T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI HÜCRE HATLARI İLE OLUŞTURULAN ÜÇ BOYUTLU "MİCROFLUİDİC" İN-VİTRO KOLOREKTAL KANSER PERİTONEAL KARSİNOMATOZ MODELİNDE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN TÜMÖRİSİDAL ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Aras Emre CANDA
ORCID:0000-0002-8257-5881

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

İZMİR
HAZİRAN 2023

TEZ KODU: DEU.HSI.PhD -2013970188

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

FARKLI HÜCRE HATLARI İLE OLUŞTURULAN ÜÇ BOYUTLU "MİCROFLUİDİC" İN-VİTRO KOLOREKTAL KANSER PERİTONEAL KARSİNOMATOZ MODELİNDE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN TÜMÖRİSİDAL ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Aras Emre CANDA

ORCID:0000-0002-8257-5881

ONKOLOJİ ANABİLİM DALI

TEMEL ONKOLOJİ DOKTORA PROGRAMI

DOKTORA TEZİ

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ

ORCID:0000-0001-8503-061X

İkinci Danışman:

Prof.Dr.Yasemin BAŞBINAR

ORCID:0000-0001-9439-2217

Bu araştırma DEU Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2018.KB.SAG.075 proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR
HAZİRAN 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

ETİK BEYANI

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum "Farklı Hücre Hatları ile Oluşturulan Üç Boyutlu "Microfluidic" İn-Vitro Kolorektal Kanser Peritoneal Karsinomatoz Modelinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Tümörisidal Etkisinin Araştırılması'' başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığım eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi, tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza:

Öğrencinin Adı Soyadı: Aras Emre CANDA

Tarih:20.06.2023

TEŞEKKÜR

Doktora süresince hiçbir zaman desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışma Prof.Dr. Hülya Ellidokuz'a her türlü yol gösterici olan, olumlu tavrıyla beni cesaretlendiren, bilgi birikimiyle bilimsel açıdan farklı bir vizyon kazandıran, beraber çalışmaktan mutlu olduğumu ve her zaman öğrencisi olduğum için gurur duyacağımı belirtir sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma sürecinde hem laboratuvar ayağında hem de tez çalışmasının olgunlaşması için gerçekleştirmiş olduğu özverili katkıları için Prof.Dr. Yasemin Başbınar ve Doç.Dr.Gizem Çalıbaşı-Koçal'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Kolotektal cerrahi ve karın zarı kanserleri cerrahisi alanında yetişmemdeki emeği olan hocalarım Prof.Dr. Mehmet Füzün ve Prof.Dr. Cem Terzi'ye sonsuz teşekürlerimi sunarım.

Son olarak deneysel süreç dahilinde yardımlarını esirgemeyen Tolga Sever, MSc Hasan Kurter ve MSc Aslıhan Karadağ'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER 5
TABLOLAR DİZİNİ i
ŞEKİLLER DİZİNİ ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
ÖZET v
ABSTRACT vi
1. GİRİŞ 1
1.1. Problemin Tanımı ve Önemi 1
1.2. Araştırmanın Amacı 2
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi 3
2.2. Kolorektal Kanser Karsinogenezi 3
2.3. Kolorektal Kanser Tanısı ve Evrelemesi 4
2.4. Kolorektal Kanser Tedavisi 6
2.5. Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm 7
2.6. Kolorektal Kanser ve Periton Metastazı 9
2.7. Hipertermik İntaperitoneal Kemoterapi 10
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 12
3.1. Araştırmanın Tipi 12
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı 12
3.3. Araştırmanın Örneklemi 12
3.4. Çalışma Materyali 12
3.5. Araştırmanın Değişkenleri 12
3.6. Veri Toplama Araçları 12
3.6.1. Hücre Kültürü 14
3.6.2. Hücre Canlılık Analizi 14
3.6.3. Mikroakışkan Çip Fabrikasyonu 15
3.6.4. MatriGel Oranı Optimizasyonu 15
3.6.4. İn vitro ortamda HİPEK Tedavisinin Mimiklenmesi 16
3.6.4.1. 3B Statik Kültürde HİPEK Tedavisi 16
3.6.4.2. 3B Mikroakışkan Sistemde HİPEK Tedavisi 17
3.6.5. İstatistiksel Analiz 19
3.7. Araştırma Planı 19

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi 19
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları 19
3.10. Etik Kurul Onayı 19
4. BULGULAR 20
4.1. MatriGel ve PrestoBlue Optimizasyonu 20
4.2. Epitelyal-mezenkimal Dönüşümünün Gösterilmesi 21
4.3. 3B Statik Kültür Ortamında HİPEK Tedavisi 22
4.4. 3B Mikroakışkan Kültür Ortamında HİPEK Tedavisi 23
5. TARTIŞMA 25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 28
7. KAYNAKLAR 29
8. EKLER 34
EK 1. Etik Kurul Onayı 34
EK 2. Tez İle İlişkili Çıktılar 36
9. KATKI 46
10. ÖZGEÇMİŞ 47

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kolorektal kanserler TNM evreleme sistemi 5
Tablo 2: Çalışmada kullanılan sarf malzemeler 12
Tablo 3: HCT-116'nın karakteristik özellikleri 14
Tablo 4. Klinikte uygulanan oksaliplatin konsantrasyonları ile 37 ve 42°C'de farklı zaman aralıklarından uygulanan HİPEK tedavisine ait % canlılık analizleri. 24

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Metastazın basamakları 8
Şekil 2. Metastaz sürecinde, epitelyal- mezenkimal transisyon ve mezenkimal-epitelyal 9
Şekil 3. Kolon dokusundan peritona metastazın gerçekleşmesi 10
Şekil 4. HİPEK yönteminin hastaya uygulanması 11
Şekil 5. 3B statik kültür ortamında PrestoBlue canlılık analizi için inkübasyon optimizasyonu. 15
Şekil 6. Çip kanalları içerisinde MatriGel hücre süspansiyonu içerisinde 2 µl/dk hızından kültür ortamının geçirilmesi 16
Şekil 7. Farklı oranlarda çip kanallarına ekilen MatriGel'in üzerinden 2 µl/dk hızında kültür ortamının geçirilmesi ve akış altında MatriGel stabilitesinin incelenmesi. .....
Şekil 8. 37 ve 42ºC'de HİPEK tedavisinin akış altında mimiklendikten sonra PrestoBlue canlılık analizinin yapılması. 18
Şekil 9. PrestoBlue ve MatriGel optimizasyonu. **A)** Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan MatriGel oranları ve MatriGelin dağılmasından kaynaklanan çipin çıkış portundan çıkan hücre sayısı ($P<0.05$). **B)** Kanallara verilen PrestoBlue ajanının farklı saatlerde hücre ile inkübe ederek 3B ortamdan PrestoBlue'nun hücre optimum inkübasyon süresi ($P<0.05$). 20
Şekil 10. 3B kolorektal kanser periton metastazını mimikleyebilmek için TGF-β1 ile indüklenmesi. **A)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinin statik ve dinamik koşullar altında görüntülenmesi. **B)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde EMT biyobelirteçlerinin gösterilmesi için yapılan immunfloresan boyama. **C)** Akış ve statik kültür ortamlarında TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerine ait E-kaderin (epitelyal biyobelirteç) ve N-kaderin (mezenkimal biyobelirteç) ait floresan yoğunluklar. 22
Şekil 11. Oksaliplatin tedavisine ait doz-yanıt grafikleri. **A)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 37 ve 42°C'de 60 dk boyunca uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. **B)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 60 dk boyunca 42°C'de uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. **C)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 37 ve 42°C'de 30 dk boyunca uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. **D)** TGF-

β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 37°C'de 30 ve 60 dk boyunca uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. 23

SİMGELER VE KISALTMALAR

µl: Mikrolitre

µM: Mikro molar

cm: Santimetre

dk: Dakika

DNA: Deoksiribo nükleik asit

EMT: Epitelyal-mezenkimal dönüşüm

FBS: Fötal sığır serum

ml: Mililitre

nm: Nanometre

PBS: Fosfat tampon çözeltisi

RAS: Rat sarkoma

TGF-β1: Transforme edici büyüme faktörü-beta 1

EGFR: Epitelyal büyüme faktörü reseptörü

2B: 2 boyutlu

3B: 3 boyutlu

CIN: Chromosome instability

MSI: Microsatellite instability

KRK: Kolorektal kanser

MMR: Mismatch repair

TNM: Tumor, Nodes, Metastasis

HİPEK: Hipertermik intaperitoneal kemoterapi

FARKLI HÜCRE HATLARI İLE OLUŞTURULAN ÜÇ BOYUTLU "MİCROFLUİDİC" İN-VİTRO KOLOREKTAL KANSER PERİTONEAL KARSİNOMATOZ MODELİNDE HİPERTERMİK İNTRAPERİTONEAL KEMOTERAPİNİN TÜMÖRİSİDAL ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Doktora Tezi

Aras Emre CANDA

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Onkoloji Anabilim Dalı

ÖZET

Hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) tedavilerinin protokollerini iyileştirmek için klinik öncesi bir model ortaya çıkarmak gereklidir. Bu çalışmada, bir *in vitro* 3B mikroakışkan dinamik peritoneal metastatik kolorektal kanser hücre kültürü modeli tasarlamayı amaçladık. Tedavi seçeneklerinin etkileri, 30 ve 60 dakika boyunca 37 ve 42 °C'de TGF-β1 uygulanan ve uygulanmayan HCT-116 hücrelerini içeren bir 3B statik hastalık modelinde belirlendi. Belirlenen HİPEK uygulaması uygun oksaliplatin dozları ve HİPEK tedavisinin klinik uygulaması, 3B mikroakışkan hastalık modelinde değerlendirildi. Tedavilerin sitotoksik etkisini değerlendirmek için perfüzyondan 48 saat sonra hücre canlılık testleri ve istatistiksel analizler yapıldı. TGF-β1 uygulanmış HCT 116 hücrelerinin oksaliplatin tedavisine uygulanmayan hücrelere göre daha az duyarlı olduğu bulundu. Uygulama sıcaklığı ve tedavi süresi ne kadar fazla ise sitotoksik etki o kadar fazla olarak bulunmuştur. 3B statik ve dinamik kültürlerin HİPEK tedavi etkileri farklıdır. 2 saat boyunca 200 mg/m^2 oksaliplatin HİPEK tedavisinin klinik uygulaması, 30 dakika boyunca 460 mg/m^2 ile karşılaştırıldığında daha fazla sitotoksisite gösterdi. Sonuç olarak, *in vitro* 3B mikroakışkan peritoneal metastatik kolorektal kanseri taklit eden model, HİPEK tedavisi için sitotoksisite değerlendirmesine katkıda bulunabilir.

Anahtar Sözcükler: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi, Kolorektal kanser, Mikroakışkan sistemler, Oksaliplatin, Peritoneal karsinomatozis

Tezin Sayfa Adedi: 66

Danışman: Prof.Dr.Hülya ELLİDOKUZ

INVESTIGATION OF THE TUMORISDAL EFFECT OF HYPERTHERMIC INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY ON THE THREE-DIMENSIONAL "MICROFLUIDIC" IN-VITRO COLORECTAL CANCER PERITONEAL CARCINOMATOSIS MODEL CREATED BY DIFFERENT CELL LINES

Doctoral Thesis

Aras Emre CANDA

DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCINCE INSTITUTE

Department of Oncology

ABSTRACT

A preclinical model for improving protocols of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatments is an emerging necessity. The study aimed to design an *in vitro* 3D microfluidic dynamic peritoneal metastatic colorectal cancer cell culture model. The effects of therapy options were determined on a 3D static disease model involving TGFβ1 applied and nonapplied HCT 116 cells at 37 and 42 °C for 30 and 60 min. Determined HIPEC administration convenient Oxaliplatin (Oxa) doses and clinical administration of HIPEC treatment evaluated on the 3D microfluidic disease model. Cell viability tests were performed at 48 hours post perfusion to assess the cytotoxic effect of the treatments and collected for statistical analysis. TGFβ1 applied HCT 116 cells found as less sensitive to Oxa treatment than nonapplied cells. The more administration temperature and duration of the treatment, the more cytotoxic effect was found. HIPEC treatment effects of 3D static and dynamic cultures differ. Clinical administration of Oxa HIPEC treatment 200mg/m^2 for 2 hours showed more cytotoxicity as compared with the 460 mg/m^2 for 30 min. To conclude, the *in vitro* 3D microfluidic peritoneal metastatic colorectal cancer mimicking model might contribute to cytotoxicity assessing for HIPEC treatment.

Keywords: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, Colorectal Cancer, Microfluidic systems, Oxaliplatin, Peritoneal Carcinomatosis

Page number:

Advisor: Prof.Dr. Hulya ELLIDOKUZ

1. GİRİŞ

1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Kolorektal kanser dünyada en yaygın üçüncü ve en ölümcül ikinci kanser türüdür. Diğer kanser türlerinde olduğu gibi metastaz kolorektal kanserde de ölümün başlıca nedenlerindendir. Epitelyal-mezekimal dönüşüm süreci kanserde invazyon, migrasyon veya apoptotik direnç gelişimi gibi kansere metastatik karakterin kazanılmasına olanak sağlar. Kolorektal kanser hastalarında genellikle akciğer, karaciğer veya peritona gibi uzak bölge metastazları görülmektedir. Peritoneal metastaz diğer uzak metastazlara göre daha kötü prognoz gösterir. Genel olarak peritoneal metastaz, sınırlı kontrast çözünürlüğü ve küçük boyutları olduğundan rutin görüntüleme teknikleriyle teşhis etmek zordur. Çoğunlukla bu metastaz sistemik tedaviyi ve cerrahiyi engeller. Bu nedenle, çekici bir lokal tedavi seçeneği olarak intraperitoneal kemoterapi, periton içindeki mikroskobik hastalık kalıntılarını hedeflemek için öne çıkmaktadır.

Son zamanlarda, periton metastatik kolorektal kanser hastaları sitoredüktif cerrahi ve ısıtmalı intraperitoneal kemoterapiyi içeren standart bir tedavi ile tedavi edilmektedir. Bu ikili tedavi seçiminde bilinen prognostik faktörlere göre karar verilmesine rağmen, genel sağkalım çeşitlidir ve ayrıca mortalite ve morbidite nispeten yüksektir. Bulgular, ısıtmalı intraperitoneal kemoterapi tedavisi için hasta ve tedavi seçimini iyileştirmede potansiyel olarak önemli bir rol oynayabilecek periton metastatik kolorektal kanser biyolojisini aydınlatmak için yeterli değildir.

Ticari hücre dizileri homojenlik ve kullanım kolaylığı açısından kanser fizyolojisinin anlaşılmasına büyük katkı sağlasa da geleneksel kullanım daha gerçek benzeri yapıyı taklit etmek için birçok sınırlamaya sahiptir. 3 boyutlu hücre kültürü modelleri, mikroçevre, istila/göç/metastaz, tümör metabolizması ve ilaç araştırmaları için daha doğru araçlar sağlar. Bu nedenle üç boyutlu hücre kültürü modelleri, *in vitro* ve *in vivo* modeller arasındaki boşluğu kapatmaktadır. İnterstisyel akış, özellikle kemoterapi yararında yukarıda belirtildiği gibi özellikleri değiştirebilecek fiziksel mikroçevre parametrelerinden biridir. Bu nedenle, bu çalışmada mikroakışkan sistem, interstisyel akış ve ısıtmalı intraperitoneal kemoterapi tedavisini taklit etmek için kullanılmıştır.

1.2. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada, sıcak intraperitoneal kemoterapi tedavisini iyileştirmek için *in vitro* üç boyutlu mikroakışkan periton metastatik kolorektal kanser modeli oluşturuldu.

Araştırmanın Hipotezleri

Üç boyutlu mikroakışkan sistemlerde mimitize edilen periton metastatik kolorektal kanser ve sıcak intraperitoneal kemoterapi tedavisinde sıcaklığın ve sürenin artmasıyla oksaliplatinin terapötik etkinliği de artmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kolorektal Kanser Epidemiyolojisi

GLOBOCAN 2020 yılı verilerine göre kolorektal kanser (KRK) meme ve akciğer kanserlerinden sonra dünyada üçüncü en sık görülen kanser türüdür ve görülen tüm kanserlerin %10'nu oluşturmaktadır. Buna karşılık KRK kadınlarda görülme sıklığı meme kanserinden sonra, erkeklerde ise akciğer ve prostat kanserlerinden sonra en sık görülen kanserdir (1). Aynı zamanda bu oranlar coğrafi ve ülkelerin gelişmişlik düzeylerine göre değişim göstermektedir. Buna bağlı olarak gelişmiş ülkelerde KRK'in görülme sıklığı daha fazladır. 2035 yılında KRK'lı hasta sayısının, 2,5 milyona yükseleceği tahmin edilmektedir. Genetik, beslenme ve çevresel faktörlerin etkisinin KRK artışına sebep olduğu düşünülse de asıl sebebi henüz anlaşılamamıştır (2).

2.2. Kolorektal Kanser Karsinogenezi

KRK oluşumu genetik olarak heterojen olmalarına rağmen, birkaç farklı yol ile oluştuğu bilinmektedir. Kromozomal kararsızlık (Chromosome instability, CIN), mikrosatellit kararsızlık (microsatellite instability, MSI) ve serrated (tırtıklı) neoplazi yolları bize KRK karsinogenezi hakkında bilgi sağlar (3).

Adeno-karsinom yolağı: KRK tümörleri, kanser öncesi poliplerden kaynaklanır. Adenomlar, deoksiribonükleik asit (DNA) onarımını ve hücre çoğalmasını düzenleyen normal mekanizmalar değiştiğinde gelişir. Bağırsak mukozasından yüzey hücrelerinin sürekli kaybı nedeniyle sürekli epitel yenilenmesi gerekir; bu yenilenme için gerekli olan çoğalma sadece kript tabanında gerçekleşir. Mutant hücreler kolonik lümene doğru ilerledikçe, tipik olarak öngörülebilir terminal farklılaşma ve nihai apoptoz süreci bozulur ve ayrı adenomlar oluşur. Zamanla, adenomatöz poliplerin boyutu artar, giderek displastik özellikler geliştirir ve sonunda invaziv potansiyel kazanırlar (4).

CIN yolağı: Sporadik kolorektal tümörlerin %65-70'inde gözlenen CIN yolağı kromozomal değişiklikler ile karakterize edilir. Bu yol üzerinden gelişen tümörler, kodlama dizilerindeki baz çifti mutasyonlarının azlığı nedeniyle hipermutasyona

uğramamış olarak kabul edilir. CIN'e yol açan mekanizmalar genellikle kromozomal segregasyondaki kusurlarla karakterize edilir; telomer kısalmasının neden olduğu ve genomik yeniden yapılanma ile sonuçlanan düzensiz hücre yaşlanması; işlevsiz DNA tamir mekanizması ve bir tümör baskılayıcı gende heterozigotluk kaybı.

MSI yolağı: Yüksek bir genomik kopya numarası değişikliği sıklığı ile karakterize edilen CIN yolunun aksine, kolorektal tümörler ayrıca sık somatik DNA baz çifti mutasyonları ile karakterize edilen hipermutasyon yoluyla da gelişebilir. MSI yolu, bu aşırı değişken fenotip için birincil mekanizmadır. Genel olarak, DNA hasarı onarımı (MMR) genlerindeki (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) mutasyonlar, mikrosatellit bölgelerinde kararsızlığa neden olur.

2.3. Kolorektal Kanser Tanısı ve Evrelemesi

Klinikte KRK'nin tanısında kullanılan semptomlar arasında; karın ağrısı, alt gastrointestinal sistem kanaması, kilo kaybı ve iştahsızlık bulunmaktadır. Hastalık teşhisinde aile öyküsünün yanı sıra, fiziksel ve dijital rektal muayene çok büyük önem teşkil etmektedir. Fiziksel muayenede batında ele gelen yumru, sarılık ve karaciğer metastazına bağlı hepatomegali diğer fizik muayene bulgularıdır. Demir eksikliği anemisi, gaytada gizli kan varlığı, karaciğer fonksiyon kaybı KRK vakalarında gözlenebilmektedir. Tüm vücut taraması adı altında bilgisayarlı tomografi ve ayrıca kolonoskopi yapılarak teşhis konulmalıdır. KRK hastalarının tedavi protokollerinin düzenlenmesi ve hastalığın ilerleyiş şeklinin öngörülebilmesi için, metastaz, makroskopi ve histolojisi gibi parametreler değerlendirilerek bir evreleme listesi oluşturulmuştur. KRK evrelemesinin en güncel şekli, Amerikan Kanser Birliği (American Joint Committee on Cancer- AJCC)'nin önerisiyle tümör yayılımı- bölgesel lenf nodu tutulumu ve intratorasik veya uzak metastaz durumu dikkate alınarak yapılan TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 1) (5).

Tablo 1. Kolorektal kanserler TNM evreleme sistemi

Evre	T	N	**M**
0	Tis	N0	M0
I	T1-T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1- T2	N1- N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3- T4a	N1- N1c	M0
	T2- T3	N2a	M0
	T1- T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3- T4a	N2b	M0
	T4b	N1- N2	M0
IVA	Herhangi T	Herhangi N	M1a
IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1b

Kısaltmalar: Primer Tümörün Büyüklüğü (T): Tx- Herhangi bir primer tümör bilgisi bulunmamaktadır; T0- Primer tümör verisi yok; Tis- Karsinoma insitu; T1- Submukozal bölgede bulunan tümör; T2- Muskularis propria'da bulunan; T3- Kolorektal dokunun çevresindeki dokulara yayılım gösteren ; T4a- Visseral peritoneal bölgeye yayılımı görünen (seroza tutulmuş); T4b- Yakın organ ve dokulara invaze.

Bölgesel Lenf Nodları (N): Nx: Lenf nodu bilgisi yoktur; N0: Lenf nodu tutulumu yoktur; N1: Birkaç lenf nodu metastazı; N1a: Lenf nodunda bölgesel metastaz; N1b: Birkaç lenf nodunda bölgesel metastaz; N1c: Lenf nodunda bölgesel metastaz gerçekleşmeden perirektal dokularda veya subserozal veya non-peritonize perikolik veya mezenterik tümör depozit(ler)i; N2: Lenf nodlarında 4 veya daha fazla metastaz; N2a: 4-6 lenf nodunda bölgesel metastaz; N2b: 7 ve üzeri lenf nodunda bölgesel metastaz. Uzak Metastaz (M): Mx- Uzak bölge metastazı bilgisi yoktur; M0- Uzak bölgede tutulum bulunmamaktadır; M1- Uzak bölgede tutulum var; M1a- Primerden uzak bir organda tutulum var; M1b- Çoklu uzak doku tutulumu var.

2.4. Kolorektal Kanser Tedavisi

Bugün, kolorektal kanser de dahil olmak üzere hemen hemen tüm kanserler, multidisipliner tedavi yaklaşımları gerektirmektedir. Cerrahi, metastatik olmayan kolorektal kanser hastalarında ilk tercih edilen tedavi yöntemidir. Kemoterapötik ilaçlar veya ameliyat öncesi lokal tedavi (neoadjuvan kemoterapi) ile ameliyat edilemeyen yaklaşık %10-30 hasta tümörü küçültülerek ameliyat için uygun hale gelmiştir. Bu amaçla iki grup kemoterapi (KT) kullanılmaktadır.

a. Geleneksel sitotoksik kemoterapi: Bu grup 5-florourasil (5-FU), oksaliplatin, kapesitabin ve irinotekan içerir. Bu ilaçlar hızla bölünen tüm hücreleri hedef alır ve DNA sentezini bloke eder.

b. Hedefli ajanlar – sitostatik tedavi: Bu grupta bulunan ajanlar, spesifik protein ve reseptörleri hedefleryerek hücre büyümesini blokle eder. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (epithelial growth factor receptor- EGFR)'ne özgü panitumumab ve setuksimab, vasküler endotelyal büyüme faktörünü hedefleyen bevacizumab, tirozin kinaz inhibitörü aflibercept ve regorafenib bunlardan bazılarıdır.

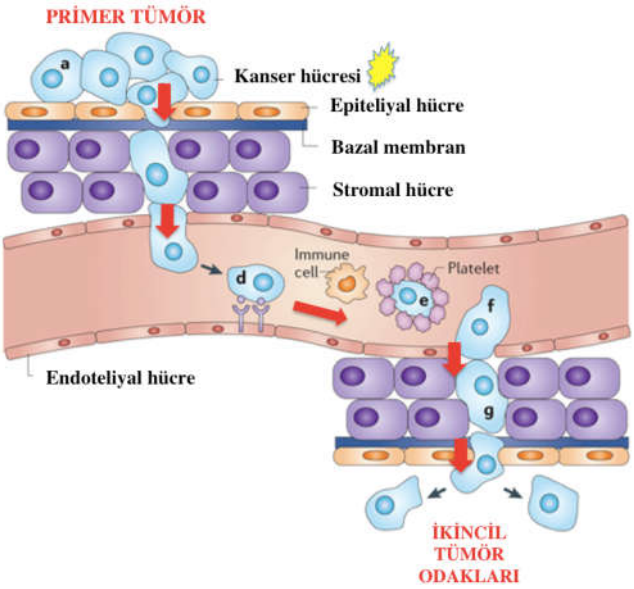
Cerrahi operasyonun ardından ilk ve ikinci basamak tedavilerde sitotoksik ajanların tekli veya kombinasyonlarının uygulamaları mevcuttur. Örneğin, CAPOX (capecitabine / oxaliplatin), FOLFOX (5-FU / leucovorin / oxaliplatin), FOLFOXIRI (5-FU / leucovorin / oxaliplatin / irinotekan), FOLFIRI (5-FU / leucovorin / irinotecan) (7).

Hipertermik intaperitoneal kemoterapi (HİPEK), peritoneal karsinomatozis tedavisinde kullanılan bir yöntemdir. Bu tedavi yönteminde yüksek sıcaklıkta karın içine kemoterapötik madde verilir. Bu sayede kemoterapi yüksek peritoneal konsantrasyonlara ulaşabilmektedir. Ayrıca tedavide kullanılan kimyasal ajanın sistemik emilimi oldukça sınırlıdır. HİPEK tedavisi ile peritoneal karsinomatozisli hastaların sağkalımında artış sağlanmaktadır.

2.5. Epitelyal-Mezenkimal Dönüşüm

Tümör, hücrenin kontrol mekanizmalarından bağımsız bir şekilde büyümesi şeklinde tanımlanabilir. Bir tümör kötü huylu (malign) ya da iyi huylu (benign) olabilir. Kötü huylu tümörler kanser olarak adlandırılır ve iyi huylu tümörlerden farkı metastaz yapmaları ve invaziv olmalarıdır (9), (10). Karsinogenezin çok adımlı ve kompleks bir süreç olduğu yapılan moleküler çalışmalarla gösterilmiştir. Bu moleküler tanımlamalar, normal bir dokunun, kanserli hale dönüşebilmesi, altı temel özelliğe sahip olarak gerçekleşebileceğini ortaya koymuştur. Bunlar; dış uyarılardan bağımsız büyümeye devam etme, apoptozdan kaçış, anjiyogenez yeteneği, dış sinyallere duyarsızlık, sınırsız çoğalma potansiyeli, metastaz ve invazyondur(11).

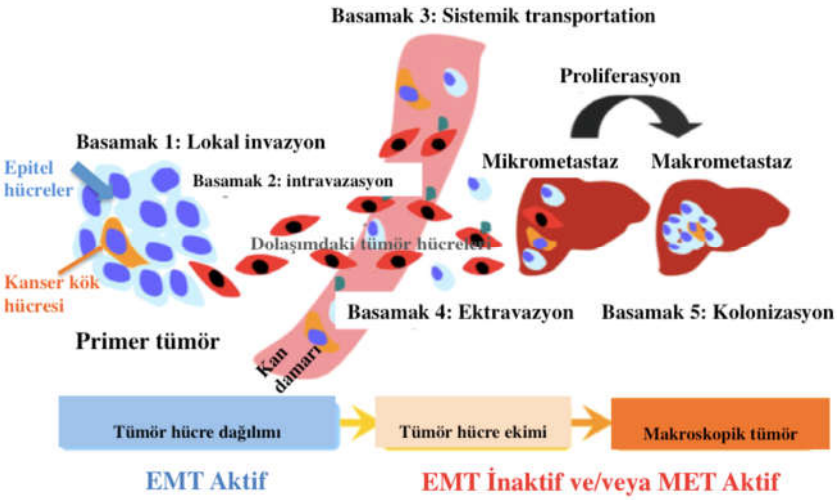
Yukarıda bahsedildiği üzere, karsinogenez süreci kontrolsüz çoğalmaya sebep olan genetik ve epigenetik mutasyonları içermektedir. Kanser ilerlemesinde en önemli rol ikincil dokularda tutulumu yani metastazıdır. Kanser kaynaklı ölümlerin gerçekleşme sebebinin en büyük unsuru metastazdır. KRK tedavisinde gerçekleşen son gelişmeler ,özellikle kemoterapi, cerrahi ve radyoloji alanlarındaki, yetersiz kalmaktasır. Hastaların %40-50'si tanı gerçekleştiğinde metastaz da gerçekleşmiş durumdadır. Genellikle metastatik KRK hastası klasik tedavi protokollerinin uygulanması dahlinde $\leq$%10 oranında 5 yıllık sağkalım göze çarpmaktadır (12).



Şekil 1. Metastazın basamakları

Metastazın basamakları, primer tümörden çıkış (a), stromaya giriş (b), bölgesel lenfatik ve vasküler sisteme intravazasyon (c), sekonder bölgeye özgü reseptör ekspresyonunda artış (d), immunniteden kaçış (e), vasküler etkileşime geçme ve yapışma (f), damardan çıkış (g), uzak bölgede çoğalma gibi çeşitli basamaklardan oluşur (13).

Metastatik kaskad gerçekleşmesinde kanser hücresinin epitelyalden mezenkimale dönüşümü önemli rol oynar. İnvazyon ve metastazın oluşumunda epitel fenotipten, mezenkimal fenotipe geçişten sorumlu epitelyal-mezenkimal dönüşüm (epithelial-mesenchymal transition, EMT) programı olarak adlandırılır. EMT, apikal-bazal polaritesini gösteren epitelyal hücrelerin; bir çok farklılaşma geçirerek apikal-bazal polaritesini kaybedip hücrelerası bağlantılarını minimum seviyeye indirirler. Bu mezenkimal karakter kanser hücresine invaziv özellik kazandırır. Bu süreç tedavilere karşı kanser hücresinin direnç oluşturmasına sebep olabilir (14). EMT sürecinin tam tersi olarak gerçekleştiği gösterilen mezenkimal-epitelyal dönüşümde ise kanser hücresi ekstravazasyonundan sonra ulaştığı sekonder bölgede tutulumunu gerçekleştirebilecek epitelyal forma bürünür. Böylece kanser hücrelerinin primer dokudan göçüp, farklı bölgeye tutulumunun gerçekleşmesi ile sonuçlanır. (15).



Şekil 2. Metastaz sürecinde, epitelyal- mezenkimal transisyon ve mezenkimal-epitelyal

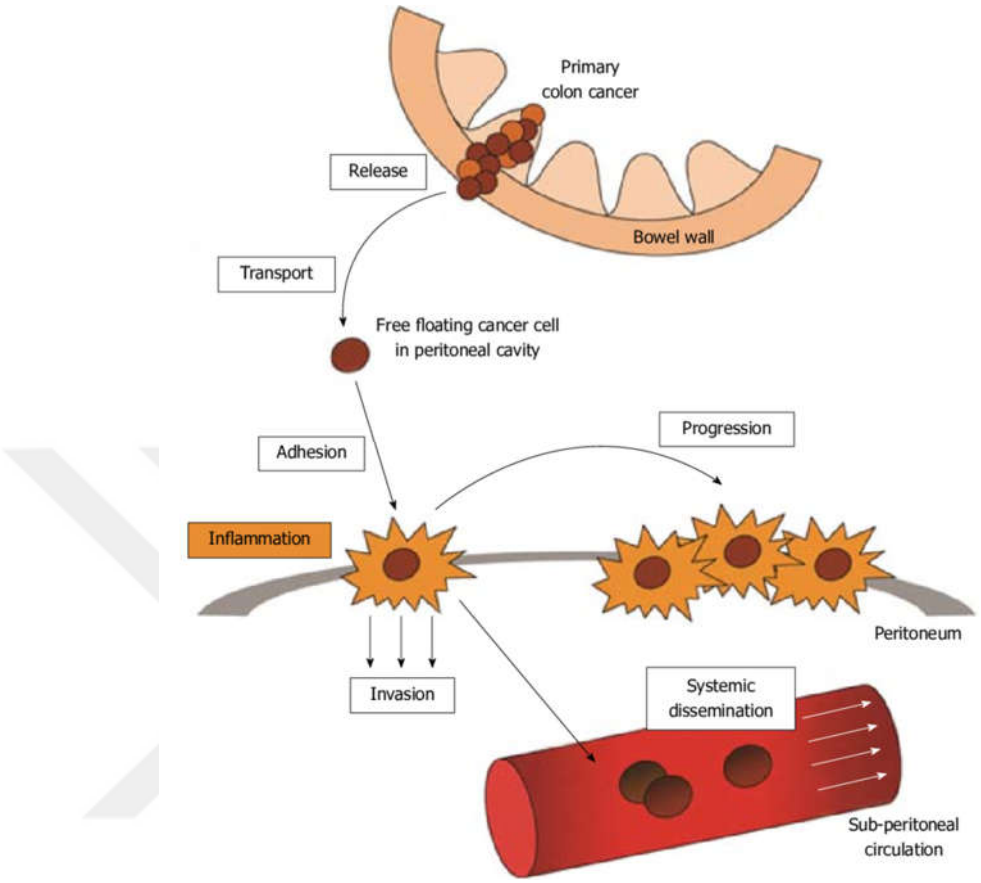
2.6. Kolorektal Kanser ve Periton Metastazı

Metastatik kanserler, kansere bağlı ölümlerin başında gelmektedir (16). Kolorektal kanser metastaz hızı yüksek kanser tiplerinden biridir. En yaygın olarak lenfatik yayılma, karaciğere portal venöz yayılma, peritona yayılma ve akciğer, kemik ve beyin dahil olmak üzere uzak organlara vasküler yayılma yaparak metastaz gerçekleşmiş olur (17).

KRK'lı hastaların yaklaşık %10'unda peritoneal mestastaz görülmektedir. Peritoneal metastaz görülen hastalar genellikle kötü prognoza sahiptir ve medyan sağkalım tedavi olmaksızın sadece 6-9 aydır (18).

Peritoneal karsinomatozisin gelişimi beş temel adımı içerir: (1) tümör hücrelerinin birincil tümörlerinden ayrılması ve motilite kazanımı, (2) anoikis kaçışı, (3) periton yüzeyine yapışma, (4) peritona invazyon ve (5) peritoneal metastaz ve proliferasyonunu başlaması. Tümör hücrelerinin birincil tümörlerinden ayrılması, sıvı basıncı, cerrahi kaynaklı, transekte lenfatikler ve kan damarları veya daha yüksek tümör nüksü oranları ile ilişkili olduğu gösterilen anastomoz kaçağına bağlı postoperatif enfeksiyonlar gibi durumlara bağlı olabilir. Moleküler düzeyde, tümör hücrelerinin ayrılması ve ardından hareketlilik kazanımı, EMT'nin bir parçası olarak hücre-hücre adhezyon moleküllerinin aşağı regülasyonunun ve hücre iskeletindeki değişikliklerin sonucudur. Ayrıca EMT sürecine dahil olan EGFR, c-MET'in yanında

peritoneal karsinomatoz oluşumunda aktif olan EMT-transkripsiyonel faktör olan TWIST önemli rol oynamaktadır. (19)

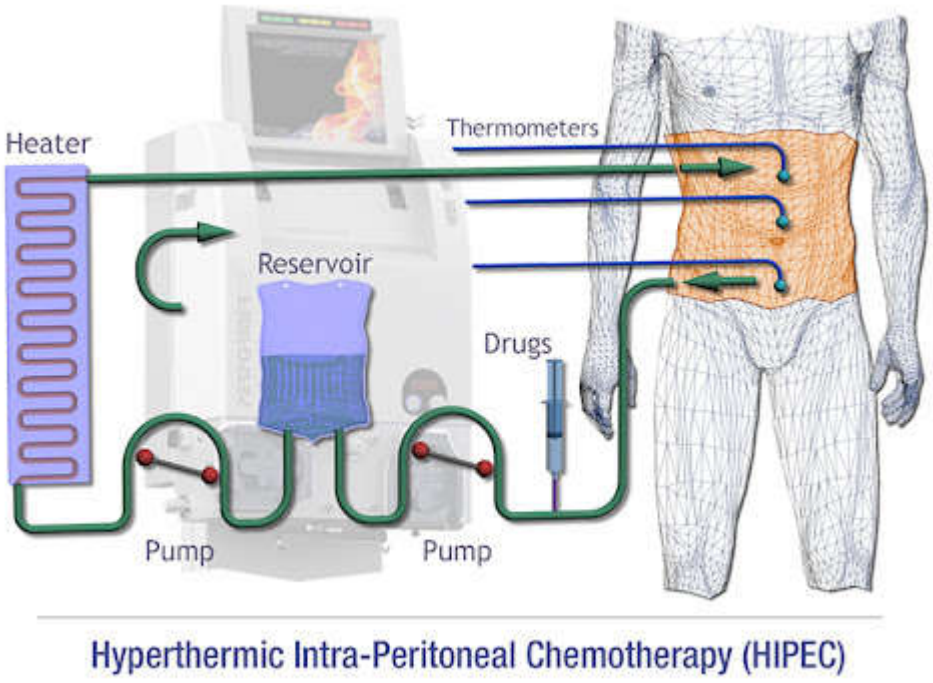


Şekil 3. Kolon dokusundan peritona metastazın gerçekleşmesi

2.7. Hipertermik İntaperitoneal Kemoterapi

Metastatik kolorektal kanserin (mKRK) tedavisinde, iyileştirilmiş kemoterapi, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve cerrahi yaklaşımların kullanılması nedeniyle son on yılda ilerleme kaydetmiştir. Hem solid organ metastazlarının rezeksiyonu hem de hastalığın tekrarlanma yüzdesini azaltmak amacıyla bölgesel tedavilerin uygulanması, hasta popülasyonunda sağkalımın artmasıyla sonuçlanmıştır. 2000'li yılların başlarından itibaren yapılan çalışmalar, sistemik kemoterapiye (florourasil (5-FU) /leucovorin) kıyasla, periton mestastaz KRK için HİPEK ve sitoredüktif cerrahinin uygulandığı hastalarda sağkalım yararı olduğu görülmüştür. Böylelikle periton metastazı olan KRK hastaları için sitoredüktüf ve HİPEK tekniklerinin standardizasyonunu desteklemek amacıyla, Amerikan Peritoneal Yüzey

Maligniteleri Derneği 2014 yılında, 42°C'de 90 dakikanın üzerinde 3 L perfüzatta 40 mg mitomisin C içeren bir teknik ile HİPEK'i öneren kılavuzu geliştirmiştir (20).



Şekil 4. HİPEK yönteminin hastaya uygulanması

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Tipi

Bu tez çalışması tanımlayıcı bir proje olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Doktora tez çalışması Eylül 2018-Mayıs 2023 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Translasyonel Onkoloji Anabilim Dalı, Lab-on-a-çip laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

3.3. Araştırmanın Örneklemi

Doktora tez projesi kapsamında ticari olarak alınan kolorektal kanser HCT-116 hücresi ile *in-vitro* bir araştırma olarak gerçekleştirilmiştir.

3.4. Çalışma Materyali

Doktora tez çalışması kapsamında kolorektl kanser HCT-116 ve TGFβ ile muamele edilmiş HCT-116 hücresi kullanılmıştır.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

Bağımsız değişkenler, kültür sistemi, akışkan-statik, TGFB indüklenmesi, tedavi sıcaklığı ve süre. Bağımlı değişkenler, hücre canlılığı.

3.6. Veri Toplama Araçları

Kullanılan Malzemeler ve Cihazlar

Tablo 2: Çalışmada kullanılan sarf malzemeler

Malzeme Adı	**Markası/Kod**	**Kullanım Amacı**
Kolorektal karsinom HCT-116 hücre hattı	ATCC- HTB-14	*İn vitro* çalışmalar için kullanıldı.
Dulbecco's Mc Coy's 5A Medium	Cegrogen Biotech GmbH-E0500-140	HCT-116 idamesi için kullanıldı.
Penisilin- Streptomisin (10,000U/ml)	Cegrogen Biotech GmbH-P0100-790	Bakteriyel kontaminasyondan korunmak amacıyla hücre kültür ortamına eklenen antibiyotik
Fetal sığır serum (FBS)	Cegrogen Biotech GmbH-A0500-3030	Hücrelerin sağlıklı bir şekilde büyümesi için

		hücre kültür ortamına eklendi.
Oksaliplatin	Sigma Aldrich-O9512	FDA onaylı kemoterapötik ajan
Alexa Fluor-488-goat anti-mouse	-	Sekonder E-kaderin belirteci
Alexa Fluor-568 goat anti-rabbit	-	Sekonder N-kaderin belirteci
DAPI	PanReac AppliChem-A4099,0010	Hücrelerin çekirdekleri boyandı.
Paraformaldehit solüsyonu%4	ChemCruz- sc281692	Immunfloresans boyama öncesi hücrelerin fiksasyonunda kullanıldı
Fosfat tamponlu tuz çözeltisi pH 7.4 (10X) (PBS)	Cegrogen Biotech GmbH-H0500-550	Hücre kültürü solüsyonları hazırlandı.
Tripan mavisi	Sigma Aldrich- T8154	Hücre sayımında kullanıldı.
Dimetil sülfoksit (DMSO)	PanReac AppliChem-A3672,0250	Inhibitörlerin çözgeni ve hücre dondurma çözeltisinde kullanıldı
Prestoblue	Roche- 05015944001	Hücre proliferasyon analiz reaktifi
Trypsin-EDTA (0.05 %) in DPBS (1x)	Cegrogen Biotech GmbH-N0100-720	Hücrelerin pasajlanmasında kullanıldı.
PMMA	McMaster Carr, Santa Fe Springs, CA, USA	Çip materyali
DSA	iTapeStore, Scotch Plains, NJ, USA	Çip materyallerini birleştirmek için kullanılan çift taraflı bant
Silikon Borular	McMaster Carr, Santa Fe Springs, CA, USA	Kanaldan akışı sağlayacak boru sistemi
Pompa Sistemi	NewEra Pump Systems Inc., USA	İstenilen hız ve sürede akış sağlayan sistem.
Şırınga	Beybi, İstanbul, Turkey	Hücre büyüme ortamını içinde rezerve eden pompaya entegre edilen şırınga
Epoksi	-	Yapıştırıcı
Etil Alkol	Sigma Aldrich St. Louis, Missouri, ABD	Sterilizasyon için kullanılmıştır.

3.6.1. Hücre Kültürü

Projede ticari HCT-116 (ATCC® CCL-247™) kolorektal karsinom hücre hattı kullanıldı. Hücre hattı ATCC'den (American Type Culture Collection) temin edilmiştir. Hücre hattının sahip olduğu mutasyonlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 3: HCT-116'nın karakteristik özellikleri

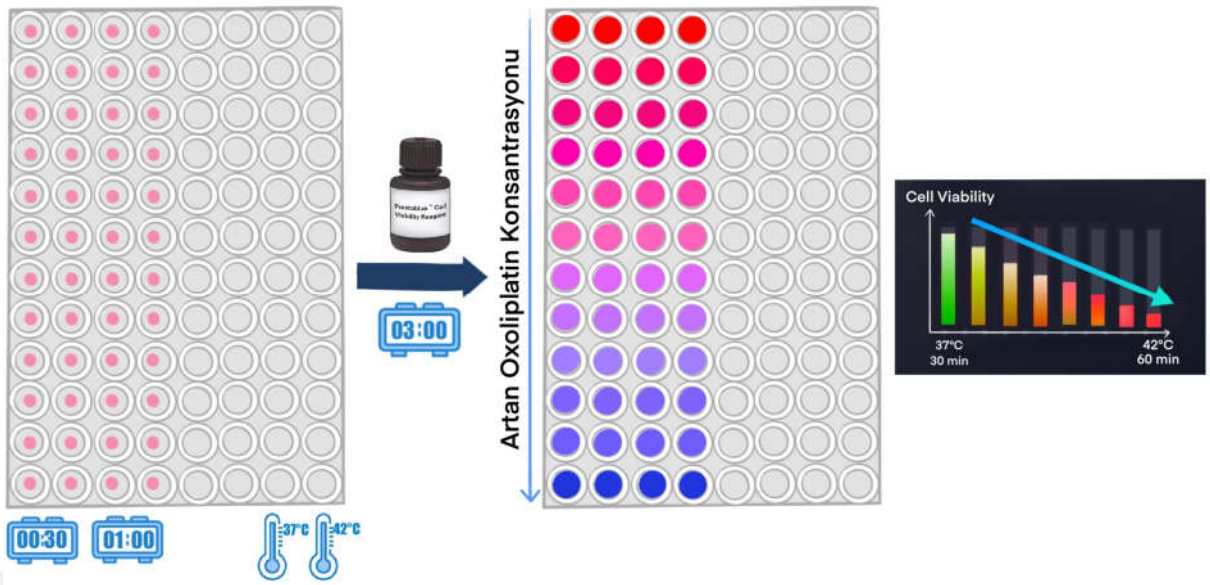
Hücre	Hasta Bilgisi	Doku	Hastalık	Morfoloji	Mutasyon
HCT-116	Yetişkin/Erkek	Kolon	Kolorektal Karsinom	Epitelyal	*RAS*-kodon 13

Kolorektal karsinom HCT-116 hücre hattı %10 FBS, %1 penisilin/streptomisin ve %1 L-Glu içeren McCoy's 5A hücre kültürü ortamında, %5 CO_2 ve 37ºC'lik inkübatörde, %80-90 çoğunluğa ulaşıncaya kadar 75 cm^2'lik flasklar içerisinde büyütüldü. Periton metastatik kolorektal kanser hücrelerini mimiklemek için hücreler bir gün boyunca FBS'siz ortamda büyütüldü ve daha sonra 5ng/ml TGF-β1 ile 48 saat boyunca muamele edildi.

Kullanılacak hücreler yeterli çoğunluğa ulaştığında Tripsin-EDTA enzimi ile 5 dk muamele edildi. Hücreler ortamdan kaldırıldıktan sonra ortama koyulan enzimin yaklaşık iki katı kadar hücre kültür ortamı eklenerek enzimin inhibisyonu sağlandı.

3.6.2. Hücre Canlılık Analizi

Oksaliplatinin hücre canlılığı üzerindeki etkinliğini belirlemek için resazurin tabanlı PrestoBlue hücre canlılık reaktifi kullanıldı. İlaç uygulamasından 48 sonra hücreler PrestoBlue reaktifi ile 3 saat boyunca karanlıkta 37 ºC'de inkübe edildi. İnkübasyon tamamlandıktan sonra, floresan yoğunluğu Eksisyon/Emisyon 535(25)/615(10)nm'de, Nunc™ 384-kuyucuklu Flat-Bottom Mikroplaka ile Varioskan Lux Mikroplaka okuyucu aracılığıyla floresan ölçüm alındı.



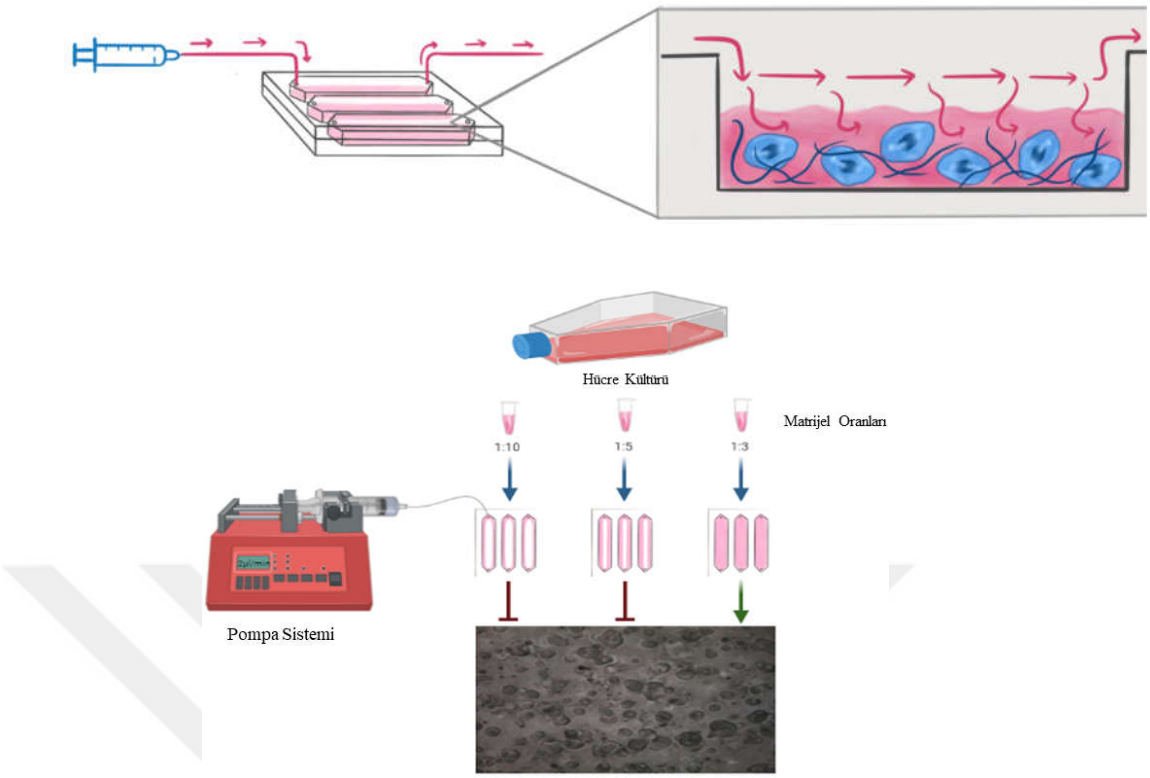
Şekil 5. 3B statik kültür ortamında PrestoBlue canlılık analizi için inkübasyon optimizasyonu.

3.6.3. Mikroakışkan Çip Fabrikasyonu

Mikroakışkan çip, Çalıbaşı-Koçal G. ve ark.'nın bir araştırmasında belirttiği gibi bazı modifikasyonlarla üretilmiştir. Her çip 3 kanal içerecek şekilde tasarlanmıştır (genişlik: 4 mm, yükseklik: 27 mm). Mikroakışkan çipler 1,5 ve 3,175 mm kalınlığında polimetil metakrilat, 80 µm çift taraflı yapışkan film bileşenlerinden oluşmaktadır. Mikrofluidik çipin parçaları 25 × 41 mm ölçülerinde lazer kesici kullanılarak kesilmiştir. Çip bileşenleri, steril koşullar altında bir laminer akış biyogüvenlik sınıfı II kabininde birleştirildi. Hücreler çip kanallarına ekilmeden önce çipin tüm bileşenleri %70 etil alkol ve ultraviyole ışık ile 30 dakika sterilize edildi. MatriGelin üst bileşeni, MatriGel hücre süspansiyonun kanallara ekilip jelleştikten sonra kapatıldı.

3.6.4. MatriGel Oranı Optimizasyonu

Akış altında uygun MatriGel oranını belirleyebilmek için 1:10, 1:5 ve 1:3 oranlarında çip kanallarına ekim yapıldı. MatriGelin jelasyonu için nemli bir atmosferde 37°C, %5 CO_2'de 2 saat inkübe edildi. Silikon bazlı boruları giriş portlarına bağlamadan önce, akış sırasında MatriGel sağlamlığını artırmak için önceden ısıtılmış büyüme ortamı 2 µl/dk hızında şırınga pompası aracılığıyla kanallardan geçirildi.



Şekil 6. Çip kanalları içerisinde MatriGel hücre süspansiyonu içerisinde 2 µl/dk hızından kültür ortamının geçirilmesi

3.6.4. İn vitro ortamda HİPEK Tedavisinin Mimiklenmesi

3.6.4.1. 3B Statik Kültürde HİPEK Tedavisi

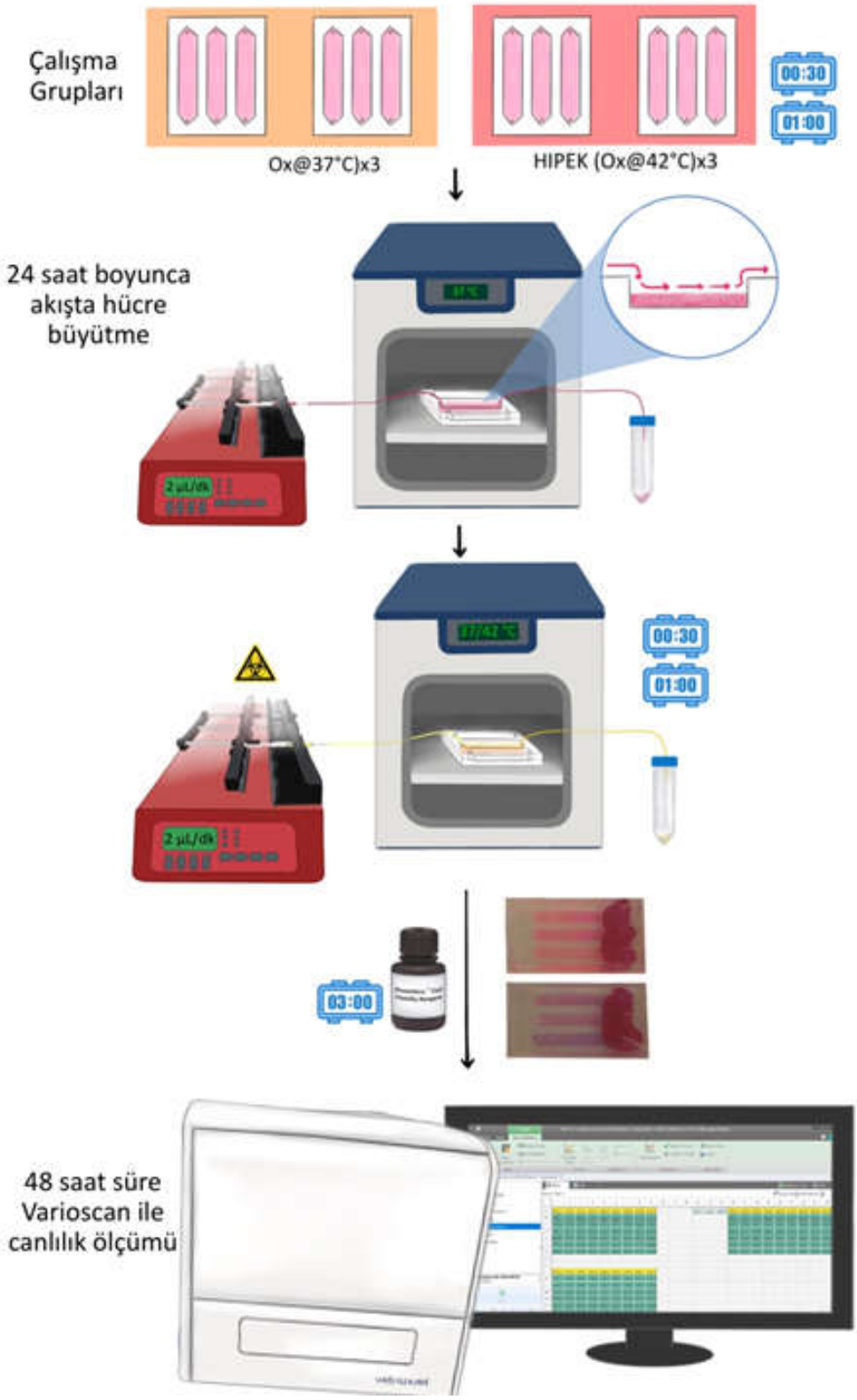
TGF-β1 ile 48 saat muamele edilen HCT-116 hücreleri ortamdan kaldırıldıktan sonra 8×10^4 hücre süspansiyonu ve matrigel 1:3 oranında hazırlanarak 48 kuyucuklu plakalara hanging-drop metodu ile damlacıklar halinde ekildi. Matrigelin jelleşmesi ve hücrelerin tek bir hücre kompaktı oluşturabilmesi için yaklaşık 2-3 saat ters çevrilerek inkübatör içerisinde 37ºC'de inkübe edildi. Daha sonra hücrelerin üzerine 100 µl hücre kültür ortamı eklendi. Aynı işlemler kontrol olarak kullanılan TGF-β1 ile muamele edilmeyen HCT-116 hücreleri için de uygulandı.

3B mikroakışkan sistemde uygun konsantrasyonu belirlemek için statik kültürde TGF-β1 ile muamele edilmeyen HCT-116 hücreleri için 40, 80, 160, 320, 640, 1280µM; TGF-β1 ile muamele edilen HCT-116 hücreleri için 40, 80, 160, 320, 640, 1280, 2560, 3840, 5120, 6400, 7680, 8960 ve 10240µM oksaliplatin konsantrasyonları

37 ve 42ºC'de 30 ve 60 dk boyunca sırasıyla uygulandı ve canlılık analizleri PrestoBlue canlılık analizi ajanı ile belirlendi.

3.6.4.2. 3B Mikroakışkan Sistemde HİPEK Tedavisi

3B mikroakışkan sistemde HCT-116 ve TGF-β1 ile muamele edilen HCT-116 hücreleri 8×10^4 hücre süspansiyonu ve matrigel 1:3 oranında hazırlanarak çip kanallarına ekildi. MatriGelin jelleşmesi için 37 ºC'de yaklaşık 2-3 saat inkübe edildi. Çipin en üst bileşeni, MatriGel içinde hücrelerin çipte yer alan ve kültür işleminin gerçekleştirileceği kanala ekilmesi ardından çip ile birleştirilerek çipin tamamen kapatılması sağlandı. Çiplerin giriş kısmına sabitlenen tüplerin bağlanması ardından 24 saat boyunca kanal içerisinden şırınga pompası yardımıyla şırıngalardan 2 µl/dk hızda taze hücre kültürü ortamı geçirildi. 3B statik kültür ortamında elde edilen IC50 konsantrasyonları 3B mikroakışkan sistemde kullanıldı. IC50 konsantrasyonları HCT-116 ve TGF-β1 ile muamele edilmiş HCT-116 hücreleri için 37 ve 42ºC'de 30 ve 60 dk boyunca sırasıyla uygulandı. Daha sonra kanal içerisinden oksaliplatin içeren kültür ortamı uzaklaştırıldı. Daha sonra kanal içerisinden 48 saat boyunca taze hücre kültür ortamı geçirildi. 48 saatin sonunda kanallar içerisine kültür ortamı ile 1X'e seyreltilen PrestoBlue reaktifi verildi ve 3 saat boyunca inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kanallar içerisindeki PrestoBlue reaktifi ile floresan ölçüm yapılarak canlılık analizi yapıldı.



Şekil 7. 37 ve 42ºC'de HİPEK tedavisinin akış altında mimiklendikten sonra PrestoBlue canlılık analizinin yapılması.

3.6.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadaki tüm deneyler dört tekrar olacak şekilde gerçekleştirilmiştir. Şekillerdeki tüm grafikler ortalama ± ortalamanın standart hatası (SEM) olarak sunulmuştur. Kontrol ve tedavi edilen gruplar arasındaki farklılıkların anlamlılığını belirlemek için parametrik olmayan bir test olan Mann Whitney U testi kullanıldı. Farklı tedaviler arasındaki anlamlılıkları analiz etmek için 2 yönlü ANOVA testi kullanıldı. Veriler GraphPad Prism'de analiz edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlendi.

3.7. Araştırma Planı

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmada farklı mutasyonlara sahip kolorektal kanser hücreleri kullanılacaktı. Fakat çalışmanın optimizasyonundan kaynaklanan gecikmelerden, 2019'da meydana gelen tüm dünyayı etkileyen Covid-19 pandemisinden kaynaklanan malzemelerin gecikmesi ve proje bütçesinden kaynaklanan maddi sıkıntılardan ötürü diğer kolorektal kanser hücreleri temin edilememiş ve çalışmada kullanılamamıştır.

3.10. Etik Kurul Onayı

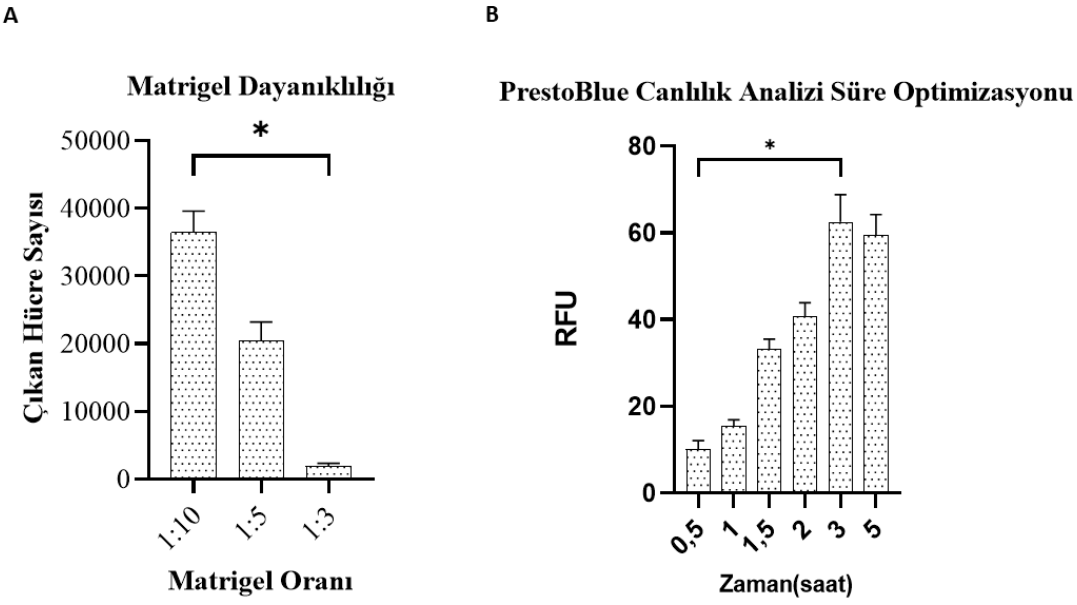
Bu tez çalışmasında Dokuz Eylül Girişimsel Olmayan Etik Kurul'undan 4705-GOA protokol kodlu, 24.04.2019 tarihli ve 2019/11-25 karar numaralı onay alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. MatriGel ve PrestoBlue Optimizasyonu

HİPEK tedavisini iyileştirmek amacıyla miktoakışkan sitemde kolorektal kanser peritoneal karsinomatazisi daha iyi mimikleyebilmek için çip kanallarına 1:10, 1:5 ve 1:3 oranlarında olacak şekilde MatriGel ekildi ve 2µl/dk hızında üzerinden hücre kültür ortamı geçirildi. Elde edilen sonuçlara 1:10 ve 1:5 oranlarında hazırlanan MatriGel konsantrasyonu akış altında stabilitesini kaybederek rijit yapısı bozulmuştur. Fakat 1:3 oranında hazırlanan MatriGel konsantrasyonu akış altında stabilitesini koruyabilmiştir.

Resazurin tabanlı PrestoBlue hücre canlılığı reaktifi normal 2B kültür ortamlarında 10 dk ile 2 saat arasında inkübasyon süresine sahiptir. Fakat 3B kültür ortamındaki optimum inkübasyon süresini belirleyebilmek için PrestoBlue reaktifini 0,5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0 ve 5.0 saat gibi farklı inkübasyon süreleri için 3B mikroakışkan sistem içerisinde 1:3 matrigel:hücre süspansiyonunda inkübe edildi. PrestoBlue için optimal inkübasyon süresi 3 saat olarak belirlendi.



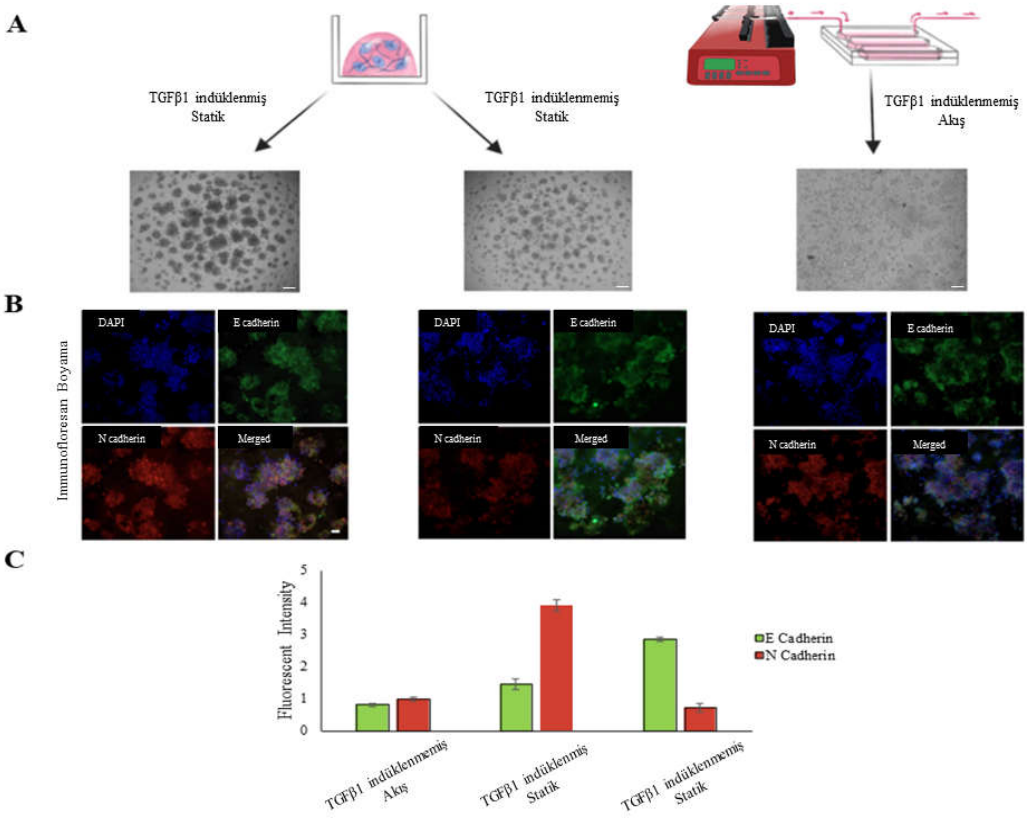
Şekil 8. PrestoBlue ve MatriGel optimizasyonu. **A)** Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan MatriGel oranları ve MatriGelin dağılmasından kaynaklanan çipin çıkış portundan çıkan hücre sayısı. **B)** Kanallara verilen PrestoBlue ajanının farklı saatlerde

hücre ile inkübe ederek 3B ortamdan PrestoBlue'nun hücre optimum inkübasyon süresi.

4.2. Epitelyal-mezenkimal Dönüşümünün Gösterilmesi

Kanser hücrelerinin EMT sürecine girmesi hücrelerin metastazı ile ilişkilidir. TGF-β1 hücrelerde EMT sürecinin indüklenmesinden sorumlu sitokinlerden biridir. Bu nedenle kolorektal kanser peritoneal karsinomatozisi mimikleyebilmek için kolorektal kanser HCT-116 hücre hattı 48 saat boyunca TGF-β1 ile muamele edildi. HCT-116 ve TGF-β1 ile muamele edilen HCT-116 hücrelerini immunfloresan boyama yapılarak E-kaderin (epitelyal biyobelirteç) ve N-kaderin (mezenkimal biyobelirteç) miktarları belirlendi. TGF-β1 ile muamele edilen HCT-116 hücrelerinde E-kaderin miktarı azalırken N-kaderin miktarı artmış olarak bulundu.

Ayrıca intertisiyal sıvının hücreler üzerinde EMT sürecine olan etkisini inceleyebilmek için mikroakışkan ortam içerisinde TGF-β1 ile muamele edilmeyen HCT-116 hücreleri ile 3B statik kültür ortamı içerisinde sürdürülen HCT-116 hücreleri arasındaki EMT biyobelirteçleri incelendi. Sonuçlara göre 3B mikroakışkan ortam içerisinde büyütülen HCT-116 hücrelerindeki E-kaderin miktarı azalırken N-kaderin miktarı artmıştır.

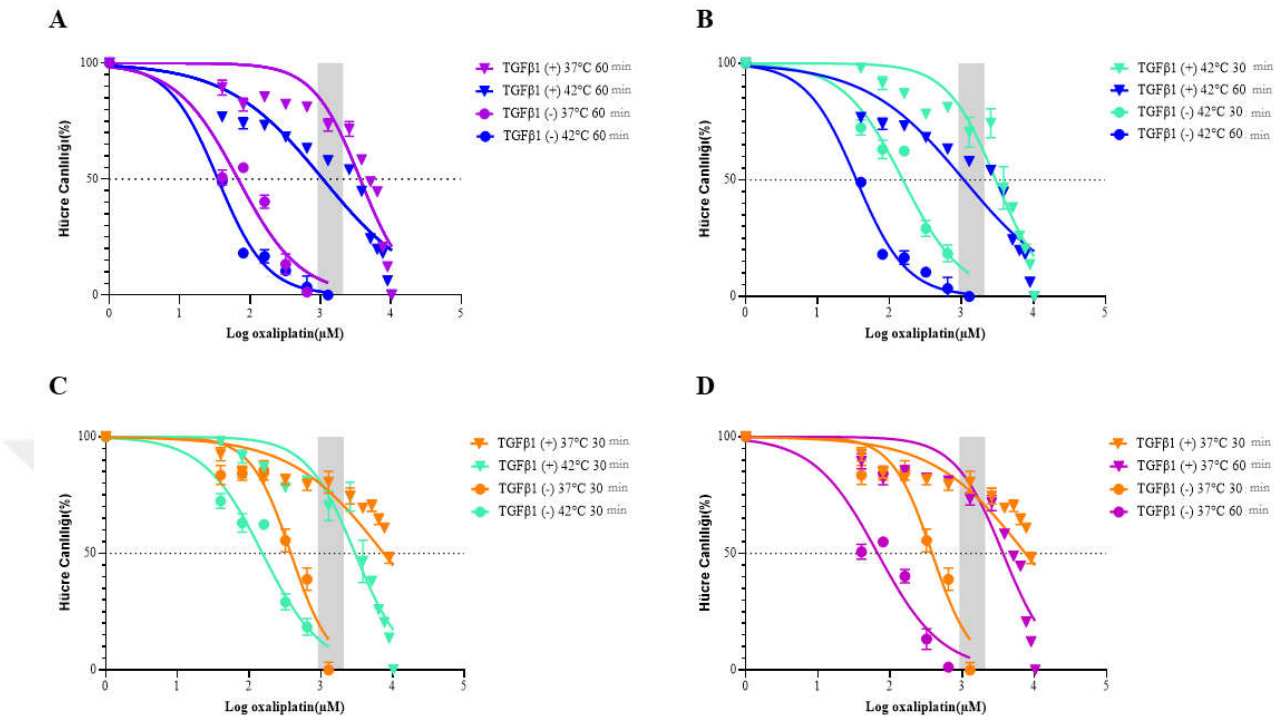


Şekil 9. 3B kolorektal kanser peritoneal metastazını mimikleyebilmek için TGF-β1 ile indüklenmesi. **A)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinin statik ve dinamik koşullar altında görüntülenmesi. **B)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde EMT biyobelirteçlerinin gösterilmesi için yapılan immunfloresan boyama. **C)** Akış ve statik kültür ortamlarında TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerine ait E-kaderin (epitelyal biyobelirteç) ve N-kaderin (mezenkimal biyobelirteç) ait floresan yoğunluklar.

4.3. 3B Statik Kültür Ortamında HİPEK Tedavisi

Oksaliplatin 3D statik model üzerinde TGF-β1 uygulanan ve uygulanmayan HCT-116 hücrelerinde 37 ve 42°C'de 30 ve 60 dk boyunca uygulandı. Sonuçlara göre TGF-β1 uygulanan HCT-116 hücrelerinin oksaliplatine karşı olan duyarlılığı HCT-116 hücreleri ile kıyaslandığında daha az olduğu görülmüştür. Bunun yanında oksaliplatinin hücrelere uygulanma süresi arttıkça etkinliğinin de arttığı bulunmuştur. Ek olarak TGFβ1 uygulanan ve uygulanmayan HCT 116 hücrelerinde 42°C'de

oksaliplatin uygulamasının 37°C'de uygulanmasından daha sitotoksik bir etki göstermiştir.



Şekil 10. Oksaliplatin tedavisine ait doz-yanıt grafikleri. **A)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 37 ve 42°C'de 60 dk boyunca uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. **B)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 60 dk boyunca 42°C'de uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. **C)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 37 ve 42°C'de 30 dk boyunca uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği. **D)** TGF-β1 uygulanmış ve uygulanmamış HCT-116 hücrelerinde 37°C'de 30 ve 60 dk boyunca uygulanan HİPEK tedavisine ait doz-yanıt grafiği.

4.4. 3B Mikroakışkan Kültür Ortamında HİPEK Tedavisi

Üç boyutlu statik kültürde bulduğumuz oksaliplatine ait IC50 konsantrasyonlarını her tedavi seçeneği için periton metastatik kolorektal kanseri mimikleyen dinamik üç boyutlu kültürde test edildi. 24 saat boyunca akış altında bırakılan hücrelere uygulanan tedavi sonuçları statik kültürle benzerlik gösterse de tedavi etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan düşüş gözlemlenmiştir. Bununla birlikte klinikte yaygın kullanılan 200mg/m^2 2 saat ve 460mg/m^2 30 dakika

tedavi seçenekleri modelimizde, klinik doz aralığına giren tedavi seçeneğimizle birlikte test edilmiştir. Bu sonuçlar oluşturduğumuz sisteme göre değerlendirildiğinde 200mg/m^2 2 saat uygulaması %24,9 ile en etkin tedavi olarak görülmektedir. Diğer bir klinikte yaygın kullanılan tedavi ise üç boyutlu akışkan modelimizde düşük etkinlik sergilemiştir. İlgili sonuçlar tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 4. Klinikte uygulanan oksaliplatin konsantrasyonları ile 37 ve 42°C'de farklı zaman aralıklarından uygulanan HİPEK tedavisine ait % canlılık analizleri.

Tedavi	**30 dk**		**60 dk**		**120 dk**	
	Oksaliplatin (µM)	Hücre Canlılığı (%)	Oksaliplatin (µM)	Hücre Canlılığı (%)	Oksaliplatin (µM)	Hücre Canlılığı (%)
37°C	2084	74,8	3624	60,7	906	51,3
42°C		61,6		54,6		24,9

5. TARTIŞMA

Kolorektal kanser peritoneal metastazına sahip hastaları için standart tedavi, HİPEK ile kombine sitoredüktif cerrahi (cytoreductiive surgery, CRS)'dir. CRS, peritondaki makroskopik tümörü temizler ve ardından, tedavinin etkinliğini artırmak için mikroskobik tümör kalıntılarını temizlemek için HİPEK uygulanır. (21) Bununla birlikte, ilaç türleri ve konsantrasyonları, uygulama sıcaklığı ve süresi açısından HİPEK için hala protokol farklılıkları vardır. (22) Bu tez kapsamında, kolorektal kanser peritoneal metastazını taklit eden bir sistemde HİPEK tedavisi için uygulanan parametrelerin etkinliğini tam olarak tahmin etme potansiyeline sahip bir preklinik model yaratmayı amaçladık.

Klinik öncesi çalışmaların çoğu, geleneksel iki boyutlu (2D) hücre kültürü ve hayvan modelleri ile gerçekleştirilmiştir. Ancak, bu modellerin yaklaşımı çerçevesinde çeşitli limitasyonlara sahip olduğu bilinmektedir. Geleneksel 2B hücre kültürü modelleri, tümörün mikro ortamını ve yapısını yansıtmaz. Bu çerçevede, daha gerçeğe yakın in vitro modeller, tedavilerin önceden değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bununla birlikte, deneysel çalışmaları sınırlayan deney hayvanı kullanım sayısını azaltmak için yardımcı olabilir. 3B hücre kültürü modeli, hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimlerini içerir ve bu da daha *in vivo* benzeri bir mikro ortamın taklit edilmesine yardımcı olur. Ayrıca mikroakışkan sistemler, fiziksel bir mikroçevre bileşeni olan akışın hücre üzerindeki etkisini anlamamızı sağlar. Böylece, 3D mikroakışkan modeller daha doğru ilaç tarama modelleri sağlar ve klinik çalışmalardaki başarı oranının artacağına yönelik umut verici sonuçlar göstermiştir (23, 24). Öte yandan, değiştirme, azaltma ve iyileştirme (replacement, reduction, refinement, 3R'ler) Russell ve Burch tarafından önerildiğinden, bilim adamlarına hayvanlara daha az zarar verme konusunda ahlaki bir görev düşmektedir. Ayrıca deney hayvanı modelleri, insan tümörlerine kıyasla farklı bir fizyolojiye sahiptirler. 3B hücre kültürü modelleri, yeni bir yaklaşım olarak klinik sunumu taklit etmek için en iyi bilinen sistemlerden biridir. (25) HİPEK tedavisinin etkinliğini test etmek ve iyileştirmek için kolorektal kanser peritoneal metastazını, taklit eden *in vitro* bir 3D mikroakışkan bir sistem tasarladık.

TGFβ1'in, kanser hücrelerini metastaza götüren ve kemoterapötiklerin sitotoksisite etkisini azaltan, iyi bilinen bir EMT programı ilişkili sitokin olduğunu gösteren birçok

çalışma vardır. (26) Yin ve ark. TGFβ1 aracılı EMT'nin CRC'de Oxa'ya daha düşük bir yanıta neden olduğunu gösterdi. (27) Çalışmamızda, TGFβ1 ile kolon hattı HCT 116 hücreleri indüklemiştir ve metastatik model olarak kabul edilmiştir. Oxa, 30, 60 ve 120 dakika boyunca 3B statik modelde TGFβ1 ile indüklenen ve indüklenmeyen hücrelerde normotermi ve hipertermide uygulandı. Bu adımda amaç HİPEK tedavisine uygun dozları belirlemektir. Daha sonra, 3B statik kültürde toplanan verilere göre, TGFβ1 ile indüklenmemiş hücrelerdeki Oxa-sitotoksisitesi, TGFβ1 ile indüklenen hücrelerden daha yüksektir.

3B statik modelde her tedavi seçeneği için Oxa IC50 değerlerinin belirlenmesinden sonra, perfüzyondan 48. saat sonra sitotoksik etki üzerindeki akış etkisini değerlendirmek için dozlar 3B mikroakışkan modelde test edildi. Veriler, 48 saat boyunca interstisyel sıvı akışını taklit eden 2µl/dk akış hızı altında EMT programı aktivasyonu ile ilişkili olan TGFβ1 ile indüklenen ve indüklenmeyen gruplarda tedavi etkinliğinin hafifçe azaldığını gösterdi. (Şekil 1) Bu bulgu, Mao, L ve diğerleri tarafından daha önce yayınlanan bir çalışma ile ilişkilidir, EMT programının CRC'de ilaç direncinde çok önemli bir rol oynadığını göstermiştir. (28) Bu korelasyon, bilimsel sonuçların laboratuvardan kliniğe daha hızlı çevrilmesine yardımcı olan klinik öncesi araçların oluşturulması için modellerde dinamik kültürün gerekli olduğunu göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında, TGFβ1 ve interstisyel sıvının akışı, tümör kütlesindeki kanser hücrelerinin karakterini değiştirebilecek ve tedavi yanıtlarında farklılıklara neden olabilecek bileşenler olarak ele alınmıştır. Bu çalışmada, HİPEK'te tedavi süresi ve dozları gibi tedavi parametrelerini optimize etmek için, daha az değişkene sahip bir kolorektal kanser peritoneal metastaz hastalık modeli oluşturduk.

Weinreich J ve diğerleri tarafından yapılan bir araştırmaya göre, hipertermi, detoksifikasyon metabolizması enzimlerinin bir miktar inaktivasyonu nedeniyle Oxa sitotoksisitesinde önemli bir rol oynar. (29) Bu çalışmada gerçekleştirilen sıcaklıklar dikkate alındığında, normotermide Oxa ile tedavi edilen TGFβ1 ile indüklenen hücrelerin kemosensitivitesi, 3B statik modelde hipertermide Oxa tedavisine göre daha düşüktü. Atallah ve ark. hiperterminin, kolorektal kanser hücrelerinde Oxa sitotoksisitesini arttırdığını gösterdi. (30) Helderman ve ark. KRK statik 3B organoid kültür modelinde hiperterminin platin bazlı ilaçların etkinliğini arttırdığını bildirdi. Ek olarak, uygun HİPEK tedavisi, etkinliği artırmak için platin bazlı ilaçların 41°C'nin

üzerinde olması gerektiğini öne sürmüşlerdir. (31) Çalışma sonuçlarımızın daha önce yayınlanmış makalelerle uyumlu olduğu görüldü. Özetlemek gerekirse, TGFβ1 ile indüklenen hücreler 42°C'de 30 dakika tedavi altında klinik doz aralığında yarı maksimal inhibitör etkisi göstermedi. Tersine, hücreler 60 ve 120 dakika süreyle muamele edildiğinde, klinik doz aralığında yarı maksimum inhibisyon etkisi gösterdi.

3B mikroakışkan kolorektal kanser periton metastazı modelinde, yaygın kullanılan klinik HİPEK Oxa uygulaması (460 mg/m^2 30, 60 dakika ve 200 mg/m^2 120 dakika) ile tedavi edildi. Sonuçlara göre 460 mg/m^2 30 dakika düşük sitotoksik etki göstermiştir. 200 mg/m^2 120 dk gibi. en yüksek sitotoksisite göstermiştir. Düşük doz uygulama, klinik kullanım için önemli bir parametre olan daha az yan etki anlamına gelir. Forsythe ve diğerleri tarafından yapılan bir çalışmada 200 mg/m^2 120 dakika HİPEK tedavisi, kolorektal kanser peritoneal metastatik hasta kaynaklı tümör organoidinde statik 3B organoid kültüründe Oxa etkisini diğer klinik doz uygulamalarına oranla daha etkin bulmuştur. Literatür, bu ççalışma kapsamında üretilen verilerimizle paralel bulunmuştur. (32) PRODIGE 7 çalışmasında veriler, 120 dakika Oxa uygulama dozunun peritoneal yüzeyden daha derin bölgelere penetrasyonunun arttığını göstermiştir. Ayrıca 120 dk. hipertermik durum, ısı Oxa sitotoksisitesi ile maksimize edilmelidir. Kirstein M.N. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 200 mg/m^2 120 dakika, 460 mg/m^2 30 dakikadan daha sitotoksik bulundu. Tüm bu sayısız çalışma, modelimizin HİPEK tedavilerini incelemek için geçerli modeli temsil ettiğini kanıtlamıştır. (33)

Bu çalışmada gelecekteki araştırmalarda ele alınabilecek iki önemli sınırlılık vardır. İlk olarak, fibroblastlar, vasküler endotel hücreleri ve bağışıklık hücreleri dahil olmak üzere birkaç mikro-çevre hücresel bileşenin eksikliği. Bu hücre türlerinin tümü, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını, çoğalmasını ve ilaç tepkisini etkiler. (34) Çalışmanın diğer bir kısıtlılığı, kanser tedavisi için ilaç taramasında çok yönlü olan hastadan türetilen tümör organoidleri gibi bir kültür sisteminin kullanılmamasıdır. Hastadan türetilmiş tümör organoid modelleri, orijinal tümör dokusunu *in vitro* koşullarda özetleyerek daha gerçeğe yakın preklinik araçlar oluşturmaya yardımcı olur. (35)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, araştırmamız, hiperterminin sinerjistik etkisi ile HİPEK tedavisini *in vitro* bir model olarak değerlendirmek için bir 3B mikroakışkan sistemin kullanılabileceğini göstermiştir. Gelecekteki çalışmalarda, hasta kaynaklı organoid kültürler bu modele entegre edilerek daha bireysel tedaviyi amaçlayan bir model elde edilmek için öncü bir çalışma niteliği tşımaktadır. Böylece bu hastaları için uygun ilaç, doz ve süre öngörülebilir ve hastalara daha etkin tedavi uygulanabilir. Ayrıca mikroakışkan çip modelimiz interstisyel sıvı akışını taklit ederek farklı kanser türleri için kullanılabilir. Klinik verilerle korelasyon gösteren bu çalışmada, modelimiz hem hastalığı hem de tedaviyi taklit ediyor.

7. KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: https://gco.iarc.fr/today, Accessed 07 November 2021.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. The Lancet. 2019; 394(10207):1467-1480.
3. Nguyen LH, Goel A, Chung DC. Pathways of Colorectal Carcinogenesis. Gastroenterology. 2020 Jan;158(2):291-302. doi: 10.1053/j.gastro.2019.08.059. PMID: 31622622.
4. Grady WM, Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. Gastroenterology. 2008 Oct;135(4):1079-99. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.076. PMID: 18773902.
5. Edge SB, Byrd DB, Compton CC, Fritz AG, ve ark. Colon and rectum. In: Edge SB, Byrd DB, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, Editors. 2010 "AJCC cancer staging manual 7th ed." New York: Springer, P. 143- 164.
6. Xing M, Koooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, ve ark. 2014 "Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver--an evidence-based review." J Surg Oncol 110(2): 182-196.
7. Mahnken AH, Pereira P, de Baère T. 2013 "Interventional oncologic approaches to liver metastasis." Radiology. 266: 407-430.
8. Nowell PC. 2002 "Tumor progression: a brief historical perspective." Semin Cancer Biol. 12(4): 261-6.
9. Komarova NL, Sengupta A, Nowak MA. 2003 "Mutation-selection networks of cancer initiation: tumour suppressor genes and chromosomal instability." J Theor Biol. 223(4): 433 50.
10. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. PMID: 21376230.

11. Huber MA, Kraut N, Beug H. Molecular requirements for epithelialmesenchymal transition during tumor progression. Current Opinion in Cell Biology. 2005; 17(5):548-58.

12. Schroeder A, Heller DA, Winslow MM, Dahlman JE, ve ark. 2011 "Treating metastatic cancer with nanotechnology." Nat Rev Cancer. 12(1): 39-50.

13. Du B, Shim JS. Targeting epithelial-mesenchymal transition (EMT) to overcome drug resistance in cancer. Molecules. 2016; 21(7):965.

14. Cao H, Xu E, Liu H, Wan L, ve ark. 2015 "Epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer metastasis: A system review." Pathol Res Pract. 211(8): 557-69.

15. Xue L, Hyman NH, Turaga KK, Eng OS. Peritoneal Metastases in Colorectal Cancer: Biology and Barriers. J Gastrointest Surg. 2020 Mar;24(3):720-727. doi: 10.1007/s11605-019-04441-4. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31745890.

16. Stewart CL, Warner S, Ito K, Raoof M, Wu GX, Kessler J, Kim JY, Fong Y. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? Curr Probl Surg. 2018 Sep;55(9):330-379. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30526930; PMCID: PMC6422355.

17. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. Ann Surg. 2006 Feb;243(2):212-22. doi: 10.1097/01.sla.0000197702.46394.16. PMID: 16432354.

18. Pretzsch E, Bösch F, Neumann J, Ganschow P, Bazhin A, Guba M, Werner J, Angele M. Mechanisms of Metastasis in Colorectal Cancer and Metastatic Organotropism: Hematogenous versus Peritoneal Spread. J Oncol. 2019 Sep 19;2019:7407190. doi: 10.1155/2019/7407190. PMID: 31641356.

19. Eng OS, Turaga KK. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in metastatic colorectal cancer. J Surg Oncol. 2019 Apr;119(5):613-615. doi: 10.1002/jso.25438. PMID: 30852849.

20. Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, Nash G, Morse M, Adbel-Misih R, Alexander HR, Attiyeh F, Bartlett D, Bastidas A, Blazer T, Chu Q, Chung K, Dominguez-Parra L, Espat NJ, Foster J, Fournier K, Garcia R,

Goodman M, Hanna N, Harrison L, Hoefer R, Holtzman M, Kane J, Labow D, Li B, Lowy A, Mansfield P, Ong E, Pameijer C, Pingpank J, Quinones M, Royal R, Salti G, Sardi A, Shen P, Skitzki J, Spellman J, Stewart J, Esquivel J. Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. Ann Surg Oncol. 2014 May;21(5):1501-5. doi: 10.1245/s10434-013-3061-z. PMID: 23793364.

21. Ceelen, W.; Van Nieuwenhove, Y.; Putte, D.V.; Pattyn, P. Neoadjuvant chemotherapy with bevacizumab may improve outcome after cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) for colorectal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2014, 21, 3023–3028, doi:10.1245/s10434-014-3713-7.

22. Gurusamy K, Vale CL, Pizzo E, Bhanot R, Davidson BR, Mould T, Mughal M, Saunders M, Aziz O, O'Dwyer S. Cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy (HIPEC) versus standard of care (SoC) in people with peritoneal metastases from colorectal, ovarian or gastric origin: protocol for a systematic review and individual participant data (IPD) meta-analyses of effectiveness and cost-effectiveness. BMJ Open. 2020 May 12;10(5):e039314. doi: 10.1136/bmjopen-2020-039314. PMID: 32404398

23. Hoarau-Véchot J, Rafii A, Touboul C, Pasquier J. Halfway between 2D and Animal Models: Are 3D Cultures the Ideal Tool to Study Cancer-Microenvironment Interactions? Int J Mol Sci. 2018 Jan 18;19(1):181. doi: 10.3390/ijms19010181. PMID: 29346265.

24. Helderman RFCPA, Löke DR, Kok HP, Oei AL, Tanis PJ, Franken NAPK, Crezee J. Variation in Clinical Application of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Review. Cancers (Basel). 2019 Jan 11;11(1):78. doi: 10.3390/cancers11010078. PMID: 30641919.

25. Lee, K. H., Lee, D. W., & Kang, B. C. (2020). The 'R' principles in laboratory animal experiments. *Laboratory animal research*, *36*(1), 45. https://doi.org/10.1186/s42826-020-00078-6

26. Ip CK, Li SS, Tang MY, Sy SK, Ren Y, Shum HC, Wong AS. Stemness and chemoresistance in epithelial ovarian carcinoma cells under shear stress. Sci Rep. 2016 Jun 1;6:26788. doi: 10.1038/srep26788. PMID: 27245437.

27. Yin J, Wang L, Wang Y, Shen H, Wang X, Wu L. Curcumin reverses Oxliplatin resistance in human colorectal cancer via regulation of TGF-β/Smad2/3 signaling pathway. Onco Targets Ther. 2019 May 17;12:3893-3903. doi: 10.2147/OTT.S199601. PMID: 31190888.

28. Mao, L., Li, Y., Zhao, J., Li, Q., Yang, B., Wang, Y., Zhu, Z., Sun, H., & Zhai, Z. (2017). Transforming growth factor-β1 contributes to Oxliplatin resistance in colorectal cancer via epithelial to mesenchymal transition. *Oncology letters*, *14*(1), 647–654. https://doi.org/10.3892/ol.2017.6209

29. Weinreich J, Struller F, Sautkin I, Giuashvili S, Reymond M, Königsrainer A, Schott TC. Chemosensitivity of various peritoneal cancer cell lines to HIPEC and PIPAC: comparison of an experimental duplex drug to standard drug regimens in vitro. Invest New Drugs. 2019 Jun;37(3):415-423. doi: 10.1007/s10637-018-0641-6. PMID: 30019100.

30. Atallah D, Marsaud V, Radanyi C, Kornprobst M, Rouzier R, Elias D, Renoir JM. Thermal enhancement of Oxliplatin-induced inhibition of cell proliferation and cell cycle progression in human carcinoma cell lines. Int J Hyperthermia. 2004 Jun;20(4):405-19. doi: 10.1080/02656730310001637325. PMID: 15204521.

31. Helderman RFCPA, Löke DR, Verhoeff J, Rodermond HM, van Bochove GGW, Boon M, van Kesteren S, Garcia Vallejo JJ, Kok HP, Tanis PJ, Franken NAP, Crezee J, Oei AL. The Temperature-Dependent Effectiveness of Platinum-Based Drugs Mitomycin-C and 5-FU during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Colorectal Cancer Cell Lines. Cells. 2020 Jul 25;9(8):1775. doi: 10.3390/cells9081775. PMID: 32722384.

32. Forsythe SD, Sasikumar S, Moaven O, Sivakumar H, Shen P, Levine EA, Soker S, Skardal A, Votanopoulos KI. Personalized Identification of Optimal HIPEC Perfusion Protocol in Patient-Derived Tumor Organoid Platform. Ann Surg Oncol. 2020 Dec;27(13):4950-4960. doi: 10.1245/s10434-020-08790-2. PMID: 32632882.

33. Kirstein, M. N., Root, S. A., Moore, M. M., Wieman, K. M., Williams, B. W., Jacobson, P. A., Marker, P. H., & Tuttle, T. M. (2008). Exposure-response relationships for oxaliplatin-treated colon cancer cells. *Anti-cancer drugs*, *19*(1), 37–44. https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e3282f07791

34. Xialin Nie, Zhixing Liang, Kun Li, Haoyuan Yu, Yuhan Huang, Linsen Ye, Yang Yang, Novel organoid model in drug screening: Past, present, and future, Liver Research, Volume 5, Issue 2, 2021, Pages 72-78, ISSN 2542-5684, https://doi.org/10.1016/j.livres.2021.05.003.

35. Organoids. *Nat Rev Methods Primers* **2**, 95 (2022). https://doi.org/10.1038/s43586-022-00186-8

8. EKLER

EK 1. Etik Kurul Onayı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof. Dr. Hülya Ellidokuz

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	**etikkurul@deu.edu.tr**

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	4705-GOA	
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☒	
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**Farklı Hücre Hatları ile Oluşturulan Üç Boyutlu "Microfluidic" in-vitro Kolorektal Kanser Peritoneal Karsinomatoz Modelinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Tümörisidal Etkisinin Araştırılması**	
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof. Dr. Hülya Ellidokuz Prevantif Onkoloji 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

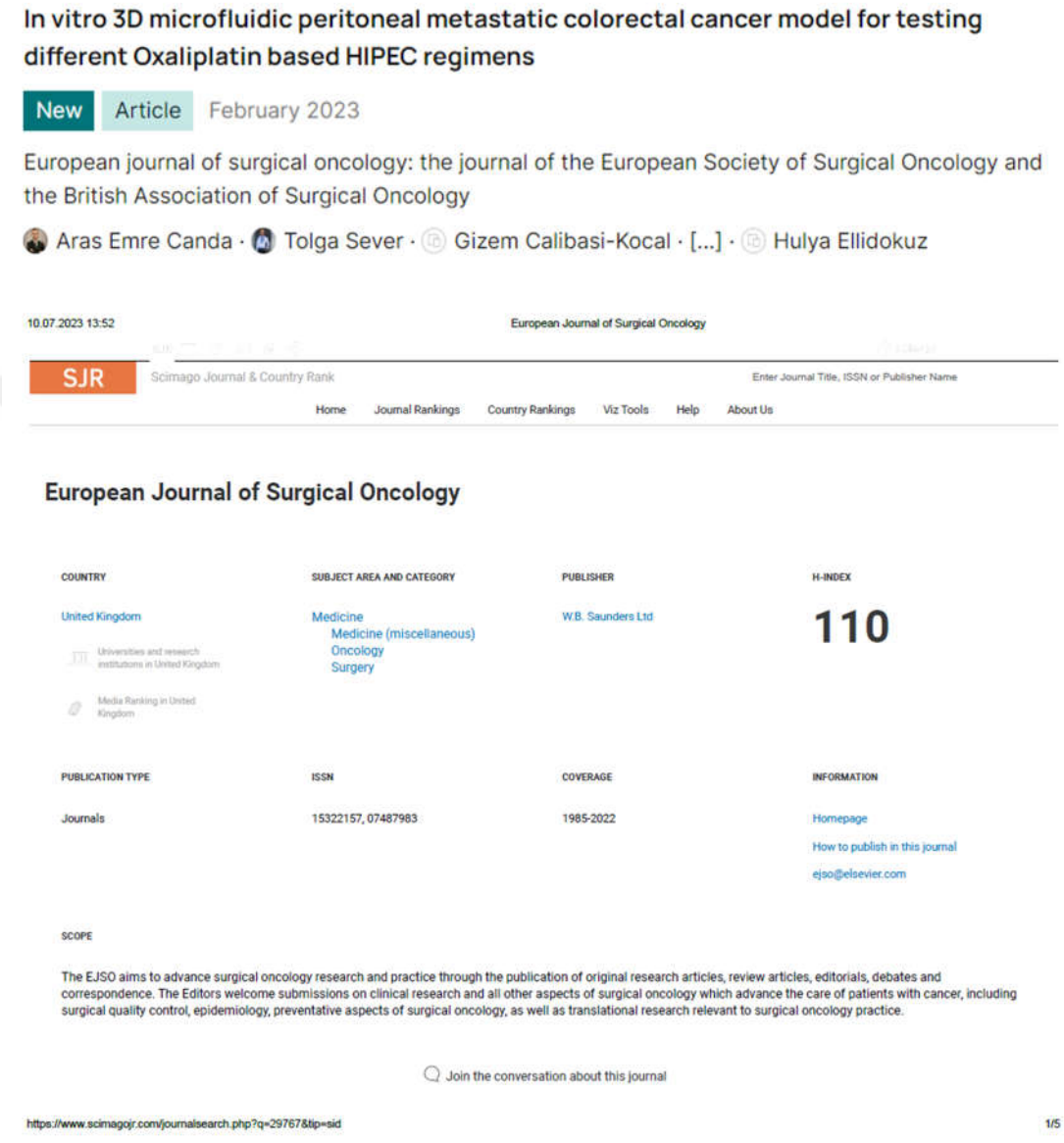
	Karar No:2019/11-25	**Tarih:24.04.2019**
KARAR BİLGİLERİ	Prof. Dr. Hülya Ellidokuz'un sorumlusu olduğu **"Farklı Hücre Hatları ile Oluşturulan Üç Boyutlu "Microfluidic" in-vitro Kolorektal Kanser Peritoneal Karsinomatoz Modelinde Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapinin Tümörisidal Etkisinin Araştırılması"** isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin 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.Sadık Kıvanç METİN (Başkan)	Kalp ve Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Serkan YENER (Başkan Yardımcısı)	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Arzu GENÇ	Nörolojik Fizyoterapi - Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr. Sermin ÖZKAL	Tıbbi Patoloji	DEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Pınar TUNCEL	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Nil Hocaoğlu AKSAY	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Tufan ÇANKAYA	Tıbbi Genetik	Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Ayfer DAYI	Davranış Fizyolojisi	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Korcan DEMİR	Pediatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Mahmut Cem ERGON	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Öğr.Gör.Dr.Kıvanç YÜKSEL	Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Bilişim A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Av.Esra FIRTINA	Avukat	DEU Rektörlüğü Hukuk Müşavirliği	Kadın	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

EK 2. Tez İle İlişkili Çıktılar

SCIE dergide basılmış ilk isim makale



In vitro 3D microfluidic peritoneal metastatic colorectal cancer model for testing different Oxaliplatin based HIPEC regimens

New Article February 2023

European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology

Aras Emre Canda · Tolga Sever · Gizem Calibasi-Kocal · [...] · Hulya Ellidokuz

10.07.2023 13:52 European Journal of Surgical Oncology

SJR Scimago Journal & Country Rank Enter Journal Title, ISSN or Publisher Name

Home Journal Rankings Country Rankings Viz Tools Help About Us

European Journal of Surgical Oncology

COUNTRY	SUBJECT AREA AND CATEGORY	PUBLISHER	H-INDEX
United Kingdom	Medicine Medicine (miscellaneous) Oncology Surgery	W.B. Saunders Ltd	110
Universities and research institutions in United Kingdom			
Media Ranking in United Kingdom			

PUBLICATION TYPE	ISSN	COVERAGE	INFORMATION
Journals	15322157, 07487983	1985-2022	Homepage How to publish in this journal ejso@elsevier.com

SCOPE

The EJSO aims to advance surgical oncology research and practice through the publication of original research articles, review articles, editorials, debates and correspondence. The Editors welcome submissions on clinical research and all other aspects of surgical oncology which advance the care of patients with cancer, including surgical quality control, epidemiology, preventative aspects of surgical oncology, as well as translational research relevant to surgical oncology practice.

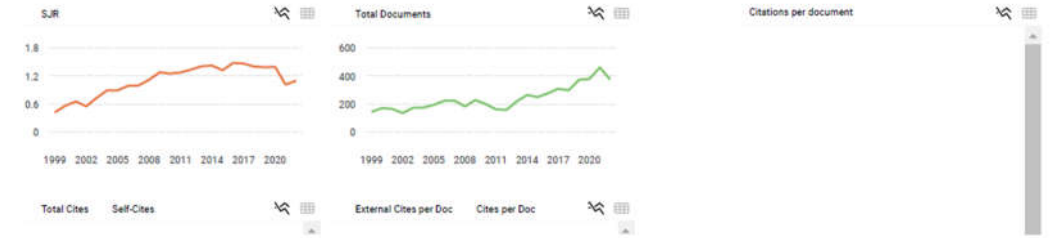
Join the conversation about this journal

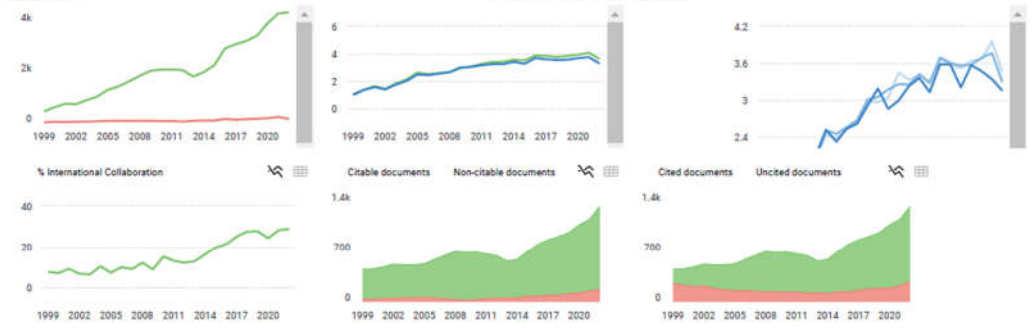
https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=29767&tip=sid 1/5

Quartiles

FIND SIMILAR JOURNALS

1	2	3	4	5
Journal of Surgical Oncology	Surgical Oncology	Annals of Surgical Oncology	Indian Journal of Surgical Oncology	Surgical Oncology Clir North America
USA	NLD	USA	IND	GBR
88% similarity	86% similarity	82% similarity	79% similarity	78% similarity







Show this widget in your own website

Just copy the code below and paste within your html code:

<a href="https://www.scima

SCImago Graphica

Explore, visually communicate and make sense of data with our new data visualization tool.

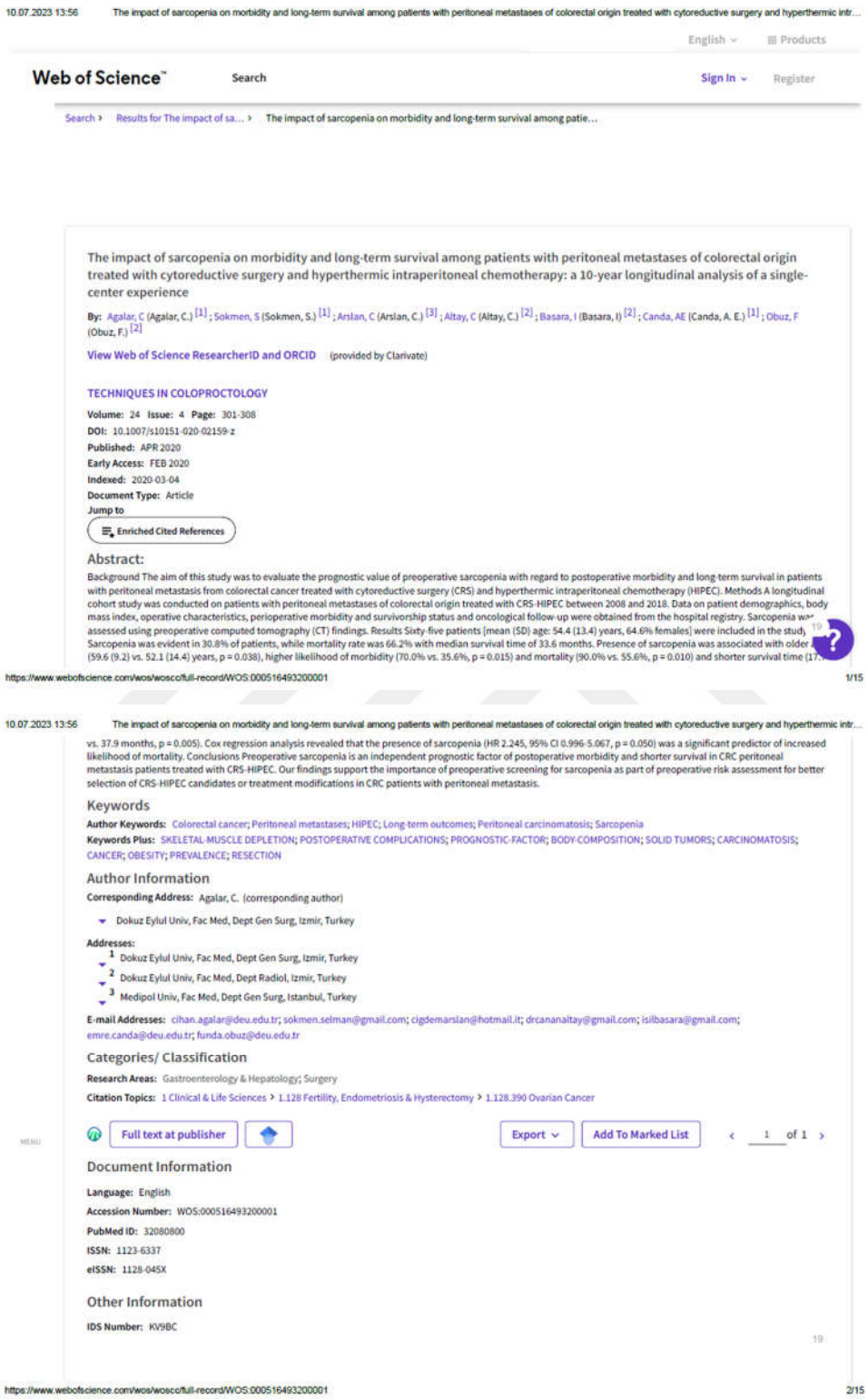


Metrics based on Scopus® data as of April 2023

Leave a comment

Name

SCIE dergide basılmış ikinci makale



10.07.2023 13:56 The impact of sarcopenia on morbidity and long-term survival among patients with peritoneal metastases of colorectal origin treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intr...

English Products

Web of Science Search Sign In Register

Search > Results for The impact of sa... > The impact of sarcopenia on morbidity and long-term survival among patie...

The impact of sarcopenia on morbidity and long-term survival among patients with peritoneal metastases of colorectal origin treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a 10-year longitudinal analysis of a single-center experience

By: Agalar, C (Agalar, C.) [1] ; Sokmen, S (Sokmen, S.) [1] ; Arslan, C (Arslan, C.) [3] ; Altay, C (Altay, C.) [2] ; Basara, I (Basara, I) [2] ; Canda, AE (Canda, A. E.) [1] ; Obuz, F (Obuz, F.) [2]

View Web of Science ResearcherID and ORCID (provided by Clarivate)

TECHNIQUES IN COLOPROCTOLOGY

Volume: 24 **Issue:** 4 **Page:** 301-308
DOI: 10.1007/s10151-020-02159-z
Published: APR 2020
Early Access: FEB 2020
Indexed: 2020-03-04
Document Type: Article
Jump to

Enriched Cited References

Abstract:

Background The aim of this study was to evaluate the prognostic value of preoperative sarcopenia with regard to postoperative morbidity and long-term survival in patients with peritoneal metastasis from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Methods A longitudinal cohort study was conducted on patients with peritoneal metastases of colorectal origin treated with CRS-HIPEC between 2008 and 2018. Data on patient demographics, body mass index, operative characteristics, perioperative morbidity and survivorship status and oncological follow-up were obtained from the hospital registry. Sarcopenia was assessed using preoperative computed tomography (CT) findings. Results Sixty-five patients [mean (SD) age: 54.4 (13.4) years, 64.6% females] were included in the study. Sarcopenia was evident in 30.8% of patients, while mortality rate was 66.2% with median survival time of 33.6 months. Presence of sarcopenia was associated with older [illegible] (59.6 (9.2) vs. 52.1 (14.4) years, p = 0.038), higher likelihood of morbidity (70.0% vs. 35.6%, p = 0.015) and mortality (90.0% vs. 55.6%, p = 0.010) and shorter survival time (17.

https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000516493200001 1/15

10.07.2023 13:56 The impact of sarcopenia on morbidity and long-term survival among patients with peritoneal metastases of colorectal origin treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intr...

vs. 37.9 months, p = 0.005). Cox regression analysis revealed that the presence of sarcopenia (HR 2.245, 95% CI 0.996-5.067, p = 0.050) was a significant predictor of increased likelihood of mortality. Conclusions Preoperative sarcopenia is an independent prognostic factor of postoperative morbidity and shorter survival in CRC peritoneal metastasis patients treated with CRS-HIPEC. Our findings support the importance of preoperative screening for sarcopenia as part of preoperative risk assessment for better selection of CRS-HIPEC candidates or treatment modifications in CRC patients with peritoneal metastasis.

Keywords

Author Keywords: Colorectal cancer; Peritoneal metastases; HIPEC; Long-term outcomes; Peritoneal carcinomatosis; Sarcopenia
Keywords Plus: SKELETAL MUSCLE DEPLETION; POSTOPERATIVE COMPLICATIONS; PROGNOSTIC-FACTOR; BODY-COMPOSITION; SOLID TUMORS; CARCINOMATOSIS; CANCER; OBESITY; PREVALENCE; RESECTION

Author Information

Corresponding Address: Agalar, C. (corresponding author)

Dokuz Eylul Univ, Fac Med, Dept Gen Surg, Izmir, Turkey

Addresses:

1 Dokuz Eylul Univ, Fac Med, Dept Gen Surg, Izmir, Turkey
2 Dokuz Eylul Univ, Fac Med, Dept Radiol, Izmir, Turkey
3 Medipol Univ, Fac Med, Dept Gen Surg, Istanbul, Turkey

E-mail Addresses: cihan.agalar@deu.edu.tr; sokmen.selman@gmail.com; cigdemarslan@hotmail.it; drcananaltay@gmail.com; isilbasara@gmail.com; emre.canda@deu.edu.tr; funda.obuz@deu.edu.tr

Categories/ Classification

Research Areas: Gastroenterology & Hepatology; Surgery
Citation Topics: 1 Clinical & Life Sciences > 1.128 Fertility, Endometriosis & Hysterectomy > 1.128.390 Ovarian Cancer

Full text at publisher Export Add To Marked List 1 of 1

Document Information

Language: English
Accession Number: WOS:000516493200001
PubMed ID: 32080800
ISSN: 1123-6337
eISSN: 1128-045X

Other Information

IDS Number: KV9BC

https://www.webofscience.com/wos/woscc/full-record/WOS:000516493200001 2/15

– See fewer data fields

Journal information

TECHNIQUES IN COLOPROCTOLOGY

ISSN: 1123-6337
eISSN: 1128-045X
Current Publisher: SPRINGER-VERLAG ITALIA SRL, VIA DECEMBRIO, 28, MILAN 20137, ITALY
Journal Impact Factor: Journal Citation Reports™
Research Areas: Gastroenterology & Hepatology; Surgery
Web of Science Categories: Gastroenterology & Hepatology; Surgery

3.3
Journal Impact Factor ™ (2022)

0.89
Journal Citation Indicator ™ (2022)

Citation Network

In Web of Science Core Collection

10
Citations

Create citation alert

11
Times Cited in All Databases

34
Cited References

+ See more times cited

View Related Records

Citing items by classification New

Breakdown of how this article has been mentioned, based on available citation context data and snippets from 5 citing item(s).

Use in Web of Science

Web of Science Usage Count

0
Last 180 Days

1
Since 2013

Learn more

This record is from:
Web of Science Core Collection

- Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)

Suggest a correction



If you would like to improve the quality of the data in this record, please Suggest a correction

You may also like...

Tan, G; Wong, J;
Surgical management and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for locally advanced colorectal cancer
JOURNAL OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Sorrentino, L; Serra, F; Gelmini, R; et al.
Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer in the pediatric population: Cytoreductive surgery and HIPEC. A systematic review
EJSO

Tzivanakis, A; Moran, BJ;
Perforated Colorectal Cancer
CLINICS IN COLON AND RECTAL SURGERY

Madsen, AH; Ladekarl, M; Iversen, LH; et al.
Effects of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the Treatment of Goblet Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study
ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY

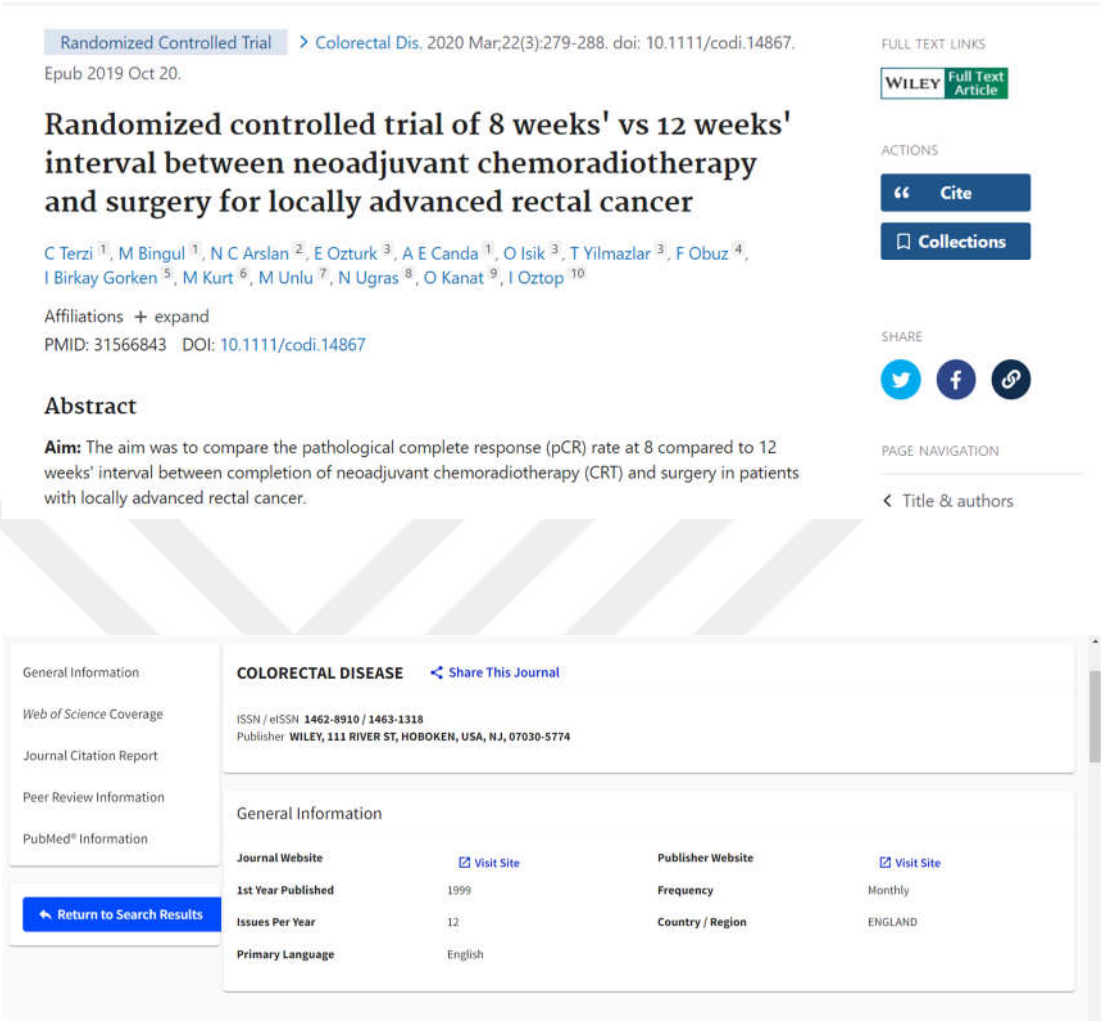
Lorimier, G; Seegers, V; Wernert, R; et al.
Prolonged perioperative thoracic epidural analgesia may improve survival after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A comparative study
EJSO

See all

Most Recently Cited by

Gearing, PF; Hawke, JA; Waters, PS; et al.

SCIE dergide basılmış üçüncü makale



Randomized Controlled Trial > Colorectal Dis. 2020 Mar;22(3):279-288. doi: 10.1111/codi.14867. Epub 2019 Oct 20.

Randomized controlled trial of 8 weeks' vs 12 weeks' interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer

C Terzi [1], M Bingul [1], N C Arslan [2], E Ozturk [3], A E Canda [1], O Isik [3], T Yilmazlar [3], F Obuz [4], I Birkay Gorken [5], M Kurt [6], M Unlu [7], N Ugras [8], O Kanat [9], I Oztop [10]

Affiliations + expand

PMID: 31566843 DOI: 10.1111/codi.14867

Abstract

Aim: The aim was to compare the pathological complete response (pCR) rate at 8 compared to 12 weeks' interval between completion of neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT) and surgery in patients with locally advanced rectal cancer.

FULL TEXT LINKS

WILEY Full Text Article

ACTIONS

Cite

Collections

SHARE

PAGE NAVIGATION

Title & authors

General Information

Web of Science Coverage

Journal Citation Report

Peer Review Information

PubMed® Information

Return to Search Results

COLORECTAL DISEASE Share This Journal

ISSN / eISSN **1462-8910 / 1463-1318**

Publisher **WILEY, 111 RIVER ST, HOBOKEN, USA, NJ, 07030-5774**

General Information

Journal Website	Visit Site	**Publisher Website**	Visit Site
1st Year Published	1999	**Frequency**	Monthly
Issues Per Year	12	**Country / Region**	ENGLAND
Primary Language	English		

Web of Science Coverage

Collection	Index	Category	Similar Journals
Core Collection	Science Citation Index Expanded (SCIE)	Gastroenterology & Hepatology | Surgery	Find Similar Journals
Current Contents	Clinical Medicine	Gastroenterology And Hepatology	Find Similar Journals
Other	Essential Science Indicators	Clinical Medicine	Find Similar Journals

Search a topic within this journal

Search a topic within this journal... Search

Journal Citation Report™ (JCR)

Journal Citation Reports™ 2022

Journal Impact Factor™ (JIF)

JCR SUBSCRIPTION NOT ACTIVE

2021	2020
Not seeing a JIF? A JCR subscription is required to view the JIF for this journal. If this is an error, please use the "Check Subscription Status" button to contact support.	Not seeing a JIF? A JCR subscription is required to view the JIF for this journal. If this is an error, please use the "Check Subscription Status" button to contact support.
Categories: Surgery | Gastroenterology & Hepatology	**Categories:** Surgery | Gastroenterology & Hepatology

Check Subscription Status | Learn About Journal Citation Reports™

Journal Citation Indicator (JCI) NEW METRIC

The Journal Citation Indicator is a measure of the average Category Normalized Citation Impact (CNCI) of citable items (articles & reviews) published by a journal over a recent three year period. It is used to help you evaluate journals based on other metrics besides the Journal Impact Factor (JIF).

2021	2020
0.96	0.90
Categories: Surgery | Gastroenterology & Hepatology	**Categories:** Surgery | Gastroenterology & Hepatology

Learn About Journal Citation Indicator

Kabul bekleyen SCIE dergisine yüklenen yayın

***In vitro* 3D microfluidic peritoneal metastatic colorectal cancer model for testing different Oxaliplatin-based HIPEC regimens**

Aras Emre Canda[1], Tolga Sever[2], Gizem Calibasi-Kocal[3], Yasemin Basbinar[3], Hulya Ellidokuz[4]

Background

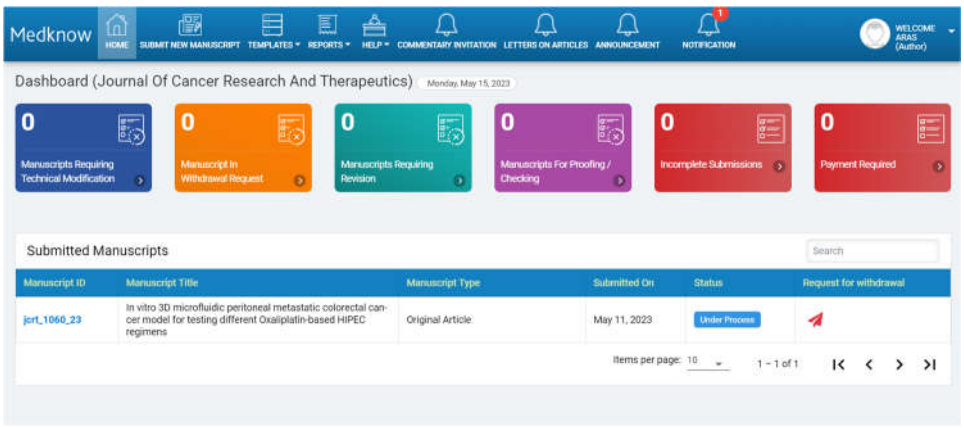
Treatment of colorectal peritoneal metastases with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is still evolving. Conducting a randomized trial is difficult due to the high heterogeneity in the presentation of peritoneal disease and surgical approaches. Biological research may help to gain more rapidly translatable information into clinical practice. A preclinical model for improving protocols of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment options in terms of drug doses and treatment duration is an emerging necessity. The study aimed to design a potential tool as *in vitro* three-dimensional microfluidic peritoneal metastatic colorectal cancer model to test the efficacy of different hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatments.

Materials and Methods

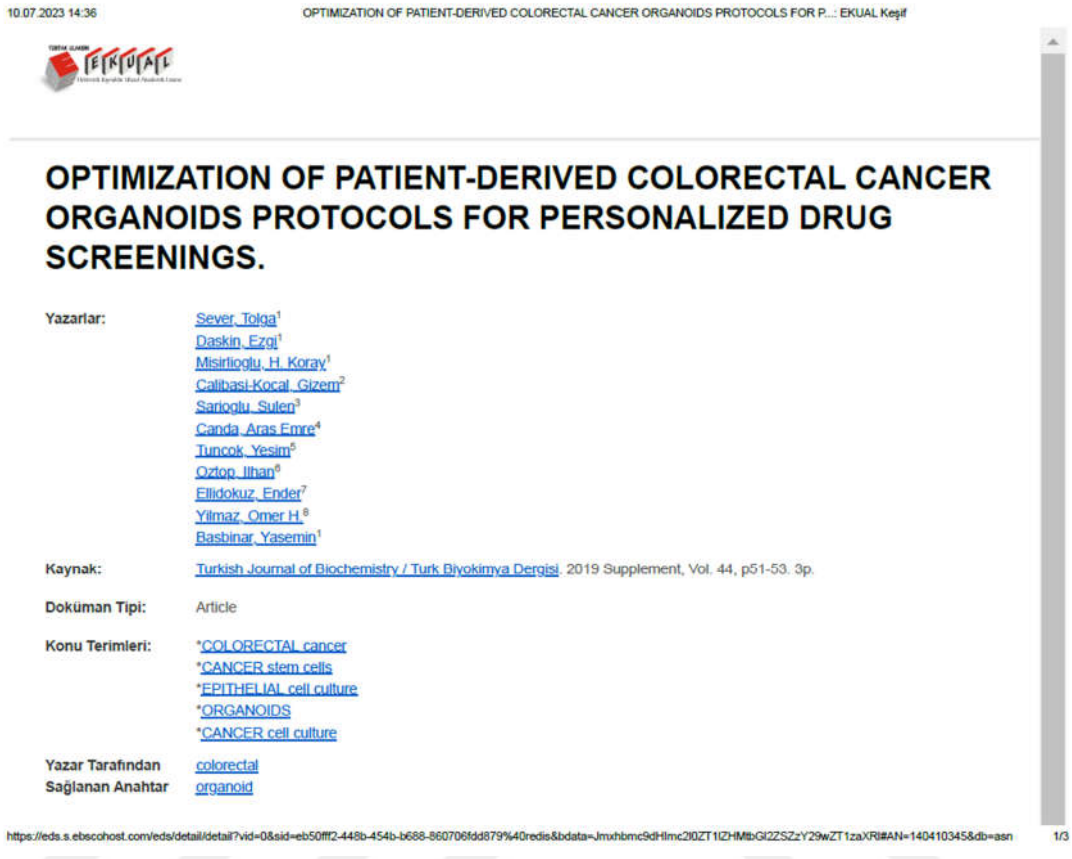
The effects of current therapy options were determined on a three dimensional static disease model on human colon carcinoma cell lines (HCT 116) and transforming growth factor-β1 induced epithelial-to-mesenchymal transition HCT 116 lines at 37°C and 42°C for 30, 60, and 120 minutes. Oxaliplatin half maximal inhibitory concentrations were determined in a 3D

Important Metrics

Title	Journal of Cancer Research and Therapeutics
Abbreviation	J. Cancer Res. Ther.
Publication Type	Journal
Subject Area, Categories, Scope	Medicine (miscellaneous) (Q3); Oncology (Q3); Radiology, Nuclear Medicine and Imaging (Q3)
h-index	43
Overall Rank/Ranking	12987
SCImago Journal Rank (SJR)	0.363
Impact Score	1.27
Publisher	Wolters Kluwer Medknow Publications
Country	India
ISSN	09731482, 09741127



Sözlü Sunum ve Özet Bildirisi



OPTIMIZATION OF PATIENT-DERIVED COLORECTAL CANCER ORGANOIDS PROTOCOLS FOR PERSONALIZED DRUG SCREENINGS.

Yazarlar: Sever, Tolga[1]
Daskin, Ezgi[1]
Misirlioglu, H. Koray[1]
Calibasi-Kocal, Gizem[2]
Sarioglu, Sulen[3]
Canda, Aras Emre[4]
Tuncok, Yesim[5]
Oztop, Ilhan[6]
Ellidokuz, Ender[7]
Yilmaz, Omer H.[8]
Basbinar, Yasemin[1]

Kaynak: Turkish Journal of Biochemistry / Turk Biyokimya Dergisi. 2019 Supplement, Vol. 44, p51-53. 3p.

Doküman Tipi: Article

Konu Terimleri: *COLORECTAL cancer
*CANCER stem cells
*EPITHELIAL cell culture
*ORGANOIDS
*CANCER cell culture

Yazar Tarafından Sağlanan Anahtar colorectal
organoid

Kelimeler:

Özet:

OBJECTIVES: Recently, the development of technologies to culture intestinal epithelial cells in vitro as different forms of intestinal organoids causes drawing attention in this area. The isolation and culture of colorectal crypts were first demonstrated in the very recent decade with the identification of stem cell marker Lgr5. The growth of crypts into organoids provides an in vitro model for studying the mucosal physiology, colorectal cancer tumorigenesis, and regeneration. In the current study, cancer stem cell isolation, tissue decontamination, organoid freezing and thawing processes, and organoid culture media ingredients have been evaluated. The aim of this investigation is optimization and production of human colorectal cancer organoids. MATERIAL & METHODS: The colorectal cancerous tissues are collected from Dokuz Eylul University Hospital. Isolation method of cancer cell is performed by EDTA solution and agitation is provided by shaker. Matrigel is used to create optimal 3D structure to grow cancer stem cells up to colorectal tissue. L-WRN cell line has been used to produce secreted factors which are WNT-3A, Rspondin and Noggin in purpose of supporting the development of organoids. RESULTS: Different parameters have been evaluated to obtain more efficient organoids. The experiment is performed in our laboratory presented that, human colorectal cancer organoids have been generated and manipulated in our laboratory. CONCLUSIONS: The currency protocol explains how the generation of 3D organoid cultures from cancerous human colorectal tissue is manipulated. The in vitro 3D organoid model is a promising and novel approach which present us more real-like working material. [ABSTRACT FROM AUTHOR]

Copyright of Turkish Journal of Biochemistry / Turk Biyokimya Dergisi is the property of De Gruyter and its content may not be copied or emailed to multiple sites or posted to a listserv without the copyright holder's express written permission. However, users may print, download, or email articles for individual use. This abstract may be abridged. No warranty is given about the accuracy of the copy. Users should refer to the original published version of the material for the full abstract. (Copyright applies to all Abstracts.)

Yazarın Bağlı Olduğu Kurumlar:

[1]Dokuz Eylül University, Institute of Health Sciences, Department of Translational Oncology, İzmir, Turkey
[2]Dokuz Eylül University, Institute of Oncology, Department of Translational Oncology, İzmir, Turkey
[3]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Medical Sciences, Department of Medical Pathology, İzmir, Turkey
[4]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Surgical Medicine, Department of General Surgery, İzmir, Turkey
[5]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Medical Pharmacology, Department of Clinical Toxicology / Clinical Pharmacology, İzmir, Turkey
[6]Dokuz Eylül University, Institute of Oncology Department of Clinical Oncology, İzmir, Turkey
[7]Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Department of Gastroenterology, İzmir, Turkey
[8]The Koch Institute for Integrative Cancer Research at MIT, Associate Professor of Biology

ISSN: 0250-4685

Erişim Numarası: 140410345

https://eds.s.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=0&sid=eb50fff2-448b-454b-b688-860706fdd879%40redis&bdata=Jmxhbmc9dHlmc2l0ZT1tZHMtbGl2ZSZzY29wZT1zaXRl#AN=140410345&db=asn

General Information
Web of Science Coverage
Journal Citation Report
Open Access Information
Peer Review Information
PubMed® Information

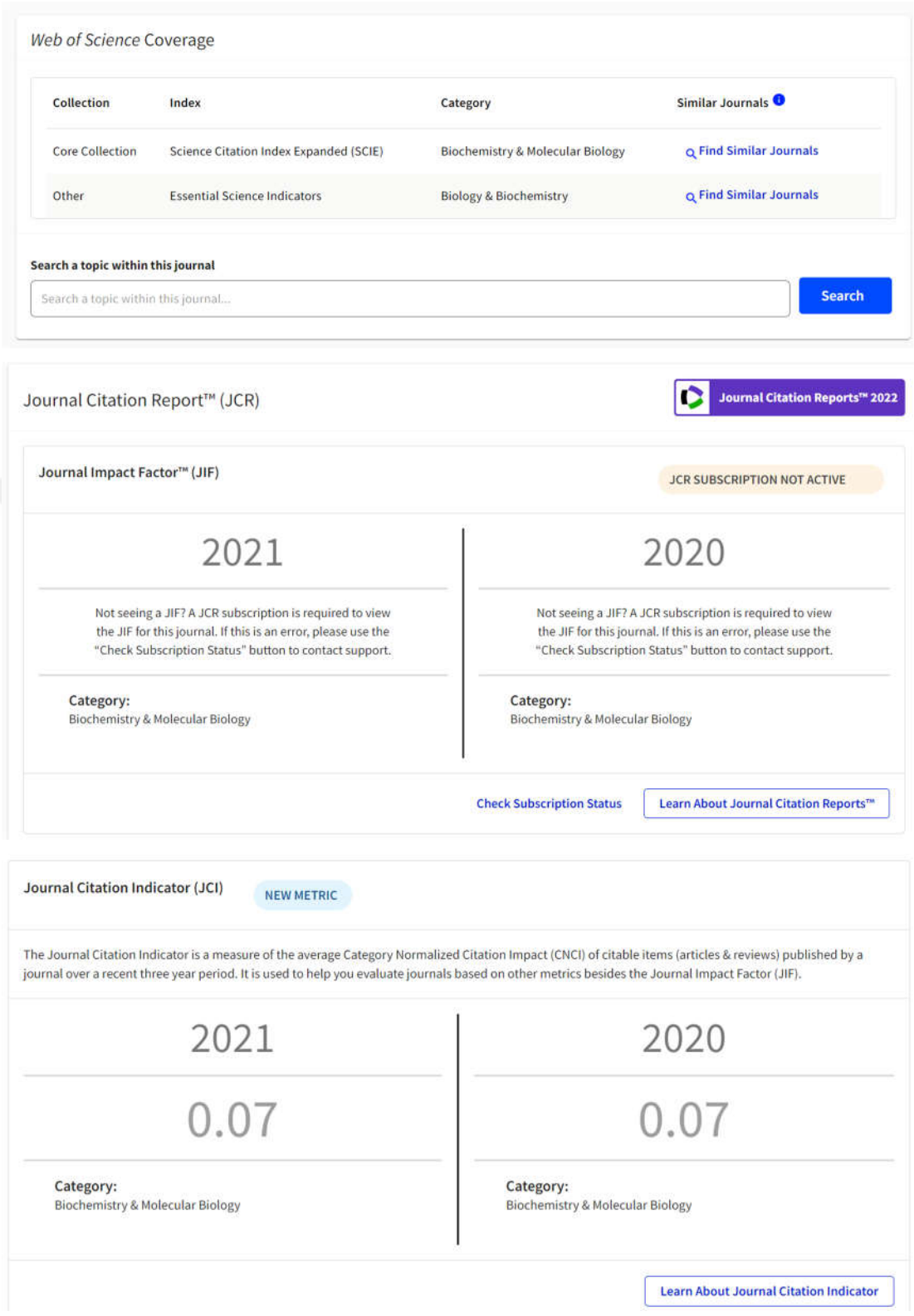
Return to Search Results

TURKISH JOURNAL OF BIOCHEMISTRY-TURK BIYOKIMYA DERGISI Share This Journal

ISSN / eISSN 0250-4685 / 1303-829X
Publisher WALTER DE GRUYTER GMBH, GENTHINER STRASSE 13, BERLIN, GERMANY, D-10785

General Information

Society or Institution	Turkish Biochemical Society	Journal Website	Visit Site
Publisher Website	Visit Site	1st Year Published	1976
Frequency	Bi-monthly	Issues Per Year	6
Country / Region	TURKEY	Primary Language	Turkish
Avg. Number of Weeks from Submission to Publication	16	Article DOIs	Yes


Web of Science Coverage
Collection
Index
Category
Similar Journals
Core Collection
Science Citation Index Expanded (SCIE)
Biochemistry & Molecular Biology
Find Similar Journals
Other
Essential Science Indicators
Biology & Biochemistry
Find Similar Journals
Search a topic within this journal
Search a topic within this journal...
Search
Journal Citation Report™ (JCR)
Journal Citation Reports™ 2022
Journal Impact Factor™ (JIF)
JCR SUBSCRIPTION NOT ACTIVE
2021
Not seeing a JIF? A JCR subscription is required to view the JIF for this journal. If this is an error, please use the "Check Subscription Status" button to contact support.
Category:
Biochemistry & Molecular Biology
2020
Not seeing a JIF? A JCR subscription is required to view the JIF for this journal. If this is an error, please use the "Check Subscription Status" button to contact support.
Category:
Biochemistry & Molecular Biology
Check Subscription Status
Learn About Journal Citation Reports™
Journal Citation Indicator (JCI)
NEW METRIC
The Journal Citation Indicator is a measure of the average Category Normalized Citation Impact (CNCI) of citable items (articles & reviews) published by a journal over a recent three year period. It is used to help you evaluate journals based on other metrics besides the Journal Impact Factor (JIF).
2021
0.07
Category:
Biochemistry & Molecular Biology
2020
0.07
Category:
Biochemistry & Molecular Biology
Learn About Journal Citation Indicator

9. KATKI

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 2018.KB.SAG.075 numaralı doktora tez projesi olarak desteklenmiştir. Katkı ve desteği için Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne sonsuz teşekkürler.

10. ÖZGEÇMİŞ

ARAS EMRE CANDA

Kişisel Bilgiler

İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

Öğrenim Bilgileri

14 Şubat 2014 - Şu Anda (9 yıl 5 ay)
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL ONKOLOJİ (DR)
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.58 / 4.0

01 Haziran 2001 - 01 Eylül 2006 (5 yıl 4 ay)
Tıpta Uzmanlık, Anadal/Normal Öğretim, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE
TIP FAKÜLTESİ, CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ
Tez Başlığı: Lokal Ileri Rektum Kanserli Hastalarda Ameliyat Öncesi Kemoradyoterapinin Anal Sfinkter Işlevi Ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi: Prospektif, Kontrollü Çalışma
Tez Konusu: Rektum Kanseri
Tarih: 2003
Tez Danışmanı: MUSTAFA CEM TERZİ
Diploma Numarası: 102797

Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Mart 2020 - Şu Anda (3 yıl 5 ay) (Yarı Zamanlı)
PROF. DR., KENT HASTANESİ

01 Şubat 2018 - 01 Şubat 2020 (2 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)
PROF. DR., PROF. DR., DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

01 Kasım 2012 - Şu Anda (10 yıl 9 ay) (Tam Zamanlı)
DOÇ. DR., DOÇ. DR., DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

01 Ağustos 2010 - Şu Anda (13 yıl) (Tam Zamanlı)
DR. ÖĞR. ÜYESİ, DR. ÖĞR. ÜYESİ, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

01 Haziran 2006 - Şu Anda (17 yıl 2 ay) (Tam Zamanlı)
ÖĞRETİM GÖREVLİSİ (DR.), ÖĞRETİM GÖREVLİSİ (DR.), DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

01 Haziran 2001 - Şu Anda (22 yıl 2 ay) (Tam Zamanlı)
ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ (DR.), DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

Oluşturma Zamanı: 10 Temmuz 2023 15:47:42

Yabancı Dil Bilgileri	İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanları

Bilimsel Teknolojik Faaliyet Alanı Bilgileri	Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Cerrahi Tıp Bilimleri -- Genel Cerrahi -- Deneysel Cerrahi
	Sağlık Bilimleri -- Tıp -- Cerrahi Tıp Bilimleri -- Genel Cerrahi -- Cerrahi Onkoloji

Ar-Ge Yetkinlik

Makaleler

A. E. CANDA, T. SEVER, G. ÇALIBAŞI KOÇAL, H. KURTER, Y. BAŞBINAR & H. ELLİDOKUZ, In vitro 3D microfluidic peritoneal metastatic colorectal cancer model for testing different Oxaliplatin based HIPEC regimens, European Journal of Surgical Oncology, 2023, 1532-2157, 49, 2, 114.

E. SUTSUNBULOGLU, F. VURAL, S. B. ALTİNTAS, G. O. KAYNAR, T. BİSGİN, A. E. CANDA & S. SOKMEN, Psychometric Properties of the Turkish version of The Preparedness for Colorectal Cancer Surgery Questionnaire (PCSQ-TR), JOURNAL OF PERIANESTHESIA NURSING, 2022, 1089-9472, 37, 5, 640-645.

E. B. ELLİDOKUZ, T. SEVER, G. C. KOCAL, A. E. CANDA, S. SARİOGLU, H. KURTER, I. OZTOP, Y. TUNCOK & Y. BASBİNAR, TISSUE PROCESSING AND ISOLATION OF TUMOR CELLS FROM HUMAN COLORECTAL CANCER TISSUE, JOURNAL OF BASIC AND CLINICAL HEALTH SCIENCES, 2022, 2458-8938, 6, 3, 872-876.

O. YUKSEL, N. S. GEZER, A. E. CANDA, H. CELİK, B. TOPCUGİL, M. D. BENLİ, T. BİSGİN, Z. A. ALİCİKUS & F. OBUZ, Cross-sectional areas of rectus abdominis and psoas muscles reduces following surgery in rectal cancer patients, SUPPORTIVE CARE IN CANCER, 2020, 0941-4355, 28, 5, 2397-2405.

C. TERZİ, M. BİNGUL, N. C. ARSLAN, E. OZTURK, A. E. CANDA, O. ISİK, T. YILMAZLAR, F. OBUZ, I. B. GORKEN, M. KURT, M. UNLU, N. UGRAS, O. KANAT & I. OZTOP, Randomized controlled trial of 8 weeks' vs 12 weeks' interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer, COLORECTAL DISEASE, 2020, 1462-8910, 22, 3, 279-288.

B. CENGİZ, Z. BAHAR & A. E. CANDA, The Effects of Patient Care Results of Applied Nursing Intervention to Individuals With Stoma According to the Health Belief Model, CANCER NURSING, 2020, 0162-220X.

C. AGALAR, S. SOKMEN, C. ARSLAN, C. ALTAY, N. BASARA, A. E. CANDA & F. OBUZ, The impact of sarcopenia on morbidity and long-term survival among patients with peritoneal metastases of colorectal origin treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a 10-year longitudinal analysis of a single-center experience, TECHNIQUES IN COLOPROCTOLOGY, 2020, 1123-6337, 24, 4, 301-308.

E. OZTURK, M. A. KUZU, D. OZTUNA, O. ISİK, A. E. CANDA, E. BALİK, S. ERKASAP, T. YOLDAS, C. AKYOL, S. DEMİRBAS, B. OZOGUL, O. TOPCU, E. GEDİK, B. BACA, I. ERGUNER, O. ASOGLU, B. ERKEK, T. YILMAZLAR, E. REİS, R. GENCOSMANOGLU, A. K. ASLAR & A. KONAN, Fall of another myth for colon cancer: Duration of symptoms does not differ between right- or left-sided colon cancers, TURKISH JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2019, 2148-5607, 30, 8, 686-694.

S. SARİOGLU, G. AKTURK, S. SOKMEN, H. ELLİDOKUZ, A. E. CANDA, M. UNLU, A. H. SİRİN, O. SAGOL, C. TERZİ & M. FUZUN, The Prognostic Implications of FIX and FLO Patterns in Mucinous Colon Carcinomas, JOURNAL OF GASTROINTESTINAL CANCER, 2019, 1941-6628, 50, 2, 254-259.

A. B. A. M. MİNAYA-BRAVO, G. GALLO, J. C. GLASBEY, S. KAMARAJAH, D. NEPOGODİEV, T. PİNKNEY & A. EL-HUSSANA, An international multicentre prospective audit of elective rectal cancer surgery; operative approach versus outcome, including transanal total mesorectal excision (TaTME), COLORECTAL DISEASE, 2018, 1462-8910, 20, 33-46.

J. C. GLASBEY, R. BLANCO-COLİNO, M. KELLY, B. SİNGH, D. NEPOGODİEV, A. BHANGU, T. PİNKNEY & T. POSKUS, Association of mechanical bowel preparation with oral antibiotics and anastomotic leak following left sided colorectal resection: an international, multi-centre, prospective audit, COLORECTAL DISEASE, 2018, 1462-8910, 20, 15-32.

M. C. TERZİ, C. AGALAR, S. HABİP, A. E. CANDA, N. C. ARSLAN & F. OBUZ, Closing Perianal Fistulas Using a Laser: Long-Term Results in 103 Patients, DISEASES OF THE COLON & RECTUM, 2018, 0012-3706, 61, 5, 599-603.

M. GORTOK, M. C. TERZİ, T. EGELİ, N. C. ARSLAN & A. E. CANDA, Does Wound Irrigation with Clorhexidine Gluconate Reduce the Surgical Site Infection Rate in Closure of Temporary Loop Ileostomy? A Prospective Clinical Study, SURGICAL INFECTIONS, 2018, 1096-2964, 19, 6, 634-639.

S. KAMARAJAH, N. BATTERSBY, J. C. GLASBEY, P. NEARY, I. NEGOİ, A. SGRO, D. NEPOGODİEV, A. BHANGU, T. PİNKNEY & M. FRASSON, Evaluating the incidence of pathological complete response in current international rectal cancer practice: the barriers to widespread safe deferral of surgery, COLORECTAL DISEASE, 2018, 1462-8910, 20, 58-68.

N. Ç. ARSLAN ÖZŞAHİN, T. BİŞGİN, C. ALTAY, T. YAVUZŞEN, A. KARAOĞLU, A. E. CANDA, S. SARIOĞLU & S. SÖKMEN, Is advanced age a hesitation for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer?, JBUON, 2018, 1107-0625, 23, 1, 77-83.

N. C. ARSLAN, T. BİSGİN, C. ALTAY, T. YAVUZSEN, A. KARAOGLU, A. E. CANDA, S. SARİOGLU & S. SOKMEN, Is advanced age a hesitation for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in colorectal cancer?, JOURNAL OF BUON, 2018, 1107-0625, 23, S77-S83.

C. ALTAY, U. MUTLU, O. BOZKURT, Ö. DEMİR, K. YÖRÜKOĞLU, A. E. CANDA & M. SEÇİL, Magnetic Resonance Imaging Features of Prostate Mucinous Adenocarcinoma, Journal of Urological Surgery, 2018, 21489580, 5, 2, 140-142.

A. E. CANDA, C. TERZİ, C. AGALAR, T. EGELİ, C. ARSLAN, C. ALTAY & F. OBUZ, Preventing parastomal hernia with modified stapled mesh stoma reinforcement technique (SMART) in patients who underwent surgery for rectal cancer: a case-control study, HERNIA, 2018, 1265-4906, 22, 2, 379-384.

L. SANCHEZ-GUİLLEN, D. NEPOGODİEV, E. SİVRİKOZ, T. V. ELST, A. MİNAYA, F. PATA, J. GLASBEY, T. PİNKNEY & A. BHANGU, Safety of primary anastomosis following emergency left sided colorectal resection: an international, multi-centre prospective audit, COLORECTAL DISEASE, 2018, 1462-8910, 20, 47-57.

S. KUİPER, J. GLASBEY, A. V. D. POOL, A. RAWLİNGS, L. SANCHEZ-GUİLLEN, I. NEGOİ, N. BUCHS, D. NEPOGODİEV, T. PİNKNEY & A. BHANGU, The impact of conversion on the risk of major complication following laparoscopic colonic surgery: an international, multicentre prospective audit, COLORECTAL DISEASE, 2018, 1462-8910, 20, 69-89.

A. E. CANDA, C. ARSLAN, C. TERZİ, S. SOKMEN, T. YAVUZSEN, S. OZKARDESLER, M. UNLU, F. OBUZ & M. FUZUN, Treatment of intraoperatively detected peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy, WORLD JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY, 2018, 1477-7819, 16.

C. AGALAR, A. E. CANDA, T. UNEK & S. SOKMEN, En Bloc Pancreaticoduodenectomy for Locally Advanced Right Colon Cancers, INTERNATIONAL JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY, 2017, 2090-1402.

N. C. ARSLAN, S. SOKMEN, V. AVKAN-OGUZ, F. OBUZ, A. E. CANDA, C. TERZİ & M. FUZUN, Infectious Complications after Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy, SURGICAL INFECTIONS, 2017, 1096-2964, 18, 2, 157-163.

G. SEKER, G. SEKER, H. KULACOGLU, H. KULACOGLU, D. OZTUNA, D. OZTUNA, K. TOPGUL, K. TOPGUL, C. AKYOL, C. AKYOL, A. CAKMAK, A. CAKMAK, F. KARATEKE, F. KARATEKE, M. OZDOGAN, M. OZDOGAN, E. ERSOY, E. ERSOY, A. GURER, A. GURER, E. ZERBALİYEV, E. ZERBALİYEV, D. SEKER, D. SEKER, K. YORGANCI, K. YORGANCI, A. PERGEL, A. PERGEL, I. AYDİN, I. AYDİN, C. ENSARİ, C. ENSARİ, T. BİLECİK, T. BİLECİK, I. KAHRAMAN, I. KAHRAMAN, E. REIS, E. REIS, M. KALAYCI, M. KALAYCI, A. E. CANDA, A. E. CANDA, A. DEMİRAG, A. DEMİRAG, T. KESİCİOGLU, T. KESİCİOGLU, Z. MALAZGİRT, Z. MALAZGİRT, H. GUNDOGDU, H. GUNDOGDU, C. TERZİ & C. TERZI, Changes in the Frequencies of Abdominal Wall Hernias and the Preferences for Their Repair: A Multicenter National Study From Turkey, INTERNATIONAL SURGERY, 2014, 0020-8868, 99, 5, 534-542.

A. I. SEVİNC, A. I. SEVİNC, B. AYDOGAN, B. AYDOGAN, A. E. CANDA, A. E. CANDA, O. CETİNAYAK, O. CETİNAYAK, C. TERZI, C. TERZİ, G. OKTAY, G. OKTAY, D. GUREL, D. GUREL, M. FUZUN & M. FUZUN, Improvement of colonic healing by preoperative oral partially hydrolyzed guar gum (Benefiber) in rats which underwent preoperative radiotherapy, JOURNAL OF DRUG TARGETING, 2014, 1061-186X, 22, 3, 262-266.

C. TERZI, C. TERZİ, T. EGELİ, T. EGELI, A. E. CANDA, A. E. CANDA, N. C. ARSLAN & N. C. ARSLAN, Management of enteroatmospheric fistulae, INTERNATIONAL WOUND JOURNAL, 2014, 1742-4801, 11, 17-21.

K. ATİLA, N. C. ARSLAN, S. DERİCİ, A. E. CANDA, O. SAGOL, I. OZTOP & S. BORA, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Could it be used in the clinic as Prognostic Marker for Gastrointestinal Stromal Tumor?, HEPATO-GASTROENTEROLOGY, 2014, 0172-6390, 61, 134, 1649-1653.

K. ATİLA, K. ATİLA, N. C. ARSLAN, N. C. ARSLAN, S. DERİCİ, S. DERİCİ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, O. SAGOL, O. SAGOL, I. OZTOP, I. OZTOP, S. BORA & S. BORA, Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: Could it be used in the clinic as Prognostic Marker for Gastrointestinal Stromal Tumor?, HEPATO-GASTROENTEROLOGY, 2014, 0172-6390, 61, 134, 1649-1653.

C. TERZİ, C. TERZİ, N. C. ARSLAN, N. C. ARSLAN, A. E. CANDA & A. E. CANDA, Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now?, WORLD JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY, 2014, 1007-9327, 20, 39, 14371-14380.

N. C. ARSLAN, N. C. ARSLAN, S. SOKMEN, S. SOKMEN, A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, S. SARİOGLU & S. SARİOGLU, The prognostic impact of the log odds of positive lymph nodes in colon cancer, COLORECTAL DISEASE, 2014, 1462-8910, 16, 11, O386-O392.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, S. SOKMEN, S. SOKMEN, C. TERZİ, C. TERZİ, C. ARSLAN, C. ARSLAN, I. OZTOP, I. OZTOP, B. KARABULUT, B. KARABULUT, D. OZZEYBEK, D. OZZEYBEK, S. SARİOGLU, S. SARİOGLU, M. FUZUN & M. FUZUN, Complications and Toxicities After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal

Chemotherapy, ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY, 2013, 1068-9265, 20, 4, 1082-1087.

G. AKTURK, G. AKTURK, S. SOKMEN, S. SOKMEN, H. ELLİDOKUZ, H. ELLİDOKUZ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, M. UNLU, M. UNLU, A. H. SİRİN, A. H. SİRİN, O. SAGOL, O. SAGOL, C. TERZİ, C. TERZİ, M. FUZUN, M. FUZUN, S. SARİOGLU & S. SARİOGLU, The prognostic implications of percentage of tumor cells contacting surrounding stroma in mucinous colorectal carcinomas, VIRCHOWS ARCHIV, 2013, 0945-6317, 463, 2, 206-206.

D. KELES, D. KELES, S. INANC, S. INANC, A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, M. SİPAHİ, M. SİPAHİ, M. FUZUN, M. FUZUN, G. OKTAY & G. OKTAY, The expression and activity levels of RhoC, ROCK-I, ROCK-II and MMP-2 in colorectal cancer, FEBS JOURNAL, 2012, 1742-464X, 279, 539-539.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, O. SAGOL, O. SAGOL, S. SARİOGLU, S. SARİOGLU, F. OBUZ, F. OBUZ, M. FUZUN & M. FUZUN, Transanal Single-port Access Microsurgery (TSPAM), SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2012, 1530-4515, 22, 4, 349-353.

G. KİRKALİ, G. KİRKALİ, D. KELES, D. KELES, A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, P. T. REDDY, P. T. REDDY, P. JARUGA, P. JARUGA, M. DİZDAROGLU, M. DİZDAROGLU, G. OKTAY & G. OKTAY, Evidence for upregulated repair of oxidatively induced DNA damage in human colorectal cancer, DNA REPAIR, 2011, 1568-7864, 10, 11, 1114-1120.

Z. CAVDAR, Z. CAVDAR, A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, S. SARİOGLU, S. SARİOGLU, M. FUZUN, M. FUZUN, G. OKTAY & G. OKTAY, Role of gelatinases (matrix metalloproteinases 2 and 9), vascular endothelial growth factor and endostatin on clinicopathological behaviour of rectal cancer, COLORECTAL DISEASE, 2011, 1462-8910, 13, 2, 154-160.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, S. SARİOGLU, S. SARİOGLU, S. SOKMEN & S. SOKMEN, Anal leiomyoma, SURGERY, 2010, 0039-6060, 148, 1, 160-161.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, C. TERZİ, C. TERZİ, I. B. GORKEN, I. B. GORKEN, I. OZTOP, I. OZTOP, S. SOKMEN, S. SOKMEN, M. FUZUN & M. FUZUN, Effects of preoperative chemoradiotherapy on anal sphincter functions and quality of life in rectal cancer patients, INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE, 2010, 0179-1958, 25, 2, 197-204.

A. I. SEVİNC, A. I. SEVİNC, A. E. CANDA, A. E. CANDA, T. UNEK, T. UNEK, S. CANDA, S. CANDA, M. A. KOCDOR, M. A. KOCDOR, S. SAYDAM, S. SAYDAM, O. HARMANCIOGLU & O. HARMANCIOGLU, Papillary Thyroid Carcinoma Mimicking Anaplastic Thyroid Carcinoma Following Fine-Needle Aspiration Biopsy, THYROID, 2010, 1050-7256, 20, 1, 115-117.

A. D. UCAR, A. D. UCAR, H. KOCDOR, H. KOCDOR, A. E. CANDA, A. E. CANDA, S. M. UNLU, S. M. UNLU, R. CEHRELİ, R. CEHRELİ, M. A. KOCDOR & M. A. KOCDOR, The effects of parenteral glutamine on intestinal adaptation in a rat model of short bowel syndrome, CENTRAL EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE, 2010, 1895-1058, 5, 1, 115-122.

I. SUCULLU, I. SUCULLU, A. I. FİLİZ, A. I. FİLİZ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, E. YUCEL, E. YUCEL, Y. KURT, Y. KURT, M. YİLDİZ & M. YİLDİZ, Body Image and Cosmesis After Laparoscopic or Open Appendectomy, SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2009, 1530-4515, 19, 5, 401-404.

I. SUCULLU, A. I. FİLİZ, A. E. CANDA, E. YUCEL, Y. KURT & M. YILDİZ, Body Image and Cosmesis After Laparoscopic or Open Appendectomy, SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2009, 1530-4515,

19, 5, 401-404.

A. E. CANDA, I. SUCULLU, Y. OZSOY, A. I. FİLİZ, Y. KURT, S. DEMİRBAS & I. INAN, Hospital Experience, Body Image, and Cosmesis After Laparoscopic or Open Splenectomy, SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2009, 1530-4515, 19, 6, 479-483.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, I. SUCULLU, I. SUCULLU, Y. OZSOY, Y. OZSOY, A. I. FİLİZ, A. I. FİLİZ, Y. KURT, Y. KURT, S. DEMİRBAS, S. DEMİRBAS, I. INAN & I. INAN, Hospital Experience, Body Image, and Cosmesis After Laparoscopic or Open Splenectomy, SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2009, 1530-4515, 19, 6, 479-483.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, A. KARACA & A. KARACA, Incisional hernia in action: the use of vacuum-assisted closure and porcine dermal collagen implant, HERNIA, 2009, 1265-4906, 13, 6, 651-655.

A. E. CANDA, Y. OZSOY & S. YUKSEL, Laparoscopic Splenectomy Using LigaSure in Benign Hematologic Diseases, SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2009, 1530-4515, 19, 1, 69-71.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, Y. OZSOY, Y. OZSOY, S. YUKSEL & S. YUKSEL, Laparoscopic Splenectomy Using LigaSure in Benign Hematologic Diseases, SURGICAL LAPAROSCOPY ENDOSCOPY & PERCUTANEOUS TECHNIQUES, 2009, 1530-4515, 19, 1, 69-71.

D. KELES, D. KELES, G. KİRKALİ, G. KİRKALİ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, Z. CAVDAR, Z. CAVDAR, C. TERZİ, C. TERZİ, M. FUZUN, M. FUZUN, M. DİZDAROGLU, M. DİZDAROGLU, G. OKTAY & G. OKTAY, OXIDATIVELY INDUCED DNA BASE DAMAGE: POOR PROGNOSTIC MARKER IN COLORECTAL CARCINOMA, IUBMB LIFE, 2009, 1521-6543, 61, 3, 335-336.

K. ATİLA, K. ATİLA, C. TERZİ, C. TERZİ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, S. T. AKHİSAROGLU, S. T. AKHİSAROGLU, H. S. AVCİ, H. S. AVCİ, S. SARİOGLU, S. SARİOGLU, G. OKTAY, G. OKTAY, Z. GULAY & Z. GULAY, Partially Hydrolyzed Guar Gum Attenuates the Severity of Pouchitis in a Rat Model of Ileal J Pouch-Anal Anastomosis, DIGESTIVE DISEASES AND SCIENCES, 2009, 0163-2116, 54, 3, 522-529.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, Y. OZSOY, Y. OZSOY, O. A. NALBANT, O. A. NALBANT, O. SAGOL & O. SAGOL, Gastrointestinal stromal tumor of the stomach with lymph node metastasis, WORLD JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY, 2008, 1477-7819, 6.

C. TERZİ, C. TERZİ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, O. SAGOL, O. SAGOL, K. ATİLA, K. ATİLA, D. SONMEZ, D. SONMEZ, M. FUZUN, M. FUZUN, I. B. GORKEN, I. B. GORKEN, I. OZTOP, I. OZTOP, F. OBUZ & F. OBUZ, Survivin, p53, and Ki-67 as predictors of histopathologic response in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy, INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE, 2008, 0179-1958, 23, 1, 37-45.

S. SOKMEN, S. SOKMEN, M. OZBİLGİN, M. OZBİLGİN, A. E. CANDA, A. E. CANDA, S. SARİOGLU, S. SARİOGLU, O. SAGOL, O. SAGOL, M. FUZUN & M. FUZUN, The prognostic significance of circumferential resection margin involvement in colon cancer, GASTROENTEROLOGY, 2008, 0016-5085, 134, 4, A863-A864.

H. ISLEKEL, H. ISLEKEL, G. OKTAY, G. OKTAY, C. TERZİ, C. TERZİ, A. E. CANDA, A. E. CANDA, M. FUZUN, M. FUZUN, A. KUPELİOGLU & A. KUPELİOGLU, Matrix metalloproteinase-9,-3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables, CELL BIOCHEMISTRY AND FUNCTION, 2007, 0263-6484, 25, 4, 433-441.

A. E. CANDA, A. E. CANDA, A. I. SEVİNC, A. I. SEVİNC, M. A. KOCDOR, M. A. KOCDOR, T. CANDA, T. CANDA, P. BALCİ, P. BALCİ, S. SAYDAM, S. SAYDAM, O. HARMANCİOGLU & O. HARMANCİOGLU, Metastatic tumors in the breast: A report of 5 cases and review of the literature, CLINICAL BREAST CANCER, 2007, 1526-8209, 7, 8, 638-643.

G. OKTAY, G. OKTAY, C. TERZİ, C. TERZİ, Z. CAVDAR, Z. CAVDAR, H. ISLEKEL, H. ISLEKEL, A. E. CANDA, A. E. CANDA, M. FUZUN, M. FUZUN, A. KUPELİOGLU, A. KUPELİOGLU, G. GUNER & G. GUNER, Matrix metalloproteinase-7, 13, 2 and 9 in colorectal carcinoma: relationship to clinicopathological variables, FEBS JOURNAL, 2006, 1742-464X, 273, 267-267.

A. CANDA, A. CANDA, H ASTARCİOGLU, H ASTARCİOGLU, F OBUZ, F OBUZ, M. CANDA & M. CANDA, Cystic ovarian teratoma with intracystic floating globules, ABDOMINAL IMAGING, 2005, 0942-8925, 30, 3, 369-371.

C TERZİ, C TERZİ, A. CANDA, A. CANDA, T UNEK, T UNEK, E DALGİC, E DALGİC, M FUZUN & M FUZUN, What is the role of mechanical bowel preparation in patients with pilonidal sinus undergoing surgery? Prospective, randomized, surgeon-blinded trial, WORLD JOURNAL OF SURGERY, 2005, 0364-2313, 29, 11, 1465-1471.

A. CANDA, B SİS, S SOKMEN, M FUZUN & M. CANDA, An unusual mesenteric paraganglioma producing human chorionic gonadotropin, TUMORI J, 2004, 0300-8916, 90, 2, 249-252.

TÜBİTAK Burs ve Destekleri

Proje Bilgileri

Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 2	TEYDEB 0	Toplam 2
İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı	ARDEB/BİDEB 1	TEYDEB 0	Toplam 1
Raportörlük Sayısı	ARDEB/BİDEB 0	TEYDEB 0	Toplam 0