkik ile de bazı lezyonlar atlanabilir; olguların %15'inde hatalı değerlendirme görülebilir.

3. Kolonoskopi:Kolonun fiberoptik endoskop ile incelenmesi bütün kolonun görüntülenmesini sağlayan çok önemli bir tetkiktir. Lezyondan biyopsi almanın yanı sıra kolonun başka bir yerinde patoloji olup olmadığının saptanmasına da yardımcı olur. Ayrıca, radyolojik olarak şüpheli lezyonların kesin tanısında da önemli bir yer tutar.

4. Diğer görüntüleme yöntemleri: Hastalığın evresinin belirlenmesi için diğer tetkiklerden yararlanır. Karaciğer ve abdominal lenf nodu tutulumunu belirlemek amacıyla abdominal ultrasonografisi, bilgisayarlı tomografi; üreter ve böbrek invazyonunu belirlemek için intravenöz pyelegrafi çekilmelidir. Rektal karsinomlarda özellikle lezyonun invazyon derinliği hakkında bilgi edinmek amacıyla transrektal ultrason yapılabilir. Manyetik Rezonans görüntüleme (MR) Daha çok karaciğer metastazlarının değerlendirilmesinde, nükslerin tespitinde, BT sonuçları yeterli olmazsa başvurulabilir. Akciğer ve kemik metastazlarını araştırmak için akciğer grafisi ve kemik sintigrafisi tetkikleri yapılmalıdır.

Metastazların tespiti ve rekürrens ayırımının yapılması için pozitron emisyon tomografisi (PET) yapılabilir.

5. Laboratuvar: Kolorektal karsinomlu hastaların %72 ile 97'sinin serumlarında glikokaliks ilişkili bir antijen olan CEA tespit edilir. CEA ilk kez 1965'de kolon kanserli dokularda ve insan fetus barsağında saptanmıştır. Kolorektal kanserlerin erken tanısında CEA'nın yeri yoktur; ancak hastaların izlenmesinde yararlıdır. Karsinoembriyonik antijen, klinikte kolorektal kanserler dışında, meme, mide, pankreas kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçdir. Biyolojik yarılanma ömrü 2-8 gün olup, post-op 6-8 haftada normal seviyelere iner. Karsinoembriyonik antijen, klinikte kolorektal kanserler dışında, meme, mide, pankreas kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçdir. Biyolojik yarılanma ömrü 2-8 gün olup, post-op 6-8 haftada normal seviyelere iner. Karbohidrat antijen 19-9, klinikte kolorektal kanserler dışında, mide, pankreas, safra yolları ve over kanseri takibinde de sık kullanılan bir belirteçdir. Biyolojik yarılanma ömrü 7 saat olup, post-op birkaç hafta içinde normal seviyelere iner. Malignite dışında, sarılık, mide, barsak, pankreas, karaciğer, safra kesesinin benign lezyonları, diabetik nefropati ve çeşitli romatizmal hastalıklarda da yükseldiği görülebilir. Her iki belirteçten herhangi birinin cerrahi sonrası düzeyinin artması tümör rekürrensini düşündürür[25]

2.1.7. Evreleme

Kolon kanserlerinin evrelenmesinde 3 farklı sınıflama kullanılmıştır;

- Dukes sınıflaması
- Astler-Coller sınıflaması
- TNM sınıflaması

Dukes isimli bir bilim adamı 1932 yılında rektal kanserlerin evrelemesinde kullanılan bir sınıflama sistemi geliştirdi ve bu sistem tüm kolorektal kanserler için kullanıldı. Bu sınıflama, tümörün derinliği, lenf bezi tutulumu ve uzak metastaz bulunmasına göre yapılmıştır [26].

Astler ve Coller adlı kişiler tarafından 1954 yılında başka bir evreleme sistemi geliştirilmiştir. Temelde Dukes sistemine benzemekle birlikte, derinlikleri farklı olan tümörlerde lenf nodu tutulumunu da değerlendirmesi Dukes evreleme sisteminden farkını oluşturmaktadır [26].

TNM sınıflaması, AJCC ve Uluslararası Kanser Birliği (UICC)' nin tümör derinliği (T), lenf nodu (N) ve metastaz (M) durumlarının değerlendirilmesi ile oluşturulan bir sistemdir. TNM sınıflaması, daha ayrıntılı bir sınıflama olup kolaylıkla diğer sınıflama sistemlerine çevrilebilir. Günümüzde daha çok bu sınıflamaya göre tedavi kararı verilmektedir [27]. Kolorektal kanserlerde evrelere göre sağkalım oranları Tablo 3'de belirtilmiştir [28].

Tablo 1: Kolorektal Kanserlerde TNM Sınıflaması

TNM	Tanımlama
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 subserozaya veya peritonize olmayan perikolik veya perirektal dokulara invaze olmuştur
T4a	Tümör viseral periton yüzeyini penetre etmiştir
T4b	Tümör diğer organ ya da yapıları doğrudan invaze etmiştir
Nx	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemez
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	1-3 arası 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 perikolik veya perirektal dokularda tümör depozit(ler)i 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
N3	Majör vasküler yapılara komşu lenf nodlarına metastaz
M0	Uzak metastaz yok
M1	Uzak metastaz var
M1a	Tek organ ya da bölgeye sınırlı metastaz (karaciğer, akciğer gibi)
M1b	Birden fazla organ ya da periton metastazı olması

Tablo 2: Evre Gruplandırması

<u>Evre</u>	<u>T</u>	<u>N</u>	<u>M</u>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
IVA	T(her)	N(her)	M1a
<u>IVB</u>	<u>T(her)</u>	<u>N(her)</u>	<u>M1b</u>

Tablo-3: Kolorektal Kanserlerde 5 Yıllık Sağkalım Yüzdeleri

Evre	5-Yıllık Sağkalım(%)
I	93,2
IIA	84,7
IIB	72,2
IIIA	83,4
IIIB	64,1
IIIC	44,3
IV	8,1

2.1.8. Tedavi Yöntemleri

Cerrahi Tedavi

Kolon kanserlerinin primer tedavisi, tümörlü barsak segmentinin, komşu mezenterin ve lenf nodlarının cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Tümör anatomik lokalizasyonuna göre rezeke edilir. Sağ ve sol kolon tümörlerinde sağ veya sol hemikolektomi, sigmoid kolon tümörlerinde geniş sigmoid rezeksiyon yapılır. Dissemine peritoneal yayılım, asit varlığı, yaygın karaciğer ya da akciğer metastazı olması durumunda cerrahi tedavi sadece palyasyon amacıyla uygulanır. Ancak; soliter veya rezeke edilebilecek sınırlılıkta akciğer ve karaciğer lezyonlarında küratif rezeksiyon yapılması önerilmektedir. Karaciğer ve akciğerde rezektabl metastaz gelişmiş olan seçilmiş hastaların %25-40'ında cerrahi kür sağlanabilmektedir. Cerrahi sonrası birinci yıl içindeki endoskopik kontrol, olabilecek cerrahi sınır nükslerinin saptanmasında önemli bir takip yöntemidir. Obstrüksiyon oluşturmuş veya perfore olmuş tümörlerde küratif ameliyat, yapılabilecek durumda ise yapılmalıdır. Bu hastalarda prognoz daha kötü olup, tümörün hemen rezeke edildiği ve metastaz saptanmayan hastalarda 5-yıllık sağkalım oranı %30'a yaklaşmaktadır [29].

Rektal adenokanserin biyolojisi kolonik adenokarsinomun biyolojisi ile benzer olduğu düşünülür ve primer tümörün komplet rezeksiyon ilkeleri, lenfatik yatağı ve tutulmuş komşu organlarla birlikte bütün olarak çıkarılma ilkesi rektal kanserin cerrahi rezeksiyonunda da geçerlidir ancak pelvis anatomisi ve diğer yapılara yakınlığı (üreter, mesane, prostat, vajina, iliak damarlar ve sakrum) rezeksiyonu güçleştirir ve çoğunlukla kolonik adenokanserlerinden farklı bir yaklaşım gerekmektedir. Ayrıca intraperitoneal kolondan farklı olarak pelviste ince bağırsakların ve radyasyona duyarlı yapıların göreceli olarak daha az bulunması rektal tümörlerde radyoterapi ile tedaviyi kolaylaştırmaktadır. Tedavi seçimi, tümörün lokalizasyonu, derinlik ve pelvis içindeki diğer organlarla olan ilişkisine bağlıdır. [13]

Neoadjuvan Kemoradyoterapi

Son yıllarda yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu lokal ileri rektal kanserlerde adjuvan ve neoadjuvan tedavi konusu üzerine yoğunlaşmıştır. Bu çalışmaların birçoğu adjuvan ve neoadjuvan tedavinin hem lokal kontrolü arttırdığını hem de uzun sağkalımı arttırdığını belirlemiştir. Evre III (nod pozitif) hastalık için kemoradyoterapi tedavisi hakkındaki tartışmalar daha azdır. Lokal ileri lenf nodu negatif kanserler (T3-4, N0; evre II) için TME gibi cerrahi tekniklerle, lokal kontrolün artırılmasına rağmen, özellikle proksimal rektum yerleşimli kanser için adjuvan kemoradyoterapi önerilebilmektedir. Amerika'daki birçok kolorektal cerrah lokal ileri hastalarda adjuvan ya da neoadjuvan tedaviyi önermeye devam etmektedir. Avrupalı cerrahların birçoğu günümüzde neoadjuvan kemoradyoterapi ihtiyacını belirlemek için MR evrelemeye kuvvetle inanmaktadır. Eğer radyal sınır kanser ile tehlikede ya da tutulmuş ise, eğer anal sfinkter ya da diğer lokal organ invazyonu mevcutsa neoadjuvan kemoradyoterapi vermektedirler [13].

Adjuvan Radyoterapi

Radyoterapi, kolon kanserlerinde rutin kullanılmamakla birlikte bazı özel durumlarda uygulanmaktadır. Bunların başında, lokal nüks riskini artıran durumlar yani T4 tümör veya Modifiye Astler-Coller Sınıflamasına göre B3/C3 veya obstrüksiyon olması durumu vardır. Bu hastalarda tümör yatağı klipslerle işaretlenip 25-28 fraksiyonda, 45-50 Gy dozunda radyoterapi verilir. Bu radyasyon dozununun ince barsaklarda oluşturabileceği yan etkilerden dolayı 45 Gy dozunun aşılması önerilmektedir. Tümörün cerrahi sınıra yakın veya pozitif cerrahi sınır olması durumunda doz artırımını düşünülmalıdır [30].

Adjuvan Kemoterapi

Evre 0 kolon kanseri: Lamina propria invazyonu göstermeden mukozaya sınırlı tümör vardır. Cerrahi, temiz sınırlar sağlanabilecek ise lokal eksizyon veya basit polipektomi; lokal eksizyona uygun olmayan geniş lezyonlarda ise kolon rezeksiyonu şeklinde yapılır. Ek adjuvan tedavi gereksizdir [31].

Evre I kolon kanseri: Lokalize kalma eğilimi nedeniyle yüksek kür oranı vardır. Bu evrede ek adjuvan tedaviye gerek yoktur [31].

Evre II kolon kanseri: Amerikan Klinik Onkoloji Derneği (American Society of Clinical Oncology), evre II kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapinin rutin kullanımını desteklememektedir. Antalya Konsensus toplantısında evre II kolon kanserinde; genç yaş, yetersiz lenf nodu çıkarılması, T4 hastalık varlığı, obstrüksiyon veya perforasyon nedeniyle operasyon yapılmış olması, az differansiye histolojiye sahip olma gibi yüksek riskli vakalarda adjuvan kemoterapinin uygun bir yaklaşım olduğu bildirilmiştir [31].

Evre III kolon kanseri: Adjuvan kemoterapi bu evredeki hastalarda standart olarak kullanılmaktadır. Adjuvan kemoterapide 5-FU-Leucovorin ile 6 aylık post-op kemoterapi bir seçenektir. Çok merkezli Avrupa kökenli bir çalışmada, evre III kolon kanserli hastalarda peroral kullanılan bir kemoterapi ajanı olan kapazitabin ile standart 5-FU-Leucovorin rejimi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucu her iki koldaki ilaçların eşit etkinlikte olduğunu göstermiştir [31]. MOSAIC çalışmasının 60 aylık takip sonuçlarına göre, adjuvan FOLFOX 4 (5-FU, Leucovorin, Oksaliptin) rejimi, 5-FU-Leucovorin kombinasyonundan üstün bulunmuştur [32]. MOSAIC çalışması ile FOLFOX 4 rejimi ameliyat sonrası evre III kolon kanseri hastalarında standart tedavi haline gelmiştir.

Evre IV kolon kanseri: Evre IV kolon kanserli hastaların tedavisi hastalığın lokalizasyonuna bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Yalnız karaciğer veya akciğer metastazı olanlarda cerrahi, tek potansiyel küratif tedavi seçeneğidir [31]. Sınırlı sayı ve yerleşimde lezyon, yeterli karaciğer fonksiyonu ve ana vasküler yapılardan uzak olması durumlarında karaciğer metastazları rezeke edilebilir kabul edilmektedir. Yapılan randomize olmayan çalışmalarda 5-yıllık yaşam süresinin %25-40 olması, cerrahi sınırın negatif olmasına bağlıdır [29].

2.1.9. Kolorektal Cerrahi Sonrası Görülebilen Komplikasyonlar

2.1.9.1 Anastomoza Bağlı Görülen Komplikasyonlar

Anastomoz Kaçağı

Anastomoz kaçağı sıklıkla postoperatif 4-6. günlerde görülür. Erken dönemde görülen kaçaklarda morbidite çok yüksektir. Karın içi yapışıklık olmadığı için infeksiyonun sınırlandırılması güç olacaktır. Takipne, hipotansiyon, peritonit, ileus, taşikardi, distansiyon gelişir. Sepsis bulguları varsa laparotomi gerekir.

Tanıda; direkt karın grafisi, gastrografinli lavman, endoskopik incelemeler ve bilgisayarlı tomografinin yeri vardır. [33] Yüksek maliyet ve hastanın fazladan radyasyona maruz kalması, klinikte basit bir biyokimyasal belirteç ile tanıya varma ihtiyacını doğurmuştur. Anastomoz kaçağı oranları birçok seride farklı bildirilmesine rağmen acil cerrahi girişimlerde oran elektif ameliyatlara göre daha yüksektir [34]. Bunun nedenleri arasında tartışmalı olmakla birlikte kolon hazırlığının yapılmamış olması suçlanmaktadır. Preoperatif barsak hazırlığı tartışmalıdır.

Elektif kolon anastomozlarından sonra hastalarda klinik olarak belirgin kaçak oranı %1-2 iken, kolon hazırlığı yapılmamış olgularda bu oran yaklaşık %3-7'dir. Anastomoz kaçağı nedenleri arasında suçlanan diğer bir nedense iskemidir. Barsak duvarındaki iskemi anastomoz hattının beslenmesini bozarak kaçağa yol açabilir. Sadece rengin ve peristaltik dalganın normal olması beslenme için yeterli değildir. Anastomoz hattındaki kan akımının barsağın diğer kısımlarına göre daha az olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu nedenle hastanın durumuna göre gelişebilecek sistemik faktörlerden hipotansiyon, hipovolemi de bu azalmış kanlanmayı tetikleyeceği için anastomoz kaçağı riskini artırır. Anastomoz uçlarının aşırı gerginliği kaçak riskini artıran diğer bir nedendir [35].

Anastomoz kaçaklarının erken belirtileri kesi yeri infeksiyonu, ağrı ve ödemdir. Fekal fistül genelde gözlenen bir durumdur ve sıklıkla 4-6 hafta içinde spontan kapanır. Kendiliğinden kapanmayan fistüllerde altta yatan bir neden araştırılmalıdır. Bulgu veren anastomoz kaçakları antibiyoterapi ve destek bakımı ile tedavi edilmelidir. Rektum seviyesinde yapılan anastomozlarda kaçaklar sıklıkla arka orta hatta olur. Rektum'un orta veya alt seviyeli fistüllerinde veya kaçaklarda transanal yolla yapılan drenaj ve irrigasyon sorunu çözebilir. Şayet büyük kaçak varsa yaygın peritonit, septik şok tehlikesi nedeniyle morbidite ve mortalite oranı artar.

Bu durumlarda dışa drenaj, proksimal saptırma ostomisi, kaçak bölgenin eksteriorizasyonu, yeniden rezeksiyon anastomoz veya Hartmann poş uygulamasına gereksinim duyulabilir. Anastomoz kaçağının tespitinden sonra uygulanacak tedavinin seçimi için Clavian Dindo sınıflamasından da faydalanılabilir [36,37].

Tablo4:Cerrahi Komplikasyonların Sınıflandırılması

Derece	Tanım
Derece 1	Cerrahi, endoskopik ve radyolojik müdahale gerektirmeyen normal ameliyat sonrası dönem değişiklikleri, izin verilen tıbbi ilaçlar (antiemetikler, antipiretikler, analjezikler, diüretikler) ve fizyoterapi ile takip edilebilen değişikliklerdir. Aynı zamanda yatak yaralarında gelişen enfeksiyonları da kapsar.
Derece 2	Derece 1 'de kullanılan medikal ilaçlar haricinde medikal tedavi kullanılmasını gerektiren durumlar (kan transfüzyonları, tpn gibi)
Derece 3 3a 3b	Cerrahi, endoskopik veya radyolojik tedavi gerektiren durumlar Genel anestezi gerektirmeyen müdahaleler Genel anestezi altındaki müdahaleler
Derece 4 4a 4b	Hayatı tehdit eden komplikasyonlar Tek organ fonksiyon kaybı (diyalizi kapsar) Çoklu organ fonksiyon kaybı
Derece 5 d	Hastanın ölümü Eğer hasta taburcu edildiği sırada mevcut komplikasyonun devam etmesi

Anastomoz Hattında Kanama

Anastomoz hattından kanama sık görülen bir problem değildir. Kesilen barsak ucundan olan sızıntı şeklindeki kanamalar çoğu zaman sorun oluşturmaz. Ameliyat sonrası erken dönemdeki kanamalar için proktoskopi veya fleksibl sigmoidoskopi ile anorektal bölgede eşlik eden lezyonlar taranmalıdır. Eğer anastomoz sol kolonda ise inceleme yapılması kolay olabilir. Yüksek seviyeli anastomozlarda ise ameliyat sonrası erken dönemde yapılacak endoskopinin anastomoz bütünlüğünü bozma riski vardır, bu nedenle başlangıç olarak konservatif yaklaşmak gerekir. Hasta yakından izlenir ve monitorize edilir. Kanama diyatezi varsa mutlaka düzeltilmelidir. Anal kanala yakın ise dikiş ile durdurulabilir ancak yüksek seviyeli ve durdurulamıyorsa relaparotomi gerekebilir [36].

Anastomoz Hattında Darlık

Anastomoz darlığı gelişiminde iskemi, radyoterapi, anastomoz kaçağı oluşumu, vasküler sistemik hastalıklar, dar stapler kullanılması ve proksimal diversiyon sorumlu nedenler arasındadır. Rektumdaki darlıklar rektal muayene, dilatatörler, cerrahi girişim ve balon dilatasyonu ile genişletilebilir. Kolon anastomozlarında darlık daha nadirdir. Geniş serilerde rektal anastomozlarda darlık oranı %20 iken kolon anastomozlarında %1 dolaylarındadır [36].

2.1.9.2 Ameliyat Sonrası Erken Dönemde Gelişen İleus

Postoperatif dönemde barsak motor aktivitesinin olmaması sonucu peristaltizm kaybı olarak tanımlanır. Bu refleks yanıt barsakların manüplasyonu sonucu ortaya çıkar, bunun yanısıra diğer organların cerrahisi veya travması sonrasında da meydana gelebilir. Ayrıca intraabdominal apse varlığı ekarte edilmelidir. Hastanın genel durumu ve vital bulguları bozulmadıkça, abdominal distansiyon ve kramp tarzında ağrıları olmadığı sürece, lökositozu gelişmedikçe 10-14 gün süre ile konservatif tedaviye devam edilebilir [38].

2.1.9.3 Cerrahi Alan Enfeksiyonları

Mekanik barsak temizliği ve uygun profilaktik antibiyotik kullanımı ile cerrahi alan enfeksiyonlarının gelişim oranları azalmıştır. Cerrahi alan enfeksiyonu sonucu intraabdominal apse gelişebilir. Tekrarlayan ateş, halsizlik, iştahsızlık gibi belirtilerle ani bir başlangıç gösterir. Tanıda bilgisayarlı tomografinin önemli yeri vardır. Apsenin tespit edildiğinde cerrahi olarak veya perkütan yolla drene edilmelidir [38].

2.1.9.4 Diğer Nadir Komplikasyonlar

Kolorektal cerrahi sonrası özellikle rektum ameliyatlarından sonra fekal inkontinans, mesane disfonksiyonu, seksüel disfonksiyonu nadir de olsa görülebilir.

Tromboemboli riski özellikle altta yatan inflamatuvar barsak hastalıkları varlığında artar.

2.1.10. Prognostik faktörler

Kolorektal karsinomlu hastalarda küratif rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağ kalım oranı %40-60 arasındadır. Nükslerin %70'i ilk 2 yılda, %90'ı ise ilk 5 yılda meydana gelir. Uzak metastaz saptandıktan sonra ortalama sağkalım süresi tedavi almayan hastalarda 6-9 ay arasındadır. Yeni kullanıma giren kemoterapötik ve hedefe yönelik tedavi uygulamaları ile ortalama sağkalım süreleri 2 yılı geçmiştir [39].

Kolon kanserinde klinikopatolojik prognostik faktörler şunlardır:

Yaş ve Cinsiyet

Kolon kanserinin genç yaşta daha kötü prognoza sahip olduğu düşünülür. Bunda yaşlılara göre daha ileri evrede tanı konulabiliyor olması önemli bir etkidir. Ayrıca, aynı evredeki hastalarda bile prognoz, gençlerde yaşlılardan daha kötüdür [21]. Prognozun kadınlarda erkeklerden daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [40].

CEA Düzeyi

Sigara içmeyen sağlıklı bireylerde 5 ng/ml'nin altındadır. 5 ng/ml'den yüksek serum CEA seviyelerinin, tümörün evresinden bağımsız olarak prognoz üzerine kötü etkisi olduğu gösterilmiştir. Yalancı pozitiflik oranının yüksek olması nedeniyle tanı veya tarama amacıyla kullanılamaz. Kolon kanserinde tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve nükslerin belirlenmesinde kullanılır. Operasyon sonrası dönemde hasta takibinde kullanılmaktadır [41].

CEA büyük popülasyonların taranmasında kullanışlı olmakla birlikte kolorektal kanser hastalarında CEA düzeyi prognostik öneme sahiptir. Genel olarak preoperatif CEA düzeyi ne kadar yüksekse, uzun dönem sağ kalım süresi o derece kısadır. Aynı şekilde preoperatif CEA düzeyleri ne kadar düşük ise hastalığın nüksü de düşük olarak görülmektedir. Bu nedenle cerrahi sonrası CEA düzeyleri düşmez ise hastalığın nüks etme ihtimali artmaktadır [42].

Tümör Lokalizasyonu

Sol kolon veya sağ kolon tümörlerinin daha iyi prognoza sahip olabileceğini bildiren çeşitli çalışmalar varsa da; primer tümörün yerleşim yerinin prognoz üzerine etkisinin olup olmadığı durumu net değildir [43].

Obstrüksiyon ve Perforasyon

Bazı çalışmalarda obstrüksiyon, bağımsız kötü bir prognostik faktör olarak bulunmuştur [44]. Barsak duvarında yaygın tümör invazyonu sonucu oluşan perforasyonda prognoz kötüdür. Peritoneal kaviteye serbest perforasyon olduğunda kür yoktur, çünkü barsak lümeninden periton yüzeyine tümör hücreleri implante olur [43].

Vasküler İnvazyon

Vasküler invazyon varlığında, beş yıllık sağ kalım süresi belirgin azalma gösterir. Lenfatik invazyon, kan damarı invazyonundan daha az önem taşımakla birlikte ileri evre hastalarda yaygın olarak bulunması durumunda prognozu kötüleştirir [45].

Perinöral İnvazyon

Perinöral invazyon genellikle ilerlemiş hastalığa işaret eder ve azalmış sağkalım ile birlikte. Diğer kötü prognostik bulgularla birlikte olma eğilimindedir [43].

Mikroskopik Patoloji

Tümörün prognozu ile histopatolojik tipi ve diferansiasyon derecesi arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Müsinöz karsinom, taşlı yüzük hücreli karsinom ve anaplastik karsinom klasik adenokarsinomlara göre kötü prognozludur [45].

Nöroendokrin Hücre Varlığı

Adenokarsinomlarda nöroendokrin hücre varlığının prognoz yönünden olumsuz etkisi olduğu bildirilmiştir [45].

Lenf Nodu Tutulumu

En önemli prognostik faktörlerden biri lenf nodu metastazının varlığıdır. Tümör lenf nodlarına yayıldığında beş yıllık sağkalım oranı belirgin bir düşüş gösterir. Tutulan lenf nodu sayısının fazla olması, bunların mezenter damar köklerinde olması veya perikapsüler yayılım bulunması kötü prognostik göstergedir. Dörtten az lenf nodu tutulanlarda 5-yıllık sağkalım %44, dörtten fazla lenf nodu tutulan hastalarda 5-yıllık sağkalım %6'dır [43,45]. İmmunhistokimyasal ya da moleküler tekniklerle tespit edilen mikrometastazlar da kötü prognozla ilişkilendirilmekle birlikte bu konu halen tartışmalıdır.

Evre

Kolon kanserlerinde en önemli prognostik faktör tanı anındaki tümör evresidir [45]. Evrelere göre 5 yıllık sağkalım oranlarına bakıldığında evre I için %99, evre II için %85, evre III için %67 ve evre IV için %14'dür. Tablo 3'de tümör evresine göre beklenen 5 yıllık sağkalım oranları verilmiştir [28].

Anjiogenez

Neovaskülarizasyon, tümör büyümesinde kritik öneme sahiptir. Tümör anjiyogenezisi çeşitli karsinomlarda çok yoğun çalışılan bir konudur. Aşırı damarlanmanın saptanması, lokal rekürrens ve metastaz görülme sıklığında artış, sonuç olarak ise sağkalımda kısalma ile ilişkilidir [46].

2.2. C-REAKTİF PROTEİN (CRP)

İlk defa 1930 yılında Tillet ve Francis, hasta serumunda *S.pneumoniae*'nin tipe özgül olmayan bir antijeni ile presipitasyon veren bir protein bulmuşlar ve buna CRP adını vermişlerdir. Her biri 187 aminoasit içeren 5 alt ünitelerden oluşan, molekül ağırlığı 106 kDa olan, pentraxin ailesine üye bir proteindir. Sağlıklı bireylerin serumunda çok az miktarda ve gün içerisinde değişiklik göstermeden bulunur [47] Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından 3-6 saat sonra yükselmeye başlar ve 36-60 saat sonra en yüksek değerine ulaşır. Normal değerinin 1000 katına kadar yükselebilir. Yarılanma ömrü yaklaşık 18-19 saat arasında olup inflamasyon sonlandıktan sonra ortalama 3-5 gün içinde normale döner [48]. İlaçlar veya öteki tedaviler hastalık sürecini etkilemek dışında serum CRP düzeyini etkilemezler. Sadece siklosporin ve steroid kombinasyonu, renal allograft rejeksiyonuna CRP cevabını baskılar.

Karaciğerde sentezlenen bir protein olması nedeniyle ciddi hepatosellüler yetmezlikte sentezinin bozulması da serum CRP düzeyini etkiler [49]. Enfeksiyonların, major travmaların, inflamatuvar hastalıkların, ve malignitelerin çoğu yüksek CRP düzeyleriyle birlikte. Bu nedenle CRP üretimi non spesifik bir cevap olarak tanısal amaçlı olarak kullanılamaz. Ancak hastalığın takibinde faydalı olabilir. CRP Proinflamatuvar ve antinflamatuvar etkiye sahiptir. Proinflamatuvar etkileri kompleman sisteminin aktivasyonu, doku faktörü ve inflamatuvar sitokinlerin monositlerden indüksiyonunu sağlarken, en önemli rolü antiinflamatuvar etkisidir [50]. Son yıllarda CRP'nin kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağı riski ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmaların ana amacı, ameliyat sonrası dönemde CRP artışının, anastomoz kaçağının erken bir bulgusu olup olmadığının araştırılmasıdır. Eğer bu ilişki mevcutsa anastomoz kaçağı erken saptanabilecektir. Yapılan bir çalışmada ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde artan serum CRP düzeyinin anastomoz kaçağı riskini gösterebildiği tespit edilmiştir [51].

2.3. PROKALSİTONİN (PCT)

Prokalsitonin (PCT) moleküler ağırlığı yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasit içeren bir polipeptiddir. Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasit içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Sağlıklı erişkinlerde PCT düzeyi 0.1 ng/ml'nin altındadır. Kalsitoninin kısa yarı ömrüne karşılık (10 dakika), PCT'nin yarı ömrü yaklaşık 24 saattir [52,53].

Tiroidektomize hastalarda kalsitonin üretimi olmamasına karşın bu hastaların kalsitonin benzeri immün reaktivite göstermeleri kalsitonin prekürsörlerinin tiroid dışı üretimini akla getirmektedir [54,55]. Sepsiste PCT'nin esas üretim yeri tam olarak bilinmemektedir.

Bununla beraber, septik hastalarda karaciğerin kendisi veya akciğerdeki nöroendokrin hücreler tiroid dışı PCT'nin olası üretim yerleridir [56,57]. Oberhoffer ve arkadaşları intraselüler antikor boyası kullanarak çeşitli lökosit tiplerinde (monosit, granülosit, B ve T lenfositleri) PCT ekspresyonunu göstermişlerdir [58].

İnfeksiyonlar sırasında artmış olan PCT düzeyi ile birlikte kalsitonin düzeyinde ve aktivitesinde artış olmamakta, ayrıca kalsiyum düzeyleri ile PCT artışı arasında da herhangi bir ilişki bulunmamaktadır [57].

PCT'nin sepsisteki patofizyolojik rolü kesin değildir. Deneysel bir çalışmada PCT uygulanmasının sağkalım oranını azalttığı, PCT'nin nötralizasyonunun ise arttırdığı gözlemlenmiştir [59].

İnfeksiyon sırasında PCT değeri 0.5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal infeksiyonlarda 1 000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT düzeyleri ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel infeksiyonun erken ve duyarlı bir göstergesi haline getirmiştir [54].

PCT üretimini indükleyen en potent etken endotoksindir. PCT endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra artar, 6-8. saatte pik yapar ve 25-30 saatlik uzun yarılanma süresi nedeniyle maksimum değerler 12-48. saatler arasında plato yapar.

CRP'nin aksine, serum PCT düzeyleri sadece ciddi sistemik inflamatuvar durumlarda artar ve septik odağın ortadan kaldırılmasından hemen sonra CRP'den daha hızlı bir şekilde normale döner [54]. Viral enfeksiyonlar ve sistemik immünolojik hastalıklarda hafif bir artış olsa bile, PCT üzerine belirgin bir etki yoktur. Sitokinler ve CRP'nin aksine nekroz, inflamasyon ve viral enfeksiyonlarda PCT seviyelerinde önemli bir artış görülmemekte, bu nedenle PCT'nin bakteriyel enfeksiyonlara özgün olduğu kabul edilmektedir [52].

PCT'nin eliminasyonu için özgül bir yol tanımlanmamıştır. Diğer plazma proteinleri gibi proteoliz yolu ile parçalandığı düşünülmektedir. PCT'nin böbrekten atılımeliminasyonda küçük bir rol oynar. Klinik veriler ağır böbrek yetersizliği olan hastalarda PCT'nin birikmediğini göstermiştir. Böbrek yetersizliği olan hastalarda plazma PCT konsantrasyonundaki azalma, böbrek işlevi normal olan hastalarinkinden farklı değildir [60].

Kolorektal cerrahi sonrası anastomoz kaçağının erken tespiti amacıyla son yıllarda PCT de aynı CRP gibi birçok araştırmaya konu olmuştur. Yapılan prospektif çalışmalarda ameliyat sonrası dönemde özellikle 3.günde artmış serum PCT seviyeleri anastomoz kaçağı ile ilişkili bulunmuştur [61,62].

2.4.ALBÜMİN

Albümin, insanlarda en bol bulunan plazmaproteindir. Plazmada ölçülen proteinlerin % 55-60' ını teşkil eder. Moleküler ağırlığı 66 500 Da olan, 585amino asitten oluşmuş tek bir polipeptid zincirinden meydana gelir, insanlarda albümin sentezi sadece karaciğerde yapılır [63]. Karaciğerde depo edilmez ve üretilir üretilmez portal dolaşıma verilir. Sağlıklı genç erişkinlerde sentez hızı yaklaşık 12-14 g/gün' dür. Bumiktarın %90' ı, başlıca vasküler endotelyumda olmak üzere ekstrarenal bölgelerde katabolize edilir [64].

Temel görevi plazma onkotik basıncını sağlamak, yağ asitleri, bilirubin , metaller, hormonlar ve ilaçlar gibi moleküllere bağlanmaktır. Ortalama biyolojik yarılanma ömrü 18-20 gündür. Ekstravasküler ve intravasküler olmak üzere iki kompartmana dağılır, total vücut albümininin %60' ı ekstravasküler kompartmanda kalır. Serum albümin konsantrasyonu total vücut kompartmanlarının bir göstergesi değildir [65].

İnflamatuvar olaylar, gastrointestinal ve renal hastalıklar, hidrasyon değişiklikleri serum albümin konsantrasyonunu etkilediği için albümin tek başına beslenme durumunu belirleyen bir ölçü değildir. Serum albüminindeki azalma akut hastalıklardan çok kronik hastalıklarda protein yetersizliğini gösterir [66]. Bununla beraber hastanede yatırılarak tedavi edilen hastalarda albüminin düşük serum konsantrasyonları (<3.5gr/dl) morbidite ve mortalite için prognostik bir göstergedir [67].

2.5.LÖKOSİT

Lökositler vücudun savunma sisteminin hareketli birimleridir. Kısmen kemik iliğinde (granülositler, monositler ve az sayıda lenfosit) oluşurlar. Oluştuktan sonra, kan ile kullanılacakları farklı vücut bölgelerine taşınırlar. Akyuvarların gerçek önemleri çoğunun spesifik olarak ciddi enfeksiyon ve inflamasyon bölgelerine taşınmalarıdır,böylece olabilecek herhangi bir enfeksiyon ajanına karşı hızlı ve güçlü bir savunma sağlarlar. Erişkin insanda milimetre küp kanda 7.000 kadar akyuvar vardır. Kanda normalde altı çeşit akyuvar bulunur. Bunlar polimorfonükleer nötrofiller (%62) , polimorfonükleer eozinofiller (%2,3) , polimorfonükleer bazofiller (%0,4) , monositler (%5,3) , lenfositler (%30) ve seyrek olarak da plazma hücreleridir. İlk üç tip hücre polimorfonükleer hücrelerdir ve granüler görünümde oldukları için granülositler veya klinik terminolojide çok nükleuslu oldukları için ‘‘poli’’ diye adlandırılırlar. Granülositler ve monositler yayılımcı organizmayı esas olarak sindirerek yani fagositoz ile vücudu korurlar. Lenfosit ve plazma hücrelerinin fonksiyonu ise temelde immün sistemle ilişkilidir. Kemik iliğinden salındıktan sonra granülositlerin yaşam ömrü normalde kanda 4-8 saat, dokularda 4-5 gündür. Ciddi doku enfeksiyonlarında bu toplam yaşam süresi genellikle birkaç saate düşer.

Monositler ise dokulara geçmeden önce 10-20 saat kadar dolaşımında kalırlar. Lenfositler, lenf düğümleri ve diğer lenfatik dokulardan lenfatik drenaj ile sürekli olarak dolaşıma katılırlar. Ardından birkaç saat sonra, diapedez ile dokulara geçerler. Daha sonra tekrar lenfe girerler ya lenfoid dokuya ya da kana tekrar tekrar dönerler; böylece tüm vücutta lenfositlerin sürekli dolaşımı vardır. Lenfositlerin yaşam süresi vücudun bu hücrelere gereksinimine göre haftalarca, aylarca hatta yıllarca olabilir [68].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi Eğitim, Planlama ve Koordinasyon Kurulunun 05.05.2015 tarih ve 2015-06/168 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra Haziran 2015 – Temmuz 2017 tarihleri arasında aynı hastanenin Genel Cerrahi Kliniğine başvuran 86 kolorektal kanser tanısı almış hasta üzerinde prospektif bir araştırma olarak planlandı.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri; kolorektal karsinom tanısı histopatolojik olarak kanıtlanmış ve bu nedenle elektif koşullarda laparotomi veya laparoskopik teknikle ileo-kolik, kolo-kolik, kolo-rektal ya da kolo-anal anastomozlardan birini içeren cerrahi prosedürlerin uygulandığı (sağ kolektomi, transvers kolon rezeksiyonu, sol kolektomi, sigmoid rezeksiyon, low anterior rezeksiyon, total kolektomi) hastalar olarak belirlendi. Buna karşın; 18 yaşından küçük hastalar, hamile hastalar, acil koşullarda opere edilen hastalar, abdominoperineal rezeksiyon yapılan hastalar, Hartman prosedürü uygulanan hastalar, koruyucu ileostomi veya kolostomi açılan hastalar, sistemik başka bir enfeksiyonu bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Hastalara uygulanacak olan tedavi şekli, klinik ve patolojik özelliklere göre değerlendirilerek belirlendi ve hastalar tedavi modaliteleri konusunda bilgilendirildi. Preoperatif klinik evreleme; fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle (Abdominal Ultrason, Torakoabdominal BT, pelvik MRI, gereğinde Transrektal USG ve PET BT) yapıldı.

Anastomoz kaçağı tanımı için; servis takiplerinde batın dreninden fekaloid veya cerrahi insizyondan fekal materyal gelmesi, bilgisayarlı tomografide anastomoz bölgesinde hava ya da sıvı varlığının gösterilmesi, baryum lavmanlı grafi tetkikinde ekstrasvazyon veya reoperasyonda peritonitin saptanması kriterleri kullanıldı [69]. Anastomoz kaçaqları ise kendi aralarında major (reoperasyon veya perkütan radyolojik drenaj gerektirenler, Clavien-Dindo grade III) ve minor (konservatif medikal tedavi, Clavien-Dindo grade I ve II) olarak sınıflandırıldı. [37].

Hastalar; servis takiplerinde oral alımın tolere edilmesi , oral analjezikle ağrı kontrolünün yeterince sağlanması, gastrointestinal fonksiyonlarının tamamıyla geri dönmesi ve sepsise ait herhangi bulgunun saptanmaması koşullarını karşılamaları durumunda taburcu edildi. [70].

Tüm veriler prospektif olarak toplandı. Cerrahi sonrası postoperatif 1., 3. ve 5. günlerde serum PCT, CRP, Albümin ve Kan Beyaz Küre (BK) düzeyleri ölçüldü. Hastalara ait yaş, cinsiyet, renal fonksiyonlar, ek hastalık, tümör lokalizasyonu, rezeksiyon tipi, postoperatif komplikasyonlar, hastanede yatış süreleri, patolojik tümör derinliği (pT), patolojik lenf nodu durumu (pN), tümör differansiyasyonu, lenfovasküler invazyon, ve TNM evresi gibi klinikopatolojik parametreleri kaydedildi. Cerrahi sonrası postoperatif 1., 3. ve 5. günlerde serum PCT, CRP, Albümin ve BK düzeyleri, Yapılan ameliyatların tipi, kullanılan anastomoz tekniği,

TNM evresi, ameliyat sonrası servis takiplerinde anastomoz kaçağı ya da diğer komplikasyonların olup olmadığı, analiz edilecek değişkenler olarak belirlendi.

Tümör evrelemesi 2010 yılında (yedinci baskı) AJCC'nin belirlediği TNM kriterlerine göre fizik muayene, rutin laboratuvar parametreleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılarak belirlendi [27].

3.2. PCT, CRP, Albümin, Kan Beyaz Küre Ölçümleri

Prokalsitonin: Deneylemizdeki insan Prokalsitonin (PCT) kitinde SunRed sandwich ELISA metodu kullanılmıştır. İnsan PCT spesifik antikor 96 kuyucuklu plaklara kaplanmıştır. Konjugat dışında tüm ELISA kitinde bulunan standart dilusyon tamponu, standart, 96 kuyucuklu ELISA plağı ve serum örnekleri, çalışmaya başlamadan en az 1 saat önce dolaptan çıkartılarak oda sıcaklığına gelmeleri beklenmiştir. Kitte bulunan 24000 pg/ml konsantrasyonundaki standart, standart dilusyon tamponuyla dilue edilmiştir. Dilusyon sonrası standartlar seri dilusyonlar yardımıyla 12000 pg/ml, 600pg/ml, 300 pg/ml, 150 pg/ml, 75 pg/ml, 0 pg/ml konsantrasyona ayarlanmıştır. -20 °C' de saklanan serum örneklerinin oda ısısında çözünmüştür. Çözündükten sonra her bir serum örneği ELISA çalışma aşamalarına hazır hale getirilmiştir. Uygun şekilde dilue edilmiş olan standartlar ELISA plağına 50ul olacak şekilde pipetlendi. Standart kuyucuklarının üzerine 50ul Sterptdavidin HRP eklendi. Serum örnekleri için ise 40 ul ELISA plaklarına pipetlendikten sonra üzerine 10 ul Biotin ve 50ul Strepdavidin HRP eklendi. Blank KÖR kuyucuğuna ise bu aşamada hiçbir solüsyon eklenmedi. Tüm pipetleme işlemleri bittikten ve ELISA plağın yüzeyi şeffaf örtü ile kapatıldıktan sonra plak oda bir saat öncede 37°C bulunan etüvde inkübe edildi. Bir saatlik inkubasyon aşamasını takiben plağın yıkama aşamasına geçildi.

Yıkama işlemi otomatize ELISA yıkayıcısı (ELX50, BIO-TEK Instruments) kullanılarak yapıldı. Bu işlem, plaktaki sıvılar aspire edildikten sonra otomatize olarak her bir kuyucuğa verilen 0,35 ml yıkama solusyonu ile 5 kez yıkandı.

Yıkama aşamasını takiben ELISA plağındaki tüm kuyucuklara 50ul Kromojen A ve 50ul Kromojen B solüsyonu eklendi. 10 dakika 37°C bulunan etüvde inkübe edildi. Plaklara 50ul durdurma solüsyonu ilave edilip reaksiyon durduruldu. Plaklardaki optik yoğunluk (OD) 450nm dalga boyunda ELISA okuyucusunda (ELX800, BIO-TEK Instruments) okutuldu. Standart örneklerinin OD değerleri ile elde edilen kalibrasyon eğrisi ve regresyon denklemi ile serum örneklerinin konsantrasyon değerleri elde edildi.

Human PCT ELISA kitinin

Sensitivitesi: 125 pg/ml'dir

Assay Range: 6 pg/mL-2000 pg/ml'dir.

C-Reaktif Protein: Serum C-Reaktif Protein (CRP) seviyesi, Multireaktif CRP Vario ile immunoturbidimetrik yöntem ile Abbott Architect c16000 (Abbott Diagnostik, A.B.D.) otoanalizöründe ölçüldü. Serum örneğinde bulunan CRP ile lateks partiküllere emdirilmiş olan Anti –CRP antikoru arasında Antijen antikor birleşmesi sonrası oluşan agregasyon 572 nm'de absorbans değişimi ile detekte edilir. Değişim hızı serum CRP konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Serum CRP değeri için referans aralığı ≤ 0.5 mg/dl'dir.

Albümin: Serum Albümin seviyesi, fotometrik renk testi ile Beckman Coulter-AU5800 otoanalizöründe nicel olarak ölçüldü. Ölçüm metodolojisi; Bromkresol yeşili(BCG) Albüminle reaksiyona girdiğinde renkli bir kompleks oluşur.

Albümin-BCG kompleksinin absorbansı biyokromatik olarak (600/800 nm) ölçülür ve numunedeki albümin konsantrasyonu ile orantılıdır. Serum Albumin referans aralığı (yetişkinler için): 3,5 – 5,2 g/dL

Kan Beyaz Küre: Tam kan sayımı Pentra DX-Nexus (Horiba ABX) kan sayım cihazında optik lazer yöntemi ile çalışıldı. Lökosit (BK) için referans aralığı: $3,7-10,4 \times 10^3/\mu\text{L}$

3.3. İstatistiksel Analiz

Değerler aritmetik ortalama±standart sapma veya ortanca (en küçük-en büyük aralık) olarak verildi. İstatistik değerlendirmesinde kesikli değişkenlerin tek değişkenli analizi için Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. En küçük teorik frekansın 5'ten küçük olduğu durumlarda ise Fisher's Exact Testi kullanıldı. Kolmogorov-Smirnov Testi yapılarak verilerin normal dağılıma sahip olduğu tespit edildi ve gruplar arasındaki farkın çok değişkenli analizi için; Tek Yönlü Varyans Analizi Testi (One Way Anova Test) kullanıldı. İstatistik testler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago II. USA) 15.0 versiyonu kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubundaki hastaların klinik özellikleri Tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5:Hastaların Özellikleri

Özellikler	n (%)
Cinsiyet:	
Kadın	35(40,7)
Erkek	51(59,3)
Yaş:	
Ortalama (*SS)	62,59 (±11,1)
Aralık	38-84
BUN (ortalama mg/dl) (*SS)	13,24 (±5,55)
Kreatinin (ortalama mg/dl) (*SS)	0,79 (±0,20)
Yandaş hastalıklar(toplam hasta sayısı)	40 (46,5)
Hipertansiyon	29 (33,7)
Diabetes Mellitus	9 (10,4)
Astım	9 (10,4)
Koroner Arter Hastalığı	7 (8,1)
Kronik Hepatit B Enfeksiyonu	1 (1,16)
Kronik Renal Yetmezlik	1 (1,16)
Hipertiroidi	1 (1,16)
KOAH	1 (1,16)
Ortalama Hastanede Yatış Süresi (gün) (*SS)	10,2 (±4,9)

BUN: Kan üre nitrojeni, KOAH:Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, *standart sapma, n: hasta sayısı

Tablo 5’te de belirtildiği üzere toplam 86 hastanın 40 (%46,5) ‘ında en az bir yandaş hastalık mevcuttu.

Çalışma grubundaki hastaların tümör yerleşim yerleri Tablo 6’da belirtilmiştir.

Tablo 6: Hastaların tümör yerleşimleri

Tümör Yerleşimi	n	%
Sağ Kolon	19	22,1
Transvers Kolon	1	1,2
Sol Kolon	11	12,8
Sigmoid Kolon	21	24,4
Rektum	32	37,2
Senkron Kolon Tümörü	2	2,3
Toplam	86	100

Tablo 6’da ifade edildiği gibi çalışmaya katılan hastaların çoğunda tümörün rektum yerleşimli olduğu izlendi.

Hastaların ameliyat tipi ve tekniğine göre dağılımı Tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7: Hastaların Ameliyat Tipi Ve Tekniğine Göre Dağılımı

Ameliyat Tipi	Ameliyat Tekniği		Toplam
	Açık (n)	Laparoskopik (n)	
Sağ Hemikolektomi	14	5	19
Transvers Kolektomi	1	0	1
Sol Hemikolektomi	9	2	11
Anterior Rezeksiyon	13	8	21
Low Anterior Rezeksiyon	16	16	32
Total Kolektomi	2	0	2
Toplam	55	31	86

Yukarıdaki tabloda da belirtildiği üzere hastalara en çok Low Anterior Rezeksiyon ameliyatı uygulandı. Yapılan 32 Low Anterior Rezeksiyon’un 16 tanesi açık teknikle diğer 16’sı laparoskopik teknikle yapıldı.

Ameliyatta kullanılan anastomoz tekniği Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8: Ameliyatta Kullanılan Anastomoz Tekniği

Anastmoz Tekniği	n	%
El ile	42	48,8
Stapler ile	44	51,2
Toplam	86	100

Her ameliyatta tek bir anastomoz yapıldı. Tablo 8’de belirtildiği gibi anastomoz tekniği tercihlerinin neredeyse yarı yarıya olduğu gözlendi.

Ameliyat sonrası görülen anastomoz kaçağı komplikasyonu Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9:Ameliyat Sonrası Görülen Anastomoz Kaçağı Komplikasyonu

Anastomoz Kaçağı	Sayı (n)	Yüzde (%)
Yok	79	91,9
Var	7	8,1
Toplam	86	100,0

Tablo 9’da belirtildiği üzere ameliyat sonrası 86 hastanın 7’sinde (%8,1) servis takiplerinde anastomoz kaçağı tespit edildi. Bu hastaların 6 tanesi Clavien Dindo sınıflamasına göre derece 3 kabul edilerek komplikasyonun tespit edilmesinden hemen sonra tekrar ameliyata alındı, ameliyatta drenaj uygulandı ve saptırıcı ostomi açıldı. Diğer hasta ise Clavien Dindo derece 2 kabul edildi. Ek medikal tedavilerle hastanın servis takibine devam edildi, konservatif tedavi altında kaçak tespitinden 7 gün sonra dren getirisi tamamen kesildi, tüm karın oral ve intavenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografisi çekildi, koleksiyonun olmadığı izlendi, kaçak olan anastomoz hattındaki defektin tamamen kapandığı kabul edildi.

Ameliyat tipine göre anastomoz kaçağı oranı Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10: Ameliyat Tipine Göre Anastomoz Kaçağı Oranı

Ameliyat Tipi	Anastomoz Kaçağı		Toplam
	Yok	Var	
Sağ Hemikolektomi	19	0	19
Transvers Kolektomi	1	0	1
Sol Hemikolektomi	10	1	11
Anterior Rezeksiyon	20	1	21
Low Anterior Rezeksiyon	28	4	32
Total Kolektomi	1	1	2
Toplam (%)	79 (%91,9)	7 (8,1)	86 (%100)

Yukarıdaki tabloda da ifade edildiği gibi, anastomoz kaçağı komplikasyonlarının çoğu Low Anterior Rezeksiyon ameliyatı sonrasında görülmüştür.

Ameliyat tekniği ile anastomoz kaçağı arasındaki ilişki Tablo 11'de belirtilmiştir.

Tablo 11: Ameliyat Tekniği İle Anastomoz Kaçağı Arası İlişki

Ameliyat Tekniği	Anastomoz Kaçağı		Toplam
	Yok	Var	
Açık	49	6	55
Laparoskopik	30	1	31
Toplam	79	7	86

*p=0,205

*Chi-Square Test

Tablo 11'de belirtildiği üzere anastomoz kaçağı görülen 7 hastanın 6'sında ameliyat açık teknikle yapılırken, bir tanesinde laparoskopik teknik kullanıldı. Yapılan istatistiksel analizde iki grup arasında anastomoz kaçağı ile ilişki açısından anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0,205)

Anastomoz tekniği ile anastomoz kaçağı arasındaki ilişki Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Anastomoz Tekniği İle Anastomoz Kaçağı Arası İlişki

Anastomoz Tekniği	Anastomoz Kaçağı		Toplam
	Yok	Var	
El ile	40	2	42
Stapler ile	39	5	44
Toplam	79	7	86

*p=0,236

*Chi-Square Test

Yukarıdaki tabloda da ifade edildiği gibi 2 hastada anastomozun el ile yapılırken, 5 hastada anastomoz stapler yardımı ile yapıldı. Yapılan istatistiksel analizde ise iki grup arasında anastomoz kaçağı ile ilişki açısından anlamlı farklılık saptanmadı.(p=0,236)

Anastomoz kaçağı dışındaki komplikasyonlar Tablo 13’de belirtilmiştir.

Tablo 13: Anastomoz Kaçağı Dışındaki Komplkasyonlar

Komplikasyonlar	N	%
Komplikasyonsuz	72	91,1
Cerrahi Alan Enfeksiyonu	6	7,6
Evisserasyon	1	1,3
Toplam	79	100,0

Tablo 13’de belirtildiği üzere anastomoz kaçağı dışında görülen komplikasyonların çoğunu Cerrahi Alan Enfeksiyonlarının oluŐturduđu saptandı.

Ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. günlerde ölçülen PCT değerleri Tablo 14'te belirtilmiştir.

Tablo 14: Ameliyat Sonrası 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen Prokalsitonin Değerleri

Parametre	Anastomoz Kaçağı				P değeri*
	Var		Yok		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
PCT (pg/ml) 1.gün	386,2	90,40	468,8	213,02	0,313
PCT (pg/ml) 3.gün	376,6	60,20	453,7	208,40	0,334
PCT (pg/ml) 5.gün	373,6	141,30	459,0	244,10	0,366

*Tek Yönlü Varyans Analizi(One-Way Anova Test), PCT: Prokalsitonin, SS: Standart Sapma

Tablo 14'te gösterildiği gibi, yapılan istatistiksel analizde ise anastomoz kaçağı olan ve olmayan grup arasında ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. günlerde ölçülen serum PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. günlerde ölçülen CRP değerleri tablo 15'te belirtilmiştir.

Tablo 15: Ameliyat Sonrası 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen CRP Değerleri.

Parametre	Anastomoz Kaçağı				P değeri*
	Var		Yok		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP(mg/L) 1.gün	12,08	3,34	9,33	4,84	0,146
CRP(mg/L) 3.gün	12,17	4,97	6,97	5,05	0,011
CRP(mg/L) 5.gün	10,51	5,67	4,72	3,76	0,0001

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test), CRP: C-Reaktif Protein, SS: Standart

Sapma

Yukarıdaki tabloda gösterildiği gibi yapılan istatistiksel analiz sonucunda ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde ölçülen serum CRP değerlerinin anastomoz kaçağı görülen hastalarda, anastomoz kaçağı görülmeyen hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

Ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. günlerde ölçülen Albümin değerleri tablo 16’da belirtilmiştir.

Tablo 16: Ameliyat Sonrası 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen Albümin Değerleri.

Parametre	Anastomoz Kaçağı				
	Var		Yok		P değeri*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
ALB(gr/dl) 1.gün	2,78	0,35	3,02	0,47	0,199
ALB(gr/dl) 3.gün	2,68	0,47	3,06	0,38	0,017
ALB(gr/dl) 5.gün	2,38	0,47	3,14	0,41	0,0001

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test), ALB: Albümin, SS: Standart Sapma

Tablo 16’da gösterildiği gibi yapılan istatistiksel analiz sonucunda ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde ölçülen serum Albümin değerlerinin anastomoz kaçağı görülen hastalarda, anastomoz kaçağı görülmeyen hastalara göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu saptandı.

Ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. günlerde ölçülen Kan Beyaz Küre değerleri tablo 17’de belirtilmiştir.

Tablo 17: Ameliyat Sonrası 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen Kan Beyaz Küre Değerleri.

Parametre	Anastomoz Kaçağı				
	Var		Yok		P değeri*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BK 1.gün	12760,00	1999,81	10617,59	3637,43	0,129
BK 3.gün	12900,00	8932,26	7825,82	2477,37	0,0001
BK 5.gün	10340,00	5307,14	6741,51	2022,48	0,0001

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test), BK: Beyaz Küre, SS: Standart Sapma,

Tablo 17’de belirtildiği üzere yapılan istatistiksel analiz sonucunda ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde ölçülen Kan BK değerlerinin anastomoz kaçağı görülen hastalarda, anastomoz kaçağı görülmeyen hastalara göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı.

Ameliyat sonrası anastomoz kaçağı harici komplikasyonların karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. günlerde ölçülen PCT değerleri Tablo 18’de belirtilmiştir.

Tablo 18: Ameliyat Sonrası Anastomoz Kaçağı Harici Komplikeasyonların Karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen PCT Değerleri.

Parametre	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikeasyon				P değeri*
	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikeasyonu Olan Hastalar		Hiçbir Komplikeasyonu Olmayan Hastalar		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
PCT (pg/ml) 1.gün	423,98	111,93	473,24	220,39	0,563
PCT (pg/ml) 3.gün	409,79	177,44	458,03	211,83	0,562
PCT (pg/ml) 5.gün	410,39	157,95	463,73	251,23	0,584

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test), PCT: Prokalsitonin, SS: Standart

Sapma

Yukarıdaki tabloda belirtildiği üzere yapılan istatistiksel analizde, anastomoz kaçağı dışı komplikeasyonu olan ve hiçbir komplikeasyonu olmayan grup arasında ameliyat sonrası ölçülen serum PCT düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ameliyat sonrası anastomoz kaçağı harici komplikasyonların karşılaştırmasında 1. , 3. ve 5. günlerde ölçülen CRP değerleri Tablo 19’da belirtilmiştir.

Tablo 19:Ameliyat Sonrası Anastomoz Kaçağı Harici Komplikeasyonların Karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen CRP Değerleri.

Parametre	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikeasyon				P değeri*
	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikeasyonu Olan Hastalar		Hiçbir Komplikeasyonu Olmayan Hastalar		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
CRP(mg/L) 1.gün	11,58	4,06	9,11	4,87	0,199
CRP(mg/L) 3.gün	9,84	3,28	6,69	5,12	0,116
CRP(mg/L) 5.gün	5,51	2,07	4,64	3,89	0,565

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test) , CRP: C-Reaktif Protein, SS: Standart Sapma

Tablo 19’da ifade edildiği gibi, yapılan istatistiksel analizde, anastomoz kaçağı dışı komplikeasyonu olan ve hiçbir komplikeasyonu olmayan grup arasında ameliyat sonrası ölçülen serum CRP düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ameliyat sonrası anastomoz kaçağı harici komplikeasyonların karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. günlerde ölçülen Albümin değerleri Tablo 20’de belirtilmiştir.

Tablo 20: Ameliyat Sonrası Anastomoz Kaçağı Harici Komplikeasyonların

Karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. Günlerde Ölçülen Albümin Değerleri

Parametre	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikeasyon				P değeri*
	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikeasyonu Olan Hastalar		Hiçbir Komplikeasyonu Olmayan Hastalar		
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
ALB(gr/dl) 1.gün	2,87	0,28	3,04	0,49	0,375
ALB(gr/dl) 3.gün	2,82	0,17	3,08	0,38	0,092
ALB(gr/dl) 5.gün	2,91	0,25	3,17	0,42	0,116

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test) , ALB: Albümin, SS: Standart Sapma

Yukarıdaki tabloda belirtildiği üzere, yapılan istatistiksel analizde, anastomoz kaçağı dışı komplikeasyonu olan ve hiçbir komplikeasyonu olmayan grup arasında ameliyat sonrası ölçülen serum Albümin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ameliyat sonrası anastomoz kaçağı harici komplikeasyonların karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. günlerde ölçülen Kan Beyaz Küre değerleri. Tablo 21’de belirtilmiştir.

Tablo 21: Ameliyat sonrası anastomoz kaçağı harici komplikasyonların

karşılaştırmasında 1. 3. ve 5. günlerde ölçülen Kan Beyaz Küre değerleri.

Parametre	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikasyon				
	Anastomoz Kaçağı Dışı Komplikasyonu Olan Hastalar		Hiçbir Komplikasyonu Olmayan Hastalar		P değeri*
	Ortalama	SS	Ortalama	SS	
BK 1.gün	12340,00	2617,67	10450	3692,60	0,191
BK 3.gün	9695,71	2664,02	7644,02	2400,93	0,036
BK 5.gün	7691,42	1744,70	6649,16	2034,42	0,195

*Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova Test), BK: Beyaz Küre, SS: Standart Sapma

Tablo 21’de belirtildiği gibi yapılan istatistiksel analizde, anastomoz kaçağı dışı komplikasyonu olan hasta grubunda 3.gün ölçülen Kan BK değerinin, hiçbir komplikasyonu olmayan hasta grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Hastaların histopatolojik evrelendirmesi Tablo 22’de belirtilmiştir.

Tablo 22: Hastaların Histopatolojik Evrelendirmesi

TNM Evre	N	%
Evre 0	8	9,3
Evre 1	12	14,0
Evre 2A	21	24,4
Evre 2B	7	8,1
Evre 3A	3	3,5
Evre 3B	24	27,9
Evre 3C	11	12,8
Toplam	86	7

Tablo 22’de belirtildiği gibi çalışmaya dahil edilen hastaların çoğunluğu Evre 3 grubunda değerlendirilmiştir.

Histopatolojik evre ve anastomoz kaçağı arasındaki ilişki Tablo 23’de belirtilmiştir.

Tablo 23: Histopatolojik Evre ve Anastomoz Kaçağı Arasındaki İlişki

TNM Evre	Anastomoz Kaçağı		Toplam
	Yok	Var	
Evre 0	8	0	8
Evre 1	10	2	12
Evre 2A	19	2	21
Evre 2B	7	0	7
Evre 3A	3	0	3
Evre 3B	22	2	24
Evre 3C	10	1	11
Toplam	79	7	86

*p=0,943

*Fisher’s Exact Test

Yukarıdaki tabloda ifade edildiği üzere anastomoz kaçağı gelişen hastaların evrelendirmelerine baktığımızda 2 hastanın Evre 1, 2 hastanın Evre 2A, 2 hastanın Evre3B ve 1 hastanın Evre3C olduğu tespit edildi. İstatistiksel analizler sonucunda anastomoz kaçağı ve histopatolojik evre arasında anlamlı birliktelik saptanmadı.

5.TARTIŞMA

Dünyada erkeklerde üçüncü sıklıkta, kadınlarda ise meme karsinomundan sonra ikinci sıklıkta görülen kolorektal kanserler, tüm kanserlerin %9'unu oluşturmaktadır. Bu yüzden de tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir [1]. Tanının konulması ile başlayan tedavi sürecinin önemli bir aşaması ameliyat sonrası iyileşme döneminin yönetimidir. Ameliyat sonrası servis takiplerinde hastalarda görülebilecek komplikasyonların önceden tahmin ve erken tespit edilebilmesi buna bağlı morbidite ve mortalitenin azalmasını sağlayacaktır.

Anastomoz kaçağı kolorektal cerrahi sonrası görülebilen en ciddi enfektif komplikasyondur. Sıklığı %2 ila %7 arasında değişmekte olup bazı çalışmalarda %8 ila %14'e kadar yükseldiği bildirilmiştir [2-5]. Yüksek morbidite ve mortalite, uzamış yatış süresi, tekrar ameliyat ihtiyacı, artmış maliyet beraberinde getirdiği önemli sorunlardır [71]. Böylesine ciddi bir komplikasyonun önceden tahmin edilebilmesinin mümkün olup olmadığı son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur [61,62,72].Yapılan çalışmaların neredeyse tamamında anastomoz kaçağı olan hastalarda, ameliyat sonrası erken dönemde artan pozitif akut faz reaktanı araştırılmıştır. Giaccaglia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kolorektal rezeksiyonlardan sonra ameliyat sonrası serum PCT düzeyini ölçmüş ve ameliyat sonrası 3. günde anastomoz kaçağı olan hasta grubunda serum PCT değerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptamışlardır [61]. Zawadzki ve arkadaşlarının yaptığı benzer bir çalışmada kolorektal karsinom ameliyatı sonrası 3. günde ölçülen serum PCT ve CRP düzeyi anastomoz kaçağı olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır [73]. Hayati ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada kolorektal karsinom tanısıyla opere edilen hasaların servis takiplerinde PCT düzeylerini ölçmüşler ve anastomoz kaçağı olan hastaların ameliyat sonrası 3. günde serum PCT değerlerinin anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır [62].

Literatürde kolorektal kanser cerrahisi sonrası aynı mantıkla, servis takiplerinde peritoneal sıvıdan sitokin düzeyi ölçen çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda anastomoz kaçağı olan hastalarda peritoneal sıvılarda IL-6, TNF, IL-1 β , IL-10 düzeyi incelenmiş olup, anastomoz kaçağı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yükseklik bulunmuştur [74]. Smith ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, kolorektal cerrahi sonrası hastaların serum PCT, CRP, BK, Gama-Glutamil Transferaz değerleri incelenmiş, ameliyat sonrası anastomoz kaçağı gelişen hasta grubunda PCT, CRP ve BK yüksekliği saptamışlardır. Aynı çalışmada PCT'nin anastomoz kaçağınının önceden belirlenebilmesinde bir marker olarak kullanılabileceğini belirten çalışmaların aksine, yüksekliği saptanan üç belirteçten sadece CRP'nin anastomoz kaçağını önceden gösterebilecek anlamlı belirteç olduğunu bildirmişlerdir. PCT değerleri incelendiğinde ise, PCT'in anastomoz kaçağını önceden belirtebilecek istatistiksel anlamlılığa sahip olmadığını belirtmişlerdir. [75].

Çalışmamızda, kolorektal karsinom tanısıyla ameliyat edilen hastalarda ameliyat sonrası 1. , 3. ve 5. günlerde periferik kanda PCT, CRP, Albümin, BK düzeylerini inceledik. Literatürdeki bazı çalışmaların aksine, çalışmamızda PCT düzeyleri, ölçümlerin yapıldığı ameliyat sonrası üç günde de anastomoz kaçağı olan hasta grubunda daha düşük ölçüldü [Tablo 14]. Pozitif akut faz reaktanı olan PCT'in böylesine enfektif bir komplikasyonda, kaçak olmayan hasta grubuna göre daha düşük ortalama değerde çıkmasının nedenleri düşünüldüğünde; hastaya bağlı faktörlerin ve peroperatif sürecin tüm hastalarda daha ayrıntılı incelenmesi gerekliliği akla getirilebilir. Anastomoz kaçağı görülen hastaların yeterli düzeyde PCT salgılayamamış olması ya da salgılanan PCT'in inflamatuvar süreçte eliminasyonunu arttıran faktörlerin varlığının araştırılmaya değer konular olabileceğini düşünmekteyiz.

Diğer taraftan, anastomoz kaçağı olmayan, ancak PCT düzeyi kaçak olan gruba kıyasla yüksek çıkan hastalarda bu yüksekliğe neyin sebep olduğu ise ayrı bir araştırma konusu olabilir. Hasta seçim kriterleri, ameliyat süreleri, ameliyata katılan cerrah faktörleri, anestezi altında geçirilen süre, rezeksiyon esnasında batın içi kontaminasyonun olup olmadığı, klinik semptom vermeyerek gözden kaçırılabilen kaçak dışı diğer enfektif komplikasyonlar bu sorunun cevabını oluşturabilecek ilk akla gelen faktörler olabilir.

PCT haricinde, çalışmamızda anastomoz kaçağı olan hastalarda ölçülen CRP ve BK değerleri ise tüm ölçümlerde kaçak olmayan hasta grubuna göre daha yüksek ölçüldü, 3. ve 5. gündeki CRP ve BK yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu [Tablo 15 ve 17]. Bu sonuç beklendiği şekilde enfektif komplikasyon sürecini destekler nitelikteydi. Literatürde de anastomoz kaçağı olan hastalarda CRP ve BK artışının ameliyat sonrası dönemde anastomoz kaçağı olmayan hastaların değerlerine göre anlamlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır [61,73].

Serumda pozitif akut faz reaktanı yüksekliğinin ölçülmesini amaçlayan çalışmaların yanında Albümin düşüklüğünün anastomoz kaçağı ile ilişkisini inceleyen çalışmalar da mevcuttur. Shimura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kolorektal kanser tanısı ile ameliyat olan hastalarda, anastomoz kaçağı olan ve olmayan gruplar arasında ameliyat öncesi serum Albümin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamazken, ameliyat sonrası ölçülen değerlerde anastomoz kaçağı gelişen hastalarda serum albümin düzeyi anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur [72].

Biz de ameliyat sonrası 3. ve 5. günlerde ölçtüğümüz albümin düzeyinin anastomoz kaçağı olan hastalarda anlamlı olarak daha düşük olduğunu tespit ettik [Tablo 16].

Tüm hastalarımızda ameliyat öncesi nutrisyonel destek sağlandı ve anestezi hazırlık sürecinde Albümin düşüklüğü hiçbir hastada tespit edilmedi.

Anastomoz kaçağı olan hastalarda saptadığımız Albümin düşüklüğü, literatürde bahsedilen Albümin düşüklüğü ve yara iyileşmesinin gecikmesi veya tam sağlanamaması arasındaki ilişkiyi destekler nitelikteydi [72,76].

Ölçtüğümüz parametrelerin anastomoz kaçağı haricindeki komplikasyonlarla ilgili istatistiklerini incelerken, anastomoz kaçağı dışı komplikasyonu olan hastaların PCT, CRP, Albümin, BK değerlerini hiçbir komplikasyonu olmayan hastalarla karşılaştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlarda, PCT ortalama değerleri 1. ,3. ve 5. günlerde kaçak dışı komplikasyonu olan grupta, komplikasyonsuz gruba kıyasla daha düşük ölçüldü, ancak bu sonuç da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo18). CRP değerleri ise, tüm günlerde komplikasyonsuz gruba göre daha yüksek bulundu, fakat anastomoz kaçağı olan grubun aksine, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı çıkmadı (Tablo 19). Albümin ise tüm günlerde, anastomoz harici komplikasyonu olan hastalarda daha düşük ölçüldü, yine bu düşüklük de istatistiksel olarak anlamsızdı (Tablo 20). BK değerlerine baktığımızda ise, anastomoz kaçağı dışı komplikasyonu olan hasta grubunda tüm günlerde BK değerleri daha yüksek bulundu. Bu yükseklik sadece ameliyat sonrası 3. gün ölçülen değerlerde istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo21).

Anastomoz kaçağı ile ilişkili olabileceğini düşündüğümüz diğer etkenler ise ameliyat ve anastomoz tekniği idi. Genel anlamda literatürde ameliyat tekniğinin anastomoz kaçağı ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüşü mevcut. Kockerlign ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, laparoskopik kolorektal anastomozların ameliyat sonrası dönemde anastomoz kaçağı açısından istatistiksel anlamlı bir risk oluşturmadığı sonucuna varmışlardır [77]. Kosuge ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, laparoskopik olarak yapılan ameliyatlara ve beraberinde stapler yardımı ile yapılan anastomozun istatistiksel olarak daha düşük anastomoz kaçağı ile birlikteliğinden bahsedilmektedir [78].

Biz çalışmamızda, laparoskopik teknikle açık tekniği karşılaştırdığımızda, her iki teknikle de yapılan ameliyatlarda anastomoz kaçağı açısından istatistiksel farklılık saptamadık (Tablo 11). Literatürde ameliyat tekniğinde olduğu gibi anastomoz tekniğinin de anastomoz kaçağı ile anlamlı ilişkisi olmadığı görüşü mevcut. Amri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kolon karsinomu tanısıyla opere edilen hastalarda el ile yapılan anastomozları stapler ile yapılan anastomozlarla karşılaştırdıklarında, anastomoz kaçağı açısından istatistiksel farklılık saptamamışlardır [79]. Gessler ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, kolorektal cerrahide stapler ile yapılan anastomozlarda, anastomoz kaçağı riskinin el ile yapılan anastomozlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekliği gösterilmiştir. Aynı çalışmada laparoskopik ve açık cerrahi karşılaştırıldığında anastomoz kaçağı açısından anlamlı fark saptanamamıştır [80]. Yaptığımız çalışmada el ile yapılan anastomozlarla stapler kullanılarak yapılan anastomozlar arasında anastomoz kaçağı ile birliktelik açısından anlamlı bir farklılık saptamadık (Tablo 12). Anastomoz kaçağı ve histopatolojik evreyi karşılaştırdığımızda ise histopatolojik evre ile anastomoz kaçağı arasında anlamlı ilişki saptamadık (Tablo 23).

Anastomoz kaçağı görülen hastalarda bir diğer önemli konu ise komplikasyonun nasıl yönetileceğidir. Yapılan bir çalışmada, ameliyat sonrası ilk 5 gün içinde gerçekleşen kaçakların, 5 günden sonra gelişen kaçaklarla kıyaslandığında jeneralize peritonitle istatistiksel olarak anlamlı birlikteliği saptanmıştır ve erken relaparotomi önerilmiştir [81]. Floodeen ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, ameliyat sonrası ilk 8 gün içinde anastomoz kaçağı gelişen hastaların kliniğinin geç anastomoz kaçağı tespit edilen hastalara göre daha kötü olduğunu bildirmişlerdir [82]. Çalışmamızda, 2 hastada ameliyat sonrası 3. günde anastomoz kaçağı tespit edildi, hastalardan bir tanesine aynı gün içerisinde relaparotomi yapıldı.

Diğer hasta ise konservatif olarak takip edildi. İki hastada ameliyat sonrası 6. günde 1 hastada 4. günde, 1 hastada 11. günde ve 1 hastada ise 21. günde anastomoz kaçağı tespit edildi. Altı hastaya da aynı gün içerisinde relaparotomi yapıldı. Ameliyata alınan tüm anastomoz kaçaklı hastalarda batın yıkama ve anastomoz onarımı sonrasında saptırıcı ostomi açıldı. Anastomoz kaçağı olan hiçbir hastada jeneralize peritonit ve abdominal sepsis gelişmedi. Gürbulak ve arkadaşları yayınladıkları olgu sunumunda sigmoid kolon karsinomu tanısıyla laparoskopik anterior rezeksiyon yapılan hastada gelişen anastomoz kaçağını relaparoskopi eşliğinde endoskopik stentleme ile onardıklarını bildirmiştir [83]. Gelecekte buna benzer minimal invaziv girişimler komplikasyon yönetiminde seçenek olarak karşımıza çıkabilecektir.

6.SONUÇ

Kolorektal cerrahiler sonrası morbidite ve mortalite artışına sebep olan, uzamış yatış süreleri ve artan maliyetlerle seyreden, taburculuk sonrasında tekrar ameliyat ihtiyacı doğuran ve yönetimi son derece zor olan anastomoz kaçağı halen, daha önceden kesin tespit edilmesi neredeyse imkansız olan bir komplikasyondur. Literatürde, özellikle akut faz reaktanlarının inflamatuvar süreçlerde periferik kanda artması ilkesiyle yapılan birçok çalışma mevcuttur. Biz de çalışmamızda aynı mantıkla yola çıkarak, kolorektal karsinom tanısıyla ameliyat ettiğimiz hastaların ameliyat sonrası servis takiplerinde serum PCT düzeylerini diğer belirteçlerle birlikte inceledik. Yedi anastomoz kaçağı gelişen hastanın kan prokalsitonin değerlerini diğer 79 hastanın değerleri ile karşılaştırdığımızda PCT yüksekliği açısından anlamlı sonuç saptamadık. Bu sonucun, PCT'in fizyolojisinde halen daha aydınlatılamamış noktaların olması, sentez ve eliminasyonda bireysel hasta özelliklerinin rolü, hasta sayısı ve hasta seçim kriterlerindeki olası eksiklikler, eşlik eden belki de henüz tanısı konulmamış kronik inflamatuvar süreçlerin varlığı, cerrah faktörü, operasyon zamanlaması, kullanılan ilaçların PCT üzerindeki etkilerinin tam olarak bilinmemesi, ameliyat esnasında veya sonrasında meydana gelebilecek kontaminasyonun öngörülememesi ya da saptanamaması sebebiyle ortaya çıkmış olabileceğini düşünüyoruz. Gelecekte yapılacak olan çalışmalarda, PCT veya araştırılmak istenen diğer belirteçlerle ilgili olarak, ancak bahsi geçen etkenlerin dikkate alınması ile belki de daha anlamlı sonuçlar elde edilebilir.

7.KAYNAKLAR

1. Compton C. Colorectal Carcinoma: Diagnostic, Prognostic, And Molecular Features. *Mod Pathol* 2003;16:376-388.
2. Trencheva K, Morrissey KP, Wells M, Mancuso CA, Lee SW, Sonoda T, Et All. Identifying Important Predictors For Anastomotic Leak After Colon And Rectal Resection. *Ann Surg* 2013;257:108-113.
3. Kang CY, Halabi WJ, Chaudhry OO, Nguyen V, Pigazzic VA, Carmichael JC, Et All. Risk Factors For Anastomotic Leakage After Anterior Resection For Rectal Cancer. *Arch Surg* 2012;17:1-7
4. Platell C, Barwood N, Dorfmann G, Makin G. The Incidence Of Anastomotic Leaks İn Patients Undergoing Colorectal Surgery. *Colorectal Dis* 2006;9:71-9
5. Tuson JR, Everett WG. A Retrospective Study Of Colostomies, Leaks And Strictures After Colorectal Anastomosis. *Int J Colorectal Dis* 1990;5:44-8.
6. Meisner M. Procalcitonin (PCT) A New, İnnovative İnfektion Parameter. *Biochemical And Clinical Aspects*. New York: Thieme Stuttgart 3-13-105503-0; 2000.
7. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology And Genetics of Procalcitonin. *Physiol Res* 2000;49:S57-61
8. Reith HB, Mittelkotter U, Wagner R, Thiede A. Procalcitonin (PCT) İn Patients With Abdominal Sepsis. *Intensive Care Med* 2000;26:165-169
9. Reith HB, Mittelkotter U, Debus ES, Kussner C, Thiede A. Procalcitonin İn Early Detection Of Post Operative Complications. *Dig Surg* 1998;15:260-265
10. Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Et Al. Theodoropoulos G, Kostakis A, Peros G, Serum IL-6, Tnfalpha And CRP Levels İn Greek Colorectal Cancer Patients: Prognostic İmplications. *World J Gastroenterol* 2005;11(11):1639-1643.
11. Grivennikov SI, Karin M: Inflammatory Cytokines İn Cancer: Tumour Necrosis Factor And İnterleukin 6 Take The Stage. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 104–108.
12. Knupfer H, Preiss R: Serum İnterleukine-6 Levels İn Colorectal Cancer Patients – A Summary Of Published Results. *Int J Colorectal Dis* 2010; 25: 135–140.
13. F. Charles Brunicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn , John G. Hunter, Jeffrey B. Matthews , Raphael E. Pollock (Çeviri M.Özmen) *Schwartz Cerrahinin İlkeleri*. Ankara: Güneş Tıp Kitapevleri; 2016:1211-1216
14. Sadler TW. Sindirim Sistemi. *Langman's Medikal Embriyoloji*. Edit: Basaklar A.C. 7. Baskı. Ankara: Palme Kitabevi 1996:231-259.
15. İlgi S, Göksen Y, Sayek İ. Gastrointestinal Sistem Anatomisi, Kolorektal Polipler Ve

- Polipozis Sendromları, Kolorektal Karsinomlar. Temel Cerrahi. Edit: Sayek İ. Cilt 1,2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi 1991:555-567.
16. Rozai J. Gastrointestinal Tract, Large Bowel. Rosai And Ackerman's Surgical Pathology. In: Rosai J. 9 Th Ed: Mosby 2004:776-885.
 17. Levine DS, Haggitt R. Histology For Pathologists. In: Sternberg SS. Colon. 1 St Ed. New York:Raven Press Ltd. 1992:573-591.
 18. Jass JR. Tumours Of The Small And Large Intestines (Including The Anal Region). Diagnostic Histopathology Of Tumours. In Fletcher CDM, Livingstone C.Vol 1, Second Ed: 2000:369-409.
 19. Francis M. Giardiello, John I. Allen, Jennifer E. Axilbund, C. Richard Boland, Carol A. Burke, Randall W. Burt, James M. Church, Jason A. Dominitz, David A. Johnson, Tonya Kaltenbach, Theodore R. Levin, David A. Lieberman, Douglas J. Robertson, Sapna Syngal, Douglas K. Rex. Guidelines On Genetic Evaluation And Management Of Lynch Syndrome: A Consensus Statement By The US Multi-Society Task Force On Colorectal Cancer. Gastroenterology 2014;147:502–526
 20. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Global Cancer Statistic. CA Cancer J Clin 1999;49(1):33-64.
 21. Erarslan E, Türkay C. Kolorektal Kanser Etyolojisi Ve Predispozan Faktörler. Güncel Gastroenteroloji 2007;11:19-26.
 22. Kearney J, Giovannucci E, Rimm EB, Et Al. Calcium, Vitamin D And Dairy Foods And The Accurrence Of Colon Cancer İn Men. Am J Epidemiology 1996;143(9):907-917.
 23. Garcia Rodriguez LA, Huerta Alvares C. Reduced incidence of colorectal adenoma among long-term users of nonsteroidal antiinflammatory drugs: a pooled analysis of published studies and a new population-based study. Epidemiology 2000;11(4):376-381.
 24. Heinemann EF, Zahm SH, McLaughlin JK, Vaught JB. Increased risk of colorectal carcinoma among smokers: Results of a 26-year follow up of US veterans and a review. Int J Cancer 1994;59:728-734.
 25. Duffy MJ. Carcinoembryonic Antigen As A Marker For Colorectal Cancer: Is It Clinically Useful? Clin Chem 2001;624-630.
 26. Kumar V, Robbins S, Cotran R (Çeviri: U. Çevikbaş). Temel Patoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2000:505-514.

27. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee On Cancer: The 7th Edition Of The AJCC Cancer Staging Manual And The Future Of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010 Jun;17:1471-1474
28. O'Connell JB, Maggard MA, Clifford KY, Colon Cancer Survival Rates with the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1420-1425.
29. Terzi C, Ünek T. Kolon Kanserinde Cerrahi Tedavi. *Kolorektal Özel Sayısı. Türkiye Klinikleri Journal Of Surgery* 2004;9:71-80.
30. Kan JY, Hsieh J, Pan YS, Wang WM, Et Al. Clinical Characteristics Of Patients With Sporadic Colorectal Cancer And Primary Cancers Of Other Organs. *Kaohsiung J Med Sci* 2006;22:547-553.
31. Aydın A, Topuz E. Özmen V, Şakar B, Dinçer M. Gastrointestinal Sistem Tümörleri. *Onkoloji El Kitabı. İstanbul: Turgut Yayıncılık* 2006;199-267.
32. Gramont A, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, Et Al. Oxaliplatin/5FU/LV İn Adjuvant Colon Cancer: Updated Efficacy Results Of The 60 MOSAIC Trial, Including Survival, With A Median Follow-Up Of Six Years. *Proceedings Of The 2007 ASCO Annual Meeting Abstract Book P.106, Chicago, 2007*
33. Kornmann Vn, Van Ramshorst B, Smits Ab, Et Al. Beware Of False-Negative Ct Scan For Anastomotic Leakage After Colonic Surgery. *Int J Colorectal Dis*,2014;29, 445-451.
34. Karanjia Nd, Corder Ap, Beam P, Heald Rj. Leakage From Stapled Low Anastomosis After Total Mesorectal Excision For Carcinoma Of The Rectum. *Br J Surg* 1994;81:1224-1226
35. Evertt Wg. A Comparison Of One Layer And Two Layer Techniques For Colorectal Anastomosis. *Br Jsurg* 1975;62:135-140
36. Guenga K, Atallah A, Castro A, Matos D, Wille-Jorgensenp. Mechanical Bowel Preparation For Elective Colorectalsurgery (Review). *The Cochrane Library.* 2016;1-27
37. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification Of Surgical Complications: A New Proposal With Evaluation İn A Cohort 6336 Patients And Results Of A Survey . *Ann Surg* 2004;240:205-213
38. Kuzu Ma, Aslar Ak, Mahmoud H, Et Al. Factors Affecting The Clinical Outcome Of primary resection for malignant colonic obstruction: multivariate

- analysis.Colorectal Disease 2003;5:91-91
39. Alabaz Ö. Kolon Kanserinde Tedavi Sonuçları. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D. Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları. İstanbul: Türk Kolon Ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.S.457-463
 40. Mills Se. Intestinal Neoplasms. İn: Cooper Hs (Ed.). Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004.P.1543-601.
 41. Güler N. Tümör Belirleyicileri. İskender Sayek (Editör). Temel Cerrahi. Ankara: Güneş Kitabevi 2004;581-590.
 42. Türkçapar N, Özden A. Tümör Markırları Ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005;9(4):271-281.
 43. Aykan Nf, Kolorektal Kanser. Topuz E, Karadeniz An, Aydın A (Editörler). Klinik Onkoloji. İstanbul; 2000.S.90-95.
 44. Osmanoğlu H, Sözbilen M. Alemdaroğlu K, Akçal T, Buğra D (Editörler). Kolon Rektum Ve Anal Bölge Hastalıkları.Tıkayıcı Kolon Kitlelerine Yaklaşım İstanbul: Türk Kolon Ve Rektum Cerrahi Derneği; 2003.S.465-472
 45. Compton Cc, Fielding Lp, Burgart Lj, Conley B, Cooper Hs, Hamilton Sr, Et Al. Prognostic Factors İn Colorectal Cancer. Arch Pathol Lab Med 2000;124:979-994.
 46. Sarioğlu S, Sökmen S, Terzi C, Özer E, Füzün M, Küpeliolu A. Relationship Of Angiogenesis And P53 Protein Expression İn Colorectal Carcinomas. Colorectal Dis 2001;3: 38-41.
 47. Meier-Ewert Hk, Ridker Pm, Rifai N, Dinges Df, Mullington Jm. Absence Of Diurnal Variation Of C-Reactive Protein Concentrations İn Healthy Human Subjects. Clin Chem 2001; 47: 426-430.
 48. Mahmoud FA, Rivera NI: The role of C-reactive protein as a prognostic indicator in advanced cancer. Curr Oncol Rep 2002;4(3):250-255.
 49. Baumann H, Gaudie J. The Acute Phase Response. Immunol Today 1994;15:74.
 50. Vanderschueren S, Deeren D, Knockaert DC, Et Al. Extremely Elevated C-Reactive Protein. Eur J Intern Med 2006; 17:430.
 51. Singh, PP, Zeng ISL, Srinivasa S, Et Al. Systematic Review Andmeta-Analysis Of Use Of Serum C-Reactive Protein Levels To Predictanastomotic Leak After Colorectal Surgery. Br J Surg 2014;101: 339-346.
 52. Ghillani Pp, Motté P, Troalen F, Jullienne A, Gardet P, Le Chevalier T, Rougier P, Schlumberger M, Bohuon C, Bellet D. Identification And Measurement Of Calcitonin Precursors İn Serum Of Patients With Malignant Diseases. Cancer Res.

1989 Dec1;49(23)6845-6851

53. Aouifi A, Piriou V, Blanc P, Et Al. Effect Of Cardiopulmonary Bypass On Serum Procalcitonin And C-Reactive Protein Concentrations. *Br J Anaesth* 1999; 83:602-607
54. Oczenski W, Fitzgerald Rd, Schwarz S. Procalcitonin: A New Parameter For The Diagnosis Of Bacterial Infection In The Peri-Operative Period. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 202-209
55. Braithwaite S. Procalcitonin: New Insights On Regulation And Origin. *Crit Care Med* 2000; 28: 586-588
56. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High Serum Procalcitonin Concentrations In Patients With Sepsis And Infection. *Lancet* 1993; 341:515-518
57. Steinwald Pm, Whang Kt, Becker Kl, Snider Rh, Nylen Es, White Jc. Elevated Calcitonin Precursor Levels Are Related To Mortality In An Animal Model Of Sepsis. *Crit Care (Lond)* 1999; 3: 11-16
58. Oberhoffer M, Vogelsang H, Russwurm S, Hartung T, Reinhart K. Outcome Prediction By Traditional And New Markers Of Inflammation In Patients With Sepsis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:363-368
59. Nylen Es, Whang Kt, Snider Rh, Jr, Steinwald Pm, White Jc, Becker Kl. Mortality Is Increased By Procalcitonin And Decreased By An Antiserum Reactive To Procalcitonin In Experimental Sepsis. *Crit Care Med* 1998; 26: 1001-1006
60. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The Plasma Elimination Rate And Urinary Secretion Of Procalcitonin In Patients With Normal And Impaired Renal Function. *Eur J Anaesthesiol* 2001; 18: 79-87
61. V. Giaccaglia, Md, P.F. Salvi, Md, Phd, G.V. Cunsolo, Md, A. Sparagna, Md, M.S. Antonelli, Md, G. Nigri, Md, Phd, Facs, Fscrs, G. Balducci, Md, V. Ziparo, Mdprocalcitonin, As An Early Biomarker Of Colorectal Anastomotic Leak, Facilitates Enhanced Recovery After Surgery *Journal Of Critical Care* 29 (2014) 528–532
62. Firdaus Hayati, Zairul Azwan Mohd Azman, Dian Nasriana Nasruddin, Luqman Mazlan, Andee Dzulkarnaen Zakaria, Ismail Sagap. Serum Procalcitonin Predicts Anastomotic Leaks In Colorectal Surgery. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18 (7), 1821-1825
63. Nicholson Jp, Wolmarans Mr, Park Gr. The Role Of Albumin In Critical Illness. *Br J Anaesth* 2000;85: 599-610

64. Rothschild Ma, Oratz M, Schreiber Ss. Albumin Synthesis. 1. N Engl J Med 1972 6;286(14):748-757
65. Leite Hp, Fisberg M, De Carvalho Wb, De Camargo Carvalho Ac. Serum Albumin And Clinical Outcome In Pediatric Cardiac Surgery. Nutrition. 2005 May;21(5):553-558.
66. Van Bokhorst-De Van Der Schueren MA, Van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ Assessment Of Malnutrition Parameters In Head And Neck Cancer And Their Relation To Postoperative Complications. Head Neck. 1997 Aug;19(5):419-425.
67. Fuhrman MP The Albumin-Nutrition Connection: Separating Myth From Fact. Nutrition. 2002 Feb;18(2):199-200.
68. Arthur C. Guyton, John E. Hall (Çeviri Editörü: Hayrünnisa Çavuşoğlu) Tıbbi Fizyoloji 10. Edisyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2001:392-394
69. Adams K, Papagrigoriadis S. Little Consensus In Either Definition Or Diagnosis Of Lower Gastro-Intestinal Anastomotic Leak Amongst Colorectal Surgeons. Int J Colorectal Dis 2013;28:967-971.
70. Fiore Jr JF, Bialocerkowski A, Browing L, Faragher IG, Denehy L. Criteria To Determine Readiness For Hospital Discharge Following Colorectal Surgery: An International Consensus Using The Delphi Technique. Dis Colon Rectum 2012;55:416-423.
71. Den Dulk M, Noter SL, Hendriks ER, Brouwers MA, Van Der Vlies CH, Oostenbroek RJ, Et Al. Improved Diagnosis And Treatment Of Anastomotic Leakage After Colorectal Surgery. Eur J Surg Oncol 2009;35:420-426
72. Tadanobu Shimura, Yuji Toiyama, Junichiro Hiro, Hiroki Imaoka, Hiroyuki Fujikawa, Minako Kobayashi, Masaki Ohi, Yasuhiro Inoue, Yasuhiko Mohri, Masato Kusunoki monitoring Perioperative Serum Albumin Can Identify Anastomotic Leakage In Colorectal Cancer Patients With Curative Intent. Asian Journal Of Surgery (2016) :16, 1-9
73. Marek Zawadzki, Roman Czarnecki, Marek Rzaca, Zbigniew Obuszko, Vamsi Ramana Velchuru, Wojciech Witkiewicz - Reactive Protein And Procalcitonin Predict Anastomotic Leaks Following Colorectal Cancer Resections – A Prospective Study. Videosurgery Miniinv 2015; 10 (4): 567-573
74. Cloë L. Sparreboom, Zhouqiao Wu, Adem Dereci, Geesien S. A. Boersema, Anand G. Menon, Jiafu Ji, Gert-Jan Kleinrensink, And Johan F. Lange cytokines As Early

Markers Of Colorectal Anastomotic Leakage:A Systematic Review And Meta-Analysisgastroenterology Research And Practice Volume 2016, Article ID 3786418,11 Pages

75. Smith SR, Pockney P, Holmes R, Doig F, Attia J, Holliday E, Carroll R, Draganic B. Biomarkers And Anastomotic Leakage In Colorectal Surgery: C-Reaktif Protein Trajectory Is The Gold Standart ANZ J Surg. 2017 March
76. Stumpf M, Klinge U, Wilms A, Et Al. Changes Of The Extracellular Matrix As A Risk Factor For Anastomotic Leakage After Large Bowel Surgery. Surgery 2005;137(2):229–234
77. Kockerling F, Et Al.Laparoscopic Colorectal Anastomosis: Risk Of Postoperative Leakage. Results Of A Multicenter Study. Laparoscopic Colorectal Surgery Study Group (LCSSG). Surgendosc. 1999;13:639-644.
78. Kosuge M, Eto K, Hashizume R, Takeda M, Tomori K,Neki K, Mitsumori N, Yanaga K. Which Is The Safer Anastomotic Method For Colon Surgery? Ten Years Result. Invivo.2017;31(4):683-687
79. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Renewed Assessment Of The Stapled Anastomosis With The Increasing Role Of Laparoscopic Colectomy For Colon Cancer. Surg Endosc. 2015 Sep;29:2675-2682
80. Gesslerb, Erikssono, Angenetee.Diagnosis, Treatment,And Consequences Of Anastomotic Leakage In Colorectal Surgery. Int J Colorectal Dis. 2017 Apr;32(4):549-556
81. Li YW, Lian P, Huang B, Zheng HT, Wang MH, Gu WL, Li XX, Xu Y, Cai SJ Very Early Colorectal Anastomotic Leakage Within 5 Post-Operative Days: A More Severe Subtypeneeds Relaparatomy.Sci Rep. 2017 Jan 13;7:39936.
82. Floodeen, H., Hallbook, O., Rutegard, J., Sjudahl, R. & Matthiessen, P. Early And Late Symptomatic Anastomotic Leakage Following Low Anterior Resection Of The Rectum For Cancer: Are They Different Entities? Colorectal Dis 15, 334–340,
83. Kabul Gürbulak E, Akgün İE, Öz A, Ömeroğlu S, Battal M, Celayir F, Mihmanlı M. Minimal İnvasive Management Of Anastomosis Leakage After Colon Resection. Case Rep Med. 2015;2015:374072