

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA
AMELİYAT ÖNCESİ KEMORADYOTERAPİNİN
ANAL SFİNKTER İŞLEVİ VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİ:
PROSPEKTİF, KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

DR. ARAS EMRE CANDA

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2006

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ
ANABİLİM DALI

**LOKAL İLERİ REKTUM KANSERLİ HASTALARDA
AMELİYAT ÖNCESİ KEMORADYOTERAPİNİN
ANAL SFİNKTER İŞLEVİ VE YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİSİ:
PROSPEKTİF, KONTROLLÜ ÇALIŞMA**

UZMANLIK TEZİ

DR. ARAS EMRE CANDA

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. CEM TERZİ

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 09.09.0103.08 sayı ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndaki, Genel Cerrahi Uzmanlık Eğitimim boyunca, bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini benimle paylaşan, sıcak ilgi, destek ve yakınlıklarını, her zaman yanımda hissettiğim, gerek cerrahi sanatını öğrenmemde, gerekse bilimsel açıdan yetişmemde çok değerli katkı ve destekleri ile tüm meslek yaşamım boyunca bana ışık tutacak olan, başta Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. İbrahim Astarcioglu olmak üzere, saygıdeğer Hocalarıma, Prof. Dr. Ömer Harmancıoğlu, Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Hüseyin Gülay, Prof. Dr. Seymen Bora, Prof. Dr. Serdar Saydam, Prof. Dr. Cem Terzi, Prof. Dr. Selman Sökmen, Prof. Dr. Sedat Karademir, Doç. Dr. Mehmet Ali Koçdor ve Doç. Dr. Hüseyin Astarcioglu ve Uzmanlarıma, Uz. Dr. Koray Atila, Uz. Dr. Tarkan Ünek, Uz. Dr. Ali Sevinç, Uz. Dr. Ahmet Önal ve Uz. Dr. Mehmet Köşkdereioğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Genel Cerrahi Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, bu süreçte birlikte çalıştığımız Anabilim Dalımızın tüm Sekreter, teknisyen ve görevli personeline, ayrıca Genel Cerrahi Servis ve Ameliyathane hemşire, teknisyen ve personellerine yardımlarından ötürü candan teşekkürlerimi sunarım.

“Lokal ileri rektum kanserli hastalarda ameliyat öncesi kemoradyoterapinin anal sfinkter işlevi ve yaşam kalitesi üzerine etkisi” konusundaki Uzmanlık Tezimin yapılmasında emeği geçen, değerli katkı ve yardımlarını her zaman gördüğüm Kolorektal Cerrahi Biriminde görev yapan Hocalarım Prof. Dr. Mehmet Füzün, Prof. Dr. Cem Terzi ve Prof. Dr. Selman Sökmen'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezi konusunun belirlenmesi yanı sıra, tezin hazırlanmasında her zaman yardım ve önerilerini esirgemeyen, Anorektal Manometri Yöntemini bana öğreten, Tez Danışmanım ve Hocam Prof. Dr. Cem Terzi'ye ayrıca teşekkürlerimi sunarım. Tezin hazırlanmasında katkılarını gördüğüm Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. İlknur Bilkay Görken ve Medikal Onkoloji Anabilim Dalından Doç. Dr. İlhan Öztop'a da candan teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca, beni büyük özveri ve anlayışla destekleyen eşim ve aileme teşekkür ederim.

Haziran 2006 İzmir

Dr. Aras Emre Canda

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	1
İngilizce Özet	2
Giriş ve Amaç	3
Gereç ve Yöntem	20
Bulgular	25
Tartışma	33
Sonuç ve Öneriler	37
Kaynaklar	38
Ekler	44

TABLolar, ŐEKİLLER ve RESİMLER

	Sayfa
Tablo 1	10
Tablo 2	25
Tablo 3	26
Tablo 4	28
Tablo 5	29
Tablo 6	30
Tablo 7	31
Tablo 8	36
Şekil 1	12
Şekil 2	17
Şekil 3	17
Şekil 4	17
Şekil 5	23
Şekil 6	24
Şekil 7	27
Şekil 8	32
Resim 1	7
Resim 2	15
Resim 3	16
Resim 4	22

EKLER

	Sayfa
Ek 1: Rektosigmoidoskopi Skoru	44
Ek 2: Wexner İnkontinens Skorlama Anketi	45
Ek 3: Fekal İnkontinens Yaşam Kalitesi Değerlendirme Anketi	46

KISALTMALAR

Kısaltma	Türkçe Karşılığı	Kısaltma	Türkçe Karşılığı
5-FU	5-Fluorourasil	l	Litre
AAR	Aşağı anterior rezeksiyon	LV	Lökovorin
ABD	Amerika Birleşik Devletleri	m ²	Metrekare
AMS	American Medical Systems	MDB	Maksimum dinlenme basıncı
APR	Abdominoperineal rezeksiyon	mg	Miligram
BT	Bilgisayarlı tomografi	mmHg	Milimetre cıva
CEA	“Carcinoembryonic” antijen	MR	Manyetik rezonans
cm	Santimetre	MSB	Maksimum sıkma basıncı
DB	Dinlenme basıncı	MSKCC	“Memorial Sloan-Kettering” Kanser Merkezi
DEKRKG	Dokuz Eylül Kolon ve Rektum Kanser Grubu	MTH	Maksimum tolere edilen hacim
DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi	ODB	Ortalama dinlenme basıncı
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü	OR	“Odds ratio”
EAS	Eksternal anal sfinkter	OSB	Ortalama sıkma basıncı
EORTC	“European Organisation for Research and Treatment of Cancer”	PNTML	Pudental sinir terminal motor “latency”;
FIQL	“Fecal incontinence quality of life”	QLQ-C30	“Quality of life questionnaire cancer module”
FISI	“Fecal incontinence severity index”	QLQ-CR38	“Quality of life questionnaire colorectal module”
GQLI	Gastrointestinal quality of life index	RT	Radyoterapi
Gy	Gray	RTOG	“Radiation Therapy Oncology Group”
İAS	İnternal anal sfinkter	SB	Sıkma basıncı
İD	İlk duyum	SF-36	“Short form – 36”
KAA	Koloanal anastomoz	TME	Total mezorektal eksizyon
KRT	Kemoradyoterapi	TRG	“Tumor regression grade”
KT	Kemoterapi	USG	Ultrasonografi
LN	Lokal nüks		

GİRİŞ VE AMAC

Kolorektal kanser Amerika Birleşik Devletleri (ABD) istatistiklerinde 3. sıklıkta görülen malign tümördür ve akciğer kanserinin ardından kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 2. sırada yer alır¹. Rektum kanserleri kolorektal kanserlerin üçte birlik bölümünü oluşturur. Rektum kanserinin tedavisinde amaç, lokal nüks (LN) ve uzak metastaz gelişimini azaltarak sağkalımda uzama sağlanması ve yaşam kalitesinin (stoma, anal sfinkter, üriner ve cinsel işlevler açısından) korunmaya çalışılmasıdır^{2,3}. İşlevsel sonuçlar ile LN riski arasında dengenin sağlanması önemlidir⁴. Rektum kanserinde yinleme başlıca karaciğer ve tümör yatağında olur; sıklığı tümör boyutu ve evresi ile ilişkilidir⁵. Tedavisinin güç olması ve hastayı düşkünleştirici semptomlara yol açması nedeniyle, LN gelişiminin önlenmesi rektum kanserli hastaların tedavisinde başlıca hedefler arasında yer almaktadır ancak, tüm çabalara karşın ameliyattan sonra geride kalan mikroskobik hastalık ve/veya mikrometastazların varlığı sonucu belirli bir oranda LN gelişmektedir. Geçmişte sadece cerrahi tedavi ile rektum kanserli olgularda LN görülme oranı tümörün evresine göre %17–67 arasında değişmekte ve olguların %30'undan fazlasında uzak metastaz gelişmekteydi. Son 10 yılda cerrahi (total mezorektal eksizyon (TME) ve pelvik lenfadenektomi, radial sınır kavramı) ile birlikte neoadjuvan ve adjuvan tedavi uygulamaları sonucu LN oranı %10'un altına indirilebilmiştir^{6,7}.

Rektum kanserinin güncel tedavi protokollerine rezeksiyon ile birlikte bölgesel kontrol için radyoterapi (RT), uzak kontrol için kemoterapi (KT) eklenmiştir. Evre II ve III rektum kanserli hastalarda ameliyat sonrası RT ve KT standart adjuvan tedavi olarak yerini bulmuştur. Son 20 yılda lokal ileri rektum kanserlerinde neoadjuvan tedavilerin (yalnızca RT ya da eş zamanlı KT + RT) yerini araştırmaya yönelik birçok çalışma yürütülmüştür⁸⁻¹².

Ameliyat öncesi kısa dönem RT (25 Gy, ameliyat öncesi 5 gün) ile sadece cerrahi tedavi protokollerini karşılaştıran İsveç Rektum Kanseri çalışmasında¹⁰ (rektum kanserli 1168 olgu, 13 yıllık izlem) ameliyat öncesi RT grubunda daha iyi bölgesel kontrol ve daha uzun sağkalım sağlanmıştır (RT alan ve almayan olgularda LN gelişimi sırasıyla; %9 ve %26, $p<0.001$; toplam sağkalım %38 ve %30, $p=0.008$).

Ameliyat öncesi RT verilen hastalar ile sadece cerrahi uygulanan hastaları karşılaştıran bir meta-analizde¹¹ (14 randomize çalışma) RT kolunda daha iyi bölgesel kontrol (LN'de azalma, OR 0.49, p<0.001) ve sağkalımda artış (hastalığa özgül mortalitede azalma, OR 0.71, p<0.001 ve genel mortalitede azalma, OR 0.84, p=0.03) izlenirken, bir sistematik derlemede¹² bölgesel kontrolde artış izlenmesine karşın sağkalım üzerinde olumlu etki izlenmemiştir. Bu çalışmalar sonucunda, ameliyat öncesi RT uygulamasının avantajları aşağıda özetlenmiştir:

- Ameliyat öncesi tümörün damarsal desteği bozulmamış olduğundan daha iyi oksijenlenme ile birlikte radyasyona duyarlılık daha fazladır,
- Barsakların mobil olması nedeniyle radyasyon enteriti riski daha azdır,
- Ameliyat sırasında tümör manipülasyonu ile canlı tümör hücrelerinin ameliyat bölgesine yayılma riski ameliyat öncesi RT ile azaltılabilir,
- Lokal nüks oranı azalır,
- Tümörde küçülme sonucu küratif rezeksiyon ve sfinkter koruyucu cerrahi yapma şansı artar,
- Tedavi alanının küçülmesi sonucu RT'ye bağlı normal doku hasarı riski azalır.

Ameliyat öncesi (neoadjuvan) RT ile ameliyat sonrası (adjuvan) RT'yi karşılaştıran Uppsala çalışmasında¹³, (rektum kanserli 471 olgu, 6 yıllık izlem) gruplar arasında LN gelişimi açısından fark izlenirken (sırasıyla, %12 ve %21, p=0.02) sağkalım yönünden fark izlenmemiştir.

Sadece TME uygulanan olgularda çeşitli serilerde LN oranları %4–10 arasında değişmektedir^{14,15}. Bu bilgi TME uygulanan hastalarda ameliyat öncesi RT'nin gerekliliğinin sorgulanmasına neden olmuştur. TME öncesi RT ile sadece TME sonuçlarını karşılaştıran Hollanda çalışmasında¹⁵ (rektum kanserli 1861 olgu, 2 yıllık izlem) TME öncesi RT uygulanan grupta uygulanmayan gruba göre LN'de azalma izlenirken (sırası ile %2,4 ve %8,2, p= P<0.001), sağkalım yönünden gruplar arasında fark izlenmemiştir. Farklı çalışmalarda, TME olgularında ameliyat öncesi kemoradyoterapinin (KRT) hem nüks hem de sağkalım üzerinde olumlu etkileri bildirilmiştir^{7,16}.

Ameliyat öncesi RT uygulamaları genellikle iki şekilde olmaktadır: Daha çok Kuzey Avrupa ülkelerinde benimsenmiş olan İsveç protokolünde¹⁰ (kısa rejim) üst, orta ve alt rektum yerleşimli, herhangi bir T evresindeki (T1–4) olguya toplam 25 Gy doz, beş fraksiyonda, bir hafta içerisinde uygulanmakta ve sonrasında hemen cerrahi yapılmaktadır. Bu protokolde ameliyat öncesi RT ile birlikte KT verilmemektedir. Günümüzde yaygın olarak uygulanan diğer protokolde ise evre II ve III rektum tümörlü olgulara toplam 40–50 Gy doz RT, 20–25 fraksiyon halinde, 6 hafta içerisinde, KT ile beraber uygulanmaktadır. Ameliyat öncesi KRT bitiminden sonra cerrahi uygulama için 4–8 hafta beklenmektedir¹².

Tedavide RT'ye KT eklenmesi ameliyat öncesi RT'nin yukarıda açıklanan olası avantajlarına ek olarak KT ile mikrometastazların kontrolünün sağlanmasına da olanak tanır. İki etkin tedavi birlikte uygulandığında, her birinin tek başına yapabileceğinden fazlası; daha iyi bölgesel kontrol ve daha fazla tümör küçülmesi sağlanabilir. KT'nin RT ile birlikte uygulanması, KT duyarlı tümörlerde küçülme ve buna bağlı olarak kanserli hücre sayısında azalma ile sonuçlanır; bu da RT'nin kür şansını artırır¹⁷. Eş zamanlı KT uygulanan protokollerde 5-fluorouracil (5-FU) ve/veya lökoverin (LV) bolus ya da sürekli infüzyon şeklinde verilmektedir. Erken dönemde hem KT'nin RT ile birlikte uygulanmasının, hem de 5-FU'in LV ile kombinasyonunun sadece RT ve sadece 5-FU'e göre üstün olduğu gösterilmiştir¹⁸. Yukarıda özetlendiği gibi, İsveç protokolünde rezeksiyon RT bitiminden sonra bir hafta içerisinde yapılırken diğer protokolde RT sonrası genellikle 4–8 hafta beklenmektedir. Bu süre içerisinde KRT'nin akut yan etkilerinde gerileme ve tümörde küçülme oluşmaktadır. Kemoradyoterapi bitiminden 2 hafta içinde rezeksiyon yapılan olgularla, 6–8 hafta geçtikten sonra yapılan olguları karşılaştıran Lyon R90-01 çalışmasında¹⁹ ameliyat öncesi KRT sonrasında 2 haftadan daha uzun beklenmesi tümör küçülmesi olasılığını ve sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmaktadır.

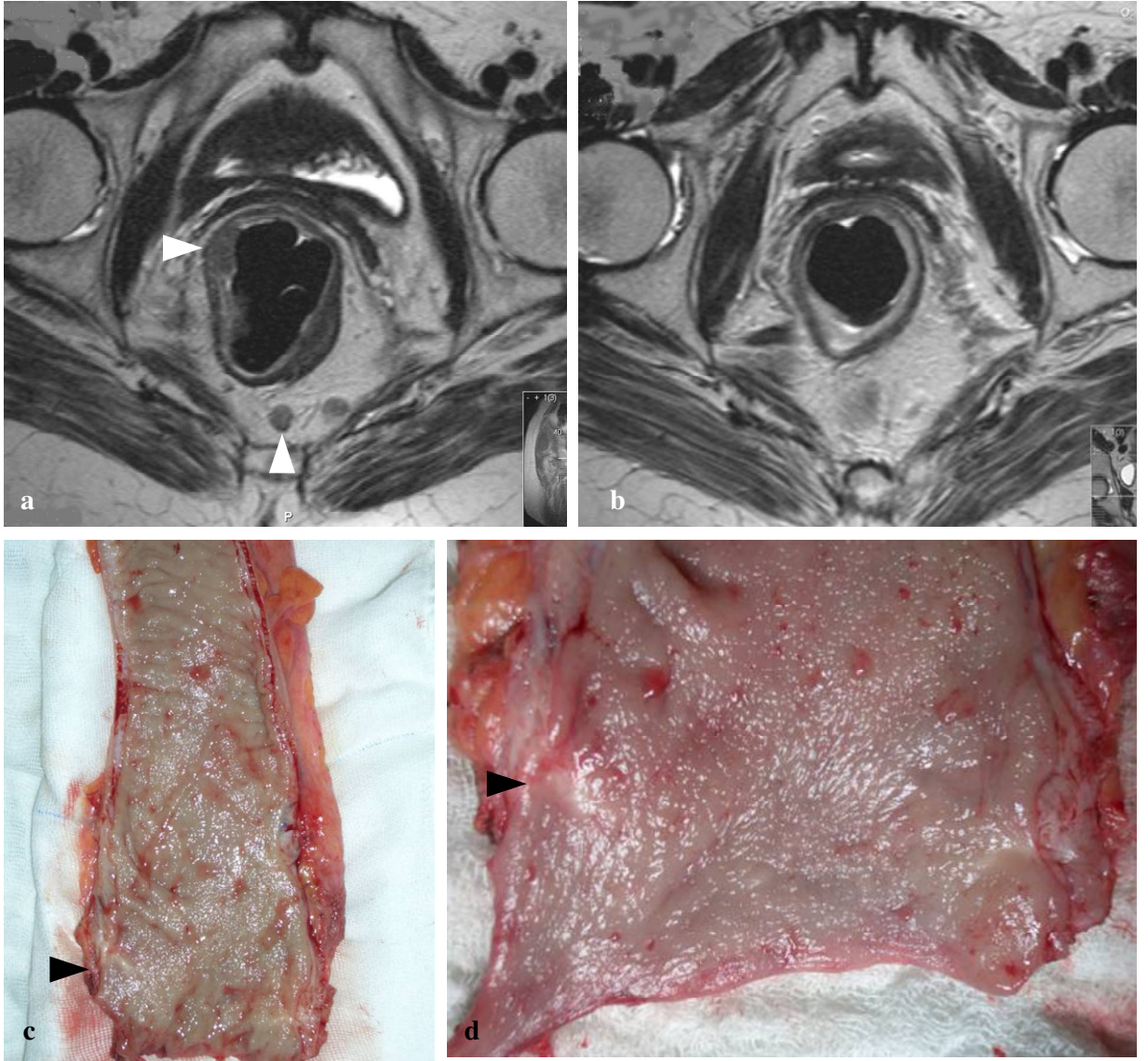
Ameliyat öncesi KRT ile ameliyat sonrası adjuvan KRT'yi karşılaştıran Alman Rektum Kanseri çalışmasında^{20,21} (evre II ve III rektum kanserli 823 olgu, 4 yıllık izlem) gruplar arasında LN gelişimi açısından fark izlenirken (sırasıyla, %6 ve %13, p=0.006), 5-yıllık toplam sağkalım yönünden fark izlenmemiştir. Sfinkter koruyucu cerrahi uygulama şansı ameliyat öncesi KRT grubunda daha fazla olarak izlenmiştir.

Kemoradyoterapi sonrası tümörün hem histolojik özelliklerinde (“tumor regression”), hem evresinde (T ve/veya N), hem de tümör boyutunda gerileme olabilmektedir. Ameliyat öncesi KRT uygulanan olguların yaklaşık %20’sinde tümörde tam gerileme (patolojik tam yanıt) oluşabilmektedir²². Kemoradyoterapiye yanıtın değerlendirilmesi ve önceden belirlenebilmesi için “tumor regression grade” (TRG)²³ ve c-K-ras²⁴, p53²⁵, survivin^{25,26}, Ki-67^{25,27} gibi çeşitli belirteçlerin etkinliği araştırılmıştır. Evre gerilemesi hem rezekeabilite oranını hem de sfinkter koruyucu cerrahi şansını arttırmaktadır²⁸; ayrıca LN ve sağkalım ile ilişkili bulunmuştur²⁹.

Resim 1a ve b’de serimizdeki ameliyat öncesi KRT uygulanan olgunun KRT öncesi ve cerrahiden hemen önce yapılan pelvis manyetik rezonans (MR) incelemeleri görülmektedir. Bu olguda KRT sonrasında hem radyolojik hem de histopatolojik olarak tam tümör yanıtı sağlanmıştır (Resim 1b-d).

Tedavi amacıyla pelvis bölgesine RT uygulandığında anal sfinkter işlevleri üzerinde olumsuz etkiler oluşmaktadır. Bu etkilerin derecesi, uygulanan RT’nin dozu ile ilişkilidir. Rektum tümürlü olgularda, serviks ve anal kanserli olgularla karşılaştırıldığında, uygulanan RT dozu daha düşük olmasına karşın, RT sonrası sfinkter işlevlerinde değişiklikler bildirilmiştir^{30,31,32}. Anal sfinkter işlevleri üzerinde cerrahi travma da rol oynamaktadır. Aşağı anterior rezeksiyon (AAR) ameliyatı sırasında cerrahi travmaya bağlı sfinkter işlevlerinde bozulma görülebilmektedir. Otonom pelvik sinirleri koruyucu TME tekniğinin yaygınlık kazanmasıyla sinir hasarına bağlı görülebilen idrar inkontinensi ve empotans sıklığı azalmıştır; ancak, TME sonrası anal kontinenste bozulma ve fekal “urgency” gelişebilmesi nedeniyle hastaların yaşam kalitesinde azalma olabileceği gösterilmiştir³³.

Pelvik RT’nin anorektal işlevler üzerindeki etkilerini anorektal manometri yöntemi ile değerlendiren öncü çalışma, Varma ve ark.³⁴ tarafından 1986 yılında yayınlanmıştır. Bu çalışmada prostat kanseri nedeniyle pelvik RT uygulanmış 10 hastanın anorektal manometri incelemeleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve anal kanal dinlenim basıncı (DB) RT grubunda daha düşük olarak bulunmuştur; buna karşın sıkma basıncında (SB) belirgin değişim izlenmemiştir.



Resim 1. a. anterolateral yerleşimli, sirküler kas tabakasını invaze eden, yaklaşık 1 cm kalınlığa ulaşan tümör ve mezorektal yağ dokusu içerisinde çok sayıda, en büyüğü yaklaşık 1 cm çapa ulaşan lenf nodları (T2N2M0) (beyaz oklar); b. ameliyat öncesi KRT tamamlandıktan 8 hafta sonra yapılan pelvis MR incelemesinde rektum duvarında kitle ve mezorektal dokudaki lenfadenopatiler izlenmemekte (T0N0M0); c-d. rezeksiyon piyesinde sadece skar dokusu izlenmektedir (siyah oklar), histopatolojik incelemede rektum spesmeninde tümör hücresi bulunmamış ve lenf nodu metastazı izlenmemiştir.

Rektum kanserli olgularda ameliyat öncesi pelvik RT'nin anorektal işlev üzerindeki etkilerini ilk inceleyen çalışma Birnbaum ve ark.³⁵ tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada rektum kanserli 20 hastaya ameliyat öncesi RT (toplam doz 45 Gy) uygulanmış ve anorektal manometri ölçümleri RT öncesi ve sonrası yapılmıştır. Çalışmada RT sonrası ortalama dinlenim basıncı (ODB) ve ortalama sıkma basınçlarında (OSB) RT öncesine göre fark izlenmemiştir. Rezeksiyon piyeslerinin histopatolojik incelemesinde AAR uygulanan 10 olgunun sekizinde, APR uygulanan üç olgunun birinde rektal mukoza ve sfinkter kaslarında hafif derecede RT'ye bağlı değişiklikler izlenmiştir. Yazarlar ameliyat öncesi RT'nin anal sfinkterler üzerinde erken dönemdeki etkisinin ameliyat sonrası inkontinense katkısının çok belirgin olmadığı sonucuna varmışlardır. Ameliyat öncesi RT'nin anorektal işlev üzerindeki uzun dönem sonuçlar yine ilk kez Birnbaum ve ark.³⁶ tarafından yayınlanmıştır. Yazarlar bu olgularda anorektal sfinkter işlevini uzun dönemde (ortalama 35.5 ay) anorektal manometri incelemesi ile değerlendirdiklerinde ODB, OSB, rektal ilk duyum (İD) değerleri ve rektoanal inhibitör refleks (RAİR) RT başlangıcı ile karşılaştırıldığında belirgin farklılık izlenmemişlerdir.

Ameliyat öncesi intraluminal brakiterapinin anorektal işlevler üzerindeki etkilerini araştıran Kusunoki ve ark.³⁷, 24 hastayı içeren çalışmalarında olguları üç gruba ayırmışlardır (1. grup sadece cerrahi, 2. grup toplam 30 Gy brakiterapi sonrası cerrahi, 3. grup toplam 80 Gy brakiterapi sonrası cerrahi; cerrahi işlem kolonik J poş-anal anastomoz). Brakiterapi öncesi ile ameliyat sonrası erken dönemde yapılan anorektal manometrik ölçümler karşılaştırıldığında 80 Gy brakiterapi uygulanan grupta SB, rektal İD ve maksimum tolere edilen hacim (MTH) değerleri daha düşük olarak bulunmuştur. Yazarlar çalışmanın sonucunda "restoratif" anorektal cerrahi öncesi RT dozunun 30 Gy'den daha yüksek olmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

Dahlberg ve ark.³, ameliyat öncesi kısa dönem RT ile sadece cerrahinin LN ve sağkalım üzerindeki etkilerini araştıran İsveç Rektum Kanseri çalışmasında yer alan 5 yıllık izlemleri tamamlanmış olgularda anorektal işlev sorgu anketi uygulamışlardır. Ameliyat öncesi RT grubunda sadece cerrahi grubuna göre dışkılama sayısının artmış; dışkı inkontinensi ve "urgency" yakınmaların daha belirgin olduğu bulunmuştur. Barsak işlev bozukluğu sonucu sosyal yaşantıda etkilenme, RT grubunda daha belirgin olarak izlenmiştir.

Pollack ve ark.³⁸, ameliyat öncesi kısa dönem RT ile sadece cerrahinin etkilerini araştıran Stockholm 1 ve 2 çalışmalarında yer alan olgular içerisinden uzun dönem (ortalama 14 yıl) izlemlerine ulaşılan 64 olguda, anorektal işlevleri anorektal manometri, inkontinens anketi ve yaşam kalitesi sorgu anketi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada, ameliyat öncesi RT grubunda maksimum dinlenim basıncı (MDB) ve maksimum sıkma basıncı (MSB) değerleri daha düşük olarak bulmuştur (rektal İD, MTH ve RAİR sonuçlarında anlamlı fark bulunmamıştır). İnkontinens sorgu anketinde daha kötü sonuçlar izlenirken gruplar arasında yaşam kalitesi anketi sonuçlarına göre fark izlenmemiştir.

Ameliyat öncesi RT'nin geç dönem sonuçlarını inceleyen alışmalarda^{36,38,40} anorektal işlevi değerlendirmek için ameliyat sonrası dönemde yapılan incelemelerde farklı sonuçlar bildirilmiştir (Tablo 1). Birnbaum ve ark.³⁶, yaptıkları çalışmada olgulara sadece eksternal RT ya da hem eksternal hem de endokaviter RT verilmiş ve uzun dönem anorektal manometrik inceleme ve inkontinens sorgusunda RT öncesine göre fark izlememişlerdir. Wagman ve ark.⁴⁰ çalışmalarında ameliyat öncesi KRT verilen olgularda izlemde "Memorial Sloan-Kettering" Kanseri Merkezi (MSKCC) İşlev Skalasına²⁸ göre değerlendirme yapıldığında olguların %59'unda çok iyi sfinkter işlevi olduğunu gözlemlemişlerdir; bu çalışmada hiçbir hastada kötü sfinkter işlevi izlenmemiştir. Pollack ve ark.³⁸ yaptıkları çalışmada olguları sadece cerrahi ve ameliyat öncesi RT olarak iki gruba ayırmışlardır. Bu alışmada RT grubunda sadece cerrahi grubuna göre MDB ve MSB daha düşük, gaita inkontinensi daha yüksek bulunmuş, FIQL anketi bakımından gruplar arasında yaşam kalitesi açısından fark izlenmemiştir.

Ameliyat öncesi konkomitan KT ve RT'nin anal sfinkter işlevleri ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların anorektal manometrik ölçümleri (ODB, MDB, OSB, MSB, rektal İD ve MTH), inkontinens ve yaşam kalitesi sorgu anketleri sonuçları toplu olarak Tablo 1'de özetlenmiştir^{33,40-42}.

Ameliyat öncesi RT'nin diğer olası sakıncaları arasında erken evredeki tümörlerin aşırı tedavisi, saptırıcı ileostomi gerekliliğinin daha fazla olması, cerrahi piyesten öğrenilebilecek patolojik verilerin kaybı (evreleme kaybı) ve artmış pelvik sepsis riski yer almaktadır³⁹.

Tablo 1. Ameliyat öncesi RT ya da KRT uygulanan çalışmalarda anal sfinkter işlevi ve yaşam kalitesi.

Yazar	Yıl	Sayı	Tedavi		Değerlendirme			İzlem
			Gruplar	Radyoterapi TD(Gy)/f; a	Manometri	İnkontinens sorgu anketi	Yaşam kalitesi anketi	
Birnbaum ve ark. ³⁶	1994	10	Eksternal RT + cerrahi Eksternal + endokaviter RT	45/25; Çoklu alan	MDB, MSB, İD ve RAİR RT öncesi, sonrası ve izlemde ↔	Gaz, sıvı ve katı inkontinensi ve günlük dışkılama sayısı RT öncesi, sonrası ve izlemde ↔	-	35 ay†
Dahlberg ve ark. ³	1998	171	Ameliyat öncesi RT Sadece cerrahi	25/5; Çoklu alan	-	Dışkılama sayısı ↑, gaita inkontinensi, "urgency", RT grubunda daha belirgin	Sosyal yaşantının etkilenmesi RT grubunda ↑	80 ay*
Wagman ve ark. ⁴⁰	1998	27	Ameliyat öncesi KRT	50/25; Çoklu alan	-	MSKCC Sfinkter İşlev Skalası: %59 çok iyi, %26 iyi, %15 orta; kötü sfinkter işlevli hasta yok	-	56 ay†
Gervaz ve ark. ⁴¹	2001	42	Ameliyat öncesi KRT Sadece cerrahi	45/25; Çoklu alan	KRT grubunda ameliyat sonrası ODB ↓; OSB ↔	-	-	8-12 hafta
Tjandra ve ark. ⁴²	2001	42	Ameliyat öncesi KRT	45/25; Çoklu alan	7 hastada manometri yapılmış, KRT sonrası 5 hastaya APR yapılmış	-	QLQ-C30 ⁴³ ve QLQ-CR38 ⁴⁴ cerrahi sonrası 3. ayda ↓	3 ay*
Ammann ve ark. ³³	2003	50	Grup 1: Cerrahi Grup 2: KRT + cerrahi 2a: orta rektum 2b: alt rektum	44-50/25-40; Çoklu alan	Ameliyat öncesi ve sonrası; Grup 1'de fark yok; Grup 2'de ODB, MTH ↓ Grup 2a'da ODB, MTH, İD ↓ Grup 2b'de ODB, MTH, İD ↔	-	-	384 gün†
Lim ve ark. ⁴⁵	2006	66	Ameliyat öncesi KRT Anal verge uzaklık Grup A: <6 cm Grup B: 6-12 cm	45/25; Çoklu alan	KRT sonrası MDB↔ MSB↓	KRT sonrası Wexner skorunda ⁴⁶ ↑; KRT sonrası PSTML'de bozulma olanlarda Wexner skoru ↑	-	4 hafta*
Pollack ve ark. ³⁸	2006	64	Ameliyat öncesi RT Sadece cerrahi	25/5; 2-4 alan	MDB ve MSB RT grubunda düşük İD ve MTH arası fark yok RAİR (+/-) fark yok	RT grubunda gaita inkontinens ↑ "Swedish Society of Colorectal Surgeons" anketi RT grubunda daha kötü	FIQL anketi ↔	14 yıl†

* ortalama; † medyan.

TD = toplam doz; f = fraksiyon; a = alan; PSTML = pudendal sinir terminal motor "latency"; QLQ-C30 = "quality of life questionnaire cancer module"; QLQ-CR38 = "quality of life questionnaire colorectal module".

↔ = fark yok; ↓ = azalmış; ↑ = artmış.

Nathanson ve ark.⁴⁷, AAR uygulanan olgularda ameliyat öncesi RT ile ameliyat sonrası RT'nin etkilerini tedaviden 2–8 yıl sonra bir soru anketi ile karşılaştırmış ve ameliyat sonrası RT kolunda dışkılama sıklığını istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olarak bulmuşlardır ($P<0.01$); gruplar arasında kontinens yönünden fark izlenmemiştir. Yazarlar ameliyat sonrası RT'nin olumsuz etkilerinin “yeni rektumun” ışınlanmasına bağlı olduğunu vurgulamışlardır; ameliyat öncesi RT grubunda rekonstrüksiyon yapılan barsak bölümü daha önce ışına maruz kalmamış bir segmettir. Olgu sayısının az olması nedeniyle gruplar arasında kontinens fark izlenmemiş olabileceğini vurgulamışlardır. Kollmorgen ve ark.², anterior rezeksiyonu uygulanan 100 hastaya (41 hastada ameliyat sonrası RT) ameliyat sonrası 2–5 yıl dönemde sorgu anketi uygulamışlar ve ameliyat sonrası RT alan grupta gece barsak hareketi, inkontinens, dışkılamayı geciktirme açısından daha kötü sonuçlar olduğunu gözlemişlerdir ($P<0.001$). Lundby ve ark.⁴⁸, ameliyat sonrası RT'nin anorektal işlev üzerindeki etkilerini araştıran randomize çalışmalarında (Dukes B ya da C evresindeki hastalar ameliyat sonrası RT alanlar ve almayanlar olarak iki kola ayrılmış) hastalara sorgu anketi uygulamışlar ve ameliyat sonrası RT kolunda barsak hareket sayısı, yumuşak ya da sıvı dışkılama sıklığı, dışkı inkontinensi, ped kullanımı daha fazla olarak izlenmiştir (sırasıyla; $P<0.05$). Ayrıca rektum kapasitesi ve MSB ameliyat sonrası RT grubunda daha düşük olarak izlenmiştir (sırasıyla; $P=0.03$ ve $P=0.003$).

Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçlarına bakıldığında RT verilme zamanının, RT dozunun, RT uygulama protokolünün, RT ile birlikte KT verilmesinin anorektal işlevler (anorektal manometri ve inkontinens sorgu anketleri ile değerlendirilen) ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin tartışmalı olduğu anlaşılmaktadır.

Anal sfinkter

Anal sfinkter kompleksi temel olarak iki kastan oluşur. Bunlar internal anal sfinkter (İAS) ve eksternal anal sfinkterlerdir (EAS) (Şekil 1).



Şekil 1: İAS = internal anal sfinkter; EAS = eksternal anal sfinkter; Ç = rektum çevresel kas tabakası; L = rektum uzunlamasına kas tabakası; LA = levator ani kası.

İnternal anal sfinkter: Rektum kas tabakasının iç bölümünde yerleşen çevresel kas liflerinin distal 2,5–4 cm’lik kısımda yoğunlaşması ile oluşan bir düz kastır. Alt sınırı dentat çizginin yaklaşık 1,2 cm distaline dek uzanır. Endoanal ultrasonografi (USG) ile 2–3 mm kalınlığında, uniform, hipoekoik bir yapı olarak izlenir. İnnervasyonu otonom sinir sistemi tarafından sağlanır, kontrolü istemsiz olarak gerçekleşmektedir. Sempatik innervasyonu L5, parasempatik innervasyonu S2–4 sinirlerden olmaktadır. İnternal anal sfinkter normalde “spontan intrinsik kontraksiyon” halindedir. Rektal distansiyon – RAİR ve örnekleme refleksi (saatte ortalama 8 kez) sırasında İAS’de gevşeme oluşmaktadır⁴⁹.

Eksternal anal sfinkter: İnternal anal sfinkteri çevreleyen, distalinde sonlandığı noktanın biraz daha aşağısına kadar uzanan bir çizgili kastır. Kasılması istemli olarak kontrol edilebilir. İnnervasyonu S2–4 sinirleri ile olmaktadır. Puborektal ve levator ani kaslarının birleşiminden oluştuğu düşünülmektedir⁵⁰.

Pelvik radyoterapinin anal sfinkter üzerine etkisi

Yüksek enerjili X-ışınları iyonizasyon sonucu DNA hasarına neden olurlar; DNA hasarı oluştuğunda normal mitoz işlemi bozulmakta ve buna bağlı olarak da hücre çoğalması engellenmektedir⁵¹. İyonizan radyasyon hem hızlı çoğalan tümör hücrelerini, hem de normal sağlıklı hücreleri etkilemektedir. Ayrıca yüksek enerjili elektronlar ve serbest radikallerin açığa çıkması ile dokularla etkileşim olmaktadır. Bu nedenle planlanan toplam RT dozu genellikle belirli fraksiyonlar halinde, belirli bir zamanda uygulanmaktadır. Böylece tümör hücrelerinin ölümü ile normal dokulardaki hücrelerin ölümü ve işlevlerin sürdürülmesi arasında denge sağlanabilmektedir⁵². Planlanan RT dozunun fraksiyonlar halinde verilmesinin diğer bir yararı da daha fazla tümör hücresinin mitozun S aşamasından (göreceli olarak hücreler bu aşamada RT'den daha az etkilenirler) çıkmasını sağlar; böylece tümör hücrelerinin RT'ye duyarlılıkları artmış olur. Fraksiyonlar arasında tümör kitlesi içerisindeki hipoksik alanların yeniden damarlanması da radyoduyarlılığı artırır⁵³.

Hastalara ameliyat öncesi KRT uygulanan bir çalışmada abdominoperineal rezeksiyon (APR) yapılan 12 olgunun anal sfinkterleri histopatolojik olarak incelenmiş ve bu olgularda İAS içerisindeki myenterik pleksustaki nöronal yoğunlukta artma (zedelenmenin göstergesi) ve bunun sonucunda da fibrozis gelişimi saptanmıştır. Çalışmada bu bulguların KRT ile ameliyat arasında geçen sürenin uzaması ile belirginleştiği izlenmiştir⁵⁴.

Prostat karsinomu için pelvik RT uygulandıktan sonra kronik radyasyon proktiti gelişen 10 hastayı inceleyen diğer bir çalışmada İAS'ın EAS'e göre RT'ye daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Bunun, İAS'ın hacminin daha küçük ve anatomik yapısının daha "fikse" olması ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür³⁴.

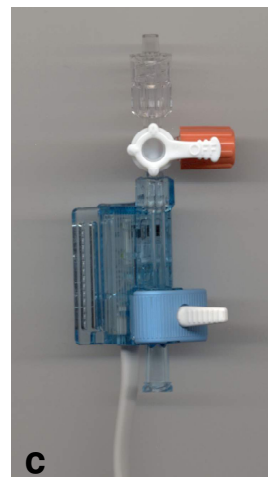
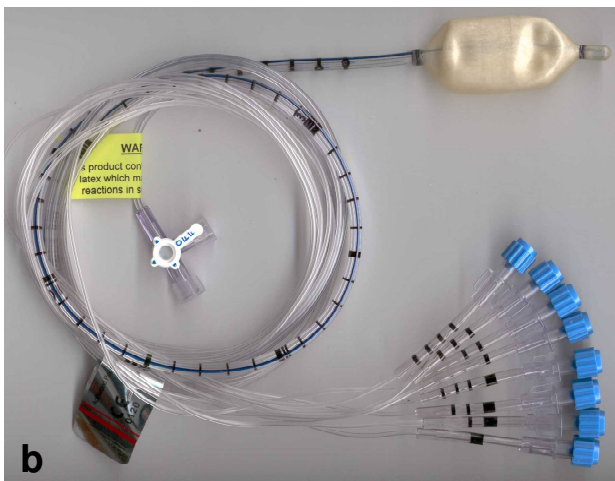
Pudental sinir, afferent lifleri ile anorektal mukozadan (rektal duyum) ve pelvis kaslarından (RAİR) duyuşal ileti alır; efferent lifleri aracılığı ile de EAS'de motor uyarıya neden olur. Pudental sinir etkilenmesine bağlı (seyri RT alanına girer) anormal rektal duyum, RAİR kaybı ve EAS'de zayıflama sonucu inkontinens geliştiği gösterilmiştir⁴⁵.

Pelvik RT'nin anal sfinkterler üzerindeki etkileri anorektal manometri, pelvik MR, rektosigmoidoskopi yöntemleri ile; klinik sonuçlar ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ise inkontinens dereceleme anketleri ve yaşam kalitesi anketleri ile objektif olarak değerlendirilebilir.

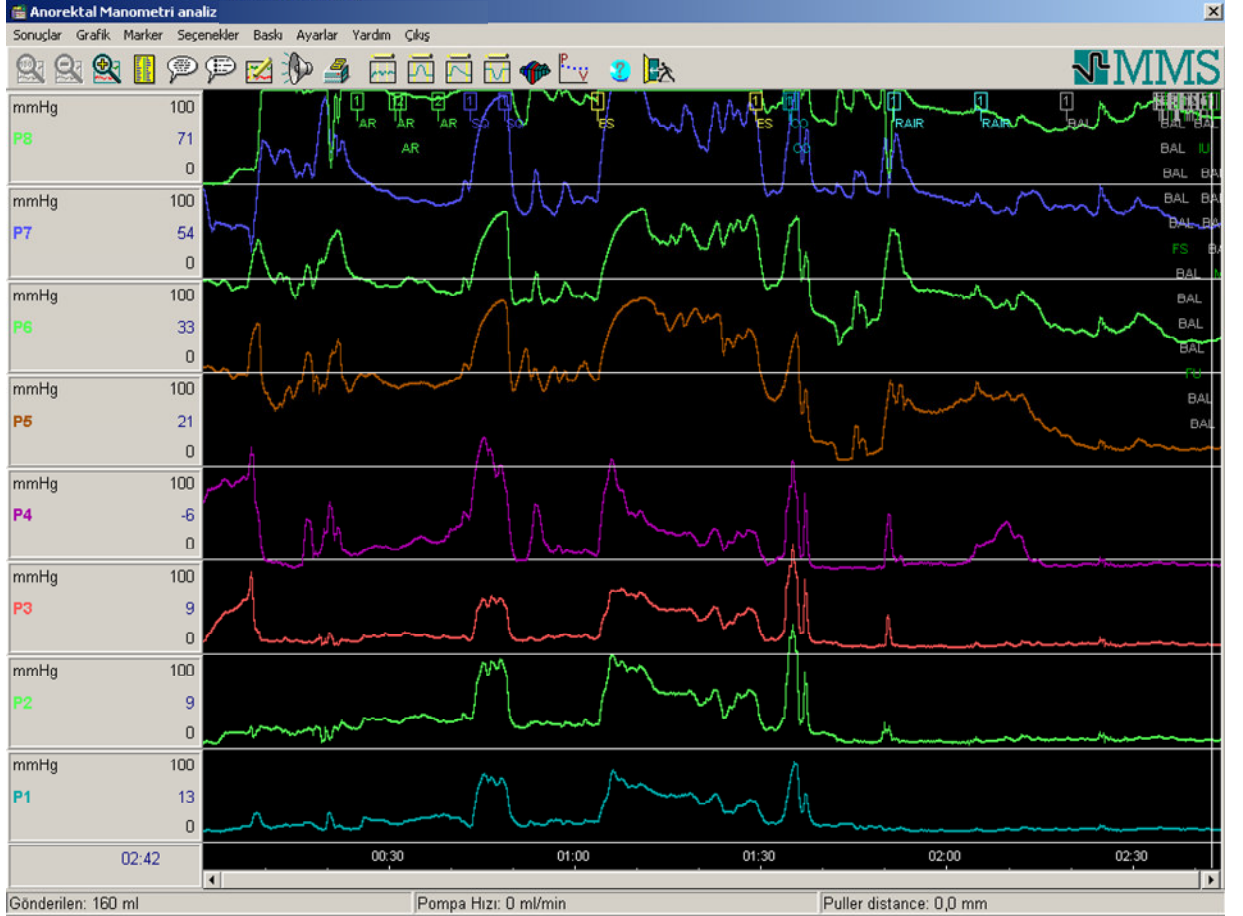
Anorektal manometri:

Rektal tuşe anal kanal basınçlarının değerlendirilmesinde düşük duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir⁵⁵. Anorektal manometri yöntemi ile anal sfinkterler üzerinde kantitatif ölçümler yapılabilmektedir. Bu amaçla farklı düzenekler kullanılmaktadır. Arndorfer ve ark.⁵⁶ tarafından geliştirilen su perfüzyonlu sistem daha yaygın olarak benimsenmiştir.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF), Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Anorektal Fizyoloji Laboratuvarında kullanılan anorektal manometri ölçüm düzeneği Resim 2a'da görülmektedir. Yaklaşık 4 mm kalınlığında, üzerinde oblik olarak yerleşmiş 8 adet delik bulunan (her delik için bir kanal), içerisindeki kanallardan sabit hızda (0.4-0.6 ml/dk) su perfüzyonu yapılabilen bir kateter (Resim 2b) anüsten yerleştirildikten sonra sfinkterlerin uygulanan su perfüzyonuna karşı direnci basınç iletkenleri (Resim 2c) yardımı ile ölçülmekte ve algılanan basınç değerleri her kanaldan ayrı ayrı toplanarak bir elektronik alet (Resim 2d) yardımı ile bilgisayar programına aktarılmaktadır (Resim 3).



Resim 2. (a) anorektal manometri düzeneği, (b) sekiz kanallı anorektal manometri kateteri, (c) basınç iletkeni, (d) basınç iletkeni tarafından algılanan değerlerinin bilgisayar programına aktarılmasını sağlayan elektronik alet (Medical Measurement Systems, Enschede, The Netherlands).

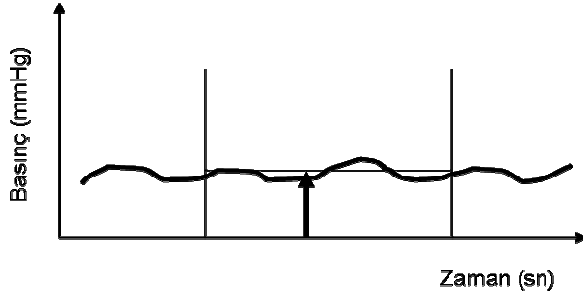


Resim 3. Anorektal manometri incelemesi sırasında bilgisayar programında görülen ölçüm ekranı. Sekiz ayrı kanaldan yapılan basınç ölçümü eş zamanlı olarak izlenebilmekte (Medical Measurement Systems, Enschede, The Netherlands, Database software version 7.3).

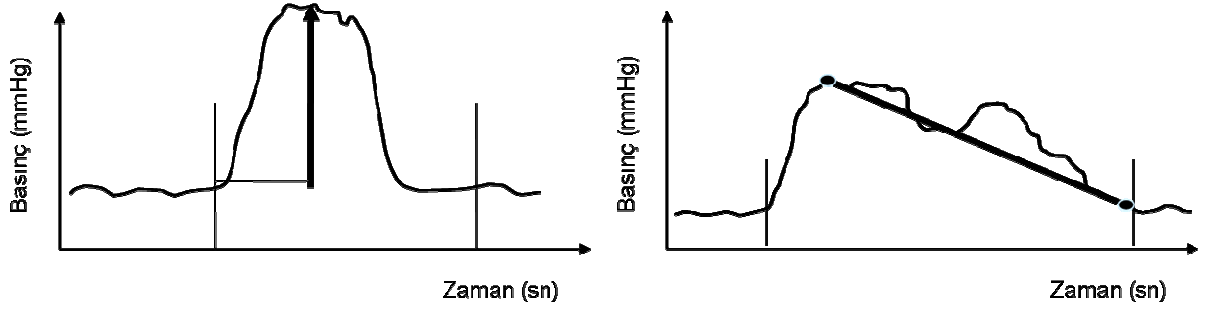
Dinlenim basıncı: Sağlıklı erişkinlerde anal kanal dinlenim basıncı 50-70 mmHg arasında değişmektedir; bu değerler kadınlarda ve yaşlılarda daha düşüktür⁵⁷. DB'nın %50-85'ini İAS, %25-30'unu EAS, %15'ini anal yastıkçıklar oluşturmaktadır⁵⁸. DB istemsiz gaz ve dışkı kaçırma üzerinde birincil etkilidir. Anorektal manometri incelemesinde DB Şekil 2 ve 4'teki gibi izlenmektedir.

Sıkma basıncı: İstemli sıkma sırasında anal basınç normal DB'nın 2-3 katı değerlere ulaşır. EAS'de kasılma sırasında oluşan yorulma ile maksimal istemli kasılma 40-60 sn sürdürülebilir.

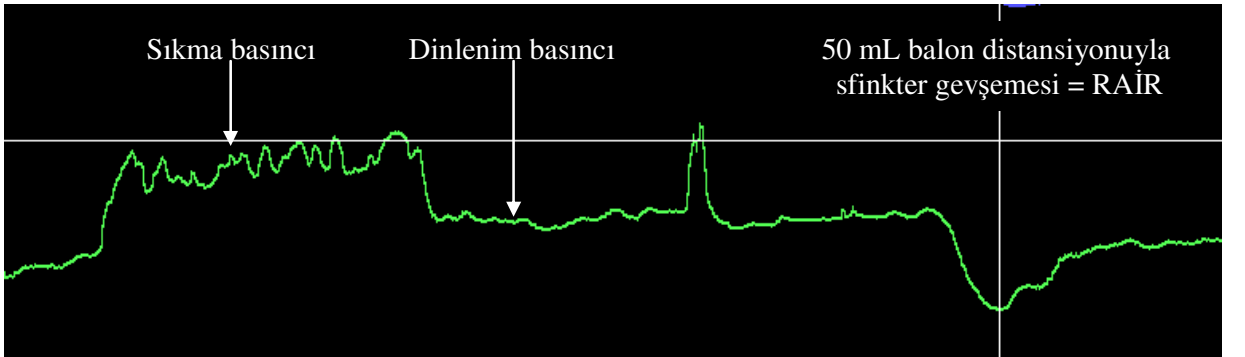
SB'nın büyük bölümünü EAS oluştururken levator ani kası da katkıda bulunur. Anorektal manometri incelemesinde SB ve "endurans" SB ölçümleri Şekil 3a-b ve 4'teki gibi izlenmektedir.



Şekil 2. Anorektal manometri, DB değerlendirilmesi.



Şekil 3. Anorektal manometri; (a) SB değerlendirilmesi, (b) endurans SB değerlendirilmesi.



Şekil 4. Anorektal manometri; SB, DB ve RAİR.

Anorektal manometri kateterinin ucunda yer alan, hacmi hava ile şişirilerek ayarlanabilen balon (Resim 2b) yardımıyla rektal İD, MTH ve RAİR testleri yapılmaktadır. Rektum içerisine yerleştirilmiş kateter ucundaki balon hava ile şişirilirken, anlık İAS basıncı ölçümü yapılmakta ve sfinkterde refleks gevşeme bilgisayar programı yardımıyla izlenebilmektedir (Resim 3). Hastanın bu sırada rektumda dolgunluğu ilk hissettiği andaki basınç değeri rektal İD olarak tanımlanmaktadır. Balon hacmi daha fazla artırılarak MTH hesaplanabilmektedir.

Rektosigmoidoskopi skoru

Pelvik RT'nin anal kanal ve rektum mukozası üzerindeki yapmış olduğu değişiklikler rektoskopik inceleme ile makroskopik olarak izlenebilir. Bu değişiklikler Varma ve ark.³⁴ tarafından önerilen dereceleme sistemi ile (mukozal solukluk, atrofi, telenjektazi, dokunmaya bağlı kanama, ülserasyon ve rektal esneklik kaybı) objektif olarak değerlendirilebilir (Ek 1).

İnkontinens anketleri

Anal inkontinensin derecesini objektif bir şekilde belirleyebilmek için kullanılacak diğer bir yöntem de inkontinens dereceleme anketleridir. Bu anketler ile inkontinens derecesi sayısal verilere dönüştürülerek klasik semptomatolojik sorgulamaya göre daha objektif sonuçlar elde edilebilmektedir. Bu amaçla ilk olarak Broening ve Parks dışkı inkontinensi dereceleme sistemini geliştirmişlerdir⁵⁹. Bu anketin uygulaması basit olmasına karşın objektifliği düşüktür. Daha sonra birçok araştırmacı farklı anketler hazırlamaya çalışmıştır. Bunlar arasında en sık kullanılanları Pescatori inkontinens dereceleme anketi⁶⁰, “American Medical Systems” (AMS) inkontinens dereceleme anketi⁶¹, dışkı inkontinensinin şiddet indeksi (FISI)⁶², MSKCC sfinkter işlev skalası²⁸ ve Wexner inkontinens dereceleme anketidir⁴⁶. Temel olarak gaz, sıvı ve şekilli dışkı inkontinensini sorgulayan bu anketler arasında günümüzde uygulama kolaylığı sağlaması nedeniyle Wexner ve ark.⁴⁶ tarafından geliştirilen inkontinens dereceleme sistemi daha yaygın olarak kullanılmaktadır (Ek 2); Vaizey ve ark.⁶³ çalışmalarında skorlama anketleri arasında klinik inkontinens derecesi belirleme açısından belirgin farklılık izlenmemiştir.

Yaşam kalitesini değerlendirme anketleri

Dışkı inkontinensinin derecesi kadar önemli diğer bir konu da oluşan bu durumun kişinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisinin belirlenmesidir. İnkontinens, özellikle sosyal yaşamda, kişi üzerinde belirli kısıtlamalar, hoşnutsuzluk ve utanç hissine neden olabilmektedir. İnkontinens yaşam kalitesi üzerine etkileri genel yaşam kalitesi anketleri; Medical Outcomes Survey Short-Form (SF-36)⁶⁴ ile yapılabileceği gibi duruma özgü yaşam kalitesi anketleri; “Fecal Incontinence Quality of Life Scale” (FIQL)⁶⁵ (Ek 3) ve “Gastrointestinal Quality of Life Index” (GQLI)⁶⁶ de kullanılabilir. Uygulanacak yaşam kalitesi anketi seçiminde kişi ve toplumun sosyokültürel özellikleri ve anket sonuçlarının hangi amaçla kullanılacağı önem taşımaktadır⁶⁷.

Yukarıda özetlenen çalışmaların sonuçlarından, rektum kanserli hastalarda ameliyat öncesi uygulanan KRT'nin anorektal işlev üzerindeki etkileri ve bu değişikliklerin değerlendirmesinde kullanılan yöntemlerin etkinlikleri konusunda literatürde tartışma olduğu görülmektedir.

Bu çalışmanın amacı rektum kanserli hastalarda ameliyat öncesi uygulanan kemoradyoterapinin anal sfinkter işlevi ve yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini objektif ölçüm yöntemleri kullanarak araştırmaktır.

GEREC VE YÖNTEM

Örneklem büyüklüğünün hesaplanması

Gervaz ve ark.⁴¹ yaptığı benzer çalışmadan yola çıkılarak ameliyat öncesi KRT uygulanan hastalarda DB ya da SB'da kontrol grubuna göre %25'lik bir azalma klinik olarak anlamlı olarak kabul edildiğinde bu azalmayı %90 güven aralığında ($P=0.05$) gösterebilmek için gereken örneklem büyüklüğü toplam 40 hasta olarak hesaplandı.

Çalışma grupları

Araştırmaya alınan hastalar, sadece cerrahi yapılanlar (Grup 1) ve ameliyat öncesi KRT verilenler (Grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalar ve tedavi protokolleri

Olguların tedavisi, multidisipliner olarak (Cerrahi, Patoloji, Radyasyon Onkolojisi, Tıbbi Onkoloji, Gastroenteroloji ve Radyoloji) Dokuz Eylül Kolon ve Rektum Kanseri Grubu'nda (DEKRKG) tümörün yerleşimi, evresi, hastanın yaşı, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) performans durumu ve yandaş hastalıkları ile birlikte değerlendirilerek planlandı. Rektum, anal girimden 0 ile 15 cm arasındaki kalın barsak bölgesi olarak tanımlandı^{68,69}. Tümör yerleşimi alt rektum (anal girimden 0 ile 5. cm), orta rektum (6 ile 10. cm) ve üst rektum (11 ile 15. cm) olarak incelendi. Tedaviye biyopsi ile histopatolojik tanı konulduktan sonra başlandı.

Çalışma için DEÜTF Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı (onay no: 368). Şubat 2002 – Mart 2006 tarihleri arasında, rektum kanseri nedeniyle başvuran hastalar, çalışma hakkında bilgilendirildikten sonra, onamları alınarak prospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

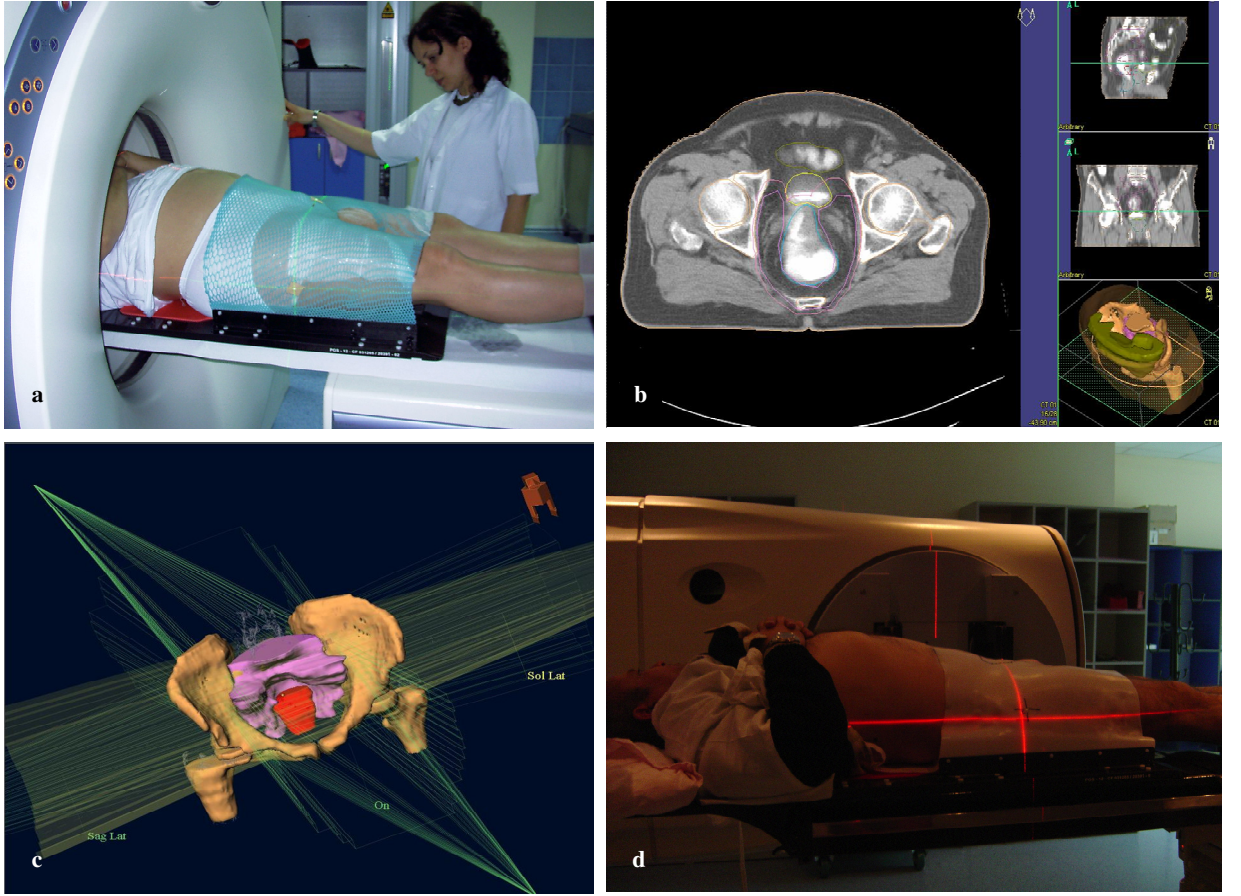
Cerrahi: Alt ve orta rektum yerleşimli tümörlerde TME ameliyatı yapıldı⁷⁰. Üst rektum yerleşimli tümörlerde mezorektum tümörün distal sınırının 5 cm altından bölündü. Tümörün

çevre yapılara tutunduğu olgularda “en block” eksizyon yapıldı. Tüm olgulara inferior mezenterik arter yüksek bağlanması yapıldı. Ameliyat öncesi KRT uygulanan olguların tümüne saptırıcı ileostomi yapıldı. Tümörün 2 cm distaline inilemeyen ve sfinkter invazyonu olan olgularda APR tercih edildi.

Kemoterapi: Tüm hastalara konkomitan KRT protokolü doğrultusunda, RT ile eş zamanlı olarak santral damar yolundan (venöz “access” port) 5-FU, 225 mg/m²/gün (haftada 5 gün) sürekli infüzyon yöntemiyle uygulandı. Hastalar haftalık olarak fizik bakı, Karnofsky performans durumu, hematolojik ve biyokimyasal ölçümlerle değerlendirildi. Kemoterapi öncesi yapılan değerlendirmede hematolojik (nötrofil sayısı>1500/mm³, trombosit sayısı>100.000/mm³), böbrek (serum kreatinini<1.5 x normalin üst sınırı) ve karaciğer (alkalen fosfataz<3 x normalin üst sınırı; bilirubin< 1.5 x normalin üst sınırı ve transaminazlar< 2 x normalin üst sınırı) fonksiyonları yeterli olan hastalara KT uygulandı. Olgular KT süresince toksisite yönünden DSÖ toksisite derecelendirme kriterlerine göre izlendi.

Radyoterapi: Radyoterapi planlaması bilgisayarlı tomografi (BT) ile elde olunan 3 boyutlu anatomik verilere dayanarak, tümör dokusuna maksimum dozu verirken çevre normal dokuya olabilecek en düşük dozu verecek şekilde bilgisayar programı yardımıyla yapıldı (Resim 4a-c). Tümör ve perirektal lenf nodlarından oluşan hedef alan sagittal ekseninde 5'er cm, koronal ekseninde 3'er cm ve aksiyal ekseninde 3'er cm güvenlik sınırı bırakılarak belirlendi. Ameliyat öncesi RT yüksek enerjili (6-23 MV) X ışınları kullanılarak dört alan foton tekniği ile toplam 45-50 Gy doz, 1.8-2 Gy'lik fraksiyonlar halinde, 20-25 günde uygulandı (Resim 4d). Planlanan hedef alanın sınırları;

- ön-arka alanların lateral kenarları kemik pelvisi 2 cm güvenlikle geçecek şekilde,
- üst sınır sakral promontoriumun 1.5 cm üzerini,
- alt sınır tümörün 5 cm altındaki alanı (distal sınırı anal girimden 6 cm içeride olan tümörlerde anüs RT alanına dahil edildi),
- lateral alanlarda arka sınır tüm sakrumu,
- ön sınır T3 hastalıkta simphisis pubisin arkasından, T4 hastalıkta eksternal iliyak lenf düğümlerini de içererek simphisis pubisin önünden geçecek şekilde planlandı.

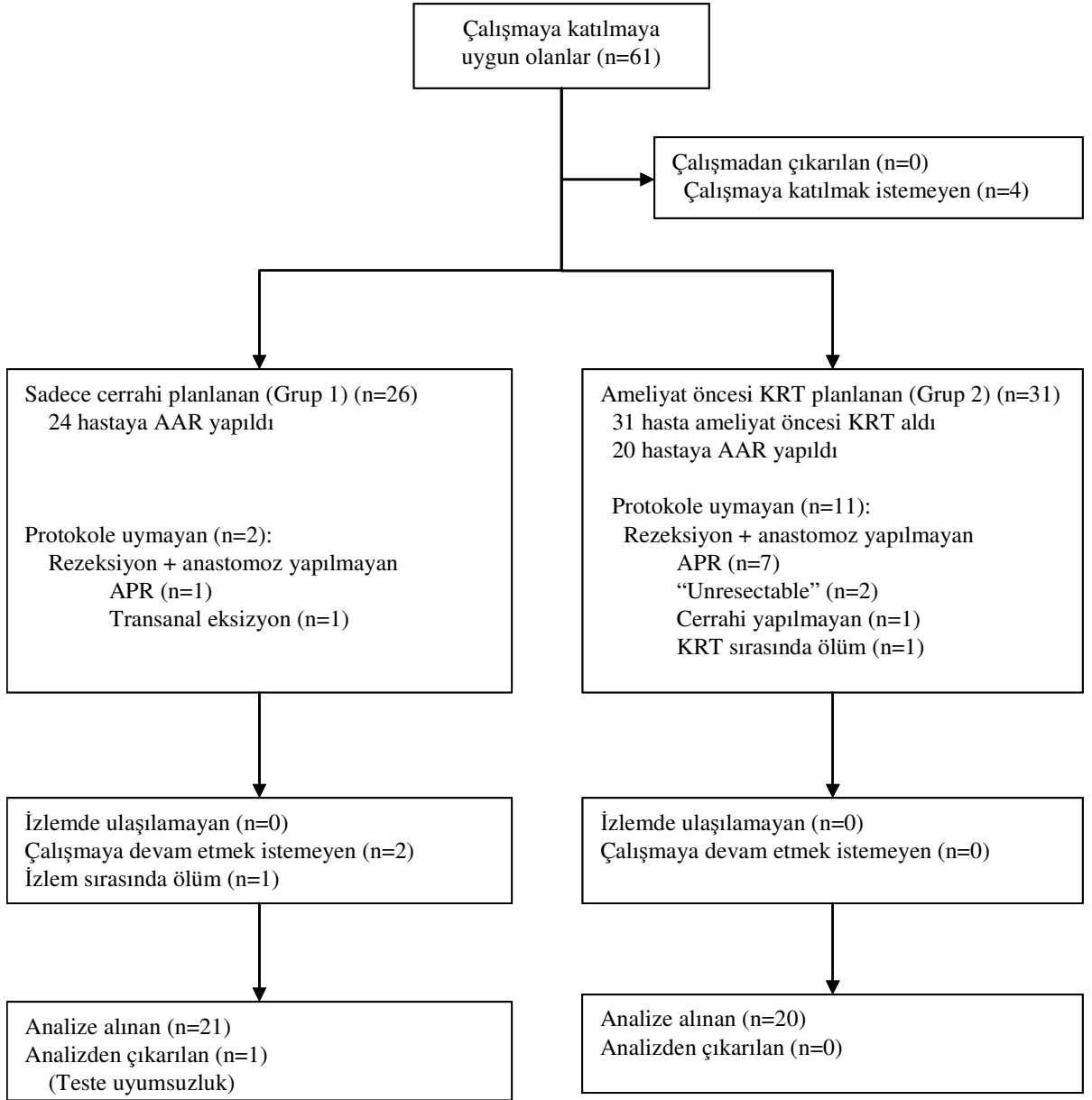


Resim 4. DEÜTF Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, rektum tümörlerinde RT uygulaması: a-c. BT yardımıyla 3 boyutlu planlama; d. RT uygulaması.

Çalışmaya katılmaya uygun toplam 61 hasta içerisinde 4 hasta çalışmaya katılmak istemedi. Çalışmaya alınan 57 hastanın 26'sına sadece rezeksiyon yapılmasına karar verildi, 31 hastaya ise ameliyat öncesi KRT uygulanması planlandı. Bu olguların çalışma planına uyumu Şekil 5'te özetlenmiştir.

İzlem

Hastalar fizik bakı, "carcinoembryonic" antijen (CEA), rektosigmoidoskopi ve abdominal USG ile ilk yıl 3 ayda bir, sonraki 3 yıl 6 ayda bir, daha sonra yıllık kontrole çağrıldı. Hastalara ayrıca yılda bir akciğer grafisi ve abdominopelvik BT; iki yılda bir kolonoskopi yapıldı.

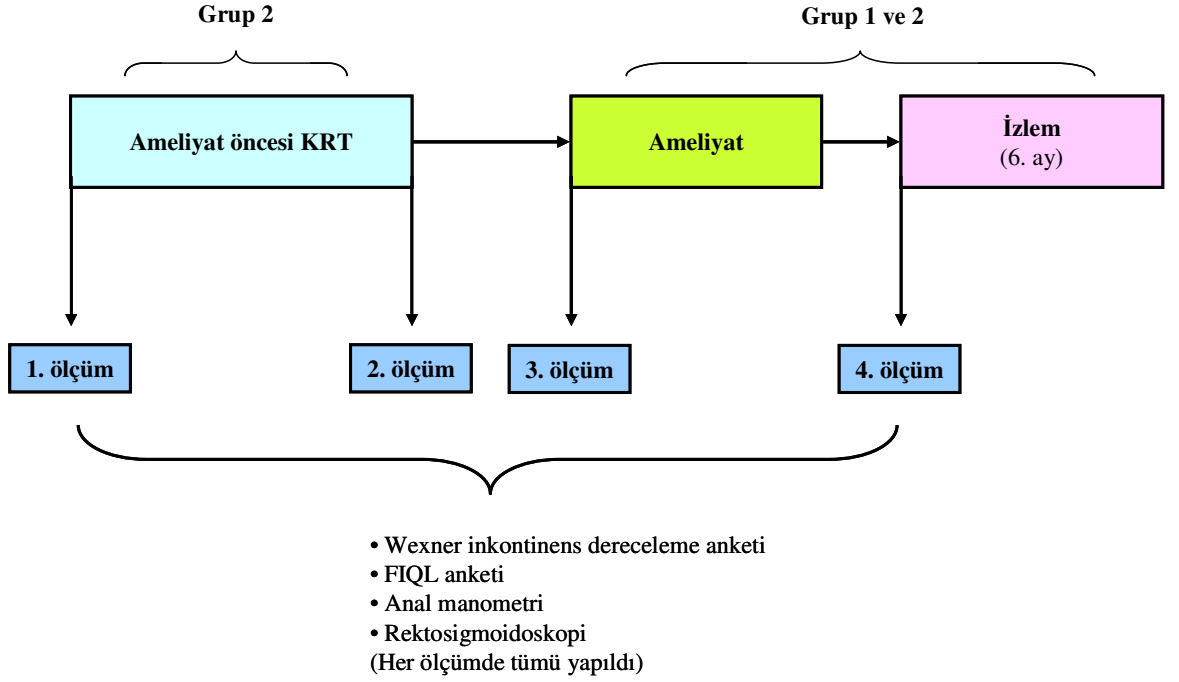


Şekil 5. Tedavi grupları izlem şeması.

Kayıtlar ve yapılan ölçümler

Başvuru sırasında tüm hastalara anal sfinkter basınçlarını değerlendirmek için anorektal manometri, rektal mukoza değişikliklerini değerlendirmek için rektosigmoidoskopi, anal

inkontinensi derecelendirmek için Wexner anketi ve yaşam kalitesini değerlendirmek için FIQL anketi uygulandı. İncelemeler Grup 1’de ameliyat öncesi, Grup 2’de KRT öncesi, hemen bitiminde, ameliyat öncesi ve her iki grupta da ameliyattan sonra 6. ayda yapıldı (Şekil 6).



Şekil 6. Çalışma planı.

İstatistiksel yöntem

Tedavi öncesi ve 6. ay izlemindeki veriler için bağımsız değişkenlerin ortancalarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, bağımsız değişkenlerin ortalamalarının karşılaştırılmasında t testi kullanıldı. Aynı hastada tedavi boyunca değişimlerin araştırılmasında eşlenik değişkenler t testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin nonparametrik karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Farklı gruplarda sıklıkların karşılaştırılmasında ki kare testi ve Fisher testi kullanıldı. Grup 2’de farklı dönemlerde yapılan anorektal manometrik incelemelerin Grup 2a ve 2b arasındaki farkları “General Lineer Model” test grubunda yer alan tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılması yöntemi ile yapıldı. İstatistiksel incelemede P değeri 0.05’in altındaki (%95 güven aralığı ile) fark anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 57 hasta içeren bu çalışmada erkek-kadın oranı 1.8 ve ortalama yaş 61 (dağılım, 25–85) idi. Gruplarının ameliyat öncesi klinik özellikleri Tablo 2’de özetlenmiştir. Gruplar arasında yaş, tümörün evresi ve tümörün yerleşim yeri açısından farklılık izlenmiştir.

Tablo 2. Grupların ameliyat öncesi klinik özellikleri.

	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=31)	P değeri
Cinsiyet, ♀/♂	7/19	13/18	0.237†
Yaş, ortalama ± SS, yıl	65 ± 13	58 ± 12	0.029‡
Tümör evresi*			0.001†
I	14	-	0.000†
II	6	8	
III	6	23	
Tümör yerleşimi			0.001†
Üst	11	1	
Orta	6	12	
Alt rektum	9	18	

* AJCC (American Joint Committee on Cancer) kolorektal kanser evrelemesi; klinik evreleme.

† Ki-kare testi

‡ t testi

Hastalar RT bitiminden medyan 55 (27–98) gün sonra ameliyat edildi. Rezeksiyon uygulanan olguların 44’üne AAR, 8’ine APR yapıldı. Sonuçların istatistiksel analizine; sadece cerrahi yapılan gruptan (Grup 1) 21 hasta, ameliyat öncesi KRT uygulanan gruptan (Grup 2) 20 hasta alındı.

Her iki grup tedavi öncesi anorektal manometri, sigmoidoskopi, Wexner ve FIQL skorları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların tedavi öncesi anorektal manometri ölçümleri ve Wexner, FIQL, rektosigmoidoskopi skorları.

	Grup 1 (n=26)	Grup 2 (n=31)	P değeri
Anorektal manometri			
ODB	56.4 ± 10.7	61.9 ± 13.1	0.117*
MDB	77.9 ± 13.3	84.8 ± 15.4	0.098*
OSB	115.9 ± 27.3	117.1 ± 26.4	0.877*
MSB	169.8 ± 28.7	171.0 ± 26.5	0.879*
Rektal İD (ml)	38 (24–55)	41 (27–53)	0.165*
MTH (ml)§	141 (92–178)	136 (105–167)	0.414*
RAİR (+/-)	26/0	30/1	0.543†
Rektosigmoidoskopi skoru	0 (0–2)	0 (0–2)	0.153‡
Wexner skoru	0 (0–13)	0 (0–3)	0.127‡
FIQL skoru	3.8 (2.9–4)	3.7 (3.4–4)	0.083‡

* t testi

† Fisher testi

‡ Mann-Whitney U testi

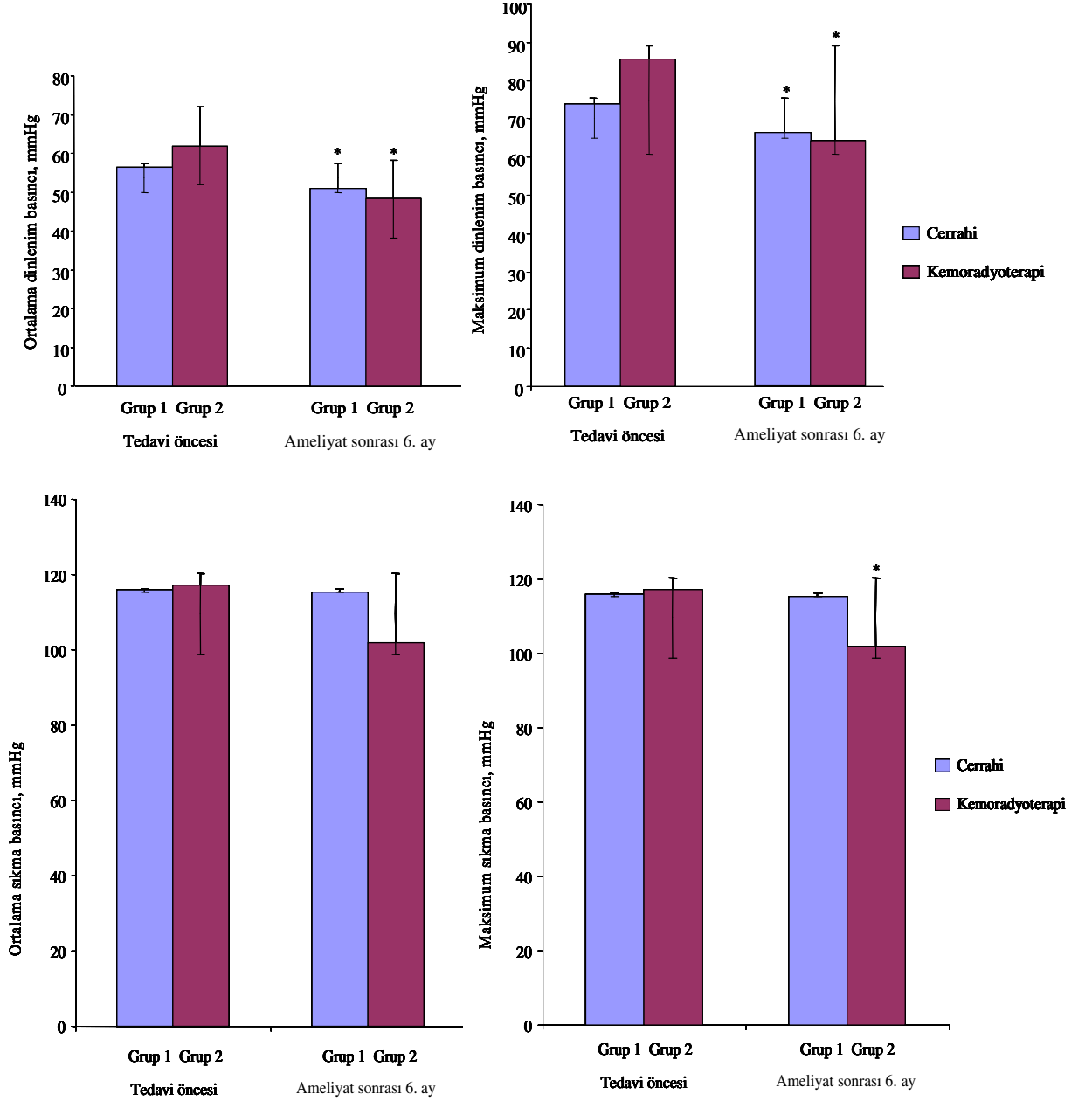
§ MTH ölçümün yapılmasını 11 hasta kabul etmedi.

Anorektal manometri incelemesindeki basınç verileri mmHg cinsinden grupların ortalama ± standart sapma değerleridir. Rektal İD ve MTH verileri grupların ortalama (dağılım) değerleridir. Wexner, FIQL ve rektosigmoidoskopi skoru değerleri grupların medyan (dağılım) değerleridir.

İncelemeler Grup 1’de ameliyat öncesi, Grup 2’de KRT öncesi yapıldı.

Grup 1’de tedavi öncesi ODB, MDB, OSB ve MSB değerleri, ameliyat sonrası 6. ayda yapılan ölçümler ile karşılaştırıldığında ODB ve MDB değerleri ameliyat sonrası 6. ayda daha düşük olarak bulundu (sırasıyla; $P=0.025$ ve $P=0.000$); OSB ve MSB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Şekil 7). Grup 2’de tedavi öncesi ODB, MDB, OSB ve MSB değerleri, ameliyat sonrası 6. ayda yapılan ölçümler ile karşılaştırıldığında ODB, OSB ve MSB değerleri ameliyat sonrası 6. ayda daha düşük olarak bulundu ($P<0.005$); OSB değerleri arasında farklılık izlenmedi (Şekil 7).

Şekil 7. Grup 1 ve 2'de tedavi öncesi ile ameliyat sonrası 6. aydaki ODB, MDB, OSB ve MSB ölçümlerinin karşılaştırılması.



* $P < 0.05$, eşlenik veriler t testi; tedavi öncesi ile ameliyat sonrası 6. aydaki ölçüler karşılaştırıldığında.

Gruplar arasında ameliyat sonrası 6. ayda ODB, OSB, MDB, İD, MTH ve RAİR yönünden fark izlenmedi; Grup 2’de istatistiksel olarak anlamlı şekilde MSB daha düşük ($P=0.018$), Wexner skoru daha yüksek ($P=0.006$) bulundu. Gruplar arasında FIQL ile ölçülen yaşam kalitesi açısından fark izlenmedi (Tablo 4).

Tablo 4. Ameliyat sonrası 6. ay incelemeleri.

	Grup 1 (n=21)	Grup 2 (n=20)	P değeri
Anorektal manometri			
ODB	50.9 ± 7.7	48.3 ± 9.0	0.337*
MDB	66.5 ± 8.7	64.9 ± 12.2	0.678*
OSB	115.4 ± 27.8	102.0 ± 25.1	0.171*
MSB	166.8 ± 23.1	144.4 ± 28.2	0.018*
Rektal İD (ml)	36 (22–50)	39 (23–55)	0.317*
MTH (ml) §	147 (83–180)	136 (90–175)	0.614*
RAİR (+/-)	18/3	16/4	0.696†
Rektosigmoidoskopi skoru	0 (0–1)	0 (0–1)	0.434‡
Wexner skoru	0 (0–13)	3 (0–7)	0.006‡
FIQL skoru			
Yaşam biçimi	3,6 (3.0-4.0)	3.5 (2.9-4.0)	0.102‡
Üstesinden gelme/davranış	3,7 (2.7-4.0)	3.5 (2.8-4.0)	0.160‡
Depresyon/kişisel algı	3.7 (3.6-3.8)	3.6 (3.3-3.8)	0.102‡
Utanma	3,6 (3.1-4.0)	3.5 (2.6-4.0)	0.142‡

* *t* testi

† Fisher testi

‡ Mann-Whitney *U* testi

§ MTH ölçümünün yapılmasını 9 hasta kabul etmedi.

Anorektal manometri incelemesindeki basınç verileri mmHg cinsinden grupların ortalama ± standart sapma değerleridir. Rektal İD ve MTH verileri grupların ortalama (dağılım) değerleridir. Wexner, FIQL ve rektosigmoidoskopi skoru değerleri grupların medyan (dağılım) değerleridir.

Grup 1’deki olgular ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. ayda Wexner, FIQL ve rektosigmoidoskopi skorları yönünden karşılaştırıldıklarında iki ölçüm dönemi arasında fark izlenmedi ($P>0.005$).

Grup 2’de yer alan hastalarda KRT’ye histopatolojik yanıtları Tablo 5’te özetlenmiştir. Hastaların KRT öncesi yapılan klinik tümör özellikleri ile ameliyat sonrası histopatolojik incelemelerine göre KRT’nin tümör invazyon derinliği ve tutulan lenf nodu sayısı üzerindeki etkinliği incelenmiştir. KRT’ye yanıt izlenmeyen iki hasta yapılan cerrahi eksplorasyon sonrası, bir hasta KRT sonrası kontrol pelvis MRG incelemesi sonrasında “unresectable” olarak değerlendirildi.

Tablo 5. Grup 2’de KRT’ye histopatolojik yanıt.

	Sayı	%
Tam yanıt	3	9.7
T ya da N’de gerileme	16	51.6
Yanıt yok	12	38.7

KRT sırasında RT’ye bağlı yan etkiler “Radiation Therapy Oncology Group” (RTOG) ve “European Organisation for Research and Treatment of Cancer” (EORTC) Radyasyon Morbidite Skorlama Şemasına⁷¹ göre yapıldı. En sık görülen erken yan etki, derece 1-2 cilt yan etkisiydi ve olguların %47’sinde saptandı. Dokuz olguda rektumda, 6 olguda ince barsakta, 6 olguda mesanede derece 1–2 yan etkiler görüldü; 2 hastada derece 4 ince barsak yan etkisi saptandı. Bir olguda ise derece 3 mesane geç yan etkisi görüldü. Önceden bilinen konjestif kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı tanısı olan bir hasta KRT sırasında akut koroner sendrom gelişmesi sonucu eksitus oldu.

Grup 2’de KRT öncesi ile KRT bitiminde anorektal işlevler karşılaştırıldığında KRT bitiminde ODB, MDB, OSB, MSB değerleri daha düşük olarak bulundu; rektal İD, MTH ve RAİR değerleri arasında fark izlenmedi. Wexner skoru, FIQL sonuçları KRT’den etkilenmiş olarak bulundu; rektosigmoidoskopi skorunda değişim izlenmedi (Tablo 6).

Tablo 6. Grup 2 KRT öncesindeki ve KRT bitiminde anorektal manometri ölçümleri.

	KRT öncesi (n=31)	KRT bitimi (n=30)	P değeri
Anorektal manometri			
ODB	60±7	53±9	0.002*
MDB	82±14	73±15	0.000*
OSB	115±23	104±27	0.000*
MSB	169±28	146±32	0.000*
Rektal İD (mL)	41 (27–53)	39 (23–50)	0.094*
MTH (ml)§	136 (105–167)	128 (100-170)	0.073*
RAİR (+/-)	30/1	28/2	0.487†
Rektosigmoidoskopi skoru	0.0	0.2	0.083‡
Wexner skoru	0.13	2.65	0.004‡
FIQL skoru			
Yaşam biçimi	3.9	3.5	0.015‡
Üstesinden gelme/davranış	3.9	3.5	0.011‡
Depresyon/kişisel algı	3.8	3.7	0.008‡
Utanma	3.8	3.4	0.032‡

* Eşlenik değişkenler *t* testi

† Fisher testi

‡ Wilcoxon Signed Rank testi

§ MTH ölçümünün yapılmasını 16 hasta kabul etmedi.

Anorektal manometri incelemesindeki basınç verileri mmHg cinsinden grupların ortalama ± standart sapma değerleridir. Rektal İD ve MTH verileri grupların ortalama (dağılım) değerleridir. Wexner, FIQL ve rektosigmoidoskopi skoru değerleri grupların ortalama değerleridir.

Kemoradyoterapi alan olgular, yerleşim yerlerine göre, orta rektum (Grup 2a, n=13) ve alt rektum (Grup 2b, n=18) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Grup 2’de yer alan hastalar içerisinde sadece bir hastada tümör üst rektum yerleşimli idi; bu hasta Grup 2a içerisine dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, tanı anı tümör evresi ve yerleşimi yönünden Grup 2a ve Grup 2b arasında fark izlenmedi ($P>0.05$).

Grup 2a ve Grup 2b'deki olguların ameliyat sonrası 6. aydaki anorektal manometri ölçümlerinin karşılaştırıldığında gruplar arasında belirgin farklılık izlenmedi (Tablo 7). Grup 2a ve 2b arasında ameliyat sonrası 6. ayda Wexner skoru, FIQL skoru ve rektosigmoidoskopi skorları yönünden farklılık izlenmedi.

Tablo 7. Grup 2 ameliyat sonrası 6. ay anorektal manometri ölçümleri.

	Grup 2a (n=9)	Grup 2b (n=11)	P değeri
ODB	47±7	49±11	0.766*
MDB	65±13	64±11	0.881*
OSB	107±27	96±23	0.449*
MSB	150±32	137±23	0.450*
Rektal İD (ml)	39 (25-55)	37 (23-50)	0.542†
MTH (ml)§	141 (105-175)	133 (90-175)	0.359†
RAİR (+/-)	7/2	9/2	0.625‡

* t testi

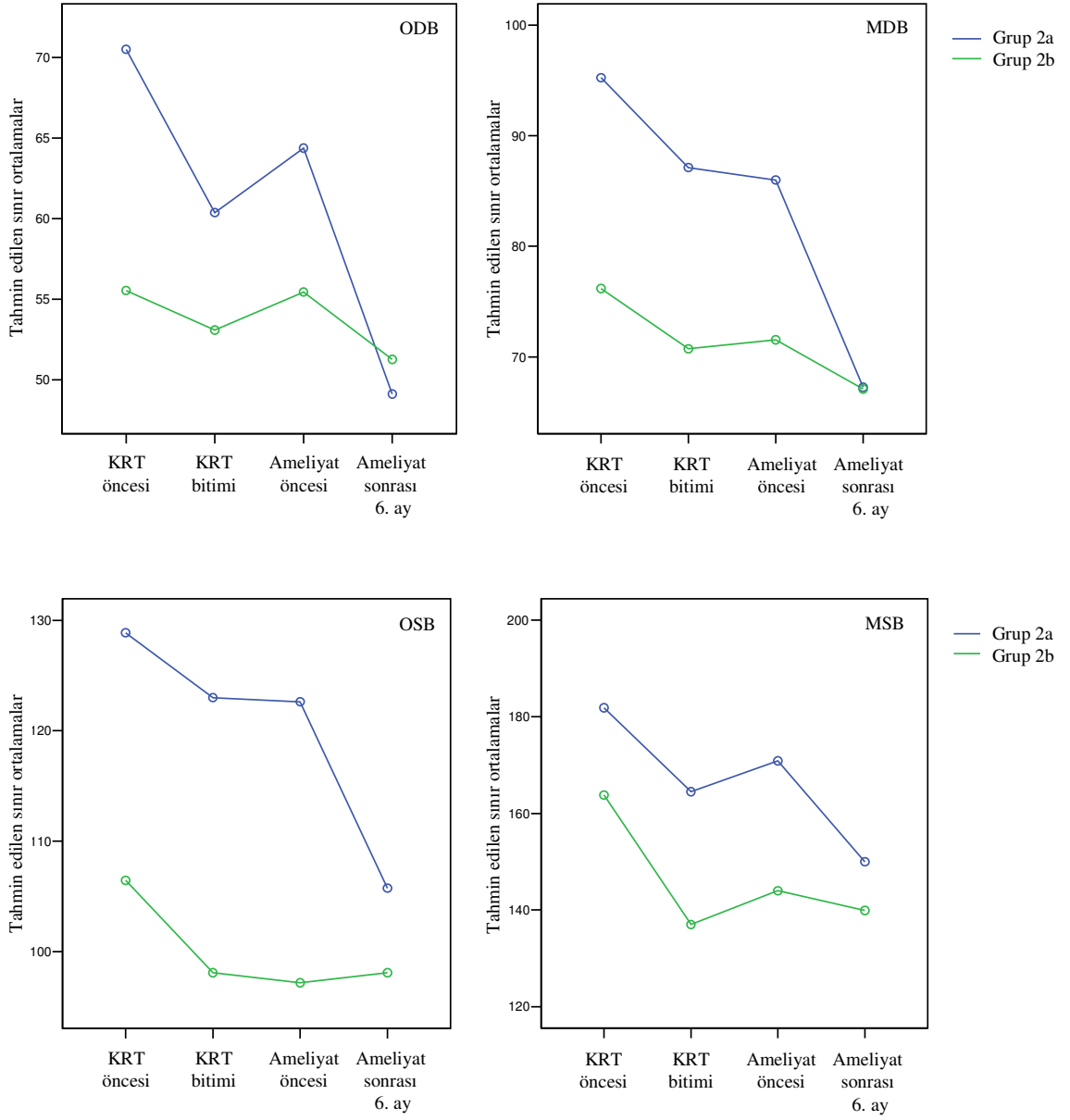
† Mann-Whitney U testi

‡ Fisher testi

§ MTH ölçümünün yapılmasını 5 hasta kabul etmedi.

Anorektal manometri incelemesindeki basınç verileri mmHg cinsinden grupların ortalama ± standart sapma değerleridir. Rektal İD ve MTH verileri grupların ortalama (dağılım) değerleridir.

Grup 2a ve 2b KRT başlangıcına göre tedavi boyunca (KRT hemen bitimi, ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası 6. aydaki) ODB, MDB, OSB ve MSB değişimi yönünden değerlendirildiğinde sadece MDB ölçümünde Grup 2a'da Grup 2b'ye göre daha belirgin düştüğü izlendi ("General linear model", tekrarlayan ölçümler testi; P=0.015) (Şekil 8).



Şekil 8. Grup 2a ve 2b deki olgularda tedavi boyunca izlenen ODB, MDB, OSB ve MSB değişimleri.

TARTIŞMA

Ameliyat öncesi KRT'nin anorektal işlevler üzerindeki etkilerini araştırmak için randomize bir çalışma yapmak rektum kanserlerinde tedavi standartları belirlendiği için olanaklı değildir. Orta ve alt yerleşimli lokal ileri rektum kanserinde ameliyat öncesi radyoterapi ya da kemoradyoterapi birçok tedavi protokolünde benimsenmiş durumdadır. Bu nedenle hastaları anorektal işlevleri saptamak üzere randomize ederek gruplamak etik sorun oluşturur. Randomizasyon içermeyen çalışma dizaynlarında KRT alan hastaların evresi almayanlara göre daha ileri olması; hastaların demografik özellikleri, tümör yerleşim yerleri ve evrelerinin farklı olması kaçınılmazdır. Bu çalışma da hastalar önceden belirlenmiş bir rektum kanseri tedavi protokolüne uyumlu kalarak ileriye dönük grupladığı için bazı kısıtlılıklar taşımaktadır; Tablo 2'de görüldüğü gibi hastaların yaş, tümör yerleşimleri ve evreleri iki grup arasında farklılık göstermektedir.

Grupların homejen olmamasına karşın; tedavi başlangıcında her iki gruptaki hastalar anorektal manometri, rektosigmoidoskopi, Wexner ve FIQL skoru yönünden karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 3). Bu özellik, her iki grupta yer alan hastaların anorektal işlevler açısından başlangıçta benzer özellikte olduğunu göstermekte ve çalışmamızda iki grup arasında karşılaştırmalı ölçümler yapılabilmesini olanaklı kılmaktadır.

Her iki grup kendi içinde farklı ölçüm dönemlerinde karşılaştırıldığında, Grup 1 ve 2 tedavi öncesi ile ameliyat sonrası 6. ayda anorektal manometri ölçümleri açısından ODB ve MDB değerlerinin başlangıca göre azaldığı, MSB değerinin ise sadece Grup 2'de başlangıca göre azaldığı saptandı ($P<0.05$). OSB'de belirgin bir değişim izlenmedi. Bu sonuçlar ameliyat öncesi KRT uygulanan diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Ammann ve ark.³³, benzer kurumlu çalışmalarında ameliyat sonrası ölçümlerini uzun dönemde yapmışlar (ortalama 384 gün) ve sadece KRT grubunda tedavi başlangıcına göre ODB ve MTH'de azalma olduğu saptamışlardır. Bu değişim sadece cerrahi uygulanan grupta izlenmemiştir. Gervaz ve ark.⁴¹, ameliyat öncesi KRT'nin anorektal işlevler üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarında, ameliyat sonrası 8–12.

ayda yaptıkları anorektal manometri ölçümlerinde KRT uygulanan grupta, başlangıca göre ODB'da daha belirgin azalma saptamışlardır; SB, rektal İD ve MTH ölçümleri yönünden farklılık izlenmemiştir (Tablo 1).

Çalışmamızda, gruplar ameliyat sonrası 6. ay incelemeleri yönünden karşılaştırdıklarında ODB, OSB, MDB, rektal İD, MTH, FIQL skoru, rektosigmoidoskopi skoru açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi; MSB ve Wexner skoru 2. grupta daha düşük olarak bulundu (sırasıyla; $P=0.018$ ve $P=0.006$).

Grup 2'de KRT öncesi ve KRT hemen bitiminde yapılan anorektal manometri incelemelerinde KRT bitiminde öncesine göre ODB, MDB, OSB, MSB değerlerinde belirgin azalma izlendi; rektal İD, MTH, RAİR ölçümleri arasında fark izlenmedi. Bu veriler ameliyat öncesi KRT uygulanan hastalarda RT'ye bağlı erken dönemde hem İAS hem de EAS'de geçici değişiklikler olduğunu düşündürmektedir. Önceki çalışmalarda, RT'ye İAS'in daha duyarlı olduğu bildirilmiştir^{34,54}; ancak çalışmamızda hem DB hem de SB ölçümlerinde fark izlenmesi İAS ile birlikte EAS'in'de RT'den etkilendiğini göstermektedir. Pelvik RT'nin EAS'i etkilemesi, pudental sinirin seyri RT alanı içerisinde kalmasından kaynaklanabileceği daha önce bildirilmiştir³⁸. Lim ve ark.⁴⁵, rektum tümörü nedeniyle KRT uygulanan hastaları (n=66) tümörün yerleşim yerlerine göre orta ve alt rektum olmak üzere iki gruba ayırarak, anorektal işlevler açısından anorektal manometri, PSTML ölçümü ve Wexner inkontinens anketi ile değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada KRT sonrası MDB'da değişim izlenmezken, MSB'da azalma ve Wexner skorunda artış saptanmıştır. Araştırmacılar, KRT sonrası pudental nöropati gelişen olguların (n=18) verilerini yeniden analiz ettiklerinde, bu olgularda Wexner skorunda kötüleşme ve MSB'da azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Gruplar arasında anorektal işlevler açısından farklılık izlenmemiştir. Bu sonuçlar, RT'ye bağlı pudental sinir etkilenmesinin SB değerlerinde azalmaya neden olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, Grup 2, KRT öncesi ve sonrası dönemler olarak Wexner, FIQL ve sigmoidoskopi skorları yönünden karşılaştırıldığında KRT bitiminde Wexner skoru ve FIQL skoru, alt kategorik incelemeler dahil, KRT öncesine göre belirgin kötüleşme izlendi ($P<0.05$).

Ameliyat öncesi RT'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkileri ilk kez Dahlberg ve ark.³ tarafından 1998 yılında yapılan çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmada yazarlar kullandıkları sorgu anketinde ameliyat öncesi RT grubunda, sosyal yaşantının olumsuz etkilendiğini saptamışlardır. Tjandra ve ark.⁴², ameliyat öncesi KRT'nin yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini araştıran çalışmalarında, EORTC QLQ-C30 ve QLQ-CR38 sorgu anketlerini kullanmışlardır. Araştırmacılar ameliyat sonrası 3. ayda yaşam kalitesi anketlerinden elde edilen skorlarda düşme izlemişlerdir. Anket sonuçlarında en belirgin etkilenmeler idrar yapma, defekasyon ve gastrointestinal belirtilerde saptanmıştır. Pollack ve ark.³⁸, ameliyat öncesi RT uygulanan hastalar ile sadece cerrahi uygulanan hastaların anorektal işlevlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, ameliyattan ortalama 14 yıl sonra uyguladıkları inkontinens anketi sonuçlarına göre ("Swedish Society of Colorectal Surgeons" inkontinens anketi) RT grubunda dışkı inkontinensinin daha fazla izlendiğini belirtmişler ve FIQL anketi ile değerlendirilen yaşam kalitesinde gruplar arasında farklılık izlememişlerdir.

Bu çalışmada Grup 2'de 3 olguda (%9.7) KRT'ye tam yanıt, 16 olguda (%51.6) kısmi yanıt izlenmiştir. Bu veriler diğer çalışmacıların sonuçları ile uyumludur; KRT'ye tam yanıt oranı bazı serilerde %20'lere ulaşmaktadır²²⁻²⁷.

Grup 2'de yer alan hastalar tümör yerleşimi ve buna bağlı olarak anastomoz düzeyi- orta rektum ve aşağı anastomoz düzeyi- açısından iki ayrı alt grupta olarak incelenmiştir. Grup 2a (orta rektum) ve Grup 2b (alt rektum)'deki hastalar yaş, cinsiyet, tümör evresi ve tümör yerleşimi açısından benzerlik göstermekteydi. Ameliyat sonrası 6. ay anorektal manometri ölçümleri yönünden iki alt grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Her iki grupta da ameliyat sonrası 6. ayda Wexner, FIQL ve sigmoidoskopi skorları benzer olarak izlendi. Teorik olarak ameliyat öncesi KRT uygulanan hastalarda anastomoz düzeyi aşağı seviyede olduğunda, anorektal işlevlerinin olumsuz etkilenebileceği düşünülür. Ancak, bizim çalışmamızda Grup 2a ve 2b arasında anorektal işlev açısından sadece MDB'nda fark izlenmesi ve MDB'nın Grup 2a'da daha düşük bulunması, anastomoz düzeyi ile anorektal işlevler arasında kemoradyoterapi ile ilintili olarak doğrudan bir ilişki olmadığını göstermektedir. Ammann ve ark.³³, benzer şekilde kurgulanmış çalışmalarında orta rektum tümürlü olgular ile alt rektum yerleşimli olanlar arasında

KRT alan grupta ameliyat sonrası ortalama 384 gün sonra anorektal manometri ölçümleri yapılmıştır. Orta rektum tümörlü olgularda, ODB, rektal İD ve MTH değerlerinde başlangıca göre anlamlı düşme saptanırken benzer değişim alt rektum tümörlü olgularda izlenmemiştir. Lim ve ark.⁴⁵, ameliyat öncesi KRT uygulanan olguları yerleşim yerlerine göre orta ve alt rektum olarak iki gruba ayırmışlar ve KRT sonrası 4. haftada yapılan anorektal manometri, PNTML ve Wexner skoru ölçümleri sonucunda, gruplar arasında fark saptamamışlardır. Bu iki araştırmanın sonuçları çalışmamız ile birlikte yorumlandığında, ameliyat öncesi KRT'nin öngörülenin aksine aşağı anastomozlarda anorektal işlevler açısından daha olumsuz etkiler oluşturmadığı sonucuna ulaşılabilir.

Grup 2'de KRT öncesi ve sonrası (Tablo 6) ODB, MDB, OSB ve MSB değerlerine bakıldığında, bu ölçümlerde KRT sonrası düşme izlenirken, rektal İD, MTH ve RAİR değerlerinde önemli bir değişim saptanmaması uygulanan modern RT tekniklerinin tümör hedefine yönelmesi ile komşu dokuların (özellikle rektum duvarı ve rektal komplians) istenmeyen etkilerden korunmasının sağlanması ile açıklanabilir.

Rektum kanseri dışında da pelvik RT uygulanan serviks, prostat, mesane ve anal kanal kanserli hastalarda rektum kanserlerine göre uygulanan RT dozu daha yüksektir⁷², bu olgularda da pelvik RT'ye bağlı anorektal işlevler üzerinde olumsuz etkiler gelişmektedir^{33,33,36} (Tablo 8).

Tablo 8. Pelvik RT uygulanan rektum dışı tümörlerde anorektal işlevler.

Yazar	Yıl	Tümör tipi, sayı	Manometri	Klinik
Iwamoto ve ark. ³¹	1997	Serviks, 31	DB↑ MTH↓ Rektal komplians↓	Rektal örnekleme daha kötü “Urgency” “Soiling”
Vordermark ve ark. ³²	1999	Anal kanal, 22	DB↓, MSB↓, rektal kompliyans ↓	GIQL ↔
Kushwaha ve ark. ⁷³	2003	Prostat / mesane, 31	RT sonrası 6. haftada RT öncesine göre fark yok; 6. ayda DB, SB belirgin ↓	Wexner inkontinens skoru RT sonrası 6. hafta ve 6. ayda RT öncesine göre belirgin ↓

↔ = fark yok; ↓ = azalmış; ↑ = artmış.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, ameliyat öncesi KRT, anorektal işlevleri kısa dönemde olumsuz etkilemektedir. Bu etkilerin çoğunun, ameliyattan sonra 6 aylık dönemde kaybolmasına karşın özellikle eksternal anal sfinkter üzerindeki olumsuz etkisi sürebilmekte ve bunun anal kanal sıkma basıncına yansımaları sonucu, dışkılama kontinensi olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Çalışmamızda, KRT'nin bu etkilerinin yaşam kalitesini kötüleştirecek düzeye erişmediği sonucuna ulaşılmıştır.

Ameliyat öncesi KRT'nin, lokal nüksü azaltmada etkin olduğu, sağkalım üzerindeki etkilerinin henüz tam olarak belli olmadığı, ayrıca uzun dönemde anorektal işlevleri olumsuz yönde etkileyebileceği konusundaki bilgiler hastalar ile tedavi öncesi paylaşılmalıdır.

Rektum kanserli hastaların tedavisi planlanırken hastanın anorektal işlev kapasitesi de göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006;56(2):106-30.
2. Kollmorgen CF, Meagher AP, Wolff BG, Pemberton JH, Martenson JA, Illstrup DM. The long-term effect of adjuvant postoperative chemoradiotherapy for rectal carcinoma on bowel function. *Ann Surg* 1994;220(5):676-82.
3. Dahlberg M, Glimelius B, Graf W, Pahlman L. Preoperative irradiation affects functional results after surgery for rectal cancer: results from a randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41(5):543-9.
4. Madoff RD. Chemoradiotherapy for Rectal Cancer-When, Why, and How? *NEJM* 2004; 351(17):1790-2.
5. Kurt M, Ozkan L, Yilmazlar T, et al. Postoperative concomitant chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2005;52(65):1411-5.
6. Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983;52(7):1317-29.
7. Kapiteijn E, van de Velde CJ. The role of total mesorectal excision in the management of rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002;82(5):995-1007.
8. Stockholm Rectal Cancer Study Group. Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990;66(1):49-55.
9. Swedish Rectal Cancer Trial Group. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336(14):980-7.
10. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5644-50.
11. Camma C, Giunta M, Fiorica F, Pagliaro L, Craxi A, Cottone M. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA*. 2000;284(8):1008-15.
12. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials. *Lancet* 2000;358(9290):1291-304.
13. Pahlman L, Glimelius B. Pre- or postoperative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. Report from a randomized multicenter trial. *Ann Surg* 1990;211(2):187-95.

14. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:327-34.
15. Marijnen CA, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients: report of a multicenter randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(5):1311-20.
16. Dutch Colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345(9):638-46.
17. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy. *Radiother Oncol* 2004;72:15-24.
18. Arbuck SG. Overview of clinical trials using 5-fluorouracil and Leucovorin for the treatment of colorectal cancer. *Cancer* 1989;63:1036-44.
19. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2396.
20. Sauer R, Fietkau R, Wittekind C, et al. Adjuvant versus neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced rectal cancer. A progress report of a phase-III randomized trial (protocol CAO/ARO/AIO-94). *Strahlenther Onkol* 2001;177(4):173-81.
21. German Rectal Cancer Study Group. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351(17):1731-40.
22. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer following irradiation: a proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1051-6.
23. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8688-96
24. Luna-Perez P, Segura J, Alvarado I, Labastida S, Santiago-Payan H, Quintero A. Specific c-K-ras gene mutations as a tumor-response marker in locally advanced rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(10):727-31.
25. Terzi C, Sagol Ö, Canda AE, et al. Lokal ileri rektum kanserlerinde preoperatif radyokemoterapiye histolojik yanıtın önceden belirlenmesinde p53, Ki-67 ve Survivin'in rolü.

Alt Gastrointestinal Cerrahide Komplikasyonlar ve Sorunlar Kongresi (14-17 Nisan 2005, İzmir, Türkiye) Kongre Kitabı, s.167-68.

26. Rodel F, Hoffmann J, Distel L, et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer. *Cancer Res.* 2005;65(11):4881-7.

27. Adell G, Zhang H, Jansson A, Sun XF, Stal O, Nordenskjold B. Decreased tumor cell proliferation as an indicator of the effect of preoperative radiotherapy of rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(3):659-63.

28. Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, Paty P. Sphincter preservation with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(3):553-9.

29. Theodoropoulos G, Wise WE, Padmanabhan A, Kerner BA, Taylor CW, Aguilar PS, et al. T-level downstaging and complete pathologic response after preoperative chemoradiation for advanced rectal cancer result in decreased recurrence and improved disease-free survival. *Dis Colon Rectum* 2002;45(7):895-903.

30. Yeoh E, Sun WM, Russo A, Ibanez L, Horowitz M. A retrospective study of the effects of pelvic irradiation for gynecological cancer on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:1003-10.

31. Iwamoto T, Nakahara S, Mibu R, Hotokezaka M, Nakano H, Tanaka M. Effect of radiotherapy on anorectal function in patients with cervical cancer. *Dis Colon Rectum.* 1997;40(6):693-7.

32. Vordermark D, Sailer M, Flentje M, Thiede A, Kolbl O. Curative-intent radiation therapy in anal carcinoma: quality of life and sphincter function. *Radiother Oncol* 1999;52(3):239-43.

33. Ammann K, Kirchmayr W, Klaus A, et al. Impact of neoadjuvant chemoradiation on anal sphincter function in patients with carcinoma of the midrectum and low rectum. *Arch Surg* 2003;138(3):257-61.

34. Varma JS, Smith AN, Busuttill A. Correlation of clinical and manometric abnormalities of rectal function following chronic radiation injury. *Br J Surg* 1985;72(11):875-8.

35. Birnbaum EH, Dreznik Z, Myerson RJ, et al. Early effect of external beam radiation therapy on the anal sphincter: a study using anal manometry and transrectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1992;35(8):757-61.

36. Birnbaum EH, Myerson RJ, Fry RD, Kodner IJ, Fleshman JW. Chronic effects of pelvic radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 1994;37(9):909-15.

37. Kusunoki M, Shoji Y, Yanagi H, et al. Anorectal function after preoperative intraluminal brachytherapy and colonic J pouch-anal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1993;80(7):933-5.
38. Pollack J, Holm T, Cedermark B, Holmstrom B, Mellgren A. Long-term effect of preoperative radiation therapy on anorectal function. *Dis Colon Rectum* 2006;49(3):345-52.
39. Buie WD, MacLean AR, Attard JA, Brasher PM, Chan AK. Neoadjuvant chemoradiation increases the risk of pelvic sepsis after radical excision of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(10):1868-74.
40. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, Guillem JG, Paty PP. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):51-7.
41. Gervaz P, Rotholtz N, Pisano M, et al. Quantitative short-term study of anal sphincter function after chemoradiation for rectal cancer. *Arch Surg* 2001;136(2):192-6.
42. Tjandra JJ, Reading DM, McLachlan SA, et al. Phase II clinical trial of preoperative combined chemoradiation for T3 and T4 resectable rectal cancer: preliminary results. *Dis Colon Rectum* 2001;44(8):1113-22.
43. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76.
44. Spranger MA, te Velde A, Aaronson NK. The construction and testing of the EORTC Colorectal Cancer Specific Quality of Life Questionnaire Module (QLQ-CR-38). *Eur J Cancer* 1999;35:238-47.
45. Lim JF, Tjandra JJ, Hiscock R, Chao MW, Gibbs P. Preoperative chemoradiation for rectal cancer causes prolonged pudendal nerve terminal motor latency. *Dis Colon Rectum* 2006;49(1):12-9.
46. Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 1993;36(1):77-97.
47. Nathanson DR, Espat NJ, Nash GM, et al. Evaluation of preoperative and postoperative radiotherapy on long-term functional results of straight coloanal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2003;46(7):888-94.
48. Lundby L, Krogh K, Jensen VJ, et al. Long-term anorectal dysfunction after postoperative radiotherapy for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(7):1343-9.

49. Miller R, Lewis GT, Bartolo DCC, et al. Sensory discrimination and dynamic activity in the anorectum: evidence using a new ambulatory technique. *Br J Surg* 1988;75:1003-7.
50. Goligher JC, Leacock AG, Brossy JJ. The surgical anatomy of the anal canal. *Br J Surg* 1955;43:51-61.
51. Tubiana M, Dutreix J, Wambersie A. *Introduction to Radiobiology*. London: Taylor and Francis, 1999.
52. Mould RF. *Radiotherapy Treatment Planning*. London: Adam Hilger, 1985.
53. Huddart RA, Yarnold JR. *The Principles of Radiotherapy*. RCS Course Manual. London: Churchill Livingstone, 1999.
54. Da Silva GM, Berho M, Wexner SD, et al. Histologic analysis of the irradiated anal sphincter. *Dis Colon Rectum* 2003;46(11):1492-7.
55. Eckardt VF, Emler T. Reliability of anal pressure measurements. *Dis Colon Rectum* 1991;34:72-7.
56. Arndorfer RC, Stef JJ, Dodds W, et al. Improved infusion system for intraluminal eosophageal manometry. *Gastroenterology* 1977;73:23-7.
57. Loening-Baucke V, Anuras S. Effects of age and sex on anorectal manometry. *Am J Gastroenterol* 1985;80:50-3.
58. Lestar B, Penninckx F, Kerremans R. The composition of anal basal pressure. An in vivo and in vitro study in man. *Int J Colorect Dis* 1989;4:118-22.
59. Browning GG, Parks AG. Postanal repair for neuropathic faecal incontinence: correlation of clinical result and anal canal pressures. *Br J Surg* 1983;70(2):101-4.
60. Pescatori M, Anastasio G, Bottini C, Mentasti A. New grading and scoring for anal incontinence. Evaluation of 335 patients. *Dis Colon Rectum* 1992;35(5):482-7.
61. American Medical Systems. *Fecal incontinence scoring system*. Minnetonka: American Medical Systems.
62. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Patient and surgeon ranking of the severity of symptoms associated with fecal incontinence: the fecal incontinence severity index. *Dis Colon Rectum* 1999;42(12):1525-32.
63. Vaizey CJ, Carapeti E, Cahill JA, Kamm MA. Prospective comparison of faecal incontinence grading systems. *Gut* 1999;44(1):77-80.
64. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992;30(6):473-83.

65. Rockwood TH, Church JM, Fleshman JW, et al. Fecal Incontinence Quality of Life Scale: quality of life instrument for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2000;43:9-16.
66. Eypasch E, Williams JJ, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument. *Br J Surg.* 1995;82(2):216-22.
67. Rockwood TH. Incontinence severity and QOL scales for fecal incontinence. *Gastroenterology.*2004;126(1 Suppl 1):S106-13.
68. Sjö Dahl R. Do we need adjuvant treatment for rectal cancer? *Ann Med* 1997; 29: 91-93.
69. Zaheer S, Pemberton JM, Farouk R, et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1998;227:800-811.
70. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1(8496):1479-1482.
71. Herrmann T, Knorr A, Dörner K. The RTOG/EORTC classification criteria for early and late radiation reactions. *Radiobiol Radiother (Berl)* 1987;28(4):519-28.
72. Hayne D, Vaizey CJ, Boulos PB. Anorectal injury following pelvic radiotherapy. *Br J Surg* 2001;88(8):1037-48.
73. Kushwaha RS, Hayne D, Vaizey CJ, Wrightham E, Payne H, Boulos PB. Physiologic changes of the anorectum after pelvic radiotherapy for the treatment of prostate and bladder cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(9):1182-8.

Ek-1. Rektosigmoidoskopi Skoru

- Mukozal solukluk / atrofi
- Telenjektazi
- Dokunmaya bağlı kanama
- Ülserasyon
- Rektal esneklik kaybı

Skor: Her bir değişken bir puan olarak hesaplanarak toplam puan bulunur.

Ek-2. Wexner İnkontinens Skorlama Anketi

İnkontinens	Hiç	<1/ay	<1/hafta ve >1/ay	<17gün ve >1/hafta	Her gün
Solid	0	1	2	3	4
Likid	0	1	2	3	4
Gaz	0	1	2	3	4
Alt bezi	0	1	2	3	4
Yaşam biçimi değişiklikleri	0	1	2	3	4

Ek-3. Fekal İnkontinens Yaşam Kalitesi (FIQL) Değerlendirme Anketi

Soru 1. Genel olarak sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

- 1 Mükemmel
2 Çok iyi
3 İyi
4 Orta
5 Kötü

Soru 2. Dışkı kaçırma

	Çoğu zaman	Bazen	Çok az	Hiçbir zaman	Diğer nedenlerle
a. Evden dışarıya çıkmaya korkuyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
b. Arkadaşlarımı ziyaret etmekten kaçınıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
c. Geceyi başka yerde geçirmekten kaçınıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
d. Sinema, tiyatro gibi yerlere gitmeye çekiniyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
e. Evden dışarıya çıkmadan önce yediğim şeyleri sınırlıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
f. Evde değilken olabildiğince tuvalete yakın yerde bulunmaya çalışıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
g. Günlük aktivitelerimi barsak hareketlerime göre planlıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
h. Seyahat etmekten kaçınıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
i. Tuvalete zamanında yetişebilmek için endişe duyuyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
j. Barsak hareketlerimi kontrol edemediğimi düşünüyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
k. Barsak hareketlerimi tuvalete yetişene kadar kontrol edemiyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

l. Bazen farkında olmadan dışkı kaçırıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
m. Dışkı kaçırmayı önlemek için olabildiğince tuvalete yakın duruyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

Soru 3. Dışkı kaçırmam nedeniyle?

	Çoğu zaman	Bazen	Çok az	Hiçbir zaman	Diğer nedenlerle
a. Utanıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
b. İstediğim birçok şeyi yapamıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
c. Dışkı kaçırdığımdan endişelendiriyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
d. Kendimi depresif hissediyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
e. Başkalarının bendeki dışkı kokusunu hissedebilecekleri beni endişelendiriyor	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
f. Kendimi sağlıklı bir insan gibi hissetmiyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
g. Yaşam beni daha az mutlu ediyor	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
h. İstediğimden daha seyrek cinsel ilişki kuruyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
i. Kendimi diğer insanlardan farklı hissediyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
j. Aklımda her zaman dışkı kaçırdığımdan fikri var	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
k. Cinsel ilişkiye girmekten korkuyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
l. Uçak ya da tren ile seyahat etmekten kaçınıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
m. Dışarıda yemek yemekten kaçınıyorum	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>

n. İlk kez bir yere gittiğimde ilk dikkat ettiğim şey tuvaletin yeri oluyor	1	2	3	4	<input type="checkbox"/>
---	---	---	---	---	--------------------------

Soru 4. Geçen ay içerisinde sizi üzen, ümitsizliğe kapılmanıza neden olan bir olay oldu mu?

Önemli bir sorunuz var mı?

- 1 Çok ciddi – Bu nedenle de kendimi bıraktım
- 2 Çok
- 3 Önemli ölçüde
- 4 Biraz
- 5 Çok az
- 6 Olmadı

Puanlama: Anket dört alt grupta incelenmekte; her gruptaki soruların toplam puanı, o grupta cevaplanan soru sayısına bölünerek puanlama yapılır.

	Soru
Yaşam biçimi	2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2f, 2g, 2h, 3b, 3l, 3m
Üstesinden gelme/davranış	2f, 2i, 2j, 2k, 2m, 3d, 3h, 3j, 3n
Depresyon/kişisel algı	1, 3d, 3f, 3g, 3i, 3k, 4
Utanma	3l, 3a, 3e