T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ UYGULANAN OVER KÖKENLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS OLGULARINDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARI BELİRLEYEN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

DR. MUSTAFA DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

ŞUBAT 2024

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON

ANABİLİM DALI

SİTOREDÜKTİF CERRAHİ VE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİ UYGULANAN OVER KÖKENLİ PERİTONEAL KARSİNOMATOZİS OLGULARINDA POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLARI BELİRLEYEN İNFLAMATUAR BELİRTEÇLER

DR. MUSTAFA DÖNMEZ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. SEVDA ÖZKARDEŞLER ÖZGÜL

ÖNSÖZ

Uzun süredir üzerinde çalıştığım tezimi bitirmiş bulunmaktayım. Öncelikle tez konusunda bana kılavuz olan, desteklerini esirgemeyen ve çalışma hayatımda da katkılarını unutmayacağım Prof. Dr. Sevda ÖZKARDEŞLER ÖZGÜL'e minnettarım.

Uzmanlık eğitimim sürecinde deneyimlerinden ve katkılarından yararlandığım, sabırlarını esirgemeyen anestezi bölümündeki değerli hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

İzmir'e geldiğimden itibaren anestezi uzmanlık eğitimimde beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknikerlerine, ameliyathane çalışanlarına, yoğun bakım ekibine, anestezi poliklinik ekibine, diğer tüm sağlık çalışanı ekip arkadaşlarıma saygı ve sevgilerimi sunarım.

Anesteziyle beraber geçirdiğim hayatımda, insan yaşamında olan yerimizin farkındalığına sahip olmanın hazzını hep yaşayacağımı düşünüyorum.

Dr. Mustafa DÖNMEZ

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR DİZİNİ III

ŞEKİLLER DİZİNİ V

KISALTMALAR VII

ÖZET VIII

ABSTRACT X

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 3

2.1.Over Kanseri 3

2.2. Peritoneal Karsinomatozis 7

2.3. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi 10

2.4. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sonrası Komplikasyonlar 14

2.5. İnflamatuar Belirteçler 18

3.GEREÇ VE YÖNTEM 21

3.1. İstatistiksel Analiz 22

4.BULGULAR 24

5.TARTIŞMA 60

6.SONUÇ 65

7.KAYNAKÇA 66

8.EKLER 78

EK-1 Etik Kurul Onam Formu 78

EK-2 Veri Gözlem Formu 80

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. *Clavien-Dindo* Sınıflaması..... 17

Tablo 2. Uluslararası Kanser Enstitüsü Sınıflaması..... 17

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik olarak tanımlayıcı özellikleri. 25

Tablo 4. Hastaların *Clavien Dindo* skorlarının komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması ve komplikasyonların dağılımı..... 28

Tablo 5. Hastaların preoperatif laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu. 30

Tablo 6. Hastaların postoperatif 1. gün laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu 31

Tablo 7. Hastaların postoperatif 3. gün laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu 31

Tablo 8. Hastaların postoperatif 5. gün laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu 32

Tablo 9. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması. 34

Tablo 10. Hastaların preoperatif inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması. 37

Tablo 11. Hastaların postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması. 37

Tablo 12. Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması 38

Tablo 13. Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması. 38

Tablo 14. Preoperatif inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması. 39

Tablo 15. Postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması..... 40

Tablo 16. Postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması. 40

Tablo 17. Postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması 41

Tablo 18. Hastaların preoperatif inflamatuar belirteçlerinin *Clavien-Dindo'ya* göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması. 42

Tablo 19. Hastaların postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerinin *Clavien-Dindo'ya* göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması. 42

Tablo 20. Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerinin *Clavien-Dindo'ya* göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması. 43

Tablo 21. Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerinin Clavien-Dindo'ya göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması. 43

Tablo 22. ROC analizi ile preoperatif inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri) 47

Tablo 23. ROC analizi ile postoperatif 3. gün inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri) 50

Tablo 24. ROC analizi ile postoperatif 5. gün inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri) 53

Tablo 25. ROC analizi ile preop inflamatuar belirteçlerin komplikasyonun minör veya majör olma durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri) 56

Tablo 26. ROC analizi ile postoperatif 5. gün inflamatuar belirteçlerin komplikasyonun minör veya majör olma durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri) 59

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanser İçindeki Dağılımı, (%), 2018 3

Şekil 2. Peritoneal Kanser İndeksi (PKİ) 10

Şekil 3 Sitoredüksiyon Skoru (SS) 12

Şekil 4. Preoperatif nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 44

Şekil 5. Preoperatif NLO değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 45

Şekil 6. Preoperatif TLO değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 46

Şekil 7. Preoperatif Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 47

Şekil 8. Postoperatif 3. gün nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 48

Şekil 9. Postoperatif 3. gün Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 49

Şekil 10. Postoperatif 5. gün nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 51

Şekil 11. Postoperatif 5. gün NLO değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 52

Şekil 12. Postoperatif 5. gün Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 53

Şekil 13. Preoperatif nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 54

Şekil 14. Preoperatif NLO değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 55

Şekil 15. Preoperatif Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 56

Şekil 16. Postoperatif 5. gün nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 57

Şekil 17. Postoperatif 5. gün NLO değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 58

Şekil 18. Postoperatif 5. gün Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi) 59

.

KISALTMALAR

SRC	: Sitoredüktif cerrahi
HİPEK	: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi
NLO	: Nötrofil lenfosit oranı
TLO	: Trombosit lenfosit oranı
Sİİ	: Sistemik immün inflamasyon indeksi
HGSC	: Yüksek dereceli seröz karsinomlar
LGSC	: Düşük dereceli seröz karsinom
OKS	: Oral kontraseptif
TVUS	: Transvajinal ultrasonografi
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
EOC	: Epitelyal over kanseri
PKİ	: Peritoneal kanser indeksi
LB	: Lezyon boyutu
ECM	: Ekstraselüler matriks
PMP	: Psödomiksoma peritonei
SS	: Sitoredüksiyon skoru
RNA	: Ribonükleik asit
İPK	: İntraperitoneal kemoterapi
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
HBYS	: Hastane Bilgi Yönetim Sistemi
ASA	: American Society of Anesthesiologist
AUC	: Area Under the Curve
ROC	: Receiver Operating Characteristic
PPD	: Pozitif prediktif değer
NPD	: Negatif prediktif değer
CRP	: C-reaktif protein
MMC	: Mitomisin C
PK	: Peritoneal Karsinomatozis

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozis gelişen ve sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) uygulanmış olgulardaki inflamatuar belirteçlerin postoperatif ilk 6 içindeki komplikasyonları öngörmede etkin bir prognostik değer olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç yöntem: Çalışma retrospektif kohort olarak planlanıp Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2011-Ağustos 2022 arası over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozis olan ve SRC ve HİPEK uygulanmış olguların anestezi kartları, dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edilen kayıtlardan yapıldı. Hastaların preoperatif (7 gün içerisinde son bakılan) ve postoperatif 1., 3. ve 5. günlerdeki nötrofil lenfosit oranı (NLO), trombosit lenfosit oranı (TLO) ve sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) değerlerine bakıldı. Altı ay içerisinde gerçekleşen komplikasyonların şiddeti *Clavien-Dindo* sınıflamasına göre değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda preoperatif bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 1. günde bakılan trombosit, postoperatif 3. günde bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 5. günde bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ değerleri komplikasyonların olduğu grupta anlamlı olarak yüksek ve postoperatif 5. günde bakılan lenfosit değeri de anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Preoperatif nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 3. gündeki NLO ve Sİİ ve postoperatif 5. gündeki nötrofil, trombosit, lenfosit, NLO, TLO, Sİİ değerleri majör komplikasyonda lenfositteki (postop 5. gün) azalmaya karşın anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Komplikasyonları gösterme açısından bu değerlerden postoperatif 5. gündeki nötrofil, NLO ve Sİİ değerleri kabul edilebilir ayırt ediciliğe sahip olup [sırasıyla area under the curve (AUC) 0.716 (%95 güven aralığı (GA) 0.635-0.796), AUC 0.724 (%95 GA 0.645-0.803) ve AUC 0740 (%95 GA 0.663-0.818)] nötrofil, NLO ve Sİİ için cut-off değerleri sırasıyla > 5.55 10^3/uL, > 6.28 ve > 1232.09 10^3/uL olarak bulunmuştur. Major komplikasyonlar açısından postoperatif 5. gündeki NLO ve Sİİ değerlerinin kabul edilebilir ayırt edicilikte olduğu [sırasıyla AUC 0.710 (%95 GA 0.620-

0.800) ve AUC 0.726 (%95 GA 0.639-0.814)] cut-off değerleri ise NLO için > 8.613 ve Sİİ için >1095.5 10^3/uL olarak saptanmıştır.

Sonuç: Preoperatif NLO, TLO ve Sİİ ve postoperatif 3. günde bakılan NLO ve Sİİ ve 5. günlerdeki lenfosit, NLO, TLO ve Sİİ SRC ve HİPEK sonrası 6 ay içindeki postoperatif komplikasyonları öngörmede prognostik değere sahiptir. Postoperatif 5. gündeki NLO, TLO ve Sİİ'deki artış ile lenfositteki azalma ise major ve minör komplikasyonların ayrımında ayırt edici prediktif değer içermektedir.

Anahtar kelimeler: Sitoredüktif cerrahi (SRC), hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK), enflamatuar belirteçler, postoperatif komplikasyonlar

ABSTRACT

Aim: In our study, we aimed to investigate whether inflammatory markers in cases that developed peritoneal carcinomatosis related to ovarian cancer and underwent cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) have an effective prognostic value in predicting complications within the first 6 months postoperatively.

Material and Method: The study was planned as a retrospective cohort and conducted after obtaining approval from the Dokuz Eylül University Non-Interventional Clinical Research Ethics Committee. Cases with peritoneal carcinomatosis due to ovarian cancer, who had undergone CRS and HIPEC between January 2011 and August 2022, were compiled from anesthesia cards, files, and records obtained through the Hospital Information Management System (HIMS). Patients' preoperative (within 7 days of the last check) and postoperative 1st, 3rd, and 5th-day neutrophil-lymphocyte ratios (NLR), platelet-lymphocyte ratios (PLR), and systemic immune-inflammation index (SII) values were examined. The severity of complications occurring within six months was assessed according to the Clavien-Dindo classification.

Results: In our study, preoperative neutrophil, platelet, NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet to Lymphocyte Ratio), and SII (Systemic Immune-Inflammation Index) values, platelet values on postoperative day 1, neutrophil, platelet, NLR, PLR, and SII values on postoperative day 3, and neutrophil, platelet, NLR, PLR, and SII values on postoperative day 5 were significantly higher in the group with complications, and the lymphocyte value on postoperative day 5 was also significantly lower. Preoperative neutrophil, platelet, NLR, PLR, and SII values, NLR and SII on postoperative day 3, and neutrophil, platelet, lymphocyte, NLR, PLR, and SII values on postoperative day 5 were found significantly higher despite a decrease in lymphocytes (on postop day 5) in cases of major complications. For identifying complications, neutrophil, NLR, and SII values on postoperative day 5 have acceptable discriminatory power with [respectively, area under the curve (AUC) 0.716 (95% confidence interval (CI) 0.635-0.796), AUC 0.724 (95% CI 0.645-0.803), and AUC 0.740 (95% CI 0.663-0.818)] and the cut-off values for neutrophil, NLR, and SII were found to be > 5.55 $x10^{3/}$uL, > 6.28, and > 1232.09 $x10^{3}$/uL, respectively. For major complications, NLR and SII values on

postoperative day 5 showed acceptable discriminative capability [respectively, AUC 0.710 (95% CI 0.620-0.800) and AUC 0.726 (95% CI 0.639-0.814)] with cut-off values determined as > 8.613 for NLR and > 1095.5 x10^3/uL for SII.

Conclusion: Preoperative NLR (Neutrophil to Lymphocyte Ratio), PLR (Platelet to Lymphocyte Ratio), and SII (Systemic Immune-Inflammation Index), as well as NLR and SII observed on postoperative day 3, and lymphocyte, NLR, PLR, and SII values on day 5, possess prognostic value for predicting postoperative complications within 6 months following CRS (Cytoreductive Surgery) and HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy). The increase in NLR, PLR, and SII along with the decrease in lymphocytes on postoperative day 5 holds distinctive predictive value for differentiating between major and minor complications.

Key words: Cytoreductive surgery (CRS), hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), inflammatory markers, postoperative complications

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Seçilmiş hastalarda oldukça etkin bir tedavi yöntemi olan Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi (HİPEK) uygulaması, aynı zamanda, postoperatif döneme ait hayatı tehdit edecek ciddiyetteki komplikasyonları ile oldukça kompleks bir cerrahidir. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrasında, özellikle postoperatif erken dönemde aşırı derecede artmış bir metabolik ve inflamatuar yanıt söz konusudur.

Over kanseri gelişmemiş ülkelerde en sık görülen ikinci, gelişmiş ülkelerde en sık görülen üçüncü jinekolojik kanserdir.[1] Dünya çapında 2018'de 295.000'den fazla kadına over kanseri teşhisi konmuştur ve yaklaşık 185.000 kadın bu hastalıktan ölmüştür.[2] Hastaların büyük bir çoğunluğunda tanı kanser hücrelerinin periton yüzeyine yayılmış şekliyle (peritoneal karsinomatozis) konulur.[3] Over kanserli olguların yaklaşık % 70'i debulking cerrahisi ve adjuvan kemoterapiye yanıt vermekle birlikte büyük bir kısmında hastalık tekrar periton yüzeyine yayılmış bir şekilde nüks etmektedir. Bu olgularda SRC ile birlikte uygulanan HİPEK'in konvansiyonel intravenöz kemoterapiye oranla daha etkin olduğu literatürde birçok çalışmada gösterilmiştir.[4,5]

Literatürde, SRC ve HİPEK sonrasında morbidite oranı % 12 ila % 60 arasında bildirilmiştir.[6–8] Hastaların komorbiditeleri yanı sıra preoperatif anemi, plevral efüzyon varlığı ve malnütrisyon, sitoredüksiyon sırasında çıkarılan organ ve doku kayıplarına bağlı protein ve sıvı kayıpları, kanama, majör kan transfüzyonları, hemodinamiği stabil tutmak için vazopressör kullanımı, hipotermi, elektrolit dengesizlikleri, diyafragma ve/veya periton rezeksiyonları ile yapılan anastomozlar yanı sıra intraoperatif hipertermi ve kemoterapötiklerin kendilerine ait etkileri ve postoperatif dönemde de büyük sıvı kayıplarının devam etmesi bu hastaları hem cerrahi hem de kardiyak, pulmoner ve renal sisteme ait sistemik komplikasyonlar ile enfeksiyöz komplikasyonlara yatkın hale getirmektedir.[8,9]

Son yıllarda, postoperatif seyri ve hayatta kalışı tahmin etmede inflamatuar belirteçlerin kullanımı giderek yaygın hale gelmiştir. İnflamasyon, sadece tümör karsinogenezisinde değil, SRC ve HİPEK sırasında da önemli rol oynar.[8] Bazı inflamatuar belirteçlerin postoperatif infeksiyöz komplikasyonlarla artmış bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir.[10] Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulanan olgularda artmış preoperatif nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve artmış postoperatif trombosit lenfosit oranı (TLO) 1 yıllık azalmış hayatta kalış ile ilişkili bulunmuştur.[11] Sistemik immün inflamasyon indeksi (Sİİ) periferik kandaki nötrofil miktarının trombosit miktarı ile çarpılıp lenfosit miktarına bölünmesi ile elde edilen, son zamanlarda

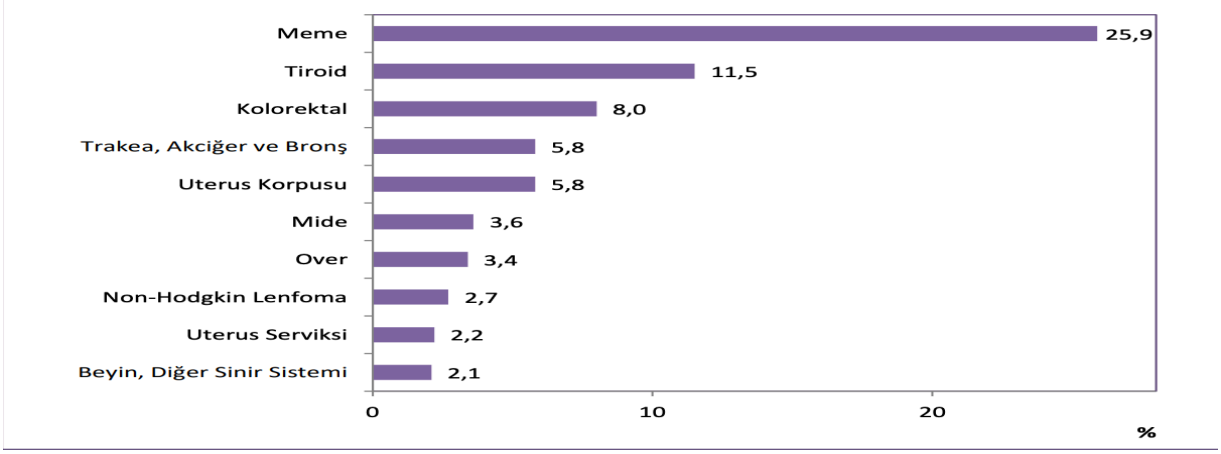
oldukça popüler olan, yeni ve oldukça kullanışlı bir prognostik değerlendirme yöntemidir.[12] Son zamanlarda yayınlanan birçok literatürde, preoperatif ve postoperatif 1. günde hesaplanan Sİİ'nin akciğer kanseri, aortik anevrizma ya da diseksiyonu nedeniyle uygulanan cerrahilerden sonra gelişen komplikasyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.[13,14]

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulanan olgularda, postoperatif komplikasyonların öngörülmesinde NLO, TLO ve Sİİ' nin biyobelirteç olarak kullanıldığı çalışma sayısı halen yetersizdir. Bu nedenle, bu çalışma da bizim üniversitemizde over kökenli peritoneal karsinomatozis nedeniyle SRC ve HİPEK uygulanmış olgularda preoperatif dönemde (Operasyon öncesindeki 7 gün içerisinde son bakılan laboratuvar değerlerinden hesaplanan) ve postoperatif 1., 3. ve 5. günde hesaplanan NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonlar için prognostik bir değer taşıyıp taşımadığı araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Over Kanseri

Kadınlar arasında sıkça görülen ve ölümcül bir jinekolojik kanser olan over kanseri, her 70 kadından birinde yaşam boyu ortaya çıkabilir ve kanserle ilişkili ölümlerde önemli bir rol oynar.[15] Over kanseri gelişmemiş ülkelerde en sık görülen ikinci, gelişmiş ülkelerde en sık görülen üçüncü jinekolojik kanserdir.[16] Dünya çapında 2018'de 295.000'den fazla kadına over kanseri teşhisi konmuştur ve yaklaşık 185.000 kadın bu hastalıktan ölmüştür.[2] Adneksiyel kitlelerin büyük bir bölümünü oluşturan malign kitleler genellikle over kanserleridir. Pelvik bölge kaynaklı maligniteler arasında, over kanserleri en sık ölüme neden olan sebep olarak öne çıkmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde over kanserinden her yıl yaklaşık 19.710 yeni vaka ve 13.270 kansere bağlı ölüm meydana gelir; kadınlarda kanserlerden ölümlerin 5. sık nedenidir.[17] Bizim ülkemizde T. C. Sağlık Bakanlığı'nın 2018'de yayınladığı istatistiklere göre, over kanseri kadınlarda görülen kanserlerde 7. sıradadır. (Şekil 1) Over kanseri, kadın genital kanserleri arasında serviks ve endometrium kanserlerinden sonra 3. sırada gelir ve endometrium ile serviks kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme sebep olur. Hastaların % 70'i ileri evrede hastalıkla başvurur. Semptomlar spesifik olarak görülmediğinden olguların çoğuna ileri evrelerde tanı konulur. Hastalığı erken evrede tespit etmek için sınırlı sayıda belirgin belirti bulunmaktadır. Ayrıca, hastalık ileri evrelere kadar hiçbir belirti göstermeyebilir.[18] Bu durumun bir sonucu olarak, over kanseri için 5 yıllık sağ kalım oranı % 45'in üzerine çıkamamaktadır.[1] Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür ve yaşla birlikte görülme sıklığı artmaktadır.[19]



Şekil 1. Kadınlarda En Sık Görülen 10 Kanser Türünün Toplam Kanser İçindeki Dağılımı, (%), 2018

Over kanserinin yaygın semptomları arasında abdominal rahatsızlık hissi ve ağrı, ardından abdomen çevresinin büyümesi bulunmaktadır. Ayrıca, bulantı, iştahsızlık, şişkinlik, erken doyma, konstipasyon gibi gastrointestinal semptomlar sıkça görülür. Üriner semptomlar arasında sık idrar, dizüri yer alırken, premenopozal dönemde düzensiz vajinal kanama da olabilir.

Over kanserinin ölüm oranını azaltmak ve etkili bir tarama yöntemi geliştirmek konusunda henüz yeterince duyarlı ve özgül bir yöntem bulunmamaktadır. Over kanserinin % 90' nının sporadik olması ve herhangi bir prekürsör lezyonunun olmaması, ayrıca evre 1 olguların evre 3'e ilerleme periyodlarının belirli olmaması, over kanserinin taramasını zorlaştırmaktadır.[20]

Over dokusu, çeşitli hücre tiplerinden oluşur. Bunlar arasında overleri dıştan kaplayan epitelyal hücreler, iç kısmını örten germ hücreleri ve östrojen ile progesteron hormonlarının büyük bir kısmını üreten stromal hücreler bulunur. Her bir hücre tipinden farklı tümörler gelişebilir. Over kanserinin üç ana türü vardır. Epitelyal (en yaygın), germ hücreli ve seks-kord-stromal; son ikisi tüm over kanserlerinin yalnızca % 5'ini oluşturur.[21] Epitelyal over kanserinin dört temel histolojik alt tipi vardır. Bunlar seröz, endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli tipleridir.[22] Seröz tümörler iki sınıfa ayrılır: Yüksek dereceli seröz karsinomlar (HGSC) ve düşük dereceli seröz karsinomlar (LGSC). Yüksek dereceli seröz karsinomlar epitelyal over kanserinin tüm alt tiplerinin % 70 ila % 80'ini oluştururken, LGSC'ler % 5'ten azını oluşturur. Endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli alt tipler sırasıyla % 10, % 3 ve % 10'u oluşturur.[21] Epitelyal over kanserleri, genellikle 50-60 yaşları arasında daha sık ortaya çıkar.[23]

Over kanserinin yayılımı hematojen, lenfatik, transçölomik yollarla gerçekleşir. Peritoneal yüzeylere implantasyonu kapsül invazyonu sonrasında dökülen tümör hücreleriyle oluşmaktadır. Bu şekilde tümör hücreleri *cul-de-sac* ve infundibulopelvik ligament peritonuna, diyafragma alt yüzeyine, karaciğer üzerine ve parakolik mesafeye yayılabilir. Lenfatik yolla retroperitoneal pelvik, paraaortik, supraklavikular, aksiller lenf nodlarına da tutunabilir. Hematojen metastazlar özellikle akciğer ve karaciğere yöneliktir.[24]

Over kanseri gelişiminde pek çok risk faktörü mevcuttur. Erken menarş, geç menopoz yaşı, nulliparite, ileri yaş, endometriozis varlığı, ailede over kanseri olan akrabaların olması ve kalıtsal over kanseri sendromları (BRCA gen mutasyonları, Lynch sendromu) başlıca risk faktörleri arasındadır. Özellikle nulliparlarda ovulasyon siklusu kesintiye uğramadığından over

kanseri riski iki kat daha artmıştır.[25] Oral kontraseptif ilaç (OKS) kullanımı, emzirme, bilateral salpingo-ooferektomi yapılması, tüp ligasyonu, histerektomi ve parite ise koruyucu faktörler arasındadır. Beslenme düzeni ile over kanseri arasındaki ilişkiyi gösteren yayınlar da bulunmaktadır. Hayvansal gıda ve karbonhidrattan zengin beslenmek, over kanseri riskini arttırabilirken, tam tahıllı ürünlerden zengin beslenenlerde ve Akdeniz tarzı beslenenlerde over kanseri riskinin azaldığı gözlemlenmiştir.[26] Asbest maruziyetinin, epitelyal over kanseri kaynaklı mortalite riskini artırdığı bulunmuştur.[27] Rektum kanseri tedavisi için pelvik bölgeye radyoterapi uygulanan hastalarda over kanseri riski artış göstermektedir.[28] Over kanseri risk faktörleri üzerine yapılan araştırmalarda yukarıdaki faktörler dışında; ailede over kanseri olmaksızın meme kanseri hikayesi, obezite, menapozal hormon replasman tedavisi, rahim içi araçlar, polikistik over sendromu, asetaminofen ve non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar, talk, infertilite ve infertilite tedavisi gibi faktörlerin over kanserinin riski üzerine değerlendirmeleri net değildir.[29–33] Sigara kullanımıyla ilgili yapılan bir sistematik derleme çalışmasında, sigaranın müsinöz over kanseri riskini yükselttiği ancak seröz, endometrioid ve berrak hücreli epitelyal over kanseri riskini artırmadığı belirlenmiştir. Ayrıca, sigara kullanımının over kanserine yakalanan kadınlarda azalmış sağ kalım ile bağlantılı olduğu da saptanmıştır.[34,35]

Over kanseri, akut veya subakut başlayan belirgin klinik semptomlarla teşhis edilebildiği gibi, rutin muayene veya başka bir sağlık sorunu nedeniyle yapılan görüntüleme testleri sırasında da rastgele tespit edilebilir. Over kanserinde akut başlangıçlı durumlarda, hastalarda asit, plevral efüzyon, obstrüksiyon belirtileri ve venöz tromboemboli gibi bulgular gözlemlenebilmektedir.[36–39] Over kanserinden kaynaklanan tümör hücreleri, periton boşluğunda sıvı üretir ve diyaframdaki metastatik hastalık da sıvının periton boşluğundan dışarı çıkmasını engelleyebilir. Bu iki etken, malignite ile ilişkilendirilmiş asit nedeniyle abdominal distansiyona yol açabilir. Malign plevral efüzyon, nefes darlığına sebep olabilir. Asit veya kitleye bağlı olarak, ileus gelişebilir; bu durumda hastalarda şiddetli mide bulantısı ve kusma gözlemlenebilir. Over karsinomu olan hastalarda, malignite varlığı venöz tromboemboli için önemli bir risk faktörü olabilir. Bu nedenle, tromboembolik olay belirtileri olan hastalar ileri tetkik edilmelidir. Hastalar, subakut klinik belirtilerle tanı alabilir; bunlar arasında şişkinlik, abdominal distansiyon, idrar problemleri, yeme zorluğu, mide bulantısı, iştahsızlık, erken doyma ve pelvik veya karın ağrısı yer almaktadır.[36–39] Nadir durumlarda hastalar, vajinal kanama, inguinal lenfadenopati, rektal kanama, paraneoplastik serebellar dejenerasyon, polinörit, dermatomiyozit, hemolitik anemi, yaygın intravasküler pıhtılaşma, akantoz veya nefrotik sendrom gibi belirtilerle de tanı alabilirler.[40] Bazı durumlarda over kanseri olan hastalar

başka bir nedenle yapılan rutin pelvik muayene veya görüntüleme sırasında, servikal sitolojide atipik glandüler hücrelerin (AGC) tespit edilmesi veya başka bir endikasyonla gerçekleştirilen bir ameliyat sırasında tesadüfen tanı alabilirler.[41]

Over kanseri tanısında ilk adım, dikkatlice yapılan abdominopelvik ve vajinal muayenedir. Kitle tespiti, CA125 yüksekliği, malign asit varlığı, abdominal distansiyon veya tipik semptomların varlığı gibi durumlarda ileri incelemelere ihtiyaç duyulmalıdır. Bu incelemelerde radyolojik değerlendirme, tercihen transvajinal ultrasonografi (TVUS) kullanılarak gerçekleştirilir. Bilgisayarlı tomografi (BT), tümörün boyutu, yeri, şekli ve yayılımını belirleme konusunda etkili bir yöntemdir. Küçük tümörler için duyarlılığı düşük olabilir, özellikle kontrast madde kullanımının uygun olmadığı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tercih edilebilir. Over kanserinin kesin tanısı, genellikle histolojik inceleme ile yapılır. Bu, overin veya tuba uterinanın cerrahi operasyon veya periton biyopsileri ile alınan parçaların incelenmesini içerir.[16,38,42,43]

Over kanserinin ana tedavisi, primer sitoredüksiyon ve kemoterapötiklerdir. Yapılan çalışmalarda sitoredüksiyonun sağ kalımı artırdığı bulunmuştur. Primer sitoredüksiyonda amaç 1 cm'den büyük tümör dokusu bırakmamaktır. Optimal sitoredüksiyon kemoterapinin etkinliğini yükseltir. Optimal cerrahi sonrasında tümör yükü azalacak ve bu durum, tümör dokusuna bağlı asit ve bası etkisini ortadan kaldıracaktır. Ayrıca, mutasyon oranındaki azalma, kemoteröpatik direnç oranlarını düşürecektir. Bu da hastaya uygulanacak kemoterapi dozunu azaltarak, kemoterapi yan etkilerine bağlı sorunları azaltacaktır.[44,45] Klinik değerlendirme, over kanserinin sınırlı malignitesine sahip olan, yani Evre 1A veya Evre 1B, grade 1 ya da 2 hastalarda, cerrahi rezeksiyon ve evreleme uygulanması gerektiğini göstermektedir. Bu hastalara yapılan ameliyatın ardından kemoterapi uygulaması yeterli olacaktır. İleri evre over kanseri için en etkili tedavi, ameliyat yoluyla tümör yükünü azaltmak ve ardından karboplatin ve paklitaksel ile altı kür intravenöz kemoterapi tedavisini içerir. Alternatif olarak aralıklı sitoredüktif cerrahi, üç kür kemoterapiden sonra gerçekleştirilir.[46–49] Kemoterapinin intraperitoneal uygulanması, peritoneal yüzeye ilaç dağılımını artırır ve intravenöz kemoterapi uygulamasından daha etkili bir şekilde rezidüel mikroskobik peritoneal hastalığı ortadan kaldırarak sonuçları iyileştirebilir. İntravenöz ve intraperitoneal kemoterapi ile kombinasyon tedavisinin, evre 3 over kanseri olan hastalarda primer sitoredüktif cerrahi sonrası genel sağ kalımı uzattığı gösterilmiştir.[4,49,50]

2.2. Peritoneal Karsinomatozis

Periton, karın içi homeostatik dengenin korunması için gerekli olan büyük bir seröz membrandır.[51] Periton yaklaşık 1.8 m²' ye eşdeğer bir yüzey alanına sahiptir. Paryetal periton, karın duvarlarının iç yüzeyini kaplarken, visseral periton organların dış serozal tabakaları ile birleşir ve visseral organları saran bir yapı oluşturur. Paryetal peritonun kanlanması, karın duvarının arterlerinden ve paryetal pelvik arterlerden gelirken, visseral peritonun kanlanması mezenterik, çölyak ve visseral pelvik arterlerden sağlanır. Paryetal peritonun venleri vena kava inferiore drene olurken, visseral peritonun venleri portal dolaşıma drene olmaktadır. Uterus, fallop tüpleri ve overler paryetal periton ile kaplanmıştır.

Overleri kaplayan periton, over yüzey epiteli olarak da adlandırılır. Bu epitel, fallop tüplerini kaplayan paryetal periton ile sürekli olsa da farklı özelliklere sahiptir. Peritoneal kavite, paryetal ve visseral periton arasındaki boşluktur ve içerisinde yaklaşık 100 ml sıvı bulunmaktadır. Omentum, mezenter, peritoneal ligamanlar, çıkıntılar ve kıvrımlar periton tarafından meydana getirilir.[51] Periton, fizyolojik durumlardaki rolünün yanı sıra çeşitli patolojik durumlarda da etkili olabilir. Periton, over, kolon veya mide karsinomları gibi epitel kanserlerinin metastazları için tercih edilen bir lokalizasyondur. Epitelyal over kanseri (EOC) olan hastaların % 70' inde, sadece milimetre boyutunda çok sayıda metastatik tümör birikimi, paryetal ve visseral periton yüzeylerine yapışır. Bu durum, peritoneal karsinomatoz olarak adlandırılır ve genellikle etkili bir tedavi uygulamak zordur, bu nedenle olumsuz bir prognozla ilişkilidir.

Metastatik kanser hücrelerinin periton ile nasıl bağlandığı tam olarak bilinmemektedir. Epitelyal over kanseri hücreleri, mezotel hücreleri ve submezotel stroma ile bağlanmalarını sağlayan adezyon moleküllerini ortaya çıkarır. Bu adezyon moleküllerinden bir türü, epitel hücreleri ve EOC hücreleri tarafından yoğun bir şekilde ifade edilen hücre yüzeyi glikoprotein reseptörleri olan integrinlerdir. İntegrinler, bir α ve bir β alt ünitesinden oluşan heterodimerlerdir. İntegrinlerin ligandları, stromadaki ekstraselüler matriksin (ECM) bileşenlerini içerir, bunlar arasında kollajen, laminin, fibronektin, fibrinojen ve vitronektin bulunur.[52] İntestinal obstrüksiyon, genellikle kolorektal kansere bağlı peritoneal karsinomatozisli hastalarda sıkça gözlemlenir.[53] Ayrıca, açıklanamayan diffüz peritoneal kalınlaşma ve asit, henüz tanı konmamış malignitelerden kaynaklanan peritoneal karsinomatozis ile ilişkilendirilebilir.[54] Epitelyal over kanserlerinde, peritoneal tutulumu olan hastalarda sitoredüktif cerrahi ve kemoterapi seçenek olarak düşünülebilir. Yürütülen çeşitli

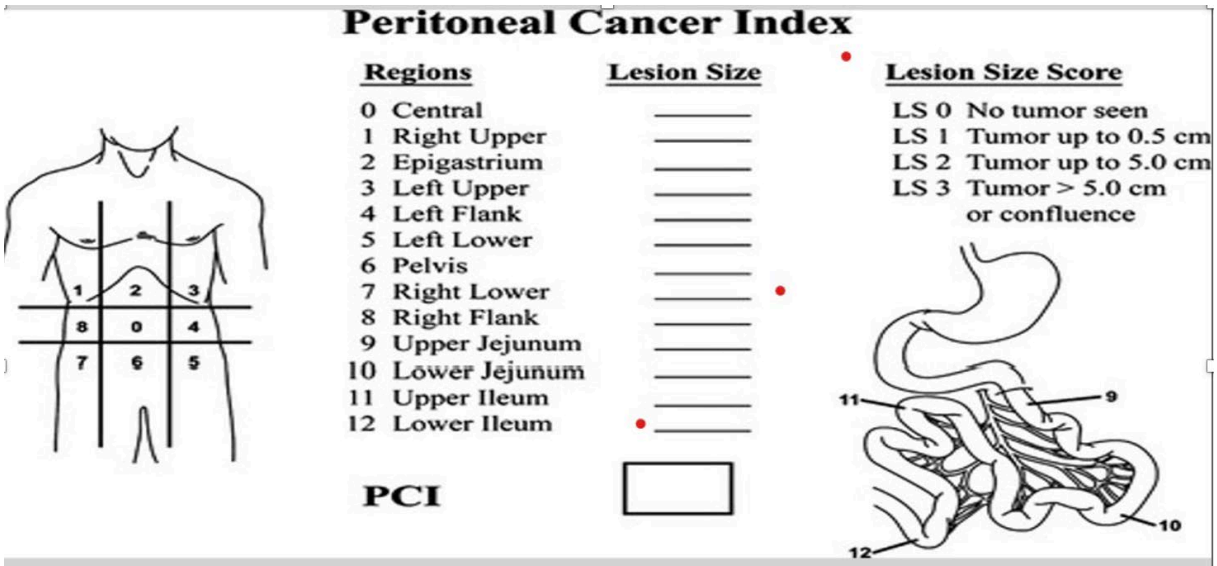
çalışmalar, etkili cerrahi müdahalenin hastalık kontrolü ve genel sağ kalım oranlarında belirgin bir iyileşmeye işaret ettiğini göstermiştir.[55]

Peritonun işlevlerinden biri, sıvı ve hücrelerin serozal boşluklar boyunca taşınmasını sağlamaktır. Mezotel hücre yüzeyinde bulunan mikrovilluslar, yüzey alanını artırarak ve glikokalikslerinde sıvıyı bağlayarak absorpsiyona yardımcı oldukları için bu süreçte önemlidirler.[56] Peritonun işlevlerinden bir diğeri, intraçölomik hareketleri kolaylaştırmak için kaygan, ancak yapışkan olmayan bir yüzey sağlamaktır. Bu özellik, organların serbestçe hareket etmesini ve vücut içindeki çeşitli yapıların sorunsuz bir şekilde birbirleriyle etkileşimde bulunmasını destekler.[57] Bu pürüzsüz yüzey, mezotel hücreleri tarafından üretilen ve içinde fosfatidilkolin bulunan sıvının az miktarda salgılanmasıyla oluşur. Aynı zamanda periton, konak direncinde savunma hattı olarak görev alır.[58] Diğer bir işlevi, doku onarımına katkıda bulunarak büyüme faktörlerini salgılamaktır.[59] Bu nedenle periton, karın boşluğunda hem yapısal hem de koruyucu rolü olan bir organdır.[60]

Peritoneal karsinomatozis (PK), tümör hücreleri ile konak hücreleri arasındaki çeşitli moleküler olayların bir sonucudur. İlk aşamada, tümör hücreleri, başlangıç odasından ayrılarak peritoneal boşluğa ulaşır. Daha sonra serbest tümör hücreleri, peritoneal taşıma yoluyla farklı odaklara taşınır. Uzak bölgelere ulaşan tümör hücreleri, peritoneal yüzeylere tutunarak subperitoneal alana geçer. Bu bölgedeki bağ dokusu, tümör hücrelerinin çoğalması için gerekli olan molekülleri sağlar. Son olarak, metastatik hücrelerin büyüyüp çoğalması, proliferasyon ve anjiogenez ile meydana gelir.[61] Metastatik süreç, ana tümör odağından tümör hücrelerinin ayrılmasıyla başlar. Malign hücrelerin peritoneal boşluğa yayılması, özellikle E-kaderin düşük regülasyonu gibi intraselüler adezyon moleküllerinin etkisinde desteklenebilir.[62] E-kaderin kaybı, hücreler arası yapışmanın azalmasına ve mezenkimal N-kaderinin artmasına işaret ederek epitelden mezenkime geçişi belirtir. Bu olayın, tümör hücrelerinin invazyonunda kilit bir rol oynadığı düşünülmektedir.[63] Tümör hücrelerinin primer odaktan dökülmesi, solid tümörlerde, örneğin kolorektal kanser gibi, interstisyel basınçtaki artışla ilişkilidir. Bu basınç artışı, osmotik basınç artışına, vasküler geçirgenliğin bozulmasına ve yetersiz lenfatik drenaja bağlı olabilir.[64] Ayrıca, cerrahi sırasında tümöral dokunun, lenfatiklerin veya vasküler yapıların kesilmesi, peritona tümör hücrelerinin yayılmasına neden olabilir.[60]

Dr. Paul H. Sugarbaker, periton yüzeyindeki hastalığın büyüklüğünü saptamak ve aynı zamanda prognoz göstergesi olarak kullanılan peritoneal kanser indeksi (PKİ) adlı evreleme sistemini oluşturmuştur (Şekil 2).[65] Periton boşluğu boyunca tümöral yapıların yayılımını

değerlendirmek amacıyla kullanılan PKİ, radyolojik yöntemlerle ve evreleme laparoskopisi sırasında hesaplanabilmekle birlikte, genellikle en doğru skorlar geleneksel açık cerrahi sırasında hesaplanmaktadır.[66] Periton boşluğunun 13 farklı bölgeye ayrılması ve her bölgedeki lezyon boyutunun (LB) cerrah tarafından ölçülmesi, PKİ'nin hesaplanmasını sağlar. Eğer malign birikim görüntülenmezse, LB 0 skoru olarak derecelendirilir. Tümör nodüllerinin çapı < 0,5 cm ise LB-1, 0,5 ila 5,0 cm arasındaysa LB-2, ve > 5,0 cm ise LB-3 olarak sınıflandırılır. Puanlama sırasında nodül sayısı dikkate alınmaz, sadece en büyük nodülün boyutu hesaplanır. Her bir bölgedeki lezyon boyutlarının toplamı ile PKİ hesaplanır. Dolayısıyla, PKİ' nin minimum puanı 0, maksimum puanı ise 39'dur.[67] PKİ derecesinin düşük olması Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK tedavisine yanıtı artırır.[65,68] Peritoneal metastazları bulunan kolorektal, gastrik ve over kanserlerinde PKİ, morbidite ve mortalite üzerinde bağımsız bir prognostik faktördür. [69,70] Kolorektal kanserde PKİ' nin 17-20 arasında olması durumunda, mide kanserinde ise PKİ'nin 12'den yüksek olması durumunda SRC ve HİPEK önerilmez.[71,72] Düşük dereceli psödomiksoma peritonei (PMP) ve peritoneal mezotelyoma gibi invaziv olmayan bazı hastalıklarda PKİ'nin prognostik değeri değerlendirilmez. Bu tür hastalıklarda, tam bir sitoredüksiyon sağlandığında, PKİ'nin sağ kalım üzerindeki etkisi, sitoredüksiyon skorunun tamamlanma derecesi kadar etkili olmayabilir. İkinci bir istisna ise ana safra kanalı, mesane tabanı veya pelvik yan duvar gibi önemli anatomik bölgelerde rezidüel rezeke edilemeyen hastalığın bulunmasıdır; bu durumda düşük PKİ skorunun prognoz üzerindeki olumlu etkisini geçersiz kılabilir.[73,74]



Şekil 2 Dr Paul H. Sugarbaker tarafından Periton Kanser İndeks skorunu kullanarak doku yüzeyinde Peritonyal Karsinomatozis hastalığının derecesini göstermek için prognostik bir araç olarak geliştirilen evreleme sistemi *LS = Lesion Size Score*; *PCI = Peritoneal Cancer Index*

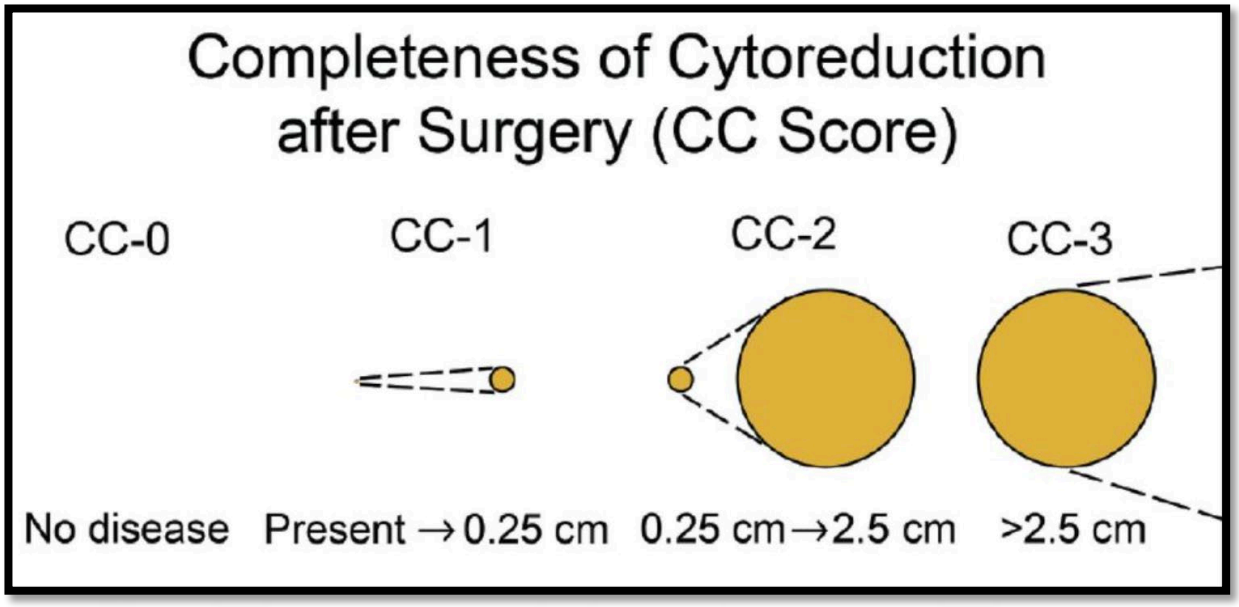
Şekil 2. Peritoneal kanser indeksi (PKİ)

2.3. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Sitoredüktif cerrahi, intraabdominal alanda gözle görülebilen tümör dokularının tamamının çıkarıldığı paryetal ve visseral peritonektomi prosedürünü içerir. Bu işlem, yalnızca omentektomi değil, aynı zamanda gastrointestinal trakt, pankreas, dalak, safra kesesi, uterus, overler, karaciğerin bir kısmı ve 2.5 mm'den büyük lenf nodlarının çıkarıldığı geniş abdominal rezeksiyonları içerir.[75] Sitoredüktif cerrahi ile birlikte uygulanan HİPEK sonrasında, özellikle postoperatif erken dönemde abartılı bir metabolik ve inflamatuar yanıt söz konusudur. Seçilmiş hastalarda oldukça etkin bir tedavi yöntemi olan SRC ve HİPEK uygulaması, aynı zamanda, postoperatif döneme ait hayatı tehdit edecek ciddiyetteki komplikasyonları ile oldukça kompleks bir cerrahidir. Kapsamlı sitoredüktif cerrahi prosedürünün uygulanması, öncelikle 1930'larda over tümörlerinin tedavisinde önerilmiş olmasına rağmen, bu yaklaşımı destekleyen verilerin yayınlanması 1970'lere kadar beklemiştir.[76] Yedi over kanserli hastaya, 1955 yılında intraperitoneal nitrojen mustard uygulanarak ilk peritoneal kemoterapi gerçekleştirilmiştir.[77] Psödomiksoma peritonei tanısı konulan bir hastada ise ilk HİPEK uygulaması 1979'da gerçekleştirildi.[78] Washington DC, ABD'deki Washington Kanser Enstitüsü'nde, 1990'larda popüler hale gelen kombine SRC ve HİPEK tedavisini ilk kez uygulayan isim olan Paul

Sugarbaker, 1995 yılında sitoredüksiyon adımlarını tarifleyip prosedürü standardize etti.[76] Laparoskopik yaklaşım ile iyileştirilmiş HİPEK tekniği ise 2016 yılında uygulanmıştır.[79]

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi işleminde amaç SRC sonrası geriye kalan küçük tümör dokularına yüksek ısıda sitotoksik kemoterapötik ajan uygulayarak geriye kalan tümör dokusunun ortadan kalkmasını sağlamaktır.[80,81] Peritoneal karsinomatozis SRC ve HİPEK öncesi dönemde terminal bir durum olarak görülüp beş yıllık sağ kalımı % 20-30 oranındaydı.[82] Sitoredüktif cerrahi yapılıp HİPEK uygulanmasıyla beş yıllık sağ kalım oranı % 52 ila % 96 arasında artırmış ve ortalama sağ kalım süresini 51 aydan 13 yıla kadar uzamıştır.[83] Literatürde, SRC ve HİPEK sonrasında morbidite oranı % 12 ila % 55 arasında bildirilmiştir.[6,7,84] Cerrahi sonrasında görülebilecek komplikasyonlar arasında bağırsak perforasyonu, anastomoz kaçağı, fistül oluşumu, sepsis, akut böbrek hasarı, kardiyorespiratuvar sorunlar ve tromboembolik olaylar bulunmaktadır.[80] Sugarbaker tarafından geliştirilen sitoredüksiyon skoru (SS), sitoredüksiyon işlemi sonrasında kalan tümör dokusuna dayalı olarak hesaplanan bir puanlama sistemidir (Şekil 3). Bu skorlama sistemi içinde SS-0, sitoredüksiyonu takiben görünür peritoneal tümör olmadığını, SS-1 ise sitoredüksiyon sonrası kalan tümör nodüllerinin < 2.5 mm'den küçük olduğunu gösterir; bu durum, intrakaviter kemoterapinin penetrasyonunun mümkün olduğu düşünülen bir nodül boyutunu ifade eder ve dolayısıyla tam bir sitoredüksiyonu temsil eder. Sitoredüksiyon skoru 2 (SS-2), 2.5 mm ile 2.5 cm arasındaki tümör nodüllerini belirtirken, SS-3 ise 2.5 cm'den büyük tümör nodüllerini veya karın ve pelvis içinde rezeke edilemeyen tümör nodüllerinin varlığını ifade eder. Bu skorlama sistemine göre, SS-2 ve SS-3 durumları inkomplet olarak değerlendirilir.[74] Sitoredüktif cerrahide, izole omentektominin yanı sıra bazı hastalarda önemli morbiditeye neden olabilecek geniş peritonektomi ve dalak, mesane, uterus, overler, karaciğer bölümleri gibi büyük organların bir arada aynı cerrahide çıkarılması ve anastomozları söz konusudur.[80] Sitoredüksiyon skoru' nun tamlığı PK hastalarında değerli bir prognostik göstergedir.[60] İkinci gösterge olarak PKİ gelir.[67]



Şekil 3 Sitoredüksiyon skoru (SS)

Kemoterapi başlanmadan önce, gözlemlenebilir tümöral kitlelerin ve peritoneal nodüllerin tamamı rezeke edilmelidir. Bu prosedür, peritonektomi, sol üst kadran peritonektomisi, pelvik peritonektomi, küçük omentumun ve omental bursanın çıkarılması, ayrıca anterior paryetal peritonektomiyi içerir. Bu işlem sırasında normal görünümlü periton yüzeylerine dokunulmaz. Ayrıca, viseral rezeksiyonlar gerektiğinde büyük omentumun çıkarılması, splenektomi, sağ kolektomi, rektosigmoid kolon rezeksiyonu ve parsiyel gastrektomiyi içerebilir.[60]

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi, sitoredüktif cerrahi tamamlandıktan sonra uygulanan ve perioperatif intraperitoneal kemoterapi uygulamalarının en yaygın biçimidir. Hiperterminin sitotoksik etkisi, 41 °C ile 43 °C arasındaki sıcaklıklarla birlikte sitotoksik ilaçların intrakaviter kullanımıyla kombinlenerek, malign hücrelere seçici bir hücre öldürücü aktivite gösterir. Hiperterminin reversibl ve nonselektif etkileri arasında RNA sentez inhibisyonu ve mitoz durdurma bulunurken, lizozom artışı ve lizozomal enzim artışı malign hücrelere seçici bir etki sağlar. Kemoterapi solüsyonunu ısıtan ve karın içinde dolaşımını sağlayan bir cihaz, optimal sıcaklık ve dozajı ayarlar. Perfüzatın 44°C' nin üzerindeki sıcaklıklarda olması, tipik olarak normal hücrelerin apoptozisine sebep olabilir. Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi için kullanılan kemoterapötik ilaçların çoğu, hücre döngüsünün belirli bir aşamasında etki etmeyi amaçlayan ve geleneksel kemoterapötik ajanlardan farklı olarak "hücre döngüsüne özgü olmayan" ilaçlardır. Bu ilaçlar, hücre dinlenme aşamasında da

etki gösterebilirler. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi için seçilen ilaçlar, sistemik absorbsiyonun düşük olması avantajını taşıyan düşük moleküler ağırlıklı ve yüksek oranda lipofilik özelliklere sahiptir.[80] Hipertermik intraperitoneal kemoterapi için açık ve kapalı teknikler tanımlanmıştır ve ayrıca intravenöz kemoterapi uygulanması eklenirse bu durum HİPEK plus tekniği olarak kabul edilir.[85] İntraperitoneal kemoterapinin farmakokinetik temeli, kemoterapötik maddelerin periton boşluğuna doğrudan uygulanmasının neden olduğu doz yoğunluğu ve peritoneal plazma bariyeri nedeniyle gecikmiş klirensine dayanmaktadır.[86,87] Başka bir avantajı ise, bu ilaçların portal ven yoluyla karaciğer mikrometastazı üzerinde anti-tümör etki gösterebilme yeteneğidir.[88] Küratif rezeksiyon sonrası intraabdominal nüks genellikle intraperitoneal serbest kanser hücrelerinden kaynaklanır ve bu durum iki potansiyel kaynaktan oluşabilir. Bunlar, kanser hücrelerinin primer tümörden spontan olarak dökülmesi ve kanser hücrelerinin cerrahi nedenli travmatik yayılmasıdır.[89,90] Sugarbaker ve ekibinin öne sürdüğü "tümör hücre tuzak hipotezi" ne göre, intraperitoneal serbest kanser hücreleri, bu şekilde dökülen veya ameliyat sırasında yayılan, açık alana dakikalar içinde yapışır. Bu hipoksik ortamda bulunan kanser hücreleri, sistemik kemoterapinin etkilerine karşı kısmen dirençli olabilir. Bu nedenle intraperitoneal kemoterapi (İPK) uygulanarak serbest kanser hücrelerini temizlenmesi amaçlanmaktadır.[90] İntraperitoneal kemoterapinin ideal olarak ameliyat sırasında veya hemen ardından verilmesinin nedeni, yara iyileşme sürecinin bir parçası olarak oluşan fibrin içindeki kanser hücrelerini yok etmektir. Bu uygulama bir gecikme yaşanırsa, bu durum hem ajanın fibrin içindeki hücrelere zayıf penetrasyonuna hem de gelişen yapışıklıklar sonucu periton boşluğu içinde düzensiz bir dağılıma neden olabilir.[91]

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi prosedüründe, karın içine dört adet dren ve ısı probu yerleştirilir. İki dren, karın içine ısıtılmış perfüzatın ve ardından kemoterapötik ilacın verilmesi için kullanılır. Diğer iki dren, perfüzatın dışarı drenajını gerçekleştirir. Yaklaşık 3-5 litre sıvı ile karın doldurulur. Roller pompa ile perfüzat döndürülür ve istenilen sıcaklık sağlandığında kemoterapötik ajan eklenir. Genellikle izotonik mayi veya %5 dekstroz gibi taşıyıcı solüsyonlar tercih edilir. Dekstroz kullanılan hastalarda hiponatremi ve hiperglisemi riski sebebiyle dikkat edilmesi gerekir.[92] Hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasında üç farklı yöntem bulunmaktadır: Bunlar açık, kapalı ve yarı kapalı tekniklerdir.[93] Açık teknik, manuel karıştırma imkanı sayesinde ısının ve sitotoksik maddelerin daha etkili ve homojen bir şekilde dağılımını sağlar, ancak ısı kaybına, peritonun ön duvarının sıvıya daha az maruz kalmasına ve kemoterapötik ajanla veya aerosol halindeki partiküllerle doğrudan temasın personel için potansiyel bir risk oluşturmasına neden olabilir.[94] Kapalı

teknikte ise, insizyon yerleri sütüre edilerek kapalı bir karın oluşturulur. Kapalı karın tarafından uygulanan pozitif basınç etkisiyle ilacın dökülme riski azalır, ısı kaybı azalır ve bu durum ilacın penetrasyonunda artışla sonuçlanır. Buna ek olarak, kemoterapötik ilaçların homojen olmayan dağılımı ve sıvı birikimi riski bulunmaktadır; bu durum hem ısı hem de sitotoksik ajanların toksik seviyelere çıkmasına neden olabilir.[95] Yarı kapalı teknikte ise, cerrahın eli için açık kalan kısımların kapatılmasıyla birlikte bir prosedür gerçekleştirilir; bu, abdominal boşluktan sıvı sızıntısını azaltmaya yardımcı olur.[93]

Günümüzde çoğu merkez, HİPEK uygulamasını kapalı yöntemle gerçekleştirmektedir. Hipertermik intraperitoneal kemoterapi süresi ve kullanılacak ilaç seçimi, tümörün tipine ve yaygınlığına, hastanın komorbiditelerine göre ayarlanır. Perfüzyon süresi genellikle 30-120 dakika arasında ayarlanmaktadır. Kullanılacak ilacın doğrudan sitotoksik etkisi olmalı ve bu etkinin hipertermi ile sinerjistik bir etki göstermesi gerekmektedir. Ayrıca, ilacın ciddi lokal yan etkileri olmamalı ve metabolizması sonucunda aktif sitotoksik etkiye sahip bir ajan ortaya çıkmamalıdır.[96]

İntraperitoneal kemoterapi için kullanılan ajanlarda standart birleşik bir protokol olmamakla birlikte, birçok merkez tarafından kabul edilen ve yaygın olarak uygulanan protokoller bulunmaktadır. Mitomisin-c (MMC), cisplatin, oksaliplatin ve doksorubisin peritoneal kavite için en sık kullanılan ajanlardır. Apendiks neoplazilerinde ve kolorektal kanserlerde, genellikle mitomisin-c ve oksaliplatin tercih edilmektedir. Mide tümörlerinde ise MMC, sisplatin ve doksorubisin kullanılabilmektedir. Over tümörlerinde genellikle sisplatin, mezotelyomada ise MMC ve sisplatin kombinasyonları sıkça tercih edilen tedavi seçenekleridir.[96–99]

2.4. Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Sonrası Komplikasyonlar

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK tedavisi, bildirilen oranlarda büyük ölçüde farklılıklar olsa da, önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.[80] Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrası morbidite oranları % 30 ila % 74 arasında değişmektedir.[83] Ancak, klinik sonuçları karşılaştırmak zordur çünkü merkezler arasında terapötik endikasyon, hasta seçimi, cerrahi teknik, hipertermi derecesi, lokal-bölgesel kemoterapi için ilaçların türü ve dozu gibi birçok faktörde geniş bir değişkenlik vardır. Ayrıca, farklı komplikasyonları rapor etme konusunda farklı sınıflandırma sistemleri kullanılmıştır.[83] Cerrahi literatürde, cerrahi komplikasyonlar için tek tip bir sınıflandırma sistemi bulunmamaktadır. Komplikasyonlar için en sık kullanılan sınıflandırmalardan biri de *Clavien-Dindo* (Tablo 1) sınıflandırmasıdır.[100] Uluslararası Kanser

Enstitüsü'nde (Tablo 2) SRC ve HİPEK sonrasında meydana gelen komplikasyonları değerlendirmek amacıyla komplikasyon sınıflaması geliştirilmiştir.[101] Oluşan komplikasyonlar cerrahi işlemden, hipertermiden veya intraperitoneal kemoterapiden kaynaklanabilir. Ana cerrahi komplikasyonlar genellikle bağırsak perforasyonları, anastomotik sızıntılar ve fistül oluşumlarını içermektedir. Ayrıca, bildirilen komplikasyonlar arasında safra sızıntısı, pankreatit, ameliyat sonrası kanama, yara açılması, derin ven trombozu, pulmoner emboli, pnömotoraks, kardiyovasküler ve iskemik serebral hasar da bulunmaktadır.[77] Cerrahi ile ilgili komplikasyonları intraperitoneal kemoterapi veya hipertermi ile ilişkilendirmek genellikle zordur. Tanımlanan büyük komplikasyonların çoğunun, agresif cerrahi prosedürle ilişkili olduğu görünmektedir. Önceki laparotomilerin sayısı, ameliyat süresi, peritonektomi işlemlerinin sayısı, visseral rezeksiyonların sayısı ve dikiş hatlarının sayısı gibi faktörler morbiditedeki artış ile ilişkilidir.[77]

Fumagalli ve arkadaşları[102] yaptıkları deneysel çalışmalarında, MMC 'nin dikiş hatlarının iyileşmesini bozduğunu, bunun sıçanlarda MMC ile yapılan HİPEK sonrasında anastomotik sızıntı riskinin artmasına neden olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Shido ve arkadaşları[103], intraoperatif normotermik intraperitoneal kemoterapi ile tedavi edilen bir kontrol grubu kullanarak, hiperterminin kendisinin HİPEK prosedürlerinde periton hasarına neden olmadığını göstermiştir. Tao ve arkadaşları [104] meta-analizlerinde genç (< 65 yaş) ve yaşlı (> 65 yaş) hastalar arasında benzer anastomoz kaçağı insidansı ve hastanede kalış süresi olduğunu ancak yaşlı hastalarda morbidite sonuçları ve mortalitenin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Cooksley ve arkadaşları [105] intra ve postoperatif vazopressör gereksinimi ne kadar yüksekse postoperatif komplikasyon riskinin de o kadar yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Peritoneal kanser indeksi ile skorlanan periton hastalığının boyutu, sitoredüksiyon skorunun tamlığı ve intraperitoneal platin kemoterapisinin dozu hem morbidite hem de sağ kalım açısından önemli prognostik faktörlerdir.[8]

Sitoredüktif cerrahi ile HİPEK, geniş kapsamlı bir batın cerrahisi içermekte olup ince bağırsağın büyük ölçüde işlenmesini, birçok visseral rezeksiyonu, anastomozu ve peritonektomiyi içerir. Ana komplikasyonlar arasında anastomotik sızıntılar, dikiş hattından uzak gastrointestinal perforasyonlar, batın apsesi, sepsis, kanama, safra, pankreas veya üreter sızıntısı, pankreatit, paralitik ileus, ishal vb. bulunmaktadır.[8] Yoğun Bakım Ünitesi'ne yeniden yatışlar hastaların % 11 ila 25'inde meydana gelir ve bir çalışmada ileus ve dehidrasyonun yeniden yatışların üçte birinden sorumlu olduğu gösterilmiştir.[106] Postoperatif sepsis,

anastomoz kaçağı vb. komplikasyon gelişen hastalarda yeniden ameliyat oranı artmaktadır. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrası yeniden başvurularda rol oynayan ana faktör enterokutanöz fistül olarak yer almaktadır. Bir çalışmada yaş, cinsiyet, ırk, intraoperatif kan kaybı, peritoneal kanser indeksi, operasyonda pankreatik veya hepatik rezeksiyon gibi faktörler ile cerrahi alan enfeksiyonu ve tromboembolik olayların postoperatif komplikasyonları ile yeniden başvuru oranları arasında herhangi bir ilişki bulunamadı.[107] Pnömoni, plevral efüzyonlar, solunum yetmezliği ve pulmoner emboli en sık görülen postoperatif evre III/IV solunum komplikasyonları arasında yer alır.[108–110] Bunlar yoğun bakımda kalış süresini uzatabilir veya yoğun bakıma yeniden yatışlara neden olabilir. Solunum kaynaklı sepsis % 28,6 ile septik şokun ikinci en sık nedenidir.[108] Preti ve arkadaşları [110] % 4,6' sı plevral efüzyon, % 4,2'si oksijen takviyesi ve entübasyon gerektiren solunum sıkıntısı ve % 3,2'si pnömoniyi içeren % 10 oranında pulmoner yan etki insidansını bildirmişlerdir. Martin ve arkadaşları [107] hastaların % 10.8' inde postoperatif plevral efüzyon geliştiğini ve iki hastada pulmoner emboli nedeniyle mortalite olduğunu bildirmişlerdir. Özellikle postoperatif ilk 48 saatte sistemik inflamatuar yanıta bağlı hipovolemik şok, daha yüksek derece III/IV komplikasyon oranlarına yol açabilir. Akut miyokard enfarktüsü ve aritmilerin görülme sıklığı herhangi bir büyük gastrointestinal cerrahi ile benzerdir.[8] Sepsis (abdomen kaynaklı olmayan), kateter enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonu yaygındır.[83,107,111] Pulmoner emboli, derin ven trombozu ve superior mezenterik ven trombozu riski % 5-10 aralığındadır.[112] Venöz tromboemboli gelişimi ile ilişkili önemli risk faktörleri arasında tanı anında ileri kanser evresi, uzun süreli immobilizasyon, kapsamlı cerrahi prosedürler, gastrointestinal sistemin müsinöz tümörleri ve santral venöz kateterlerin kullanımı yer alır.

İntraperitoneal kemoterapi için sisplatin ve MMC'nin kombine kullanımıyla sistemik komplikasyon oranının arttığını bildiren az sayıda da olsa çalışma vardır.[6,113] Canda ve arkadaşları[111] ameliyat öncesi böbrek fonksiyon bozukluğu olan ve daha önce kemoterapi almış hastaların ameliyat sonrası derece III/IV nefrotoksisite ile ortaya çıkabileceğini bulmuşlardır. Bu çalışmada, yaşlı hastalarda (yaş >70), preoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu olan veya daha önce sistemik intraperitoneal kemoterapi uygulanan hastalarda HİPEK sırasında kemoterapötik ajan dozlarında % 30' luk doz azalmasına rağmen, hemodiyaliz gerektiren postoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu insidansının yüksek olduğu bildirilmiştir.

Tablo 1. *Clavien-Dindo* Sınıflaması.

Clavien-Dindo Sınıflaması	
Grade 1	Normal ameliyat sonrası süreçten sapma, ek radyolojik, endoskopik ve cerrahi Girişim gerektirmez, analjezik, antiemetik ve IV (intravenöz) sıvı tedavisi uygulanabilir. Yatak başı yara aralamayı gerektiren yara enfeksiyonu da bu grupta değerlendirilir.
Grade 2	Farmakolojik tedavi gerektiren komplikasyonlar (Total parenteral nütrisyon ve kan transfüzyonu dahil)
Grade 3a	Cerrahi, radyolojik veya endoskopik girişimsel işlem gerektiren komplikasyonlar (Genel anestezi gerektirmeyen)
Grade 3b	Cerrahi, radyolojik veya endoskopik girişimsel işlem gerektiren komplikasyonlar (Genel anestezi gerektiren)
Grade 4a	Hayatı tehdit eden ve yoğun bakım yatışı gerektiren komplikasyonlar (Tek organ yetmezliği)
Grade 4b	Hayatı tehdit eden ve yoğun bakım yatışı gerektiren komplikasyonlar (Çoklu organ yetmezliği)
Grade 5	Hastanın ölümü ile sonuçlanan komplikasyonlar

Tablo 2. Uluslararası Kanser Enstitüsü Sınıflaması.

Uluslararası Kanser Enstitüsü Sınıflaması	
Grade 1	Asemptomatik ya da hafif semptomlar Klinik ya da tanısal gözlem yeterli olan Müdahale gerektirmeyen durumlar
Grade 2	Minimal, lokal veya noninvaziv müdahale gerektiren durumlar
Grade 3	Şiddetli veya önemli fakat ani hayati tehlike yaratmayan Hastanede yatırılarak takip gerektiren ve hastanın kendi bakımını sınırlayan durumlar
Grade 4	Hayati tehlike yaratan sonuçlar Acil müdahale gerektiren durumlar
Grade 5	Ölüme yol açan durumlar

2.5. İnflamatuar Belirteçler

İnflamasyon, yaralanma veya enfeksiyona vücudun verdiği doğal bir tepkidir. Malign tümörleri olan hastalarda, nötrofiller hastanın sistemik inflamasyon seviyesinin arttığını gösteren inflamatuar hücrelerdir, inflamasyon, tümörü lokal doku anjiyogenezisine elverişli hale getirir; buna bağlı olarak da kanser hücreleri prolifere olur ve metastatik hale gelir. Ayrıca, sistemik inflamasyon, intestinal permeabilite artışına, intestinal floranın yer değiştirmesine ve enfeksiyon gibi postoperatif komplikasyonların gelişmesine neden olabilir. T hücreleri, B hücreleri ve *Naturel Killer* hücreleri olarak ayrışmış olan lenfositler vücudun ana immün hücreleridir. Bu 3 tip hücre temelde aktive olan tümör hücrelerinin ölümünden sorumludur. Vücutta lenfosit düzeyi azalması, tümör hücrelerinin yayılımına ve metastazına neden olması yanı sıra immün fonksiyonların azalmasına bağlı olarak bu hastaların postoperatif komplikasyonlara daha yatkın hale gelmesine de neden olur.[10] Çeşitli tümörlerde kanserin yayılmasından ve prognozdan sorumlu olan trombositler, lenfositler ve nötrofillerin her biri laboratuvar testleri ile kolayca tespit edilebilen; her biri inflamatuar ve anti-inflamatuar süreçlerde rol oynayan, immünolojik yanıtta ve pıhtılaşma durumunda da kritik rolleri olan hücrelerdir. Nötrofiller dolaşımdaki tümör hücreleri ile doğrudan temas halindedir ve dolaşımdaki vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) için rezervuar işlevi görebilir ve kansere karşı inflamatuar yanıtta metastaz gelişimine yardımcı olabilir.[114] Lenfositler, sitotoksik hücre ölümüne neden oldukları ve kanser hücrelerinin çoğalmasını, yayılmasını engelleyen sitokin ürettikleri için önemli tümör süpresörleridir.

Son zamanlarda, birçok patolojik durum ve değişik cerrahiler sonrası, daha az invaziv ve kolaylıkla uygulanabilen yöntemler olması nedeni ile gerek mortalite ve genel hayatta kalım gerekse postoperatif komplikasyonların öngörülmesinde birtakım biyoinflamatuar, hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin kullanılması daha popüler hale gelmiştir. Bu basit ve kolaylıkla hesaplanabilecek prognostik indekslerin kullanımı preoperatif dönemde bu hastaların daha optimal koşullara getirilmesine veya postoperatif dönemde daha sıkı takiplerinin yapılmasına da olanak sağlayacaktır.[115]

Son yıllarda, bir dizi çalışmada, inflamatuar belirteçlerin postoperatif seyri ve sağ kalımı öngörmedeki kullanımını araştırılmıştır. İnflamasyon sadece karsinogenezde değil aynı zamanda SRC ve HİPEK ameliyatı sırasında da önemli bir rol oynar. Bazı inflamatuar belirteçlerin postoperatif enfektif komplikasyonlarla artan bir ilişkisi olduğu bulunmuştur.[8] Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK uygulanan olgularda artmış preoperatif NLO ve artmış

postoperatif TLO 1 yıllık azalmış hayatta kalış ile ilişkili bulunmuştur.[11] Bir başka çalışmada ise, majör abdominal cerrahi geçiren hastalarda NLO ve TLO'nun erken ve geç postoperatif komplikasyonların öngörülmesinde bağımsız prognostik faktörler olduğu saptanmıştır.[10] Literatürde, sistemik inflamatuar yanıtın bir göstergesi olarak işlev gören NLO'nun çeşitli kanser türlerinde önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.[117] Trombositler anjiyogenezi teşvik ederek, mikrovasküler geçirgenliği artırarak kanser hücresi ekstravazasyonuna yardımcı olup tümörün büyümesini desteklerler. Nötrofil lenfosit oranı yanı sıra TLO'nun sepsis gibi farklı klinik tabloların tanı ve tedaviye yanıtlarının izlenmesinde de prognostik bir faktör olduğu kanıtlanmış ve postoperatif komplikasyonların gelişiminin izlenmesinde de rol oynadığı bildirilmiştir.[118, 119] Kolorektal kanser cerrahisi ve SRC ve HİPEK uygulamaları sonrası da NLO ve TLO'nın kötü prognoz, erken mortalite ve genel sağ kalım ile ilişkili olduğu ve bu prognostik biyobelirteçlerin hasta seçiminde de kullanılabileceği literatürde gösterilmiştir.[120]

Amroun ve arkadaşları [9] farklı orjine sahip peritoneal karsinomatozisli olgularda uygulanan SRC ve HİPEK sonrası postoperatif infeksiyöz komplikasyonlarda postoperatif 5. ve 7. günlerdeki NLO değerlerinin yüksek olduğunu ancak bu ilişkinin zayıf olduğunu bildirmişlerdir. Miao SL ve arkadaşları [122] mezenter iskemisi nedeniyle opere edilen olgularda preoperatif yüksek TLO değerlerinin postoperatif komplikasyonlarla ilişkili bir prediktör olduğunu belirtmişlerdir.

Sistemik immün inflamasyon indeksi periferik kandaki nötrofil miktarının trombosit miktarı ile çarpılıp lenfosit miktarına bölünmesi ile elde edilen, son zamanlarda oldukça popüler olan, yeni ve oldukça kullanışlı bir prognostik değerlendirme yöntemidir.[12] Birçok farklı inflamatuar sistemik hastalığın aktivitesi ve seyrini belirlemede prognostik bir faktör olduğu kabul edilen Sİİ aynı zamanda farklı malign tümörlerin tanısında ve tedavilerinin etkinliğinde de kullanılmıştır.[12–14,116] Benzer şekilde, son zamanlarda yayınlanan birçok literatürde, preoperatif ve postoperatif 1. günde hesaplanan Sİİ' nin akciğer kanseri, aortik anevrizma ya da diseksiyonu nedeniyle uygulanan cerrahilerden sonra gelişen komplikasyonlarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir.[13,14] Sistemik immün inflamasyon indeksi diyabetik depresyon, ankilozan spondilitte hastalık aktivitesi ya da postmenapozal kadınlarda olası osteoporozla ilişkili bulunmuştur.[14,117,118] Son yıllarda tümörün mikro çevresine olan artmış ilgi ve farklı inflamatuar hücreler ve mediyatörlerin tümörün çevresine lokal dağılımına, rekürrensine ve metastazlarına katkıda bulunduğunun gösterilmiş olması Sİİ' nin, farklı malign tümörlerin tanısı, prognozu ve tedavilerinin etkin olup olmadığında da kullanılmasına neden olmuştur.[119]

Benzer şekilde, son zamanlarda literatürde, artmış Sİİ'nin prognoz ve genel hayatta kalış yanı sıra farklı cerrahilerden sonra gelişen istenmeyen etki ve sonuçlar için de bağımsız bir risk faktörü olduğuna dair yayınlar mevcuttur.[116,117] Zhao Y ve arkadaşları [120] aort diseksiyonu nedeniyle torasik endovasküler onarım yapılan 186 olguluk seri yayınlamışlardır. Çalışmacılar,186 olgudan 68 olguda istenmeyen etki geliştiğini ve bu olgularda postoperatif ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinden hesaplanan Sİİ'nin anlamlı olarak (>2893) istenmeyen etki gelişmeyen gruba kıyasla yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Jiang R ve arkadaşları [13] küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde postoperatif pnömoni, Mao X ve arkadaşları [121] akciğer kanser rezeksiyonları sonrası gelişen 47 postoperatif pulmoner komplikasyon, Xu ve arkadaşları [122] da preoperatif Hepatit B virüsüne bağlı hepatosellüler karsinom nedeniyle hepatektomi uygulanan hastalarında hematolojik inflamatuar parametre olan preoperatif Sİİ'nin postoperatif *Akut Kidney Injury* için tercih edilebilir bir gösterge olduğunu ve yüksek değerlerin daha ciddi sistemik inflamasyonla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Sistemik proinflamatuvar faktörlerin tümör nedeniyle üst abdominal ve kolorektal cerrahilerden (KRC) sonra gelişen komplikasyonlarda etkin olduğu bilinmektedir. Xie ve arkadaşları [123] ise kolorektal cerrahi sonrası gelişen genel komplikasyonlar ve prognozda tümör belirteçleri ile birlikte değerlendirdikleri Sİİ'yi içeren çalışmalarında bu iki değerin postoperatif genel komplikasyonlarda arttığını bu artışın özellikle grade I-II komplikasyonlar için daha iyi bir gösterge olduğunu saptamışlardır. Jiao ve arkadaşları [116] ise üst abdominal kanser cerrahisi geçiren ve postoperatif anestezi yoğun bakımda izlenen 310 olguda preoperatif ve postoperatif birinci saatteki yüksek Sİİ değerlerinin deliryum, postoperatif infeksiyon ve istenmeyen kardiyovasküler durumlar gibi ciddi postoperatif komplikasyonlarla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışma ayrıca postoperatif 1. saatteki Sİİ cut-off değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede uygun bir yöntem olduğunu göstermektedir. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK olgularında, Sİİ ilk kez Garcia CV ve arkadaşları [124] tarafından kullanılmıştır. Primer etyolojisi over kanseri olan 122 olguluk bu retrospektif çalışmada, araştırmacılar infeksiyöz komplikasyonların geliştiği olgularda postoperatif Sİİ'nin artmış olduğunu bildirmişlerdir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Dokuz Eylül Üniversitesi SRC+HİPEK cerrahisinin yapıldığı ve eğitim merkezi olarak seçilen dünyadaki sayılı merkezlerden birisi olup hem vaka sayısı hem de deneyim açısından oldukça önemli bir yerdedir. Bu nedenle, biz de kendi merkezimizdeki over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozis nedeniyle SRC+HİPEK uygulanmış olgulardaki preoperatif (operasyon öncesi 7 gün içinde son bakılan labaratuvar verilerinden hesaplanan) NLO,TLO,Sİİ ve postoperatif 1., 3. ve 5. günlerdeki hesaplanan NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin *Clavien Dindo* sınıflamasına göre komplikasyon ciddiyeti belirlenip; ilk 6 ay içerisindeki postoperatif komplikasyonları öngörmede etkin bir prognostik değer olup olmadığının araştırılmasını amaçladık.

Araştırma retrospektif kohort olarak planlanıp Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar etik kurul onayı alındıktan sonra Ocak 2011-Ağustos 2022 arası over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozis olup SRC ve HİPEK uygulanmış olguların anestezi kartları, dosyaları ve Hastane Bilgi Yönetim Sistemi (HBYS) üzerinden elde edilen kayıtlardan yapıldı. Çalışmamızda;

Dışlanma Kriterleri:

1.18 yaş altı olan hastalar

2.HİPEK uygulanmamış olgular

3.Preoperatif enfeksiyonu olan olgular

4.Dosya verilerine ulaşılamayan hastalar

Dahil olma kriterleri:

1.Sitoredüktif Cerrahi ve HİPEK uygulanan peritoneal karsinomatozisli over kanseri hastalar

2.18 yaş üstü

Çalışmamızda kullandığımız verilerimiz preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak aşağıdaki şekilde belirlendi:

Preoperatif dönem; Yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi (VKİ), ASA (*American Society of Anesthesiologists*) fiziksel durum göstergesi, yandaş hastalıklar (hipertansiyon, diabetes mellitus, kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, astım, serebrovasküler hastalık, hipotiroidi), son üç ayda kemoterapi öyküsü ve kemoterapötik ajan tipi, preoperatif nötrofil, lenfosit, trombosit düzeyleri (operasyon öncesi 7 gün içinde bakılan değerler), sigara kullanım durumu

İntraoperatif dönem: Operasyon süresi, HİPEK süresi, peritoneal kanser indeksi (PKİ), sitoredüksiyon skoru (SS), daha önceki HİPEK öyküsü, HİPEK'te uygulanan kemoterapötik ajan tipi, senkron/metakron

Postoperatif dönem: 1, 3 ve 5. günlerdeki nötrofil, lenfosit, platelet düzeyleri, hastanede kalış süresi, ilk 6 ayda gelişen komplikasyonlar, ilk 6 ayda mortalite

3.1. İstatistiksel Analiz

Bağımlı değişkenler

Postoperatif ilk 6 ay içerisinde komplikasyon gerçekleşme durumu (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül, kateter enfeksiyonu, yara yeri enfeksiyonu, idrar yolu enfeksiyonu, abse, pnömoni, evisserasyon, derin ven trombozu, plevral efüzyon, pulmoner tromboemboli, böbrek yetmezliği vb. gibi)

Komplikasyonkar var ya da yok olarak karşılaştırılacaktır ve komplikasyonu olanlarla gastrointestial kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) olan hastalar karşılaştırılacaktır; enfeksiyöz komplikasyonu olanlar (klinik bulgular ile uyumlu radyolojik bulgular, pozitif hemokültür(ler) ve/veya idrar kültürleri olan hastalar)

Komplikasyon olan hastalar *Clavien Dindo* sınıflamasına göre değerlendirilecektir. *Clavien Dindo* 1 ve 2 ve minör komplikasyonlar olarak değerlendirilirken, *Clavien Dindo* 3,4 ve 5 ise majör komplikasyonlar olarak değerlendirilecektir.

Bağımsız Değişkenler

Periton kanser indeksi (PKİ), sitoredüksiyon skoru (SS) operasyon öncesi (operasyon öncesindeki 7 gün içerisinde son bakılan laboratuvar değerlerinden hesaplanan) ve sonrası 1., 3. ve 5.günlerdeki nötrofil, lenfosit ve trombosit düzeyleri, hesaplanan NLO, TLO, Sİİ değerleri.

Karıştırıcı faktörler: yaş, kilo, boy, vücut kitle indeksi, ASA fiziksel durum göstergesi, yandaş hastalıklar, son 3 ayda kemoterapötik ajan alımı, tipi, sigara alışkanlığı, operasyon süresi ve uygulanan kemoterapötik ajan dozu, tipi, hastanede kalış süresi.

Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testleriyle değerlendirilmiştir. Sayısal verilerin tanımlayıcı istatistikleri normal dağılıma uyanlar için ortalama, standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için ortanca ve çeyrekler arası aralık ile (%25-%75); kategorik değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. İki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında normal dağılıma uyanlarda Student t testi, uymayanlarda Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanılmıştır. Biyokimyasal parametreler ve bu parametrelerle hesaplanan indekslerin Komplikasyon varlığı, majör ve minör komplikasyon durumu ve 6 aylık sağ kalım ile ilgili AUC değerlerini belirlemek için Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi kullanılarak optimal cut-off değerleri (kestirim değeri), sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD) ve negatif prediktif değerleri (NPD) hesaplandı. AUC değerleri; mükemmel (AUC 0.90), çok iyi (AUC: 0.80-0.89), iyi (AUC: 0.70-0.79), orta (kabul edilebilir) (AUC: 0.60-0.69) zayıf (AUC: 0.50-0.59) şeklinde yorumlandı. İstatistiksel analizler R sürüm 4.0.2 ile (https://www.r-project.org/) ile yapıldı. “compareGroups” ve “pROC” paketleri kullanıldı. İki yönlü p değerinin <0.05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Ocak 2011-Ağustos 2022 tarihleri arasında over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozis nedeniyle SRC ve HİPEK operasyonu geçirmiş hastaların HBYS üzerindeki kayıtlarından alınan verilere bakılarak 158 hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 55.6 ± 11.4 yıl olarak saptanmıştır. Hastaların VKİ sınıflandırmasına göre % 38' inin normal kilolu, % 36.7'sinin fazla kilolu, % 23.4'ünün obez, % 1.27'sinin morbid obez ve % 0.63'ünün zayıf olduğu belirlenmiştir. Hastaların % 82.3 ünün sigara kullanımı yokken % 17.7'sinin sigara kullandığı, ASA fiziksel durum sınıflamasına göre % 45.6'sının ASA 1, % 51.9'unun ASA 2 ve % 2.53'ünün ASA 3 olduğu saptanmıştır.

Hastaların komorbidite durumlarına göre dağılımı incelendiğinde, % 55.1'inde herhangi bir komorbidite bulunmamıştır. Hipertansiyon (n=47) en sık gözlenen komorbidite iken ikinci sıklıkta hipotiroidi (n=19) gözlenmiştir.

Hastaların % 77.2'si ameliyat öncesi son üç ay içerisinde kemoterapi almazken, % 22.8'i ameliyat öncesi son üç ay kemoterapi almıştır. Sitoredüktif cerrahi yapıldığında hastalık boyutu skorlamasında yararlanılan PKİ değeri % 74.1 hastada 15 puan ve altındadır. Hastalarda PKİ'nin ortalması 11.8 ± 5.82'dir. Kalan tümör yükünü hesaplamada kullanılan SS değeri % 74.1 hastada 0, % 22.8 hastada 1 ve % 3.16 hastada 2 puan olarak bulunmuştur.

Ameliyatların ortalama süresi 434 dakikadır. Hastaların % 93'üne (n=147) 90 dakika HİPEK uygulanırken % 6.96'sına (n=11) 30 dakika HİPEK uygulanmıştır. İntraoperatif HİPEK yapılırken kullanılan kemoterapötik ajan en sık 118 hasta ile sisplatindir. Diğer kullanılan kemoterapötik ajanlar ise mitomisin c, oxaliplatin, karboplatin, paklitaksel ve doksorobusindir. Hastaların % 87.3'üne daha önce HİPEK yapılmazken, % 12.7'sine daha önce HİPEK yapılmıştır (Tablo 3).

Hastalar postoperatif olarak ortalama 19 ± 17 gün hastanede yatmıştır. Altı ay içerisinde 158 hastanın 15'inde mortalite gözlenmiştir.

Tablo 3. Hastaların sosyodemografik ve klinik olarak tanımlayıcı özellikleri.

N=158	**n (%)**
Yaş Ortalama±STD	55.6±11.4
VKİ	
Zayıf	1 (0.63)
Normal	60 (38.0)
Fazla kilolu	58 (36.7)
Obez	37 (23.4)
Morbid obez	2 (1.27)
Sigara kullanımı	
Yok	130 (82.3)
Var	28 (17.7)
ASA	
ASA1	72 (45.6)
ASA2	82 (51.9)
ASA3	4 (2.53)
Komorbidite varlığı	
Yok	87 (55.1)
Var	71 (44.9)
Hipertansiyon	
Yok	111 (70.3)
Var	47 (29.7)
DM	
Yok	141 (89.2)
Var	17 (10.8)
Kalp yetmezliği	
Yok	151 (95.6)
Var	7 (4.43)

N=158	**n (%)**
SVO: Yok	158 (100)
Kronik böbrek yetmezliği	
Yok	156 (98.7)
Var	2 (1.27)
Astım	
Yok	153 (96.8)
Var	5 (3.16)
Hipotiroidi	
Yok	139 (88.0)
Var	19 (12.0)
Son üç ayda KT alma durumu	
Yok	122 (77.2)
Var	36 (22.8)
PKİ Ortalama±STD	11.8±5.82
PKİ grupları	
≤ 15	117 (74.1)
> 15	41 (25.9)
SS	
SS 0	117 (74.1)
SS 1	36 (22.8)
SS 2	5 (3.16)
Operasyon süresi (dk)	434 (100)
HİPEK süresi (dk)	
30	11 (6.96)
90	147 (93.0)
HİPEK KT tipi	
Sisplatin	118 (74.7)

N=158	**n (%)**
Oxaliplatin	12 (7.59)
Mitomisin c	4 (2.53)
Sisplatin + mitomisin c	13 (8.23)
Karboplatin	4 (2.53)
Paklitaksel + doksorobisin	2 (1.27)
Mitomisin + doksorobisin	5 (3.16)
Daha önce HİPEK öyküsü	
Yok	138 (87.3)
Var	20 (12.7)
Senkron/metakron	
Senkron	62 (39.2)
Metakron	96 (60.8)
Postoperatif yatış süresi Ortalama±STD	19±17
Mortalite*	
Sağ	143 (90.5)
Ölü	15 (9.49)

Kısaltmalar, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: *American Society of Anesthesiology* DM: Diabetes Mellitus, SVO: Serebrovasküler olay, PKİ: Peritoneal Kanser İndeksi SS: Sitoredüksiyon skoru, KT: Kemoterapi, STD: Standart sapma *Postoperatif 6 ay içerisinde

Hastaları postoperatif 6 ay içerisinde *Clavien-Dindo* sınıflamasına göre ayıracak olursak, 1 ve 2'ler minör komplikasyonlar olup hastaların % 71.5'uğunu oluştururken; 3a, 3b, 4a, 4b ve 5 major komplikasyonlar olup hastaların % 28.5'uğunu oluşturmaktadır. Hastaların % 51,3'ünde komplikasyon gelişmiştir. Komplikasyonu olan 81 hastanın 10'unda enfeksiyöz olmayan (pulmoner emboli, plevral efüzyon, böbrek yetmezliği, derin ven trombozu, intrakraniyal kanama ve pnömotoraks) komplikasyonlar gelişmiştir. Enfeksiyöz komplikasyonlardan 46 hasta ile en çok yara yeri enfeksiyonu gözlenirken, en az 2'şer hasta ile barsak perforasyonu ve kateter enfeksiyonu gözlenmiştir (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların *Clavien Dindo* skorlarının komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması ve komplikasyonların dağılımı.

N=158	**n(%)**
Clavien Dindo Sınıflaması	
1	48 (30.4)
2	65 (41.1)
3a	9 (5.70)
3b	25 (15.8)
4a	2 (1.27)
4b	1 (0.63)
5	8 (5.06)
Komplikasyonlar	
Yok	77 (48.7)
Var	81 (51.3)
Enfeksiyöz komplikasyonlar	
Yok	87 (55.1)
Var	71 (44.9)
Anastomoz kaçağı	
Yok	153 (96.8)
Var	5 (3.16)
Barsak perforasyonu	
Yok	156 (98.7)
Var	2 (1.27)
İntestinal fistül	
Yok	153 (96.8)
Var	5 (3.16)
Gastrointestinal kaçak	

Yok	69 (85.2)
Var	12 (14.8)
Yara yeri enfeksiyonu	
Yok	112 (70.9)
Var	46 (29.1)
İdrar yolu enfeksiyonu	
Yok	133 (84.2)
Var	25 (15.8)
Kateter enfeksiyonu	
Yok	156 (98.7)
Var	2 (1.27)
Pnömoni	
Yok	134 (84.8)
Var	24 (15.2)
Evisserasyon	
Yok	141 (89.2)
Var	17 (10.8)
Abse	
Yok	138 (87.3)
Var	20 (12.7)
Plevral efüzyon	
Yok	141 (89.2)
Var	17 (10.8)
Böbrek yetmezliği	
Yok	149 (94.3)
Var	9 (5.70)
Pulmoner emboli	
Yok	149 (94.3)
Var	9 (5.70)

Derin ven trombozu	
Yok	153 (96.8)
Var	5(3.2)
Diğer Komplikasyonlar (İntrakraniyal kanama, Pnömotoraks)	
Yok	156 (98.7)
Var	2 (1.27)

Tablo 5. Hastaların preoperatif laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu.

N=158	**Medyan[ÇAA]**
Nötrofil mm^3 Pre	3.75 [2.80;5.30]
Trombosit mm^3 Pre	238 [192;312]
Lenfosit mm^3 Pre	1.70 [1.30;2.30]
NLO Pre	2.15 [1.59;3.34]
TLO Pre	145 [95.3;200]
Sİİ Pre	519 [303;916]

Kısaltmalar NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı, Sİİ: Sistemik İmmüm İnflamasyon İndeksi, ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, Pre: Preooperatif 7 gün içinde

Tablo 6. Hastaların postoperatif 1. gün laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu

N=158	**Ortalama± STD**
Nötrofil mm^3 POG1	10.1±4.5
Trombosit mm^3 POG1	204±86.5
Lenfosit mm^3 POG1	0.72±0.54
NLO POG1	18.1±10.5
TLO POG1	368±220
Sİİ POG1	3775±3068

Kısaltmalar NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı, Sİİ: Sistemik İmmüm İnflamasyon İndeksi, POG1: Postoperatif 1. Gün STD: Standart sapm

Tablo 7. Hastaların postoperatif 3. gün laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu

N=158	**Ortalama± STD**
Nötrofil mm^3 POG3	8.93±4.65
Trombosit mm^3 POG3	190±80.7
Lenfosit mm^3 POG3	1.12±0.94
NLO POG3	10.2±7.83
TLO POG3	210±120
Sİİ POG3	1967±1874

Kısaltmalar NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı, Sİİ: Sistemik İmmüm İnflamasyon İndeksi, POG3: Postoperatif 3. Gün, STD: Standart sapma

Tablo 8. Hastaların postoperatif 5. gün laboratuvar değerlerinin tanımlayıcı tablosu

N=158	**Medyan [ÇAA]**
Nötrofil mm^3 POG5	6.10 [4.25;9.17]
Trombosit mm^3 POG5	220 [177;278]
Lenfosit mm^3 POG5	1.20 [0.80;1.50]
NLO POG5	5.42 [3.39;8.17]
TLO POG5	194 [133;292]
Sİİ POG5	1144 [708;2313]

Kısaltmalar NLO: Nötrofil/Lenfosit Oranı, TLO: Trombosit/Lenfosit Oranı, Sİİ: Sistemik İmmüm İnflamasyon İndeksi, POG5: Postoperatif 5. Gün, ÇAA: Çeyreklerarası Aralık

Tüm hastalara bakıldığında komplikasyonu olan hastaların yaş ortalaması 56.1 ± 12.1 yıl iken komplikasyonu olmayan hastaların yaş ortalaması 55.2 ± 10.8 olarak bulunmuştur. İki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.640).

Preoperatif olarak değerlendirilen demografik özelliklerden VKİ'ye bakıldığında komplikasyon açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (p=0.303).

Hastalar sigara kullanıma göre karşılaştırıldığında, sigara kullanan hastaların % 71.4' ünde komplikasyon gelişirken % 28.6'sında komplikasyon gelişmemiştir. Sigara kullanımının komplikasyon gelişimde istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür (p= 0.032**).**

Hastaların preoperatif dönemde bakılan ASA skorları incelendiğinde, komplikasyon olan grupta ASA skorlarının daha yüksek olduğu görülmüştür. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p= 0.002**).**

Komorbidite durumlarına göre hastalar değerlendirildiğinde, komplikasyon gelişen grupta % 62 (n=44) hastada komorbidite vardır. Bu bulgular doğrultusunda komorbidite varlığı komplikasyon gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0.023).

Komorbid hastalıklara bakttığımızda en sık eşlik eden komorbid hastalık hipertansiyon olurken, komplikasyon olan grupta komplikasyon olmayan grupla karşılaştırıldığında

hipertansiyon varlığının komplikasyon gelişmesinde anlamlılığı tespit edilmiştir (p=0.003). Diğer komorbid hastalıkların komplikasyon gelişiminde anlamlılığı saptanmamıştır.

Hastaların operasyon öncesi üç ay içinde kemoterapi alma durumları incelendiğinde komplikasyon gelişen 20 (% 55.6) hastaya preoperatif olarak kemoterapi uygulandığı fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir (p=0.692).

Tümör tutulumun derecesini veya yaygınlığını belirleyen PKİ komplikasyon gelişen grupta 13.9 ± 5.31 bulunurken, komplikasyon gelişmeyen grup da ise 9.55 ± 5.51 olarak bulunmuştur. Komplikasyon gelişen grupta PKİ'nin daha yüksek olduğu görülüp komplikasyon gelişiminde PKİ anlamlı bir risk faktörü olarak saptanmıştır (p<0.001).

Sitoredüktif cerrahi sonrası kalan tümör yükünü belirlemede kullanılan sitoredüksiyon skoruna postoperatif komplikasyon gelişimi açısından bakıldığında istatiksel açıdan anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.193).

Operasyon süresi komplikasyon olan grupta 449 ± 98.2 dakika olarak tespit edilirken komplikasyon olmayan grupta 419 ± 101 dakika tespit edilmiştir. Postoperatif komplikasyon olan hastalarda operasyon süresi daha uzun olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.056).

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi süresi açısından değerlendirildiğinde 30 dakika HİPEK yapılan hastaların % 90.9' unda komplikasyon gözlenirken, 90 dakika HİPEK yapılan hastaların % 48.3'ünde komplikasyon gözlenmiştir. HİPEK süresi komplikasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001).

Operasyonda HİPEK'te kullanılan kemoterapötik ajanlara bakıldığında, komplikasyon olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p=0.068).

Daha önce HİPEK öyküsü olan 7 (% 35) hastada komplikasyon gelişirken 13 (% 65) hastada komplikasyon gelişmemiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0.188).

Hastalarda metastazların sınıflandırılmasında kullanılan senkron ve metakron ayrımını komplikasyon gelişimi açısından değerlendirildiğinde, senkron tümörler komplikasyon olan grupta olmayanlara göre (% 58.1) gözlenirken; metakron tümörler komplikasyon olan grupta olmayanlara göre % 46.9 olarak gözlenmiştir. Senkron/metakron tümör oluşumunda komplikasyon gelişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0.226).

Postoperatif yatış sürelerine baktığımızda, komplikasyon olan grupta 25.9 ± 21.1 gün bulunurken, komplikasyon olmayan grupta 11.8 ± 5.16 gün bulunmuştur. Komplikasyonu olanlar, olmayanlara göre anlamlı olarak daha fazla postoperatif yatış süresine sahiptir (p<0.001).

Postoperatif 6 ay içerisinde mortaliteye komplikasyon gelişimi açısından bakıldığında, komplikasyon gelişen grupta 15 (% 100) hastada mortalite gerçekleşmiştir. Mortalite gerçekleşen tüm hastalarda da komplikasyon gelişmiştir. İstatistiksel açıdan anlamlılık vardır (p<0.001).

Tablo 9. Hastaların klinik ve demografik özelliklerinin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması.

N=158	**Yok n=77**	**Var n=81**	**p**
Yaş Ortalama±STD	55.2±10.8	56.1±12.1	0.640
VKI grup			0.303
Zayıf	0 (%0.00)	1 (%100)	
Normal	24 (%40.0)	36 (%60.0)	
Fazla kilolu	31 (%53.4)	27 (%46.6)	
Obez	21 (%56.8)	16 (%43.2)	
Morbid obez	1 (%50.0)	1 (%50.0)	
Sigara			**0.032**
Yok	69 (%53.1)	61 (%46.9)	
Var	8 (%28.6)	20 (%71.4)	
ASA			**0.002**
ASA1	45 (%62.5)	27 (%37.5)	
ASA2	32 (%39.0)	50 (%61.0)	
ASA3	0 (%0.00)	4 (%100)	
Komorbidite			**0.023**

Yok	50 (%57.5)	37 (%42.5)	
Var	27 (%38.0)	44 (%62.0)	
Hipertansiyon			**0.003**
Yok	63 (%56.8)	48 (%43.2)	
Var	14 (%29.8)	33 (%70.2)	
DM			0.052
Yok	73 (%51.8)	68 (%48.2)	
Var	4 (%23.5)	13 (%76.5)	
Kalp yetmezliği			0.117
Yok	76 (%50.3)	75 (%49.7)	
Var	1 (%14.3)	6 (%85.7)	
SVO: Yok	77 (%48.7)	81 (%51.3)	
Kronik böbrek yetmezliği			0.497
Yok	77 (%49.4)	79 (%50.6)	
Var	0 (%0.00)	2 (%100)	
Astım			0.368
Yok	76 (%49.7)	77 (%50.3)	
Var	1 (%20.0)	4 (%80.0)	
Hipotiroidi:			0.273
Yok	65 (%46.8)	74 (%53.2)	
Var	12 (%63.2)	7 (%36.8)	
Son 3 ayda KT alma durumu			0.692
Yok	61 (%50.0)	61 (%50.0)	
Var	16 (%44.4)	20 (%55.6)	
PKİ Ortalama± STD	9.55±5.5	13.9±5.31	**<0.001**
SS			0.193
SS 0	61 (%52.1)	56 (%47.9)	
SS 1	13 (%36.1)	23 (%63.9)	

SS 2	3 (%60.0)	2 (%40.0)	
Operasyon süresi (dk)	419 (101)	449 (98.2)	0.056
HİPEK süresi (dk)			**0.016**
30	1 (%9.09)	10 (%90.9)	
90	76 (%51.7)	71 (%48.3)	
HİPEK KT tipi			0.068
Sisplatin	63 (%53.4)	55 (%46.6)	
Oxaliplatin	2 (%16.7)	10 (%83.3)	
Mitomisin	3 (%75.0)	1 (%25.0)	
Sisplatin+mitomisin	4 (%30.8)	9 (%69.2)	
Karboplatin	2 (%50.0)	2 (%50.0)	
Paklitaksel+Doksorobisin	0 (%0.00)	2 (%100)	
Mitomisin+Doksorobisin	3 (%60.0)	2 (%40.0)	
Daha önce HİPEK öyküsü			0.188
Yok	64 (%46.4)	74 (%53.6)	
Var	13 (%65.0)	7 (%35.0)	
Senkron/Metakron			0.226
Senkron	26 (%41.9)	36 (%58.1)	
Metakron	51 (%53.1)	45 (%46.9)	
Postoperatif yatış süresi Ortalama±STD	11.8±5.16	25.9±21.1	**<0.001**
Mortalite*			**<0.001**
Sağ	77 (%53.8)	66 (%46.2)	
Ölü	0 (%0.00)	15 (%100)	

Kısaltmalar, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: *American Society of Anesthesiology* DM: Diabetes Mellitus, SVO: Serebrovasküler olay, PKİ: Peritoneal Kanser İndeksi SS:

Sitoredüksiyon skoru, KT: Kemoterapi, STD: Standart sapma *Postoperatif 6 ay içerisinde

Hastaların preoperatif 7 gün içerisinde bakılan laboratuvar değerleri nötrofil, trombosit ve diğer biyobelirteçlerin NLO, TLO, Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonlar oluşan grupta komplikasyon oluşmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (Tablo 10, sırasıyla, p<0.001, p=0.001, p=0.222, p=0.001, p=001, p<0.001).

Tablo 10. Hastaların preoperatif inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması.

N=158	**Yok (n=77) Medyan[ÇAA]**	**Var (n=81) Medyan[ÇAA]**	**p**
Nötrofil mm^3 Pre	3.40 [2.70;4.20]	4.50 [3.20;5.80]	**<0.001**
Trombosit mm^3 Pre	209 [172;293]	262 [223;334]	**0.001**
Lenfosit mm^3 Pre	1.80 [1.40;2.30]	1.60 [1.30;2.30]	0.222
NLO Pre	1.78 [1.38;2.60]	2.52 [1.73;3.89]	**0.001**
TLO Pre	129 [88.3;163]	165 [113;228]	**0.001**
Sİİ Pre	440 [254;608]	696 [406;1170]	**<0.001**

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, Pre: Preooperatif 7 gün içinde

Hastaların postoperatif 1. gün içerisinde bakılan inflamatuar belirteçlerden komplikasyon olma durumunu gösterme açısından sadece trombosit anlamlı bulunmuştur (Tablo 11, p=0.017).

Tablo 11. Hastaların postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması.

N=158	**Yok (n=77) Ortalama±STD**	**Var (n=81) Ortalama±STD**	**p**
Nötrofil mm^3 POG1	9.65±4.32	10.6±4.66	0.184
Trombosit mm^3 POG1	187±70.4	219±97.3	**0.017**
Lenfosit mm^3 POG1	0.71±0.52	0.72±0.56	0.949
NLO POG1	17.1±10.3	19.0±10.6	0.263
TLO POG1	351±238	384±201	0.354
Sİİ POG1	3418±3200	4114±2916	0.156

STD: Standart sapma, POG1: Postoperatif 1. gün

Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçleri postoperatif komplikasyon olma durumuna göre bakıldığında, komplikasyon oluşan grupta komplikasyon oluşmayan gruba göre lenfosit hariç inflamatuar belirteç değerleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (Tablo 12, sırasıyla p<0.001, p=0.007, p=0.565, p=0.002, p=0.036, p=0.002).

Tablo 12. Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması

N=158	**Yok (n=77) Ortalama±STD**	**Var (n=81) Ortalama±STD**	**p**
Nötrofil mm^3 POG3	7.64±3.75	10.2±5.09	**<0.001**
Trombosit mm^3 POG3	173±57.2	207±95.3	**0.007**
Lenfosit mm^3 POG3	1.08±0.48	1.16±1.23	0.565
NLO POG3	8.27±5.36	12.1±9.25	**0.002**
TLO POG3	190±112	230±123	**0.036**
Sİİ POG3	1497±1418	2414±2138	**0.002**

STD: Standart sapma, POG3: Postoperatif 3. gün

Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçleri postoperatif komplikasyon olma durumuna göre bakıldığında, komplikasyon oluşan grupta komplikasyon oluşmayan gruba göre inflamatuar belirteç değerleri anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (Tablo 13, sırasıyla p<0.001, p=0.001, p=0.023, p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Tablo 13. Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile karşılaştırılması.

N=158	**Yok (n=77) Medyan[ÇAA]**	**Var (n=81) Medyan[ÇAA]**	**p**
Nötrofil mm^3 POG5	5.20 [3.80;6.90]	7.50 [5.70;10.1]	**<0.001**
Trombosit mm^3 POG5	198 [171;238]	246 [187;319]	**0.001**
Lenfosit mm^3 POG5	1.30 [0.90;1.60]	1.10 [0.70;1.40]	**0.023**
NLO POG5	4.15 [2.90;6.20]	7.00 [4.62;11.0]	**<0.001**
TLO POG5	156 [126;214]	235 [165;325]	**<0.001**
Sİİ POG5	813 [567;1262]	1760 [938;3052]	**<0.001**

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, POG5: Postoperatif 5. gün

Hastaların preoperatif 7 gün içerisinde bakılan laboratuvar değerleri nötrofil, trombosit, lenfosit ve bunlardan hesaplanan NLO, TLO, Sİİ değerlerinin gastrointestinal kaçak gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak olmayıp komplikasyon gelişen hastalara bakıldığında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Preoperatif inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması.

N=81	**Yok n=69 Medyan[ÇAA]**	**Var n=12 Medyan[ÇAA]**	**p**
Nötrofil, mm^3 Pre	4.50 [3.10;5.80]	4.85 [3.58;7.12]	0.281
Trombosit, mm^3 Pre	263 [227;341]	245 [209;323]	0.563
Lenfosit, mm^3 Pre	1.60 [1.20;2.20]	1.60 [1.37;2.38]	0.800
NLO Pre	2.40 [1.71;3.89]	2.84 [1.93;4.25]	0.506
TLO Pre	165 [116;231]	186 [91.9;202]	0.811
Sİİ Pre	672 [419;1142]	743 [383;1662]	0.651

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, Pre: Preooperatif 7 gün içinde

Hastaların postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerine bakıldığında, gastrointestinal kaçak gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların (trombosit, lenfosit hariç) nötrofil, NLO, TLO, Sİİ değerleri arasında anlamlı fark vardır (Tablo 15, sırasıyla p=0.040, p=0.068, p=0.0805, p=0.018, p=0.002, p=0.001).

Tablo 15. Postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması.

N=81	**Yok (n=69) Ortalama±STD**	**Var (n=12) Ortalama±STD**	**p**
Nötrofil mm^3 POG1	11.0±4.80	8.56±3.23	**0.040**
Trombosit mm^3 POG1	226±100	182±68.1	0.068
Lenfosit mm^3 POG1	0.72±0.60	0.70±0.20	0.805
NLO POG1	19.9±10.9	13.7±7.21	**0.018**
TLO POG1	403±209	274±101	**0.002**
Sİİ POG1	4409±3017	2418±1377	**0.001**

STD: Standart sapma, POG1: Postoperatif 1. gün

Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerine bakıldığında, gastrointestinal kaçak gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların değerleri arasında anlamlılık yoktur (Tablo 16).

Tablo 16. Postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması.

N=81	**Yok (n=69) Ortalama±STD**	**Var (n=12) Ortalama±STD**	**p**
Nötrofil mm^3 POG3	10.3±5.19	9.31±4.58	0.500
Trombosit mm^3 POG3	212±101	180±50.3	0.105
Lenfosit mm^3 POG3	1.19±1.32	1.020±.45	0.403
NLO POG3	12.3±9.39	11.1±8.68	0.667
TLO POG3	234±127	208±99.8	0.436
Sİİ POG3	2482±2228	2022±1536	0.385

STD: Standart sapma, POG1: Postoperatif 3. gün

Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerine bakıldığında, gastrointestinal kaçak gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen ve komplikasyonu olan hastaların değerleri arasında anlamlılık yoktur (Tablo 17).

Tablo 17. Postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin gastrointestinal kaçak (anastomoz kaçağı, barsak perforasyonu, intestinal fistül) gelişen hastalarla gastrointestinal kaçak gelişmeyen komplikasyonu olan hastaların karşılaştırılması

N=81	**Yok n=69 Medyan[ÇAA]**	**Var n=12 Medyan[ÇAA]**	**p**
Nötrofil mm^3 POG5	6.70 [5.60;10.1]	8.85 [7.82;11.0]	0.138
Trombosit mm^3 POG5	250 [186;319]	240 [216;282]	0.963
Lenfosit mm^3 POG5	1.00 [0.70;1.40]	1.30 [0.88;1.68]	0.225
NLO POG5	7.21 [4.43;11.3]	6.76 [5.33;10.4]	0.868
TLO POG5	235 [165;325]	235 [158;310]	0.637
Sİİ POG5	1562 [924;2951]	1910 [1195;3853]	0.632

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, POG5: Postoperatif 5. gün

Hastaların preoperatif olarak bakılan inflamatuar belirteçlerinden lenfosit hariç nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ major ve minör komplikasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 18, sırasıyla p=0.021, p=0.0006, p=0.113, p=0.005, p=0.001, p=0.001).

Tablo 18. Hastaların preoperatif inflamatuar belirteçlerinin *Clavien-Dindo'ya* göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması.

N=158	**Major komplikasyon (n=45) Medyan[ÇAA]**	**Minör komplikasyon (n=113) Medyan[ÇAA]**	**p**
Nötrofil mm^3 Pre	4.50 [3.20;5.80]	3.50 [2.70;5.10]	**0.021**
Trombosit mm^3 Pre	262 [227;346]	223 [181;301]	**0.006**
Lenfosit mm^3 Pre	1.50 [1.20;2.30]	1.80 [1.40;2.30]	0.113
NLO Pre	2.73 [1.93;3.89]	1.86 [1.38;3.05]	**0.005**
TLO Pre	192 [127;231]	131 [91.4;169]	**0.001**
Sİİ Pre	779 [439;1170]	489 [279;727]	**0.001**

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, Pre: Preooperatif 7 gün içinde

Hastaların postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin major ve minör komplikasyon grupları arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Hastaların postoperatif 1. gün bakılan inflamatuar belirteçlerinin *Clavien-Dindo'ya* göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması.

N=158	**Major komplikasyon (n=45) Ortalama±STD**	**Minör komplikasyon (n=113) Ortalama±STD**	**p**
Nötrofil mm^3 POG1	9.79±4.41	10.3±4.56	0.535
Trombosit mm^3 POG1	227±104	194±76.9	0.064
Lenfosit mm^3 POG1	0.76±0.70	0.70±0.46	0.580
NLO POG1	17.5±9.68	18.3±10.8	0.655
TLO POG1	391±211	358±223	0.396
Sİİ POG1	4003±3182	3684±3031	0.565

STD: Standart sapma, POG1: Postoperatif 1. gün

Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerden NLO ve Sİİ'nin major ve minör komplikasyon gelişen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığı vardır (Tablo 20, p=0.048, p=0.046).

Tablo 20. Hastaların postoperatif 3. gün bakılan inflamatuar belirteçlerinin *Clavien-Dindo'ya* göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması.

N=158	**Major komplikasyon (n=45) Ortalama±STD**	**Minör komplikasyon (n=113) Ortalama±STD**	**p**
Nötrofil mm^3 POG3	10.0±4.98	8.49±4.46	0.073
Trombosit mm^3 POG3	216±114	180±60.5	0.053
Lenfosit mm^3 POG3	1.24±1.58	1.08±0.50	0.491
NLO POG3	12.5±9.43	9.36±6.94	**0.048**
TLO POG3	235±122	201±118	0.113
Sİİ POG3	2446±1881	1776±1846	**0.046**

STD: Standart sapma, POG1: Postoperatif 3. gün

Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerin major ve minör komplikasyon gelişen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır (Tablo 21 sırasıyla p<0.001, p=0.020, p=0.014, p<0.001, p<0.001, p<0.001).

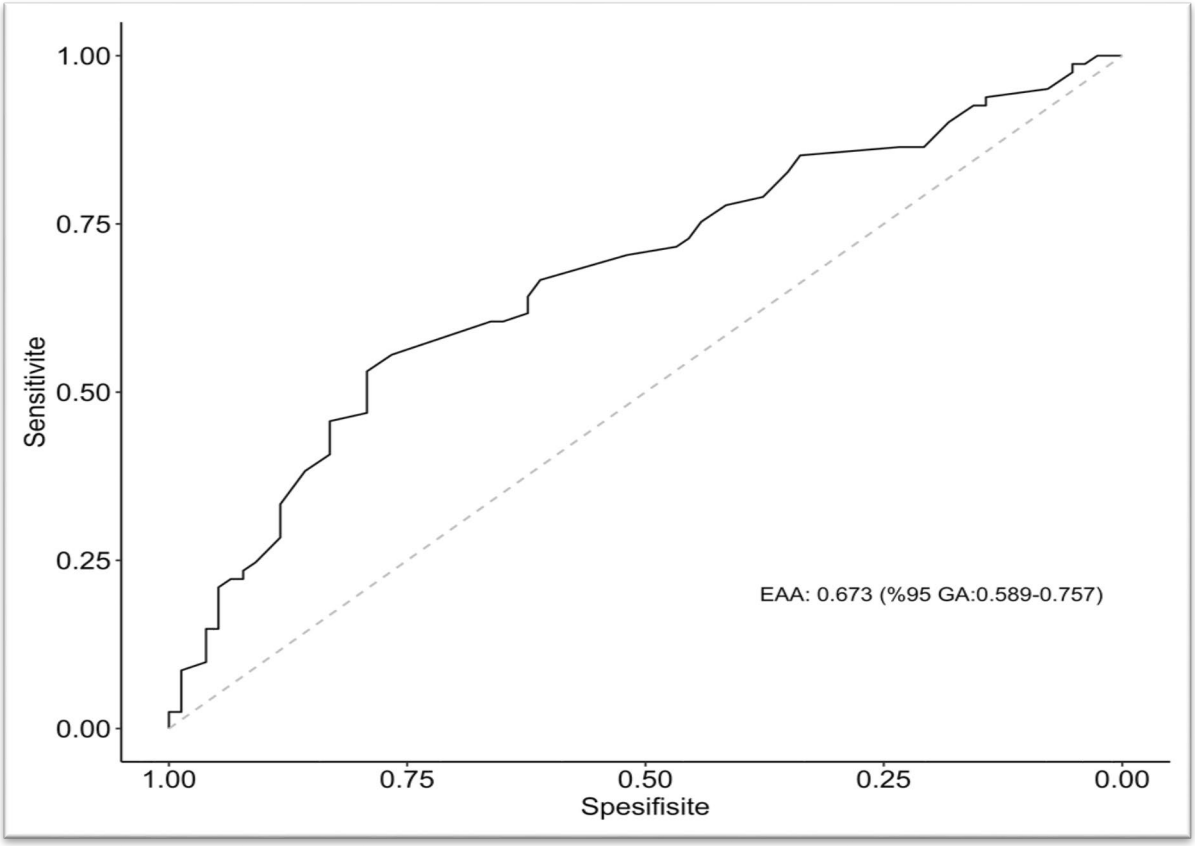
Tablo 21. Hastaların postoperatif 5. gün bakılan inflamatuar belirteçlerinin Clavien-Dindo'ya göre major ve minor komplikasyonlarla karşılaştırılması.

N=158	**Major komplikasyon (n=45) Medyan[ÇAA]**	**Minör komplikasyon (n=113) Medyan[ÇAA]**	**p**
Nötrofil mm^3 POG5	8.40 [6.10;10.1]	5.70 [3.90;8.00]	**<0.001**
Trombosit mm^3 POG5	241 [191;284]	209 [172;268]	**0.020**
Lenfosit mm^3 POG5	1.00 [0.70;1.30]	1.30 [0.90;1.60]	**0.014**
NLO POG5	7.25 [5.29;13.0]	4.69 [3.07;7.21]	**<0.001**
TLO POG5	239 [202;348]	165 [129;243]	**<0.001**
Sİİ POG5	1949 [1182;3692]	959 [620;1562]	**<0.001**

ÇAA: Çeyreklerarası Aralık, POG5: Postoperatif 5. gün

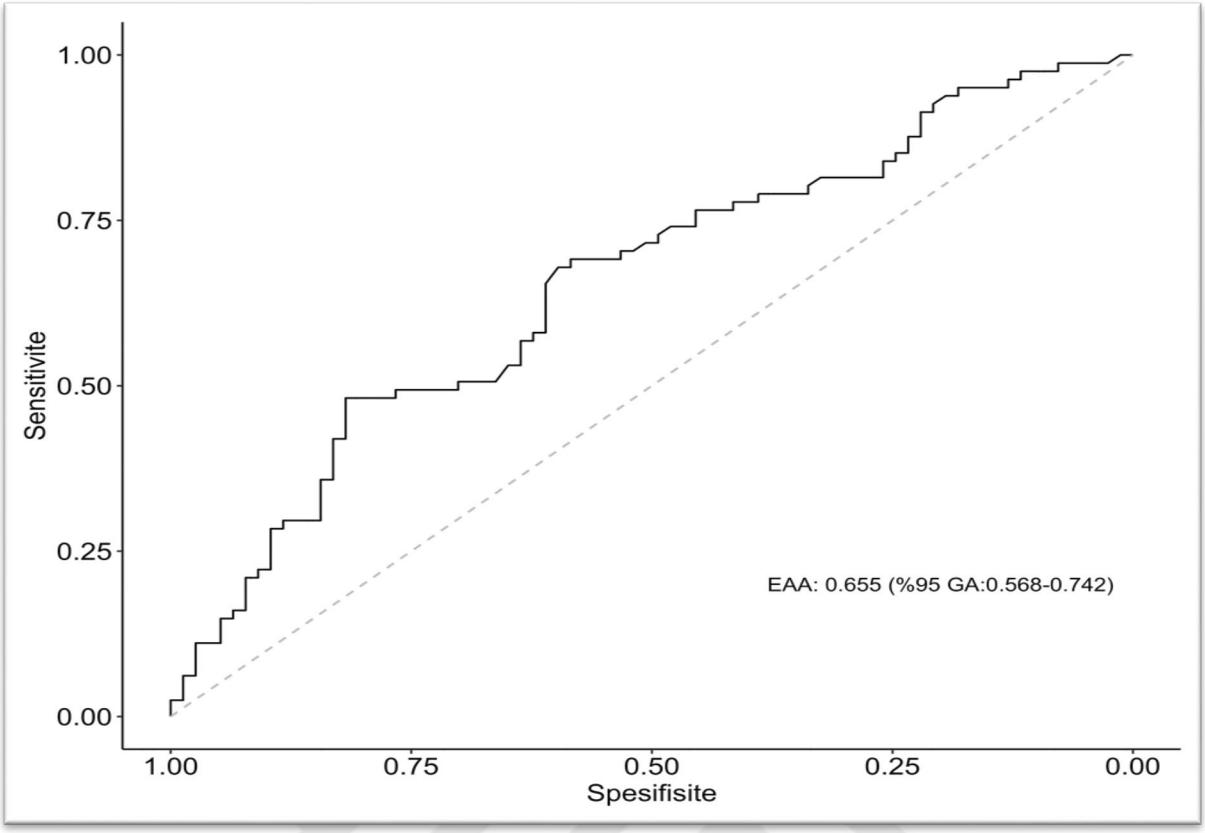
Preoperatif olarak bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonları öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi. (sırasıyla, p<0.001, p=0.001, p=0.001, p=001, p<0.001).

Preoperatif olarak bakılan nötrofil değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 4), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 22'de verilmiştir. Nötrofil değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.673 (%95 GA 0.589-0.757) olarak bulundu (Şekil 4).



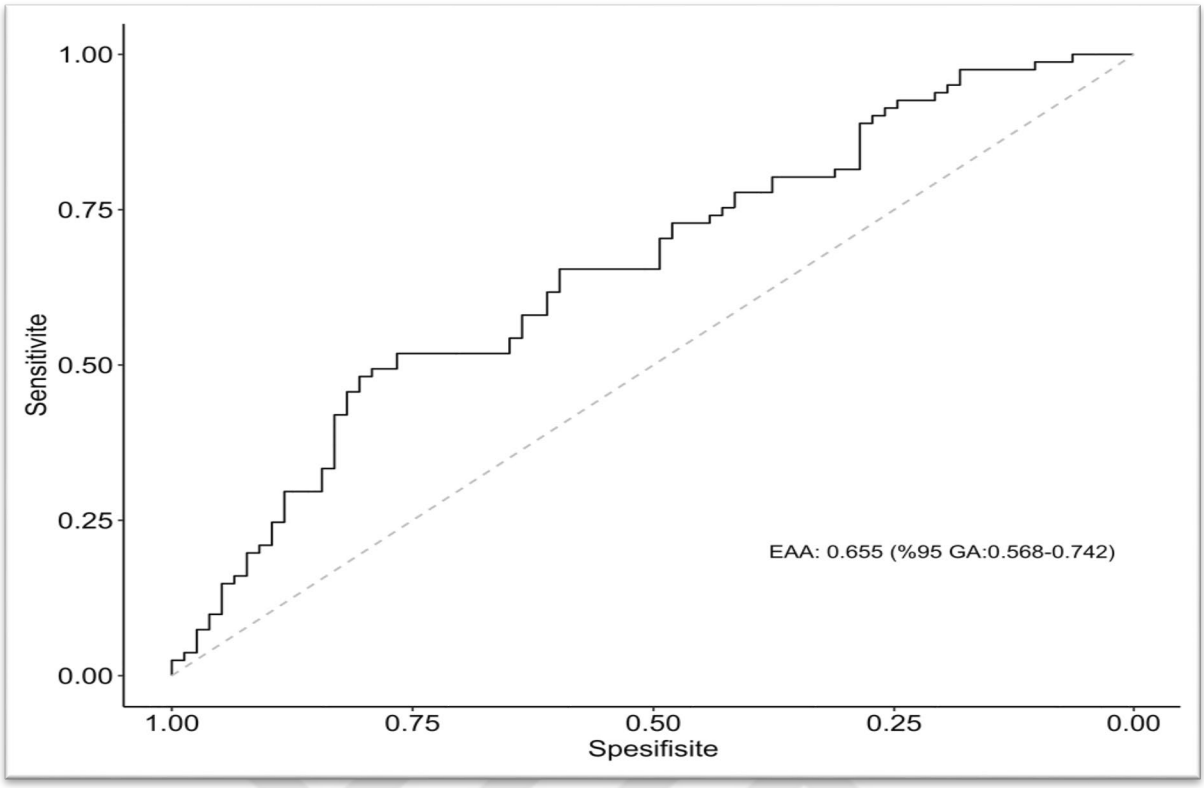
Şekil 4. Preoperatif nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Preoperatif olarak bakılan NLO değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 5), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 22'de verilmiştir. NLO değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.655 (%95 GA 0.568-0.742) olarak bulundu (Şekil 5).



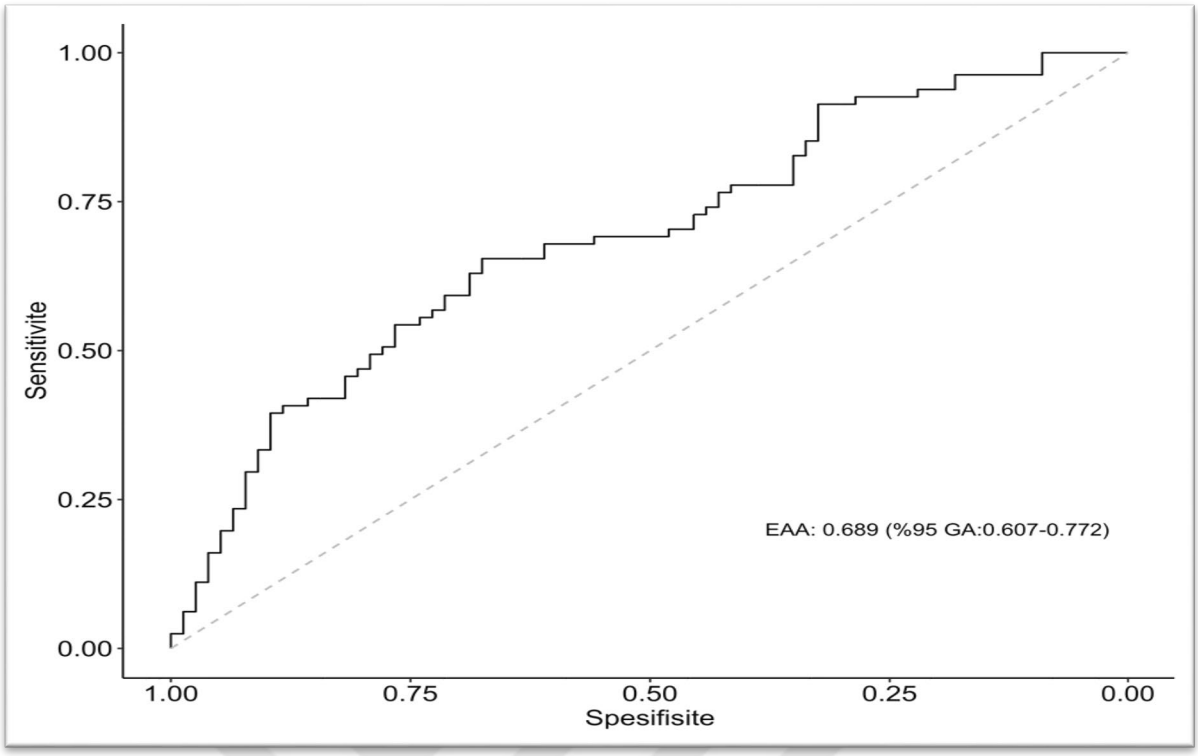
Şekil 5. Preoperatif NLO değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Preoperatif olarak bakılan TLO değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 6), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 22'de verilmiştir. TLO değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.655 (%95 GA 0.568-0.742) olarak bulundu (Şekil 6).



Şekil 6. Preoperatif TLO değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Preoperatif olarak bakılan Sİİ değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 7), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 22'de erilmiştir. Sİİ değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.689 (%95 GA 0.607-0.772) olarak bulundu (Şekil 7).



Şekil 7. Preoperatif Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

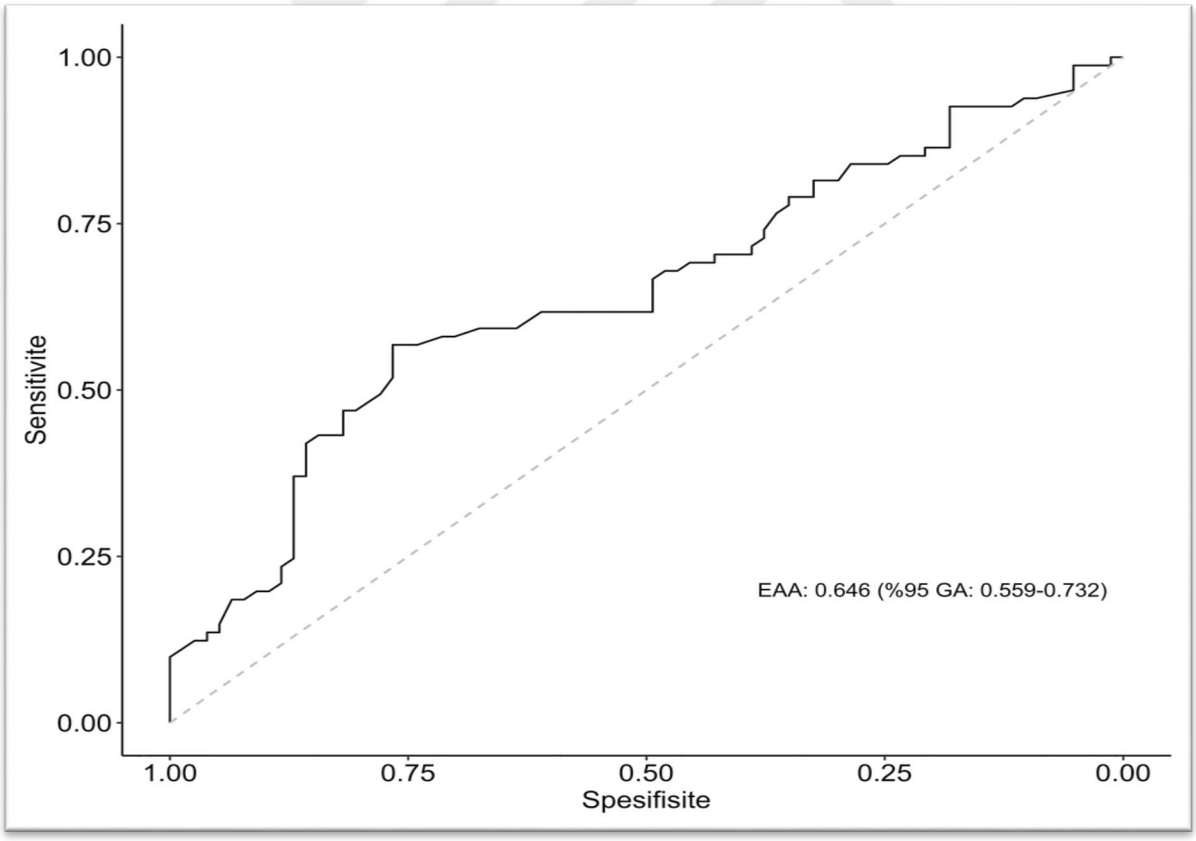
Tablo 22. ROC analizi ile preoperatif inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri)

Parametreler	**Cut-off**	**AUC**	**%95 GA**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
Nötrofil Pre	4.35	**0.673**	**0.589-0.757**	**0.530**	**0.792**	0.728	0.616
Trombosit Pre	230.5	0.655	0.568-0.742	0.716	0.649	0.682	0.684
NLO Pre	2.715	**0.655**	**0.568-0.742**	**0.481**	**0.818**	0.735	0.6
TLO Pre	169.972	**0.655**	**0.568-0.742**	**0.481**	**0.805**	0.722	0.596
Sİİ pre	522.735	**0.689**	**0.607-0.772**	**0.654**	**0.675**	0.679	0.65

AUC: Area under the curve (Eğri altında kalan alan), GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

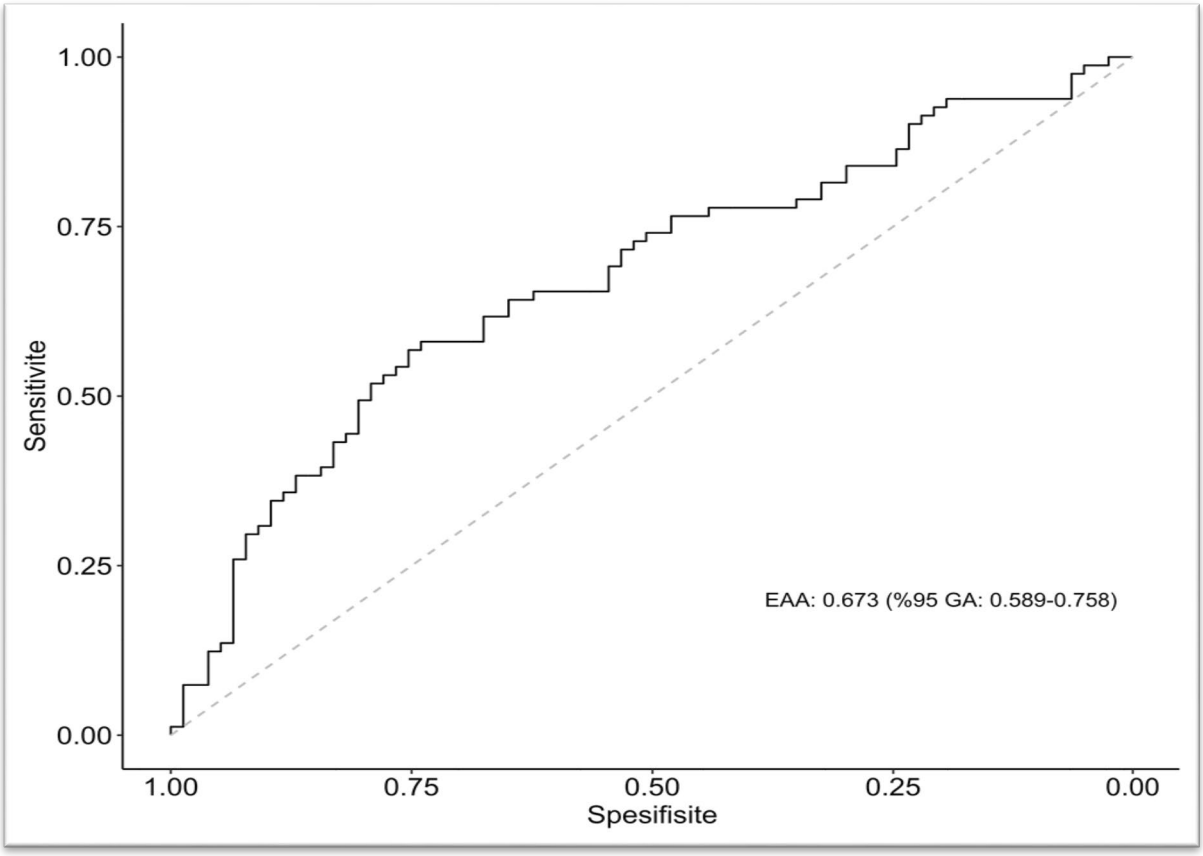
Postoperatif 1. gün bakılan trombosit değerinin postoperatif komplikasyonları göstermede istatistiksel olarak anlamlı olmasına karşın (p=0.017) yapılan ROC analizinde postoperatif komplikasyonları göstermede güçlü bir belirteç olarak saptanmamıştır.

Postoperatif 3. gün bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonları öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (sırasıyla p<0.001, p=0.007, p=0.002, p=0.036, p=0.002). Postoperatif 3. gün bakılan nötrofil değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 8), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 23'de verilmiştir. Nötrofil değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.646 (%95 GA 0.559-0.732) olarak bulundu (Şekil 8).



Şekil 8. Postoperatif 3. gün nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Postoperatif 3. gün bakılan Sİİ değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 9), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 23'de verilmiştir. Sİİ değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.673 (%95 GA 0.589-0.758) olarak bulundu (Şekil 9).



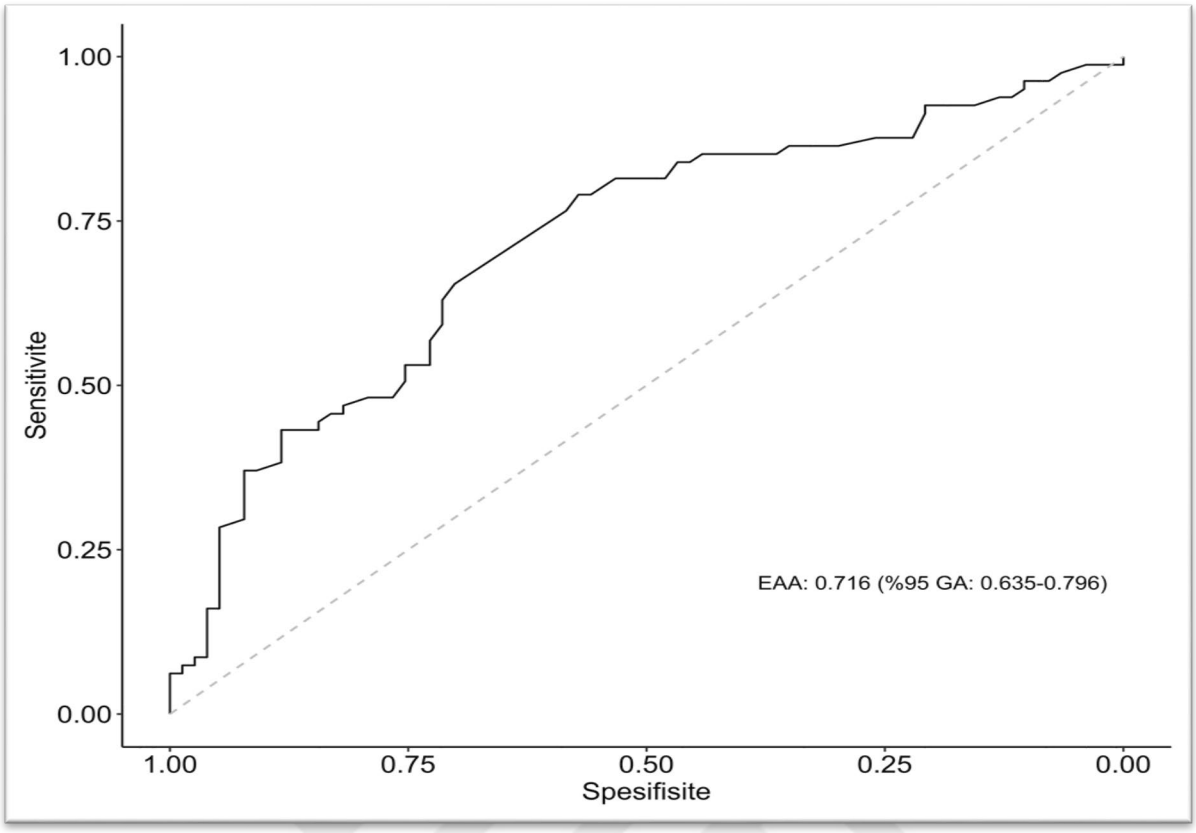
Şekil 9. Postoperatif 3. gün Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 23. ROC analizi ile postoperatif 3. gün inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri)

Parametreler	**Cut-off**	**AUC**	**%95 GA**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
Nötrofil 3	**8.75**	**0.646**	**0.559-0.732**	**0.567**	**0.766**	**0.718**	**0 .627**
Trombosit 3	149.5	0.626	0.539-0.714	0.814	0.415	0.594	0.680
NLO 3	8.236111	0.638	0.551-0.726	0.641	0.649	0.658	0.632
TLO 3	174.6886	0.619	0.531-0.707	0.641	0.597	0.626	0.613
Sİİ 3	**1654.312**	**0.673**	**0.589-0.758**	**0.567**	**0.753**	**0.707**	**0.623**

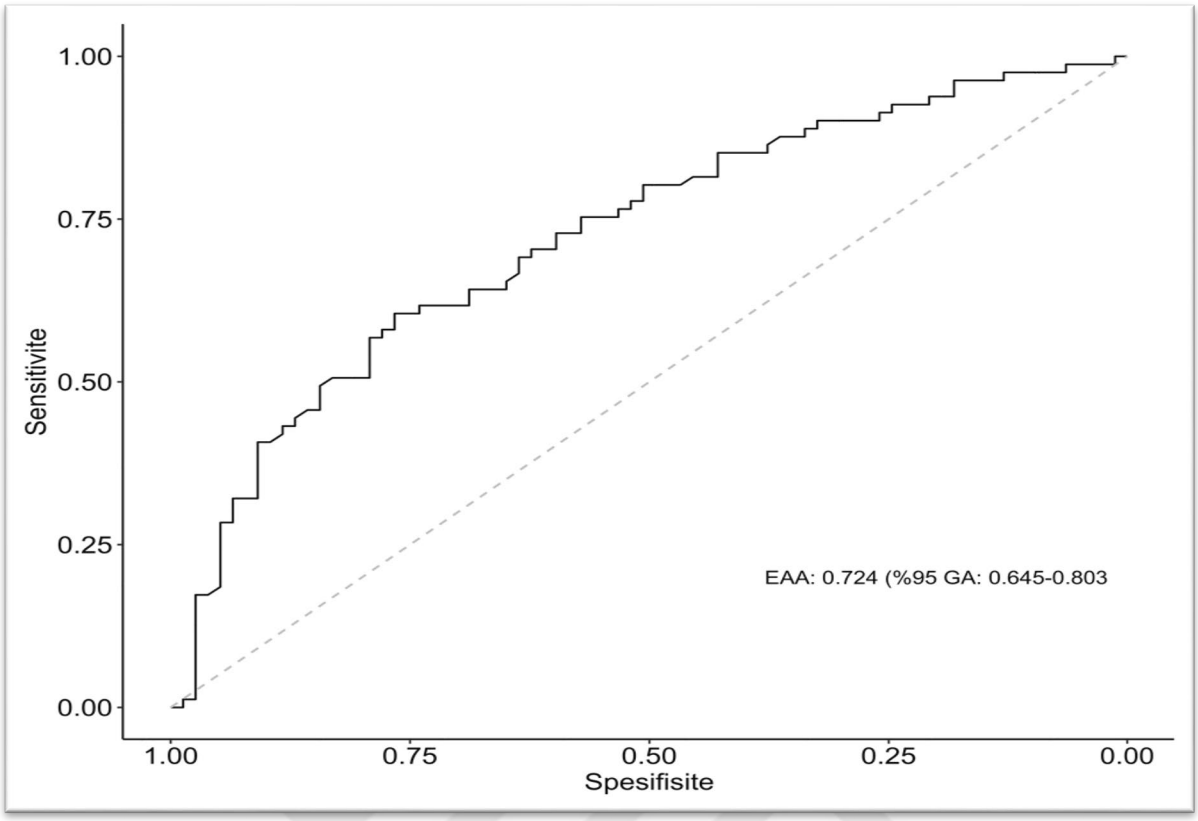
AUC: Area under the curve (Eğri altında kalan alan), GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

Postoperatif 5. gün bakılan nötrofil, trombosit, lenfosit, NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonları öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.023$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$). Postoperatif 5. gün bakılan nötrofil değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 10), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 24'te verilmiştir. Nötrofil değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.716 (%95 GA 0.635-0.796) olarak bulundu (Şekil 10).



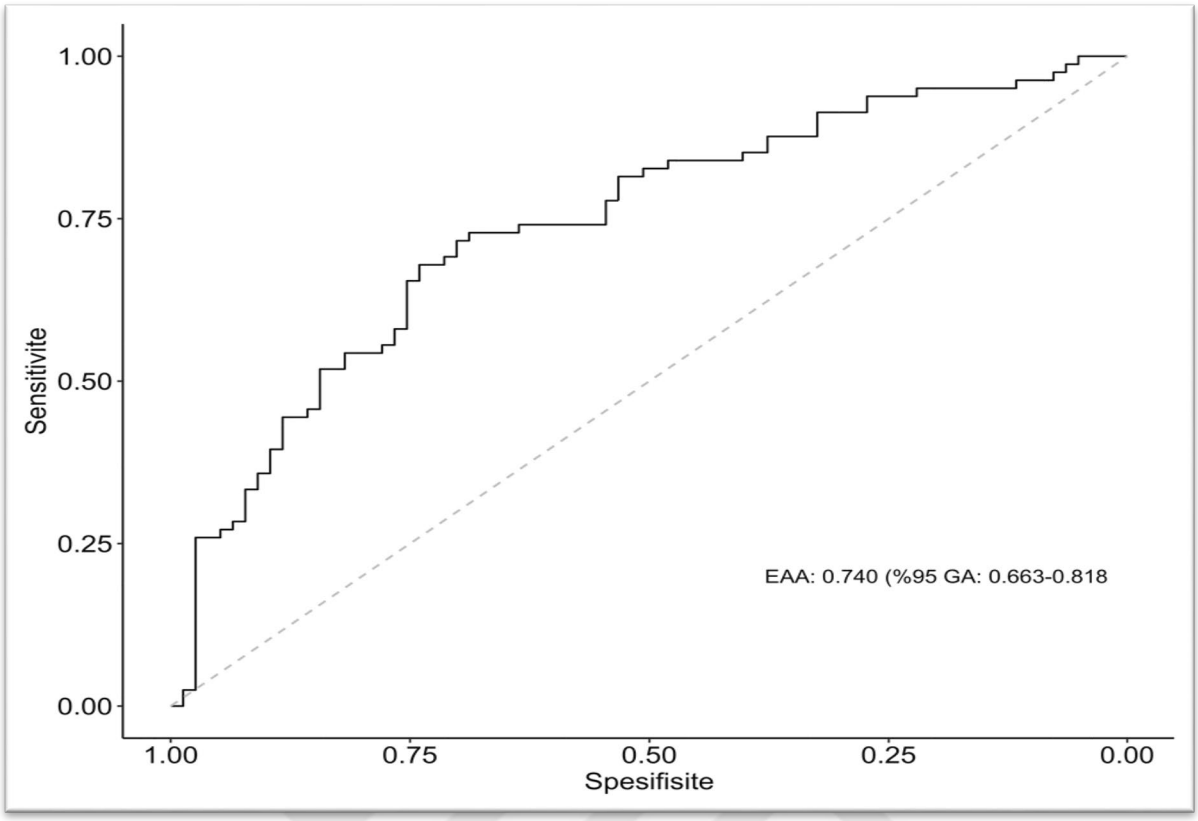
Şekil 10. Postoperatif 5. gün nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Postoperatif 5. gün bakılan NLO değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 11), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 24'te verilmiştir. NLO değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.724 (%95 GA 0.645-0.803) olarak bulundu (Şekil 11).



Şekil 11. Postoperatif 5. gün NLO değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Postoperatif 5. gün bakılan Sİİ değerinin postopereratif komplikasyonları belirlemede etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 12), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 24'te verilmiştir. Sİİ değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.740 (%95 GA 0.663-0.818) olarak bulundu (Şekil 12).



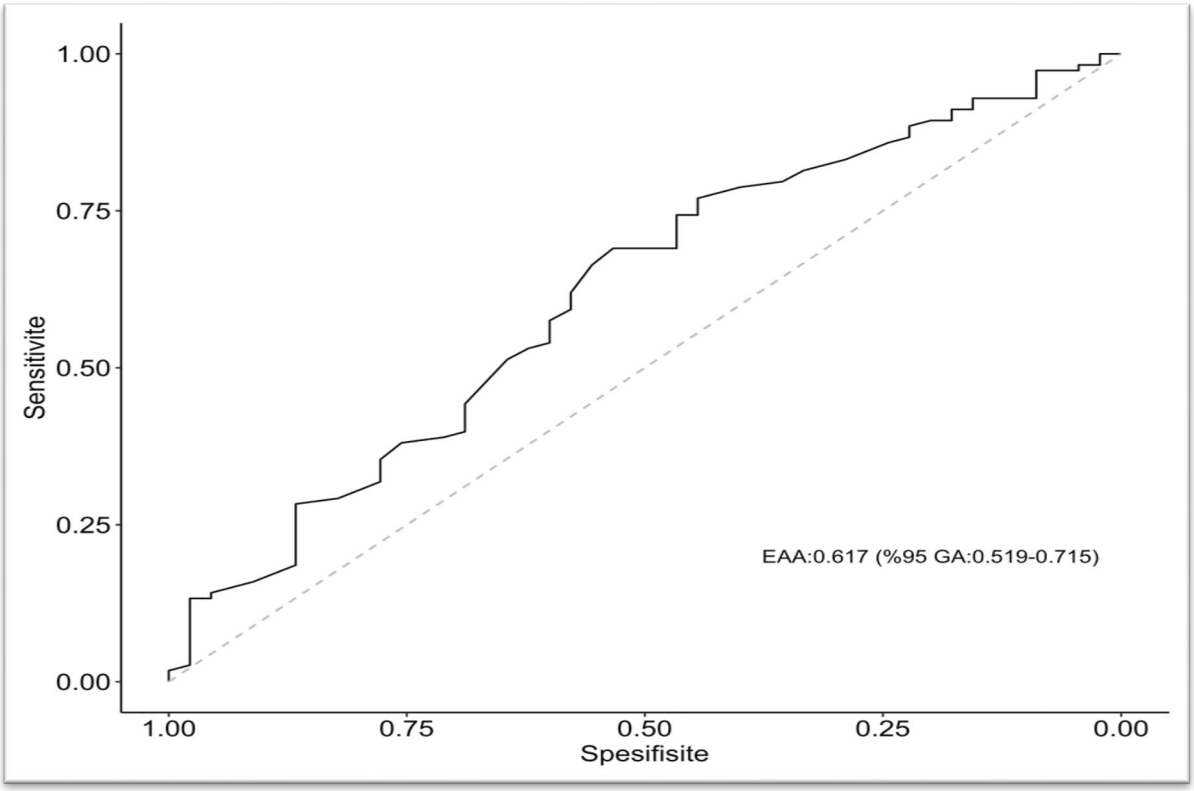
Şekil 12. Postoperatif 5. gün Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 24. ROC analizi ile postoperatif 5. gün inflamatuar belirteçlerin komplikasyon varlığı ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri)

Parametreler	**Cut off**	**AUC**	**%95 GA**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
Nötrofil 5	**5.55**	**0.716**	**0.635-0.796**	**0.790**	**0.571**	**0.659**	**0.721**
Lenfosit 5	1.45	0.604	0.516-0.693	0.790	0.415	0.587	0.653
Trombosit 5	226.5	0.650	0.563-0.737	0.617	0.740	0.714	0.647
NLO 5	**6.286364**	**0.724**	**0.645-0.803**	**0.604**	**0.766**	**0.731**	**0.648**
TLO 5	201.9805	0.695	0.612-0.779	0.654	0.714	0.706	0.662
Sİİ 5	**1232.097**	**0.740**	**0.663-0.818**	**0.679**	**0.740**	**0.733**	**0.686**

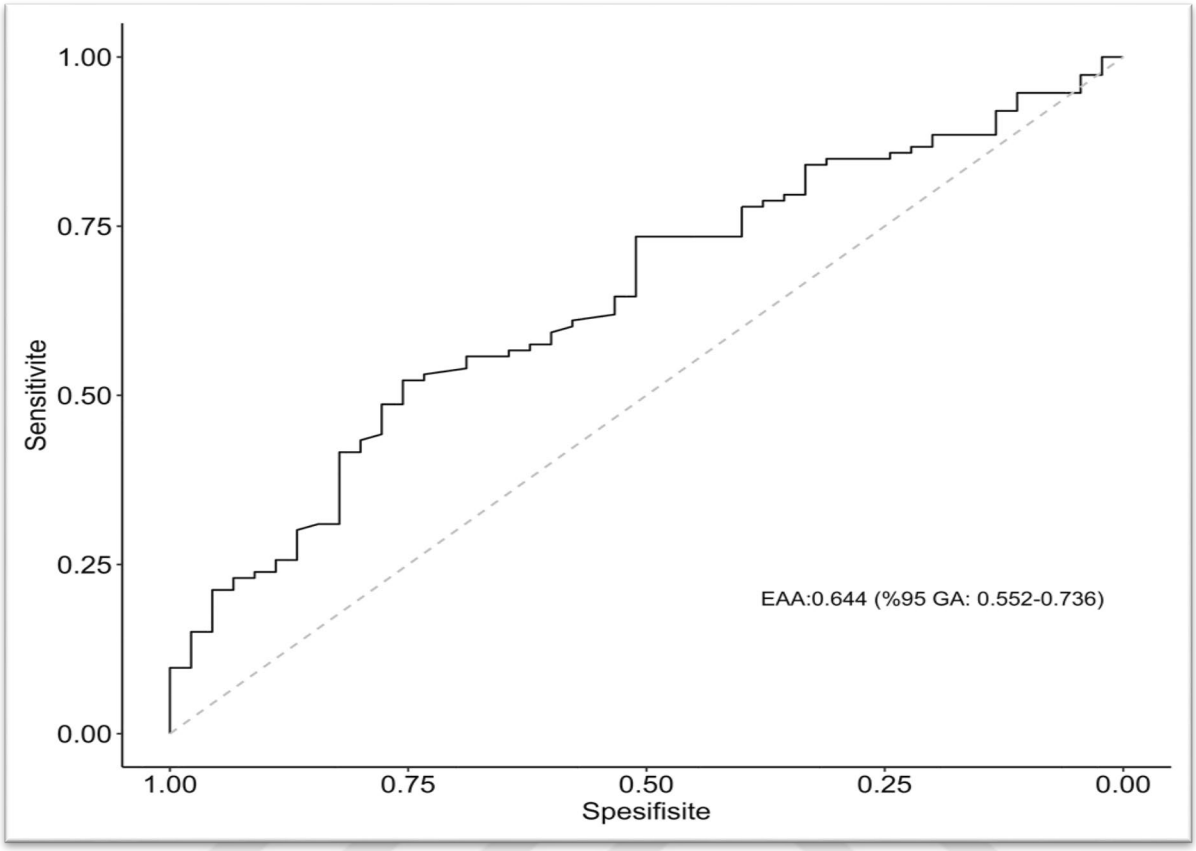
AUC: Area under the curve (Eğri altında kalan alan), GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

Preoperatif olarak bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonları *Clavien Dindo*'ya göre major ve minör komplikasyonlar olarak öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (sırasıyla p=0.021, p=0.0006, p=0.005, p=0.001, p=0.001). Preoperatif olarak bakılan nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak saptamada etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 13), cut-off değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 25'te verilmiştir. Nötrofil değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.617 (%95 GA 0.519-0.715) olarak bulundu (Şekil 13).



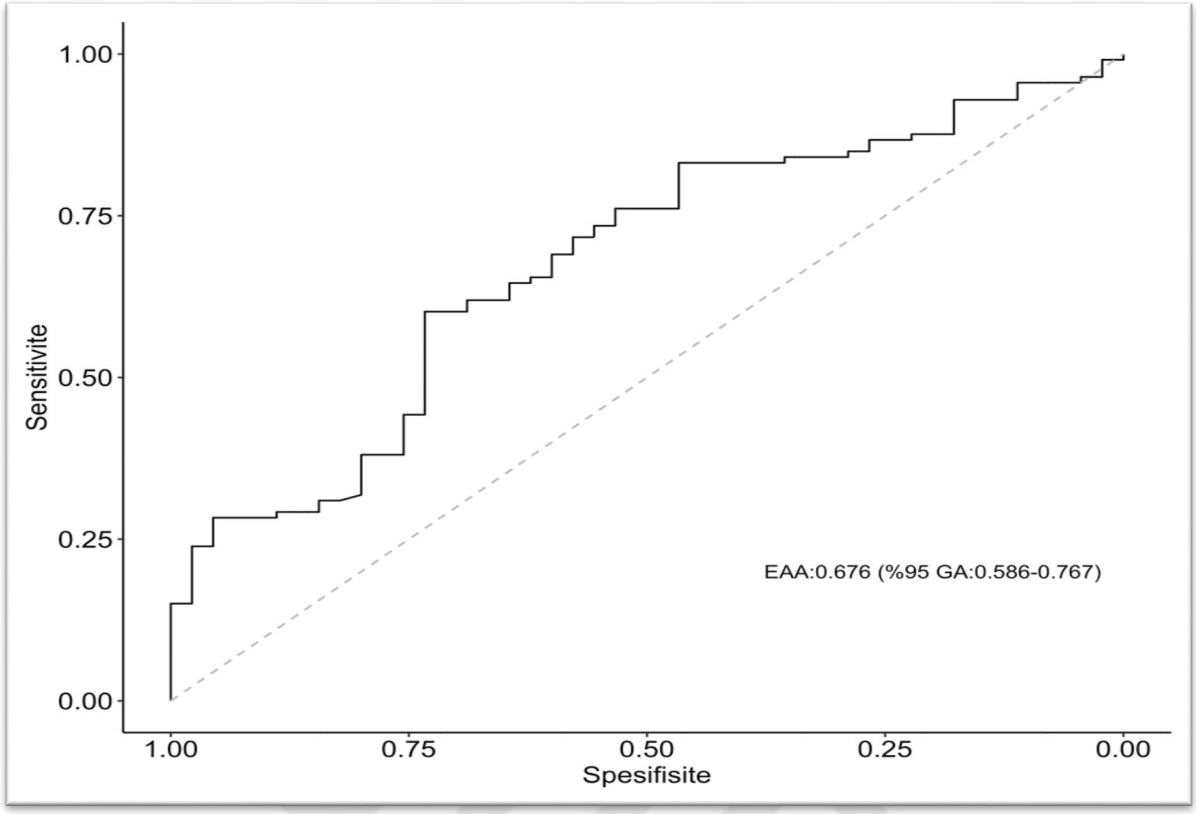
Şekil 13. Preoperatif nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Preoperatif olarak bakılan NLO değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak saptamada etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 14), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 25'te verilmiştir. NLO değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.644 (%95 GA 0.552-0.736) olarak bulundu (Şekil 14).



Şekil 14. Preoperatif NLO değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Preoperatif olarak bakılan Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak saptamada etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 15), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 25'te verilmiştir. Sİİ değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.676 (%95 GA 0.586-0.767) olarak bulundu (Şekil 15).



Şekil 15. Preoperatif Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

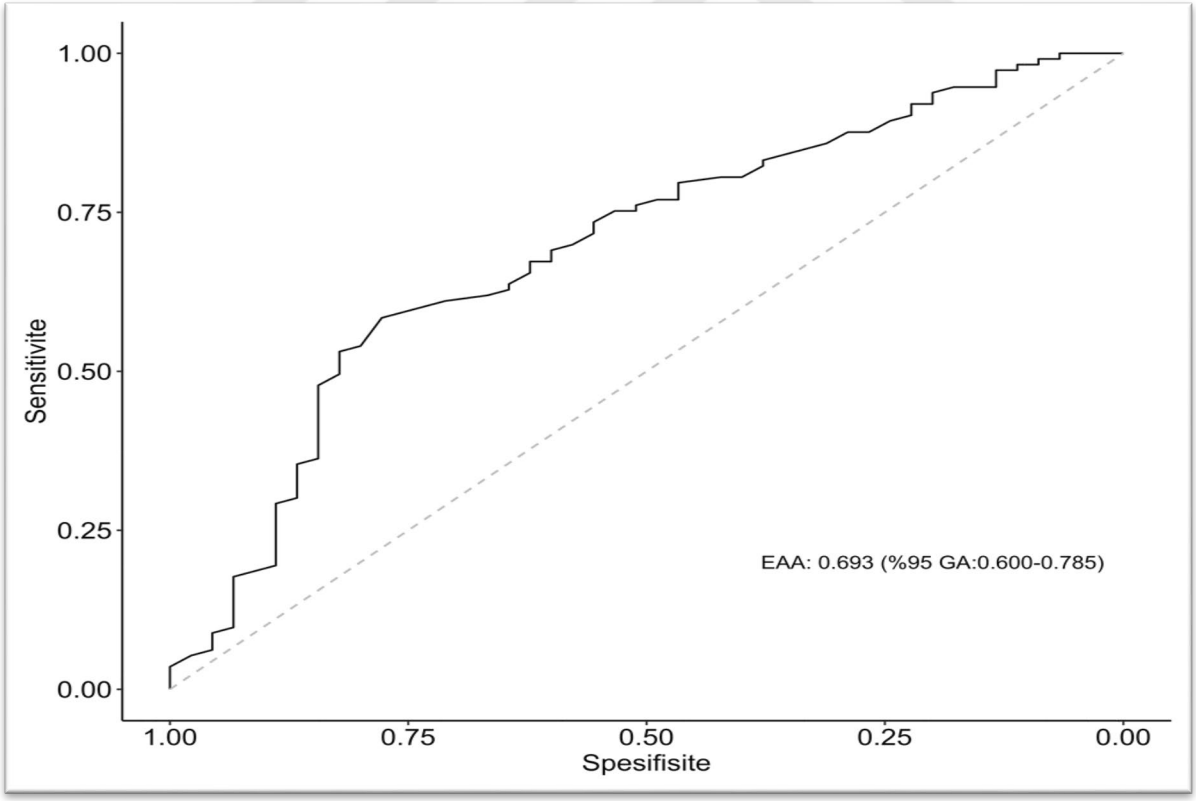
Tablo 25. ROC analizi ile preop inflamatuar belirteçlerin komplikasyonun minör veya major olma durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri)

Parametreler	**Cut off**	**AUC**	**%95 GA**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
Nötrofil Pre	**4.35**	**0.617**	**0.519-0.715**	**0.690**	**0.533**	**0.787**	**0.406**
Lenfosit Pre	1.65	0.580	0.481-0.680	0.575	0.622	0.792	0.368
Trombosit Pre	226	0.639	0.545-0.733	0.513	0.777	0.852	0.388
NLO Pre	**1.911**	**0.644**	**0.552-0.736**	**0.522**	**0.755**	**0.842**	**0.386**
TLO Pre	182.56	0.674	0.582-0.766	0.787	0.577	0.824	0.52
Sİİ Pre	**522.73**	**0.676**	**0.586-0.767**	**0.601**	**0.733**	**0.85**	**0.423**

AUC: Area under the curve (Eğri altında kalan alan), GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

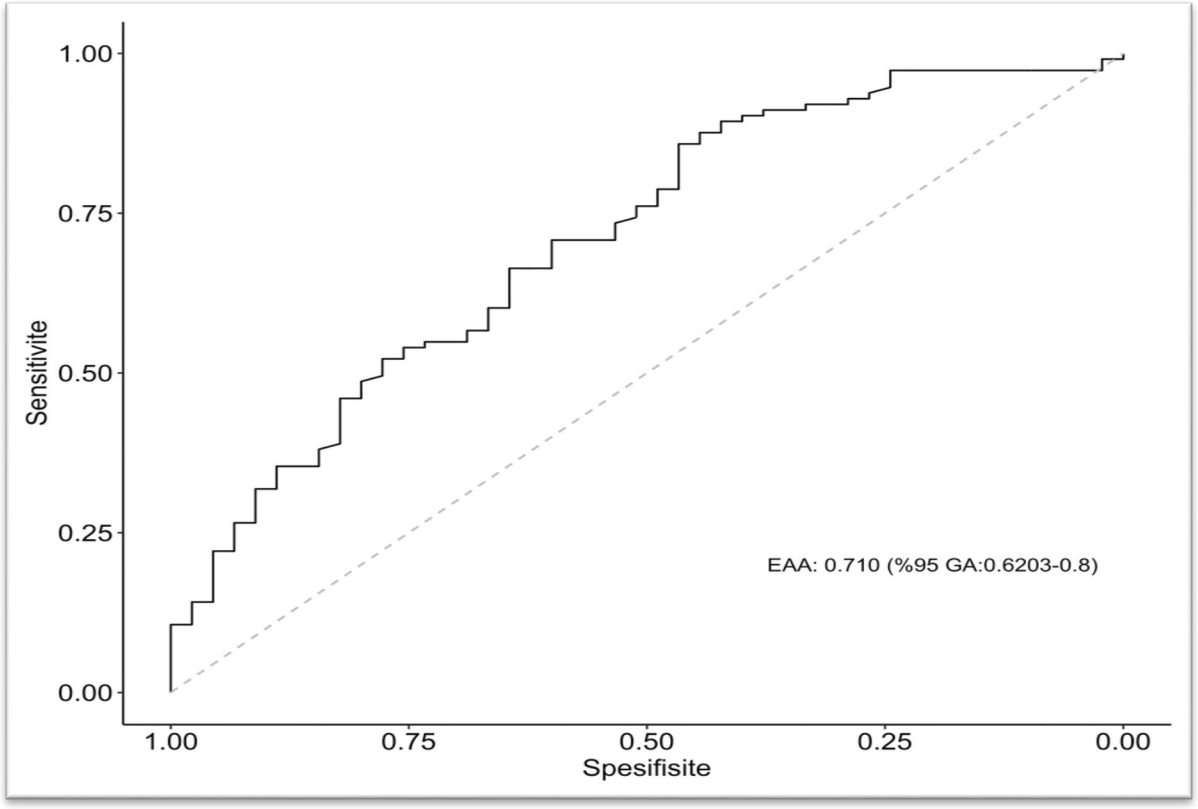
Postoperatif 3. gün bakılan NLO ve Sİİ değerleri postoperatif komplikasyonları *Clavien Dindo*'ya göre major ve minör komplikasyonlar olarak öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmesine karşın (sırasıyla p=0.048, p=0.046) yapılan ROC analizinde postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyon olarak ayırt etmede güçlü bir belirteç olarak saptanmamıştır.

Postoperatif 5. gün bakılan nötrofil, trombosit, lenfosit, NLO, TLO ve Sİİ değerlerinin postoperatif komplikasyonları *Clavien Dindo*'ya göre major ve minör komplikasyonlar olarak öngörmedeki etkinliği istatistiksel olarak anlamlı tespit edilmiştir (sırasıyla p<0.001, p=0.020, p=0.014, p<0.001, p<0.001, p<0.001). Postoperatif olarak bakılan nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak saptamada etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 16), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 26'da verilmiştir. Nötrofil değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.693 (%95 GA 0.600-0.785) olarak bulundu (Şekil 16).



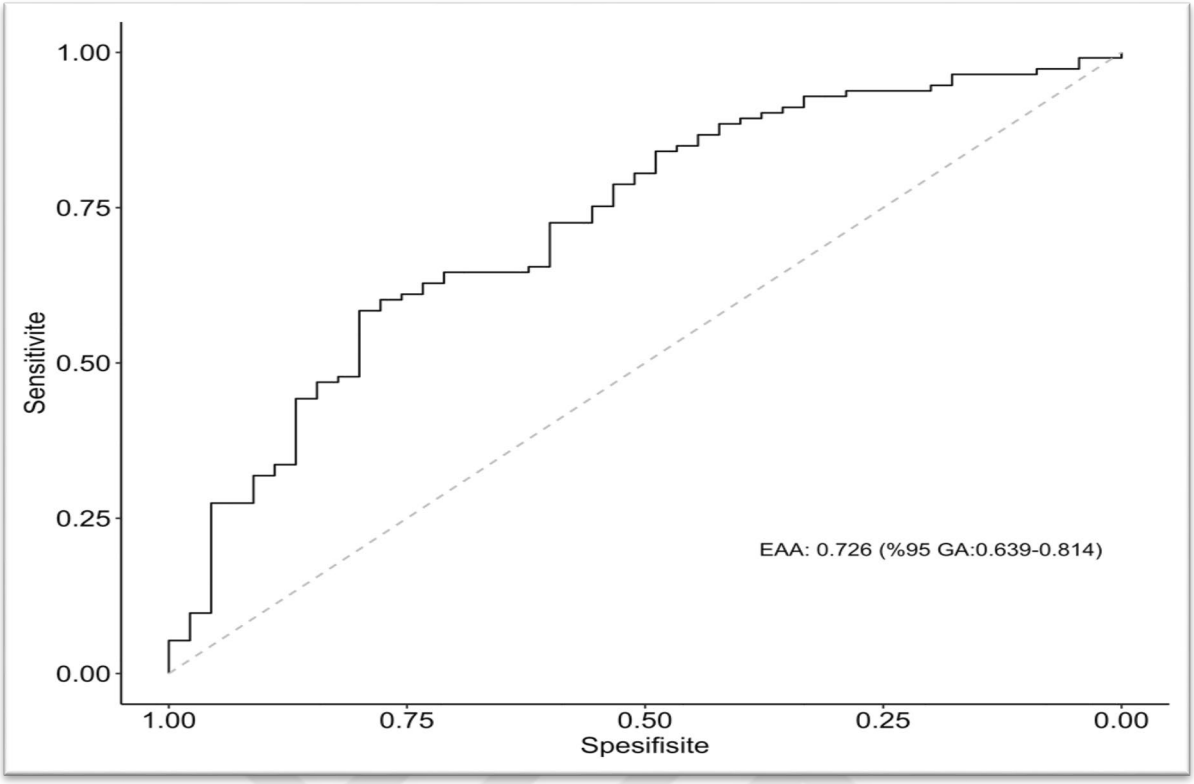
Şekil 16. Postoperatif 5. gün nötrofil değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Postoperatif olarak 5. gün bakılan NLO değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak saptamada etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 17), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 26'da verilmiştir. NLO değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.710 (%95 GA 0.620-0.800) olarak bulundu (Şekil 17).



Şekil 17. Postoperatif 5. gün NLO değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Postoperatif olarak 5. gün bakılan Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak saptamada etkinliği ROC analizi ile incelendiğinde; eğri altında kalan alan (Şekil 18), cutoff değeri, sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değeri Tablo 26'da verilmiştir. Sİİ değerinin komplikasyonları belirlemedeki etkinliği değerlendirildiğinde eğri altında kalan alan 0.726 (%95 GA 0.639-0.814) olarak bulundu (Şekil 18).



Şekil 18. Postoperatif 5. gün Sİİ değerinin postoperatif komplikasyonları major ve minör komplikasyonlar olarak belirlemede etkinliği (ROC eğrisi)

Tablo 26. ROC analizi ile postoperatif 5. gün inflamatuar belirteçlerin komplikasyonun minör veya majör olma durumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi (cut off, AUC, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri)

Parametreler	**Cut off**	**AUC**	**%95 GA**	**Sensitivite**	**Spesifite**	**PPD**	**NPD**
Nötrofil 5	**5.95**	**0.693**	**0.600-0.785**	**0.584**	**0.777**	**0.868**	**0.426**
Lenfosit 5	1.25	0.625	0.526-0.723	0.522	0.688	0.808	0.364
Trombosit 5	219.5	0.618	0.523-0.714	0.584	0.711	0.835	0.405
NLO 5	**8.613**	**0.710**	**0.620-0.8**	**0.858**	**0.466**	**0.801**	**0.567**
TLO 5	199.884	0.695	0.603-0.787	0.628	0.777	0.876	0.454
Sİİ 5	**1095.5**	**0.726**	**0.639-0.814**	**0.584**	**0.8**	**0.88**	**0.433**

AUC: Area under the curve (Eğri altında kalan alan), GA: güven aralığı, PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer

5.TARTIŞMA

Bu çalışmanın sonuçlarına göre, preoperatif bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 1. günde bakılan trombosit, postoperatif 3. günde bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 5. günde bakılan nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ değerleri komplikasyonların olduğu grupta anlamlı olarak yüksek postoperatif 5. günde bakılan lenfosit değeri de anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Preoperatif nötrofil, trombosit, NLO, TLO ve Sİİ postoperatif 3. gündeki NLO ve Sİİ, posteratif 5. gündeki nötrofil, trombosit, lenfosit, NLO, TLO ve Sİİ değerleri majör komplikasyonda lenfositteki (postop 5. gün) azalmaya karşın anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gastrointestinal kaçak varlığında ise postoperatif 1. gündeki nötrofil, NLO, TLO ve Sİİ değerleri kaçak olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Komplikasyonlar açısından bu değerlerden postoperatif 5. gündeki nötrofil, NLO ve Sİİ değerleri kabul edilebilir ayırt ediciliğe sahip olup (sırasıyla AUC 0.716, 0.724 ve 0740) nötrofil, NLO ve Sİİ için cutoff değerleri sırasıyla > 5.55 10^3/uL, > 6.28 ve > 1232.09 10^3/uL olarak bulunmuştur. Major komplikasyonlar açısından postoperatif 5. gündeki NLO ve Sİİ değerlerinin kabul edilebilir ayırt edicilikte olduğu (sırasıyla AUC 0.710 ve 0.726) cut-off değerleri ise NLO için > 8.613 ve Sİİ için > 1095.5 olarak saptanmıştır. Mortal olan hastaların tümünde komplikasyon gelişimi saptanmıştır.

Sitoredüktif cerrahiyle birlikte uygulanan HİPEK sonrasında, özellikle postoperatif erken dönemde abartılı bir metabolik ve inflamatuar yanıt söz konusudur. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK postoperatif döneme ait hayatı tehdit edecek ciddiyetteki komplikasyonları ile oldukça kompleks bir cerrahidir. Ameliyat sonrası komplikasyonlar (özellikle enfeksiyöz olanlar), sistemik inflamatuar belirteçlerin yükselmesine neden olan ve bunların saptanmasını kolaylaştıran bir inflamatuar olay zincirine neden olur. Son yıllarda bir dizi inflamatuar belirteçlerin postoperatif seyri ve sağ kalımı öngörmedeki kullanımı araştırılmıştır. Biz de SRC ve HİPEK yapılan sayılı merkezlerden biri olarak, çalışmamızda over kanserli peritoneal karsinomatozis olgularının SRC ve HİPEK sonrası altı ayda postoperatif komplikasyonları öngörmede NLO, TLO, Sİİ'nin etkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda sadece over kanseri olgularını almak istememizin nedeni tümör orjini, tipi ve dağılım seyrinin biyoinflamatuvar süreci etkilemesi ve bunun sonuçlar üzerinde yaratabileceği etkiyi ortadan kaldırmak için homojen bir grup oluşturabilmekti.

Literatürde SRC ve HİPEK cerrahisi sonrası % 12 ila % 55 arasında değişebilen yüksek morbidite oranları mevcuttur. [73,125–127]Amroun ve arkadaşları [9] farklı orjinli tümörlere bağlı

gelişen PK olgularında SRC ve HİPEK yapılan ve postoperatif üç ay içinde gelişen enfeksiyöz komplikasyonları irdeledikleri çalışmalarında 199 hastadan 68 (% 34.2)'inde enfeksiyöz komplikasyon geliştiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, enfeksiyöz komplikasyon gelişen grupta enfeksiyöz komplikasyon gelişmeyen gruba göre erkek cinsiyet, yüksek PKİ skoru, yüksek gastrointestinal anastomoz varlığı ve artmış eritrosit süspansiyonunun transfüzyonu anlamlı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise postoperatif altı ay içinde komplikasyon gelişen (enfeksiyöz ve non enfeksiyöz) tüm hastalar çalışmaya alınmış ve komplikasyon oranı % 51.2 (enfeksiyöz % 45) olarak bulunmuştur. Amroun ve arkadaşları [9]' nın serisinde tüm hastaların medyan PKİ'si 12, komplikasyon gelişen olgularda ise 10 olarak saptanmıştır. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da ortalama PKİ değeri tüm hastalar için 11.8 ± 5.82, komplikasyon gelişen grupta ise 13.9 ± 5.31 olarak saptanmıştır.

Literatürde peritoneal karsinomatozisli hastaların SRC ve HİPEK sonrası major komplikasyonlar % 14.7 ile % 27 arasında olduğu rapor edilmiştir[124, 128]. Van Kooten ve arkadaşları [128]'nın SRC ve HİPEK yapılan ve % 81.2 sinin kolorektal karsinom olduğu 181 hastalık serisinde postoperatif yüksek dereceli komplikasyonları; kullandıkları SAE (*Serious advers event*) sınıflamasına göre 48 (% 26.5) hastada tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Erkek cinsiyetin yüksek dereceli komplikasyonlarda anlamlı bir risk faktörü olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda sadece over kanserli olgular alındığı için cinsiyetin komplikasyon gelişimindeki etkisi irdelenememiştir. Çalışmamızda postoperatif komplikasyonlar *Clavien-Dindo*'ya göre sınıflandırılmıştır. Major komplikasyonlar *Clavien-Dindo* ≥ 3 olarak belirlenip, serimizde Van Kooten ve arkadaşları [128] ile benzer şekilde majör komplikasyon oranı % 28.5 (n=45) olarak belirlenmiştir. Garcia ve arkadaşları [124]'nın SRC ve HİPEK yapılan over kanserli peritoneal karsinomatozisli 122 hasta ile yaptığı çalışmada (% 25.4) 31 hastada enfeksiyöz komplikasyonlar gözlenmiştir. Bizim serimizde sadece enfeksiyöz komplikasyonlar irdelenmediği için bu çalışmacılardan daha yüksek bir komplikasyon gözlediğimizi düşünüyoruz. Onlar, komplikasyon yaşayan grupta 10 (% 32) hastada *Clavien-Dindo* 3 ve 4 komplikasyon geliştiğini ve komplikasyon gelişen grupta postoperatif yatış süresinin daha uzun olduğunu ve iki grup arasında anlamlı tek farkın bu olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim serimizde de benzer şekilde major komplikasyon gelişimi söz konusu olup postoperatif yatış süresi komplikasyon gelişmeyen gruba göre daha uzun (ortalama 25.9 ± 21.1 gün, $p < 0.001$) bulunmuştur .

Garcia ve arkadaşları [124] postoperatif komplikasyonları öngörmede 5., 6., 7., ve 8. günlerde baktıkları Sİİ de ROC analizlerini [sırasıyla AUC 0.602 (%95 GA 0.446-0.759) cut-

off 989.42, AUC 0.625 (%95 GA 0.475-0.774) cut-off 813.48, **AUC 0.748 (%95 GA 0.585-0.911) cut-off 1121.73**, AUC 0.678 (%95 GA 0.517-0.838) cut-off 1263.5] bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise takipler postoperatif 1, 3 ve 5. Günlerde yapılmış ve postoperatif 5. gün bakılan Sİİ değerinin ROC analizini yaptığımızda; **AUC 0.740 (%95 GA 0.663-0.818) cut-off 1232.097** bulunmuştur. Garcia ve arkadaşları [124] Sİİ değerini postoperatif komplikasyonları öngörmede yaptıkları ROC analizinde 7. günde anlamlı bulduklarını ve bu yöntemin monitörizasyona yardımcı olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda pre ve postoperatif 1, 3, ve 5. gün bakılan Sİİ değerlerinden sadece 5. gün bakılan Sİİ değerinin ROC analizinde kabul edilebilir bir ayırt edici güce sahip olduğu tespit edilmiş ve cut- off değeri Garcia ve arkadaşları [124]'nın bulduğu değere yakın değerde tespit adilmiştir. Feng ve arkadaşları [129] kolorektal karsinomlu hastalarda retrospektif hasta kayıtlarını incelemiş oldukları çalışmalarında hastaları preoperatif yüksek ve düşük Sİİ değerlerine sahip olmalarına göre iki gruba ayırmışlardır. Onlar bu grup hastalarda preoperatif Sİİ'nin postoperatif enfeksiyonu AUC **0.645 (%95 GA 0.559-0731,p=0.001)** göstermede prediktif bir değer olduğunu rapor etmişlerdir. Çalışmacılar aynı zamanda Sİİ değerinin operasyon sonrası rekürrens, metastaz ya da ölümü göstermede de etkin bir değer olduğunu bildirmişlerdir. Aslında, bizim çalışmamızda da preoperatif Sİİ değeri için benzer şekilde **AUC 0.689 (%95 GA 0.607-0.772)** olarak bulunmuş ancak ayırt edicilik gücü orta olduğu için bakılan parametrelerde sadece ayırt edicilik iyi olduğunda tarafımızca anlamlı kabul edilmiştir. Jiao ve arkadaşları [116] üst abdomen cerrahisi geçiren 310 hasta ile yaptıkları çalışmada postoperatif 1. saatte baktıkları Sİİ'nin ciddi postoperatif komplikasyon oluşumunu öngörmede bağımsız bir prognostik faktör olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada postoperatif 1. saatte komplikasyon olan grupta (103 hasta) Sİİ medyan 1840.44 [1040-3210], komplikasyon olmayan grupta (207 hasta) Sİİ medyan 1482 [724.62-2649-60] olup **p=0.018** anlamlı bulunmuştur. Preoperatif ve postoperatif 1. Saatte bakılan Sİİ'nin komplikasyonların olduğu grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ve ROC analizi ile bakıldığında postoperatif 1. saatte Sİİ için AUC 0,587 (%95 GA, 0,521-0,653; **p= 0,013**) ile Sİİ için en iyi cut-off değerinin 754,6 x 10^3 /uL olduğunu ve komplikasyonları göstermede Sİİ'nin bağımsız bir prediktif faktör olduğunu bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda farklı olarak preoperatif Sİİ komplikasyon gelişen grupta medyan 696 10^3 /uL [406-1170], komplikasyon gelişmeyen grupta ise medyan 440 10^3 /uL [254-608] (**p< 0.001**) ve cutt-off değer 522.73 10^3 /uL AUC ile tespit edilmiştir. Ayrıca, Sİİ değeri postoperatif 5. günde ayırt edilebilecek gücü iyi olan AUC değeri ile olmak üzere postoperatif 3. günde de ayırt edicilik gücü orta AUC değerine sahip olduğu gösterilmiştir. Jiao ve arkadaşları [116] ile gerek medyan

gerekse cut-off değerlerindeki farklılıklarımızın hem ölçüm zamanlarındaki farktan hem de operasyon tipinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Son zamanlarda Sİİ postoperatif komplikasyonları öngörmede başarılı bir prognsotik faktör olmuştur. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK'te Garcia ve arkadaşları [124] 'ndan farklı olarak postoperatif komplikasyonları öngörmede sadece postoperatif değil preoperatif dönemde de bakılan Sİİ'nin önemli olduğu kanısındayız.

Amroun ve arkadaşları [9] postoperatif 1, 3, 5 ve 7. günlerdeki NLO, TLO , lenfosit ve yanısıra lökosit ile CRP bakarak postoperatif komplikasyonları öngörmeyi amaçlamışlardır. Bu çalışmacılar lenfosit düzeylerinin postoperatif 1. günde tüm popülasyonda düşük bulunduğunu ancak enfeksiyöz komplikasyonu olmayanlarda bu değerlerin hemen normale döndüğünü enfeksiyöz olan grupta ise düşüklüğün postoperatif 1. günden 7. güne dek devam ettiğini saptamışlardır. Gastrointestinal kaçak olan olgularında lenfosit düzeyleri arasında bir fark gösterememişlerdir. Bizim serimizde ise sadece majör komplikasyonların olduğu grupta ve sadece postoperatif 5. günde anlamlı olarak lenfosit düzeyleri düşük bulunmuştur. Amroun ve arkadaşları [9] ameliyat sonrası erken önemde (postoperatif ilk hafta) lenfosit değerleri dışında C-Reaktif protein (CRP) ve NLO'nun da farklı kökenlerden peritoneal karsinomatozis için SRC ve HİPEK yapılan hastalarda ameliyat sonrası enfeksiyöz komplikasyonların oluşumunu öngördüğünü bildirmişlerdir. Postoperatif komplikasyon gelişen hastarda NLO değeri 10'nun üzerinde seyretmiştir. Bu çalışmacılar, enfeksiyöz komplikasyonu olan grubu olmayan grupla karşılaştırdığında NLO' yu POG1'de 12.9 [9.6-18.4] (p=0.263), POG3'te 10.7 [6.5-16.2] **(p=0.010)**, POG5'te 9.9 [5.6-13.9] **(p<0.001),** POG7'de 10.2 [6.6-14.2] **(p<0.001)** olarak bulmuşlardır ve 3, 5 ve 7 günlerde NLO'nun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Benzer şekilde Fernandez ve arkadaşları [115] 'nın yaptığı çalışmada postoperatif ilk hafta enfeksiyöz komplikasyonu olanlarda POG5'te 10.22 ± 10.86 **(p=0.016)**, POG7'de 8.35 ± 3.29 **(p=0.001)** saptanmıştır ve NLO postoperatif 5. ve 7. günlerde anlamlı çıkmıştır. Bizim çalışmamızda komplikasyonları olanlarla olmayanları karşılaştırdığımızda preoperatif 7 gün içinde bakılan NLO 2.52 [1.73-3.89] **(p=0.001)**, POG1'de 19.0 ± 10.6 (p=0.263), POG3'te 12.1 ± 9.25 **(p=0.002)**, POG5'te 7.00 [4.62-11.0] **(p<0.001)** saptanmıştır. NLO preoperatif, 3. ve 5. günlerde anlamlı çıkmıştır. Her ne kadar Amroun ve arkadaşları [9] ile Fernandez ve arkadaşları [115] çalışmasında TLO ile komplikasyon varlığı arasında bir anlamlılık gösterilememiş olsa da bizim çalışmamızda preoperatif, postoperatif 3. ve 5. günlerde bakılan TLO değerleri

komplikasyonlar açısından anlamlı bulunmuştur. Aradaki bu farkların özellikle postoperatif komplikasyonların değerlendirilme zamanı ile ilgili olduğu kanısındayız. Hung ve arkadaşları [130] peritoneal karsinomatozisli SRC ve HİPEK yapılan 132 hastada; erken moretaliteyi belirlemede NLO'nun etkisini değerlendirmişlerdir. Preoperatif 7 gün içerisinde tüm hastaların AUC 0.75 olacak şekilde NLO değerini hesaplamışlardır. NLO için 4.4 cut-off değeriyle hastaları yüksek NLO (≥ 4.4) ve düşük NLO (<4.4) olarak iki gruba ayırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre yüksek NLO grubunda hastanede kalış süresi, major komplikasyon saptanması ve erken mortalite gelişimi anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda postoperatif komplikasyonları gösterme açısından anlamlı olan NLO için preoperatif cut-off değeri 2,71 ve postoperatif 5. gün için de 6.28 olarak belirlenmiş olup majör komplikasyon gelişimi için ayrı bir NLO cut-off değeri hesaplanmamıştır.

Garcia ve arkadaşları [124]'nın over kanserli peritoneal karsinomatozisli hastalarda SRC+HİPEK sonrası herhangi bir enfeksiyöz komplikasyon gelişmeyen hastalarda hastanede yatış süresini 10 [8-12] gün bulmuşlardır. Fernandez ve arkadaşları [115] komplikasyon olmayan grupta hastanede kalış süresi medyan 10 [8-11] gün , 1. hafta komplikasyonu olan olgularda medyan 16 [12-21] gün, 2. hafta komplikasyonu olanlarda medyan 15 [12-28] gün ve non enfeksiyöz komplikasyonu olanlarda medyan 13 [10-16] gün olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da komplikasyon gelişmeyen grupta hastanede kalış süresi benzer şekilde ortalama 11.8 ± 5.16 gündür. Komplikasyon gelişen grupta ise hastanede kalış süresi ortalama 25.9 ± 21.1 gün olup bu çalışmacılardan daha uzun bir süredir. Bu uzun süreli hastanede kalışta, ülkemizin koşulları gereği hastaların sosyoekonomik yetersizlikleri nedeniyle hastaneden tümü ile sorunsuz olana dek ayrılmamalarına neden oluyor düşüncesindeyiz.

Çalışmamızda 158 hastada altı aylık takiplerimizde 15 (% 9.5) hastada mortalite tespit ettik. Amroun ve arkadaşları [9] SRC ve HİPEK sonrası 90 günlük takiplerinde 6 (% 3) hastada mortalite bildirmişlerdir. Bu durum, postoperatif takip edilen gün sayısı ile ilişkili olabilir düşüncesindeyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; Bu çalışmanın temel kısıtlılıkları retrospektif dizaynda olması, tek orjinli tümör olgularının çalışmaya alınmış olması ve diğer peritoneal karsinomatoza etyolojileri ile karşılaştırma yapılmamış olmasıdır.

6.SONUÇ

Sonuç olarak merkezimizde 2011-2022 yılları arasında over kanserine bağlı peritoneal karsinomatozis gelişen hastalarda SRC ve HİPEK sonrası postoperatif 6 ay içindeki gelişen komplikasyonları belirlemede preoperatif ve postoperatif bakılan inflamatuar belirteçlerden Sİİ, NLO, TLO ve lenfositlerin prognostik etkisi olduğu saptanmıştır.

Preoperatif bakılan NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 3. günde bakılan NLO, TLO ve Sİİ, postoperatif 5. günde bakılan NLO, TLO ve Sİİ değerleri komplikasyonların olduğu grupta anlamlı olarak yüksek postoperatif 5. günde bakılan lenfosit değeri de anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Preoperatif NLO, TLO ve Sİİ postoperatif 3. gündeki NLO ve Sİİ, posteratif 5. gündeki lenfosit, NLO, TLO ve Sİİ değerleri major komplikasyonda lenfositteki (postoperatif 5. gün) azalmaya karşın anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Gastrointestinal kaçak varlığında ise postoperatif 1. gündeki NLO, TLO ve Sİİ değerleri kaçak olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Komplikasyonlar açısından bu değerlerden postoperatif 5. gündeki NLO ve Sİİ değerleri kabul edilebilir ayırt ediciliğe sahip olup (sırasıyla AUC 0.724 ve 0740) NLO ve Sİİ için cutoff değerleri sırasıyla > 6.28 ve > 1232.09 olarak bulunmuştur. Major komplikasyonlar açısından postoperatif 5. gündeki NLO ve Sİİ değerlerinin kabul edilebilir ayırt edicilikte olduğu (sırasıyla AUC 0.710 ve 0.726) cutoff değerleri ise NLO için > 8.613 ve Sİİ için > 1095.5 olarak saptanmıştır. Mortal olan hastaların tümünde komplikasyon gelişimi saptanmıştır.

7.KAYNAKÇA

1 Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015; **65**: 87–108.

2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; **68**: 394–424.

3 van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2018; **378**: 230–40.

4 Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2006; **354**: 34–43.

5 Landrum LM, Java J, Mathews CA, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer treated with intraperitoneal chemotherapy: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2013; **130**: 12–8.

6 Bakrin N, Cotte E, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol* 2012; **19**: 4052–8.

7 Padmakumar A V. Intensive Care Management of Patient After Cytoreductive Surgery and HIPEC - A Concise Review. *Indian J Surg Oncol* 2016; **7**: 244–8.

8 Wajekar AS, Solanki SL, Patil VP. Postoperative complications and critical care management after cytoreduction surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review of the literature. *World J Crit Care Med* 2022; **11**: 375–86.

9 Amroun K, Scholer V, Djerada Z, et al. Inflammatory biomarkers to predict postoperative infectious complications after cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2022; **48**: 455–61.

10 Shah S, Lamture Y, Gharde P, Tote D, Yeola M. Clinical Significance of Nlr(Neutrophil Lymphocyte Ratio) and Plr(Platelet Lymphocyte Ratio) in Predicting Post Operative Complication in Major Abdominal Surgery. *J Pharm Res Int* 2021; 2441–7.

11 Kim NY, Chun D-H, Kim SY, et al. Prognostic Value of Systemic Inflammatory Indices,

NLR, PLR, and MPV, for Predicting 1-Year Survival of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with HIPEC. *J Clin Med* 2019; **8**. https://doi.org/10.3390/jcm8050589.

12 Hu B, Yang X-R, Xu Y, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2014; **20**: 6212–22.

13 Jiang R, Li P, Shen W, et al. The predictive value of the preoperative systemic <scp>immune-inflammation</scp> index in the occurrence of postoperative pneumonia in <scp>non-small</scp> cell lung cancer: A retrospective study based on 1486 cases. *Thorac Cancer* 2023; **14**: 30–5.

14 Xu H, Li Y, Wang H, et al. Systemic immune-inflammation index predicted short-term outcomes in ATAD patients undergoing surgery. *J Card Surg* 2022; **37**: 969–75.

15 Berkowitz RS. Berkowitz, R.S., Gynecologic Cancer, An Issue of Hematology/Oncology Clinics of North America. Vol. 26. 2012: Elsevier Health Sciences.

16 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; **70**: 7–30.

17 Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; **73**: 17–48.

18 Wei SH, Chen C-M, Strathdee G, et al. Methylation microarray analysis of late-stage ovarian carcinomas distinguishes progression-free survival in patients and identifies candidate epigenetic markers. *Clin Cancer Res* 2002; **8**: 2246–52.

19 No authors listed: Garcia, M., et al., Global cancer facts & figures 2007. Atlanta, GA: American cancer society, 2007. 1(3): p. 52.

20 No authors listed: Clarke-Pearson, D.L., Screening for ovarian cancer. New England Journal of Medicine, 2009. 361(2): p. 170-177.

21 Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet* 2014; **384**: 1376–88.

22 Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; **121**: 124–32.

23 No authors listed: Ayhan A,Yapar EG.Malign over tümörleri, “Jinekolojik Onkoloji” içinde, bölüm 22,ed. Atasü T, Ayd›nl› K: Logos yay›nc›l›k, ‹stanbul, 1999.

24 No authors listed: Morrow, C., J. Curtin, and D. Townsend, Tumors of the ovary: neoplasms derived from coelomic epithelium. Synopsis of gynecologic oncology, 1998. 5.

25 Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2003; **104**: 228–32.

26 McLemore MR, Miaskowski C, Aouizerat BE, Chen L-M, Dodd MJ. Epidemiological and genetic factors associated with ovarian cancer. *Cancer Nurs* 2009; **32**: 281–8; quiz 289–90.

27 Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; **91**: 1459–67.

28 Guan X, Wei R, Yang R, et al. Association of Radiotherapy for Rectal Cancer and Second Gynecological Malignant Neoplasms. *JAMA Netw open* 2021; **4**: e2031661.

29 Foong KW, Bolton H. Obesity and ovarian cancer risk: A systematic review. *Post Reprod Heal* 2017; **23**: 183–98.

30 Harris HR, Terry KL. Polycystic ovary syndrome and risk of endometrial, ovarian, and breast cancer: a systematic review. *Fertil Res Pract* 2016; **2**: 14.

31 Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; **20**: 748–58.

32 Harris HR, Babic A, Webb PM, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Oligomenorrhea, and Risk of Ovarian Cancer Histotypes: Evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; **27**: 174–82.

33 Dixon SC, Nagle CM, Wentzensen N, et al. Use of common analgesic medications and ovarian cancer survival: results from a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *Br J Cancer* 2017; **116**: 1223–8.

34 Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; **103**: 1122–9.

35 Praestegaard C, Jensen A, Jensen SM, et al. Cigarette smoking is associated with adverse

survival among women with ovarian cancer: Results from a pooled analysis of 19 studies. *Int J cancer* 2017; **140**: 2422–35.

36 Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2001; **98**: 212–7.

37 Chan JK, Tian C, Kesterson JP, et al. Symptoms of Women With High-Risk Early-Stage Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2022; **139**: 157–62.

38 Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000; **89**: 2068–75.

39 Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004; **291**: 2705–12.

40 Shanbhogue AKP, Shanbhogue DKP, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical syndromes associated with ovarian neoplasms: a comprehensive review. *Radiographics* 2010; **30**: 903–19.

41 Schnatz PF, Guile M, O'Sullivan DM, Sorosky JI. Clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006; **107**: 701–8.

42 Mehdi G, Maheshwari V, Afzal S, Ansari HA, Ansari M. Image-guided fine-needle aspiration cytology of ovarian tumors: An assessment of diagnostic efficacy. *J Cytol* 2010; **27**: 91–5.

43 Hengeveld EM, Zusterzeel PLM, Lajer H, Høgdall CK, Rosendahl M. The value of surgical staging in patients with apparent early stage epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019; **154**: 308–13.

44 Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; **143 Suppl**: 59–78.

45 Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Nieberg RK, Elashoff RM. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1983; **61**: 413–20.

46 Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; **351**: 2489–97.

47 van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research

and Treatment of Cancer. *N Engl J Med* 1995; **332**: 629–34.

48 Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; **363**: 943–53.

49 Wright AA, Bohlke K, Armstrong DK, et al. Neoadjuvant chemotherapy for newly diagnosed, advanced ovarian cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Gynecol Oncol* 2016; **143**: 3–15.

50 Tewari D, Java JJ, Salani R, et al. Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 1460–6.

51 Kastelein AW, Vos LMC, de Jong KH, et al. Embryology, anatomy, physiology and pathophysiology of the peritoneum and the peritoneal vasculature. *Semin Cell Dev Biol* 2019; **92**: 27–36.

52 van Baal JOA., Van de Vijver KK, Nieuwland R, et al. The histophysiology and pathophysiology of the peritoneum. *Tissue Cell* 2017; **49**: 95–105.

53 Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; **88**: 358–63.

54 Raptopoulos V, Gourtsoyiannis N. Peritoneal carcinomatosis. *Eur Radiol* 2001; **11**: 2195–206.

55 Coccolini F, Gheza F, Lotti M, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013; **19**: 6979–94.

56 Wang NS. The regional difference of pleural mesothelial cells in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1974; **110**: 623–33.

57 Dobbie JW, Pavlina T, Lloyd J, Johnson RC. Phosphatidylcholine synthesis by peritoneal mesothelium: its implications for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1988; **12**: 31–6.

58 Topley N. The host's initial response to peritoneal infection: the pivotal role of the mesothelial cell. *Perit Dial Int* 1995; **15**: 116–7.

59 Mutsaers SE, Bishop JE, McGrouther G, Laurent GJ. Mechanisms of tissue repair: from

wound healing to fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 1997; **29**: 5–17.

60 Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol* 2016; **22**: 7692–707.

61 Jayne D. Molecular biology of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 2007; **134**: 21–33.

62 Hirohashi S. Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; **153**: 333–9.

63 Brabletz T, Hlubek F, Spaderna S, et al. Invasion and metastasis in colorectal cancer: epithelial-mesenchymal transition, mesenchymal-epithelial transition, stem cells and beta-catenin. *Cells Tissues Organs* 2005; **179**: 56–65.

64 Khawar IA, Kim JH, Kuh H-J. Improving drug delivery to solid tumors: priming the tumor microenvironment. *J Control Release* 2015; **201**: 78–89.

65 Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of gastrointestinal cancers with peritoneal metastases: Progress toward a new standard of care. *Cancer Treat Rev* 2016; **48**: 42–9.

66 Sugarbaker PH. Epithelial appendiceal neoplasms. *Cancer J* 2009; **15**: 225–35.

67 Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; **82**: 359–74.

68 Beeharry MK, Liu W-T, Yao X-X, Yan M, Zhu Z-G. A critical analysis of the cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combo in the clinical management of advanced gastric cancer: an effective multimodality approach with scope for improvement. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; **1**: 77.

69 Goéré D, Passot G, Gelli M, et al. Complete cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from unusual cancer sites of origin: results from a worldwide analysis issue of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Int J Hyperthermia* 2017; **33**: 520–7.

70 Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: A French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; **39**: 1435–43.

71 Goéré D, Souadka A, Faron M, et al. Extent of colorectal peritoneal carcinomatosis: attempt to define a threshold above which HIPEC does not offer survival benefit: a comparative study. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 2958–64.

72 Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; **41**: 911–9.

73 Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 2449–56.

74 Mehta SS, Bhatt A, Glehen O. Cytoreductive Surgery and Peritonectomy Procedures. *Indian J Surg Oncol* 2016; **7**: 139–51.

75 van de Vaart PJMJ, van der Vange N, Zoetmulder FA. A, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin–DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer* 1998; **34**: 148–54.

76 Sugarbaker PH. Peritonectomy Procedures. *Ann Surg* 1995; **221**: 29–42.

77 Witkamp AJ, de Bree E, Van Goethem R, Zoetmulder FA. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; **27**: 365–74.

78 Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; **40**: 256–60.

79 Lotti M. HIPEC and the necessary hyperthermia: do we still need the open abdomen? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2017; **21**: 4473–5.

80 Durnford S, Boss L, Bell J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJA Educ* 2021; **21**: 187–93.

81 Dunn D. Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Part I: Introduction and Indications. *AORN J* 2019; **110**: 479–99.

82 Rotruck S, Wilson JT, McGuire J. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a case report. *AANA J* 2014; **82**: 140–3.

83 Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2010; **2**: 36.

84 Solanki SL, Mukherjee S, Agarwal V, et al. Society of Onco-Anaesthesia and Perioperative Care consensus guidelines for perioperative management of patients for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS-HIPEC). *Indian J Anaesth* 2019; **63**: 972–87.

85 González-Moreno S. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010; **2**: 68.

86 Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; **62**: 1–11.

87 Flessner MF, Fenstermacher JD, Dedrick RL, Blasberg RG. A distributed model of peritoneal-plasma transport: tissue concentration gradients. *Am J Physiol Physiol* 1985; **248**: F425–35.

88 Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW, Myers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. *Cancer Res* 1981; **41**: 1916–22.

89 Tanida O, Kaneshima S, Iitsuka Y, Kuda H, Kiyasu Y, Koga S. Viability of intraperitoneal free cancer cells in patients with gastric cancer. *Acta Cytol* 1982; **26**: 681–7.

90 Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: The evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; **21**: 233–48.

91 Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol* 1989; **16**: 83–97.

92 No authors listed: Sitoreduktif Cerrahi ile Hipertermik Intraabdominal Kemoterapi Uygulanan Hastada Anestezi Yonetimi. *Gazi Med J* 2020; **31**. https://doi.org/10.12996/gmj.2020.103.

93 Kyriazanos I, Kalles V, Stefanopoulos A, Spiliotis J, Mohamed F. Operating personnel safety during the administration of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Surg Oncol* 2016; **25**: 308–14.

94 No authors listed: Kearsley R., Egan S. and McCaul C. Anaesthesia for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC), Chemotherapy (HIPEC),2018;2:3.

95 Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol* 2016; **7**: 18–28.

96 Van der Speeten K, Anthony Stuart O, Sugarbaker PH. Pharmacology of Perioperative Intraperitoneal and Intravenous Chemotherapy in Patients with Peritoneal Surface Malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; **21**: 577–97.

97 Van der Speeten K, Lemoine L, Sugarbaker P. Overview of the optimal perioperative intraperitoneal chemotherapy regimens used in current clinical practice. *Pleura and Peritoneum* 2017; **2**: 63–72.

98 Valle SJ, Alzahrani NA, Liauw W, Sugarbaker PH, Bhatt A, Morris DL. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) Methodology, Drugs and Bidirectional Chemotherapy. *Indian J Surg Oncol* 2016; **7**: 152–9.

99 Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2008; **98**: 247–52.

100 Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; **250**: 187–96.

101 No authors listed: Kaya B. , Esen N. , Bat O. , Şener A. , Cezik A. AN INTRAABDOMINAL ABSCESS AND PLEURAL EFFUSION AFTER CYTOREDUCTIVE SURGERY AND HIPEC. Journal of Surgical Arts. 2015; 8(2): 64-66.

102 Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, et al. Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat. *J Surg Res* 1991; **50**: 82–7.

103 Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Kobayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does

hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg* 2000; **24**: 507–11.

104 Tao J, Ji P-T, Shen J-J, Lu Y. Survival and complications of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021; **25**: 5330–48.

105 Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2011; **9**: 169.

106 Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, et al. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerati. *Eur J Surg Oncol* 2020; **46**: 2311–23.

107 Martin AS, Abbott DE, Hanseman D, et al. Factors Associated with Readmission After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2016; **23**: 1941–7.

108 Malfroy S, Wallet F, Maucort-Boulch D, et al. Complications after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis: Risk factors for ICU admission and morbidity prognostic score. *Surg Oncol* 2016; **25**: 6–15.

109 Sinukumar S, Mehta S, Damodaran D, et al. Failure-to-Rescue Following Cytoreductive Surgery with or Without HIPEC is Determined by the Type of Complication-a Retrospective Study by INDEPSO. *Indian J Surg Oncol* 2019; **10**: 71–9.

110 Preti V, Chang D, Sugarbaker PH. Pulmonary Complications following Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy in 147 Consecutive Patients. *Gastroenterol Res Pract* 2012; **2012**: 635314.

111 Canda AE, Sokmen S, Terzi C, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; **20**: 1082–7.

112 Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal

chemotherapy. *Can J Surg* 2009; **52**: 18–22.

113 Tan GHC, Shannon NB, Chia CS, Soo KC, Teo MCC. Platinum agents and mitomycin C-specific complications in cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Int J Hyperthermia* 2018; **34**: 595–600.

114 Yormaz S, Ece İ, Çolak B, et al. Laparoskopik sleeve gastrektomide stapler hattında uygulanan barbed sütur ve fibrin adhezivlerin etkisinin kıyaslanması: retrospektif çalışma. *Cukurova Med J* 2018; **43**: 269–75.

115 Medina Fernández FJ, Muñoz-Casares FC, Arjona-Sánchez A, et al. Postoperative Time Course and Utility of Inflammatory Markers in Patients with Ovarian Peritoneal Carcinomatosis Treated with Neoadjuvant Chemotherapy, Cytoreductive Surgery, and HIPEC. *Ann Surg Oncol* 2015; **22**: 1332–40.

116 Jiao Y, Zhang X, Liu M, et al. Systemic immune-inflammation index within the first postoperative hour as a predictor of severe postoperative complications in upper abdominal surgery: a retrospective single-center study. *BMC Gastroenterol* 2022; **22**: 403.

117 Wu J, Yan L, Chai K. Systemic immune-inflammation index is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *J Clin Lab Anal* 2021; **35**. https://doi.org/10.1002/jcla.23964.

118 Tang Y, Peng B, Liu J, Liu Z, Xia Y, Geng B. Systemic immune-inflammation index and bone mineral density in postmenopausal women: A cross-sectional study of the national health and nutrition examination survey (NHANES) 2007-2018. *Front Immunol* 2022; **13**. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.975400.

119 Huang H, Liu Q, Zhu L, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Patients with Cervical Cancer. *Sci Rep* 2019; **9**: 3284.

120 Zhao Y, Jiang J, Yuan Y, et al. Prognostic Value of the Systemic Immune Inflammation Index after Thoracic Endovascular Aortic Repair in Patients with Type B Aortic Dissection. *Dis Markers* 2023; **2023**: 1–9.

121 Mao X, Zhang W, Wang Q, Ni Y, Niu Y, Jiang L. Assessment of systemic immune-inflammation index in predicting postoperative pulmonary complications in patients undergoing lung cancer resection. *Surgery* 2022; **172**: 365–70.

122 Xu J, Hu S, Li S, et al. Systemic immune-inflammation index predicts postoperative acute kidney injury in hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *Medicine (Baltimore)* 2021; **100**: e25335.

123 Xie H, Yuan G, Huang S, et al. The prognostic value of combined tumor markers and systemic immune-inflammation index in colorectal cancer patients. *Langenbeck's Arch Surg* 2020; **405**: 1119–30.

124 Viyuela García C, Medina Fernández FJ, Arjona-Sánchez Á, et al. Systemic inflammatory markers for the detection of infectious complications and safe discharge after cytoreductive surgery and HIPEC. *Surg Oncol* 2020; **34**: 163–7.

125 Arjona-Sanchez A, Rufián-Peña S. Progress in the management of primary and recurrent ovarian carcinomatosis with peritonectomy procedure and HIPEC in a high volume centre. *Int J Hyperth* 2017; **33**: 554–61.

126 Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014; **40**: 970–5.

127 Newton AD, Bartlett EK, Karakousis GC. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. *J Gastrointest Oncol* 2016; **7**: 99–111.

128 van Kooten JP, Oemrawsingh A, de Boer NL, et al. Predictive Ability of C-Reactive Protein in Detecting Short-Term Complications After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Retrospective Cross-Sectional Study. *Ann Surg Oncol* 2021; **28**: 233–43.

129 Feng L, Xu R, Lin L, Liao X. Effect of the systemic immune-inflammation index on postoperative complications and the long-term prognosis of patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol* 2022; **13**: 2333–9.

130 Hung H-C, Hsu P-J, Chang T-C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte-ratio-based perioperative prognosis prediction model on early mortality after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Asian J Surg* 2022; **45**: 2676–85.

8.EKLER

EK-1 Etik Kurul Onam Formu

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Sevda Özkardeşler Özgül

Araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU**
AÇIK ADRES	**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR**
TELEFON	**0 232 412 22 54-0 232 412 22 58**
FAKS	**0 232 412 22 43**
E-POSTA	**goaek@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	8032-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Over Kökenli Peritoneal Karsinomatozis Olgularında Postoperatif Komplikasyonları Belirleyen Biyoinflamatuar Belirteçler**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Sevda Özkardeşler Özgül Anestezi ve Reanimasyon A.D.	
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ☐

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:2023/14-11**	**Tarih:03.05.2023**
	Prof.Dr. Sevda Özkardeşler Özgül'ün sorumlusu olduğu **"Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Over Kökenli Peritoneal Karsinomatozis Olgularında Postoperatif Komplikasyonları Belirleyen Biyoinflamatuar Belirteçler"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, araştırmanın mevcut haliyle etik yönden uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ

ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Mehmet Birhan Yılmaz (Başkan)	Kardiyoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Şükran Köse (Başkan Yardımcısı)	Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Ahmet Okay Çağlayan	Moleküler Tıp	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Suna Asilsoy	Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Aylin Özgen Alpaydın	Göğüs Hastalıkları	DEÜ Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Özgür Er	Endodonti A.D.	Diş Hekimliği Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Hatice Şimşek Keskin	Halk Sağlığı	DEÜ Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Seher Özyürek	Muskuloskeletal Fizyoterapi	DEÜ Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Fakültesi	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu Aksay	Tıbbi Farmakoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Meryem Öztürk Haney	Halk Sağlığı Hemşireliği	Hemşirelik Fakültesi Halk Sağlığı Hemşireliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr. Şule Özbilgin	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	DEÜ Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tolga Şahin	Spor Yönetim Bilimleri	Necat Hepkon Spor Bilimleri Fakültesi	Erkek	E ☐	H ☒	
Dr.Öğr.Üyesi Gamze Tuna	Tıbbi Biyokimya	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Kadın	E ☐	H ☒	

EK-2 Veri Gözlem Formu

PREOPERATİF

Protokol AD SOYAD	YAŞ	KİLO	BOY	VKİ	ASA	HT	DM	SVO	KKY	HİPOTİROİDİ	KBY	ASTIM
SON 3 AY KEMOTERAPİ	SİGARA	KT AJAN TİPİ		NÖTROFİL	LENFOSİT	PLT		NLO		TLO	Sİİ	

İNTRAOPERATİF

OPERASYON SÜRESİ	PKI	SENKRON/METAKRON
	SİTOREDÜKSİYON SKORU	KULLANILAN KT TİPİ DOZU

POSTOPERATİF

HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ	CLAVIEN-DINDO SINIFLAMASI			MORTALİTE		
İLK 6 AY GELİŞEN KOMPLİKASYON	NON-ENFEKSİYÖZ			ENFEKSİYÖZ		
	NÖTROFİL	LENFOSİT	TROMBOSİT	NLO	TLO	Sİİ
1.GÜN						
3.GÜN						
5.GÜN						