

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

**KOLOREKTAL KANSER HASTALARINDA PRE VE POST
OPERATİF TH1/TH2 SİTOKİN DENGESİNİN VE YENİ
SİTOKİNLERİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. EMRE GÜLÇEK**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. NUSRET AKYÜREK**

**ANKARA
2022**

TEŞEKKÜR

6 yıl süresince beraber çalışmaktan onur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, bana kattıkları her şey için teşekkür ederim. Dilerim bir gün yeniden beraber çalışma fırsatı yakalarız.

Başasistanlık yaptığım sürede her türlü sıkıntıya benimle beraber katlanan ve bu tez çalışmasının tamamlanmasında bana çok yardımcı olan Dr. Yiğit Kağan Zeren, Dr. İsmet Canpunar ve Dr. Denizcan Bozkurt'a teşekkür ederim. Ben sizlerle çalıştığım için çok şanslıydım; umarım sizler de başasistanlığınızda benim kadar şanslı olursunuz.

Yanımda olduğu sürece, aldığım her kararda daha cesur olmamı sağlayan Dr. Yunushan Furkan Aydoğdu'ya ve

Son olarak, hayatıma girerek beni dünyanın en mutlu insanı yapan, güzeller güzeli eşim Emel Gülçek'e teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IV
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
GRAFİKLER DİZİNİ.....	VIII
ÖZET	IX
SUMMARY	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kolon ve Rektum Embriolojisi.....	2
2.2. Kolon ve Rektumun Anatomisi	4
2.2.1. Genel Anatomi	4
2.2.2. Arteriyel Dolaşımı	6
2.2.3. Venöz Dolaşımı.....	8
2.2.4. Lenfatik Dolaşımı.....	9
2.2.5. Nöral İnnervasyonu	10
2.3. Kolon ve Rektumun Histolojisi	10
2.4. Kolorektal Kanserler	12
2.4.1. Epidemiyolojisi	12
2.4.2. Etiyolojisi	15

2.4.3. Patogenezi	15
2.4.4. Klinik Belirti ve Bulgular.....	17
2.4.5. Tanısı	19
2.4.6. Evrelemesi	20
2.4.7. Tedavisi	22
2.4.7.1. Cerrahi Tedavi.....	22
2.4.7.2. Kemoradyoterapi	24
2.4.7.3. İmmünoterapi	25
2.5. Kolorektal Kanser İmmünolojisi ve Sitokinler.....	26
2.5.1. Kolorektal Kanserlerde Th1/Th2 Dengesi	27
2.5.2. İnterlökin Ailesi ve Karsinogenez	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam	33
3.2. Çalışma Dizaynı.....	33
3.3. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri	34
3.4. Katılımcılardan Serum Örneği Alınması ve Saklanması	34
3.5. Serum Sitokin Düzeylerinin Ölçülmesi	35
3.6. İstatiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	66
6. SONUÇ	71
7. KAYNAKLAR.....	73
8. EKLER	81

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

Global Cancer Observatory	(GLOBOCAN)
Süperior Mezenterik Arter	(SMA)
İnferior Mezenterik Arter	(İMA)
Süperior Mezenetik Ven	(SMV)
İnferior Mezenterik Ven	(İMV)
Otonomik Sinir Sistemi	(OSS)
Kolorektal Kanser	(KRK)
Vücut Kitle İndeksi	(VKİ)
Surveillance, Epidemiology and End Results	(SEER)
Adenomatöz Polipozis	(AP)
Anal Kanal	(AK)
Adenomatous Poliposis Coli	(APC)
Kirsten Rat Sarcoma Virus	(KRAS)
Deleted in Colorectal Cancer	(DCC)
Bilgisayarlı Tomografi	(BT)
Manyetik Rezonans Görüntüleme	(MRG)
Pozitron Emisyon Tomografi	(PET)
Karsinoembriyjenik Antijen	(CEA)
Tümör	(T)
Lenf Nodu	(N)
Metastaz	(M)
Union Internationale Contre le Cancer	(UICC)
Ameircan Joint Cancer Committee	(AJCC)
European Association for Cancer Resaerch	(ESMO)
Radyoterapi	(RT)
Kemo-radyoterapi	(CRT)
Total Mezokolik Eksizyon	(TME)
Sitotoksik T Lenfosit	(CTL)
İnterlökin	(IL)
İnterferon	(IFN)
Janus Kinaz 2	(JAK-2)
Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon 3 Aktivatörü	(STAT-3)
Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	(ELISA)
Katalog Numarası	(CN)

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Türkiye ve dünyada kanser insidansı karşılaştırması (1,19,23).....	14
Tablo 2. Türkiye ve dünyada kanser mortalitesi karşılaştırması (1,19,23)	14
Tablo 3. TNM ve Duke's evreleme sistemlerinin karşılaştırılması (38–41).....	21
Tablo 4. AJCC 8. Baskı kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi (38,39)	22
Tablo 5. Çeşitli kanser tiplerindeki T hücre profili ve sitokinler (53,56,57)	28
Tablo 6. İnterlökinlerin kanser patogeneziindeki rolleri ve potansiyel tedavi stratejileri-1 (53,54).....	31
Tablo 7. İnterlökinlerin kanser patogeneziindeki rolleri ve potansiyel tedavi stratejileri-2 (53,54).....	32
Tablo 8. Kontrol grubunun demografik verileriyle ilgili tanımlayıcı veriler	37
Tablo 9. Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar parametrelerinin özellikleri	37
Tablo 10. Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre analizi	38
Tablo 11. Kontrol grubunun laboratuvar bulgularının yaş dilimlerine göre analizi	39
Tablo 12. Hasta grubunun demografik verileriyle ilgili tanımlayıcı veriler	39
Tablo 13. Hastaların ek hastalık durumu.....	40
Tablo 14. Hasta grubunun ek hastalık dağılım durumu	40
Tablo 15. Hastaların tümör lokalizasyonu dağılımı	41
Tablo 16. TNM-T sınıflaması özeti.....	41
Tablo 17. TNM-N sınıflaması özeti	42
Tablo 18. TNM-M sınıflaması özeti.....	42
Tablo 19. Evreleme genel dağılım özellikleri	42
Tablo 20. Diferansiyasyon dağılım özellikleri	43
Tablo 21. Opere edilen hastaların ameliyat türleri dağılım özeti	43
Tablo 22. Ameliyat yöntemi dağılım özellikleri	43
Tablo 23. Lenfovasküler invazyon dağılım özeti.....	44
Tablo 24. Perinöronal invazyon dağılım özeti	44
Tablo 25. Tm lokalizasyonuna göre parametrelerin karşılaştırılması	44
Tablo 26. Parametrelerin TNM-T evrelemesine göre karşılaştırılması.....	46
Tablo 27. Parametrelerin TNM-N evrelemesine göre karşılaştırılması	48
Tablo 28. Parametrelerin TNM-M evrelemesine göre karşılaştırılması.....	50
Tablo 29. Parametrelerin tümör evlerine göre karşılaştırılması	52
Tablo 30. Parametrelerin operasyon yöntemine göre karşılaştırılması	54
Tablo 31. Parametrelerin tümör diferansiyasyon durumuna göre karşılaştırılması	55
Tablo 32. Lenfovasküler invazyon durumuna göre karşılaştırılması	57
Tablo 33. Perinöronal invazyon durumuna göre karşılaştırılması	59
Tablo 34. Tümör çapına göre parametrelerin karşılaştırılması	60
Tablo 35. Hasta grubunda farklı zaman dilimlerindeki (preoperatif/ postoperatif) laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması	62

Tablo 36. Hasta grubunun preopeatif laboratuvar verileri ve kontrol grubu parametrelerinin birbirleri ile karşılaştırılması.....	63
Tablo 37. Hasta grubunun postoperatif laboratuvar verileri ve kontrol grubu parametrelerinin birbirleri ile karşılaştırılması.....	64
Tablo 38. Yaş ve laboratuvar parametrelerinin tümör ile korelasyon ilişkisinin analizi	65



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kolon embriyolojisi (4).....	3
Şekil 2. Kolon ve rektum anatomisi (7)	6
Şekil 3. Kolon ve rektumun arteriyel dolaşımı (12)	7
Şekil 4. Kolon ve rektumun venöz dolaşımı (13).....	8
Şekil 5. Kolon ve rektumun lenfatik dolaşımı (15)	9
Şekil 6. Kolon duvarının histolojik tabakaları (18).....	11
Şekil 7. Cinsiyete göre kolorektal kanserlerin dünya haritasında yaygınlığı (1) ..	13
Şekil 8. Kolorektal kanserde lokasyona göre semptomatoloji (35).....	19
Şekil 9. Kolorektal cerrahide rezeksiyon tipleri (44,45)	23



GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Dünya geneli kanserlerin insidans ve mortalite tablosu, GLOBOCAN 2020 (1)	13
Grafik 2. Türkiye'de cinsiyete göre kanser dağılımı, 2017 (23).....	14
Grafik 3. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı	37
Grafik 4. Çalışmada yer alan hastaların cinsiyet dağılımı.....	40
Grafik 5. Tümör lokalizasyonu özet şema (n, %).	41



ÖZET

Kolorektal kanserler tüm dünyada en çok mortaliteye neden olan 2. kanser türüdür. Artan tedavi seçenekleri, gelişmiş cerrahi teknikler, yeni geliştirilen kemo-radyoterapi ajanları ve tarama testlerinin yaygınlaştırılması gibi unsurlarla birlikte hem morbidite hem de mortalite oranında ciddi gelişmeler kaydedilmiş olmasına rağmen hala dünya genelinde insan sağlığını tehdit eden önemli bir kanser türü olarak karşımıza çıkmaktadır. Son gelişmelerle birlikte KRK patogenezinde de diğer kanser türlerinde olduğu gibi immün modülatörlerin rollerinin daha iyi anlaşılması ve bu bağlamda yeni tedavi seçeneklerin ortaya atılması ile kanser immünoterapisi kavramı doğmuştur. Temel olarak bağışıklık sistemini güçlendirerek tümör hücrelerinin immün sistem tarafından daha kolay tanınması ve daha kolay öldürülmesini amaçlayan bu yeni ajanların gelişimi özellikle ileri evre kolorektal kanser hastaları için umut vericidir.

Bizim çalışmamızda 29 hasta ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan iki grup incelemeye dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan kan örnekleri santrifüje edilerek serumları depolanmış ve 6 adet sitokin (IL-4, IL-10, IL-23r, IL-37, IL-40 ve IFN-gamma) hazır ELISA kitleri kullanılarak analiz edilmiştir. Hastalar ve kontrol grubumuzun sitokin düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Aynı zamanda tümörün evresi, boyutu, lokalizasyonu veya invazyon özellikleri de serum sitokin düzeyleri ile korelasyon

göstermemektedir. Serum IL-4 düzeyi ve tümörün diferansiyasyon derecesi ile anlamlı bir paralellik gözlenmiştir. Postoperatif 3-4. haftalar arasında alınan kan örneklerindeki serum sitokin düzeyleri incelendiğinde ise IL-4, IL-10, IL-23r, IL-40 ve IFN-gamma düzeyleri hem kontrol grubuna hem de pre-operatif alınan kan düzeylerine göre anlamlı yüksek bulunmuş ancak bu durum vücudun travmaya karşı immünolojik yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar daha sonraki çalışmalar için yol gösterici nitelikte olmakla birlikte bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, Sitokin düzeyleri, Th1/Th2 dengesi

SUMMARY

Colorectal cancer is the second most mortal cancer subtype all over the world. Thanks to the increased treatment options, well developed surgical techniques, newly recognized chemo-radiotherapy protocols and expanded screening tests, the rate of mortality and morbidity becomes lower, nevertheless CRC shows itself still as a serious life-treating health problem. Along with the recent developments, the concept of cancer immunotherapy has emerged with a better understanding of the roles of immune modulators in the pathogenesis of CRC, as in other cancer types, and with the introduction of new treatment options in this context. The development of these new agents, which basically aim to strengthen the immune system and make tumor cells easier to recognize and kill more easily by the immune system, is especially promising for advanced colorectal cancer patients.

Two groups of 29 patients and 30 healthy volunteers were included in our study. Blood samples taken from the participants were centrifuged and their serum was stored and 6 cytokines level (IL-4, IL-10, IL-23r, IL-37, IL-40 and IFN-gamma) were analyzed using ready-made ELISA kits. When the cytokine levels of the patients and the control group were compared, no statistically significant difference was found. At the same time, the stage, size, localization or invasion characteristics of the tumor do not correlate with serum cytokine levels. A

significant parallel correlation was observed with serum IL-4 level and the degree of differentiation of the tumor. When the serum cytokine levels in the blood samples taken between postoperative 3rd to 4th weeks were examined; IL-4, IL-10, IL-23r, IL-40 and IFN-gamma levels were found to be significantly higher compared to both the control group and pre-operative serum levels, but this statistics evaluated as the immunological response against the body's trauma. Although these results are guiding for future studies, more comprehensive studies are needed on this subject.

Keywords: Colorectal cancer, Cytokine levels, Th1/Th2 balance

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kolorektal kanserler, görülme sıklığı ve ölüm oranları dünya genelinde farklılık göstermekle beraber 2020 yılına ait GLOBOCAN verilerine göre erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda en sık teşhis edilen ikinci kanser tipidir. Türkiye’de akciğer ve meme kanserinden sonra her iki cinste insidans oranında üçüncü sırada yer almaktayken, kansere bağlı ölümlerde dünyada ve ülkemizde ikinci sırada bulunmaktadır(1).

Günümüzde mevcut tüm tedavi yöntemlerinin (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) başarısına rağmen kolorektal kansere bağlı ölüm oranlarının oldukça yüksek olması, bilim insanlarını yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi yönünde teşvik etmektedir.

Son yıllarda farklı kanser tiplerinde tedavi başarısı kanıtlanmış olan immunoterapinin kolorektal kanser tedavisindeki yeri gün geçtikçe önem kazanmaktadır. İmmunoterapinin kolorektal kanser tedavi basamaklarında yerini alması ve rutin olarak uygulanabilmesi için başta interlökinler olmak üzere diğer sitokinlerin kolorektal kanser etyopatogenezindeki rolünün ayrıntılı olarak irdelenmesi gerekmektedir.

İnterlökinler, 40’tan fazla üyesi olan, bağışıklık sistemi içindeki sinyal molekülleridir. Farklı hücreler ile etkileşime girerek çeşitli kanserler üzerinde farklı etkiler yaratabilirler. İnterlökinler, çeşitli yollarla tümör anjiogenezine, büyümesine, metastazına veya tümör inhibisyonuna neden olurlar. Kuşkusuz

kolorektal kanser oluşumunda inflamasyon önemli bir yer almaktadır. Bu nedenle proinflamatuvar/antiinflamatuvar etkilerin dengesinin kaybıyla ortaya çıkan bu kronik inflamatuvar süreçte yer alan interlökinlerin araştırılması hastalığın tedavi basamaklarında önemli değişikliklere yol açacaktır. Sonuç olarak, bu çalışmamızda antiinflamatuvar ve proinflamatuvar etkileri olan çeşitli interlökinlerin (interlökin 4,10, 23r, 37, 38, 40) serum değerlerinin kolorektal kanser hastalığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

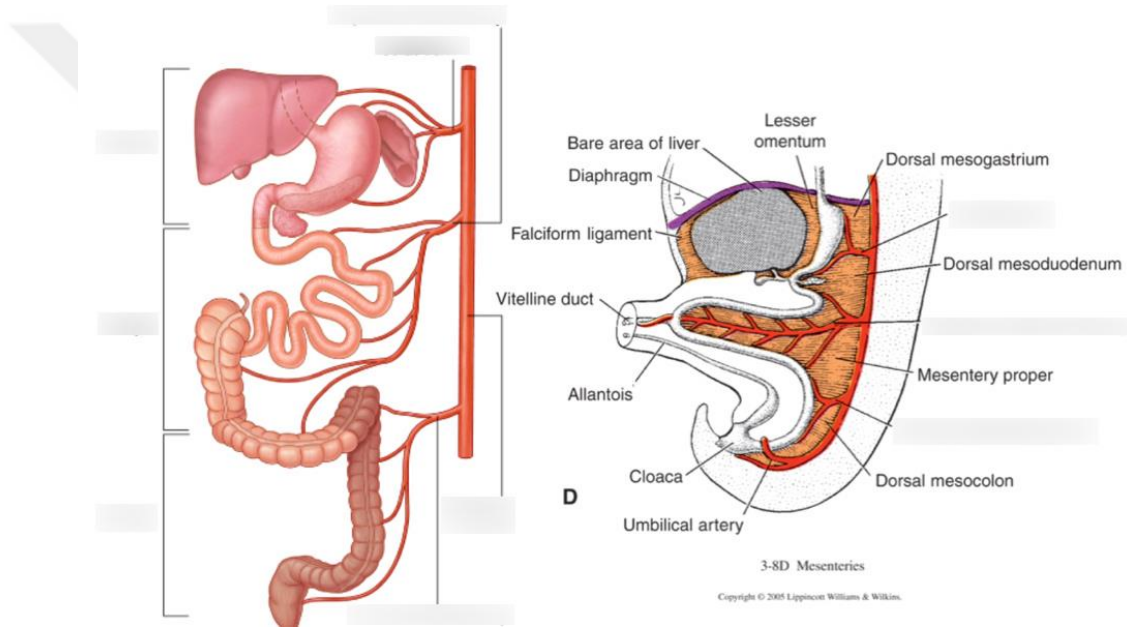
2.1. Kolon ve Rektum Embriolojisi

Kolon ve rektumun hem fizyolojisini hem de patofizyolojisi anlamak açısından embriolojik gelişiminin bilinmesi oldukça önem taşımaktadır. Yolk kesesinin endodermal çatısından farklılaşarak oluşan primitif sindirim kanalı gestasyonun 3. haftasının başlarında 3 farklı bölüme ayrılır: ön bağırsak, orta bağırsak ve son bağırsak (2).

Ön bağırsak embriyolojik süreçte bukkofaringeal memrandan başlayarak özefagusu, mideyi ve duodenumun proksimal kısmını oluşturur ve bu kısımlar çölyak arter ile beslenmesini sağlar (3)

Orta bağırsak kısmından ise duodenumun distal segmentleri, ince bağırsaklar, sağ kolon ve transvers kolonun proksimal 2/3'ü oluşur; bu yapılar da beslenmesinin tamamını süperior mezenterik arter (SMA) yolu ile sağlarlar (3)

Transvers kolonun distal 1/3'ü, inen kolon, sigmoid kolon, rektum ve üst anal kanal ise embriyolojik orijinini son bağırsaktan alırlar, aynı zamanda inferior mezenterik arter (IMA) yolu ile kan dolaşımını alırlar (3). Tüm bu embriyolojik süreçte lenfatik drenaj ve venöz dolaşım sistemleri arteriyel dolaşıma paralel şekilde gelişmiştir (2).



Şekil 1. Kolon embriyolojisi (4)

Gestasyonun 5. haftasının başlarında, intestinal ve ürogenital sistemler kloaka üzerinde aynı kaviteye açılmaktadır. İlerleyen haftalarda ürorektal septum kaudal olarak göç ederek kloakayı anteriorda ürogenital sinüs; posteriorda distal rektum ve anal sinüs olarak ikiye ayırmaktadır. Ürorektal septumun kloakal membran ile füzyonu sonucunda ise erişkin perinal cisimcik oluşmaktadır (5)

Anal kanalın üst 2/3'ü son bağırsak kökenli olmakla birlikte; alt 1/3'ü ektoderm kökenli olarak gelişmektedir ve bu iki farklı embriyolojik kökenden

gelişen dokular arasındaki tranzisyonel alan ise anal kanalın kloakal bölümünden gelişmiştir (2).

2.2. Kolon ve Rektumun Anatomisi

2.2.1. Genel Anatomi

Kolon ve rektum yaklaşık 150 cm uzunluğunda muskuler tabakadan oluşan bir tüp yapısındadır. Çıkan kolon ortalama 15cm, transvers kolon ortalama 45 cm, inen kolon ortalama 25 cm, sigmoid kolon ortalama 38 cm ve rektum 12-15 cm arası uzunluğa sahiptir (6).

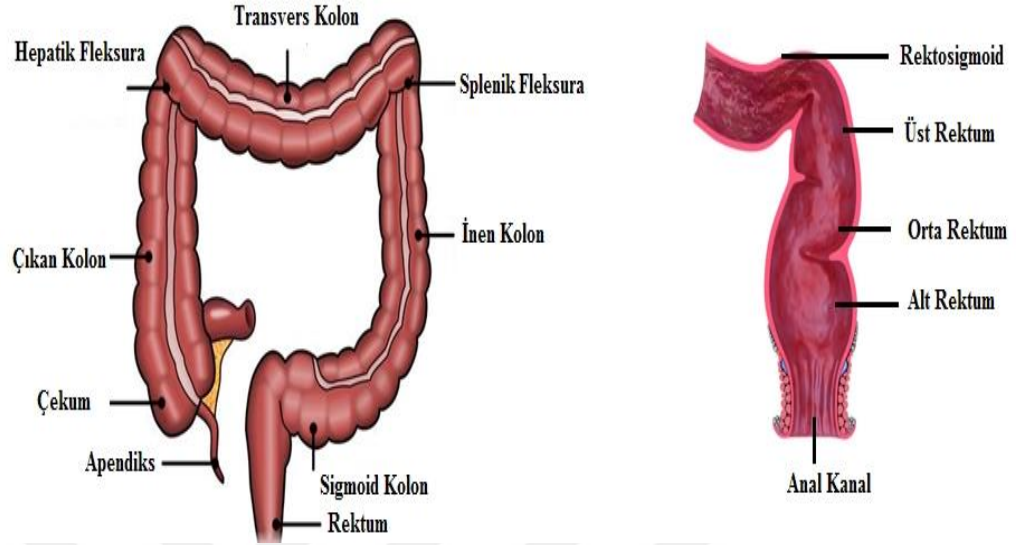
Çıkan kolonun arka yüzü retroperitona yapışık ancak; ön yüzü gerçek intraperitoneal şekilde karaciğere kadar uzanım gösterir. Mezenter ile birleştiği bölgeye Toldt'un beyaz hattı ismi verilir ve bu ince sınır işareti retroperitondan mobilizasyonu için iyi bir belirteçdir (6).

Transvers kolon hepatik ve splenik fleksura arasında tamamen visseral periton ile çevrili şekilde bulunmaktadır. Yapısal olarak splenik fleksura açısı hepatik fleksuraya göre daha keskin ve daha derinde bulunmaktadır. Büyük omentum transvers kolonun üst yüzeyine yapışmış çift katlı visseral ve paryetal peritondan oluşmaktadır. Bu yapı karın içi yapışıklıkların önlenmesinde oldukça önem teşkil etmektedir (6).

İnen kolon sol böbreğin ventral yüzünden köken alıp aşağı yönde uzanmaktadır ve ayrıca yapı olarak çıkan kolondan daha küçük çapa sahiptir. İnen

kolonun devamını 15-50 cm arası değişebilen uzunluklarda bulunan oldukça mobil ve görece kalın duvarlı sigmoid kolon oluşturur (6).

Rektum ve sigmoid kolon birleşerek fizyolojik olarak bir rezervuar mekanizması oluşturmaktadır. Rektumun sınırlarının tanımlanmasında bazı farklılıklar göze çarpmaktadır; kimi kaynaklar rektosigmoid bileşkenin promontoryum düzeyinde olduğunu savunurken, kimi kaynaklarda bu geçiş hattı tenyaların silindiği düzey olarak gösterilmektedir. Rektum anatomik olarak tenya ve appendiks epiploika içermemektedir. Anatomistlerce tanımlanan rektumun alt sınırını dişli çizgi oluşturmaktayken, cerrahlarca tanımlanan alt sınırı skuamoz ve kolumnar epitel bileşkesi oluşturmaktadır. Rektumun proksimal 1/3'n kaplayan visseral peritonun oluşturduğu peritoneal refleksiyon erkeklerde 7-9 cm ve kadınlarda 5-7.5 cm mesafedir. Douglas ukuru, pelvik cul-de-sac veya rektouterin poş olarak adlandırılan bu peritonla kaplı alan intraabdominal tümörlerin dökülme yoluyla oluşabilecek metastazları için riskli bir bölgedir. Rektumun içinde ise Houston kapakları veya katlantıları olarak adlandırılan, st ve alttaki sağda; ortadaki solda olmak üzere 3 adet aılanma mevcuttur. Bu katlantılar cerrahi mobilizasyon sonrasında kaybolmaktadır. Rektumun arka tarafında kalın ve bitişik bir mezorektum yer almaktadır, bu yapı lenfatikleri içine almakta ve ayrıca fasyanın ince bir tabakasıyla sarılmaktadır (fasya propria) (6).

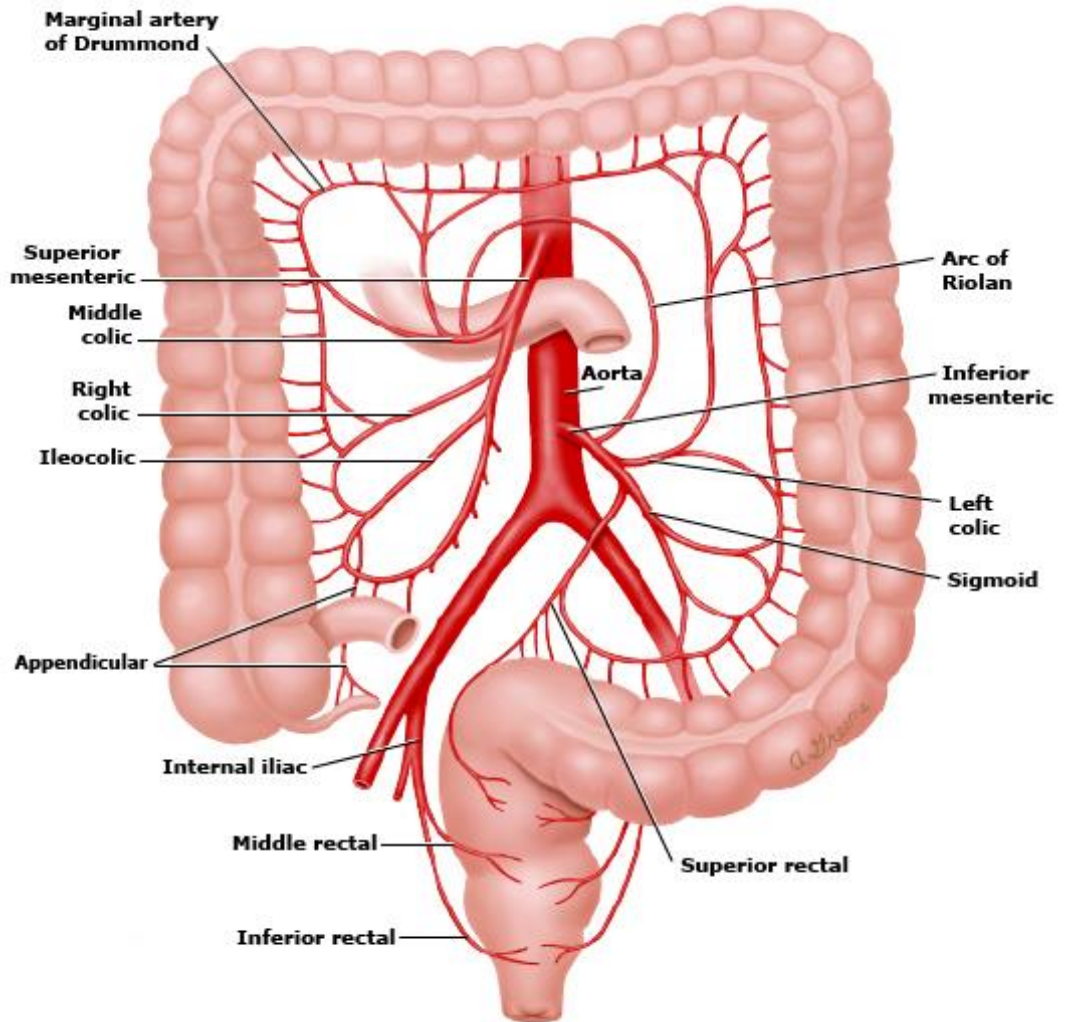


Şekil 2. Kolon ve rektum anatomisi (7)

2.2.2. Arteriyel Dolaşımı

Kolon temel olarak inferior mezenterik arter (İMA) ve süperior mezenterik arterden (SMA) beslenmesini sağlar. Süperior mezenterik arterin ileokolik, sağ kolik, orta kolik dalları sırası ile çekum, apendiks, çıkan kolon ve transvers kolonun sağ yarısının arteriyel dolaşımını sağlar. Inferior mezenterik arterin ise sol kolik, sigmoid ve süperior hemoroidal dalları mevcuttur ve bu dallar aracılığı ile transvers kolonun sol yarısı, splenik fleksura, inen kolon ve sigmoid kolon kanlanmaktadır (3,6,8). Süperior ve inferior mezenterik arterden çıkan yan dallar çekumdan itibaren rektosigmoid bölgeye kadar kolon boyunca uzanan Drummond'un marjinal arterini oluşturmakta ve arterden kolona dik olarak çıkan kısa dallar, kolonun mezoya yakın olan 2/3'lük bölümünü, uzun dallar ise antimezenterik kısımda kalan 1/3'lük bölümünü beslemektedir. Orta kolik arter ile

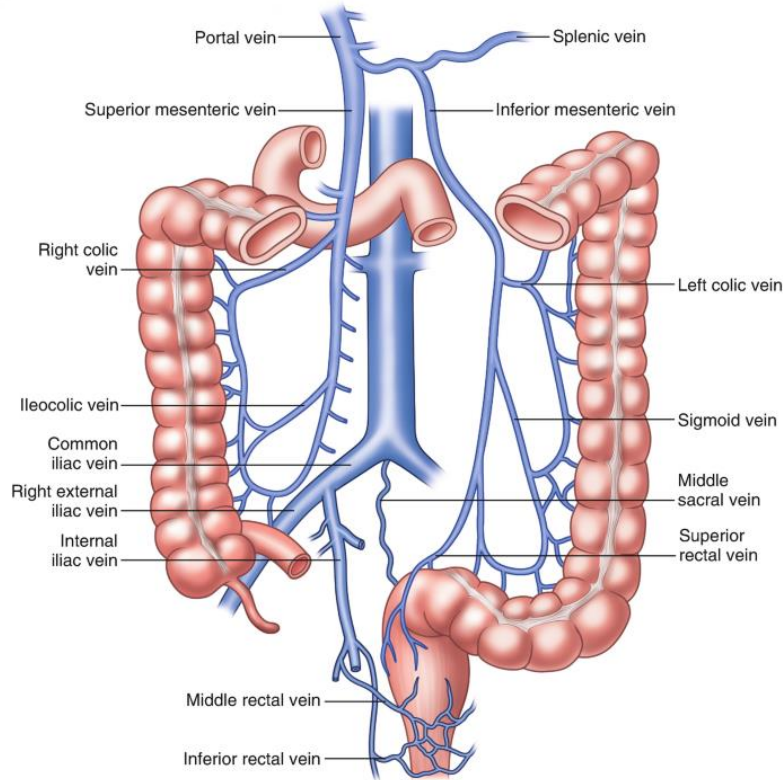
sol kolik arter arasında yer alan bir başka arteryel ark ise “Riolan arkusu” şeklinde adlandırılmaktadır (3,9,10). Üst rektum inferior mezenterik arterin uç dallarından biri olan superior rektal arter tarafından; orta rektum arteria iliaka internadan köken alan orta rektal arter tarafından ve son olarak alt rektum arteria iliaka internanın dalı olan arteria pudendalis internadan çıkan inferior rektal arter sayesinde kanlanmaktadır (5,10,11).



Şekil 3. Kolon ve rektumun arteryel dolaşımı (12)

2.2.3. Venöz Dolaşımı

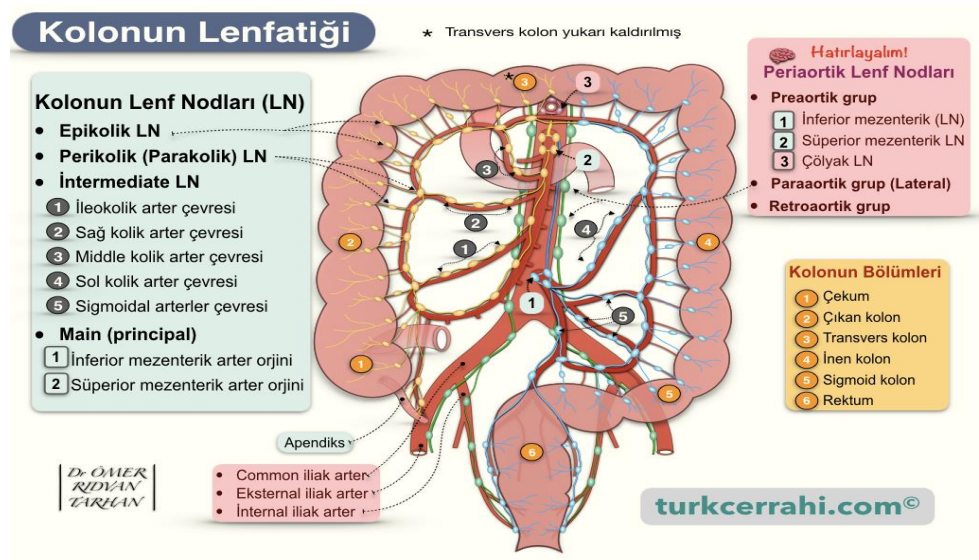
Kolonun venöz dolaşımı, arteryel anatomiye paralel şekilde olmaktadır. Çıkan kolonun venöz dönüşü süperior mezenterik ven (SMV) aracılığıyla inen kolonun venöz dönüşü de inferior mezenterik ven (İMV) aracılığıyla portal sisteme dökülmektedir. İnferior mezenterik ven Treitz ligament komşuluğunda splenik vene uzanmakta, splenik ven ise süperior mezenterik ven ile birleşerek portal veni meydana getirmektedir. Üst rektal ven inferior mezenterik ven aracılığıyla portal sisteme dökülürken; orta ve alt rektal ven internal iliak ven aracılığıyla doğrudan inferior vena kavaya dökülmektedir (3,5).



Şekil 4. Kolon ve rektumun venöz dolaşımı (13)

2.2.4. Lenfatik Dolaşımı

Kolonun lenfatik dolaşımı arterlere paralel şekilde yer alır ve dört bölümden oluşur. Submukoza ve subseroza tabakalarından çıkan lenfatikler öncelikle kolon duvarı komşuluğundaki epikolik lenf bezlerine drene olurlar. İkinci durak ise marjinal arter boyunca yer alan parakolik lenf bezleridir. Ara (intermedier) lenf bezleri üst ve alt mezenterik arterlerin ana dalları boyunca bulunurlar ve bir sonraki durak ise SMA ve İMA'nın abdominal aortadan ayrıldığı bölge komşuluğundaki 'mainprinsipal' lenf bezleridir. Üst ve orta rektumdan köken alan lenfatikler inferior mezenterik lenf düğümlerine, 1/3 distal bölümünden köken alan lenfatikler hem inferior mezenterik lenf düğümlerine hem de internal iliak lenf düğümlerine drene olurlar. Distal ya da perirektal olarak da adlandırılan distal lenfatikler mezorektum içinde bulunmaktadır. Bunlardan farklı olarak anal kanalın lenfatik drenajı inguinal lenf düğümlerine olmaktadır (5,10,14).



Şekil 5. Kolon ve rektumun lenfatik dolaşımı (15)

2.2.5. Nöral İnnervasyonu

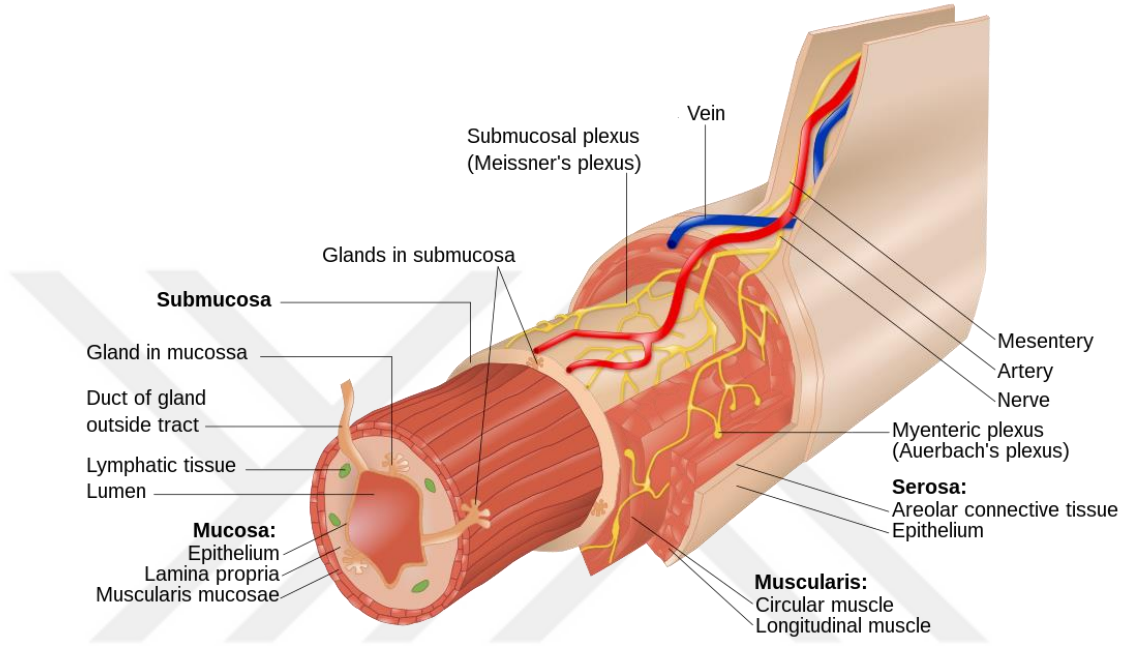
Kolon ve rektumunun sinirsel innervasyonu otonom sinir sistemi (OSS) tarafından sağlanmaktadır. T6-T12'den çıkan sempatik sinir lifleri submukozal (Meissner) ve myenterik (Auerbach) pleksuslarda sonlanmaktadır. Parasempatik uyarım sağ kolonda sağ vagus siniri yoluyla sağlanmakta iken sol kolonda L1-L3 splanknikler aracılığıyla sağlanmaktadır. Kolon ve rektumda sempatik sistem salgı ve motiliteye inhibitör etki ederken parasempatik sistemin aktivatör etkisi mevcuttur (3,6).

2.3. Kolon ve Rektumun Histolojisi

Kolon duvarı seroza, muskularis propriya, submukoza, mukoza katmanlarından meydana gelmektedir(16).

Tunika mukoza tabakasında absorbtif hücreler, enteroendokrin hücreler ve goblet hücreleri içeren mukozal yüzey küboidal veya basit kolümnar epitelle döşenmiştir ve bu mukozal yüzeye Lüberkühn kriptleri açılmaktadır. Tunika mukoza aynı zamanda goblet hücreleri ve yetişkin formda absorbtif hücreleri içerir. Kriptlerin diplerinde indiferansiye ve immatür prekürsör hücreler mevcuttur. Bu bölgede ayrıca Paneth hücreleri de oldukça yoğun bulunmaktadır. İnce barsak mukozası kolon mukozasına kıyasla çok daha az miktarda goblet hücresi içermektedir. Paneth hücrelerinde çok sayıda eozinofilik salgısal granül hücreleri

vardır. Ayrıca bu hücreler epidermal growth faktörü, lizozim gibi bazı maddeler içermektedir(16,17).



Şekil 6. Kolon duvarının histolojik tabakaları (18)

Muskularis mukoza katmanını lenfatik ve kapillerlerden yoğun kas ve sinir lifleri içeren ince bir kas tabakasıdır(17).

Tunika submukoza tabakası, lamina propria ile aynı hücresel içeriğe sahiptir. Submukozal nöral pleksus (Meissner) içermesi en önemli özelliğidir(17).

Tunika muskularis, dışta longitudinal bir kas tabakası ve içte sirküler yapıda bir kas tabakasından oluşur. Bu tabakalar arasında ise Auerbach pleksusunu bulundurması histolojik olarak önemlidir (17).

Tunika seroza ise küboidal mezotelyal veya tek sıralı yassı hücrelerle döşeli periton ve fibroelastik bir dokudan meydana gelmesinin yanı sıra en önemli özelliği kan damarları ile lenfatik dokular içermesidir. Appendiksi, transvers kolonu, çekumu ve sigmoid kolonu dıştan çevrelemektedir (16,17).

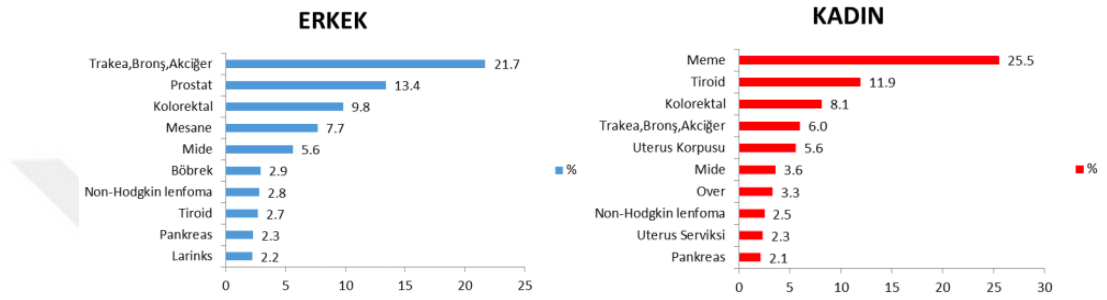
2.4. Kolorektal Kanserler

2.4.1. Epidemiyolojisi

Kolorektal kanserler (KRK) hem ülkemizin hem dünyanın en önemli sağlık sorunlarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde hem kadınlarda hem erkeklerde en sık tanı konan 3. ve en çok mortaliteye sebep olan 2. kanser türüdür. GLOBOCAN 2020 verilerine baktığımızda, 2020 yılında dünya genelinde 1.931.591 yeni tanı KRK hastası göze çarpmakta ve yine KRK nedeniyle 935.173 ölüm raporlanmıştır(1).

“Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)” programı, KRK insidansının dünya genelinde azalma eğiliminde ancak hala ciddi şekilde sağlığı tehdit edici insidans ve mortalite oranlarına sahip olduğunu vurgulamaktadır(19,20).

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı kanser verileri de dünya genelindeki bu epidemiyolojik verilere paralellik göstermekte olup; KRK'in ülkemizde hem kadınlarda hem erkeklerde en sık teşhis edilen 3. kanser türü ve mortaliteye sebep olan en sık 2. kanser türü olduğunu belirtmektedir(21,22).



Grafik 2. Türkiye'de cinsiyete göre kanser dağılımı, 2017 (23)

Tablo 1. Türkiye ve dünyada kanser insidansı karşılaştırması (1,19,23)

	Türkiye*	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Meme	Meme	Meme	Meme	Meme
2	Tiroit	Kolorektal	Tiroit	Kolorektal	Akciğer
3	Kolorektal	Akciğer	Kolorektal	Uterus korpusu	Kolorektal
4	Akciğer	Uterus serviksi	Akciğer	Akciğer	Uterus Korpusu
5	Uterus Korpusu	Tiroit	Uterus Korpusu	Uterus Serviksi	Deri Melanomu

* 2017 Türkiye Birleşik Veri Tabanı baz alınmıştır.

Tablo 2. Türkiye ve dünyada kanser mortalitesi karşılaştırması (1,19,23)

	Türkiye*	Dünya	Batı Asya	Orta ve Doğu Avrupa	ABD
1	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Akciğer	Prostat
2	Prostat	Prostat	Prostat	Prostat	Akciğer
3	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal	Kolorektal
4	Mesane	Mide	Mesane	Mide	Mesane
5	Mide	Karaciğer	Mide	Mesane	Deri Melanomu

* 2017 Türkiye Birleşik Veri Tabanı baz alınmıştır.

2.4.2. Etiyolojisi

Kolorektal kanseri etiyolojik ve risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde karşımıza değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak iki ana başlık çıkmaktadır (24) .

Değiştirilebilen risk faktörlerinden >35 VKİ'ye sahip olmak (obezite), fiziksel aktivite azlığı, kırmızı etten ve işlenmiş etten zengin beslenmek, bol karbonhidrat alımı, sigara içmek ve alkol alımı KKK riskini önemli ölçüde artırmaktadır(24,25). Lifli gıdalardan zengin diyet listesi, A, C, E vitamini ise koruyucu etkileri sayesinde KKK gelişimini azaltmaktadır (24,25).

Değiştirilemeyen risk faktörlerine baktığımızda ileri yaş en sık neden olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun dışında aileden gelen kolorektal kanser veya polip öyküsü, inflamatuvar bağırsak hastalığı olması (ülseratif kolit veya Chron hastalığı), Lynch veya ailesel adenomatöz polipozis sendromlarına sahip olması; bunun yanı sıra daha az sıklıkla doğu Avrupa kökenli Aşkenazi Yahudileri gibi bazı etnik kökenler ve tip 2 diyabet KKK gelişim riskini artırmaktadır(24–26).

2.4.3. Patogenezi

Kolorektal kanserinin gelişiminde ilk basamağın kolon mukozasına özgü neoplastik poliplerin ortaya çıkması veya mukozanın yapısal değişikliğe uğraması oluğu bilinmektedir. Ortaya çıkan bu poliplerin histolojisi malign potansiyelini belirlemede oldukça önemlidir. Kolon polipleri hiperplastik polipler ve adenomatöz

polipler olarak ikiye ayrılırlar. En sık görülen tip olan hiperplastik poliplerin malign potansiyellerinin çok az olduğu veya malign transformasyonlarının hiç olmadığı kabul edilir. Ancak adenomatöz polipler malign potansiyelleri olan neoplastik polipler olup KRK için malign prekürsör olarak kabul edilmektedir. 1 cm'den büyük tüm adenomatöz polipler incelendiğinde yaklaşık %1'inde kanser geliştiği görülür(27–29) .

Kolorektal kanserler kolon mukozasını etkileyen, yapısal değişikliğe yol açan genetik ve çevresel faktörlerin bir araya gelmesi sonucu ortaya çıkmaktadır. Tüm bu etmenlerin kümülatif birikimi ile gerçekleşmiş olan mutasyonların neden olduğu genetik labilite sonucu kolon kanserinin üç evrede ve progresif bir biçimde ortaya çıktığı gösterilmiştir(27,28). Preneoplastik evrede kolonik mukozada gözlenen ilk değişiklik epitelde oluşan lokalize proliferasyon şeklindedir. Yine prekanseröz dönemde sırasıyla tübüler adenom, tübülovilloz adenom ve villöz adenom formasyonu; bu yapılan büyümesi sonucunda oluşan displastik değişiklikler; en sonunda da karsinom evresinde önce mukozal yüzeylere sınırlı insitu sonrasındaki evrelerde ise invazif kanser olduğu bilinmektedir. Adenomatöz bir polipten başlayan ve invaziv kansere doğru progresyon gösteren bu sürecin yaklaşık 10 yıl aldığı bilinmektedir. (25)

Kolorektal kanser tanısı almış hastaların patolojilerinin yaklaşık % 85'ini adenokarsinomlar oluşturmaktadır. Adenokarsinomlara kıyasla daha az sıklıkla müsinöz, skuamöz ve andiferansiye karsinomlar görülmektedir. Kolorektal kanserler makroskopik olarak değerlendirildiğinde polipoid, ülseratif ve annuler tarzda görülebileceği bilinmekle birlikte; sağ kolon tümörleri genellikle polipoid,

sol kolon tümörleri ise sıklıkla annuler görünümündedir. Mikroskopik olarak incelendiğinde ise invaziv kolorektal kanserverin %15-20'si iyi diferansiye, %60-70'i orta diferansiye ve %15-20'si ise kötü (az) diferansiye şekilde görülmektedir. Kolorektal kanserlerin yaklaşık %15 kadarının müsin salgıladığı bilinmektedir. Müsin salgılayan kolorektal karsinomlar hastalığın seyri yönünden diğerlerine kıyasla oldukça kötü prognozludur ve çok daha agresif seyrederler. Tüm kolorektal kanserlerin yaklaşık %30'u rektum, rektosigmoid bölge ve sigmoid kolonda yerleşim göstermektedir. Bununla birlikte, son dönemde çıkan kolon tümörlerinin insidansının giderek arttığını gösteren çalışmalar mevcut olup bu artışın sebebinin fleksible sigmoidoskop ile rektum ve sigmoid kolondaki premalign lezyonların malign transformasyona uğramadan erken dönemde tedavi edilmesine bağlı olduğu düşünülmektedir(28,30,31).

2.4.4. Klinik Belirti ve Bulgular

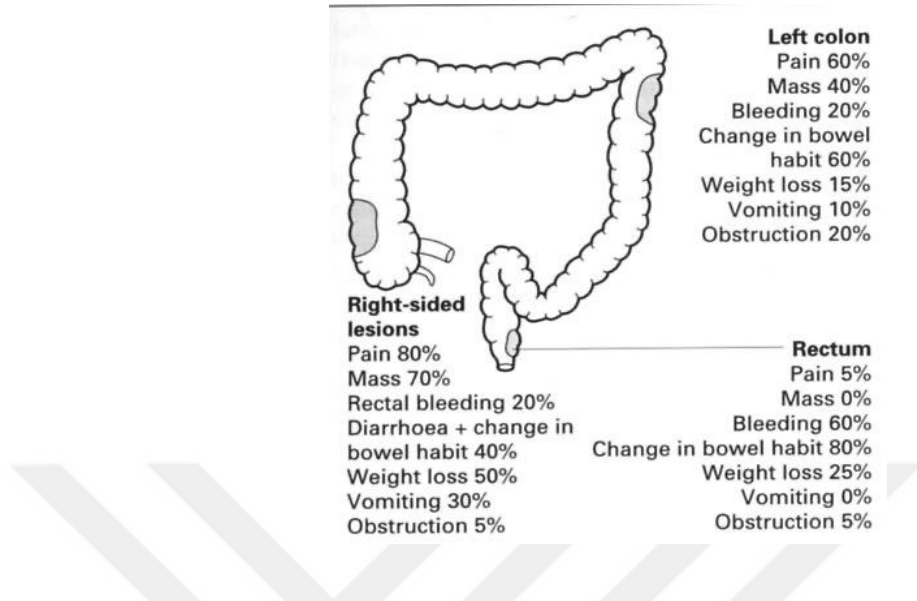
Kolorektal kanserlerde ortaya çıkan bulgular tümörün boyutu, lokalizasyonu, ek hastalıkların varlığı ve metastaz durumu gibi birçok özelliğe göre değişiklik göstermektedir. Genellikle geç dönemlerde semptom vermesi ve nonspesifik bulgularla kendini göstermesinden dolayı geç tanı konulmaktadır. Ortaya çıkan semptomları görülme sıklığına göre sıraladığımızda; barsak alışkanlıklarında değişiklik, karın ağrısı, hematokezya veya melena, halsizlik ve kilo kaybı görülmektedir(25,32,33).

Hastanın bağırsak alışkanlığında değişiklik genellikle kolorektal kanserlerde ilk klinik belirti şeklinde karşımıza çıkmaktadır ve özellikle inen kolon tümörlerinde daha sık görülür. Aralıklı ishal ve konstipasyon atakları şeklinde değişiklikler görülebilir. Bununla beraber çıkan kolon tümörlerinde bağırsak alışkanlığında değişiklik sık rastlanan bir durum değildir(31,34) .

Karın ağrısı da en sık görülen klinik belirtilerden biridir. Sol kolon tümörlerinde daha sık rastlanır ancak oldukça nonspesifik bir semptom olup hem sağ hem de sol kolon tümörleri kendini karın ağrısı ile gösterebilir. Karın ağrısının temel nedeni kolon lümeninde oluşan parsiyel obstrüksiyondur. Sol kolon tümörlerinde karın ağrısının daha sık görülmesinin sebebi ise, sol kolondaki tümörlerin annüler tarzda olmasıdır. Bu obstrüksiyonun derinleşmesi durumunda ikincil olarak perforasyon, peritonit gibi daha komplike morbiditeler ortaya çıkabilir(33).

Sağ kolon tümörlerinde makroskopik olarak fark edilmeyen ancak anemi, halsizlik, yorgunluğa sebep olan gizli kanamalar sıklıkla gözlenir. Sol kolon tümörlerinde ise lokalizasyon nedeniyle kanamalar makroskopik olarak görünebilir olduğundan anemik faza geçmeden önce hastalar hematokezya şikayetiyle sağlık kurumlarına başvurmaktadır(30).

Rektumdan köken alan tümörlerde hasta özellikle rektal dolgunluk hissi tariflemektedir ve bunun yanında taze rektal kanama şikayetleri baskındır(30).



Şekil 8. Kolorektal kanserde lokasyona göre semptomatoloji (35)

Hastalığın geç dönemlerinde oluşan kilo kaybı ve malnütrisyon durumu kötü prognostik işaretlerden sayılabilir(30).

Tüm bu semptomatik yaklaşımların yanında unutulmamalıdır ki, KRK hastalarının birçoğu tanı anında asemptomatiktir, bu nedenle tarama ve erken tanı hastalıkla mücadelede oldukça önem arz etmektedir(30).

2.4.5. Tanısı

Fizik muayenede rektal muayene en az karın muayenesi kadar önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda kolorektal kanserlerin yaklaşık %10 kadarının rektal muayene sırasında tespit edilebileceği bildirilmiştir(6,27). Tüm kolorektal kanserlere baktığımızda yarısından fazlasının rektosigmoid bölgeden köken

aldığını göz önünde bulundurursak rektoskopi ve sigmoidoskopinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır(36).

Kolonoskopi tüm kolonun makroskopik olarak incelenmesini sağlamakta, mikroskopik inceleme açısından biyopsi imkânı sunmakta ve aynı zamanda terapötik anlamda polip eksizyonuna olanak sağlamaktadır. Bu nedenle kolorektal kanserlerde en iyi tarama ve tanı yöntemi olarak öne çıkmaktadır (25).

Kolorektal kanserlerin yönetiminde ve tanılanmasında radyolojik görüntüleme yöntemleri de büyük rol oynamaktadır. Özellikle Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) kolorektal kanserlerin yönetiminde tercih edilen radyolojik görüntüleme tetkikleridir. Bu tetkikler ilk tanı tetkiklerinden ziyade evrelendirme ve metastaz taramasında tercih edilmektedir(6).

Her ne kadar tanı veya tarama testi olarak kullanımı doğru olmasa da ameliyat sonrası takipte tümör nüksü ve metastaz varlığının bir göstergesi olarak Karsino Embriyonik Antijen (CEA) değerinin önemli bir yeri vardır. KRK tanılı hastalarda ameliyat öncesi dönemde de CEA düzeyinin prognostik önemi mevcuttur (6).

2.4.6. Evrelemesi

Kolorektal kanserlerin hem cerrahi yaklaşımı hem de tedavi algoritması açısından en önemli parametre olarak evreleme kabul görmektedir (37).

Tablo 3. TNM ve Duke's evreleme sistemlerinin karşılaştırılması (38–41)

EVRE	T	N	M	Duke's
0	Tis	N0	M0	-
I	T1	N0	M0	A
	T2	N0	M0	
IIA	T3	N0	M0	B
IIB	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	
IIIA	T1 / T2	N1 / N1c	M0	C
	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	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1a	-
IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1b	
IVC	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1c	

Kolorektal kanserlerin evrelemesinde çeşitli sistemler kullanılmış olsa da tüm dünyada kabul gören ve standardize bir evreleme yöntemi olarak 'American Joint Committee on Cancer' (AJCC) ve 'Union Internationale Contre le Cancer' (UICC) tarafından tümörün derinliği (T), lenf nodu tutulum durumu (N) ve uzak organ metastaz durumu (M) parametrelerinin değerlendirildiği TNM evreleme sistemi geliştirildi. TNM diğerlerine göre oldukça kapsamlı bir evreleme sistemi olması nedeniyle günümüzde daha çok bu sınıflamaya göre ameliyat planlaması ve tedavi kararı verilmektedir(40,42).

Tablo 4. AJCC 8. Baskı kolorektal kanserlerde TNM evrelemesi (38,39)

PRİMER TÜMÖR (T)
Tx: Primer tümöre ulaşılamıyor T0: Primer tümöre ait kanıt yok Tis: Karsinoma in-situ, İntramukozal Karsinom (Tümör Lamina propriaya invaze ancak Muscularis mukozaya uzanım yok) T1: Tümör submukozaya invaze (muskularis mukozaya invaze ancak muscularis propriaya ulaşmamış) T2: Tümör muskularis propriaya invaze T3: Tümör perikolorektal dokuya invaze T4a: Tümör visseral periton yüzeyine penetre T4b: Tümör komşu organ veya yapılara doğrudan invaze
REJYONEL LENF NODLARI (N)
Nx: Rejyonel lenf nodları değerlendirilememekte N0: Rejyonel lenf nodlarında tutulum yok N1: Rejyonel 1-3 lenf nodunda metastaz (metastatik lenf nodlarındaki tümör 0,2mm veya daha büyük, ya da metastatik lenf nodu olmaksızın herhangi bir sayıda tümör depozitinin varlığı) N1a: Rejyonel 1 lenf nodunda metastaz N1b: Rejyonel 2-3 lenf nodunda metastaz N1c: Rejyonel lenf nodunda metastaz olmadan subseroza, mezenter, peritonize olmayan perikolik ve perirektal dokularda tümör depozitlerinin varlığı N2: 4 veya daha fazla rejyonel lenf nodunda metastaz N2a: Rejyonel 4-6 lenf nodunda metastaz N2b: 7 veya daha fazla rejyonel lenf nodunda metastaz
UZAK METASTAZ (M)
M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz mevcut M1a: Bir organ veya bölgeye metastaz (karaciğer, akciğer, over, rejyonel olmayan lenf nodu gibi) M1b: Birden fazla organa metastaz mevcut M1c: Bir organa invaze veya olmadan periton metastazı

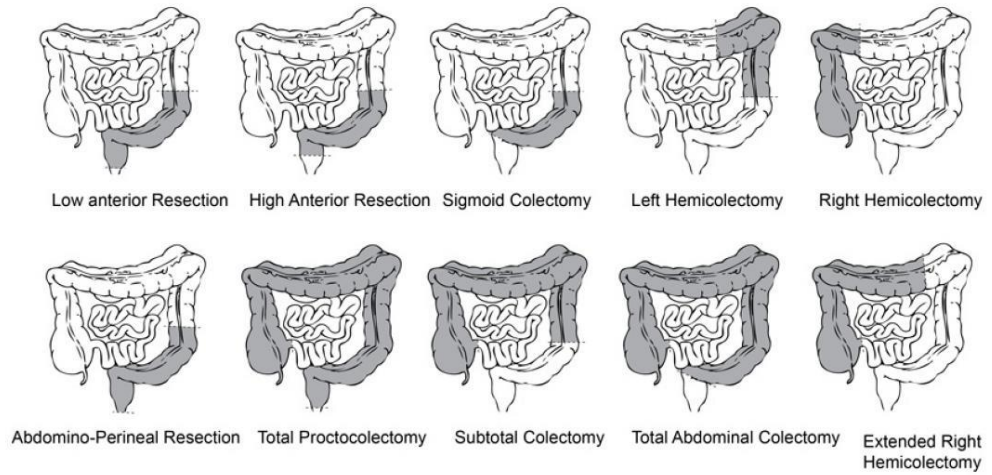
2.4.7. Tedavisi

2.4.7.1.Cerrahi Tedavi

Tedavi algoritması tamamen evreleme sonucunda oluşturulmalıdır. Erken evde mukozal/submukozal kolorektal kanserlerde lokal endoskopik eksizyonlar tek başına yeterli olabilir. Uzak organ metastazı olmayan kolorektal kanserlerde primer ve tek tedavi yöntemi cerrahi eksizyondur. Cerrahi rezeksiyonda amaç primer

tümörün güvenli cerrahi sınırlar eşliğinde ve aynı zamanda tümörle ilişki halindeki lenfovasküler yapıların rezidüel tümör dokusu bırakılmaksızın rezeksiyonudur(6,34,43).

Tümör uzak organ metastazı olmaksızın potansiyel açıdan rezeke edilebilecek komşu yapılara veya organlara infiltrate ise primer tümörle birlikte bu yapıların eksizyonu da olmazsa olmazdır. Özellikle non-sendromik kolorektal kanserlerde %3-5 oranında senkron tümör ihtimali göz ardı edilmemeli ve cerrahi planlama öncesinde tam bir tarama protokolü uygulanmalıdır. Bu sebeple tüm KRK hastalarına eğer mevcut klinik durumu engel teşkil etmiyorsa preoperatif dönemde, eğer ek hastalıkları varsa veya komplike ise intraoperatif ya da postoperatif dönemde total kolonoskopü prosedürü uygulanmalıdır (6,43).



Şekil 9. Kolorektal cerrahide rezeksiyon tipleri (44,45)

Malign kolorektal cerrahi operasyonlarında önerilen minimum lenf nodu rezeksiyonu miktarı 12'dir. Evre 2 KRK hastalarında çıkan lenf nodu sayısının

12'nin altında olması halinde bu hastalar nüks açısından oldukça yüksek riskli olarak kabul edilmektedir ve bu hasta grubu için adjuvan kemoterapi uygun bir tedavi seçeneği olarak belirtilmektedir (6,43).

İleri evre kolorektal kanser hastalarında rezektibl uzak organ metastazı varlığında (karaciğer ve akciğer metastazları) cerrahi planı daha agresif yapılmalı ve radikal rezeksiyonları yapılmalıdır. Unrezektibl metastazları olan hastalarda ise, primer tümör nedenli obstrüksiyon, kanama, palyasyona cevap vermeyen ağrı gibi semptomlar yoksa primer tümöre cerrahi uygulaması hastanın hayat kalitesine veya prognoza olumlu etkisi olmamaktadır. Bu nedenle cerrahi girişim uygulanmamalıdır. Karaciğer metastazları bulunan KRK hastalarında primör tümör eksizyonu ile eş zamanlı veya farklı zamanlarda yapılabilecek birtakım cerrahi dışı uygulamalar da mevcuttur. Bunlar kemoembolizasyon, hepatik arter embolizasyonu, kemoterapi, termal ablasyon, radyoembolizasyon, radyofrekans ablasyon ve stereotaktik radyoterapi şeklinde sıralanabilir ve bu tedaviler her bir hastanın mevcut klinik özelliklerine göre seçilmelidir(6,46,47).

2.4.7.2.Kemoradyoterapi

Metastatik kolorektal kanserli hastalarda eğer semptomatik acil cerrahi girişim gerektiren bir durum yoksa, ön planda daime neoadjuvan kemo/radyoterapi düşünülmektedir. Tümörün kolon veya rektumdaki lokalizasyonu, evrelemesi ve hastanın genel kondisyonu göz önünde bulundurularak neoadjuvan / adjuvan tedavi seçenekleri belirlenmektedir. Temel olarak kolon kanserlerinde kemoterapi hem

ameliyat öncesinde hem de ameliyat sonrasında tercih edilen bir tedavi olmasına rağmen rektumda lokalize KRK'ler için yerini öncelikli olarak radyoterapi ve kemoradyoterapiye bırakmaktadır. Günümüzde KRK hastalarının medikal tedavilerinin belirlenmesinde en yaygın kabul gören tedavi algoritması 'European Society of Medical Oncology' (ESMO) tarafından yayınlanmıştır(48).

2.4.7.3.İmmünoterapi

Son yıllarda birçok kanser türünde olduğu gibi kolorektal kanserlerde de immünoterapi çalışmaları ve uygulamaları oldukça popüler hale gelmiştir (49). Hastanın immün sisteminin medikal yollarla geliştirilmesi, immün sistem destekleyici tedavilerle tümör hücrelerinin daha kolay tanınıp yok edilmesi esasına dayanan immünoterapi, mevcut tedavi yöntemlerinin etkinliğini artırma konusunda son derece yeni ancak yüz güldürücüdür (50). Özellikle mikrosatellit kararsızlığı olan (MSI) ve uzak metastazları bulunan KRK alt gruplarında immünoterapinin kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu alanda en iyi bilinen ajanlar programlanmış ölüm-1 (PD-1) inhibitörleridir (50,51). Diğer immünoterapetik ajanların KRK patogenezi ve tedavisindeki etkinliği net olarak ortaya konamamış olsa da; PD-1 inhibitörlerinin etkinliğini artırma potansiyeline sahip bu ajanlarla ilgili oldukça umut verici gelişmeler kaydedilmiştir. Diğer immünoterapötik alanların KRK patogenezi ve tedavisindeki rolü net olarak ortaya konamamış olsa da; PD-1 inhibitörlerinin etkinliğini artırmada potansiyelleri nedeniyle umut verici gelişmeler kaydedilmiştir(50,52).

2.5. Kolorektal Kanser İmmünolojisi ve Sitokinler

Kolorektal kanserler tüm dünyada en yaygın kanser alt tiplerinden biri olarak yüksek ölüm oranları ile hala insan sağlığını tehdit eden önemli hastalıklarından biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Mevcut bilgilerimiz ışığında kolorektal kanserler için temel tedavinin cerrahi rezeksiyon, sistemik kemoterapi ve lokal pelvik radyasyon olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte kolorektal kanser tedavisinde hala büyük zorluklarla karşı karşıya olduğumuz bir gerçektir. Artan yeni vaka sayılarının yanında, özellikle gelişmiş ülkelerde düzenli şekilde yapılan tarama programları sayesinde kolorektal kanser hastalarının 5 yıllık sağ kalımları büyük ölçüde yükseltilebilmiştir. Ancak yine de günümüzde yeni tanı alan KRK hastalarının yaklaşık 1/3'ü karşımıza metastatik kanser varlığı ile çıkmaktadır. Son veriler göstermektedir ki; erken tanı alan KRK hastaları ve özellikle gençlerde rektum kanseri vakaları artmaktadır. 2030 yılına kadar yaklaşık %90 civarında artış göstermesi beklenen kolorektal kanserler için yeni tedavi stratejileri aramak olmazsa olmaz hale gelmiştir. Bu sebeple immünoterapi bilim insanları için heyecan verici bir umut olmuştur(53).

İnterlökinler 40'tan fazla alt tipi olan bir ailedir ve hem bağışıklık hem de çok çeşitli kanserlerin patogenezleri üzerinde etkilidir. Bu nedenle son yıllarda kolorektal kanser patogenezinde ve tedavi çalışmalarında interlökinle oldukça ilgi görmektedir. Karsinopatogenezde birçok farklı rolü olan interlökinlerin genel olarak tümörögenez, anjiyogenez, metastaz ve tümör büyümesi üzerinde etkileri nedeniyle KRK tedavisinde yeri önem arz etmektedir (53,54)

2.5.1. Kolorektal Kanserlerde Th1/Th2 Dengesi

Sadece kolorektal kanserlerde değil; diğer çoğu malignite için de benzer bir immünopatoloji söz konusu olmakla birlikte hücrel immün yanıtın CD4⁺ Th1 hücrelerden salınan IL-2 ve IFN-gamma tarafından başlatıldığı ve devam ettirildiği düşünülmektedir(53). Yardımcı T hücrelerinin (T-helper) en bilinen görevi CD8⁺ Sitotoksik T lenfositlerin (CTL) ihtiyaç duyduğu düzenleyici sinyalleri sağlamaktır. Bu şekilde aktive edilmiş sitotoksik T lenfositler, tümör hücrelerinde apoptotik hücre ölümüne öncülük eden immün elemanlardır. Bu nedenle tümör immünitesi genellikle Th1 tipi sitokinlerce aktive edilmiş CTL'lerce düzenlenir. Th1/Th2 dengesi çeşitli kanser türlerinde farklılık gösterebilmekle beraber Th1 cevabının hemen hemen tüm kanser türlerinde baskılandığı gösterilmiştir(55).

Tablo 5. Çeşitli kanser tiplerindeki T hücre profili ve sitokinler (53,56,57)

Type of cancer	Th1 profile		Th2 profile	
	Up-regulation	Down-regulation	Up-regulation	Down-regulation
Digestive cancer			IL-4, IL-6, IL-10	
Renal cell carcinoma		IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-6, IL-10	
B cell chronic lymphocytic leukemia			IL-4	
Cutaneous T cell lymphoma		IL-2, IFN- γ	IL-5, IL-6, IL-10	
Thymoma		IL-2	IL-4	
Prostate cancer		IL-2, IFN- γ	IL-4	
Head and neck cancer		IL-2, IFN- γ		
Gynecological tumors			IL-6	
Non-small cell lung cancer	IFN- γ	IL-2	IL-4, IL-6, IL-10	
Cervical cancer		IL-2	IL-4, IL-6, IL-10	
Kaposi's sarcoma	IFN- γ			
Colon cancer		IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-6, IL-10	
Hodgkin's disease	IFN- γ	IFN- γ	IL-4	IL-4
Progressing melanoma, responding (regressing) melanoma	IL-2, IFN- γ		IL-10	
Glioblastoma		IL-2		
Gastric lymphoma	IFN- γ			
Cutaneous T cell lymphoma		IFN- γ	IL-4	
Lung cancer		IFN- γ	IL-10	
Non-Hodgkin's lymphoma			IL-10	
Ovarian and breast cancer	IFN- γ			
Breast cancer			IL-4, IL-10	
Bladder, renal cell and prostate cancer		IL-2, IFN- γ		
Glioma		IL-2, IFN- γ	IL-4	
Pancreatic and gastric adenocarcinoma			IL-10	
Colorectal cancer		IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-6	
Non-small cell lung cancer		IL-2, IFN- γ	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	

2.5.2. İnterlökin Ailesi ve Karsinogenez

Oldukça geniş bir aile olan interlökinlerin vücutta rol oynadığı birçok süreç mevcuttur. Karsinogenez de bu süreçlerden biridir. Bazı interlökinlerin

karsinogenez üzerinde net bir etkisi gösterilmiş olup, bazılarının henüz tam olarak anlaşılamamıştır(58). Çalışmamızda değerlendirilen sitokin ve interlökinlerin temel görevleri ve etki yolları şu şekildedir;

- **IL-4:** CD4⁺ Th2 hücrelerden sentezlenerek hem B hem de T hücreleri üzerinde etki göstermektedir. B hücreleri için büyüme faktörü olarak iş yapan IL-4, yine B hücrelerinden IgE ve IgG1 salınımını sağlar. Th2 hücrelerin diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu sağlar; IFN-gamma aracılı makrofaj aktivasyonunu inhibe eder. Mast hücre proliferasyonunda rol oynar(59).
- **IL-10:** Th2 hücreleri tarafından üretilen IL-10'un primer hedefi Th1 hücrelerdir. IL-2 ve IFN-gamma inhibisyonuna sebep olur. Antijen sunumunu, dendritik hücrelerden MHC-sınıf 2 ekspresyonunu, makrofaj aktivasyonunu ve patojenik Th17 hücre cevabını azaltır. Aynı zamanda makrofajlardan IL-12 üretimini azaltır(60,61). IL-10 tarafından sağlanan antiinflamatuvar özellikler, GVHD ve diğer güçlü otoimmün hastalıklarda potansiyel bir klinik kullanım alanı ön görmektedir (54).
- **IL-23R:** İnterlökin 23, aktive makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salınan ve aynı zamanda proinflamatuvar olduğu bilinen bir interlökindir. IL-23R ise bu kaskadın tamamlanmasında kritik rol oynamaktadır. IL-23 ile birleşerek bir reseptör kompleksi oluşturmakta ve JAK-2 ile birlikte bir transkripsiyon aktivatörü olan

STAT-3'e bağlanmaktadır (62–64). Yapılan çalışmalarda klinik olarak Chron's ve ülseratif kolit başta olmak üzere inflamatuvar bağırsak hastalıklarıyla yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (65).

- **IL-37:** Fonksiyonları ve mekanizması günümüzde hala net bir şekilde açıklığa kavuşturulamamıştır. IL-37'nin bilinen işlevleri arasında antiinflamatuvar etkiler, tümör baskılanması ve antimikrobiyal tepkiler bulunmaktadır. IL-37 hem hücre içi hem de hücre dışı etkinliği olması nedeniyle çift işlevli sitokin olarak sınıflandırılmaktadır (66,67).
- **IL-40:** Kemik iliği, fetal karaciğer ve aktive B hücreleri tarafından salınan IL-40 humoral immün cevabın gelişmesinde önemli rol oynar. Otoimmünitinin oluşmasında proinflamatuvar görevdedir (68).
- **IFN-Gamma:** Bir diğer ismiyle Tip 2 İnterferon şeklinde bilinen sitokin viral, bakteriyel ve protoan enfeksiyonlarına karşı bağışıklığın önemli bir yapı taşıdır. Makrofajların ve MHC II molekülleri için aktivatör olan IFN-Gamma doğal öldürücü hücreler, Th1 hücreler ve sitotoksik T hücreler tarafından üretilir ve immün sistemde proinflamatuvar bir rol üstlenir (69,70).

Tablo 6. İnterlökinlerin kanser patogeneziindeki rolleri ve potansiyel tedavi stratejileri-1 (53,54)

Interleukin	Receptors	Function in cancer	Potential therapeutic strategy
IL-1 superfamily: IL-1 subfamily			
IL-1 α	IL-1R1-IL-1R3 sIL-1R3	Pleiotropic: promotes inflammatory carcinogenesis and antitumour immunity	Therapeutic neutralization to manage cachexia in clinical trials
IL-1 β	IL-1R1-IL-1R3 IL-1R2-IL-1R3 sIL-1R2 sIL-1R3	Pleiotropic: promotes inflammation-induced carcinogenesis, but recruits antineoplastic cells, may block metastatic outgrowth	Therapeutic neutralization to manage CRS in ACT, cancer prevention and treatment (CANTOS)
IL-33	IL-1R3-IL-1R4 sIL-1R4	Protumour: tumorigenic niche, T _H 2 cell function, T _H 2 cell polarization	Preclinical neutralization
IL-1 superfamily: IL-18 subfamily			
IL-18	IL-1R5-IL-1R7 IL-18BP	Mostly antitumoural: activates lymphocytes to produce IFN γ , induces apoptosis	Preclinical engineered rIL-18 or in combination with ACT, hampered by IL-18BP
IL-37	IL-1R8-IL-1R5	NK cell function checkpoint inhibitor, but has some antitumour properties	Not explored
IL-1 superfamily: IL-36 subfamily			
IL-36 α , IL-36 β and IL-36 γ	IL-1R6-IL-1R3	Antitumoural: promotes T _H 1-type inflammation, inhibited by IL-36Ra	Preclinical rIL-36 γ as a tolerable alternative to IL-1
IL-38	IL-1R6-IL-1R9	Has not been explored, evidently immunosuppressive	Not explored
IL-2 (common γ-chain) family			
IL-2	sIL-2R α IL-2/IL-15R β - γ c IL-2R α -IL-2/IL-15R β - γ c	Antitumoural: T cell and NK cell growth factor, but terminates T cell responses by the maintenance of T _{reg} cells and induction of AICD	rIL-2 approved for monotherapy. Further engineered to avoid side effects and is used in ACT
IL-4	IL-4R α - γ c IL-4R α -IL-13R α 1	Protumoural: promotes T _H 2-type inflammation and T _H 9 cell polarization. IL-4R, when overexpressed, promotes cancer growth	Targeting IL-4R-bearing cancer cells, blocking signalling. Producing antitumoural T _H 9 cells for ACT
IL-7	IL-7R α - γ c sIL-7R α	Antitumoural: T cell and NK cell growth factor	rIL-7 or analogues in combination with interleukins or ACT
IL-9	IL-9R- γ c	Pleiotropic: context dependent	Preclinical T _H 9 cells in ACT
IL-15	IL-15-IL15R α + IL-2/ IL-15R β - γ c	Antitumoural: activates lymphocytes to produce IFN γ	rIL-15 or analogues in combination with interleukins or ACT
IL-21	IL-21R- γ c	Antitumoural: enhances cytotoxicity of CTLs	Combination therapies with rIL-21 in clinical trials
IL-3 family			
IL-3	IL-3R α - β c	Haematopoietic factor, promotes haematological malignancies	Fused to toxins to target CD123-bearing cells
IL-5	IL-5R α - β c	Pleiotropic: via eosinophils and T _H 2 cells	Preclinical neutralization
IL-6 family			
IL-6	IL-6R α -gp130 (classic) sIL-6R α -gp130 (trans)	Protumoural: activates carcinogenesis and tumour outgrowth, mediates CRS, promotes cachexia	Neutralization to manage CRS in ACT, cachexia
IL-11	IL-11R α -gp130 (classic) sIL-11R α -gp130 (trans)	Protumoural: promotes inflammation-induced carcinogenesis and cancer progression	Preclinical neutralization and gp130 common receptor blockade
IL-31	IL-31R α -OSMR β	T _H 2-type cytokine, evidently tumorigenic	Not explored
IL-10 family			
IL-10	IL-10R α -IL-10R β	Pleiotropic: promotes cytotoxicity, but inhibits antitumour responses	rIL-10 to increase cytotoxicity in trials
IL-19	IL-20R α -IL-20R β	Understudied, evidently protumoural	Not explored
IL-20	IL-20R α -IL-20R β IL-22R α 1-IL-20R β	Protumoural: directly promotes carcinoma outgrowth, induces PD1	Preclinical neutralization

Tablo 7. İnterlökinlerin kanser patogenezindeki rolleri ve potansiyel tedavi stratejileri-2 (53,54)

Interleukin	Receptors	Function in cancer	Potential therapeutic strategy
IL-10 family (cont.)			
IL-22	IL-22Ra1-IL-10R β IL-22Ra2 (also known as IL-22BP)	Protumoural: promotes progression of carcinomas	Preclinical neutralization
IL-24	IL-20Ra-IL-20R β IL-22Ra1-IL-20R β	Antitumoural: induces apoptosis and autophagy of cancer cells	Preclinical rIL-24 combined with oncolytic virus
IL-26	IL-20Ra-IL-10R β	Protumoural via T _H 17 cells and neutrophils	Preclinical neutralization
IL-12 family			
IL-12	IL-12R β 1-IL-12R β 2	Antitumoural: the main driver of T _H 1-type immunity, initiates and amplifies IFN γ production	rIL-12 has severe side effects, and thus is engineered or combined with other interleukins and ACT in trials
IL-23	IL-23R-IL-12R β 1	Mainly protumoural: direct and indirect effect via T _H 17 cells and T _H 22 cells	Neutralization in trials, enhances CAR T cell cytotoxicity
IL-27 and IL-30 (also known as IL-27 subunit p28)	IL-27Ra (also known as WSX1)-gp130	Pleiotropic: induces NK cell and CTL cytotoxicity, but enhances T _{reg} cell activity and T cell exhaustion	Neutralization and engineered rIL-27 in trials
IL-35	IL-12R β 2-gp130 IL-12R β 2-IL-12R β 2 gp130-gp130 IL-27Ra-IL-12R β 2	Protumoural: T _{reg} cell-mediated suppression of T cell response and exhaustion of T cells. Promotes metastatic colonization	Preclinical neutralization in combination with checkpoint inhibitors and other therapies
IL-17 family			
IL-17A/F	IL-17RA-IL-17RC	Protumoural: carcinogenesis, immunosuppression, EMT	Neutralization in clinical trials
IL-17B	IL-17RB	Mostly protumoural, but antitumoural properties are also reported	Not explored, scarce preclinical evidence
IL-17C	IL-17RA-IL-17RE		
IL-17D	Unknown		
IL-25 (also known as IL-17E)	IL-17RA-IL-17RB		
IFNλ family (type III interferons)			
IL-28A and IL-28B	IL-28Ra (also known as IFNLR1)-IL-10R β	Antitumoural: induces apoptosis of malignant cells	Preclinical gene therapy using IL-28 and IL-29
IL-29	IL-28Ra-IL-10R β		
Other interleukins			
IL-8 (also known as CXCL8)	CXCR1, CXCR2 ACKR1/DARC	Protumoural: attracts neutrophils, mediates suppressive environment	Therapeutic neutralization in clinical trials
IL-13	IL-13Ra1-IL-4Ra IL-13Ra2	Protumoural: T _H 2-type cytokine	Targeting or blocking IL-13R
IL-14a and IL-14 β	IL-14R	B cell growth factor, also in lymphoma; not explored	Not explored
IL-16	CD4	Evidently protumoural: lymphoma proliferation, chemoattractant	Not explored, scarce preclinical evidence
IL-32 (also known as NK4)	Unknown	Pleiotropic: depending on isoform (a to s) and cancer type	Preclinical antitumour effects in combination
IL-34	CSF1R	Protumoural: cancer progression, immune suppression and therapeutic resistance	Preclinical neutralization to alleviate protumour effects

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul Onayı ve Aydınlatılmış Onam

Mevcut çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Tarih:04.07.2022/Sayı:666) (Ek 1). Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışma protokolü anlatılmış ve aydınlatılmış onam alınmış ve girişimsel olmayan klinik araştırmalar için bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmıştır (Ek 2, 3).

3.2. Çalışma Dizaynı

Bu çalışma prospektif dizaynda olgu kontrol çalışması olarak planlanmıştır. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda histopatolojik olarak kolorektal kanser tanısı konan ve Mart 2022-Ağustos 2022 tarihleri arasında kliniğimizde opere edilen 40 hasta dahil edilmiştir. Bunun dışında sağlıklı gönüllülerden oluşan 30 kişilik bir kontrol grubu oluşturulmuştur. Çeşitli sebeplerden dolayı 11 hasta çalışma dışında bırakılarak 29 hasta ve 30 gönüllüden oluşan bir kitle ile çalışma yapılmıştır. Kolorektal kanserli hastaların pre/post operatif serum sitokin düzeyleri (IL-4, IL-10, IL-20, IL-23r, IL-37, IL-40 ve IFN-Gamma) incelenmiş; aynı parametreler kontrol grubunun serum örneklerinde de incelenerek karşılaştırmalar yapılmıştır.

3.3. Dahil Edilme ve Dışlama Kriterleri

Histopatolojik olarak kolorektal kanser tanısı almış ve bu sebeple Mart 2022 – Ağustos 2022 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda elektif şartlarda opere edilen, neoadjuvan veya postoperatif 1 aylık dönemde adjuvan kemoradyoterapi almamış ve perioperatif dönemde komplikasyon gelişmemiş 18 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi genel cerrahi polikliniğine spesifik olmayan semptomlar ile başvurmuş ve hastanemizde çalışan 18 yaş üstü, kronik hastalığı veya malignite öyküsü olmayan kişilerden gönüllülük esasına dayanılarak oluşturulmuştur. Acil şartlarda ameliyat edilen, neoadjuvan kemoradyoterapi almış ve perioperatif dönemde komplikasyon gelişmiş olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

3.4. Katılımcılardan Serum Örneği Alınması ve Saklanması

Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan preoperatif dönemde rutin olarak yapılan tetkikler için alınan kanlarla birlikte ek olarak çalışma için de 10cc periferik venöz kan alınmış olup aynı hastalardan postoperatif 3-4. hafta arası kontrollerinde yeniden kan alınmıştır. Hasta ve kontrol grubundan alınan kanlar jelli sarı tüplerde oda sıcaklığında en fazla 2 saat bekletilerek Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı laboratuvarında santrifüj edilmiş; elde edilen

serum örnekleri ise yine immünoloji laboratuvarında -86°C’de dolaplarda saklanmıştır.

3.5. Serum Sitokin Düzeylerinin Ölçülmesi

Kan örnekleri 3000 rpm hızda 10 dakika santrifüje edildikten sonra elde edilen serumlar -86°C’de depolanarak analiz edileceği zaman kadar bekletilmiştir. Çalışmada incelenen interlökin 4 düzeyleri hazır ticari kit (Bender MedSystems GmbH, Human IL-4 High Sevsivity ELISA Kit, CN: BMS225HS, Avusturya) ile, interlökin 10 düzeyleri hazır ticari kit (Bender MedSystems GmbH, Human IL-10 High Sevsivity ELISA Kit, CN: BMS215HS, Avusturya), interlökin 23r düzeyleri hazır ticari kit (Wuhan USCN Bussiness Company Ltd., Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Kit for Interleukin 23 Receptor, CN: SEE765Hu, Çin), interlökin 37 düzeyleri hazır ticari kit (Elabscience Biotechnology Inc., Human IL-37 ELISA Kit, CN: E-EL-H2571 , ABD), interlökin 40 düzeyleri hazır ticari kit (Abbexa LTD, Human Protein IL-40 ELISA Kit, CN: abx508530, İngiltere) ve interferon gamma düzeyleri hazır ticari kit (Bender MedSystems GmbH, Human IFN gamma High Sensitivity ELISA Kit, CN: BMS228HS, Avusturya) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışılmıştır.

3.6. İstatiksel Analiz

Çalışmada istatistiksel analizler SPSS 21.0 (IBM Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmada elde edilen sayısal ve kategorik verilerin tanımlayıcı istatistikleri analiz edilmiş ve sayısal parametreler median (IQR) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluk değerlendirmesi için Shapiro-Wilk testi, histogram analizleri ve skewness/kurtosis verileri kullanılmıştır. Sayısal parametreler normal dağılım özelliği göstermediğinden istatistiksel yöntem olarak non-parametrik testler kullanılmıştır. İki bağımsız grup karşılaştırması için Mann-Witney U testi, bağımsız çoklu grup karşılaştırılması için Kruskal-Wallis-H testi kullanılmıştır. Farklı zaman dilimlerindeki parametrelerin karşılaştırmasında bağımlı Wilcoxon testi kullanılmıştır. Sayısal parametreler arası korelasyon ilişkisi için Spearman's korelasyon analizi testi uygulanmıştır. Çalışmanın tümünde tip-I hata oranı %5 olarak baz alınmış ve $p<0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 8. Kontrol grubunun demografik verileriyle ilgili tanımlayıcı veriler

		Frekans (N)	Yüzde (%)
Yaş	18-65 yaş	24	80,0
	>65 yaş	6	20,0
Cinsiyet	Kadın	10	33,3
	Erkek	20	66,7



Grafik 3. Kontrol grubunun cinsiyet dağılımı

Tablo 9. Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar parametrelerinin özellikleri

Parametreler		Birim	Minimum	Maksimum	Medyan	Ortalama±SS
BULGU	Yaş	(yıl)	40	78	56	56,3±9,9
	IFN- γ	(pg/ml)	0,238	1,887	0,442	0,466±0,288
	IL-4	(pg/ml)	1,314	1,792	1,504	1,519±0,117

IL-10	(pg/ml)	1,477	7,640	2,623	3,317±1,594
IL-23r	(pg/ml)	0,254	0,699	0,292	0,309±0,079
IL-37	(ng/ml)	7,25	112,40	9,75	19,29±24,16
IL-40	(ng/ml)	1,047	6,171	1,512	1,955±1,106

Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar verileri cinsiyete göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemeye göre IL-10 değerlerinin kadınlarda daha yüksek seyrettiği, IL-37 değerlerinin ise erkeklerde daha yüksek seyrettiği ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (**p=0,049**). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel ilişki görülmemiştir (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubunun yaş ve laboratuvar bulgularının cinsiyete göre analizi

		ERKEK (n=20)	KADIN (n=10)	
Bulgular	Birim	Medyan (min-max)		p
Yaş	(yıl)	53 (40-78)	60 (47-78)	0,10
IFN- γ	(pg/ml)	0,433 (0,238-1,887)	0,444 (0,294-0,590)	0,61
IL-4	(pg/ml)	1,517 (1,367-1,792)	1,459 (1,314-1,726)	0,28
IL-10	(pg/ml)	2,474 (1,477-7,640)	3,474 (2,001-6,357)	0,049
IL-23r	(pg/ml)	0,292 (0,254-0,361)	0,297 (0,260-0,699)	0,65
IL-37	(ng/ml)	10,735 (7,435-112,400)	7,750 (7,256-28,880)	0,049
IL-40	(ng/ml)	1,659 (1,047-6,171)	1,469 (1,289-2,704)	0,91

Kontrol grubunun laboratuvar verileri yaş gruplarına göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol grubunun laboratuvar bulgularının yaş dilimlerine göre analizi

		18-65 Yaş (n=24)	> 65 Yaş (n=6)	
Bulgular	Birim	Medyan (min-max)		p
IFN- γ	(pg/ml)	0,442 (0,238-1,887)	0,436 (0,288-0,624)	0,98
IL-4	(pg/ml)	1,504 (1,367-1,792)	1,469 (1,314-1,564)	0,27
IL-10	(pg/ml)	2,706 (1,477-7,640)	2,580 (2,001-3,350)	0,40
IL-23r	(pg/ml)	0,293 (0,254-0,699)	0,288 (0,264-0,296)	0,37
IL-37	(ng/ml)	10,635 (7,256-112,400)	7,977 (7,345-11,830)	0,14
IL-40	(ng/ml)	1,452 (1,047-6,171)	2,271 (1,254-3,085)	0,09

Tablo 12. Hasta grubunun demografik verileriyle ilgili tanımlayıcı veriler

		Frekans (N)	Yüzde (%)	Total (N)
Yaş	18-65 yaş	18	62,1	29
	>65 yaş	11	37,9	
Cinsiyet	Kadın	10	34,5	29
	Erkek	19	65,5	



Grafik 4. Çalışmada yer alan hastaların cinsiyet dağılımı

Tablo 13. Hastaların ek hastalık durumu

		Frekans (N)	%
Ek Hastalık	VAR	16	55,2
	YOK	13	44,8
Total (n/%):		29	100

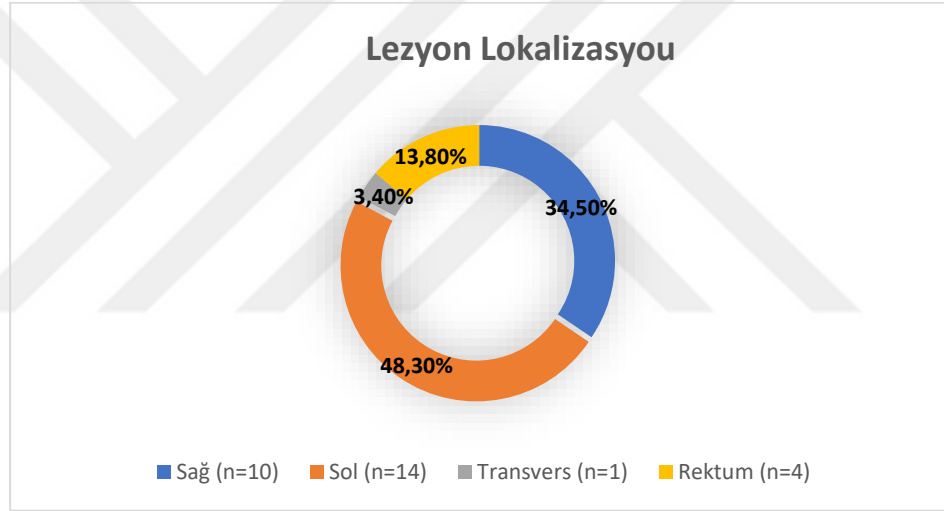
Tablo 14. Hasta grubunun ek hastalık dağılımı durumu

Hastalık	Frekans (N)	%
DM	8	24,2
HT	10	30,2
BPH	3	9,1
Astım	2	6,1
Aritmi	2	6,1
Demans	1	3,0
KAH	2	6,1
KBH	2	6,1
Hipotiroidi	2	6,1
KY	1	3,0

**Bazı hastaların birden fazla özgeçmiş verileri mevcuttur.*

Tablo 15. Hastaların tümör lokalizasyonu dağılımı

		Frekans (N) (%)
Tm Lokalizasyonu	Sağ	10 (34,5)
	Sol	14 (48,3)
	Transvers	1 (3,4)
	Rektum	4 (13,8)
	Total (%)	29 (100)

**Grafik 5. Tümör lokalizasyonu özet şema (n, %)****Tablo 16. TNM-T sınıflaması özeti**

Sınıflama		Frekans (N) (%)
TNM - T	T1	1 (3,4)
	T2	1 (3,4)
	T3	19 (65,7)
	T4a	7 (24,1)
	T4b	1 (3,4)
	Total (%)	29 (100,0)

Tablo 17. TNM-N sınıflaması özeti

Sınıflama		Frekans (N) (%)
TNM - N	N0	10 (34,5)
	N1a	4 (13,8)
	N1b	5 (17,2)
	N1c	2 (6,9)
	N2a	2 (6,9)
	N2b	6 (20,7)
Total (%)		29 (100,0)

Tablo 18. TNM-M sınıflaması özeti

Sınıflama		Frekans (N) (%)
TNM - M	M0	26 (89,7)
	M1a	2 (6,9)
	M1c	1 (3,4)
Total (%)		29 (100,0)

Tablo 19. Evreleme genel dağılım özellikleri

Sınıflama		Frekans (N) (%)
EVRE	1	1 (3,4)
	2A	9 (31,0)
	3A	1 (3,4)
	3B	9 (31,0)
	3C	6 (20,7)
	4A	2 (6,9)
	4B	1 (3,4)
Total (%)		29 (100,0)

Tablo 20. Diferansiyasyon dağılım özellikleri

Sınıflama		Frekans (N) (%)
Diferansiasyon	İYİ	7 (24,1)
	ORTA	21 (72,5)
	Yok	1 (3,4)
Total (%)		26 (100,0)

Tablo 21. Opere edilen hastaların ameliyat türleri dağılım özeti

Hastalık	Frekans (N)	%
Anterior Rezeksiyon	6	20,8
Low Anterior Rezeksiyon	5	17,3
Sağ Hemikolektomi	9	31,0
Sol Hemikolektomi	5	17,2
Subtotal Kolektomi	2	6,9
Total Proktokolektomi	1	3,4
Transvers Kolektomi	1	3,4

Tablo 22. Ameliyat yöntemi dağılım özellikleri

Sınıflama		Frekans (N) (%)
Yöntem	Açık	24 (82,8)
	Laparoskopik	5 (17,2)
Total (%)		29 (100,0)

Tablo 23. Lenfovasküler invazyon dağılım özeti

Sınıflama		Frekans (N) (%)
Lenfovasküler İnvazyon	VAR	17 (58,6)
	YOK	12 (41,4)
Total (%)		29 (100,0)

Tablo 24. Perinöronal invazyon dağılım özeti

Sınıflama		Frekans (N) (%)
Perinöronal İnvazyon	VAR	14 (48,3)
	YOK	15 (51,7)
Total (%)		29 (100,0)

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri tümör lokalizasyonuna göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede tümör çapı en yüksek olarak sağ lokasyonda, en düşük olarak da rektum bölgesinde görülmüş ve ilgili farklılık istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir (**p=0,03**). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 25).

Tablo 25. Tm lokalizasyonuna göre parametrelerin karşılaştırılması

	TM Lokalizasyonu*			p
	Rektum	Sağ	Sol	
	(n=4)	(n=10)	(n=14)	
	Medyan (min-max)			
Yaş (yıl)	74 (63-79)	65 (51-80)	57 (46-82)	0,08

Tm çapı (cm)	2,75 (1,5-3,0)	7,50 (4,5-10,5)	6,10 (1,3-9,5)	0,03
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,430 (0,344-0,456)	0,456 (0,249-3,028)	0,430 (0,210-1,468)	0,90
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,436 (0,395-0,478)	0,587 (0,294-2,005)	0,542 (0,277-1,160)	0,53
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,269 (1,188-1,397)	1,366 (1,167-73,508)	1,311 (1,137-1,682)	0,18
Postop IL-4 (pg/ml)	1,434 (1,308-1,815)	1,449 (1,308-42,603)	1,345 (1,241-1,808)	0,20
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,21 (2,01-3,10)	2,57 (1,94-93,10)	2,87 (1,69-34,94)	0,35
Postop IL-10 (pg/ml)	12,988 (3,065-49,727)	6,148 (2,769-71,916)	3,473 (2,074-27,798)	0,28
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,264 (0,232-0,325)	0,290 (0,251-0,665)	0,273 (0,241-0,370)	0,25
Postop IL-23r (ng/ml)	0,327 (0,275-0,397)	0,307 (0,270-3,329)	0,307 (0,259-0,425)	0,68
Pre-op IL-37 (ng/ml)	22,290 (8,716-36,250)	7,659 (7,345-1052,0)	7,886 (7,256-90,260)	0,15
Postop IL-37 (ng/ml)	46,330 (18,060-101,600)	15,455 (7,614-55,910)	10,490 (7,256-54,640)	0,057
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,987 (1,478-5,693)	1,883 (1,323-19,479)	1,512 (1,064-3,223)	0,25

Postop IL-40 (ng/ml)	2,957 (1,496-5,870)	4,349 (1,271-18,285)	2,245 (1,358-5,040)	0,16
--------------------------------	---------------------	----------------------	---------------------	------

*Tranvers grupta n=1 örneklem olduğundan analizde harici tutulmuştur.

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri TNM-T evrelerine göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede postoperatif IL-37 değerleri en yüksek olarak T3'te, en düşük olarak da T4a evresinde görülmüş ve ilgili farklılık istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir (**p=0,04**). Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 26).

Tablo 26. Parametrelerin TNM-T evrelemesine göre karşılaştırılması

	TNM-T			p
	T1-T2-T4b [†]	T3	T4a	
	(n=3)	(n=19)	(n=7)	
	Medyan (min-max)			
Yaş (yıl)	73 (46-80)	64 (48-82)	57 (56-75)	0,52
Tm çapı (cm)	1,5 (1,3-7,8)	6,0 (3,0-10,5)	8,5 (2,5-9,0)	0,28
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,439 (0,367-0,657)	0,422 (0,210-3,028)	0,461 (0,294-1,468)	0,68
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,612 (0,478-0,747)	0,467 (0,277-2,005)	0,595 (0,417-1,160)	0,40

Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,343 (1,274-1,397)	1,354 (1,137-73,50)	1,360 (1,188-1,682)	0,98
Postop IL-4 (pg/ml)	1,402 (1,367-2,343)	1,459 (1,302-42,603)	1,307 (1,794-3,343)	0,15
Pre-op IL-10 (pg/ml)	3,103 (1,794-3,432)	2,527 (1,691-93,109)	2,989 (2,018-34,944)	0,41
Postop IL-10 (pg/ml)	3,978 (3,473-20,844)	6,514 (2,074-71,916)	4,333 (2,074-12,050)	0,39
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,271 (0,270-0,325)	0,283 (0,241-0,665)	0,288 (0,232-0,370)	0,92
Postop IL-23r (ng/ml)	0,331 (0,259-0,421)	0,313 (0,270-3,329)	0,297 (0,260-0,397)	0,89
Pre-op IL-37 (ng/ml)	7,614 (7,345-30,580)	7,705 (7,256-1052,0)	9,281 (8,252-90,260)	0,12
Postop IL-37 (ng/ml)	11,930 (7,614-101,600)	19,090 (7,256-64,040)	8,069 (7,435-18,060)	0,04
Pre-op IL-40 (ng/ml)	2,375 (1,409-3,328)	1,426 (1,064-19,479)	1,978 (1,392-5,693)	0,14
Postop IL-40 (ng/ml)	3,518 (1,961-5,870)	1,943 (1,133-18,285)	3,971 (1,358-5,040)	0,39

† T1,T2 ve T4b gruplarında n=1 'er örneklem sayısı olup, ilgili gruplar birleştirilerek tek gruba indirgenmiş (n=3) ve karşılaştırma yapılmıştır.

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri TNM-N evrelerine göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 27).

Tablo 27. Parametrelerin TNM-N evrelemesine göre karşılaştırılması

	TNM-N						p
	N0	N1a	N1b	N1c	N2a	N2b	
	(n=10)	(n=4)	(n=5)	(n=2)	(n=2)	(n=6)	
	Medyan (min-max)						
Yaş (yıl)	68 (48-82)	56,5 (51-80)	57 (46-79)	61,5 (61-62)	55,5 (55-56)	67,5 (56-79)	0,20
Tm çapı (cm)	6,7 (1,5-10,5)	8,1 (4,5-9,0)	3,0 (1,3-9,5)	4,8 (3,9-5,7)	8,6 (8,2-9,0)	5,7 (2,5-9,0)	0,29
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,475 (0,294-3,028)	0,559 (0,40-,010)	0,422 (0,210-0,736)	0,651 (0,534-0,769)	0,327 (0,255-0,40)	0,347 (0,249-1,468)	0,35
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,576 (0,277-2,005)	0,629 (0,467-0,948)	0,428 (0,395-0,613)	0,788 (0,680-0,898)	0,447 (0,30-0,596)	0,430 (0,294-1,160)	0,31
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,337 (1,137-73,508)	1,407 (1,203-1,478)	1,325 (1,214-1,367)	1,678 (1,361-1,997)	1,373 (1,263-1,485)	1,409 (1,167-1,682)	0,73
Postop IL-4 (pg/ml)	1,375 (1,302-42,603)	1,468 (1,241-2,343)	1,465 (1,308-1,815)	1,827 (1,302-2,352)	1,537 (1,268-1,808)	1,425 (1,308-1,733)	0,97

Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,738 (1,691- 93,109)	3,030 (2,191- 18,966)	2,057 (1,794- 2,403)	18,256 (2,989- 33,524)	2,909 (2,622- 3,198)	3,036 (2,018- 34,944)	0,26
Postop IL-10 (pg/ml)	8,430 (2,074- 71,916)	4,156 (2,769- 5,760)	3,473 (2,234- 49,727)	4,713 (2,615- 6,812)	11,824 (2,252- 21,397)	5,823 (2,074- 12,050)	0,95
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,295 (0,241- 0,665)	0,283 (0,270- 0,318)	0,262 (0,251- 0,272)	0,301 (0,288- 0,315)	0,264 (0,264- 0,283)	0,316 (0,232- 0,520)	0,38
Postop IL-23r (ng/ml)	0,316 (0,270- 0,385)	0,314 (0,275- 0,421)	0,323 (0,259- 3,329)	0,310 (0,260- 0,360)	0,284 (0,270- 0,298)	0,341 (0,290- 0,442)	0,66
Pre-op IL-37 (ng/ml)	7,750 (7,345- 1052,0)	8,027 (7,345- 90,260)	7,705 (7,256- 36,250)	42,820 (16,710- 68,930)	8,447 (7,614- 9,281)	8,484 (7,345- 13,370)	0,68
Postop IL-37 (ng/ml)	15,455 (7,256- 101,60)	9,027 (7,524- 23,840)	28,620 (11,930- 64,040)	10,885 (10,540- 11,230)	31,037 (7,435- 54,640)	9,899 (7,705- 34,460)	0,25
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,866 (1,151- 4,566)	1,797 (1,409- 3,328)	1,409 (1,064- 1,599)	2,316 (1,409- 3,223)	1,340 (1,289- 1,392)	2,436 (1,427- 19,479)	0,15
Postop IL-40 (ng/ml)	3,683 (1,271- 18,285)	3,197 (1,375- 4,741)	1,961 (1,496- 6,242)	1,892 (1,133- 2,652)	1,555 (1,358- 1,754)	3,545 (1,944- 5,040)	0,42

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri TNM-M evrelerine göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 28).

Tablo 28. Parametrelerin TNM-M evrelemesine göre karşılaştırılması

	TNM-M		p
	M0 (n=26)	M1a-M1c [†] (n=3)	
	Medyan (min-max)		
Yaş (yıl)	63,5 (46-82)	71 (55-75)	0,76
Tm çapı (cm)	6,0 (1,3-10,5)	8,2 (2,5-9,0)	0,76
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,447 (0,210-3,028)	0,344 (0,255-1,468)	0,66
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,553 (0,277-2,005)	0,416 (0,300-0,445)	0,08
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,351 (1,137-73,508)	1,384 (1,188-1,485)	0,86
Postop IL-4 (pg/ml)	1,424 (1,241-42,603)	1,342 (1,308-1,808)	0,81
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,625 (1,691-93,109)	3,197 (2,018-34,944)	0,56
Postop IL-10 (pg/ml)	5,046 (2,074-71,916)	5,132 (2,074-21,397)	0,81

Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,279 (0,241-0,665)	0,283 (0,232-0,351)	0,81
Postop IL-23r (ng/ml)	0,318 (0,259-3,329)	0,289 (0,270-0,397)	0,66
Pre-op IL-37 (ng/ml)	8,11 (7,25-1052,0)	8,25 (7,61-8,71)	0,86
Postop IL-37 (ng/ml)	11,880 (7,256-101,600)	18,060 (7,705-54,640)	0,76
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,547 (1,064-19,479)	1,788 (1,289-5,693)	0,71
Postop IL-40 (ng/ml)	2,392 (1,133-18,285)	3,971 (1,754-5,040)	0,71

† M1c grubunda n=1'er örneklem sayısı olup, M1a grubu ile birleştirilerek tek gruba indirgenmiş (n=3) ve karşılaştırma yapılmıştır.

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri tümör evrelerine göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 29).

Tablo 29. Parametrelerin tümör evlerine göre karşılaştırılması

	EVRE*			p
	1-2A (n=10)	3A-3B-3C (n=16)	4A-4C (n=3)	
	Medyan (min-max)			
Yaş (yıl)	68 (48-82)	59 (46-80)	71 (55-75)	0,13
Tm çapı (cm)	6,7 (1,5-10,5)	5,6 (1,3-9,5)	8,2 (2,5-9,0)	0,66
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,475 (0,294-3,028)	0,439 (0,210-1,010)	0,344 (0,255-1,468)	0,80
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,576 (0,277-2,005)	0,553 (0,294-1,160)	0,416 (0,300-0,445)	0,18
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,337 (1,137-73,508)	1,354 (1,167-1,997)	1,354 (1,167-1,997)	0,76
Postop IL-4 (pg/ml)	1,375 (1,302-42,603)	1,465 (1,302-42,603)	1,342 (1,308-1,808)	0,69
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,738 (1,691-93,109)	2,625 (1,794-33,524)	3,197 (2,018-34,944)	0,79
Postop IL-10 (pg/ml)	8,430 (2,074-71,916)	4,156 (2,234-49,727)	5,132 (2,074-21,397)	0,68

Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,295 (0,241-0,665)	0,273 (0,246-0,520)	0,283 (0,232-0,351)	0,72
Postop IL-23r (ng/ml)	0,316 (0,270-0,385)	0,318 (0,259-3,329)	0,289 (0,270-0,397)	0,83
Pre-op IL-37 (ng/ml)	7,750 (7,345-1052,0)	8,905 (7,256-90,260)	8,252 (7,614-8,716)	0,89
Postop IL-37 (ng/ml)	15,455 (7,256-101,6)	11,480 (7,435-64,040)	18,060 (7,705-54,640)	0,71
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,866 (1,151-4,566)	1,538 (1,064-19,479)	1,788 (1,289-5,693)	0,90
Postop IL-40 (ng/ml)	3,683 (1,271-18,285)	2,392 (1,133-6,242)	2,392 (1,133-6,242)	0,56

**Yeterli örneklem sağlanamadığından gruplar birleştirilerek 3 gruba indirgenmiş ve karşılaştırma işlemi yapılmıştır.*

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri operasyon yöntemlerine göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 30).

Tablo 30. Parametrelerin operasyon yöntemine göre karşılaştırılması

	Operasyon Yöntemi		p
	Açık (n=24)	Laparoskopik (n=5)	
	Medyan (min-max)		
Yaş (yıl)	65 (46-82)	57 (56-64)	0,16
Tm çapı (cm)	6,1 (1,3-10,5)	5,5 (3,0-9,0)	0,35
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,447 (0,210-3,028)	0,422 (0,249-0,736)	0,44
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,553 (0,277-2,005)	0,428 (0,344-1,160)	0,41
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,357 (1,137-73,508)	1,213 (1,167-1,682)	0,32
Postop IL-4 (pg/ml)	1,424 (1,268-42,603)	1,384 (1,241-1,815)	0,80
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,877 (1,691-93,109)	2,345 (2,029-8,339)	0,51
Postop IL-10 (pg/ml)	4,718 (2,074-71,916)	12,050 (3,174-49,727)	0,16
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,285 (0,232-0,665)	0,274 (0,251-0,370)	0,80
Postop IL-23r (ng/ml)	0,310 (0,259-0,442)	0,323 (0,275-3,329)	0,51

Pre-op IL-37 (ng/ml)	8,114 (7,256-1052,0)	8,530 (7,345-36,250)	0,88
Postop IL-37 (ng/ml)	13,395 (7,256-101,60)	10,440 (7,795-64,040)	0,84
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,598 (1,064-19,479)	1,598 (1,323-3,085)	0,88
Postop IL-40 (ng/ml)	2,245 (1,133-18,285)	4,408 (1,194-6,242)	0,18

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri operasyon yöntemlerine göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede preoperatif IL-4 (**p=0,02**) ve postoperatif IL-4 (**p=0,04**) değerleri iyi diferansiye olan grupta daha yüksek seyretmiş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 31).

Tablo 31. Parametrelerin tümör diferansiyasyon durumuna göre karşılaştırılması

	Diferansiye		p
	İYİ (n=7)	ORTA (n=21)	
	Medyan (min-max)		
Yaş (yıl)	62 (46-79)	64 (48-82)	0,53
Tm çapı (cm)	4,5 (1,3-9,5)	6,0 (1,5-9,5)	0,22

Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,400 (0,294-3,028)	0,439 (0,210-1,468)	0,91
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,662 (0,395-2,005)	0,467 (0,277-0,948)	0,08
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,465 (1,274-73,508)	1,348 (1,137-1,498)	0,02
Postop IL-4 (pg/ml)	1,465 (1,367-42,603)	1,348 (1,241-2,343)	0,04
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,622 (1,794-93,109)	2,628 (1,691-34,944)	0,49
Postop IL-10 (pg/ml)	5,782 (2,769-71,916)	5,132 (2,074-49,727)	0,71
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,291 (0,262-0,453)	0,274 (0,232-0,665)	0,18
Postop IL-23r (ng/ml)	0,281 (0,259-0,370)	0,324 (0,260-3,329)	0,10
Pre-op IL-37 (ng/ml)	14,0 (7,524-1052,0)	7,977 (7,256-90,260)	0,18
Postop IL-37 (ng/ml)	16,050 (8,069-40,190)	11,730 (7,256-101,60)	0,60
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,478 (1,409-4,566)	1,616 (1,064-19,479)	0,64

Postop IL-40 (ng/ml)	1,961 (1,133-5,657)	2,651(1,358-18,285)	0,43
--------------------------------	---------------------	---------------------	------

**n=1 hasta için diferansiyasyon görülmemiştir, değerlendirilmede harici tutulmuştur*

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri lenfovasküler invazyon durumuna göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 32).

Tablo 32. Lenfovasküler invazyon durumuna göre karşılaştırılması

	Lenfovasküler İnvazyon		p
	YOK (n=17)	VAR (n=12)	
	Medyan (min-max)		
Yaş (yıl)	64 (51-82)	66,5 (46-80)	0,74
Tm çapı (cm)	6,0 (1,5-9,5)	6,0 (1,3-10,5)	0,67
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,400 (0,210-3,028)	0,562 (0,294-1,468)	0,18
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,489 (0,300-2,005)	0,528 (0,277-1,160)	0,87
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,348 (1,137-73,508)	1,366 (1,188-1,682)	0,49

Postop IL-4 (pg/ml)	1,402 (1,241-42,603)	1,462 (1,308-2,343)	0,71
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,622 (1,789-93,109)	3,036 (1,691-34,944)	0,58
Postop IL-10 (pg/ml)	5,782 (2,234-71,916)	4,718 (2,074-42,168)	0,52
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,288 (0,241-0,665)	0,269 (0,232-0,520)	0,44
Postop IL-23r (ng/ml)	0,306 (0,260-0,425)	0,337 (0,259-3,329)	0,32
Pre-op IL-37 (ng/ml)	8,252 (7,256-1052,0)	8,114 (7,345-90,260)	0,99
Postop IL-37 (ng/ml)	16,050 (7,256-101,60)	11,780 (7,524-55,910)	0,32
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,426 (1,064-4,566)	1,745 (1,151-19,479)	0,30
Postop IL-40 (ng/ml)	2,306 (1,133-18,285)	2,677 (1,271-6,242)	0,91

Hastaların yaş ve laboratuvar verileri perinöronal invazyon durumuna göre analiz edilmiş ve karşılaştırma yapılmıştır. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 33).

Tablo 33. Perinöronal invazyon durumuna göre karşılaştırılması

	Perinöronal İnvazyon		p
	YOK (n=15)	VAR (n=14)	
	Medyan (min-max)		
Yaş (yıl)	64 (46-82)	61,5 (48-80)	0,81
Tm çapı (cm)	5,7 (1,3-9,5)	6,1 (1,5-10,5)	0,65
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,400 (0,210-3,028)	0,562 (0,255-1,468)	0,18
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,489 (0,344-2,005)	0,537 (0,277-1,160)	0,94
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,319 (1,137-73,508)	1,375 (1,188-1,682)	0,15
Postop IL-4 (pg/ml)	1,409 (1,241-42,603)	1,431 (1,268-2,343)	0,78
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,402 (1,789-93,109)	3,138 (1,691-34,944)	0,07
Postop IL-10 (pg/ml)	4,333 (2,234-71,916)	5,446 (2,074-42,168)	0,88
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,283 (0,241-0,665)	0,276 (0,232-0,520)	0,71
Postop IL-23r (ng/ml)	0,306 (0,259-0,425)	0,328 (0,260-3,329)	0,37

Pre-op IL-37 (ng/ml)	7,705 (7,256-1052,0)	8,484 (7,345-90,260)	0,42
Postop IL-37 (ng/ml)	16,050 (7,256-64,040)	11,135 (7,435-101,600)	0,35
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,426 (1,064-4,566)	1,883 (1,151-19,479)	0,20
Postop IL-40 (ng/ml)	2,185 (1,133-18,285)	2,764 (1,271-6,242)	0,91

Hastaların tümör çapları medyan durumuna göre iki kategoriye indirgenmiş, hastaların yaş ve laboratuvar verileri tümör çaplarına göre analiz edilmiştir. Yapılan incelemede parametrelerde gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 34).

Tablo 34. Tümör çapına göre parametrelerin karşılaştırılması

	Tm Çap		p
	≤6 cm (n=16)	>6 cm (n=13)	
	Medyan (min-max)		
Yaş (yıl)	63,5 (46-82)	64,0 (55-80)	0,94
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,411 (0,249-0,931)	0,511 (0,210-3,028)	0,30

Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,461 (0,277-1,160)	0,662 (0,300-2,005)	0,12
Pre-op IL-4 (pg/ml)	1,299 (1,137-1,997)	1,366 (1,203-73,508)	0,21
Postop IL-4 (pg/ml)	1,375 (1,302-2,352)	1,491 (1,241-42,603)	0,28
Pre-op IL-10 (pg/ml)	2,373 (1,691-33,524)	2,899 (1,946-93,109)	0,09
Postop IL-10 (pg/ml)	4,303 (2,074-49,727)	5,759 (2,074-71,916)	0,88
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,277 (0,232-0,520)	0,283 (0,246-0,665)	0,55
Postop IL-23r (ng/ml)	0,328 (0,259-3,329)	0,297 (0,270-0,425)	0,42
Pre-op IL-37 (ng/ml)	8,255 (7,345-68,930)	8,252 (7,256-1052,0)	0,81
Postop IL-37 (ng/ml)	11,830 (7,256-101,600)	14,860 (7,435-54,640)	0,77
Pre-op IL-40 (ng/ml)	1,452 (1,151-19,479)	1,702 (1,064-4,566)	0,71
Postop IL-40 (ng/ml)	1,952 (1,133-6,242)	3,518 (1,271-18,285)	0,14

Hastaların laboratuvar parametrelerinin preoperatif ve postoperatif dönem değerleri arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı incelenmiştir. Yapılan incelemede IL-4 (**p=0,004**), IL-10 (**p=0,02**) ve IL-40 (**p=0,004**) parametrelerinin postoperatif değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. Diğer parametrelerde ise dönem grupları arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 35).

Tablo 35. Hasta grubunda farklı zaman dilimlerindeki (preoperatif/ postoperatif) laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Lab.	Birim	Dönem	Medyan (minimum-maksimum)	p
IFN- γ	pg/ml	Preoperatif	0,439 (0,210-3,028)	0,07
		Postoperatif	0,489 (0,277-2,005)	
IL-4	pg/ml	Preoperatif	1,354 (1,137-73,508)	0,004
		Postoperatif	1,409 (1,241-42,603)	
IL-10	pg/ml	Preoperatif	2,628 (1,691-93,109)	0,02
		Postoperatif	5,132 (2,074-71,916)	
IL-23r	pg/ml	Preoperatif	0,309 (0,232-0,665)	0,08
		Postoperatif	0,313 (0,259-3,329)	
IL-37	ng/ml	Preoperatif	8,252 (7,256-1052,0)	0,09
		Postoperatif	11,930 (7,256-101,600)	
IL-40	ng/ml	Preoperatif	1,598 (1,064-19,479)	0,004
		Postoperatif	2,478 (1,133-18,285)	

Hastaların laboratuvar parametrelerinin *preoperatif* değerleri ve *kontrol grubu* laboratuvar değerleri arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı incelenmiş ve kıyaslama yapılmıştır. Yapılan incelemede IL-4 parametresinin kontrol grubu laboratuvar değerlerinin, hasta grubunun preoperatif değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil ettiği görülmüştür (**p<0,001**). Diğer parametrelerde ise dönem grupları arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 36).

Tablo 36. Hasta grubunun preoperatif laboratuvar verileri ve kontrol grubu parametrelerinin birbirleri ile karşılaştırılması

Lab.	Birim	Dönem	Medyan (minimum-maksimum)	p
IFN- γ	pg/ml	Preoperatif	0,439 (0,210-3,028)	0,32
		Kontrol grubu	0,439 (0,238-1,887)	
IL-4	pg/ml	Preoperatif	1,354 (1,137-73,508)	<0,001
		Kontrol grubu	1,504 (1,314-1,792)	
IL-10	pg/ml	Preoperatif	2,628 (1,691-93,109)	0,86
		Kontrol grubu	2,527 (1,477-7,640)	
IL-23r	pg/ml	Preoperatif	0,283 (0,232-0,665)	0,20
		Kontrol grubu	0,292 (0,254-0,699)	
IL-37	ng/ml	Preoperatif	8,252 (7,256-1052,0)	0,49
		Kontrol grubu	9,951 (7,345-112,400)	
IL-40	ng/ml	Preoperatif	1,598 (1,064-19,479)	0,39
		Kontrol grubu	1,478 (1,047-6,171)	

Hastaların laboratuvar parametrelerinin *postoperatif* değerleri ve *kontrol grubu* laboratuvar değerleri arasında istatistiksel farklılık olup olmadığı incelenmiş ve kıyaslama yapılmıştır. Yapılan incelemede IFN- γ (**p=0,01**), IL-10 (**p=0,001**), IL-23r (**p=0,04**) ve IL-40 (**p=0,002**) parametrelerinin hasta grubunda postoperatif değerlerinin daha yüksek olduğu, IL-4 (**p=0,04**) parametresinin ise kontrol grubunda daha yüksek seyrettiği görülmüş ve istatistiksel olarak anlamlılık teşkil etmiştir. IL-37 parametresinde ise gruplar arası anlamlı bir istatistiksel farklılık görülmemiştir (Tablo 37).

Tablo 37. Hasta grubunun postoperatif laboratuvar verileri ve kontrol grubu parametrelerinin birbirleri ile karşılaştırılması

Lab.	Birim	Dönem	Medyan (minimum-maksimum)	p
IFN- γ	pg/ml	Postoperatif	0,489 (0,277-2,005)	0,01
		Kontrol grubu	0,442 (0,238-1,887)	
IL-4	pg/ml	Postoperatif	1,409 (1,241-42,603)	0,04
		Kontrol grubu	1,504 (1,314-1,792)	
IL-10	pg/ml	Postoperatif	5,132 (2,074-71,916)	0,001
		Kontrol grubu	2,623 (1,477-7,640)	
IL-23r	pg/ml	Postoperatif	0,313 (0,259-3,329)	0,04
		Kontrol grubu	0,292 (0,254-0,699)	
IL-37	ng/ml	Postoperatif	11,930 (7,256-101,600)	0,09
		Kontrol grubu	9,759 (7,256-112,400)	
IL-40	ng/ml	Postoperatif	2,478 (1,133-18,285)	0,002
		Kontrol grubu	1,512 (1,047-6,171)	

Yaş ve laboratuvar parametrelerinin tümör çapları ile korelasyon ilişkileri araştırılmıştır. Yapılan incelemede preopertatif IL-10 laboratuvar verilerinin tümör çapı (cm) ile pozitif korelasyon ilişkisinin olduğu ($\rho=0,383$, $p=0,04$) görülmüştür. Diğer parametrelerin tümör çapı ile anlamlı bir istatistiksel ilişkisi görülmemiştir (Tablo 38).

Tablo 38. Yaş ve laboratuvar parametrelerinin tümör ile korelasyon ilişkisinin analizi

Çift Yönlü Korelasyon Analiz Modeli*		
	TM ÇAPI (cm)	
	ρ	p
Yaş (yıl)	-0,018	0,92
Preop -IFN- γ (pg/ml)	0,241	0,20
Postop -IFN- γ (pg/ml)	0,146	0,45
Pre-op IL-4 (pg/ml)	0,214	0,26
Postop IL-4 (pg/ml)	0,145	0,45
Pre-op IL-10 (pg/ml)	0,383	0,04
Postop IL-10 (pg/ml)	-0,112	0,56
Pre-op IL-23r (ng/ml)	0,113	0,55
Postop IL-23r (ng/ml)	-0,050	0,79
Pre-op IL-37 (ng/ml)	-0,161	0,40
Postop IL-37 (ng/ml)	-0,242	0,20

Pre-op IL-40 (ng/ml)	-0,136	0,48
Postop IL-40 (ng/ml)	0,059	0,76

**Spearman two-tailed (çift yönlü) korelasyon analizi.*

ρ = Spearman's rho (Correlation coefficient)

p = anlamlılık değeri.

5. TARTIŞMA

İlerleyen teknoloji ve tıbbi gelişmelere rağmen dünya genelinde hala ciddi ve git gide yaygınlaşan bir sağlık sorunu olan kolorektal kanser tedavisinde her ne kadar yol kat edilmiş olsa da daha etkili tedavi yöntemlerine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Özellikle ileri yaşlarda yüksek oranda morbidite ve mortalite sebebi olan KRK'lerin görülme yaşı zaman içerisinde düşüş göstermektedir. Hem kadınlarda hem erkeklerde ciddi bir sağlık sorunu ve hatta kanser kaynaklı mortalitelerin en sık 2. sebebi olarak karşımıza çıksa da bu durum erkek popülasyonda kendini daha çok hissettirmekte ve daha yüksek bir prevalansa sahip olmaktadır (1). Bu durum bizim çalışmamızdaki epidemiyolojik verilerle de doğrulanmaktadır; çalışmaya dahil edilen 29 hastanın 19'u erkek (%65.5) olmakla birlikte sadece 10'u kadındır (%34.5).

Özellikle erken evre KRK'lerde uygulanan konvansiyonel tedavi yöntemlerinin başarı oranı günümüzde oldukça yüksek seyretme; ancak ileri evrede

tanı konmuş hastalarda, hatta uzak metastaz varlığında bu başarı oranları dramatik şekilde azalmakla birlikte bilim insanlarını yeni tedavi yöntemleri üzerinde çalışma konusunda teşvik etmektedir. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada bağışıklık sistemiyle, kanser patogeneziyle, inflamatuvar hastalıklarla, enfektif patolojilerle ve daha birçok hastalık durumuyla yakın ilişkisi üzerinde durulan sitokinler bilim dünyasının ilgisini üzerine çekmektedir(71–73). Tüm bu araştırmalar doğrultusunda yeni umutlar yeşertmekte, Lan T. ve ark. tarafından yapılan çalışmada da belirtildiği gibi immünoterapilerin 21. yüzyılda kansere karşı savaşta elimizdeki en güçlü silahlardan biri olacağı öngörülmektedir (74).

Bazıları proinflamatuvar bazıları ise antiinflamatuvar özellikler baskın rol oynayan sitokinlerin birçok özelliği ve etki mekanizmaları hala net bir şekilde ortaya konamamıştır. Vücuttaki metabolik duruma, cinsiyete, yaş grubuna ve daha birçok değişkene göre dolaşımdaki sitokin düzeylerinin artıp azalacağı gösterilmiş, bu konuda daha önceden yapılmış olan çalışmalara paralel şekilde bizim çalışmamızda da IL-10 düzeyi kadınlarda, IL-37 düzeyi erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (75,76). Öte yandan sitokin profilinin yaşa göre değişimi konusunda Kim H. Ve ark. tarafından çalışmanın aksine bizim çalışmamızda anlamlı bir farklılık görülmemiştir (77) Çalışmamızda karşımıza çıkan verilere bakıldığında serum sitokin düzeylerinin, çalışmaya dahil ettiğimiz katılımcıların diğer epidemiyolojik özelliklerine bağlı olarak anlamlı bir değişim göstermediği görülmüştür.

Sitokinlerin kolorektal kanser patofizyolojisi ile ilgisinin bilim dünyası açısından oldukça yeni bir bilgi olduğu göz önünde bulundurulduğunda, yapılan

literatür taramasında da buna paralel şekilde kısıtlı verilerle karşılaşmıştır. Kantola T. Ve ark. tarafından 116 pre-operatif dönemde KRK hastası ve 86 sağlıklı gönüllü dahil edilerek yapılan çalışma epidemiyolojik dağılım açısından bu çalışmaya benzer niteliklere sahiptir (78). İnterlökin 4, interferon gamma ve diğer bazı sitokinlerin değerlendirildiği çalışmada; alınan serum örneklerinde hem IL-4 hem de IFN-gamma düzeylerinin KRK hastası olan grupta kontrol gruba göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak yine aynı çalışmada tümör boyutunun, evresinin veya lokalizasyonunun IL-4 ve IFN-gamma üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu görülmemiştir (78). Bu çalışmada IFN-gamma düzeylerine ait anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte IL-4 düzeyleri KRK hastalarının ameliyat öncesi serum örneklerinde kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Abtahi S. ve ark. tarafından yapılan 58 yeni tanı KRK hastası ve 30 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği çalışmada IL-10'un KRK patogenezi üzerindeki etkisi irdelenmiş olup sağlıklı gönüllü grubunda serum IL-10 düzeyinin KRK hastalarından oluşan gruba göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir (p: 0,04) (79). Bu çalışmada ise IL-10 ile ilgili verilerde pre-operatif hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir. Yapılan çalışmanın yöntemi ve materyali farklı olsa da Lan F. ve ark. tarafından yapılan çalışmada sağlıklı doku örnekleri ve kolorektal kanser hücresi içeren doku örnekleri immunokimyasal yöntemlerle karşılaştırılmış, KRK hücresi içeren dokularda IL-23r düzeyi sağlıklı dokulara kıyasla belirgin şekilde yüksek bulunmuştur (80). Ancak bu çalışmada değerlendirilen kolorektal kanser hastalarının ameliyat öncesi ve kontrol grubu serum örneklerinde ölçülen IL-23r düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bunun haricinde, daha önceden

yapılmış olan diğer çalışmalara da baktığımızda KRK hücresi bulunan doku incelemelerinde IL-37 düzeyinin kanserli dokularda sağlıklı dokulara kıyasla azalmış olduğu göze çarpmakta, bu durum da KRK gelişiminde IL-37'nin koruyucu bir rol oynadığını öne sürmektedir (81,82). IL-37 düzeyinin de değerlendirildiği bu çalışmada ise hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. KRK patogenezi ve interlekin 40 arasındaki ilişki ile ilgili yapılan literatür taramasında daha önceden yapılmış herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Preoperatif hasta grubu ve kontrol grubunun serum sitokin düzeylerini karşılaştırıldığında ise IL-40 düzeyinin önemli bir değişiklik göstermediği verisine ulaşılmıştır.

Bu çalışmada serum sitokin düzeyleri ile korele şekilde kolorektal kanseri olan hastaların klinik durumları birçok farklı açıdan değerlendirilmeye çalışılmıştır. Preoperatif dönemdeki hastaların serum sitokin düzeylerini operasyon sonrası eksizyon materyalinden edinilen bilgiler doğrultusunda tümörün lokasyonuna, tümörün boyutuna (T), lenf nodu metastazı durumuna (N), uzak organ metastazı olup olmamasına (M), karsinomun evresine, lenfovasküler invazyon durumuna, perinöral invazyon durumuna, diferansiyasyon derecesine ve operasyonun laparotomik/laparoskopik olma durumuna göre istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirmelerimiz sonucunda tümörün boyutu, lenf nodu metastazı durumu, uzak organ metastazı durumu, evresi, lenfovasküler vemperinöral invazyon varlığının hastaların preoperatif serum sitokin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik oluşturmadığı verilerine ulaşılmıştır. Bu verilerde istisna olarak meydana çıkan tek parametre tümörün diferansiyasyon derecesi olmuştur: hasta grubunun hem

preoperatif hem de postoperatif verilerine bakıldığında IL-4 düzeyi iyi diferansiye tümörü olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu açıdan IL-4'ün KRK patogenezindeki rolü ile ilgili önceden yapılmış olan birkaç çalışmada ileri sürülen IL-4'ün tümör patogenezindeki invazyon ve metastazı artırıcı etkisi bu çalışmada doğrulanamamıştır. Tam aksine iyi differansiye tümörü olan hastalarda; hatta kontrol grubu örneklerindeki IL-4 değeri, hasta grubun örneklerindeki değerden daha yüksek bulunmuştur (83,84) . Bu çalışmada operabl kolorektal hastalarında tümörün invazyon durumunun hastanın sitokin profilini değiştirmedeği, hatta postoperatif dönemde alınan serum örneklerinden yola çıkarak ameliyatın laparoskopik veya açık yöntemle yapılmasının da sitokin dengesinde anlamlı bir fark yaratmadığı gözlemlenmiştir.

Ameliyat sonrasındaki 3-4. haftada hastalardan alınan serum örneklerindeki IFN-gamma, IL-10, IL-23r ve IL-40 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Preoperatif hasta ve kontrol grubunun IFN-gamma, IL-10, IL-23r ve IL-40 değerleri arasında anlamlı fark olmaması nedeniyle postoperatif hastalar ve kontrol grubu arasında ortaya çıkan bu istatistiksel anlamlı farklılığın sebebinin tümörün sitokin profilini değiştirmiş olmasından ziyade ameliyat sonrası vücudun travmaya sistemik sitokin cevabı olduğu düşünülmektedir. Bu durum daha önce yapılan bazı çalışmalarda da ortaya konmuştur(85,86).

6. SONUÇ

Kolorektal kanserler hem dünyada hem ülkemizde önemli bir sağlık sorunu olarak kendini göstermektedir. Gerek cerrahi tedavi başarıların yükselmesi gerekse kemo-radyoterapi alanındaki yeni tedavi protokolleri oldukça yüz güldürücü gelişmelere sebep olmaktadır. Erken tanı ile birlikte hastalıksız sağ kalım oranları çok yüksek olan kolorektal kanserlerin spesifik semptom ve bulgularının olmaması, bu nedenle gerekli tarama testleri olmadan erken tanı şansı büyük ölçüde azalmaktadır. Hastalığın patogenezinde rol oynayan immün mekanizmaların daha iyi anlaşılması tedavi sürecinde tıp dünyasına oldukça güçlü bir destek vermektedir. İmmünoterapi ajanlarının kullanıma girmesiyle sadece erken evre kanserlerde değil, daha ileri evrelerde tanı almış hastalara da yeni tedavi umutları vadetmektedir.

29 kolorektal kanser hastası ve 30 sağlıklı gönüllüyü dahil ettiğimiz çalışmamızda ameliyat öncesi ve ameliyattan 3-4 hafta sonra alınan kan örnekleri incelenmiş, serum sitokin (IL-4, IL-10, IL-23r, IL-37, IL-40 ve IFN-gamma) düzeyleri belirlenmiştir. Hem sağlıklı gönüllülerin serum sitokin düzeyleri ile hem de pre/post operatif KRK hastalarının serum sitokin düzeylerinin karşılaştırmaları yapılmıştır. Yapılan analizler sonucunda KRK hastalarının preoperatif dönemde alınan serum örneklerinde artmış sitokin düzeyi görülmemiştir. Aynı zamanda serum sitokin düzeyi ve kanserin evresi, lokalizasyonu, tümör boyutu ve invazyon özellikleri arasında da anlamlı bir istatistik farka rastlanmamıştır, sadece IL-4

düzeyinin tümörün diferansiyasyon derecesiyle paralel şekilde yükseldiği göze çarpmıştır. Bu bağlamda çalışmamızda değindiğimiz sitokin düzeylerinin kanser taramasında, tanısında ve evrelemesinde kullanılmasının doğru olmadığı kanaatindeyiz. Postoperatif dönemde alınan serum örneklerinde yüksek çıkan sitokin düzeylerinin de tümör özelliklerinden ziyade vücudun travmaya karşı inflamatuvar yanıtının bir parçası olarak değerlendirmekteyiz.

Bu sitokinlerin kolorektal kanser patogenezindeki rolünün tam olarak aydınlatılabilmesi ve böylelikle kanser tedavisinde yeni immünoterapi ajanlarının geliştirilmesine katkı sağlamak amacıyla geniş hasta grupları üzerinde, daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2022 Oct 25];71(3):209–49. Available from: https://www.researchgate.net/publication/349060514_Global_Cancer_Statistics_2020_GLOBOCAN_Estimates_of_Incidence_and_Mortality_Worldwide_for_36_Cancers_in_185_Countries
2. Dumlu EG, Tokac M, Karakoc D. Colorectal Embryology and Anatomy. Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer [Internet]. 2015 [cited 2022 Oct 23];1–12. Available from: https://www.researchgate.net/publication/300270413_Colorectal_Embryology_and_Anatomy
3. Jorge JMN, Habr-Gama A. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. *The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery*. 2007;1–22.
4. (PDF) “DOLICHOCOLON” EMBRYOLOGICAL BASIS AND ITS CLINICAL IMPORTANCE [Internet]. [cited 2022 Oct 27]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/313468639_DOLICHOCOLON_EMBRYOLOGICAL_BASIS_AND_ITS_CLINICAL_IMPORTANCE
5. Dumlu EG, Tokac M, Karakoc D. Colorectal Embryology and Anatomy. Colon Polyps and the Prevention of Colorectal Cancer. 2015;1–12.
6. Sabiston Textbook of Surgery - Courtney M. Townsend, R. Daniel Beauchamp, B. Mark Evers, Kenneth L. Mattox - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2022 Oct 24]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=KYstDAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=sabiston+textbook&ots=I8O7nfHpNy&sig=PDpFC2eDg0VxeC2_0UKk1iCl0CI&redir_esc=y#v=onepage&q=sabiston%20textbook&f=false
7. Kolon Anatomisi | turkcerrahi.com [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/kolon-anatomisi/>
8. Gordon PH. Anorectal anatomy and physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2001;30(1):1–13.
9. SHAFIROFF BG. Applied anatomy of the colon and rectum. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1956 Feb 1 [cited 2022 Oct 23];3(1):3–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13289193/>
10. Kadrić N, Mesić D, Bazardzanović M. Anatomy of the colon, rectum and anus. *Med Arh*. 2003;57(3 Suppl 1):29–31.
11. CLINICAL anatomy. *Am J Proctol*. 1953 Sep;4(3):240–5.
12. Bergman R, Afifi A, Miyaychi R. Compendium of human anatomical variations [Internet]. 1st ed. Vol. 1, Compendium of Human Anatomic

Variation: Text, Atlas, and World Literature. Urban and Schwarzenberg; 1988 [cited 2022 Oct 29]. 146–147 p. Available from: <https://archive.org/details/compendiumofhuma0000unse>

13. Carmichael JC, Mills S. Anatomy and Embryology of the Colon, Rectum, and Anus. The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery [Internet]. 2016 [cited 2022 Oct 29];3–26. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-25970-3_1
14. Marcio J, Jorge N, Wexner SD. Anatomy and physiology of the rectum and anus. European Journal of Surgery. 1997;163(10):723–31.
15. Kolon Anatomisi | turkcerrahi.com [Internet]. [cited 2022 Oct 23]. Available from: <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/kolon-anatomisi/>
16. Maximow AA, Bloom W. A textbook of histology. A textbook of histology. 1952;(6th Edit).
17. Hoda SA, Cheng E. Robbins Basic Pathology. Am J Clin Pathol [Internet]. 2017 Nov 20 [cited 2022 Oct 25];148(6):557–557. Available from: <https://academic.oup.com/ajcp/article/148/6/557/4595514>
18. Siri S, Zhao Y, Maier F, Pierce DM, Feng B. The Macro- and Micro-Mechanics of the Colon and Rectum I: Experimental Evidence. Bioengineering 2020, Vol 7, Page 130 [Internet]. 2020 Oct 19 [cited 2022 Oct 29];7(4):130. Available from: <https://www.mdpi.com/2306-5354/7/4/130/htm>
19. SEER*Explorer Application [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html?site=20&data_type=1&graph_type=2&compareBy=sex&chk_sex_3=3&chk_sex_2=2&rate_type=2&race=1&age_range=1&stage=101&advopt_precision=1&advopt_show_ci=on&hdn_vie w=0&advopt_display=2#graphArea
20. Age standardized (World) incidence rates, colorectal cancer, males, all ages. [cited 2022 Oct 25]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today>
21. Nural D, Alim E. TÜRKİYE’DE ve DÜNYADA KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ. [cited 2022 Oct 25]; Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/history-of-cancer/what-is-cancer.html>
22. ERGİN I. Dünyada ve Türkiye’de Güncel Kanser İstatistikleri. Türkiye Klinikleri Halk Sağlığı Hemşireliği - Özel Konular [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 25];7(2):6–10. Available from: <https://www.turkiyeklinikleri.com/article/tr-dunyada-ve-turkiyede-guncel-kanser-istatistikleri-93446.html>
23. 2017 Yılı Türkiye Kanser İstatistikleri [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>
24. Kolon Kanseri [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.tkrcd.org.tr/hastaliklar/kolon-kanseri>
25. Colorectal Cancer Causes, Risk Factors, and Prevention.

26. Sierra MS, Forman D. Etiology of colorectal cancer (C18-20) in Central and South America. [cited 2022 Oct 25]; Available from: http://www-dep.iarc.fr/CSU_resources.htm, accessed [date].
27. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. Vol. 14, Cancers. MDPI; 2022.
28. Bowel cancer - Causes - NHS [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/bowel-cancer/causes/>
29. Hatch KF, Blanchard DK, Hatch GF, Wertheimer-Hatch L, Davis GB, Foster RS, et al. Tumors of the Rectum and Anal Canal. World Journal of Surgery 2000 24:4 [Internet]. 2014 Feb 19 [cited 2022 Oct 23];24(4):437–43. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s002689910069>
30. Garden OJ, Parks RW, Wigmore SJ. Principles and Practice of Surgery, E-Book. 2022 [cited 2022 Oct 26]; Available from: https://books.google.co.id/books?id=-2ZhEAAAQBAJ&dq=apa+itu+primary,+secondary,+tertiarysurvey&source=gb_s_navlinks_s
31. The American College of Surgeons | ACS [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.facs.org/>
32. Ashley SW, Cance WG, American College of Surgeons. ACS surgery 7. [cited 2022 Oct 26];1860. Available from: <https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/ovid/acs-surgery-principles-and-practice-2706>
33. Garden OJ, Parks RW, Wigmore SJ. Principles and practice of surgery.
34. Garden OJ, Parks RW, Wigmore SJ. Principles and practice of surgery.
35. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2022 Oct 29];41(3):300–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25468456/>
36. Kumar and Clark's Clinical Medicine E-Book - Parveen Kumar, Michael L Clark - Google Kitaplar [Internet]. [cited 2022 Oct 25]. Available from: https://books.google.com.tr/books?hl=tr&lr=&id=85Tgj1LBMjYC&oi=fnd&pg=PP1&dq=kumar&ots=UxMOxBZmim&sig=qdCJFC2SbawyEmWdn o8GMUCrxt8&redir_esc=y#v=onepage&q=kumar&f=false
37. Hossain MS, Karuniawati H, Jairoun AA, Urbi Z, Ooi DJ, John A, et al. Colorectal Cancer: A Review of Carcinogenesis, Global Epidemiology, Current Challenges, Risk Factors, Preventive and Treatment Strategies. Cancers 2022, Vol 14, Page 1732 [Internet]. 2022 Mar 29 [cited 2022 Oct 29];14(7):1732. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1732/htm>
38. Weiser MR. AJCC 8th Edition: Colorectal Cancer. Ann Surg Oncol [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Oct 29];25(6):1454–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29616422/>

39. Amin MB, Frederick ;, Greene L, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 Oct 29];67(2):93–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21388>
40. Colorectal Cancer Stages | Rectal Cancer Staging | Colon Cancer Staging [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/staged.html>
41. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, Flowers CR, Guerra CE, LaMonte SJ, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):250–81.
42. Colorectal Cancer: Stages | Cancer.Net [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/colorectal-cancer/stages>
43. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Oct 26];31(10):1291–305. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32702383/>
44. Brown KGM, Solomon MJ, Mahon K, O’Shannassy S. Management of colorectal cancer. *BMJ* [Internet]. 2019 Aug 22 [cited 2022 Oct 29];366. Available from: <https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4561>
45. Colon Resection [Internet]. [cited 2022 Oct 29]. Available from: <https://www.bcm.edu/healthcare/specialties/gastroenterology-and-gi-surgery/colorectal-surgery/colon-resection>
46. Tarazona N, Roda D, Roselló S, Huerta M, Cervantes A. New guidelines for optimal patient care with localized colon cancer: recommending what is proven, but also watching what research is bringing. *Annals of Oncology*. 2020 Oct 1;31(10):1287–8.
47. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A. Primary colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010 May;21(SUPPL. 5).
48. Schmoll HJ, van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. 2012;
49. Immunotherapy for Colorectal Cancer (Rectal or Colon Cancer) | CTCA [Internet]. [cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.cancercenter.com/cancer-types/colorectal-cancer/treatments/immunotherapy>
50. Arora SP, Mahalingam D. Immunotherapy in colorectal cancer: for the select few or all? *J Gastrointest Oncol* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov

- 10];9(1):170–9. Available from: <https://jgo.amegroups.com/article/view/14511/html>
51. Golshani G, Zhang Y. Advances in immunotherapy for colorectal cancer: a review. *Therap Adv Gastroenterol* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 10];13. Available from: [/pmc/articles/PMC7268115/](https://pmc/articles/PMC7268115/)
 52. Elez E, Baraibar I. Immunotherapy in colorectal cancer: an unmet need deserving of change. *Lancet Oncol* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 10];23(7):830–1. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204522003242/fulltext>
 53. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Oct 26];2020(13):2323–39. Available from: <http://www.ijbs.com://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
 54. Briukhovetska D, Dörr J, Endres S, Libby P, Dinarello CA, Kobold S. Interleukins in cancer: from biology to therapy. *Nature Reviews Cancer* 2021 21:8 [Internet]. 2021 Jun 3 [cited 2022 Oct 26];21(8):481–99. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41568-021-00363-z>
 55. Shurin MR, Lu L, Kalinsk P, Stewart-Akers AM, Lotze MT. Springer Seminars in Immunopathology Th1/Th2 balance in cancer, transplantation and pregnancy. *Springer Semin Immunopathol*. 1999;21:339–59.
 56. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol*. 2002;3(11):991–8.
 57. Waldmann TA. Cytokines in cancer immunotherapy. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Dec 1;10(12).
 58. Interleukins in cancer: from biology to therapy | *Nature Reviews Cancer* [Internet]. [cited 2022 Oct 26]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41568-021-00363-z>
 59. Ghiasi H, Steve C, Slanina SM, Perng GC, Nesburn AB, Wechsler SL. The role of interleukin (IL)-2 and IL-4 in herpes simplex virus type 1 ocular replication and eye disease. *J Infect Dis* [Internet]. 1999 [cited 2022 Oct 27];179(5):1086–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10191208/>
 60. Belghith M, Bahrini K, Kchaou M, Maghrebi O, Belal S, Barbouche MR. Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Oct 27];108:160–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29625335/>
 61. Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection. *J Immunol* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2022 Oct 27];180(9):5771–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18424693/>
 62. de Paus RA, van de Wetering D, van Dissel JT, van de Vosse E. IL-23 and IL-12 responses in activated human T cells retrovirally transduced with IL-23 receptor variants. *Mol Immunol*. 2008 Sep 1;45(15):3889–95.

63. Rivas MA, Beaudoin M, Gardet A, Stevens C, Sharma Y, Zhang CK, et al. Deep resequencing of GWAS loci identifies independent rare variants associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* [Internet]. 2011 Nov [cited 2022 Nov 9];43(11):1066. Available from: [/pmc/articles/PMC3378381/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22111111/)
64. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, et al. A Genome-Wide Association Study Identifies IL23R as an Inflammatory Bowel Disease Gene. *Science* [Internet]. 2006 Dec 12 [cited 2022 Nov 9];314(5804):1461. Available from: [/pmc/articles/PMC4410764/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17184661/)
65. Momozawa Y, Mni M, Nakamura K, Coppieters W, Almer S, Amininejad L, et al. Resequencing of positional candidates identifies low frequency IL23R coding variants protecting against inflammatory bowel disease. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):43–7.
66. Bello RO, Chin VK, Abd Rachman Isnadi MF, Abd Majid R, Atmadini Abdullah M, Lee TY, et al. The Role, Involvement and Function(s) of Interleukin-35 and Interleukin-37 in Disease Pathogenesis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Apr 11 [cited 2022 Nov 9];19(4). Available from: [/pmc/articles/PMC5979316/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
67. Wang L, Quan Y, Yue Y, Heng X, Che F. Interleukin-37: A crucial cytokine with multiple roles in disease and potentially clinical therapy. *Oncol Lett* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Nov 9];15(4):4711. Available from: [/pmc/articles/PMC5840652/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/)
68. Catalan-Dibene J, Vazquez MI, Luu VP, Nuccio SP, Karimzadeh A, Kastenschmidt JM, et al. Identification of IL-40, a Novel B Cell-Associated Cytokine. *J Immunol* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Oct 27];199(9):3326–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28978694/>
69. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of Interferon- γ During Innate and Adaptive Immune Responses. *Adv Immunol*. 2007 Jan 1;96:41–101.
70. Ormas P, Pompa G, Beretta C, Faustini R. The effects of some polypeptides on the systemic blood pressure of sheep. *Folia Vet Lat*. 1975;5(1):45–54.
71. Dunlop RJ, Campbell CW, Christopher's Hospice S, Hospice PA. Cytokines and Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2000 Sep 1 [cited 2022 Nov 15];20(3):214–32. Available from: <http://www.jpsmjournal.com/article/S0885392400001998/fulltext>
72. Role of Cytokines in cancer [Internet]. [cited 2022 Nov 15]. Available from: <https://www.sinobiological.com/resource/cytokines/role-of-cytokines-in-cancer>
73. Dranoff G. Cytokines in cancer pathogenesis and cancer therapy. *Nature Reviews Cancer* 2004 4:1 [Internet]. 2004 [cited 2022 Nov 15];4(1):11–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrc1252>
74. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory Cytokines in Cancer: Comprehensive Understanding and Clinical Progress in Gene Therapy. *Cells* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Nov 15];10(1):1–16. Available from: [/pmc/articles/PMC7827947/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33777777/)

75. Conway SE, Roy-O'Reilly M, Friedler B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Sex differences and the role of IL-10 in ischemic stroke recovery. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2015 Oct 12 [cited 2022 Nov 16];6(1). Available from: [/pmc/articles/PMC4601121/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2601121/)
76. Santarelli DM, Vincent FB, Rudloff I, Nold-Petry CA, Nold MF, Russo MA. Circulating Interleukin-37 Levels in Healthy Adult Humans – Establishing a Reference Range. *Front Immunol* [Internet]. 2021 Jul 23 [cited 2022 Nov 16];12. Available from: [/pmc/articles/PMC8343013/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38343013/)
77. Kim HO, Kim HS, Youn JC, Shin EC, Park S. Serum cytokine profiles in healthy young and elderly population assessed using multiplexed bead-based immunoassays. *J Transl Med* [Internet]. 2011 Jul 20 [cited 2022 Nov 16];9(1):1–7. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-9-113>
78. Kantola T, Klintrup K, Väyrynen JP, Vornanen J, Bloigu R, Karhu T, et al. Stage-dependent alterations of the serum cytokine pattern in colorectal carcinoma. *Br J Cancer* [Internet]. 2012 Nov 11 [cited 2022 Nov 16];107(10):1729. Available from: [/pmc/articles/PMC3493870/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23493870/)
79. Abtahi S, Davani F, Mojtahedi Z, Hosseini SV, Bananzadeh A, Ghaderi A. Dual association of serum interleukin-10 levels with colorectal cancer. *J Cancer Res Ther* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2022 Nov 16];13(2):252–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643743/>
80. Lan F, Zhang L, Wu J, Zhang J, Zhang S, Li K, et al. IL-23/IL-23R: potential mediator of intestinal tumor progression from adenomatous polyps to colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Nov 16];26(12):1511–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21547355/>
81. Mountford S, Ringleb A, Schwaiger R, Mayr D, Kobold S, Dinarello CA, et al. Interleukin-37 Inhibits Colon Carcinogenesis During Chronic Colitis. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Nov 8 [cited 2022 Nov 16];10:2632. Available from: [/pmc/articles/PMC6857648/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36857648/)
82. Yan X, Zhao J, Zhang R, Yan X, Zhao J, Zhang R. Interleukin-37 mediates the antitumor activity in colon cancer through β -catenin suppression. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Apr 13 [cited 2022 Nov 16];8(30):49064–75. Available from: <https://www.oncotarget.com/article/17093/text/>
83. Chen J, Gong C, Mao H, Li Z, Fang Z, Chen Q, et al. E2F1/SP3/STAT6 axis is required for IL-4-induced epithelial-mesenchymal transition of colorectal cancer cells. *Int J Oncol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Nov 16];53(2):567–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29901191/>
84. Li J, Huang L, Zhao H, Yan Y, Lu J. The Role of Interleukins in Colorectal Cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 16];16(13):2323–39. Available from: <http://www.ijbs.com//creativecommons.org/licenses/by/4.0/>
85. Hildebrand F, Pape HC, Krettek C. [The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction]. *Unfallchirurg* [Internet]. 2005 Oct

- [cited 2022 Nov 16];108(10):793–803. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16175346/>
86. Binkowska AM, Michalak G, Pilip S, Kopacz M, Słotwiński R. The diagnostic value of early cytokine response in patients after major trauma – preliminary report. *Cent Eur J Immunol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Nov 16];43(1):33. Available from: [/pmc/articles/PMC5927171/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3027171/)



8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSİZ OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU							
ETİK KURUL İLETİŞİM BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi (GÜ) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu					
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık (GÜTF) Binası 06500 Beşevler/Ankara					
	TELEFON	0312 202 69 58					
	FAKS	0312 202 46 73					
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr					
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kolonorektal kanser hastalarında pre ve post operatif Th1/Th2 sitokin dengesi ve yeni sitokinlerin ekspresyonunun araştırılması					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Nusret AKYÜREK					
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi Anabilim Dalı / GÜTF					
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)						
	YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	Prof.Dr.Emin Ümit Bağrıaçık, Araş Gör Dr.Emre Gülçek					
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyoloji koleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık tezi					
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	24.06.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	24.06.2022	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☒			
	BIYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐			
	DİĞER			☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: Toplantı tarihi: 04.07.2022						
	Kolonorektal kanser hastalarında pre ve post operatif Th1/Th2 sitokin dengesi ve yeni sitokinlerin ekspresyonunun araştırılması başlıklı başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve "bütçesi dışında" uygun bulunmuş olup araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına GÜ Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Prof. Dr Ebru ARIHAN					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırmayla İlişkisi	Katılım	İmza	
BAŞKAN	Çocuk Sağ. ve Hast AD Nöroloji BD	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		
BAŞKAN YARD.	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐		

BİLDİRİMLERDEN SORUMLU ÜYE	Tabii Biyokimya AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Genel Cerrahi Anabilim Dalı	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Fizyoloji AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Enfeksiyon Hast ve Klinik Mik Klinik AD	Sağ B'd Üniv Ankara Eği Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
	Göğüs Hastalıkları AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	İç Hastalıkları AD Romatoloji BD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Radyoloji AD	GÜTF	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Psikiyatri AD	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Halk Sağlığı	GÜTF	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Hukukçu	Ankara Barosu	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
ÜYE	Sivil Temsilci	Sağ Bak Avrupa Birli ve Dış İliş Gn Md	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

Katılmadı

8.2. Ek 2. Gönüllü Olur Formu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ “GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR” İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: Kolorektal kanser hastalarında pre ve post operatif Th1/Th2 sitokin dengesi ve yeni sitokinlerin ekspresyonunun araştırılması

Sorumlu Araştırmacının Adı: Prof. Dr. Nusret AKYÜREK

Diğer Araştırmacıların Adı: Prof. Dr. Emin Ümit BAĞRIAÇIK Arş. Gör. Dr. Emre GÜLÇEK

Destekleyici (varsa):

“Kolorektal kanser hastalarında pre ve post operatif Th1/Th2 sitokin dengesi ve yeni sitokinlerin ekspresyonunun araştırılması” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizde kolorektal kanser hastalığının görülmüş olması ya da sağlıklı olup kontrol grubuna dahil edilmenizdir. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, Genel Cerrahi Anabilim Dalında, Dr. Nusret AKYÜREK’İN sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?

Kolorektal kanserler, erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanser tipidir. Kansere bağlı ölümlerin dördüncü önde gelen nedenidir. Kolorektal kanser tedavisi öncelikle cerrahi olmakla birlikte, cerrahi öncesi ve sonrası kemoradyoterapi destekleyici tedavi konumundadır. Bununla birlikte, kolorektal kanser tedavileri hala çok büyük zorluklarla karşı karşıyadır. Hastaların yaklaşık üçte birinde tanı anında hastalığın başka organlara ilerlemiş olduğu görülmektedir. Son yıllarda önem kazanan immunoterapinin de pek çok kanser tipinde olduğu gibi kolorektal kanser tedavisindeki yeri pek çok çalışmaya konu olmaktadır.

Bu çalışma, kolorektal kanser hastalarında yangı ile ilgili proteinlerin ve belirteçlerin kanser tanısı ile ilişkilerini ve sağkalım üzerine etkisini araştırmayı amaçlamaktadır.

Tek merkezli yürütülecek bu çalışmaya 80 hasta/sağlıklı gönüllü katılacaktır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?

Ağustos 2022-Aralık 2022 tarihleri arasında tedavi gören kolorektal kanser olguları ve sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilecektir. Yaklaşık 80 hasta ve gönüllü çalışmaya dahil edilmesi planlanmaktadır. Çalışmaya dahil olan hasta ve gönüllülerin laboratuvar sonuçları, dosya ve demografik bilgileri şifrelenmiş şekilde bilgisayar ortamında depolanacaktır. Hastalardan ve gönüllülerden periferik venöz kan örneği alınacaktır. Serum örneklerinden önceden belirlenmiş olan



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

immünmodulator ajanların seviyesi tespit edilecektir. Hastaların tedavi süreci bu çalışmadan etkilenmeyecektir.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

Örnek:

1. Hastaya yapılacak olan işlemlerde, mevcut hastalığının takibi ve tedavisi için rutin olarak yapılan işlemlere ilaveten çalışmamızın oluşturacağı risk ve rahatsızlık yoktur.
2. Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almanın yararları nelerdir?

Kullanımı gittikçe yaygınlaşan ve birçok onkolojik hastalıkta sağkalımı artırdığı gösterilen immünoterapinin geliştirilmesi ve kişiselleştirilmesi açısından yangı proteinlerini önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızın amaçlarından birisi de kolorektal kanser ile anlamlı ilişkisi saptanan yangı ile ilgili belirteçlerin kişiselleştirilmiş immünoterapi basamaklarına dahil edilmesidir.

Bu çalışmaya katılmamanın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?

Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Emre Gülçek
GÖREVİ : Hekim
TELEFON : 5544810964

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

GÜTF Genel Cerrahi Anabilim dalında, Dr. Emre GÜLÇEK tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.

Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Emre GÜLÇEK, 0554 481 09 64/GÜTF D Blok 7. kattan arayabileceğimi biliyorum. (Doktor ismi, telefon ve adres bilgileri mutlaka belirtilmelidir)

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

Tarih:

AYDINLATMA ve KATILIMCININ BEYANI KESİNLİKLE BİRBİRLERİNİN DEVAMI ŞEKLİNDE OLACAKTIR. AYRI AYRI SAYFALARDA YER ALMAYACAKTIR.

8.3. Ek 3. Özgeçmiş

	ÖZGEÇMİŞ FORMU	Doküman Adı: KADB-F.22-R.00 Yayın Tarihi: 18.04.2013 Sayfa No: 1/2 Onaylayan: Daire Başkanı
---	-----------------------	--

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Emre GÜLÇEK
A.2.	Doğum tarihi ve yeri: 14/05/1989 Eskişehir
A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce (C1)
A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi A.B.D.
A.5.	İletişim bilgileri (e-posta adresi / telefon): emregulcek89@gmail.com 0 554 481 09 64

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2015
B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Hakkari TSM
------	---

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: Yok
D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: GlobalSurg Collaborative
D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK
D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK
D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz: YOK

E. ÖZGEÇMİŞ SAHİBİNİN İMZASI

E.2.	Özgeçmiş Sahibi
E.2.1.	El yazısıyla adı soyadı:
E.2.2.	Tarih (gün/ay/yıl olarak):
E.2.3.	İmza:

8.4. Tez Sınav Tutanağı



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	EMRE GÜLÇEK
Baba Adı	ABDULHAMİT
Doğum Yeri/Tarihi	ESKİŞEHİR 14.05.1989
Diploma Tarihi / Diploma No	13.01.2016 / 183158
Mezun Olduğu Fakülte	ESKİŞEHİR ÖSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GAZİ ÜNİVERSİTESİ GENEL CERRAHI ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 8
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	30 KASIM 2022

UZMANLIK TEZİNİN ADI: "Korlektal Kanseri Hastalarında Pre ve Post Operatif TH1/TH2 Sitokin Dengesinin ve Yeni Sitokinlerin Araştırılması" uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRI KARARI: 18 Kasım 2022 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavında "BAŞARILI" bulunarak Uzmanlık Sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRI ÜYELERİ

BAŞKAN

ÜYE

ÜYE