



EISSN 1308-8521



ULUSAL CERRAHİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY





ULUSAL CERRAHI DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Editör / Editor

Mehmet GÜREL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Editör Yardımcısı / Associate Editor

Can ATALAY

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Ankara Oncology Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Yayın Sekreteri / Publication Secretary

Hasan BESİM

Yakın Doğu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Near East University, Nicosia, Turkish Republic of Northern Cyprus

Biyoistatistik Danışmanları / Consultants in Biostatistics

Yıldır ATA KURT

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Uzmanı, Ankara, Türkiye
Biostatistics Consultant, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

İlker ERCAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of Biostatistics, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

Hasan KARANLIK

İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Cerrahi Ünitesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul University Oncology Institute of Surgical Unit, Istanbul, Turkey

Dil Editörü / Language Editor

Didem ÖNCEL YAKAR

Kurucu / Founder

Cemalettin TOPUZLU

Türk Cerrahi Derneği Adına Sahibi

Owner On behalf of Turkish Surgical Association

Yeşim ERBİL

Türk Cerrahi Derneği'nin resmi yayın organıdır. Derginin editöryel işleyişi, hakem seçimi, yazı değerlendirme, kabul ve ret süreçleri ve diğer tüm yayın politikası dernek yönetiminden bağımsız olarak yürütülmektedir. Ulusal Cerrahi Dergisi aynı zamanda Türk Hepato-Pankreato-Bilier Cerrahi Derneği ile Endokrin Cerrahisi Derneği'nin de resmi yayın organıdır.

Sorumlu Yazı İşleri Müdürü

Responsible Manager

Can ATALAY

Turkish Journal of Surgery is the official publication of Turkish Surgical Association. Editorial workflow, reviewer selection, manuscript evaluation, manuscript acceptance and rejection processes of the journal and the rest of the journal's policies are managed and carried out independently of the association management. Turkish Journal of Surgery is also the official publication of Turkish Hepatopancreatobiliary Surgery Association and Turkish Association of Endocrine Surgery.

İletişim / Contact

Adres/Address: Kuru Mah. Kuru Sitesi, İhlamur Cad. No: 26 06810 Çayyolu, Ankara, Türkiye
Telefon/Phone: +90 312 241 99 90 Faks/Fax: +90 312 241 99 91 editor@ulusalcerrahidergisi.org



Yayıncı / Publisher
İbrahim KARA

Yayın Yönetmeni / Publication Director
Ali ŞAHİN

Yayın Yönetmeni Yardımcısı / Deputy Publication Director
Gökhan ÇİMEN

Yayın Koordinatörleri / Publication Coordinators
Esra GÖRGÜLÜ
Ebru MUTLU
Betül ÇİMEN
Saniye İNGİN
Nihan GÜLTAN
İrem Naz GÜVEL
Dilşad GÜNEY

Mali İşler Koordinatörü / Finance Coordinator
Veyisel KARA

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Hakan ERTEN
Zeynep YAKIŞIRER

Grafik Departmanı / Graphics Department
Ünal ÖZER
Neslihan YAMAN
Kübra ÇOLAK

İletişim / Contact:
Adres/Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394
Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul
Telefon/Phone: +90 212 217 17 00
Faks/Fax: +90 212 217 22 92
E-posta/E-mail: info@avesyayincilik.com



ULUSAL CERRAHİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Uluslararası Yayın Kurulu / International Editorial Board

Luca Ansaloni

Director, General Surgery I, Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy
Genel Cerrahi Kliniği, Papa Giovanni XXIII Hastanesi, Bergamo, İtalya

Juan Asensio

Department of Trauma Surgery and Critical Care, Westchester Medical Center, Westchester, NY, USA
Travma Cerrahisi ve Kritik Bakım Kliniği, Westchester Tıp Merkezi, Westchester, NY, ABD

George Asimacopoulos

Head of Department at IKA Hospital Breast Unit Athens, Athens, Greece
İKA Hastanesi, Göğüs Ünitesi Atina Bölüm Başkanı, Atina, Yunanistan

Eren Berber

Center for Endocrine Surgery, Cleveland Clinic, Cleveland, USA
Endokrin Cerrahisi Merkezi, Cleveland Kliniği, Cleveland, ABD

Roberto Bergamaschi

Division of Colon and Rectal Surgery, State University of New York, Stony Brook, New York, USA
Kolon ve Rektum Cerrahisi Bölümü, New York Eyalet Üniversitesi, Stony Brook, NY, ABD

Anders Bergenfelz

Consultant Surgeon in Endocrine and Sarcoma Surgery, Director Practicum Clinical Skills Centre, Skåne University Hospital, Lund, Sweden
Practicum Klinik Yetenek Merkezi, Skåne Üniversitesi Hastanesi, Lund, İsveç

Heinz-Johannes Buhr

Department of Surgery, Campus Benjamin Franklin, Charité Medical School, Berlin, Germany
Cerrahi Anabilim Dalı, Benjamin Franklin Kampüsü, Charité Tıp Okulu, Berlin, Almanya

Irshad Chaudry

Department of Surgery, Faculty of Medicine, Alabama University, Alabama, USA
Cerrahi Anabilim Dalı, Alabama Üniversitesi Tıp Fakültesi, Alabama, ABD

Herbert Chen

Department of Surgery, University of Wisconsin School of Medicine and Public Health, Madison WI, USA
Wisconsin Üniversitesi, Tıp Fakültesi ve Halk Sağlığı, Cerrahi Anabilim Dalı, Madison WI, ABD

Orlo Clark

Professor Emeritus of Surgery, Division of General Surgery, San Francisco, USA
Emekli Cerrah, Genel Cerrahi Bölümü, San Francisco, ABD

Başak E. Doğan

Departments of Radiology and Breast Imaging-Unit University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, USA
Tektaş Üniversitesi Anderson Kanseri Merkezi, Radyoloji Anabilim Dalı ve Meme Görüntüleme Ünitesi, ABD

Henning Dralle

Professor of Surgery and Chairman, Department of General, Visceral and Vascular Surgery, University Hospital, Medical Faculty, University of Halle-Wittenberg, Halle/Saale, Germany
Genel, Viseral ve Vasküler Cerrahi Anabilim Dalı, Üniversite Hastanesi, Halle-Wittenberg Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halle/Saale, Almanya

Sükrü Emre

Department of Transplant Surgery and of Pediatrics, Yale- New Haven, USA
Transplant Cerrahisi ve Pediatri Anabilim Dalları, Yale, New Haven, ABD

Abe Fingerhut

Department of Surgery, Hippokrateon University Hospital, Athens University, Athens, Greece
Cerrahi Anabilim Dalı, Hippokrateon Üniversitesi Hastanesi, Atina Üniversitesi, Atina, Yunanistan

Donal E. Fry

Department of Surgery, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA
Cerrahi Anabilim Dalı, Northwestern Üniversitesi Feinberg Tıp Fakültesi, Chicago, IL, ABD

Yuman Fong

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, USA
Sloan-Kettering Kanseri Merkezi, New York, ABD

Michel Gagner

Clinical Professor of Surgery, Chief, Bariatric and Metabolic Surgery, Montreal, Canada
Klinik Tıp Profesörü, Bariatrik ve Metabolik Cerrahi, Montreal, Kanada

Seza Güleş

Florida International University Herbert Wertheim College of Medicine, Miami, USA
Herbert Wertheim Tıp Okulu, Uluslararası Florida Üniversitesi, Miami, ABD

Jean-François Henry

Department of Endocrine Surgery, University Hospital La Timone, Rue Saint Pierre, Marseilles, France
Endokrin Cerrahisi Anabilim Dalı, Timone Üniversitesi Hastanesi, Rue Saint Pierre, Marseilles, Fransa



ULUSAL CERRAHİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Mohammed Keshtgar

Department of Surgery, Royal Free Hospital, London, England
Royal Free Hastanesi, Cerrahi Bölümü, Londra, İngiltere

Hayato Kurihara

Minimally Invasive Surgery, Emergency Surgery and Trauma Section, Istituto Clinico Humanitas, Milano, Italy
Minimal Invaziv Cerrahi, Acil Cerrahi ve Travma Bölümü, Istituto Clinico Humanitas, Milano, Italya

Ari Leppäniemi

Department of Surgery, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland
Cerrahi Anabilim Dalı, Helsinki Üniversite Hastanesi, Helsinki, Finlandiya

Osama Al Malik

Breast Cancer Program, King Faisal Specialist Hospital & Research Centre, Saudi Arabia
Kral Faysal Özel Hastanesi ve Araştırma Merkezi, Meme Kanseri Programı, Suudi Arabistan

Paolo Miccoli

Laboratory of Immunology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, via Roma, Italy
İmmünoloji Laboratuvarı, Klinik ve Deneysel Tıp Anabilim Dalı, Pisa Üniversitesi, Roma, Italya

Miroslav Milicevic

Institute for Digestive Diseases The First Surgical Clinic University of Belgrade Clinical Centre, Belgrade, Serbia
Sindirim Hastalıkları Enstitüsü, Belgrad Üniversitesi Klinik Merkezi Birinci Cerrahi Kliniği, Belgrad, Sırbistan

Peter Neuhaus

Department of General, Visceral and Transplantation Surgery, Campus Virchow-Klinikum, Charité Medical School, Berlin, Germany
Genel, Viseral ve Transplantasyon Cerrahisi Anabilim Dalı, Virchow-Klinikum Kampüsü, Charité Tıp Okulu, Berlin, Almanya

Yuji Nimura

Department of Surgery, Graduate Faculty of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan
Cerrahi Anabilim Dalı, Graduate Tıp Fakültesi, Nagoya Üniversitesi, Nagoya, Japonya

Rumen Pandev

Chairman of Supervisory Body of Bulgarian Surgical Society, Secretary of Bulgarian Workgroup of Endocrine Surgery, Bulgaria
Bulgar Cerrahi Derneği Yönetim Kurulu Başkanı, Bulgar Endokrin Cerrahisi Çalışma Grubu Sekreteri, Bulgaristan

Mahdi Rezai

European Academy of Senology, Düsseldorf, Germany
Avrupa Meme Bilimleri Akademisi, Düsseldorf, Almanya

Mitsuru Sasako

Department of Surgery, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
Cerrahi Anabilim Dalı, Ulusal Kanser Merkezi Hastanesi, Tokyo, Japonya

Volker Schumpelick

Department of Surgery, University Hospital Aachen, Aachen, Germany
Cerrahi Anabilim Dalı, Aachen Üniversite Hastanesi, Aachen, Almanya

Ashok Shaha

Jatin P. Shah Chair in Head and Neck Surgery, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, USA
Boyun, Baş Cerrahisi Bölümü Başkanı, Memorial Sloan Kettering Kanseri Merkezi, New York, ABD

Jörg-Rüdiger Siewert

Freiburg University Medical Center, Freiburg, Germany
Freiburg Üniversitesi Tıp Merkezi, Freiburg, Almanya

Joseph Solomkin

Department of Surgery, Cincinnati University, Cincinnati, OH, USA
Cerrahi Anabilim Dalı, Cincinnati Üniversitesi, Cincinnati, OH, ABD

Atilla Soran

Department of Surgery, Magee-Womens Hospital, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA
Cerrahi Anabilim Dalı, Magee-Womens Hastanesi, Pittsburgh Üniversitesi, Pittsburgh, PA, ABD

Timuçin Taner

Division of Transplantation Surgery, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
Mayo Klinik, Transplantasyon Cerrahi Bölümü, Rochester, Minnesota, ABD

Selman Uranues

Department of Surgery, Medical University of Graz, Auenbruggerplatz Graz, Austria
Cerrahi Anabilim Dalı, Graz Tıp Üniversitesi, Auenbruggerplatz Graz, Avusturya

Serdar Yılmaz

Department of Surgery, Calgary University, Alberta, Canada
Cerrahi Anabilim Dalı, Calgary Üniversitesi, Alberta, Kanada

Stefano Zurrida

European Institute of Oncology, Milano, Italy
Avrupa Onkoloji Enstitüsü, Milano, Italya



ULUSAL CERRAHI DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Ulusal Yayın Kurulu / National Editorial Board

Osman Abbasoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Hikmet Fatih Ağalar

Anadolu Sağlık Hastanesi Merkezi, Kocaeli, İstanbul
Anatolian Health Hospital Center, Kocaeli, Turkey

Müfide Nuran Akçay

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Erzurum, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Atatürk University, Erzurum, Turkey

A. Özdemir Aktan

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Marmara University, İstanbul, Turkey

Ömer Alabaz

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Adana, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey

Halil Alış

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Hüsnü Alptekin

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

Ziya Anadol

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Acar Aren

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of 1st Surgery, İstanbul Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Hasan Aydede

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Celal Bayar University, Manisa, Turkey

N. Umut Barbaros

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Semih Başkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Erdal Birol Bostancı

Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of Gastroenterology, Türkiye Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Şükrü Bozkurt

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Yusuf Büyükey

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Nuh Zafer Cantürk

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey

Asım Cingi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Marmara University, İstanbul, Turkey

Cemil Çalışkan

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Ragıp Çam

Özel Bodrum Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Muğla, Türkiye
Department of General Surgery, Private Bodrum Hospital, Muğla, Turkey



ULUSAL CERRAHI DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Varol Çelik

*Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

Cağatay Çifter

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey*

Ahmet Çoker

*Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey*

Uygur Demir

*Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Şişli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey*

Salim Demirci

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey*

Seher Demirel

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey*

Hayrullah Derici

*Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Balıkesir University, Balıkesir, Turkey*

Mete Düren

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

Yeşim Erbil

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Endokrin Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of Endocrine Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

Emin Ersoy

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey*

Metin Ertem

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

Ali İlker Filiz

*Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Gülhane Military Medical Academy Haydarpaşa Training Hospital, Istanbul, Turkey*

Ethem Geçim

*Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey*

Rasim Gençosmanoğlu

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

Yasemin Giles Şenyürek

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey*

Neşet Nuri Gönüllü

*Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kocaeli, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Kocaeli University, Kocaeli, Turkey*

M. Bahadır Güllüoğlu

*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey*

R. Haldun Gündoğdu

*Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of General Surgery, Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey*

Sezer Güner

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Akdeniz University, Antalya, Turkey*



ULUSAL CERRAHİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Emin Sami Gürleyik

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Düzce University, Düzce, Turkey

Meryem Günay Gürleyik

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Haydarpaşa Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Mehmet Hacıyanlı

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, İzmir Katip Çelebi University, İzmir, Turkey

Erhan Hamaloğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Selçuk Hazinedaroğlu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Recep Gökhan İçöz

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Abdullah İğci

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Metin Kapan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Kaan Karayalçın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Cüneyt Kayaalp

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, İnönü University, Malatya, Turkey

Abut Kebudi

Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Maltepe University, İstanbul, Turkey

Mustafa Ali Korkut

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Mehmet Kurtoğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul University, İstanbul, Turkey

Bekir Kuru

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

Osman Kurukahvecioğlu

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Mehmet Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Marmara University, Ankara, Turkey

Tevfik Küçükpınar

Đışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of General Surgery, Đışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Bahadır Külâh

Đışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Clinic of General Surgery, Đışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey



ULUSAL CERRAHİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Özer Makay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

B. Bülent Menteş

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turkey

Selçuk Mercan

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Mehmet Mihmanlı

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Şişli Etfal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Gökhan Moray

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Başkent University, Ankara, Turkey

Mustafa Öncel

Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Kartal Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Mehmet Faik Özçelik

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Mehmet Özdoğan

Medline Adana Hastanesi, Genel Cerrahi Bölümü, Adana, Türkiye
Department of General Surgery, Medline Adana Hospital, Adana, Turkey

Halil Özgüç

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

Mehmet Mahir Özmen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Ersin Öztürk

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

Sabri Melih Paksoy

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Kaya Sarıbeyoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Istanbul University, Istanbul, Turkey

Atakan Sezer

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Trakya University, Edirne, Turkey

Gürsel Remzi Soybir

Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tekirdağ, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Namık Kemal University, Tekirdağ, Turkey

Selman Sökmen

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Erdoğan Sözüer

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Uğur Sungurtekin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, Ankara, Turkey

Mustafa Şahin

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey



ULUSAL CERRAHI DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Korhan Taviloğlu
Abdi İpekçi Cad., No 57, Reasürans İş Hanı 1, Kat 3, Nişantaşı, İstanbul, Türkiye
Abdi İpekçi Street No 57, Reasürans Commercial Buildings 1, Kat 3, Nişantaşı, İstanbul, Turkey

Yaman Tekant
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, İstanbul, Turkey

Ahmet Tekin
Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of General Surgery, Meram Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

M. Cem Terzi
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Dokuz Eylül University, İzmir, Turkey

Hüseyin Koray Topgöl
Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Kemerburgaz University Faculty of Medicine, İstanbul, Turkey

Mehmet Uludağ
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Şişli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Ali Uzunköy
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Harran University, Şanlıurfa, Turkey

Yaşar Sümer Yamaner
İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Istanbul University, İstanbul, Turkey

Cumhur Yeğen
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Marmara University, İstanbul, Turkey

Levent Yeniay
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ege University, İzmir, Turkey

Sıtkı Gürkan Yetkin
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Clinic of General Surgery, Şişli Etfal Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Hüseyin Yılmaz
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Selçuk University, Konya, Turkey

Ahmet Tuncay Yılmazlar
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Uludağ University, Bursa, Turkey

Kaya Yorgancı
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, Turkey

Osman Doğru
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Konya, Türkiye
Clinic of General Surgery, Konya Training and Research Hospital, Konya, Turkey



ULUSAL CERRAHİ DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Amaç ve Kapsam

Ulusal Cerrahi Dergisi; Türk Cerrahi Derneği, Hepato-Pankreato-Bilier Cerrahi Derneği ve Endokrin Cerrahisi Derneği'nin resmi yayın organı olup, bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkelerine göre yayınlanan uluslararası bir dergidir. Derginin finansmanı Türk Cerrahi Derneği tarafından karşılanmaktadır.

Yayın dili Türkçe ve İngilizce olan derginin ilk sayısı 1985 yılında çıkmış olup, günümüzde ise Mart, Haziran, Eylül ve Aralık aylarında olmak üzere yılda 4 sayı ve sadece elektronik olarak yayınlanmaktadır.

Ulusal Cerrahi Dergisi'nin hedefi, genel cerrahi alanında yapılan nitelikli özgün araştırmaları, güncel konularla ilgili derlemeleri ve nadir görülen olgu sunumlarını yayınlamaktır. Ayrıca, uzman yorumları, editöre mektup, bilimsel mektup ve cerrahi teknikle ilgili yayınlar kabul edilmekte, tıp ve cerrahi tarihi, etik, cerrahi eğitim ve adli tıp alanları ile ilgili çeşitli yazılar da dergide yer almaktadır.

Derginin hedef kitlesi, genel cerrahi uzmanları ve uzmanlık öğrencileri ile cerrahiyle ilgilenen diğer uzmanlar ve sağlık çalışanlarıdır.

Derginin yayın politikası ve ilgili tüm süreçler, International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE) ve Committee on Publication Ethics (COPE) kurallarına bağlı olarak yürütülmektedir. Yayın süreci ve yazım kurallarına www.ulusalcerahidergisi.org adresinden erişilebilir.

Ulusal Cerrahi Dergisi; PubMed Central, EMBASE, Scopus, CINAHL, ProQuest, EBSCO, Index Copernicus ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Yayınlanan sayıların içeriklerine www.ulusalcerahidergisi.org adresinden ücretsiz olarak erişilebilir.

Ulusal Cerrahi Dergisi'nin telif hakları yazar veya yazarlar tarafından devredilmiş olarak Türk Cerrahi Derneği'ne aittir. Yayınlanan yazılar, bilimsel yayınlar ve sunumlarda kaynak gösterilebilir. Bunların dışında yayınlanmış içeriğin her türlü kullanımı için Editörlüğün yazılı izni alınmalıdır. Yayınlanan yazılardaki kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların ve sonuçların sorumluluğu yazarlarına aittir. Türk Cerrahi Derneği, Editörler ve derginin yayıncısı olan AVES bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Editörlük Ofisi: Prof. Dr. Mehmet Gürel

Adres: Kuru Mah. Kuru Sitesi, İhlamur Cad. No:26 06810 Çayyolu, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 312 241 99 90

Faks: +90 312 241 99 91

E-posta: editor@ulusalcerahidergisi.org

Yayıncı: AVES - İbrahim Kara

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com



Aims and Scope

Turkish Journal of Surgery is the official open access publication organ of the Turkish Surgical Association, Turkish Hepatopancreatobiliary Surgery Association and Turkish Association of Endocrine Surgery (TAES). The financial expenses of the journal are covered by the Turkish Surgical Association.

Turkish Journal of Surgery, which is an international periodical, implements without prejudice the double-blind peer-review principals in its editorial workflow, reviewer selection, manuscript evaluation and rejection and acceptance processes.

Publication policies of the journal are planned and coordinated by its Editors independently of the management of the association.

The publication languages of the journal, which published its first issue in 1985, are both English and Turkish. Turkish Journal of Surgery is published quarterly and only electronically on March, June, September and December.

The goal of Turkish Journal of Surgery is to publish high quality research articles, review articles on current topics and rare case reports in the field of general surgery. Additionally, expert opinions, letters to the editor, scientific letters and manuscripts on surgical techniques are accepted for publication and various manuscripts on medicine and surgery history, ethics, surgical education and forensic medicine fields are included in the journal.

The target audience of the journal includes specialists in general surgery, students and all specialists and medical professionals who are interested in surgery.

The editorial policies and publication process are implemented in accordance with rules set by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), European Association of Science Editors (EASE), Committee on Publication Ethics (COPE), and the Heart Group. Information on the publication process and manuscript preparation guidelines are available online at www.ulusalcerrahidergisi.org.

Turkish Journal of Surgery is indexed in PubMed Central, EMBASE, Scopus, CINAHL, ProQuest, EBSCO, Index Copernicus and TUBITAK ULAK-BIM TR Index databases.

All published content is available online free of charge at www.ulusalcerrahidergisi.org.

The copyright holder of Turkish Journal of Surgery is the Turkish Surgical Association unless it is otherwise stated. Published content can be cited in scientific publications and presentations. For permission to re-use or reprint published content, the Editorial Office should be contacted. Turkish Surgical Association, Editors and the journal's publisher, AVES, accept no responsibility for the content of manuscripts and advertisements.

Editorial Office: Prof. Dr. Mehmet Gürel

Address: Koru Mah. Koru Sitesi, Ihlamur Cad. No:26 06810 Çayyolu, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 241 99 90

Fax: +90 312 241 99 91

E-mail: editor@ulusalcerrahidergisi.org

Publisher: AVES - İbrahim Kara

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com

Yazarlara Bilgi

Ulusal Cerrahi Dergisi, genel cerrahi alanında yapılan özgün araştırmaları, uzman yorumlarını, güncel derlemeleri, olgu sunumlarını, cerrahi teknikleri, bilimsel mektupları, editöre mektupları, eğitim yazılarını, tıp ve cerrahi tarihi makalelerini ve yayın ve araştırma etiğiyle ilgili yazıları yayınlayan ve çift-kör hakemlik sistemine göre çalışan bir dergidir.

Değerlendirilmesi istenen yazılar sadece www.ulusalcerrahidergisi.org internet adresi üzerinden gönderilebilir. Derginin yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir ve tam metni bu diller dışında olan yazılar değerlendirmeye alınmayacaktır. Ancak Türkiye dışındaki ülkelere yazı gönderen yazarlar için Başlık, Özet, Anahtar kelimeler ve yazıyla ilgili diğer bazı temel bölümlerin Türkçe olarak gönderilmesi zorunlu değildir. Bu bölümlerin çevirileri, yazarlar tarafından gönderilen özgün İngilizce metinler dikkate alınarak dergi editörlüğü tarafından yapılacaktır.

Bir yazının yayına kabul edilmesi için en önemli koşul, evrensel bilime katkı ve özgün çalışma niteliğinde olmasıdır.

Yayınlanan yazılardaki kullanılan kaynakların, görüşlerin, bulguların ve sonuçların sorumluluğu yazar veya yazarlarına aittir. Türk Cerrahi Derneği, Editörler ve derginin yayıncısı olan AVES bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir dergide, kitapta veya elektronik ortamda yayınlanmamış olması zorunludur. Eğer yazı daha önce başka bir dergide incelendiye, hakem raporları yazıyla ilgili alınacak kararların hızlandırılmasını sağlayacağından başvuru aşamasında mutlaka gönderilmelidir. Toplantılarda sunulmuş olan yazılarda, toplantı adı, tarihi ve düzenlendiği şehir mutlaka belirtilmelidir.

Yazar veya yazarlar yazının her türlü telif haklarını Türk Cerrahi Derneği'ne devrettiklerini gösteren Yayın Hakkı Devir Formu'nu imzalayarak posta ile göndermelidir. Bu form dergiye ulaşmadan yazının değerlendirilmesine başlanmayacaktır. Aynı zamanda başka kaynaklardan alınan tüm içeriklerin (Metin, Görsel vd.) telif haklarıyla ilgili izinlerin alınması ve sorumluluk yazar veya yazarlara aittir. Değerlendirme sonucunda reddedilen yazılar (sanatsal resimler dışında) yazarlarına geri gönderilmez.

Yazılar *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2014 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) kurallarına göre hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar için CONSORT, gözlemsel çalışmalar için STROBE, tanısal değerli çalışmalar için STARD, sistematik derleme ve meta-analizler için PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar için ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığına müdahale çalışmaları için TREND kılavuzları dikkate alınmalıdır.

Yazarlık haklarını korumak ve hayalet yazarlığı engellemek amacıyla Yazar Katkı Formu ve çıkar çatışmasıyla ilgili beyanların şeffaf olarak yapılması için *ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmalarını Bildirim Formu* tüm yazarlar tarafından imzalanarak makale dosyalarıyla birlikte dergiye gönderilmelidir.

Yazılar değerlendirme sürecinde aşırma ve kopya yayın açısından denetlenecek ve etik dışı durumların tespit edilmesi halinde *Committee on Publication Ethics (COPE)* kurallarına çerçevesinde yaptırımlar uygulanacaktır.

Araştırmalar için alınan ayni ve mali yardım ile diğer destekleri yapan kişi ve kuruluşların isimleri mutlaka belirtilmelidir.

Araştırmalar ve olgu sunumlarının gerekli olanları için "WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", "İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu" ve "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" kurallarına uygun etik kurul onayı zorunludur. Gerekli görülmesi halinde etik kurul raporu veya bu rapora eşdeğer olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. Üzerinde deneysel çalışma yapılan gönüllü kişilere ve hastalara uygulanan prosedürler ve sonuçları anlatıldıktan sonra onaylarının alındığını ifade eden bir açıklama yazının içinde bulunmalıdır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılan uygulamalar ve alınan tedbirler açık olarak belirtilmelidir. Yazarların evrensel yayın ve araştırma etiği ilkelerine uymaları zorunludur. Etik kurul kararında adı bulunan yazar veya yazarlar tarafından çalışma yürütülmelidir.

Yazılar hakem değerlendirmesinden önce dergi kurallarına göre incelenir ve kuralara uygun olmayanlar yazarlarına iade edilir. Değerlendirme aşamasında ilk ince-

leme Editörler tarafından yapılır. Sonrasında en az iki hakeme gönderilir. Hakemler yazının konusunda uluslararası literatürde yayınlan ve atıfları olan dış ve bağımsız uzmanlar arasından seçilir ve değerlendirme için 21 gün süre verilir. Hakemlerin revizyon istemeleri halinde ise yazarlara düzeltmeleri yapmaları için 28 gün süre tanınır.

Araştırmalar, sistematik derlemeler ve meta-analiz yazıları ayrıca İstatistik Editörü tarafından incelenmekte ve gerekli düzeltmeler yapılmaktadır.

Tüm yazılarda dil bilgisi kuralları ve okuma kolaylığı sağlanması için gerekli olan iyileştirme ve düzenlemeler yapılır. Yazarlar, yazının özünde değişiklik olmaması kaydıyla bazı düzenlemelerin Editörler ve Hakemler tarafından yapılmasını kabul etmiş sayılırlar.

İncelenmesi karar aşamasına yakın bir noktaya geldiğinde yazıların geri çekilmek istenmesi "ret" kapsamına girmektedir.

Yazıların elektronik olarak gönderimi aşamasında online sistem yazarları yönlendirecek ve gerekli uyarıları yapacaktır. Makale dosyaları Microsoft Word programında "doc" formatında hazırlanmalı ve her yazı kendi türüne göre aşağıdaki şablonlara uygun olmalıdır.

Araştırmalar

Sırasıyla yazının tam başlığı, kısa başlığı, "Amaç, Gereç ve Yöntemler, Bulgular, Sonuç" şeklinde alt başlıklara bölünmüş ve 250 kelimeli geçmeyen özeti ve *National Library of Medicine (NLM) Medical Subject Headings (MeSH)* terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelime Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Devamında yazının tam metni "Giriş, Gereç ve Yöntemler (alt başlıklı), Bulgular, Tartışma, Çalışma kısıtlamaları, Sonuç, Kaynaklar" şeklinde alt başlıklara bölünerek hazırlanır. Metin içerisinde kullanılan tüm görseller "Tablo" ve "Şekil" olarak adlandırılacak ve metin içindeki geçiş sırasına göre numaralandırılarak dosyanın son bölümünde yer alacaktır. Tam metin dosyası en fazla 5000 kelime olmalı, kaynak sayısı 50 adedi geçmemelidir.

Araştırmaların istatistik verileri uluslararası kurallara uygun olmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-1493). Kullanılan yazılım belirtilmeli ve sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik testler kullanıldığı zaman verilerin ortalama±standart sapma olarak bildirilmesi gerekir. Parametrik olmayan testler için de Ortanca (Minimum-Maksimum) veya Ortanca (25'inci-75'inci yüzdeleri) değerleri olarak bildirilmelidir. İleri ve karmaşık istatistiksel analizlerde, göreceli risk (RR, relative risk), olasılık (OR, odds ratio) ve tehlike (HR, hazard ratio) oranları güven aralıkları (confidence intervals) ve p değerleri ile desteklenmelidir.

Uzman Yorumları

Derginin mevcut sayısında veya önceki sayılarında yayınlanan bir çalışmanın yorumlanması amacıyla, konunun uzmanı olan kişiler tarafından hazırlanan yazılardır. Genellikle hakkında yorum yazılacak olan yazı için daha önce üst düzeyde değerlendirme yapan hakemler tarafından hazırlanır ve yazarları dergi tarafından davet edilir. Tam başlık, kısa başlık, alt başlıklara bölünmemiş ve 1500 kelimeli geçmeyen tam metin ve 10 adedi geçmeyen kaynakları yazılır. Bu tür yazılarda özet, anahtar kelime ve görseller yer almaz. Tam ve kısa başlık Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır.

Derlemeler

Belirli bir konuda deneyimi, bilgi birikimi, yayın ve atıf sayısı fazla olan uzmanlar tarafından hazırlanan güncel konulu yazılardır. Yazıların içeriği bir konunun olduğu son düzeyi anlatmalı ve gelecekte o alanla ilgili yapılacak olan çalışmalar için de yönlendirici bilgiler ve yorumlar içermelidir. Sadece davetli derlemeler dergimiz tarafından değerlendirme için kabul edilmektedir. Sırasıyla yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş ve 250 kelimeli geçmeyen özeti ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Arkasından yazının konu içeriğine göre yazar tarafından belirlenen alt başlıklara bölünmüş tam metni yazılır. Tam metin dosyası en fazla 5000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 50 adedi geçmemelidir. Görseller tam metin içindeki geçiş sırasına göre dosyanın son bölümünde yer alır ve tam metnin içinde cümle sonlarına işaretlenir.

Olgu Sunumları

Klinikte karşılaşılan, tanı ve tedavide zorluk ve farklılıklar gösteren hastalıklar hakkında yeni bir yöntem öneren, temel kaynaklarda yer almayan bilgileri gösteren, öğretici özelliği olan, İngilizce olarak yazılmış olgu sunumları değerlendirmeye alınmaktadır. Yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş 250 kelimeli özet ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Olgunun tam metni, Giriş, Olgu Sunumu, Tartışma, Sonuç ve Kaynaklar şeklinde oluşturulur. Görseller tam metin içindeki geçiş sırasına göre dosyanın son bölümünde yer alır ve tam metnin içinde cümle sonlarına işaretlenir. Tam metin dosyası en fazla 1500 kelime olmalıdır.

Cerrahi Teknikler

Hastalıkların tanı ve tedavisindeki temel mekanizmalara vurgu yapan, farklılıkları ve sıradışı durumları göz önüne alan, özellikle tedavide yeni yöntem ve seçenekleri anlatan ve en önemlisi de dikkat çekici, çarpıcı ve ender görülen olguların görüntüleri değerlendirmeye alınır. Yazının tam ve kısa başlığı Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Özet, anahtar kelime ve kaynak gerekli durumlarda kullanılır. Tam metin alt başlıklara ayrılmaz ve en fazla 500 kelimeliyle sınırlandırılır. Bu tür yazılarda görseller daha önemlidir ve video görüntüleriyle desteklenmesi yazının değerlendirilmesi ve kabul edilmesini kolaylaştırabilir. Görseller ve videolar tam metin içindeki geçiş sırasına göre dosyanın son bölümünde yer alır ve metnin içinde cümle sonlarına işaretlenir. Video görüntüleri "wmv" veya "mpeg" formatında ve en fazla 2 MB boyutunda hazırlanmalı ve yazı dosyalarıyla birlikte online sisteme yüklenmelidir.

Bilimsel Mektuplar

Bilimsel dayanağı olan yeni bir buluşu duyuran ön bildiri niteliğindeki yazılar incelemeye alınır. Tam ve kısa başlığı Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Özet ve anahtar kelime kullanılmaz. Tam metin alt başlıklara ayrılmaz ve en fazla 1500 kelimeliyle sınırlandırılır. Kaynakları tam metnin sonuna en fazla 10 adet olacak şekilde yazılır. Görseller tam metin içindeki geçiş sırasına göre dosyanın son bölümünde en fazla 2 adet olacak şekilde eklenir ve tam metnin içinde cümle sonlarına işaretlenir.

Editöre Mektuplar

Derginin daha önce yayınladığı bir yazıyı tartışan veya dergi kapsamına giren konularda okuyucuların ilgisini çekebilecek türden eğitici yazılar bu kapsamda değerlendirilir. Tam ve kısa başlığı Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Bu yazılarda özet, anahtar kelime ve görsel kullanılmaz. Tam metin alt başlıksız olarak hazırlanır ve 750 kelimeliyle sınırlandırılır. Kaynakları tam metnin sonuna en fazla 5 adet olacak şekilde yazılır. Editöre Mektup dergide daha önce yayınlanan bir makale hakkında ise, o makaleye ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların isimleri mutlaka verilmelidir.

Cerrahi Eğitimle İlgili Yazılar

Yazının tam başlığı, kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş ve 250 kelimeli geçmeyen özet ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. İkinci bölümde yazar tarafından belirlenen alt başlıklara bölünmüş tam metni ve kaynakları yazılır. Tam metin dosyası en fazla 5000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 50 adedi geçmemelidir. Görseller tam metin içindeki geçiş sırasına göre dosyanın son bölümünde yer alır ve tam metnin içinde cümle sonlarına işaretlenir.

Tıp ve Cerrahi Tarihiyle İlgili Yazılar

Cerrahi ve genel tıp tarihinde yaşanan olaylar ve hastalıkların tarihçesi hakkında bilgi veren yazılardır. Tam ve kısa başlığı Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Ardından alt başlıklara bölünmemiş ve 250 kelimeli geçmeyen özet ve NLM-MeSH terimlerine uygun olarak hazırlanan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimesi Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Tam metin alt başlıksız olarak hazırlanır ve 1500 kelimeliyle sınırlandırılır. Kaynakları tam metnin sonuna en fazla 10 adet olacak şekilde yazılır.

Yayın ve Araştırma Etiğiyle İlgili Yazılar

Bu yazılarda yayın ve araştırma konularında karşılaşılan etik ihlalleri ve eğitici bilgilere yer verilir. Sırasıyla tam ve kısa başlığı, alt başlıklara bölünmemiş ve en fazla 250 kelime özet, NLM-MeSH terimlerine uygun olan en az 3 en fazla 6 adet anahtar kelimeleri Türkçe ve İngilizce dillerinde ayrı ayrı yazılır. Tam metin alt başlıksız olarak hazırlanır ve 1500 kelimeliyle sınırlandırılır. Kaynakları tam metnin sonuna en fazla 10 adet olacak şekilde yazılır.

Yazıya ait tüm dosyalar, görseller ve video görüntülerden yazarların ve kurumlarının bilgileri, çalışmanın yapıldığı merkezlerin ve hastaların isimleri silinmelidir. Bu bilgiler yazıların gönderim aşamasında sistem üzerinde ayrılmış ilgili bölümlere ayrıca yüklenecektir. Mikroskopik şekillerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmeli, hastaların görüntülediği fotoğraflarda hastanın ismi ve gözleri tanınmayacak şekilde kapatılmış olmalıdır. Görsellerin genişlikleri 9 cm veya 18 cm ve yüksek çözünürlükte olmalıdır. Kullanılan kısaltmalar görsellerin alt bölümünde alfabetik olarak sıralanmalı ve açık olarak yazılmalıdır. Tüm dosyalar-daki ondalık sayılar nokta ile ayrılmalı ve dosyaların hiçbir yerinde Roma rakamları kullanılmamalıdır.

İlaç ve kimyevi ürünlerin jenerik adları verilmeli; malzeme ve cihazların markası, ürettiği şehir ve ülkesi yazılmalıdır.

Kaynaklar tam metnin içinde dizili olan sıraya göre tam metnin sonuna yazılmalıdır. Mümkün oldukça son yıllarda yayınlanmış kaynaklar kullanılmalıdır. Kaynaklarda yazılacak olan dergi isimlerinde Index Medicus/Medline/PubMed tarafından belirlenen dergi kısaltmaları yazılmalıdır. Altı veya daha az yazarı olan kaynaklarda tüm isimler yazılmalı, altıdan fazla yazarlı kaynaklarda ise ilk altı yazarın adları yazılarak hemen arkasına "ve ark." eklenmelidir. Kaynaklar türlerine göre aşağıdaki örnekler doğrultusunda hazırlanmalıdır.

Dergi: Velmahos GC, Kamel E, Chan LS, Hanpeter D, Asensio JA, Murray JA, et al. Complex repair for the management of duodenal injuries. *Am Surg* 1999; 65: 972-975.

Karagöz Avcı S, Yüceyar S, Aytaç E, Bayraktar O, Erenler I, Üstün H, ve ark. Sıçanlarda oluşturulan duodenum perforasyonunda klasik cerrahi ile DuraSeal ya da fibrin yapıştırıcı ile yapılan dikişsiz onarımların karşılaştırılması. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg 2011; 17: 9-13.

Tek yazarlı kitap: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Yazar olarak editör(ler): Norman LJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Kitap bölümü: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-285.

Toplantıda sunulan makale: Bengtsson S, Sotheman BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p.1561-1565.

Bilimsel veya teknik rapor: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Tez: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Basılmamış yazılar: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1997.

Elektronik formatta yayınlanan yazı: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

Yazarların değerlendirme süreciyle ilgili güncel bilgilere www.ulusalcerrahidergisi.org adresinden erişilebilir. Ayrıca diğer tüm konularda daha detaylı bilgi için dergi Editörlüğü ve Yayıncı ile temas kurulabilir.

Editörlük Ofisi: Prof. Dr. Mehmet Gürel

Adres: Kuru Mah. Kuru Sitesi, İhlamur Cad. No:26 06810 Çayyolu, Ankara, Türkiye

Telefon: +90 312 241 99 90

Faks: +90 312 241 99 91

E-posta: editor@ulusalcerrahidergisi.org

Yayıncı: AVES - İbrahim Kara

Adres: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 217 17 00

Faks: +90 212 217 22 92

E-posta: info@avesyayincilik.com



ULUSAL CERRAHI DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Instructions to Authors

Turkish Journal of Surgery is a journal that publishes original research articles, expert opinions, current reviews, care reports, surgical techniques, scientific letters, letters to the editor, educational articles, articles about medicine and surgery and articles about publication and research ethics. It uses a double-blind peer-review system.

Manuscripts may be submitted through ulusalcerrahidergisi.org for evaluation for publication. The journal is published in English.

The submitted manuscripts must not have been published in any other journal, book or electronic media prior to the publication. If a submitted manuscript has been evaluated by another journal for publication, reviewer reports should be submitted during the initial submission stage to speed up the decision making process. If a submitted manuscript has previously been presented in a meeting, the name, date and the location of the meeting should be stated during submission.

Authors should sign and send a copyright transfer form which states that they transfer all rights of the manuscript to Turkish Surgical Society. Before the receipt of this form, an evaluation process of an article will not be initiated. It is the authors' responsibility to acquire copyright permission for the use of content that has been published in other publications (text, image, etc.). Rejected manuscripts will not be returned to their authors (except for artistic images).

The manuscripts should be prepared in accordance with *ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals* (updated in December 2014 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies and TREND guidelines for non-randomized behavior.

To protect authors' rights and to prevent ghosted Author Contributions Form and to provide a transparent disclosure of conflicts of interest, an ICMJE Potential Conflicts of Interest Form should be signed by all authors and submitted with the rest of the manuscript. All submitted manuscripts will be checked for plagiarism and duplication and if an unethical situation is detected, sanctions will be implemented in accordance with the Committee on Publication Ethics (COPE) guidelines. Information on all financial support provided for research should be provided as well as the names of the individuals of institutions that provide the support.

For requisite research articles and case reports, it is compulsory to secure ethics committee approval in accordance with "WMA Declaration of Helsinki-Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", "Good Clinical Practice Guidelines" and "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" rules. If required, an ethics committee report or and equivalent official document can be requested from the authors. An informed consent statement should be included in the main text after the explanation of the procedures and their results carried out on voluntary individuals or patients who have been the subject of an experimental study. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. It is compulsory for the authors to adhere the universal publication and research ethical principles.

Submitted manuscripts are checked that they adhere to the journal's guidelines prior to the evaluation process and manuscripts that are not prepared in accordance with these guidelines are returned to their authors. An initial review of a submitted manuscript is carried out by the editors. Following this, at least 2 reviewers are assigned to evaluate the manuscript. The reviewers are chosen from external, independent experts who have published their own articles on the related subject in the international literature and have received citations. 21 days are allocated for each reviewer to review a manuscript. 28 days are allocated to authors to implement corrections requested by reviewers if a revision is requested. Research articles, systematic reviews and meta-analysis manuscripts are also reviewed by the Statistics Editor and required corrections are carried out.

All manuscripts are edited for grammar and readability. Authors are assumed to accept alterations that may be applied on the manuscript by the editors and reviewers

unless the content is changed. Retraction requests are rejected if the evaluation process of a manuscript is close to the end. The online manuscript submission system is self-explanatory and the authors are warned by the system during the submission if necessary. Manuscript files should be prepared in the .doc format of Microsoft Word and each manuscript should be prepared to the relevant template as outlined below.

Research Articles

Research articles should include full and running titles of the manuscript, a structured abstract which is no more than 250 words and should consist of 'Objective, Material and Methods, Results and Conclusion' sections, have at least 3 and no more than 6 keywords concordant with *National Library of Medicine (NLM) Medical Subject Headings (MeSH)* vocabulary terms in Turkish and English languages. The main text of the manuscript should follow these and should be structured in 'Introduction, Material and Methods (with subheadings), Results, Discussion, Study Limitations, Conclusion and References' sections. All display items used within the manuscript should either be named 'Table' or 'Figure' and these items should be numbered in the order they are mentioned within the main text. These items should be located at the end of the main document. The main text is limited to 5000 words and the number of references should not exceed 50.

The statistical data of the research should be concordant with international standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-1493. The name of the software used for statistical calculations should be stated. If parametric tests are used to compare constant variables, the data should be provided as mean±standard deviation. Tests that are not parametric the data should be provided as median (minimum-maximum) or median (25th-75th percentile). With advanced and complicated statistical analysis, relative risk (RR), odds ratio (OR), and hazard ratio (HR) should be supported with confidence intervals and p values.

Expert Opinions

These are the manuscripts that are prepared by experts in their area in order to comment on an article which is published in the journal's current or previous issues. These manuscripts are generally prepared by a reviewer who has reviewed the subject article at a high level during the evaluation process and the authors of these manuscripts are invited by the journal. Expert opinions should consist of a full and a running title, an unstructured main text that don't exceed 1500 words and 10 references at maximum. An abstract, Keywords and display items are not published with such manuscripts. Full and running titles should be included, in both Turkish and English.

Reviews

These are manuscripts which are prepared on current subjects by experts who have extensive experience and knowledge of a certain subject and who have achieved a high number of publications and citations. The content of the manuscript should include the latest achievements of a subject and information and comments that would lead to future studies in that area. Only invited reviews are accepted for the reviewing process by this journal. A full and a running title, an unstructured abstract which is no more than 250 words and at least 3 and no more than 6 keywords concordant with NLM-MeSH vocabulary terms in Turkish and English languages should be included. After these a full text that has been structured with subheadings by its author with respect to the manuscript's subject should be included. The main text should not exceed 5000 words and the maximum number of references should be 50. Display items should be located at the end of the main document and should be numbered in the order they are mentioned within the main text.

Case Reports

Case Reports in English which make original contributions to the literature, which have an educative purposes, or that offer a new method of treating clinical diseases which are difficult to diagnose and treat are evaluated for publication. A full and a running title, an unstructured abstract of no more than 250 words and at least 3 and no more than 6 keywords concordant with NLM-MeSH vocabulary terms in Turkish and English languages should be included. The full text of the report should include Introduction, Case Presentation, Discussion, Conclusion and References sections. Display items should be located at the end of the main document and should be numbered in the order they are mentioned within the main text. The main text should not exceed 1500 words.

Surgical Methods

Images of remarkable, striking and rare cases that emphasize the basic mechanisms of diagnosis and treatment of diseases, express discrepancies and extraordinary situations and explain new treatment techniques and options are evaluated for publication. The full and running titles of the manuscript are given in both English and Turkish. An abstract, keywords and references may be included if required. The main text should be unstructured and limited to 500 words. Display items are more important in this type of manuscript and supporting the manuscript with video images can facilitate a faster evaluation process and increase the possibility of publication. Display items and videos should be numbered in the order they appear in the main text and should be located at the end of the main document. Videos should be prepared in wmv or mpeg formats. File size should not exceed 2 MB and should be submitted through the online manuscript submission system.

Scientific Letters

Manuscripts in the form of preliminary reports on a new advancement with a scientific basis are considered for publication. The full and running titles of the manuscript are given both in English and Turkish. Abstracts and keywords are not required. The main text should be unstructured and limited to 1500 words. References should be limited to 10 and should be placed at the end of the main document. 2 display items can be submitted with scientific letters and should be numbered in the order they appear in the main text.

Letters to the Editor

Educative manuscripts that discuss a manuscript previously published in the journal or a subject that might draw the readers' attention are evaluated for publication. The full and running titles of the manuscript are given in both English and Turkish. Abstract, keywords or display items are not included in this type of manuscript. The main text should be unstructured and limited to 750 words. References should be limited to 5 and should be placed at the end of the main document. The proper citation including the authors' names, title, year, volume and page numbers of the study that the letter is about is required.

Manuscripts on Surgical Training

A full and a running title, an unstructured abstract of no more than 250 words and at least 3 and no more than 6 keywords concordant with NLM-MeSH vocabulary terms in Turkish and English languages should be included. After these, a full text that has been structured with subheadings by its author and reference list is included. The main text is limited to 5000 words and the number of references should not exceed 50. Display items should be located at the end of the main document and should be numbered in the order they are mentioned within the main text.

Manuscripts on the History of Medicine and Surgery

These are the manuscripts that provide information on developments on general medicine history and diseases' history. The full and running titles of the manuscripts should be given both in English and Turkish. An unstructured abstract of no more than 250 words and with at least 3 and no more than 6 keywords concordant with NLM-MeSH vocabulary terms in Turkish and English languages should be included. The main text should be unstructured and limited to 1500 words. References should be limited to 10 and should be placed at the end of the main document.

Manuscripts on Publication and Research Ethics

These manuscripts provide educative information on ethical misconducts of publications and researches. A full and a running title, an unstructured abstract that does not exceed 250 words and at least 3 and no more than 6 keywords concordant with NLM-MeSH vocabulary terms in Turkish and English languages should be included. The main text should be unstructured and should not exceed 1500 words. References should be limited to 10 and should be placed at the end of the main document.

All information indicating the identity of authors, institutions or patients involved in the study should be excluded from all the files associated with the manuscript, including the display items and the videos. This information can be submitted separately through the online submission system. Magnification rates and dye techniques should be stated in microscopic figures. In figures where the face of the patient is visible, the name and the eyes of the patient should be covered so that the patient is unidentifiable. The dimensions of display items should be 9x18 cm and they should be submitted in high resolution. All acronyms and abbreviations used in the display items should be defined in alphabetical order below each display item. Decimal points should be used

in decimals throughout the manuscript and roman numerals should not be used at any part of the submitted documents. Generic names of drugs and other chemicals should be provided. Producer information of materials and hardware should be provided as well as the city and the country of production.

References should be numbered in the order they are mentioned within the main text. Recent publications should be cited as much as possible. Journal names should be abbreviated according to Index Medicus/Medline/PubMed. All authors should be listed when there are six or fewer. When there are seven or more authors, the first six should be listed, followed by 'et al.' The style and punctuation of references should follow the format illustrated in the following examples.

Journal article: Velmahos GC, Kamel E, Chan LS, Hanpeter D, Asensio JA, Murray JA, et al. Complex repair for the management of duodenal injuries. *Am Surg* 1999; 65: 972-975.

Karagöz Avcı S, Yüceyar S, Aytaç E, Bayraktar O, Erenler I, Üstün H, ve ark. Sıçanlarda oluşturulan duodenum perforasyonunda klasik cerrahi ile DuraSeal ya da fibrin yapıştırıcı ile yapılan dikişsiz onarımların karşılaştırılması. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17: 9-13.

Book with a single author: Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

Editor(s) as authors: Norman LJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Chapter of a book: Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. Cardiovascular Medicine. 2nd ed. St Louis: Mosby; 1974. p.273-285.

Presentation: Bengisön S, Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p.1561-1565.

Scientific or Technical Report: Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

Thesis: Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (dissertation). St. Louis (MO): Washington Univ. 1995.

Unpublished work: Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1997.

E-publications: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

Up-to-date information is available on evaluation processes of articles at www.ulusalcerrahidergisi.org. For detailed information on any other subject please get in contact with the Editorial Office of the Publisher.

Editorial Office: Prof. Dr. Mehmet Gürel

Address: Kuru Mah. Kuru Sitesi, Ihlamur Cad. No:26 06810 Çayyolu, Ankara, Turkey

Phone: +90 312 241 99 90

Fax: +90 312 241 99 91

E-mail: editor@ulusalcerrahidergisi.org

Publisher: AVES - İbrahim Kara

Address: Büyükdere Cad. 105/9 34394 Mecidiyeköy, Şişli, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 217 17 00

Fax: +90 212 217 22 92

E-mail: info@avesyayincilik.com



ULUSAL CERRAHI DERGİSİ

TURKISH JOURNAL OF SURGERY

Editörden

Değerli okurlarımız ve katılımcılarımız

Özgün araştırmaların olgu sunumlarından fazla olduğunu sevinerek belirtbileceğimiz yeni bir sayı ile karşınızdayız. Gelecekteki sayılarda bu durumun devamını, hatta deneysel ve girişimsel çalışmaların çoğunlukta olduğu dergilerle Science Citation Index Expanded'a girme hedefimizde yol almayı ummaktayız. Bildiğiniz gibi ilk başvurumuzda dergimizde yayımlanan makalelerin aldığı atıf sayısının artırılarak 2015 yılında tekrar başvurulması istenmiş olup tekrar başvuru için iki yıl beklemeye gerek kalmadığından bu durum olumlu bir gelişme olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle, yurt dışı dergilerdeki yayımlarınızda da Ulusal Cerrahi Dergisi'nde yer alan yayımlara atıfta bulunmanız büyük önem taşımaktadır.

Bu sayımızda yer alan deneysel çalışmada malnütrisyon oluşturulan ratlarda preoperatif beslenmenin kolon anastomozu iyileşmesi üzerine etkisi araştırılmış ve önemli sonuçlara ulaşılmıştır. Ülkemizde kolon cerrahisi geçiren hastalarda malnütrisyonun dünyanın diğer bazı ülkelerinde olduğu gibi çok yaygın olduğu düşünülürse bu ve bu çalışmadan yola çıkarak farklı beslenme modelleri ile yapılacak yeni çalışmaların katkısı ortaya çıkmaktadır.

Meme kanserinde adjuvan kemoterapi sırasında görülebilen kilo artışının hastalısız dönem ve sağkalıma olumsuz etkileri olduğunu gösteren prospektif çalışma çağımızın hastalığı olarak nitelendirilebilen kilo sorunlarının önemini bir kez daha vurgulamaktadır.

Dergimizin bu sayısında ilginizi çekecek farklı konularda, geniş zaman dilimlerini kapsayan retrospektif klinik çalışmalar, ender görülen olgu sunumları ve göbek fıtıklarının tedavisi konusunda davetli bir derlememiz de bulunmaktadır.

Dergimize ilgi ve katkılarınızın devamını diler, yeni sayılarda tekrar karşınızda olmayı umar, emeği geçen herkese teşekkür ederiz.

Prof. Dr. Mehmet Gürel
Editör

İçindekiler

Özgün Araştırmalar

- 113 | Malnütrisyon oluşturulan ratlarda, preoperatif beslenmenin, kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi
Rıza Haldun Gündoğdu, Uğur Yaşar, Pamir Eren Ersoy, Emre Ergül, Semra Işıkoğlu, Atilla Erhan; Ankara, Malatya, Afyon-Türkiye
- 118 | Tek veya çift aşı uygulamasını takiben asplenik hastaların immun profili: Boylamasına kesitsel çalışma
Sait Murat Doğan, Ahmet Aykas, Evrim Şefika Yücel, Gökalp Okut, Cenk Şimşek, Kürşat Çayhan, Baha Zengel, Adam Uslu; İzmir-Türkiye
- 124 | Meme kanserinde adjuvan kemoterapi sırasındaki kilo artışının sağkalıma etkisi
Can Atalay, Ali İmran Küçük; Ankara, Balıkesir-Türkiye
- 128 | Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografinin laparoskopik kolesistektomiye olumsuz etkisi var mı?
Murat Çakır, Tevfik Küçükkartallar, Ahmet Tekin, Mehmet Aykut Yıldırım, Adil Kartal; Konya-Türkiye
- 132 | Malign kolon obstrüksiyonlarının tedavisinde endoskopik stent uygulamaları:
İki merkezli deneyimler
Büyüamin Gürbulak, Esin Kabul Gürbulak, İsmail Ethem Akgün, Kenan Büyükaşık, Hasan Bektaş; İstanbul-Türkiye
- 138 | Peritoneal karsinomatoz tedavisinde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK):
Teknik detaylar ve başlangıç deneyimimiz
Koray Topgöl, Mehmet Bilge Çetinkaya, N. Çiğdem Arslan, Mustafa Kemal Gül, Murat Çan, Mahmut Fikret Gürsel, Dilek Erdem, Zafer Malazgirt;
İstanbul, Samsun-Türkiye
- 148 | On beş yıl içinde meme kanserinin klinik özelliklerinde ne değişti?
Hüsnü Hakan Mersin, Volkan Kınas, Kaptan Gülben, Fikret İrkin, Uğur Berberoğlu; Ankara, Samsun, Karabük-Türkiye
- 152 | Anormal terminal ileum mukoza görüntüsü olanlarda terminal ileum biyopsisinin tanısal değeri
Mehmet Velidedeoğlu, A. Enes Ankan, A. Kağan Zengin; İstanbul-Türkiye
- Davetli Derleme**
- 157 | Erişkinlerdeki göbek fıtıklarında cerrahi tedavi seçenekleri
Hakan Kulaçoğlu; Ankara-Türkiye
- Olgu Sunumları**
- 162 | Retrohepatik vena kava leiomyosarkomu: Cerrahi rezeksiyon ve politetrafluoroetilen damar grefti kullanılarak
rekonstrüksiyon uygulanan bir olgu sunumu
Yücel Yankol, Nesimi Mecit, Turan Kanmaz, Koray Acarlı; İstanbul-Türkiye
- 166 | Nefrojenik diabetes insipidus ile komplike olan lityumla ilişkili primer hiperparatiroidizm
Nihat Aksakal, Candaş Erçetin, Beyza Özçınar, Ferihan Aral, Yeşim Erbil; İstanbul-Türkiye
- 170 | Dev perianal condyloma acuminatum: Bilateral gluteal fasyokutanöz V-Y ilerletme flebi ile onarım
Esin Kabul Gürbulak, İsmail Ethem Akgün, Sinan Ömeroğlu, Ayhan Öz; İstanbul-Türkiye
- 174 | Meckel enterolitine bağlı akut karın: Olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi
Erdoğan Yenidoğan, Hüseyin Ayhan Kayaoğlu, İsmail Okan, Zeki Özsoy, Servet Tali, Mustafa Şahin; Tokat-Türkiye
- 177 | Mide kanserini taklit eden primer mide tüberkülozu
İsmail Cem Eray, Ahmet Rencüzoğlu, Orçun Yalav, Kubilay Dalcı, Erdem Kabil, Emine Bağır, Cem Kaan Parsak; Adana-Türkiye
- 180 | Erişkinde nadir bir akut batın nedeni: Paraziter enfeksiyona bağlı akut apandisit
Aydın Hakan Küpeli, Murat Özdemir, Sezgin Topuz, Alper Sözütek, Tuğba Paksoy; Kahramanmaraş-Türkiye
- 182 | Karotis kılıfı içinde ön-medialde yerleşik vagustan çıkan non-reküren sinir
Emin Gürleyik; Düzce-Türkiye

Contents

Original Investigations

- 113 | Effects of preoperative nutritional support on colonic anastomotic healing in malnourished rats
Rıza Haldun Gündoğdu, Uğur Yaşar, Pamir Eren Ersoy, Emre Ergül, Semra Işıkoğlu, Atilla Erhan; Ankara, Malatya, Afyon-Turkey
- 118 | Immune profile of asplenic patients following single or double vaccine administration: A longitudinal cross-sectional study
Sait Murat Doğan, Ahmet Aykas, Evrim Şefika Yücel, Gökalep Okut, Cenk Şimşek, Kürşat Çayhan, Baha Zengel, Adam Uslu; İzmir-Turkey
- 124 | The impact of weight gain during adjuvant chemotherapy on survival in breast cancer
Can Atalay, Ali İmran Küçük; Ankara, Balıkesir-Turkey
- 128 | Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography have a negative effect on laparoscopic cholecystectomy?
Murat Çakır, Tevfik Küçükkartallar, Ahmet Tekin, Mehmet Aykut Yıldırım, Adil Kartal; Konya-Turkey
- 132 | Endoscopic stent placement in the management of malignant colonic obstruction: Experiences from two centers
Bünyamin Gürbulak, Esin Kabul Gürbulak, İsmail Ethem Akgün, Kenan Büyükaşık, Hasan Bektaş; İstanbul-Turkey
- 138 | Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details
Koray Topgöl, Mehmet Bilge Çetinkaya, N. Çiğdem Arslan, Mustafa Kemal Gül, Murat Çan, Mahmut Fikret Gürsel, Dilek Erdem, Zafer Malazgirt; İstanbul, Samsun-Turkey
- 148 | What has changed in the clinical presentation of breast carcinoma in 15 years?
Hüsnü Hakan Mersin, Volkan Kınaş, Kaptan Gülben, Fikret İrkin, Uğur Berberoğlu; Ankara, Samsun, Karabük-Turkey
- 152 | Diagnostic value of terminal ileum biopsies in patients with abnormal terminal ileum mucosal appearance
Mehmet Velidedeoğlu, A. Enes Arkan, A. Kağan Zengin; İstanbul-Turkey

Invited Review

- 157 | Current options in umbilical hernia repair in adult patients
Hakan Kulaçoğlu; Ankara-Turkey

Case Reports

- 162 | Leiomyosarcoma of the retrohepatic vena cava: Report of a case treated with resection and reconstruction with polytetrafluoroethylene vascular graft
Yücel Yankol, Nesimi Mecit, Turan Kanmaz, Koray Acarlı; İstanbul-Turkey
- 166 | Lithium-associated primary hyperparathyroidism complicated by nephrogenic diabetes insipidus
Nihat Aksakal, Candaş Erçetin, Beyza Özçınar, Ferihan Aral, Yeşim Erbil; İstanbul-Turkey
- 170 | Giant perianal condyloma acuminatum: Reconstruction with bilateral gluteal fasciocutaneous V-Y advancement flap
Esin Kabul Gürbulak, İsmail Ethem Akgün, Sinan Ömeroğlu, Ayhan Öz; İstanbul-Turkey
- 174 | Acute abdomen due to Meckel's enterolith: Case report and review of the literature
Erdoğan Yenidoğan, Hüseyin Ayhan Kayaoğlu, İsmail Okan, Zeki Özsoy, Servet Tali, Mustafa Şahin; Tokat-Turkey
- 177 | Primary gastric tuberculosis mimicking gastric cancer
İsmail Cem Eray, Ahmet Rencüzoğulları, Orçun Yalav, Kubilay Dalcı, Erdem Kakıl, Emine Bağır, Cem Kaan Parsak; Adana-Turkey
- 180 | A rare cause of acute abdomen in adults: Parasitic infection-related acute appendicitis
Aydın Hakan Küpeli, Murat Özdemir, Sezgin Topuz, Alper Sözütek, Tuğba Paksoy; Kahramanmaraş-Turkey
- 182 | Non-recurrent nerve from the vagus antero-medially located in the carotid sheath
Emin Gürleyik; Düzce-Turkey

Effects of preoperative nutritional support on colonic anastomotic healing in malnourished rats

Malnütrisyon oluşturulan ratlarda, preoperatif beslenmenin, kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkisi

Rıza Haldun Gündoğdu¹, Uğur Yaşar², Pamir Eren Ersoy¹, Emre Ergül³, Semra Işıkoğlu⁴, Atilla Erhan⁵

ABSTRACT

Objective: It has been proven that malnutrition increases postoperative morbidity and mortality, and it may also negatively affect wound healing in the gastrointestinal tract. In the literature, there is only one study evaluating the effects of preoperative nutritional support on colonic anastomotic healing under malnourished conditions. In order to improve the data on this topic, an experimental study was planned to evaluate the effects of preoperative nutritional support on colonic anastomotic healing in malnourished rats.

Material and Methods: The study included 18 male Wistar albino rats divided into 3 groups. The control (C) group was fed ad libitum for 21 days. The malnutrition (M) group and preoperative nutrition (P) group were given 50% of the daily food consumed by the rats in Group C for 21 days to induce malnutrition. At the end of 21 days, Group P was fed ad libitum for 7 days (preoperative nutritional support). Colonic transection and end-to-end anastomosis was performed at 21 days in Group C and Group M and at 28 days in Group P. The rats were sacrificed at postoperative 4 days, anastomotic bursting pressure was measured, and samples were taken to analyze tissue hydroxyproline levels.

Results: Anastomotic bursting pressure was significantly higher in Group C than in Group M and Group P ($p<0.05$), and it was significantly higher in Group P than in Group M ($p<0.05$). Tissue hydroxyproline levels in Group P were found to be significantly higher than those in Group M and Group C ($p<0.05$).

Conclusion: One week of preoperative nutritional support increases collagen synthesis in the colon and positively affects anastomotic healing under malnourished conditions.

Keywords: Malnutrition, nutritional support, anastomotic healing

ÖZET

Amaç: Malnütrisyon gastrointestinal sistemde yara iyileşmesini etkiler. Malnütrisyon nedeniyle azalan kolonik anastomoz iyileşmesi, preoperatif beslenme desteği ile olumlu yönde değişmektedir. Literatürde, malnütrisyon durumunda preoperatif nütrisyon desteğinin kolon anastomoz iyileşmesi üzerine etkileri bugüne kadar tek bir deneysel çalışmada incelenmiştir. Konuyla ilgili verileri artırmak amacıyla, preoperatif nütrisyon desteğinin malnütrisyonlu ratlardaki kolon anastomozu iyileşmesine etkisini değerlendirmek için deneysel bir çalışma planlandı.

Gereç ve Yöntemler: On sekiz adet, erkek, wistar cinsi albino rat 3 gruba ayrıldı; kontrol grubu (K), 21 gün boyunca ad libitum beslendi; malnütrisyon grubu (M), 21 gün boyunca kontrol grubunun günlük tükettiği gıdanın %50'si ile beslenerek malnütrisyon gelişmesi sağlandı; preoperatif beslenme grubu (P), 21 gün boyunca kontrol grubunun günlük tükettiği gıdanın %50'si ile beslenerek malnütrisyon gelişmesi sağlandı ve 21 günün sonunda 7 gün süre ile ad libitum beslenerek preoperatif beslenme desteği verilmiş oldu. 21. günün sonunda (K ve M) ve 28. günün sonunda (P) ratlara kolonik transeksiyon ve uçuca anastomoz yapıldı. Postoperatif 4. günde anastomoz patlama basınçları ölçülerek ratlar sakrifiye edildi ve doku hidroksiprolin düzeylerinin tayini için örnek alındı.

Bulgular: K grubu ratlarda anastomoz patlama basıncı M grubu ve P grubu ratlara kıyasla anlamlı oranda yüksek ($p<0,05$), P grubu ratlarda M grubu ratlara kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,05$). Doku hidroksiprolin düzeyleri P grubu ratlarda M ve K grubu ratlara kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı ($p<0,05$).

Sonuç: Yedi günlük preoperatif beslenme desteği ile kolonik anastomoz iyileşmesi ve kollajen sentezi artmakta ve kontrol grubuna yakın değerler elde edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Malnütrisyon, nütrisyon desteği, anastomoz iyileşmesi

INTRODUCTION

It has been shown that malnutrition increases postoperative morbidity and mortality and prolongs the length of hospital stay in patients undergoing surgical interventions (1-4). According to the recent data, there are approximately 30 million individuals with malnutrition or nutritional risk in Europe, and it is estimated that €170 billion is spent annually for this purpose (5). The effects of malnutrition on various organ systems and wound healing have been evaluated in experimental and clinical studies; particularly, its effects on the gastrointestinal system have been emphasized (3, 6-8). Some clinical studies have indicated lower general complication rates by preoperative nutritional support in patients with malnutrition undergoing major gastrointestinal surgery (9-11). However, there is little experimental research on this topic.

Multiple local and systemic factors affect colonic anastomotic healing. To our knowledge, there is only one experimental study evaluating the effects of preoperative nutritional support on colonic anastomotic healing under malnourished conditions in the literature (12). In order to increase the knowledge on this subject, an experimental study assessing the effects of preoperative nutritional support on colonic anastomotic healing in malnutrition-induced rats was planned.

MATERIAL AND METHODS

Experimental Model

The study was approved by the Animal Ethics Committee of Ankara Hospital. Eighteen male Wistar albino rats weighing approximately 210 g were included. Test subjects, housed under a 12-h light:dark

¹Clinic of General Surgery, Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

²Clinic of General Surgery, Darende Hulusi Efendi State Hospital, Malatya, Turkey

³Clinic of General Surgery, Dr. Hulusi Alataş Elmadağ Hospital, Ankara, Turkey

⁴Afyon Public Health Laboratory, Biochemistry, Afyon, Turkey

⁵Department of Biostatistics, Ankara University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Rıza Haldun Gündoğdu

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Phone: +90 312 266 66 46
e-mail: haldun@haldungundogdu.com

Geliş Tarihi / Received: 19.01.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 12.02.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

cycle, were divided into 3 groups (Figure 1): malnutrition (M) group (n=6); preoperative nutrition (P) group (n=6), and control (C) group (n=6). The rats were kept in separate cages throughout the experiment, and their weights were measured and recorded daily.

Group C was fed ad libitum for 21 days. Group M and Group P were given 50% of the daily food consumed by the rats in Group C for 21 days. Thereafter, Group P was fed ad libitum (preoperative nutrition) for 7 days.

After 21 days, the rats in Group M and Group C were prepared for surgery. They were deprived of food for 12 h before the intervention, their skin was shaved, the surgical site was sterilized using 10% povidone-iodine, and laparotomy was performed through a 3-cm midline incision under general anesthesia [45 mg/kg ketamine (Eczacıbaşı, Istanbul, Turkey) and 5 mg/kg IM xylazine (Alfasan, Woerden, Netherlands)]. The caecum was identified and a 1-cm colon segment was resected 5 cm distal to the ileocecal valve, and single-layer end-to-end anastomosis was performed using 8 sutures of 4-0 prolene sutures. The abdominal layers were closed with 2-0 silk sutures, and both groups were fed ad libitum after surgery. At post-operative day 4, re-laparotomy was performed under general anesthesia. An 18 G catheter was placed 2 cm proximal to the anastomotic line. The colon was ligated with a 2-0 silk tie 2 cm distal to the anastomotic line and over the catheter. A special apparatus was used to measure the bursting pressure. The colon segment was inflated using 0.9% NaCl at 5 ml/min. The pressure values were followed-up from the monitor; a steep fall or a plateau on the curve was considered as the anastomotic bursting pressure (ABP) and recorded. After that, the rats were sacrificed using intracardiac blood aspiration. Keeping the anastomotic line in the middle, a 2-cm colon segment was resected for the measurement of tissue hydroxyproline (Hyp) levels, the sutures were removed, and the tissue was maintained at -80°C for biochemical analysis.

The test subjects in Group P also underwent the same procedures at 28 days.

Biochemical Methods

Hyp standards (2–20 μg) were prepared from the stock solution. The total volume of the standards and samples was adjusted to 50 μL with sodium hydroxide. The dry weight of the samples was measured and they were hydrolyzed by autoclaving at 120°C for 20 min. Chloramine T (450 μL) (Kimetsan, Istanbul, Turkey) was added to the hydrolyzate and the mixture was stirred slowly. In order to provide oxidation, the samples were kept at room temperature for 25 min. Ehrlich's reagent (500 μL) was added to each sample, they were mixed, and the chro-

mophore was developed after incubation for 20 min at 65°C . The absorbance of the reddish purple mixtures was read with a spectrophotometer (Jenway, Stafford, UK) at 550 nm and the values were presented as mg/g tissue (13).

Statistical Analysis

The numerical parameters were presented as mean, standard deviation, and minimum and maximum values. The statistical significance level was set at $p=0.05$. Statistical analysis was performed using SPSS 16.0 program (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

The Kruskal–Wallis test was used to compare the 3 groups. Paired comparison of the groups was performed using the Mann–Whitney U test; intra-group comparisons were made using the Wilcoxon test.

The effects of tissue Hyp levels on ABP were evaluated by linear regression analysis.

Spearman's correlation test was performed to determine the correlation of the preoperative weights of the subjects with ABP and tissue Hyp levels and the correlation of tissue Hyp levels with ABP.

RESULTS

None of the 18 rats in the study died and the study was completed with 18 rats. There was no significant difference between the groups in terms of the baseline weight ($p=0.077$). After 21 days of restricted feeding, the mean weight loss in Group M and Group P was 21.8% and 23.8%, respectively, compared with the baseline weight. There was no significant difference between the 2 groups in terms of weight loss ($p=0.317$). In addition, the mean weight (in grams) in Group P and Group M were similar ($p=0.417$). After 21 days, the mean weight in Group C showed a significant difference from that in Group M and Group P ($p=0.004$).

Seven days of preoperative nutrition after 21 days of restricted feeding resulted in 20% weight increase (199.5 ± 9.25 g) in Group P, and there was a significant difference between Group M and Group P in terms of the mean preoperative weight ($p=0.012$). In addition, there was a statistically significant difference between Group P and Group C in terms of the preoperative weight ($p=0.004$). Weight alterations observed in the study groups during the study are summarized in Table 1.

In re-laparotomy, during dissection of adhesions, anastomotic separation developed in a rat in Group C. Complete anastomotic separation was observed in a rat in Group M, although the site was bounded by the omentum and the bowel. In a rat in Group P, 50% anastomotic separation was present and a plug of stool obstructed the distal portion of the anastomosis.

There was a significant difference between the 3 groups in terms of ABP. ABP in Group P was significantly higher than that in Group M ($p=0.009$) and lower than that in Group C ($p=0.047$). ABP in Group M was lower than that in Group P and Group C ($p=0.009$) (Table 2).

A significant difference was found between the 3 groups in terms of tissue Hyp levels ($p=0.001$). Tissue Hyp levels in Group P were significantly higher than those in Group M ($p=0.004$) and Group C ($p=0.016$). Tissue Hyp levels in Group M were

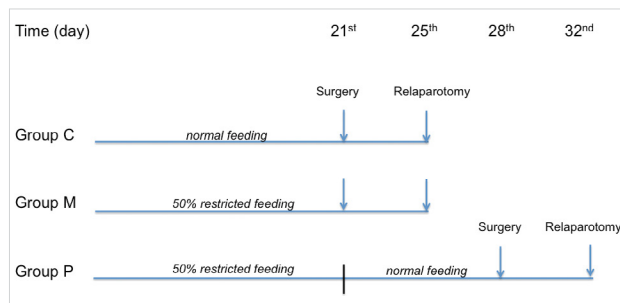


Figure 1. Experimental model

Table 1. Weight (g) alterations in the study groups during the experiment

	Group C	Group M	Group P
Baseline	206.0±4.98 (200–213)	216.5±13.4 (194–230)	219.8±9.26 (208–229)
21 days	275.0±30.21 (231–311)	169.33±14.36 (152–195)	165.5±7.06 (160–179)
Surgery	275.0±30.21 (231–311)	169.33±14.36 (152–195)	199.5±9.25 (175–215)

Table 2. Tissue hydroxyproline levels and anastomotic bursting pressure according to the study groups

Parameter	Group M	Group C	Group P
Hydroxyproline (µg/mg)	1.7±0.4	3.0±0.6	4.8±1.4
Bursting pressure (mm-Hg)	26.8±5.1	48.2±3.8	40.0±5.2

lower than those in both Group P ($p=0.004$) and Group C ($p=0.008$) (Table 2).

The statistical comparison of the groups in terms of ABP and tissue Hyp levels are summarized in Figure 2.

In regression analysis, 1 unit increase in tissue Hyp levels yielded 5.246 units of ABP increase in Group M, 1.513 units of increase in Group P, and 9.118 units of increase in Group C. While 15.2% of changes in ABP could be explained by tissue Hyp levels in Group M, 19.5% and 48.1% of changes in ABP could be explained by tissue Hyp levels in Group P and Group C, respectively. However, this association was not statistically significant.

Correlation analysis showed that there was a moderate positive correlation between the preoperative body weight and ABP. With the increase in the preoperative weight, ABP was found to be increased ($r=0.520$). This relation was statistically significant ($p=0.027$).

There was a moderate positive correlation between the preoperative weight and tissue Hyp levels. Tissue Hyp levels increased with the increase in the preoperative weight ($r=0.444$). However, this relationship was not statistically significant ($p=0.065$).

There was a significant moderate positive correlation between tissue Hyp levels and ABP ($p=0.020$). ABP increased with the increase in tissue Hyp levels ($r=0.542$).

DISCUSSION

Intestinal anastomotic healing is affected by various variables such as the primary disease, local blood flow, presence of infection, surgical technique, and nutrition status. Healing in colonic anastomosis is a more complex and slow process than that in the other regions of the digestive system. Currently, animal experiments are widely used to understand this complicated mechanism. Although colonic anastomosis is technically difficult in rats, rats were used in this research as they are easy to maintain and care for and suitable for the planned model with rapid wound healing.

There are various studies assessing the effects of malnutrition on colonic anastomotic and wound healing in the literature

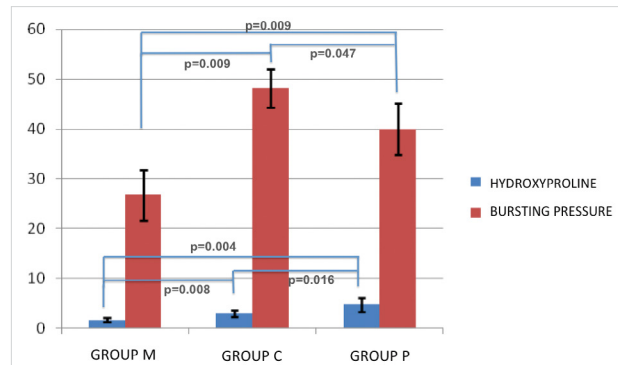


Figure 2. Comparison of anastomotic bursting pressure and tissue hydroxyproline levels in the study groups

(6-8, 12, 14). These studies have numerous discrepancies such as in terms of the type and degree of malnutrition. Although protein malnutrition is generally induced in these studies, the parameters affecting the degree of malnutrition, such as the duration and degree of protein restriction, are different. This situation makes it difficult to compare the obtained data and to reach a common opinion. In our study, we used balanced protein-energy malnutrition by restricting all nutrients, as defined by Gonçalves et al. (12). Because induction of malnutrition was long (21 days) in this model, severe catabolic processes were avoided and therefore the loss of test subjects could be kept at minimum.

ABP and tensile strength are widely used in estimating the strength of colonic anastomosis; however, it is debatable as to which should be used as the gold standard. An experimental study involving 48 rats compared ABP and tensile strength and found no significant difference between them on postoperative day 4 (15). Law et al. (8) showed that rupture occurred somewhere outside the anastomotic line at bursting pressure measurements on postoperative day 4. Therefore, we assessed anastomotic strength on postoperative day 4 in this study. To minimize the probable measurement errors and application differences during assessment, a pressure monitor and an infusion pump were used. Thus, the results obtained in this study can be compared with those in further experimental studies.

The main mechanisms providing wound healing are the amount and nature of collagen released at the wound site. The most widely used method in estimating the amount of synthesized collagen is the detection of tissue Hyp levels. Another method that can be used is histological evaluation using fluorescent staining. However, as this method is expensive, difficult to perform, and requires special equipment and experience, tissue Hyp level measurement was decided to be used in this present study.

In the previous studies on nutritional status and intestinal wound healing, the effect of preoperative nutritional support was not evaluated. In the study by Irvin et al. (6), induction of severe protein malnutrition (weight loss: 34%) in rats was shown to negatively affect colonic anastomotic healing. In the study by Mukerjee et al. (16) in rats fed without protein supplementation, colonic tensile strength was found to be low. Ward et al. (7) included 3 groups of rats in their study. The animals in the first and second groups were fed a low-protein diet, and 12.5% weight loss, which was considered mild malnutrition, was induced. The first group was fed a normal diet

after surgery, whereas the low-protein diet was continued in the second group. The animals in the third group were fed a normal diet throughout the experiment. ABP in the first and second groups (that had negative nitrogen balance) was lower than that in the control group, and early postoperative normal feeding was shown to improve this situation. No group received preoperative nutritional support in these studies.

In the study performed by Law et al. (8), colonic anastomosis was performed in rats fed a low-protein diet for 2 weeks to achieve 12% weight loss, and ABP and tissue Hyp levels were measured at days 4 and 7. Although the ABP in the experimental group was lower than that in the control group, there was no difference in tissue Hyp levels. Irvin et al. (6) determined colonic weight loss in malnourished rats and reported that this decrease was predominantly due to the loss of the non-collagen part. The authors suggested that this caused a relative increase in collagen in the colon. The higher tissue Hyp levels in Group P when compared with those in Group C and Group M in our study may be similarly explained by the relative increase in collagen.

The relation between preoperative nutritional support and anastomotic healing was first evaluated by Gonçalves et al. (12) in 2009. That study used a protocol similar to that used in the present study and found significantly higher anastomotic tensile strength in the group that received preoperative nutritional support than that in the malnourished group. There was no difference compared with the control group. The collagen levels in the preoperative nutritional support group were significantly higher than those in the malnourished group and similar to those in the control group. We achieved similar degrees of weight loss and malnutrition in our study. There was significant weight loss in Group P and Group M compared with the baseline weight and compared with Group C at 21 days. No difference was found between Group P and Group M in terms of weight loss and malnutrition rates. These findings indicate the success of the method used in the induction of malnutrition. There was 20% weight increase in Group P after 7 days of preoperative nutritional support. Weight increase was significantly higher than that in Group M. This finding proves the efficacy of preoperative nutritional support. When the mean preoperative body weight (in grams) in Group P and Group C are considered, it is seen that preoperative nutritional support is effective; however, it is remarkable that body weight values could reach the values obtained in Group C. According to the current nutrition guidelines, the aim of preoperative nutritional support is not to regain all the weight lost due to chronic malnutrition but to cease weight loss and, if possible, move to the positive side; the main aim is to decrease the negative effects of malnutrition on surgical results (17).

In our study, there was a statistically significant difference between the 3 groups in terms of ABP measurements. ABP in Group P was significantly higher than that in Group M, whereas it was lower than that in Group C. However, achieving values close to the mean values obtained in Group C suggest that preoperative nutritional support positively contributes to anastomotic strength. Significantly lower values obtained in Group M compared with both Group P and Group C supports this implication.

The effect of tissue Hyp levels on ABP was evaluated using regression analysis. Tissue Hyp levels had a certain degree

of effect on ABP; however, this effect was different between the groups. Data obtained from regression analysis suggest that tissue Hyp levels had an effect on anastomotic healing; however, they were not the main factor determining anastomotic strength. The limitation of the effect is consistent with the opinion that the anastomotic healing process is affected by numerous independent variables. Correlation analysis was used to test the relationship and the interaction between tissue Hyp levels and ABP. According to the analysis, a significant moderate positive correlation was found between tissue Hyp levels and ABP. This finding suggests that anastomotic strength increases parallel to the increase in collagen synthesis in the wound. This is a predictable result. There was a significant moderate positive correlation between the preoperative weight of the test subjects and ABP. Recovery of a part of the body weight by nutritional support had a positive effect on anastomotic strength in malnourished subjects.

A test subject in Group C developed iatrogenic anastomotic separation during dissection. Complete anastomotic separation was observed in a test subject in Group M. A test subject in Group P developed 50% separation at the anastomotic line and the distal portion of the anastomosis was obstructed with stool. These subjects were excluded during ABP measurements. However, samples were taken from the anastomotic sites to compare anastomotic strength and tissue Hyp levels. Tissue Hyp levels of the 2 subjects with anastomotic separation in Group C and Group M were lower than those of the other test subjects in these groups. Tissue Hyp levels of the subject in Group P was above the mean values. These findings also indicate that there is a positive relationship between anastomotic strength and collagen synthesis. Thus, it can be accepted that anastomotic separation that occurred in the subject in Group P was due to the stool plug at the distal portion.

CONCLUSION

According to the results of this study, it was concluded that preoperative nutritional support under malnourished conditions has a positive effect on colonic anastomotic healing and collagen synthesis. Evaluation of the preoperative weight, tissue Hyp levels, and ABP and the relationship between these 3 parameters indicated that the wound healing process has a highly variable nature. In malnutrition, every step of this process is negatively affected. Providing efficient and correct nutritional support is important in minimizing the negative effects of malnutrition on colonic anastomosis. However, in order to elucidate the complex process of intestinal wound healing, other variables should also be experimentally tested.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Animal Ethics Committee of Ankara Hospital.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - R.H.G.; Design - R.H.G., P.E.E.; Supervision - R.H.G., P.E.E.; Funding - R.H.G., U.Y.; Materials - R.H.G., U.Y.; Data Collection and/or Processing - U.Y., P.E.E., E.E.; Analysis and/or Interpretation - A.E., S.I.; Literature Review - R.H.G., U.Y.; Writer - R.H.G., U.Y.; Critical Review - R.H.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Hastanesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - R.H.G.; Tasarım - R.H.G., P.E.E.; Denetleme - R.H.G., P.E.E.; Kaynaklar - R.H.G., U.Y.; Malzemeler - R.H.G., U.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - U.Y., P.E.E., E.E.; Analiz ve/veya yorum - A.E., S.I.; Literatür taraması - R.H.G., U.Y.; Yazıyı yazan - R.H.G., U.Y.; Eleştirel İnceleme - R.H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

- Malone DL, Genuit T, Tracy JK, Gannon C, Napolitano LM. Surgical site infections: reanalysis of risk factors. *J Surg Res* 2002; 103: 89-95. [\[CrossRef\]](#)
- Correia MI, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr* 2003; 22: 235-239. [\[CrossRef\]](#)
- Sungurtekin H, Sungurtekin U, Balci C, Zencir M, Erdem E. The influence of nutritional status on complications after major intraabdominal surgery. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 227-232. [\[CrossRef\]](#)
- Schiesser M, Müller S, Kirchhoff P, Breitenstein S, Schäfer M, Clavien PA. Assessment of a novel screening score for nutritional risk in predicting complications in gastro-intestinal surgery. *Clin Nutr* 2008; 27: 565-570. [\[CrossRef\]](#)
- Ljungqvist O, De Man F. Under nutrition: a major health problem in Europe. *Nutr Hosp* 2009; 24: 368-370.
- Irvin TT, Hunt TK. Effect of malnutrition on colonic healing. *Ann Surg* 1974; 180: 765-772. [\[CrossRef\]](#)
- Ward MW, Danzi M, Lewin MR, Rennie MJ, Clark CG. The effects of subclinical malnutrition and refeeding on the healing of experimental colonic anastomoses. *Br J Surg* 1982; 69: 308-310. [\[CrossRef\]](#)
- Law NW, Ellis H. Revised model for the study of colonic anastomotic healing in protein malnourished rats. *Eur Surg Res* 1989; 21: 218-223. [\[CrossRef\]](#)
- Detsky AS, Baker JP, O'Rourke K, Goel V. Perioperative parenteral nutrition: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1987; 107: 195-203. [\[CrossRef\]](#)
- Von Meyenfeldt MF, Meijerink WJ, Rouflart MM, Builmaassen MT, Soeters PB. Perioperative nutritional support: a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 1992; 11: 180-186. [\[CrossRef\]](#)
- Klein S, Kinney J, Jeejeebhoy K, Alpers D, Hellerstein M, Murray M, et al. Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *JPEN* 1997; 21: 133-156. [\[CrossRef\]](#)
- Gonçalves CG, Groth AK, Ferreira M, Matias JE, Coelho JC, Campos AC. Influence of pre-operative feeding on the healing of colonic anastomoses in malnourished rats. *JPEN* 2009; 33: 83-89. [\[CrossRef\]](#)
- Reddy GK, Enwemeka CS. A simplified method for the analysis of hydroxyproline in biological tissues. *Clin Biochem* 1996; 29: 225-229. [\[CrossRef\]](#)
- Zaizen Y, Ford EG, Costin G, Atkinson JB. Stimulation of wound bursting strength during protein malnutrition. *J Surg Res* 1990; 49: 333-336. [\[CrossRef\]](#)
- Ikeuchi D, Onodera H, Aung T, Kan S, Kawamoto K, Imamura M, et al. Correlation of tensile strength with bursting pressure in the evaluation of intestinal anastomosis. *Dig Surg* 1999; 16: 478-485. [\[CrossRef\]](#)
- Mukerjee P, Mepharm JA, Wapnick S, Datta BN, Cox AG. The effect of protein deprivation on alimentary healing. *J Surg Res* 1969; 9: 283-288. [\[CrossRef\]](#)
- Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin Nutr* 2006; 25: 224-244. [\[CrossRef\]](#)

Immune profile of asplenic patients following single or double vaccine administration: A longitudinal cross-sectional study

Tek veya çift aşı uygulamasını takiben asplenik hastaların immun profili: Boylamasına kesitsel çalışma

Sait Murat Doğan¹, Ahmet Aykas¹, Evrim Şefika Yücel², Gökalp Okut¹, Cenk Şimşek¹, Kürşat Çayhan¹, Baha Zengel¹, Adam Uslu¹

ABSTRACT

Objective: Splenectomy poses a lifelong threat for the development of uncontrolled sepsis despite vaccination. As it is impractical to measure the levels of each antibody against 23 most frequent bacterial serotypes, different surrogate markers of immune response should be identified.

Material and Methods: Forty-eight patients with benign disorders were vaccinated with Pneumo-23 and Act-HIB before or at the day of surgery. The immunological response and opsonization capacity of the patients after splenectomy was analyzed through the quantitative measurement of IgG, IgM, C3, and C4 titers; flow-cytometric analysis of (CD3+) T-lymphocytes and (CD19+) B-lymphocytes; and isolation of CD27+ B cells by immunomagnetic positive selection. Blood samples were drawn at the sixth month and 5 and 7 years after surgery.

Results: The mean follow-up period was 98.4 months. All the patients in this series had normal IgG, C3, C4 levels and a normal distribution of CD19+ B-cells and CD8+ T-cells in three follow-up periods. Moreover, C3 levels markedly improved to 133.5±37.3 mg/dL at 5 years and remained stable thereafter. CD19+ B-lymphocyte values have progressively improved to the normal range in 98% patients at 7 years. Further, low levels of CD27+ B-cell population (memory cells) was observed in only 12.5% patients at the last follow-up. Adequate seroconversion of IgG, IgM with normal C3, C4, and CD19+ B-cell levels were accomplished in almost all patients. Early postoperative death and late overwhelming infections did not occur.

Conclusion: Our results are indicative of the resumption of the immune function following Pneumo-23 and Act-HIB administrations, instigated by the probable activation of B cells and adequate production of C3, C4, IgG, and IgM antibodies in remote lymphoid tissues.

Keywords: Splenectomy, opsonins, CD3, CD19, pneumococcal prophylaxis, haemophilus influenza prophylaxis

ÖZET

Amaç: Aşı uygulamasına rağmen; splenektomi, ciddi sepsis gelişimi için yaşam boyu tehdit oluşturmaktadır. En sık karşılaşılan 23 bakteriyel serotipe karşı antikor düzeylerini ölçmek pratik olmadığından, bağışıklık yanıtı farklı göstergelerle belirlenmelidir.

Gereç ve Yöntemler: Benign hastalığı olan kırk sekiz olgu ameliyat öncesi ya da gününde Pneumo-23 ve Act-HIB ile aşılandı. Splenektomi sonrası immünolojik yanıtın yeterliliği ve opsonizasyon kapasitesi; IgG, IgM, C3 ve C4 titrelerinin kantitatif ölçümü, (CD3 +) T-lenfositleri ile (CD19 +) B-lenfositlerin akış sitometrik analizi ve CD27 + B hücrelerinin immünomanyetik pozitif seçim metodlu izolasyonu ile değerlendirildi. Kan örnekleri, ameliyat sonrası altıncı ay ile 5 ve 7. yılda alındı.

Bulgular: Ortalama takip süresi 98,4 aydı. Serimizdeki tüm hastalarda IgG, C3, C4 seviyeleri ile CD19 + B-hücreleri ile CD8 + T-hücrelerinin dağılımı, her üç dönemde de normaldi. Ayrıca; 5. yılda C3 düzeyleri 133,5±37,3 mg/dL yükseldi ve sonrasında sabit seyretti. CD19 + B-lenfosit değerleri giderek düzeliş, 7 yılda hastaların %98'inde normal sınırlara ulaştı. Son takipte, düşük düzeyde CD27 + B-hücre popülasyonuna (bellek hücreleri) sahip hastaların oranı sadece %12,5 idi. Hastaların hemen tümünde normal C3, C4 ve CD19 (+) B-hücresi seviyeleri ile yeterli IgG, IgM serokonversiyonu sağlanmıştır. Ameliyat sonrası erken ölüm ve geç dönem şiddetli enfeksiyonlar oluşmamıştır.

Sonuç: Sonuçlarımız, Pneumo-23 ve Act-HIB uygulamalarının ardından bağışıklık fonksiyonunun devamlılığını ve bunun olasılıkla uzak lenfoid dokularda B-hücre aktivasyonunun teşviki ve C3, C4 ile IgG, IgM antikorlarının yeterli üretimi ile gerçekleştiğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Splenektomi, opsoninler, CD3, CD19, pnömokok profilaksisi, haemophilus influenza profilaksisi

¹Clinic of General Surgery, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

²Clinic of Infectious Diseases, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

Address for Correspondence
Yazışma Adresi

Baha Zengel

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye
Phone: +90 232 250 50 50
e-mail:
bahazengel@gmail.com

Received / *Geliş Tarihi*: 21.09.2014
Accepted / *Kabul Tarihi*: 22.10.2014
Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.04.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

INTRODUCTION

Despite being an important therapeutic method for some hemolytic diseases [hereditary spherocytosis, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP), thalassemia, and idiopathic autoimmune hemolytic anemia] splenectomy is still a potentially morbid procedure and renders the patient susceptible to the development of overwhelming sepsis which, despite vaccination, poses a life long threat (1-4). The altered clearance of encapsulated microorganisms (i.e., *Streptococcus pneumoniae*, *Meningococcus* and *Haemophilus influenza type B*) in asplenic patients may lead to fatal infections, especially in elderly and in patients whose primary disease involves the reticuloendothelial system (2, 5). Immunogenicity of pneumococcal polysaccharide vaccines is definitely demonstrated in healthy adults as well as in patients with diabetes mellitus, chronic pulmonary disease and asplenia (6). However, there is still no consensus on the protective antibody threshold following vaccination against *S. pneumoniae* (7), and it is impractical to measure the levels of each antibody against 23 most frequent bacterial serotypes in current practice;

thus, different surrogate markers of immune response should be identified. Close correlation exists between vaccine-induced immunogenic activity and the concentration of serum IgG, IgM, and IgA antibodies (8, 9), opsonophagocytic activity (10), T-cell activation, and level of antibody secreting cells (11). In light of the previous literature, antibody titers of IgG, IgM, C3, and C4 were quantitatively measured and flow-cytometric analysis of (CD3+) T-lymphocytes, (CD19+) B-lymphocytes were performed in this group to demonstrate seroconversion, the adequacy of immunological response, and the opsonization capacity. In addition, the percentage of CD3/CD16+CD56 Natural Killer (NK) lymphocytes and CD4+/CD8+ (helper/suppressor) lymphocyte ratio were investigated to bring out NK-mediated cytotoxicity and to evaluate the immune status of these asplenic patients being susceptible to immune deficiency in the long-term.

Finally, immunoglobulin IgM+ peripheral blood B cells expressing the CD27 cell surface antigen were examined to detect the so-called "memory marker" for *Streptococcus pneumoniae* (12).

MATERIAL AND METHODS

After receiving informed consent, 48 adult patients who had undergone elective or urgent splenectomy for diagnostic and therapeutic indications between May 1999 and May 2013, were enrolled in this longitudinal cross-sectional single-center study.

Routine preoperative vaccination was a standard policy for all patients scheduled for elective splenectomy, and these cases were vaccinated on average eight days (range: 3–27 days) before surgery. Pneumo-23 (Aventis-Pasteur), a 23-valent polysaccharide vaccine against *Streptococcus pneumoniae*, was administered to all patients and Act-HIB (Aventis-Pasteur), a vaccine against *Haemophilus influenzae type B* was added to the immunization practice after January 2002 and was concurrently applied to 23 patients. For all urgent cases, antibiotic prophylaxis was mandated for a period of 2 weeks and vaccination was strictly conducted on the day of splenectomy. The perioperative prophylactic antibiotics used were amoklavin+clavulanic acid or piperacillin+tazobactam. Early and delayed infections and their causative agents were recorded and medical measures were promptly undertaken. Infections that required hospitalization were classified as serious. In-hospital death or death within 30 days of discharge was accepted as early postoperative death.

An accessory spleen was not demonstrated in any patient, either at the images of preoperative computed tomography of the abdomen or during surgical exploration.

To demonstrate seroconversion of immunoglobulins after vaccination and to reveal the ongoing opsonizing capacity of the immune system, hemogram and white blood cell distribution with antibody titers of IgG and IgM, plasma C3 and C4 levels, and flow-cytometric analysis of (CD3+) and (CD19+) lymphocytes were quantitatively measured in all patients at the sixth month postsurgery and the aforementioned parameters with CD4+/CD8+ T-cells and the percentage of CD3/CD16+CD56 NK-cells were evaluated at the targeted mean follow-up of 5 and 7 years after surgery for the whole group, which had been

completed at May 2009 and September 2012. Additionally, Human Memory B Cells (CD27+/B-cells) were isolated with a two-step method from frozen peripheral blood nucleated cells at 7 years after surgery. A blind laboratory analysis was performed by the specialist not being aware of the primary disease, surgical treatment, and vaccination status of the patients at the time of sampling.

Becton-Dickinson Simultest CD3/CD19, CD4/CD8, and CD3/CD16+CD56 (BD Biosciences 2350 Quine Drive San Jose, CA 95131 USA) was used for enumerating percentages of mature human T and B lymphocytes, helper/inducer and suppressor/cytotoxic lymphocytes, and NK-cells in erythrocyte-lysed whole blood. White blood cell counts were maintained in the range of 3500–9400/mm³ in all samples. The fluorochrome-labeled monoclonal antibodies were used to identify lymphocyte subpopulations. The stained cells were subsequently introduced into the flow cytometer and the emitted light was collected and processed.

IMMAGE Immunochemistry Systems (Beckman Coulter, Inc. 4300 N. Harbor Blvd., Fullerton, CA 92835 USA) was used for IgG and IgM measurements with near infrared particle immunoassay technology. C3 and C4 reagent was used for the quantitative determination of complement C4 and C3 in human serum by rate nephelometry.

The EasySep Human Memory B Cell Isolation Kit is used to isolate CD27+ B cells from frozen peripheral blood nucleated cells by immunomagnetic positive selection method. CD2, CD3, CD14, CD16, CD36, CD43, and CD56 are separated using a magnet without the use of columns. Following pre-enrichment, CD27+ B cells are selected using human CD27 + selection cocktail. Cells are targeted with tetrameric antibody complexes recognizing CD27+ B cells and dextran-coated magnetic particles. Labeled cells are separated by magnet, kept in the tube, and the unwanted cells are separated. Normal value for CD27+ B cells were 32%–56% of all peripheral blood B cells.

Normal values for opsonins and immunoglobulins and lymphocyte subset reference ranges were as follows: C3 (79.0–152.0 mg/dL), C4 (16.0–38.0 mg/dL), IgG antibody level (751–1560 mg/dL), IgM antibody level (46.0–304.0 mg/dL), distribution of CD3 (61%–85%), CD19 (7%–23%), NK (6%–29%), CD4 (28%–58%), and CD8 (19%–48%).

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS 11.0 for Windows, Chicago, IL, USA). Results were expressed as mean values $\pm$ SD and a p value less than 0.05 was considered to be significant. Because the laboratory assessments were complete in all patients, Student's t-test was merely used to examine differences between these parametric data.

RESULTS

There were 21 male and 27 female patients. The age of the patients ranged from 17 to 63 years, with a mean of 42.3 ± 5.45 years. The follow-up was complete in all but three patients and ranged from 10 to 174 months, with a mean of 98.4 months. The demographic characteristics of the study group is shown in Table 1.

Table 1. Demographic data of the study group

Splenectomy Indication	ITP and AIHA	Trauma and Splenic Mass
Number of patients	20	28
Sex		
(Male/Female)	6/14	15/13
Pneumo-23 vaccine		
Before splenectomy/After splenectomy	20/0	6/22
ACT-HIB vaccine		
Before splenectomy/After splenectomy	12/0	4/7
Comorbid disease	11*	7 [†]
Morbidity	1	0
Mortality	3/20	1/28
ITP: idiopathic thrombocytopenic purpura; AIHA: autoimmune hemolytic anemia Pneumo-23 vaccine: a 23-valent polysaccharide vaccine against <i>Streptococcus pneumonia</i> ACT-HIB vaccine: a vaccine against <i>Haemophilus influenza type B</i> *3 diabetes mellitus, 6 hypertensive atherosclerotic cardiac disease, 1 kidney transplant, 1 psoriasis [†] 2 chronic obstructive pulmonary disease, 2 diabetes mellitus, 2 coronary artery disease, 1 hydatid disease of liver		

Of the 48 patients with benign disorders, there were 14 cases of immune thrombocytopenic purpura (ITP) and six autoimmune hemolytic anemia (AIHA). In addition, four patients presented with isolated hydatid disease, 22 patients had traumatic rupture of the spleen (including two iatrogenic trauma during operation), and two patients had splenic hamarthoma.

The operative morbidity was 4%. Postoperative hemorrhage to the left subphrenic space occurred in one female patient with AIHA and one female patient with splenic trauma. These patients required laparotomy and recovered uneventfully. The hospitalization period ranged from 5 to 53 days, with a mean of 12.7 days. Three patients with benign hematologic disorders (two ITP and one AIHA) died because of myocardial infarction (two patients) and intracerebral hemorrhage (one patient) during the follow-up. One patient with splenic trauma died due to uncontrolled diabetes and ketoacidotic coma 4 years after surgery. There was no early postoperative death in this series. In our clinical survey, death from overwhelming postsplenectomy infection was nil. Overall mortality was 8%.

The immune profile data of 48 patients collected at the sixth month after splenectomy and at the mean follow-up of 5 years is shown in Table 2.

All of the patients in this series had normal IgG levels in the first two blood samplings (Table 2). The mean values were 1417.4±353.4 mg/dL and 1360.5±387.8 mg/dL, respectively. Subnormal IgG levels (<751 mg/dL) were not observed in any patient at any sampling. Mean IgM levels were 103.9±61.0 mg/dL at 6 months after operation and 95.3±71.6 mg/dL at 5 years of splenectomy. One patient with ITP had subnormal levels (38.0 mg/dL) at sixth month that did not improve during the follow-up (38.1 mg/dL at 5 years). Further, two patients (one with ITP and the other with AIHA) had equivocal and sub-

Table 2. Immunological variables at the postoperative sixth month and five years (mean±standard deviation)

	Normal values	6 th month	5 years	p
IgG (mg/dL)	751-1560	1417.4±353.4	1360.5±387.8	0.618
IgM (mg/dL)	46.0-304.0	103.9±61.0	95.3±71.6	0.439
CD3 (mg/dL)	79.0-152.0	63.3±11.4	57.5±12.3	0.118
CD19 (%)	7 to 23	8.8±7.8	12.7±6.1	0.096
C3 (mg/dL)	79.0-152.0	108.1±23.7	133.5±37.3	0.002
C4 (mg/dL)	16.0-38.0	22.7±5.2	23.7±6.7	0.523
WBC count		17649±6834	10996±5321	0.000
Neutrophil (%)		77±10	52.5±11	0.000
CD4 (%)	28 to 58	-	30.0±2.34	
CD8 (%)	19 to 48	-	35.8±2.7	
CD3-CD16+/ CD56+ (NK cells)		-	21.2±3.1	
Ig: immunoglobulin; WBC: white blood cells; NK: natural killer *Normal values for opsonins, immunoglobulins, T and B lymphocytes with natural Killer-cells were as follows: C3 (79.0-152.0 mg/dL), C4 (16.0-38.0 mg/dL), IgG antibody level (751-1560 mg/dL), IgM antibody level (46.0-304.0 mg/dL), distribution of: CD3 (61%-85%), CD19 (7%-23%), CD4 (28%-58%), CD8 (19%-48%), NK cells (6%-29%)				

normal IgM levels (45.0 and 38.0 mg/dL) at 5 years. Despite these subnormal levels of IgM, these three patients had no evidence or history of any serious infection. C3 and C4 levels were almost within normal range in all subjects. Moreover, C3 (major opsonin) levels significantly improved from a mean of 108.1±23.7 mg/ml to 133.5±37.3 mg/dL during the follow-up (p=0.002).

The mean distribution of CD3 decreased from 63.3%±11.4% to 57.5%±12.3%. In a separate analysis, the percentages of CD3+ T-lymphocytes ranged 45%-55% in five patients (4 ITP, 1 AIHA) at the sixth month. The percentage was normalized in AIHA patient but reduced further in all ITP patients. Finally, ten patients (9 ITP, 1 splenic trauma) demonstrated subnormal CD3+ T-cell distribution at five years. Contrary to the progressive reduction in CD3+ T-cells, CD19+ B-lymphocyte values have progressively improved to normal range in 12 of 13 patients (10 from ITP & AIHA and 3 from trauma groups) who had flow cytometric distribution of less than 7% at the sixth month. Depressed CD19 level persisted only in a patient with ITP and was 5% in both measurements.

The distribution of lymphocyte subpopulations at 5 years were as follows: CD4 (range: 16%-56%; mean, 30.0±2.34%), CD8 (range: 19%-47%; mean, 35.8%±2.7%) and NK cells (range, 3%-57%; mean: 21.2%±3.1%). CD8 was normal in every individual in both periods. At 5 years, 5 patients with ITP had reduced distribution of CD4 and three of them had concomitant depressed NK cell levels. However, all these patients have demonstrated normal IgG, C3, C4 and CD19+ B-cell distributions.

The comparison of immunological variables at the postoperative five and seven years is shown in Table 3. In the last period, three patients refused to give a blood sample, and the other 3 patients could not be reached. Therefore, sampling for im-

Table 3. Immunological variables at the postoperative five and seven years (mean±standard deviation)

	5 years		7 years		p
IgG	95% CI	1360.5±387.8 1248-1473	95% CI	1157.8±224.5 1090-1225	NS
IgM	95% CI	95.3±71.6 74.5-116.1	95% CI	107.3±55.2 90.7-123.9	NS
CD3	95% CI	57.5±12.3 53.9-61.1	95% CI	66.6±11.2 63.2-69.9	NS
CD19	95% CI	12.7±6.1 10.9-14.5	95% CI	14.1±5.9 12.3-15.9	NS
C3	95% CI	133.5±37.3 122.7-144.3	95% CI	128±49.6 113.1-142.9	NS
C4	95% CI	23.7±6.7 21.8-25.6	95% CI	21.9±3.3 20.8-22.7	NS
WBC count	95% CI	10996±5321 9451-12541	95% CI	8970±3280 7985-9955	0.02
Neutrophil (%)	95% CI	52.5±11 49.3-55.7	95% CI	66.3±14.4 62-70.6	NS
CD4	95% CI	30.0±2.34 29.3-30.7	95% CI	37.6±2.5 36.9-38.4	NS
CD8	95% CI	35.8±2.7 35.0-36.6	95% CI	40.2±5.5 38.6-41.9	NS
CD3-CD16+/CD56+ (NK cells)	95% CI	21.2±3.1 20.3-22.1	95% CI	18.7±3.6 17.6-19.8	NS
CD27+ B cells			95% CI	39.6±21.8 32.8-46.4	

WBC: white blood cells; NK: natural killer; NS: not significant
 *Normal values for opsonins, immunoglobulins, T and B lymphocytes with NK-cells were as follows: C3 (79.0-152.0 mg/dL), C4 (16.0-38.0 mg/dL), IgG antibody level (751-1560 mg/dL), IgM antibody level (46.0-304.0 mg/dL), distribution of: CD3 (61 to 85%), CD19 (7 to 23%), CD4 (28 to 58%), CD8 (19%-48%), NK cells (6%-29%). Normal value for CD27+ B cells were 32%-56% of all peripheral blood B cells

mune monitorization at the 7th year could have been made from 42 patients. Further, CD27+ B-cell distribution could be applied for the first time.

All patients had normal IgG, IgM, CD3, and CD19 levels at the 7th year sampling. Except three patients in ITP and AIHA group, C3 levels were almost within normal range. Three patients had 51, 71, and 73 mg/dL C3 levels at the final analysis. No statistically significant difference was observed in the fifth and seventh year immunological evaluation. We demonstrated low levels of CD27+ B-cell population in only 2 patients in ITP and AIHA group and in 4 of 28 patients in the trauma and splenic mass group.

The mean CD27+ B-cell population was 21.6%±7.8% (95% CI, 13.4-29.8) in these six patients who are assumed to be immunologically suppressed. The most conspicuous findings in our study group are the absence of the history of treatment because of an infection by any encapsulated microorganisms and patient loss because of any septic complication after splenectomy.

DISCUSSION

In this study, vaccination preoperatively or at the day of operation has proved to be efficient against post-splenectomy sepsis in patients with benign hematological disorders, benign splenic mass, and splenic trauma. This confirms the prior re-

port of Jockovich et al. (13) who had reported no OPSI among patients vaccinated before splenectomy. The spleen and peripheral lymphoid tissue have some common immunological properties. First, they are the major sites of IgM production in the body, a special feature allowing the clearance of encapsulated microorganisms and production of IgM against previously unrecognized antigens. Second, T-cells in the splenic white pulp in particular are composed of CD4+ (helper-inducer) cells and possess the same phenotype as those that reside in the paracortical region of the peripheral lymph nodes. In this way, splenectomy-induced blunted production of IgM and CD4+ T-cells could be partially or totally compensated by the peripheral lymphoid tissue.

In contrast, the primary B-cell follicles in the white pulp was asserted as being different from the follicles in the lymph nodes in terms of populating memory B-cells that express CD19 and CD20 surface antigens. When exposed to an antigen, these memory B-cells proliferate into antibody-secreting mature plasma cells (14). Increased susceptibility to encapsulated bacterial infections has been attributed to the lack of immunoglobulin M memory B cells in splenectomized patients. The denominator in the infected patients is the lack of CD27+, IgM+, and IgD+ memory B cells (15, 16). However, it is not clear whether the spleen is the unique site for the generation of IgM memory B cells; there are some studies reporting that IgM memory B cells can be generated in the absence of

germinal centers (17). In our study, we have demonstrated the distribution of CD27+ memory B-cell population only once in September 2012 and found normal levels in 36 of 42 patients. However, as our technique does not discriminate IgM⁺IgD⁺ B cells from IgM only B cells, it is premature to conclude that the vast majority of our patients have immunologically recovered after splenectomy.

The spleen was postulated to be the only source of opsonins and C3, C4, C3b, and C4b are the major generated opsonins (1). The clearance of encapsulated microorganisms is accomplished with the induction of opsonization by anticapsular polysaccharide IgG antibodies. These antibodies facilitate the deposition of complement opsonins on the capsule of the pathogen (18, 19). Bacteria coated by opsonins are optimally destructed by phagocytic cells, such as macrophages and neutrophils. Thus, one can speculate that splenectomized patients are theoretically vulnerable to sepsis indefinitely because of the loss of opsonizing capacity and lack of memory B-cell proliferation during antigen exposure. However, the early and long-term immunological profile of patients in our study did not support the existing literature. The percentage of CD19+ mature B lymphocytes progressed toward normal range in all patients but not in our series. The recovery of this lymphocyte subset aroused suspicion on the concept that CD19+ and CD20+ memory B cells uniquely reside in the follicles of splenic white pulp. Along with the improvement of CD19+ lymphocytes, all patients had normal IgG levels in both blood samples drawn at the sixth month and five and seven years after splenectomy. Moreover, the normal C3 and C4 levels attained in all patients with benign disorders in our previous (20) and present study led to skepticism about the absolute loss of opsonizing capacity of the immune system following splenectomy. Except three patients with benign hematological diseases who have demonstrated equivocal or subnormal IgM levels in the first two examination periods, the remaining have had normal and stable values throughout the study. A similar outcome was reported by Ruben et al. (1) who had demonstrated adequate antibody response to a single-dose meningococcal polysaccharide vaccine in asplenic subjects with non-lymphoid tumors or splenic trauma. The rate of seroconversion in IgG, IgM, and IgA class antibodies was almost similar to those obtained in vaccinated control subjects except the IgM category in patients with non-lymphoid tumors, which remained stable without any increase.

Splenectomized patients with different etiologies run 7% risk of sepsis over a 10-year period, and the frequency is highest within the first three years. The Advisory Committee on Immunization Practice recommends the administration of pneumococcal vaccine (23-valent polysaccharide type) to all patients two weeks before elective splenectomy: a protocol conducted in all elective patients in this study (21).

The evaluation of our results revealed an adequate seroconversion of IgG in all and IgM in more than 85% of patients and normal C3 and C4 levels in all patients with benign hematological disorders and splenic trauma. Further, CD19+ mature B lymphocyte titers were almost within normal limits for the whole group over the long term, indicating the ongoing humoral immunological responsiveness. Although no patient had pneumococcal or *H. influenza* infection or died because

of overwhelming sepsis, a booster dose of vaccine was not required. Our results are indicative of the resumption of the immune function following Pneumo-23 and Act-HIB administration, instigated by the probable activation of T and B cells and the adequate production of C3, C4, IgG, IgM antibodies in remote lymphoid tissues. This assumption was previously substantiated by Slifka et al. (22) who have demonstrated long-lasting B-cell immunity induced by conjugate vaccines, and this persistent immunity with no additional boosting was contributed to long-lived plasma cells of the bone marrow. As no patient experienced a serious infection or died because of one within 7 years of follow-up, it is possible to consider these responses as prognostically important.

CONCLUSION

Longer follow-up is required to provide a prognostic immune profile index capable of predicting which patients are at a risk of postsplenectomy sepsis and to specifically conclude the prognostic capacity of the immunological parameters investigated in this study.

Ethics Committee Approval: Ethical approval is not required because this study is principally based on systematic evaluation and analysis of retrospective screening of patient files and surveillance records.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.M.D., A.U., A.A.; Design - S.M.D., A.U., C.Ş.; Supervision - A.U., S.M.D., B.Z.; Funding - S.M.D., A.U., E.Ş.Y.; Materials - A.U., E.Ş.Y., A.A.; Data Collection and/or Processing - G.O., K.Ç., C.Ş.; Analysis and/or Interpretation - S.M.D., A.U., B.Z., C.Ş.; Writer - S.M.D., A.U., A.A.; Critical Review - A.U., B.Z., C.Ş.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma hasta dosyaları ve gözlem kayıtlarının retrospektif analizi ve sistematik değerlendirmesi esasına dayandığından etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.M.D., A.U., A.A.; Tasarım - S.M.D., A.U., C.Ş.; Denetleme - A.U., S.M.D., B.Z.; Kaynaklar - S.M.D., A.U., E.Ş.Y.; Malzemeler - A.U., E.Ş.Y., A.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - G.O., K.Ç., C.Ş.; Analiz ve/veya yorum - S.M.D., A.U., B.Z., C.Ş.; Yazıyı yazan - S.M.D., A.U., A.A.; Eleştirel İnceleme - A.U., B.Z., C.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Ruben FL, Hankins WA, Zeigler Z, Norden CW, Harrison A, Winke A, et al. Antibody responses to meningococcal polysac-

- charide vaccine in adults without a spleen. *Am J Med* 1984; 76: 115-121. [\[CrossRef\]](#)
2. Schwartz SI. Role of splenectomy in hematologic disorders. *World J Surg* 1996; 20: 1159. [\[CrossRef\]](#)
 3. Evans DJK. Postsplenectomy sepsis ten years or more after operation. *J Clin Pathol* 1985; 38: 309-311. [\[CrossRef\]](#)
 4. Bisharat N, Omari H, Lavi I, Raz R. Risk of infection and death among post- splenectomy patients. *J Infect* 2001; 43: 182-186. [\[CrossRef\]](#)
 5. Dawson AA, Jones PF, King DJ. Splenectomy in the management of hematological disease. *Br J Surg* 1987; 74: 353-357. [\[CrossRef\]](#)
 6. Rubins J, Alter M, Loch J, Janoff E. Determination of antibody responses of elderly adults to all 23 capsular polysaccharides after pneumococcal vaccination. *Infect Immun* 1999; 67: 5979-5984.
 7. Farr BM, Johnston BL, Cobb DK, Fisch MJ, Germanson TP, Adal KA, et al. Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2336-2340. [\[CrossRef\]](#)
 8. Käyhty H, Åhman H, Rönnerberg PR, Tillikainen R, Eskola J. Pneumococcal polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine is immunogenic in infants and children. *J Infect Dis* 1995; 172: 1273-1278. [\[CrossRef\]](#)
 9. Sigurdardottir ST, Vidarsson G, Gudnason T, Kjartansson S, Kristinsson KG, Jonsson S, et al. Immune responses of infants vaccinated with serotype 6B pneumococcal polysaccharide conjugated with tetanus toxoid. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 667-674. [\[CrossRef\]](#)
 10. Romero-Steiner S, Libutti D, Pais LB, Dykes J, Anderson P, Whitin JC, et al. Standardization of an opsonophagocytic assay for the measurement of functional antibody activity against *Streptococcus pneumoniae* using differentiated HL-60 cells. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 415-422.
 11. Nieminen T, Käyhty H, Virolainen A, Eskola J. Circulating antibody secreting cell response to parenteral pneumococcal vaccines as an indicator of a salivary IgA antibody response. *Vaccine* 1998; 16: 313-319. [\[CrossRef\]](#)
 12. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Gerding U, Tournilhac O, Peter HH, et al. Human immunoglobulin M memory B- cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003; 197: 939-945. [\[CrossRef\]](#)
 13. Jockovich M, Mendenhall NP, Sombeck MD, Talbert JL, Copeland EM 3rd, Bland KI. Long-term complications of laparotomy in Hodgkin's disease. *Ann Surg* 1994; 219: 615-621. [\[CrossRef\]](#)
 14. Chadburn A. The spleen: Anatomy and anatomical function. *Semin Hematol* 2000; 37(Suppl 1): 13-21. [\[CrossRef\]](#)
 15. Wardemann H, Boehm T, Dear N, Carsetti R. B-1a B cells that link the innate and adaptive immune responses are lacking in the absence of the spleen. *J Exp Med* 2002; 195: 771-780. [\[CrossRef\]](#)
 16. Kruetzmann S, Rosado MM, Weber H, Gerding U, Tournilhac O, Peter HH, et al. Human immunoglobulin M memory B cells controlling *Streptococcus pneumoniae* infections are generated in the spleen. *J Exp Med* 2003; 197: 939-945. [\[CrossRef\]](#)
 17. Weller S, Faili A, Garcia C, Braun MC, Le Deist FF, de Saint Basile GG, et al. CD40-CD40L independent Ig gene hypermutation suggests a second B cell diversification pathway in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 1166-1170. [\[CrossRef\]](#)
 18. Vidarsson G, Sigurdardottir S, Gudnason T, Kjartansson S, Kristinsson KG, Ingolfsson G, et al. Isotypes and opsonophagocytosis of pneumococcus type 6B antibodies elicited in infants and adults by an experimental pneumococcus type 6B-tetanus toxoid vaccine. *Infect Immun* 1998; 66: 2866-2870.
 19. Vidarsson G, van de Winkel J. Fc receptor and complement receptor-mediated phagocytosis in host defence. *Curr Opin Infect Dis* 1998; 11: 271-278. [\[CrossRef\]](#)
 20. Uslu A, Yetiş H, Aykas A, Karagöz A, Doğan M, Şimşek C, et al. The efficacy and immunogenicity of Pneumo-23 and ACT-HIB in patients undergoing splenectomy. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2006; 12: 277-281.
 21. Coico R, Sunshine G, Benjamini E. Complement. Prevention of Pneumococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR*, 46(RR-8); 1,1997. In: *Immunology: A short Course*, Fifth ed. John Wiley&sons, Inc. 2003; chap. 13: 185-19710.
 22. Slifka MK, Ahmed R. Long-lived plasma cells: a mechanism for maintaining persistent antibody production. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 252-258. [\[CrossRef\]](#)

Meme kanserinde adjuvan kemoterapi sırasındaki kilo artışının sağkalıma etkisi

The impact of weight gain during adjuvant chemotherapy on survival in breast cancer

Can Atalay¹, Ali İmran Küçük²

ÖZET

Amaç: Meme kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapi sırasında kilo alımı gözlemlenmektedir. Kilo artışı verilen ilaç dozlarının planlanandan daha düşük olmasına ve uzun dönemde hastaların sağkalımının azalmasına neden olabilir. Bu çalışmada, meme kanserli hastalarda kilo artışının sağkalım üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntemler: Mayıs 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında meme kanseri tanısıyla adjuvan kemoterapi alan hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Neoadjuvan kemoterapi veya metastatik meme kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik ve klinikopatolojik özellikleri ile uygulanan kemoterapi protokolleri kaydedildi. Hastalar 3 kg'dan az veya fazla kilo alanlar ve vücut kitle indeksi 30'dan az veya fazla olanlar şeklinde gruplandırıldı. Kilo artışının hastaların hastalıksız ve genel sağkalımları üzerine olan etkileri incelendi. Sağkalım analizi için log-rank testi ve Cox regresyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya ortalama yaşı 46 (29-71) olan 88 ardışık kadın hasta alındı. Hastalara antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri verildi. Yetmiş dokuz hastada (%89,8) kilo artışı saptanırken 38 hastada (%43,2) artış 3 kg'dan fazlaydı. Ortalama 98 ay (62-120) takip süresinde 21 hastada (%23,9) uzak metastaz saptanırken 11 hasta (%12,5) öldü. Kemoterapi sırasında kilo artışı 3 kg'dan az ve fazla olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi sırasıyla $89,1 \pm 3,9$ ve $84,7 \pm 4,2$ ay iken ($p=0,007$) ortalama sağkalım süresi sırasıyla $95,6 \pm 2,2$ ve $92,5 \pm 2,1$ aydı ($p=0,01$). Vücut kitle indeksi 30'dan az ve fazla olan hastalarda ortalama hastalıksız sağkalım süresi sırasıyla $87,3 \pm 2,3$ ve $85,1 \pm 3,6$ ay iken ($p=0,4$) ortalama sağkalım süresi sırasıyla $94,2 \pm 2,3$ ve $92,1 \pm 1,1$ aydı ($p=0,35$).

Sonuç: Meme kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapi sırasında ortaya çıkan kilo artışı hastalıksız ve genel sağkalımı olumsuz yönde etkilemektedir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, kemoterapi, kilo artışı, sağkalım

ABSTRACT

Objective: Weight gain can be detected during adjuvant chemotherapy in breast cancer patients, leading to administration of lower drug doses than planned and a decrease in long-term survival. In this study, the effect of weight gain on survival in breast cancer patients was investigated.

Material and Methods: Breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy between May 2002 and May 2003 were prospectively included in the study. Patients treated with neoadjuvant chemotherapy or with chemotherapy for metastatic disease were excluded from the study. Data regarding patients' demographic, clinical and pathologic characteristics and chemotherapy protocols were recorded. Patients were grouped as those with weight gain less than or more than 3 kg, and those with a body mass index of less than or more than 30. The impact of weight gain on patients' disease-free and overall survival was investigated. Log-rank test and Cox regression analyses were utilized for survival analyses. $P < 0.05$ value was accepted as statistically significant.

Results: Eighty-eight consecutive female patients with a median age of 46 (29-71) were included in the study. Patients received anthracycline based chemotherapy protocols. Weight gain was detected in 79 patients (89.8%), with more than 3 kg weight gain detected in 38 patients (43.2%). In a median follow-up time of 98 months (62-120), distant metastases were detected in 21 patients (23.9%), and 11 patients (12.5%) died. Mean disease-free survival of patients with a weight gain less than and more than 3 kg during chemotherapy was 89.1 ± 3.9 and 84.7 ± 4.2 months ($p=0.007$), whereas mean overall survival was 95.6 ± 2.2 and 92.5 ± 2.1 months ($p=0.01$), respectively. Mean disease-free survival of patients with a body mass index less than and more than 30 was 87.3 ± 2.3 and 85.1 ± 3.6 months ($p=0.4$), whereas mean overall survival was 94.2 ± 2.3 and 92.1 ± 1.1 months ($p=0.35$), respectively.

Conclusion: Weight gain during adjuvant chemotherapy has a negative effect on both disease-free and overall survival in patients with breast cancer.

Keywords: Breast cancer, chemotherapy, weight gain, survival

GİRİŞ

Meme kanserinde günümüzde uygulanan tedavilerle özellikle erken evrelerde tanı konulan hastaların sağkalımı uzamıştır. Uzun süre takip edilen meme kanserli hastalarda adjuvan kemoterapi sırasında ve sonrasında kilo alımı gözlemlenmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda kilo alımının nedeni tam olarak ortaya konulamamıştır. Önceki çalışmalarda hastaların tanı anında yüksek vücut kitle indeksine sahip olmasının kötü bir prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (1, 2). Buna karşın, adjuvan kemoterapi alan hastalarda saptanan kilo değişikliklerinin sağkalıma etkisi konusundaki çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Meme kanserinin tedavisinde elde edilen sonuçların iyileştirilebilmesi için kilo alımı gibi kontrol edilebilir faktörlerin sağkalıma olan etkilerinin bilinmesi yararlı olacaktır.

Adjuvan kemoterapi protokollerinde kullanılan ilaçların dozları kapsamlı çalışmalar sonucunda belirlenmektedir. Bu dozların hesaplanmasında minimum miktarda ilaç verilerek maksimum etkinlik elde edilmeye çalışılmaktadır. Aynı zamanda, ilaçların sistemik yan etkilerinin de en aza indirilmesi amaçlanmaktadır. İlaç

¹Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Derince Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kocaeli, Türkiye

Yazışma Adresi Address for Correspondence

Can Atalay
Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel: +90 532 263 55 14
e-posta: atalay_can@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 24.02.2015
Kabul Tarihi / Accepted: 21.03.2015

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

dozları metrekare cinsinden vücut yüzey alanına göre hesaplandığından kemoterapi sırasında ortaya çıkan kilo artışı verilen ilaç dozlarının planlanandan daha düşük kalmasına neden olabilir. Bu durum, hastalar yeterli miktarda ilaç alamadıklarından uzun dönemde hastalıklı ve genel sağkalımlarında kısalmayla sonuçlanabilir. Bu nedenle, çalışmamızda kliniğimizde tedavi edilen meme kanserli hastalarda kemoterapi sırasında saptanan kilo artışının sağkalım üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Kliniğimizde Mayıs 2002-Mayıs 2003 tarihleri arasında meme kanseri tanısıyla cerrahi uygulanan ve adjuvan kemoterapi alan hastalar prospektif olarak çalışmaya alındı. Neoadjuvan kemoterapi veya metastatik meme kanseri nedeniyle kemoterapi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların demografik (yaş, cinsiyet) ve klinikopatolojik (menopoz durumu, TNM evresi, tümörün östrojen, progesteron, HER2 reseptör durumu, gradı) özellikleri ile uygulanan kemoterapi protokolleri kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları kemoterapiye başlamadan önce ve kemoterapi bitiminde ölçüldü. Hastaların tedavi öncesinde vücut kitle indeksi (kg/m^2) hesaplandı. Hastalar kemoterapi başlangıcıyla sonu arasındaki kilo farkına göre tedavi sırasında 3 kg'dan az veya fazla kilo alanlar ve tedavi başlangıcındaki vücut kitle indeksine göre 30'dan az veya fazla olanlar şeklinde gruplandırıldı. Hastaların menopoz durumunun, kemoterapi sırasındaki kilo artışı miktarının ve başlangıçtaki vücut kitle indekslerinin hastalıklı ve genel sağkalımları üzerine olan etkileri incelendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede veriler SPSS 15,0 (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, Illinois, ABD) istatistik paket programı kullanılarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak sunuldu. Hastalıklı ve genel sağkalım analizi için tek değişkenli analizde log-rank testi ve çok değişkenli analizde Cox regresyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 88 ardışık kadın hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 46 (29-71) idi. Hastaların demografik ve tümörün histopatolojik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Premenopozal hasta sayısı 53 (%60) idi. Hastaların çoğu (%66) evre II meme kanseriydi. Cerrahi tedavi olarak hastaların 65'ine (%73,9) modifiye radikal mastektomi ve diğerlerine meme koruyucu tedavi ve aksilla diseksiyonu uygulandı. Aksilladaki lenf bezlerinde metastaz 55 hastada (%62,5) saptandı. Yirmi sekiz hastada 1-3, 14 hastada 4-9 ve 13 hastada da >9 lenf bezinde metastaz mevcuttu. Östrojen ve progesteron reseptörleri sırasıyla 50 (%57) ve 59 (%67) hastada pozitif. HER2 pozitifliği ise 38 hastada (%43) saptandı. Hastalar en fazla grad 3 tümöre (%49) sahipti. Hastaların tedavi öncesinde ortalama vücut kitle indeksi değeri 27 (17-40) idi. Bu değer 26 hastada (%29,5) 30'dan daha fazlaydı.

Cerrahi tedavi sonrası meme kanserinin evresine göre endikasyonu olan hastalara antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri uygulandı. Kemoterapiye ameliyat sonrası 3-6 hafta içerisinde başlandı. Uygulanan kemoterapi protokolleri CAF (siklofosfamid 600 mg/m^2 , doksorubisin 60 mg/m^2 , 5-fluorourasil 600 mg/m^2) ve CEF (siklofosfamid 600 mg/m^2 , epirubisin 50 mg/m^2 , 5-fluorourasil 600 mg/m^2) şeklindeydi. Kemoterapi protokolünde antrasiklin olarak 57 hastada (%65) epirubisin ve 31 hastada doksorubisin kullanıldı. Hastaların tamamı 6 kür kemoterapiyi planlanan dozda aldı. Ayrıca, hormon reseptörü pozitif olan hastalar menopoz durumuna göre kemoterapi sonrasında tamoksifen veya aromataz inhibitörleriyle tedavi edildi.

Kemoterapi sırasında yetmiş dokuz hastada (%89,8) 1-12 kilo arasında artış saptanırken ortanca artış miktarı 3 kg'dı. Kilo artışı 38 hastada (%43,2) 3 kg'dan fazlaydı. Ortanca 98 ay (62-120) takip süresinde 21 hastada (%23,9) uzak metastaz saptanırken 11 hasta (%12,5) öldü. Hastalarda lokal-bölgesel yineleme saptanmadı. Kemoterapi sırasında kilo artışı 3 kg'dan az ve fazla olan hastalarda ortalama hastalıklı sağkalım süresi sırasıyla 89,1 $\pm$ 3,9 ve 84,7 $\pm$ 4,2 ay iken ($p=0,007$) ortalama sağkalım süresi sırasıyla 95,6 $\pm$ 2,2 ve 92,5 $\pm$ 2,1 aydı ($p=0,01$). Beş yıllık hastalıklı sağkalım kilo artışı <3 kg veya ≥ 3 kg olan hastalarda sırasıyla %85,2 ve %78,0 ve 5-yıllık genel sağkalım sırasıyla %93,7 ve %90,0 olarak bulundu.

Buna karşın, tanı anında vücut kitle indeksi 30'dan az ve fazla olan hastalarda ortalama hastalıklı sağkalım süresi sırasıyla 87,3 $\pm$ 2,3 ve 85,1 $\pm$ 3,6 ay iken ($p=0,4$) ortalama sağkalım süresi sırasıyla 94,2 $\pm$ 2,3 ve 92,1 $\pm$ 1,1 aydı ($p=0,35$). Vücut kitle indeksi <30 veya ≥ 30 olan hastalarda 5-yıllık hastalıklı sağkalım sırasıyla %84 ve %78,3, 5-yıllık genel sağkalım ise sırasıyla %90,8 ve %89,8 idi. Benzer şekilde premenopozal ve postmenopozal hastalar arasında hastalıklı sağkalım ($p=0,6$) ve genel sağkalım ($p=0,23$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 1. Hastaların demografik ve tümörün histopatolojik özellikleri

	n	%
Yaş	Ortanca 46	Aralık 29-71
Vücut kitle indeksi		
<30	62	70,5
≥ 30	26	29,5
Menopoz durumu		
Premenopozal	53	60,0
Postmenopozal	35	40,0
Patolojik evre*		
I	11	12,5
II A	31	35,0
II B	27	31,0
III A	19	21,5
Aksillanın durumu		
Pozitif	55	52,5
Negatif	33	37,5
Östrojen reseptörü		
Pozitif	50	57,0
Negatif	38	43,0
Progesteron reseptörü		
Pozitif	59	67,0
Negatif	29	33,0
Grad		
I	10	11,0
II	35	40,0
III	43	49,0

*American Joint Committee on Cancer 2002'ye göre

TARTIŞMA

Önceki çalışmalarda meme kanseri olan hastalarda tanı anında vücut kitle indeksinin yüksek olması olumsuz bir prognostik faktör olarak bildirilmiştir (1, 2). Buna karşın, kemoterapi alan hastalarda tedavi sırasındaki kilo alımının prognoz üzerine etkisi konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi çalışmaların retrospektif olması, antrasiklin içermeyen kemoterapi protokollerinin uygulanması, hastaların kemoterapiyi planlanan dozda alıp almadığının bilinmemesi, kilo değişiminin farklı zaman aralıklarında takip edilmesi ve hastaların takip süresinin kısa olması gibi nedenlere bağlı olabilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre meme kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulaması sırasında ortaya çıkan kilo artışı (>3 kg) hastalıklı ve genel sağkalımı olumsuz olarak etkilemektedir. Bu sonucun elde edilmesinde çalışmanın prospektif olarak planlanması, hastaların tümünün antrasiklin içeren standart kemoterapi alması ve ortanca takip süresinin 8 yıldan daha uzun olması rol oynamış olabilir. Bunun aksine, çalışmada hastaların tanı anında yüksek vücut kitle indeksine sahip olmalarının ve menopoz durumlarının hastalıklı ve genel sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır.

Meme kanseri tanısı öncesi kilo alımı veya obezitenin sağkalıma etkilerini değerlendiren çalışmalar mevcutken sadece kemoterapi sırasındaki süreci değerlendiren çalışma sayısı sınırlıdır. Yakın zamanda yapılan ve 43 çalışmayı içeren bir meta-analizde obez kadınların obez olmayanlara göre genel ve meme kanserine özgü mortalite oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (sırasıyla, HR=1,33, %95 CI: 1,21-1,47 ve HR=1,33, %95 CI: 1,19-1,50). Bu meta-analize alınan çalışmaların geniş bir zaman aralığını içermesi (1963-2005) ve hasta sayılarının çok farklı olması (100-424,168) sonuçları değerlendirirken dikkate alınmalıdır (3). Tanı öncesi kilo alımı postmenopozal hastalarda meme kanseri riskini artırırken tanı sonrasında hem premenopozal hem de postmenopozal hastalar kilo almaktadır. Meme kanserinde kilo alımı ile ilgili yapılan ilk çalışmalarda hastaların dörtte bir oranında kilo aldığı gözlemlenmiştir ve alınan kilo miktarı da 10 kg'dan daha fazla olmuştur (3, 4). Meme kanserli hastalarda kilo alımının prognozu kötü etkileyebileceği çalışmalarla gösterildikçe hekimlerin uyarısıyla hastalardaki kilo alımı miktarı da azalmıştır. Bunun aksine, meme kanserinde tanı konulduktan sonraki süreçte kilo kaybeden hastaların prognozunun daha kötü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur. Bu durumda kötü prognoz nedeninin hastalığın ilerlemesine bağlı bir kilo kaybı olup olmadığı açıkça ortaya konulamamıştır.

Kemoterapi sırasında gerçekleşen kilo alımı sağkalımı doğru olarak etkileyebileceği gibi tedavi sırasında hastaların kemoterapi ilaçlarını daha düşük dozda almalarına neden olarak dolaylı yoldan da etkileyebilir. Kemoterapi sırasında over fonksiyonlarının bozulması sonucunda menopoza giren hastalarda hormonal değişiklikler nedeniyle kilo artışı beklenebilir. Yine bu nedenle, kemoterapi sırasında kilo alımı premenopozal kadınlarda daha fazla gözlemlenmektedir. Ayrıca, kemoterapi alan hastalarda azalan fiziksel aktivite de kilo alımına neden olmaktadır (5, 6). Kemoterapi alan hastalarda dinlenme esnasında vücudun harcadığı enerjinin azaldığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (5, 7). Hastaların kemoterapi sırasında kilo alma nedenleri harcanan enerjinin azalması (bazal metabolizma hızının yavaşlaması, fiziksel aktivitenin azalması, termogeneze) ve alınan gıda miktarındaki artıştır (8).

Meme kanserinde tanı konulduktan sonra kilo alımının prognoza etkisi üzerine yapılan çalışmaların sonuçları birbiriyle çelişmektedir. Bazı çalışmalar kilo alımı ile hastalık nüksü ve mortalitenin arttığını bildirirken (4, 8-10) diğer çalışmalarda bu ilişki ortaya

konulamamıştır (11-13). Thivat ve ark.'ları (8) retrospektif olarak yaptıkları çalışmalarında bu çalışmaya benzer şekilde antrasiklin içeren kemoterapi protokolü uygulanan hastalardaki kilo değişiminin prognoza etkisini araştırmışlardır. Yirmi yıldan daha uzun takip süresinde kemoterapi sırasında hastanın kilosunda %5'ten fazla değişim olması nüks ve ölüm riskini iki kattan daha fazla artırmıştır. Benzer şekilde, Caan ve ark.'larının (14) 13,000 hastayı içeren çalışmalarında meme kanserinde tanı konulduktan sonraki ilk birkaç yılda hastanın kilosunun aynı kalmasının sağkalım üzerinde olumlu etki yaptığı gösterilmiştir. Bunun aksine, hastalarda kilo kaybı ve yandaş hastalıkların birlikte olması da sağkalımı azaltmaktadır. Bradshaw ve ark.'larının (15) 1,436 hastayı içeren çalışmasında kemoterapiden sonraki 5 yıl içinde %10'dan fazla kilo alanlarda prognozun kötü etkilendiği (HR=2,67, %95 CI: 1,37, 5,05) bildirilmiştir. Çalışmada saptanan bu olumsuz etki ilk iki yılda kilo alanlarda daha fazla bulunmuştur.

Camoriano ve ark.'ları (4) meme kanserli hastaları çalışmamıza benzer şekilde 7 yıldan daha uzun süre takip ettikleri çalışmalarında 5,9 kilodan fazla kilo alanlarda nükslerin 1,5 kat ve mortalitenin de 1,6 kat arttığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, 5,000 hastanın uzun süre takip edildiği Hemşire Sağlığı Çalışması'nda da kilo alımı meme kanserinde nüksleri ve mortaliteyi artıran bir faktör olarak bildirilmiştir (9). Bunların aksine, antrasiklin içeren kemoterapi protokolleri uygulanan hastalarda kilo alımının bildirilmediği çalışmalar da mevcuttur (8).

Meme kanserli hastalarda kilo artışının prognoza olan olumsuz etkisini açıklayacak farklı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Kilo alımı sonrası vücuttaki yağ dokusunun artışı özellikle postmenopozal hastalarda östrojen üretiminin artmasına ve seks hormonu bağlayan proteinlerin azalmasına neden olur. Bu değişikliklerin sonucunda, kandaki serbest östrojen miktarının artması meme kanserinde lokal-bölgesel nükslerin, uzak metastazların ve karşı memede yeni kanserlerin oluşumunda rol oynayabilir. Ayrıca, bu gruptaki hastalarda insülin ve C-peptid düzeylerinde artış ve insülin direnci görülmekte; bu durum da hiperglisemiye neden olmaktadır. Yine, kilo alan meme kanserli hastalarda interlökinler, C-reaktif protein gibi inflamatuvar belirteçlerde de artış bildirilmiştir (1, 16). Sonuçta ortaya çıkan metabolik tablo meme kanserinde prognozu olumsuz etkilemektedir. Bunun yanı sıra, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörünün tümör hücrelerinde kemoterapi ve radyoterapiye karşı direnç gelişmesine neden olduğu da bildirilmiştir (17).

Hastalar adjuvan kemoterapi sırasında kilo kaybetme korkusuyla yüksek oranda karbonhidrat içeren beslenme rejimlerini uygulamaktadır. Ayrıca, hastalar yağdan fakir ve sebze-meyveden zengin besinleri tüketmektedirler. Meme kanserinde adjuvan tedavi veya takip sırasında ortaya çıkan kilo kaybı hastanın beslenmemesi nedeniyle değil agresif tümör biyolojisi ve hızlanmış metabolizma nedeniyle olabilir. Erken evre meme kanserinde bu durum oluşmayacağından hastanın normalden fazla beslenmemesi gerekmektedir. Meme kanserli hastalarda uygulanması gereken beslenme stratejisi aşırı kilonun azaltılması ve bu yapılırken karbonhidratların kısıtlanarak yağ ve protein alımının artırılmasıdır (18-20). Meme kanserinde prognozun iyileştirilmesi için hastalara fiziksel aktivitenin artırılması ve düşük yağ ve rafine karbonhidrat içeren meyve, sebze ve tahıllardan zengin diyet önerilebilir (21). Meme kanseri olan hastalarda kilo kontrolü ile ilgili uygulamalar aynı adjuvan tedavilerde olduğu gibi kişiye özel olmalıdır. Hastanın tanı öncesi vücut kitle indeksi, kas-yiğ oranı ve yandaş hastalıklarına göre egzersiz ve diyet önerilerinde bulunulmalıdır. Yapılan çalışmalar kemoterapi sırasında başlanan egzersiz ve diyet programlarına hastaların uyumunun yüksek olduğunu göstermiştir (22, 23).

Çalışma Kısıtlılıkları

Çalışma kısıtlılıkları hasta sayısının göreceli olarak az olması ve hastalarda ölçülen kilo artışının vücuttaki dokulardaki dağılımının bilinmemesidir. Ayrıca, kilo ölçümü sadece kemoterapi sırasında yapılmıştır ve eğer kemoterapi sonrasında takiplerde de kilo ölçümlerine devam edilseydi kilo almaya devam eden hastaların sağkalımlarının daha da azalması olasıdır.

SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre meme kanseri olan hastalarda adjuvan kemoterapi uygulaması sırasında ortaya çıkan kilo artışı (>3 kg) hastaliksız ve genel sağkalımı olumsuz olarak etkilememektedir. Bunun aksine, çalışmada hastaların tanı anında yüksek vücut kitle indeksine sahip olmalarının ve menopoz durumlarının hastaliksız ve genel sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptanmıştır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışmada sadece kilo ölçümü yapıldığından etik komite onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - C.A.; Tasarım - C.A.; Denetleme - C.A.; Kaynaklar - C.A.; Malzemeler - C.A., A.İ.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - C.A., A.İ.K.; Analiz ve/veya yorum - C.A., A.İ.K.; Literatür taraması - C.A.; Yazıyı yazan - C.A.; Eleştirel İnceleme - C.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not received for this study since it only involved weight measurement.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - C.A.; Design - C.A.; Supervision - C.A.; Funding - C.A.; Materials - C.A., A.İ.K.; Data Collection and/or Processing - C.A., A.İ.K.; Analysis and/or Interpretation - C.A., A.İ.K.; Literature Review - C.A.; Writer - C.A.; Critical Review - C.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Rock CL, Demark-Wahnefried W. Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of the evidence. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3302-3316. [CrossRef]
2. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Cox CE. Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival. *Cancer* 2000; 88: 2751-2757. [CrossRef]
3. Demark-Wahnefried W, Winer EP, Rimer BK. Why women gain weight with adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1418-1429.
4. Camoriano JK, Loprinzi CL, Ingle JN, Therneau TM, Krook JE, Veeder MH. Weight change in women treated with adjuvant therapy or observed following mastectomy for node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1327-1334.
5. Demark-Wahnefried W, Hars V, Conaway MR, Havlin K, Rimer BK, McElveen G, et al. Reduced rates of metabolism and decreased physical activity in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1495-1501.

6. Demark-Wahnefried W, Peterson BL, Winer EP, Marks L, Aziz N, Marcom PK, et al. Changes in weight, body composition, and factors influencing energy balance among premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2381-2389.
7. Harvie MN, Campbell IT, Baildam A, Howell A. Energy balance in early breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2004; 83: 201-210. [CrossRef]
8. Thivat E, Therondel S, Lapirot O, Abrial C, Gimbergues P, Gadea E, et al. Weight change during chemotherapy changes the prognosis in non metastatic breast cancer for the worse. *BMC Cancer* 2010; 10: 648. [CrossRef]
9. Kroenke CH, Chen WY, Rosner B, Holmes MD. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1370-1378. [CrossRef]
10. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Holmes MD, Bersch AJ, et al. Body mass index before and after breast cancer diagnosis: associations with all-cause, breast cancer, and cardiovascular disease mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1403-1409. [CrossRef]
11. Caan BJ, Kwan ML, Hartzell G, Castillo A, Slattey ML, Sternfeld B, et al. Pre-diagnosis body mass index, post-diagnosis weight change, and prognosis among women with early stage breast cancer. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 1319-1328. [CrossRef]
12. Caan BJ, Emond JA, Natarajan L, Castillo A, Gunderson EP, Habel L, et al. Post-diagnosis weight gain and breast cancer recurrence in women with early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 47-57. [CrossRef]
13. Makari-Judson G, Judson CH, Mertens WC. Longitudinal patterns of weight gain after breast cancer diagnosis: observations beyond the first year. *Breast J* 2007; 13: 258-265. [CrossRef]
14. Caan BJ, Kwan ML, Shu XO, Pierce JP, Patterson RE, Nechuta SJ, et al. Weight change and survival after breast cancer in the after breast cancer pooling project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21: 1260-1271. [CrossRef]
15. Bradshaw PT, Ibrahim JG, Stevens J, Cleveland R, Abrahamson PE, Satia JA, et al. Post-diagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis. *Epidemiology* 2012; 23: 320-327. [CrossRef]
16. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr* 1987; 45 (Suppl 1): 277-282.
17. Turner BC, Haffty BG, Narayanan L, Yuan J, Havre PA, Gumbs AA, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor overexpression mediates cellular radioresistance and local breast cancer recurrence after lumpectomy and radiation. *Cancer Res* 1997; 57: 3079-3083.
18. Forsythe CE, Phinney SD, Fernandez ML, Quann EE, Wood RJ, Bibus DM, et al. Comparison of low fat and low carbohydrate diets on circulating fatty acid composition and markers of inflammation. *Lipids* 2008; 43: 65-77. [CrossRef]
19. Volek JS, Phinney SD, Forsythe CE, Quann EE, Wood RJ, Puglisi MJ, et al. Carbohydrate restriction has a more favorable impact on the metabolic syndrome than a low fat diet. *Lipids* 2009; 44: 297-309. [CrossRef]
20. Seshadri P, Iqbal N, Stern L, Williams M, Chicano KL, Daily DA, et al. A randomized study comparing the effects of a low-carbohydrate diet and a conventional diet on lipoprotein subfractions and C-reactive protein levels in patients with severe obesity. *Am J Med* 2004; 117: 398-405. [CrossRef]
21. McTiernan A, Irwin M, VonGruenigen V. Weight, physical activity, diet, and prognosis in breast and gynecologic cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4074-4080. [CrossRef]
22. Djuric Z, Ellsworth JS, Weldon AL, Ren J, Richardson CR, Resnicow K, et al. A diet and exercise intervention during chemotherapy for breast cancer. *Open Obes J* 2011; 3: 87-97. [CrossRef]
23. Champ CE, Volek JS, Siglin J, Jin L, Simone NL. Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: Are dietary recommendations supported by the data? *Int J Breast Cancer* 2012; 506868. [CrossRef]

Does endoscopic retrograde cholangiopancreatography have a negative effect on laparoscopic cholecystectomy?

Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografinin laparoskopik kolesistektomiye olumsuz etkisi var mı?

Murat Çakır, Tefik Küçükkartallar, Ahmet Tekin, Mehmet Aykut Yıldırım, Adil Kartal

ABSTRACT

Objective: We have observed that patients who had undergone endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) had some difficulties with laparoscopic cholecystectomy procedures. Through a retrospective study, we planned to compare the surgical procedures between patients who had undergone ERCP and those who had not in order to clarify this.

Material and Methods: The results of 122 patients who had undergone ERCP because of choledocholithiasis before undergoing laparoscopic cholecystectomy procedures between 2008 and 2011 were compared to the values of 2140 patients operated because of cholelithiasis only within the same period.

Results: Among the patients who underwent surgical procedures following ERCP, 80 (65%) were female and 42 (35%) were male. The average age of the patients was 51.9 years (range: 20-83 years). The operation period after the procedure was 30.14 days (range: 1-93 days). Although the hospitalization period was 4.67 days (range: 1-22 days), the postoperative hospitalization period was 2.68 days (range: 1-15 days). Regarding the difficulty of operation, adhesion in 58 (47.5%) patients, bleeding in two (1.6%) patients, and conversion to open procedure in 12 (9.8) patients were observed. In two (1.6%) patients, bleeding and biliary fistula were the reasons for re-operation.

Conclusion: Laparoscopic cholecystectomy is more complicated in patients who underwent ERCP.

Keywords: Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, laparoscopic cholecystectomy, negative effect

ÖZET

Amaç: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi (ERCP) yapılmış hastalarda laparoskopik kolesistektomi cerrahisinin daha problemlili olduğunu gördük. Bu durumu aydınlatmak amacıyla retrospektif bir çalışma ile ERCP yapılan ve yapılmayan hastaların cerrahi işlemlerini karşılaştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntemler: 2008-2011 yılları arasında koledokolitiazis nedeniyle ERCP yapıldıktan sonra laparoskopik kolesistektomi ameliyatı uygulanan 122 hastanın değerleri, aynı dönem içinde kolelitiazis nedeniyle opere edilen 2140 hasta ile karşılaştırıldı. Hastalar; cinsiyet, yaş, operasyon zamanı, hastanede total yatış süresi, operasyon sonrası hastanede yatış süresi, operasyon zorluğu, diren koyma oranı, açığa geçiş oranı ve reoperasyon nedeni açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi sonrası cerrahi uygulanan hastaların 80'i (%65) bayan, 42'si (%35) erkek idi. Ortalama yaş 51,9 (20-83) idi. İşlem sonrası operasyon zamanı 30,14 (1-93) gün idi. Hastanede yatış süresi 4,67 (1-22) gün ve operasyon sonrası hastanede kalış süresi 2,68 (1-15) gündü. Operasyon zorluğu olarak adezyon 58'inde (%47,5), kanama 2'sinde (%1,6), açığa geçiş 12'sinde (%9,8) görüldü. Reoperasyon nedeni; 2 hastada (%1,6) kanama ve safra fistülüydü.

Sonuç: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi yapılan hastalarda laparoskopik kolesistektomi ameliyatı daha zordur.

Anahtar Kelimeler: Endoskopik retrograt kolanjiopankreatografi, laparoskopik kolesistektomi, olumsuz etki

INTRODUCTION

Laparoscopic cholecystectomy (LC) has become the gold standard in the treatment of the benign diseases of the gallbladder because it is an easy, effective, and comfortable procedure with good cosmetic results (1). Sometimes problems might occur in such preferred procedures. The reasons of these problems include adhesions, bleeding, structural anomalies, technical inadequacy, and inexperience. Post-LC complications include bleeding, bile duct injury, bile leak, residual stone, pancreatitis, scar site infections, incisional hernias, and intestinal organ injury. Findings in favor of choledochal stone in the anamnesis of the patients who will have LCs are an indication for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) before or after the LC.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is a method used in the imaging of bile ducts and the pancreatic channel and in the treatment of obstructions. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is an effective diagnostic and therapeutic method, but it also has serious complications (2), which include first of all pancreatitis followed by cholangitis, bleeding, perforation, and cardiorespiratory complications. Therefore, ERCP should be used for therapeutic purposes.

We believe that LC will not be easy in cases of ERCP indication. We think that the complexity of LC depends more on the primary pathology rather than a difficulty caused by ERCP itself. Thus, this study was

Department of General Surgery,
Necmettin Erbakan University
Meram Faculty of Medicine,
Konya, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Murat Çakır
Necmettin Erbakan Üniversitesi
Meram Tıp Fakültesi, Genel
Cerrahi Anabilim Dalı, Konya,
Türkiye
Phone: +90 505 605 51 58
e-mail:
drmuratcakir@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 29.06.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 10.09.2014
Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.04.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org
©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

Table 1. The data for all patient groups

Parameters evaluated		The ERCP group (n=122) n/%	The group without ERCP (n=2140) n/%	p value
Gender	Female	80/65	1605/75	p>0.05
	Male	42/35	535/25	p>0.05
Average age (year)		51.9 (20-83)	55 (18-88)	p>0.05
MRCP rate		38/31.15	107/5	p<0.05
Duration of hospitalization (day)		4.67 (1-22)	3.05 (1-9)	p<0.05
Post-op duration of hospitalization (day)		2.68 (1-15)	1.53 (1-4)	p<0.05
Procedure complication	Adhesion	58/47.5	642/30	p<0.05
	Bleeding	2/1.6	105/5	p<0.05
	Conversion to open procedure	12/9.8	22/1.03	p<0.05
Re-operation	Bleeding	2/1.6	10/0.47	p<0.05
	Gallbladder fistula	2/1.6	-	p<0.05
The rate of drain implementation		82/67.21	856/40	p<0.05
The rate of biliary pancreatitis		8/6.56	107/5	p>0.05

ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography

planned in order to determine the contributions by ERCP to more complicated LCs, if any.

MATERIAL AND METHODS

The results of 122 patients who had undergone ERCP (papillotomy, stone extraction) because of choledocholithiasis before undergoing LC between 2008 and 2011 at Medical School's Endoscopy Unit were compared to those of 2140 patients operated because of cholelithiasis within the same period. The patients were compared regarding gender, age, the time of procedure, total hospitalization period, post-op hospitalization period, difficulty of procedure, the rate of drain use, the rate of conversion to open procedure, and the reasons for re-operation. Patients with complications during ERCP, those who previously underwent laparotomy for any reason, and those on antiaggregant and anticoagulant therapies were not included in the study. Patients with acute and chronic cholecystitis were covered by the study.

Statistical Analysis

Data were evaluated using chi-square tests and p-values of <0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

Among the patients who underwent ERCP, 80 (65%) were female and 42 (35%) were male. Thirty-eight (31.15%) patients underwent magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) prior to ERCP. The operation period after the procedure was 30.14 min (range: 10-93 min). Although the hospitalization period was 4.67 days (range: 1-22 days), the postoperative hospitalization period was 2.68 days (range: 1-15 days).

Regarding the difficulty of operation, adhesion in 58 (47.5%) patients (adhesion to the gallbladder and hepatoduodenal ligament when the gallbladder was taken from the fundus to the traction), bleeding in two (1.6%) patients (bleeding during the LC from the liver bed and the Calot triangle that could be stopped by a clip or cautery), and conversion to open procedure in 12 (9.8%) patients (patients that could not be visualized adequately or all patients in whom the laparoscopic procedure could not be sustained) were observed. In two (1.6%) patients, bleeding and biliary fistula were the reasons for re-operation. Reasons for re-operation included bleeding in two (1.6%) patients that caused hemodynamic instability, despite resuscitation within the first 24 h, and biliary fistula in two patients that did not decrease more than 500 cc and continued up to a week. Eighty-two (67.21%) patients had drains during the procedure. Eight (6.56%) patients had previous biliary pancreatitis.

Among the patients who were diagnosed with symptomatic cholelithiasis without the need for ERCP, 1605 (75%) were female and 535 (25%) were male. The average age of the patients was 55 years (range: 18-88 years), and 107 (5%) patients underwent MRCP in the preoperative period. The hospitalization period was 3.05 days (range: 2-9 days). The postoperative hospitalization period was 1.53 days (range: 1-4). Regarding the difficulty of operation, adhesion in 642 (30%) patients, bleeding in 107 (5%) patients, and conversion to open procedure in 22 (1%) patients were observed. The reasons for conversion to open procedure were bleeding in 10 (47%) patients and adhesion in 12 (56%) patients. The rate of drain implementation at the end of the procedure was 40% (856 patients). Bleeding was the reason for re-operation in 10 (0.47%) patients. There were 107 (5%) patients who were treated for biliary pancreatitis. All these values are summarized in Table 1.

There was no statistically significant difference in the rates of re-operation because of biliary pancreatitis and bleeding between the groups regarding gender and age. There was statistically difference between groups with disadvantage of ERCP regarding preoperative and postoperative hospital stay, adhesion, bleeding, conversion rate to open procedure, reoperation due to biliary leak and drain implementation (Table 1).

DISCUSSION

Laparoscopic cholecystectomy has become a frequently preferred procedure for all age groups because of the increased rate of laparoscopic experience and techniques. Patients with complications that were previously considered to be contraindicated are now being treated by LC successfully. Gallbladder stones are seen 4 times more between the ages of 40 and 69 than other age groups. They are seen more in female patients than male patients in all age groups. The average age of our patients was 57.8 years and the number of female patients was characteristically higher.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography is a safe endoscopic intervention used for therapeutic purposes. However, despite this, it might cause life-threatening complications. The rate of mortality for ERCP is 0.5% for procedures performed for therapeutic purposes (2, 3). During ERCP, perforation is seen between 0.3 and 0.6%, bleeding due to sphincterotomy is seen between 0.8 and 2%, cholecystitis is seen

between 0.2 and 0.5%, cholangitis is seen at 1%, and pancreatitis is seen between 1 and 7% (4).

Major complications during the LC include injuries to vascular structures, intestinal organs, mesenteric structures, and the biliary system. In such cases, emergency laparotomy might be required. In this manner, a more careful approach can be achieved through direct palpation or observation (5). Many studies report the rate of conversion to open procedure in LC as 9.5% (6-8). In this study, the most common procedural difficulty was adhesion and bleeding in patients with ERCP. Was the formation of these adhesions due to ERCP or were they already present because of a primary disease? Did ERCP contribute to this? Can we argue that ERCP had no significant contribution to these adhesions caused by this primary event? Our response to these questions is that these LCs would not be easy even without ERCP. These patients already had adhesions because of cholangitis and cholecystitis with stones. The stones in the common bile duct are mostly secondary (they are stones falling from the gallbladder). There might be anomalies in the bile ducts such as a short and wide cystic channel. It is clear that when a tissue without anatomy is infected, its dissection will be more complicated. Moreover, these patients stayed silent or otherwise relapses during the chronic time period. All inflammatory attacks cause adhesions following more or less fibrosis formation. Controllable bleeding occurred more frequently than adhesions in our patients during the LC, who did not undergo ERCP. Although the rate of conversion to open procedure was 9.8% in patients with ERCP, it was 1.03% in the group without ERCP ($p<0.05$). Although our results were similar to those reported in literature regarding the rate of conversion to open procedure in patients with ERCP, this rate is much less in patients who did not undergo ERCP. Biliary pancreatitis rates, which we regarded as a factor increasing adhesion, were similar in both groups.

Bleeding rarely occurs in noncirrhotic patients following LC. Bleedings in the liver bed are generally controlled by electrocautery. During major vein injuries, conversion to open procedure might be required for bleeding control. Re-operation might also be required for patients with hemodynamic imbalance for post-operative bleeding. In patients with stable hemodynamics, however, conservative treatment might be implemented. In this study, 1.6% of the patients with ERCP had controllable bleeding during LC, whereas 1.6% of the patients had bleeding warranting re-operation, and 5% of the patients who did not undergo ERCP had controllable bleeding during LC, whereas 0.47% of them had bleeding warranting re-operation. The rate of conversion to open procedure due to bleeding in patients with ERCP was significantly higher ($p<0.05$).

One of the significant complications that the surgeons face during the LC is bile leaks, which are brought about by three causes (9-15): the Luschka channel in the liver bed, the cystic channel, or extrahepatic channel injuries. If drain was implemented following LC, bile leak occurs and early diagnosis can be obtained (14). However, if there is no drain or a failing drain, the patient might have clinical deterioration, persistent abdominal pain, ileus, fever, and hyperbilirubinemia. Subhepatic, perihepatic, or intraperitoneal free fluid is seen in the imaging results of such patients (9). Two (1.6%) pa-

tients with ERCP had bile leaks and were re-operated. None of the patients who did not undergo ERCP had bile leaks warranting re-operation.

Data in the literature suggest that there are more adhesions following ERCP in choledocholithiasis cases (10). In another study, the authors stated that the LC procedure was more complicated in patients with ERCP (11). Only adhesion was taken as a criterion for this conclusion. No detailed analysis was performed as in our study. In our series, patients with LC with and without ERCP were compared regarding adhesion, gender, age, time of operation, duration of hospitalization, postoperative hospitalization, bleeding, rate of drain implementation, rate of conversion to open procedure, and causes of re-operation. It was reported that the ideal LC time following ERCP was between second and sixth weeks and undergoing LC before 2 weeks would be more complicated (12). Our patients have been undergoing LC following ERCP within an average of 30 days.

CONCLUSION

The reason why LC is more complicated in patients undergoing ERCP might not be ERCP itself. The primary pathologies of these patients make LC more complicated. Thus, we believe that it is not accurate to consider ERCP as the reason for complicated LCs. It is clear that there may be complications in cases where no ERCPs were performed.

Laparoscopic cholecystectomy is complicated in cases of ERCP indication. ERCP may slightly increase this complication or ERCP without complications may not have a negative effect on LC. In patients undergoing ERCP, the rate of conversion to open procedure is higher because of common adhesion and bleeding, and the duration of postoperative hospitalization is longer.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was not required, since the study was a retrospective study.

Informed Consent: Informed patient consent form including their treatment protocol was taken from all patients included in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.K.; Design - M.Ç.; Supervision - M.Ç.; Funding - A.Y.; Materials - M.Ç., T.K.; Data Collection and/or Processing - M.Ç., A.T.; Analysis and/or Interpretation - M.Ç.; Literature Review - M.Ç.; Writer - M.Ç.; Critical Review - M.Ç.

Acknowledgements: Thank you for the contribution of Dr. Sait Bodur.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır.

Hasta Onamı: Bu çalışma için tüm hastalara uygulanan tedavi için onamları alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.K.; Tasarım - M.Ç.; Denetleme - M.Ç.; Kaynaklar - A.Y.; Malzemeler - M.Ç., T.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.Ç., A.T.; Analiz ve/veya yorum - M.Ç.; Literatür taraması - M.Ç.; Yazıyı yazan - M.Ç.; Eleştirel inceleme - M.Ç.

Teşekkür: Katkılarından dolayı Dr. Sait Bodur'a teşekkürler.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

- Johansson M, Thune A, Nelvin L. Randomised clinical trial of day-care versus overnight-stay laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006; 93: 40-45. [\[CrossRef\]](#)
- Vavrecka A. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and how to minimize them. *Vnitr Lek* 2011; 57: 1053-1056.
- Fulcher AS. MRCP and ERCP in the diagnosis of common bile duct stones. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 178-182. [\[CrossRef\]](#)
- Mallery JS, Baron TH, Dominitz JA, Goldstein JL, Hirota WK, Jacobson BC, et al. Standards of Practice Committee. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Complications of ERCP. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 633-638. [\[CrossRef\]](#)
- Ishizawa T, Bandai Y, Kokudo N. Fluorescent cholangiography using indocyanine green for laparoscopic cholecystectomy: an initial experience. *Arch Surg* 2009; 144: 381-390. [\[CrossRef\]](#)
- Csikesz N, Ricciardi R, Tseng JF, Shah SA. Current status of surgical management of acute cholecystitis in the United States. *World J Surg* 2008; 32: 2230-2236. [\[CrossRef\]](#)
- Kaafarani HM, Smith TS, Neumayer L, Berger DH, Depalma RG, Itani KM. Trends, outcomes, and predictors of open and conversion to open cholecystectomy in Veterans Health Administration hospitals. *Am J Surg* 2010; 200: 32-40. [\[CrossRef\]](#)
- Wolf AS, Nijssen BA, Sokal SM, Chang Y, Berger DL. Surgical outcomes of open cholecystectomy in the laparoscopic era. *Am J Surg* 2009; 197: 781-784. [\[CrossRef\]](#)
- Alper E, Akay S, Buyraç Z, Aslan F, Alper I, Ünsal B. Endosonography and magnetic resonance cholangiopancreatography show similar efficacy in selecting patients for ERCP in mild-moderate acute biliary pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 580-584.
- Parlak E, Cengiz C, Dışibeyaz S, Çiçek B, Özın Y, Kacar S, et al. Early repeat endoscopic retrograde cholangiopancreatography: predictive factors and interventions required. *Turk J Gastroenterol* 2012; 23: 371-377.
- Sarıtaş Ü, Üstündağ Y, Baron TH. Prevention of post-ERCP pancreatitis. *Turk J Gastroenterol* 2011; 22: 449-463.
- Ingraham AM, Cohen ME, Ko CY. A current profile and assessment of north american cholecystectomy: results from the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 176-186. [\[CrossRef\]](#)
- Allen NL, Leeth RR, Finan KR, Tishler DS, Vickers SM, Wilcox CM, et al. Outcomes of cholecystectomy after endoscopic sphincterotomy for choledocholithiasis. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 292-296. [\[CrossRef\]](#)
- Donkervoort SC, van Ruler O, Dijkman LM, van Geloven AA, Pierik EG. Identification of risk factors for an unfavorable laparoscopic cholecystectomy course after endoscopic retrograde cholangiography in the treatment of choledocholithiasis. *Surg Endosc* 2010; 24: 798-804. [\[CrossRef\]](#)
- de Vries A, Donkervoort SC, van Geloven AA. Conversion rate of laparoscopic cholecystectomy after endoscopic retrograde cholangiography in the treatment of choledocholithiasis: does the time interval matter? *Surg Endosc* 2005; 19: 996-1001. [\[CrossRef\]](#)

Malign kolon obstrüksiyonlarının tedavisinde endoskopik stent uygulamaları: İki merkezli deneyimler

Endoscopic stent placement in the management of malignant colonic obstruction: Experiences from two centers

Bünyamin Gürbulak¹, Esin Kabul Gürbulak², İsmail Ethem Akgün², Kenan Büyükaşık¹, Hasan Bektaş¹

ÖZET

Amaç: Kolorektal tümörlere bağlı intestinal obstrüksiyon acil cerrahi girişim ile dekompresyon gerektirir. Kolon obstrüksiyonlarında endoskopik stent uygulanması, gittikçe geniş kabul gören acil cerrahi girişime alternatif bir tekniktir. Bu çalışmadaki amacımız, kolorektal tümörlere bağlı akut kolonik obstrüksiyonlarda endoskopik stentleme işleminin başarı ve komplikasyon oranlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Cerrahi Endoskopi Ünitesi'nde 2011-2014 yılları arasında akut tümöral kolon obstrüksiyonu nedeniyle endoskopik stent girişiminde bulunulan olgular retrospektif olarak analiz edildi. Olguların demografik verileriyle birlikte obstrüksiyonun lokalizasyonu, endoskopik stentleme endikasyonları, teknik ve klinik başarı oranları, komplikasyon, morbidite ve mortalite oranlarını içeren veriler toplanarak incelendi.

Bulgular: Toplam 82 olgudan 77'sine başarılı bir şekilde endoskopik stent uygulandı (%93,9). Stentlemenin başarısız olduğu beş olguya kolostomi açıldı. Teknik olarak başarılı bir stentleme sonrasında yedi olguda komplikasyon gelişti (%9,0). Bunlardan üç olguda kanama, bir olguda kolon perforasyonu, üç olguda stent migrasyonu meydana geldi. Stentlemeye bağlı mortalite görülmedi.

Sonuç: Akut tümöral kolonik obstrüksiyonlarda hastaya acil cerrahi girişim yüksek mortalite riski taşımaktadır. Kolonik stent uygulaması, acil cerrahi girişime uygun olmayan olgularda ameliyattan kaçınılarak preoperatif hazırlığa zaman tanımakta, hastalığın ileri tetkikinin ve klinik evrelemesinin yapılmasına imkan sağlamaktadır. Kendiliğinden genişleyen kolonik stentlerin, malign kolon obstrüksiyonlarının tedavisinde güvenli, etkin, minimal invaziv bir alternatif tedavi metodu olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kolorektal kanser, kendiliğinden genişleyen kolonik stent, malign intestinal obstrüksiyon

ABSTRACT

Objective: Intestinal obstruction due to colorectal tumors requires immediate surgical decompression. Endoscopic stent placement for acute malignant colonic obstruction is gaining widespread acceptance as an alternative to emergency surgery. Our aim in this study was to evaluate the success and complication rates of endoscopic stenting for malignant colonic obstruction.

Material and Methods: Patients with acute malignant colonic obstruction who underwent endoscopic stenting between 2011-2014 were retrospectively reviewed. Data included demographic features, localization of obstruction, endoscopic stenting indications, rate of technical and clinical success, complications, morbidity and mortality.

Results: Endoscopic stent was successfully placed in 77 out of 82 procedures (93.9%). A colostomy was placed in five cases in which endoscopic stent could not be inserted. There were complications in seven patients with technically successful stents (9.0%). These included three stent migrations, one perforation, and rectal hemorrhage in three patients. There were no stent-related deaths.

Conclusion: The mortality rate of emergency surgery for malignant bowel obstruction is relatively high. The use of colonic stents can avoid surgery in patients who are not suitable for emergency surgery and may allow adequate time for preoperative preparation, counseling and staging for those who are suitable for further intervention. We believe that self-expandable metallic stent placement is a safe, effective, and minimal invasive alternative treatment method for malignant colonic obstruction.

Keywords: Colorectal carcinoma, self-expandable colonic stent, malignant intestinal obstruction

¹İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Bünyamin Gürbulak

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 414 20 00
e-posta: bgurbulak@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 20.07.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 15.08.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 24.06.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.uluscerrahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine
www.uluscerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

GİRİŞ

Kolorektal tümörlerin majör komplikasyonlarından olan intestinal obstrüksiyon, genellikle acil cerrahi girişim ile dekompresyon gerektirir. Türkiye'de Sağlık Bakanlığı'nın 2007-2008 yıllarında on iki ildeki kanser kayıt merkezi verilerine göre, her yıl 150000 kanser olgusu tanı almakta olup, bunlardan kolorektal kanserlerin insidansı erkeklerde 100 binde 20,8 ile dördüncü sırada, kadınlarda 100 binde 13,2 olarak üçüncü sırada yer almaktadır (1). Ülkemizde kolorektal kanserlerin çoğunda tanı ileri evrelerde konulmakta ve bu olguların %25-30'unun obstrüksiyonla acil kliniklerine başvurduğu bildirilmektedir. Obstrüksiyonla acile başvuran hastaların klinik durumlarının kötü olması nedeniyle, geleneksel acil cerrahi girişime ait mortalite riskinin %10-30 ve morbidite oranının %40-50 olduğu bildirilmektedir (2). Üstelik, çoğu hasta geçici ya da kalıcı kolostomi ile yaşamak zorunda kalabilmektedir. Bu aşamada endoskopik stentler, palyasyon amacıyla veya güvenli bir zamana kadar cerrahi girişimi geciktirmek ve gereksiz mortalite riskinden kaçınmak amacıyla alternatif bir tedavi metodu olarak kullanılabilir. Kolon obstrüksiyon-

larında acil cerrahi girişime alternatif bir yöntem olarak gittikçe geniş kabul gören endoskopik stent uygulamalarının diğer avantajları arasında tam kolonoskopiye izin vermesi, hastalığın evrenlenmesi, hastanın medikal durumunun değerlendirilerek operasyona daha güvenle hazırlanması, stoma olasılığını azaltması sayılabilir. Primer acil cerrahi girişime göre endoskopik stentlemeyi takiben elektif cerrahinin daha uygun maliyetle olduğunu gösteren kanıtlar da mevcuttur (3).

Diğer yandan bu prosedürün potansiyel komplikasyonları arasında teknik ya da klinik başarısızlık, perforasyon, kanama, stent migrasyonu mevcuttur (4, 5). Ayrıca işlem sırasındaki manipülasyona bağlı olarak tümör hücrelerinin sistemik dolaşıma katılarak hastalığın sistemik yayılımını arttırdığıyla ilgili endişeler söz konusudur (6). Fakat stentleme sonrasında elektif cerrahi yapılan hastalar ile stentlemeksizin acil cerrahi girişim yapılan hastalar arasında, onkolojik açıdan uzun dönem sağkalımları arasında bir fark bulunmadığı bildirilmiştir (7). Endoskopik stent uygulaması ayrıca konuyla ilgili uzmanlık ve deneyim gerektirmektedir. Stentin, endoskopik ekipmanın ve işlem sırasında yardımcı olacak sağlık personelinin her daim ulaşılabilir olmasını gerektirmektedir. Kolonik tümöral obstrüksiyonlarda acil endoskopik stent uygulamasının başarı oranının %76, tüm mortalite oranının %0,58 olduğu düşünülmektedir (8).

Bu çalışmadaki amacımız, kolorektal tümörlere bağlı akut kolonik obstrüksiyonlarda endoskopik stentleme işleminin başarı ve komplikasyon oranlarını değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastaneleri, Genel Cerrahi Kliniği Endoskopi Ünitesi'nde, 2011-2014 yılları arasında, akut tümöral kolon obstrüksiyonu nedeniyle endoskopik stent girişiminde bulunulan ardışık 82 hastadan stent yerleştirilen 77 olgu, retrospektif olarak analiz edildi. Beş olguda stent girişi teknik nedenlerle başarısız oldu. Bu hastalara acil cerrahi girişimle kolostomi açıldı.

Başvuru sırasında hastaların çoğunda eşlik eden komorbiditeler mevcuttu. En sık olarak kardiyovasküler hastalık öyküsü mevcut olup, buna bağlı olarak 22 olgu iskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon nedeniyle antikoagülan ve antihipertansif tedavi, 32 olgu sadece hipertansiyon nedeniyle antihipertansif tedavi almaktaydı. Diyabet öyküsü bulunan 12 olguda başvuru sırasında glisemik kontrol ve asit-baz homeostazisi ve elektrolit dengesinde bozukluk saptandı. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) öyküsü 18 olguda mevcuttu. Olguların dokuzunda son 3 ayda vücut ağırlığının %15'i kadar kilo kaybı öyküsü mevcut olup, malnütrisyonun göstergesi olarak serum albumin değerleri <3 g/dL ve lenfosit sayıları <1000/mm³ olarak bulundu (Tablo 1).

Başvuru sırasında hastaların 45'i daha önce kolon malignitesi tanısı almamış olup, hiç histopatolojik incelemeleri yoktu. Geri kalan 32 olgu daha önce kolon malignitesi tanısı almış olup, bunların 21'i ileri evre hastalık veya uzak organ metastazı nedeniyle onkolojik tedaviye yönlendirilmiş olup, 11 olgunun ise daha önce önerilen cerrahi tedaviyi red etmiş olduğu saptandı. Olguların stentlenme endikasyonlarında hedeflenen amaçlar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Akut tümöral kolon obstrüksiyonu nedeniyle endoskopik kolon stenti uygulanan hastalarda eşlik eden komorbiditeler

Komorbidite	Hasta sayısı (n)	Tüm olgular içindeki yüzde oranı (%)
İskemik kalp hastalığı	22	28,5
Antikoagülan tedavi	22	28,5
Hipertansiyon	32	41,5
İskemik kalp hastalığı ve hipertansiyon	54	70,1
Diabetes mellitus	12	15,5
KOA	18	23,3
Ciddi malnütrisyon	9	11,6
KOA: kronik obstrüktif akciğer hastalıkları		

Tablo 2. Akut tümöral kolon obstrüksiyonu nedeniyle endoskopik stent uygulanan hastaların başvuru sırasındaki tanı bilgileri ve stentlemede hedeflenen amaçlar

Hedeflenen amaç	Hasta sayısı (n)			%
	Tanı (n)	Tanısız (n)	Toplam (n)	
Cerrahiye köprüleme	11	25	36	46,7
Palyatif	21	20	41	53,2
Toplam	32	45	77	

İşlem öncesi tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Anestezi tarafından uygulanan sedasyon altında, deneyimli endoskopist ve ekibi tarafından işlem gerçekleştirildi. Uygulanacak stentin uzunluğu, işlem öncesi tüm hastalardan elde edilen batın tomografisinde ölçülen tümöral segmentin uzunluğu hesaplanarak seçildi. Tümörün proksimal ve distal kenarlarından en az 2 cm uzanacak şekilde, kendiliğinden genişleyen kapsız metalik stentler tercih edildi. Bütün olgularda işlemlerin hepsi floroskopi kullanılmadan gerçekleştirildi. Stentleme işleminden sonra diyafram altı serbest hava varlığı açısından ve stentin yerini kontrol etmek amacıyla tüm olguların ayakta direkt karın grafileri elde edildi. Tüm hastalar klinikte gözlem altına alındı. Ortalama 2 gün (1-4) yatırıldıktan sonra taburcu edildiler.

Olguların demografik verileriyle birlikte obstrüksiyonun lokalizasyonu, endoskopik stentleme endikasyonları, teknik ve klinik başarı oranları, komplikasyon, morbidite ve mortalite oranlarını içeren veriler toplanarak incelendi.

İstatistiksel Analiz

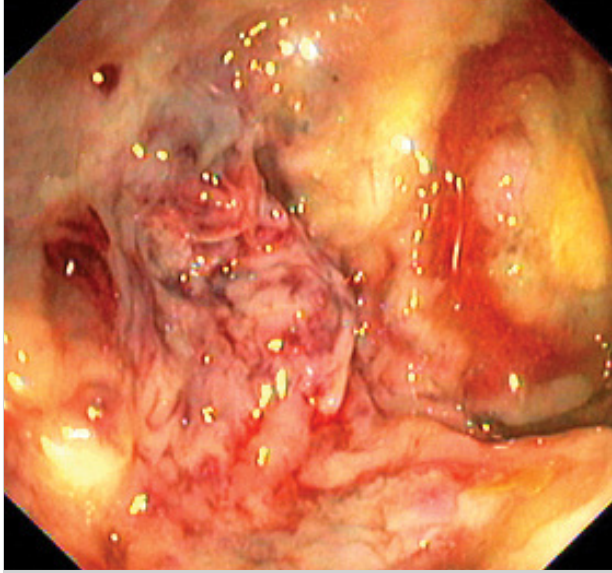
Olguların değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

BULGULAR

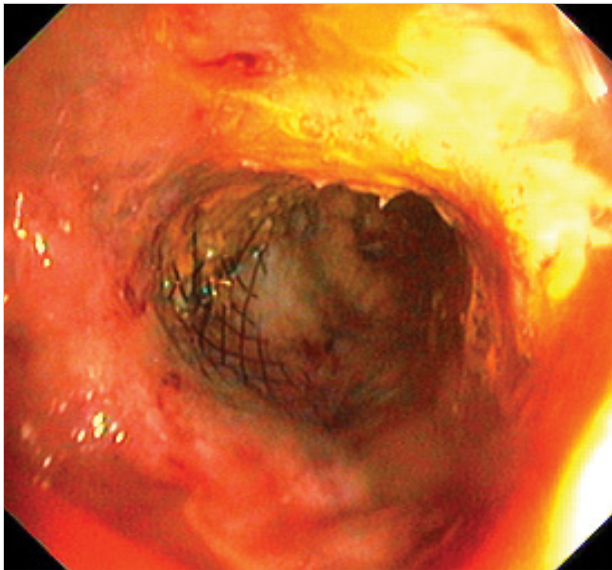
Toplam 77 olguya başarıyla kolonik stent uygulandı. Bu grup 36 kadın, 41 erkek hastayı içermekte olup, yaş ortalaması 58,7 (19-86) idi. Sigmoid kolon en sık tutulum bölgesiydi (n=26). Bunu sırasıyla rektosigmoid bölge (n=23), sol kolon (n=19), transvers kolon (n=6), sol fleksura (n=2) ve sağ kolon (n=1) izlemekteydi (Tablo 3). Olguların 36'sına elektif cerrahiye

Tablo 3. Akut obstrüksiyona neden olan kolon tümörlerinin yerleşim yerleri

Tümör lokalizasyonu	Hasta sayısı (n)	(%)
Sigmoid kolon	26	33,7
Rektosigmoid bölge	23	29,8
Sol kolon	19	24,6
Transvers kolon	6	7,7
Sol fleksura	2	2,5
Sağ kolon	1	1,2

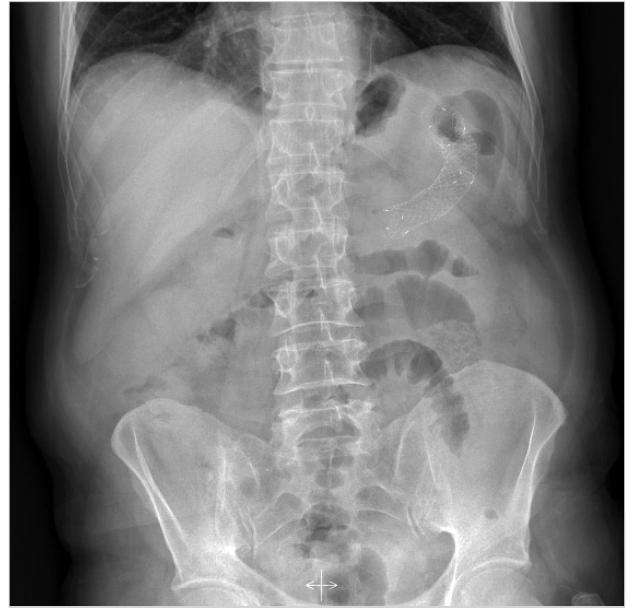


Resim 1. Rektosigmoid köşedeki büyük bir tümörün tüm lümeni tıkadığı görülmekte



Resim 2. Lümeni tıkayan rektosigmoid bölgedeki tümörün içinden yerleştirilmiş kendiliğinden genişleyen metalik stentin lümeni açarak pasajı sağladığı görülmekte

köprüleme amacıyla, 41'ine palyatif amaçlı stent uygulandı. Stentlemenin başarısız olduğu 5 olgudan üçü splenik fleksura, ikisi rektosigmoid tıkaçıcı tümöre sahipti. Bu hastalara stentlemenin başarısız olması nedeniyle acil şartlarda opere edilerek stoma açıldı.

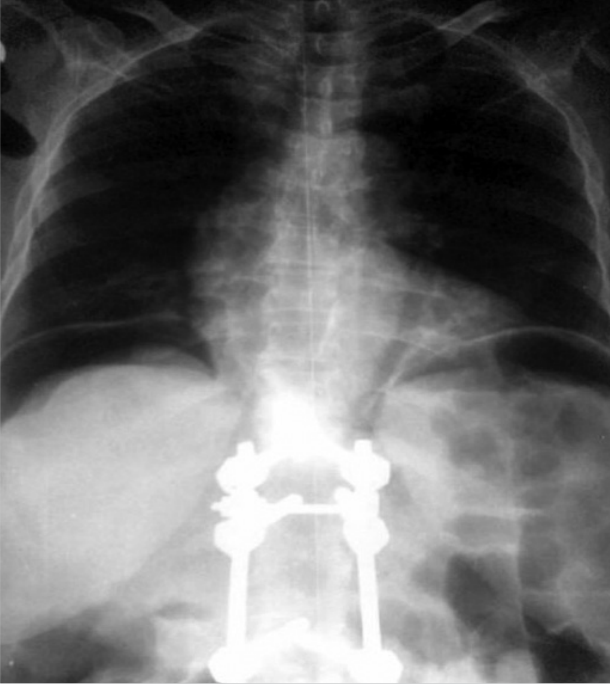


Resim 3. Sol fleksura tümürlü olguya endoskopik stent uygulamasından sonra çekilen ayakta direkt batin grafisinde stentin pozisyonu görülmekte

Endoskopik stentleme işlemi, tüm hastalarda akut kolonik obstrüksiyon tanısı aldıktan sonra ortalama ilk 14 saat (2-24) içinde yapıldı. İşlemden hemen sonra intestinal açıklığın sağlandığı görüldü (Resim 1, 2). İşlem sırasında hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Tüm hastalar işlemden sonra klinikte gözlem altına alındı. İşlem sonrası ayakta direkt batin grafileri alınarak stentin yeri kontrol edildi (Resim 3). Gastrointestinal pasaj sağlandıktan sonra, hastaların sıvı-elektrolit dengelerinde hızlı bir düzelme olduğu görüldü. Antikoagülan kullananlarda tedaviye düşük molekül ağırlıklı heparinle devam edildi. İşlemden 24 saat sonra oral sulu gıda başlandı. Gaz-gaita deşarjı gözlenen hastalara oral laksatif ajanlar ve düşük rezidürlü diyet önerilerek taburcu edildi. Hastanede ortalama kalış süresi 2 gün (1-4) idi.

Obstrüksiyonun giderilmesinden sonra elektif cerrahi planlanan hastaların bağırsak temizliği sonrasında tam kolonoskopileri yapıldı. Elektif cerrahi adayı olan 36 hastadan dördü cerrahi tedaviyi reddetti, 32'sinin preoperatif hazırlıkları optimal şartlarda tamamlandı. Endoskopik stentlemeden ortalama 6 gün (3-10) sonra elektif şartlarda opere edildi. Opere edilen hastaların tümüne laparoskopik cerrahi uygulandı.

Karaciğer metastazları bulunan ileri evre 41 kolon tümürlü olgu ise palyatif amaçlı stent yerleştirilmesinden sonra onkolojik tedaviye yönlendirildi. Stentleme sonrası erken dönemde görülen komplikasyonlardan rektosigmoid tümürlü bir olguda, stentlemeden 5 gün sonra stente bağlı kolon perforasyonu gelişti (Resim 4). Bu hasta akut batin bulguları nedeniyle acil şartlarda opere edilerek kolostomi açıldı. Rektosigmoid tümürlü, antikoagülan kullanım öyküsü bulunan üç olgu, stentlemeden 7-10 gün sonra rektal kanama ile tekrar başvurdular. Konservatif tedavi ile gözlemlenen hastalarda, endoskopik ya da cerrahi girişime gerek duyulmadan kanama 48 saat içinde spontan olarak durdu. Geç komplikasyon olarak, sigmoid kolon tümürlü bir olguda işlemden 1 ay sonra stentin sol fleksuraya doğru yer değiştirdiği görüldü. İkinci defa endoskopik girişimle stentlemenin başarısız olduğu hastada kolostomi açıldı. Stentlemeden sonra sistemik kemoterapiye başlanan



Resim 4. Rektosigmoid bölgedeki tıkaçıcı tümörün stentlenmesinden 5 gün sonra kolon perforasyonu nedeniyle acil cerrahi girişim yapılan hastanın direkt batin grafisinde, her iki diyafram altında serbest hava görülüyor

Tablo 4. Endoskopik kolon stenti uygulanmasından sonra görülen komplikasyonlar, teknik ve klinik başarı oranları

Toplam olgu (n) (%)	Teknik başarı (n) (%)	Komplikasyon	Hasta sayısı (n)	%	Yaklaşım	Klinik başarı (n) (%)
82 (100)	77 (93,9)	Migrasyon	3	3,8	1 olguya stoma açıldı	
					2 olgu takip	70 (90,9)
		Perforasyon	1	1,2	Stoma açıldı	
		Kanama	3	3,8	Takip	

sigmoid kolon tümörlü bir olguda ve rektosigmoid tümörlü bir olguda stentlemeden 1 ve 1,5 ay sonra stentin düştüğü gözlemlendi. Obstrüksiyon gelişmeyen hastalara tekrar stent yerleştirilmedi. Gerçekleştirilen 77 kolonik stent uygulaması sonrasında erken ve geç olmak üzere tüm komplikasyon oranı toplam yedi olguya %9 olarak bulundu. Toplam 82 olgudan 77'sinin stentlenmesiyle teknik başarı oranı %93,9, yedi olguda görülen komplikasyonlar nedeniyle klinik başarı oranı %90,9 olarak bulunmuştur. Başarı ve komplikasyon oranları Tablo 4'te özetlenmektedir.

Çoğu olgu palyasyon amacıyla stentlenmiştir. Bu hastaların ortalama takip süresi 10 ay (1-18) olup, hastalığın sistemik progresyonu nedeniyle kaybedildiler. Cerrahi uygulanan hiçbir olguda ne stentleme sonrasında, ne intraoperatif olarak, ne de postoperatif komplikasyon gelişmedi. Stentlemeye bağlı mortalite hiç görülmedi.

TARTIŞMA

İleri evre kolorektal tümörün komplikasyonu olarak ortaya çıkan mekanik barsak obstrüksiyonunun insidansı %7-47 arasın-

da değişmektedir (9). Bu durum, acil gastrointestinal dekompresyonu sağlayacak cerrahi girişim gerektirir. Bu durumdaki hastalar genişlemiş barsak anslarının nekrozu ve perforasyonu riski altındadır. Ciddi sıvı-elektrolit dengesizliği ve bakteriyel translokasyon, postoperatif morbidite ve mortalite oranını artırmaktadır. Bunun yanında, kolorektal tümörlü hastalarda ileri yaşla beraber kardiyovasküler hastalık insidansında da artış bulunması, mevcut duruma komorbidite eklemektedir. Böyle bir durumdaki hastada acil cerrahi girişim yüksek mortaliteye sahiptir. Malign kolon obstrüksiyonu ile gelen hastalarda acil cerrahi girişimin mortalitesi %10-30 arasında değişmekte ve morbidite oranının %39 olduğu, elektif kolorektal cerrahiden sonra ise mortalite oranının %5'ten düşük olduğu bildirilmektedir (2, 10). Akut tümöral kolorektal obstrüksiyonlarda kolonik dekompresyonu sağlamak için uygulanan kendiliğinden genişleyen metalik stentler, acil cerrahi girişime alternatif olarak geniş bir şekilde kabul görmüştür (8).

İşlemin başarı oranının yüksek olduğu bildirilmektedir. Blake ve ark. (4) teknik ve klinik başarı oranlarını %86 ve %84, komplikasyon oranlarını %22,5 olarak bildirmişlerdir. Athreya ve ark. (11) başarı oranını %85 olarak bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımıza bakıldığında teknik ve klinik başarı oranlarımız sırasıyla %93,9 ve %90,9 ile daha yüksek ve komplikasyon oranımız %9,0 ile daha düşük görülmektedir. Başarısız olunan beş olguda stoma açılmasına gidilmiştir.

Başarılı bir kolonik stentleme işlemi, acil olarak kolonik dekompresyon ve gastrointestinal pasajı sağlayarak hastaların sıvı-elektrolit dengesinin hızla düzelmesine yol açmakta, elektif cerrahiye aday hastaların ameliyat hazırlıklarının yapılması için yeterli zaman kazandırmaktadır. Kolonda senkron tümörlerin görülüş sıklığı %1,5-9 (ortalama %5) arasında değişmektedir (12, 13). Primer kolorektal tümörlere %15-50 oranında adenomatöz polip ya da polipler eşlik eder (14). Bu nedenle bir kolorektal tümörü ameliyat etmeden önce tüm kolon endoskopik olarak incelenmelidir. Endoskopik stentleme işlemi, operasyondan önce tam bir kolonoskopi yapılmasına izin vererek olası senkron tümör ya da eşlik eden poliplerin varlığını dışlamaya yardımcı olacaktır. Senkron tümör varlığı, yapılacak ameliyatın boyutunu değiştirecek bir faktördür. Özellikle definitif ameliyatı laparoskopik olarak planlanan hastalarda, kolonda senkron tümör varlığının dışlanması büyük öneme sahiptir.

Endoskopik stentleme yerine başarısız bir yaklaşım olacak şekilde acil cerrahi girişim tercih edilmemelidir (15). Bununla ilgili olarak NICE (The National Institute of Clinical Excellence) kılavuzu, akut kolonik obstrüksiyonlu hastalarda acil cerrahi girişime alternatif olarak endoskopik kolonik stent yerleştirilmesine izin verecek acil cerrahi endoskopi ünitelerinin kurulmasını önermektedir (16). Literatürde bu işlemin güvenli yapılabilirliği belirtilmektedir. Fakat hastanın endoskopik stentleme işlemine alınması için bazı şartların karşılanması gereklidir. Genellikle hastanenin çalışma sistemi ile ilgili olan bu şartlara göre deneyimli bir endoskopist ve yardımcı ekip, uygun stentin ve ekipmanın istendiğinde ulaşılabilir olması gerekmektedir. İşlemin başarısızlığı veya işlem sırasında gelişebilecek komplikasyonlara karşı ameliyathane hazır bulunmalıdır.

Geç komplikasyon riski taşımasına rağmen endoskopik stent işlemi, malign kolonik obstrüksiyonların efektif palyasyonunda da uygulanmaktadır. Palyasyon amacıyla yerleştirilen

stentler, genel olarak hastalığın ilerlemesine bağlı hastanın ölümüne kadar açık kalarak intestinal pasajı sağlamakta ve hastada kabul edilebilir bir seviyede yaşam kalitesini oluşturmaktadır. Serimizde stentleme sonrası görülen tüm komplikasyonlar, palyasyon amacıyla stentleme yapılan hastalarda ortaya çıkmıştır. Elektif cerrahiye köprü amacıyla stentlenen hastalarda komplikasyon görülmemesi, bu hastaların kısa sürede hazırlanarak ameliyata alınması ile stentin hastada kısa süre varlığına bağlı olduğunu düşündürmüştür. Literatürde stentlemeye bağlı perforasyon oranı %3,8, stent migrasyon oranı %11,8 olarak bildirilmektedir (8). Bizim olgularımızda işlem sırasında perforasyon oluşmadı, ancak bir olguda işlemden 5 gün sonra stente bağlı kolon perforasyonu gelişmiştir. Migrasyon görülen bir olgu ve stentin düştüğü iki olgu ile stente bağlı migrasyon oranımız %3,8 olarak belirlenmiş olup, komplikasyon oranlarımız literatürde belirtilen oranlarla uyumludur. Endoskopik stent yerleştirilmesini takiben gelişen kanama oranının %5'ten az olduğu belirtilmektedir (17, 18). Poststent kanamanın oluş mekanizması literatürde çok iyi tanımlanmamış olmakla beraber, yayınlanan olgu sunumlarında genellikle stent uygulanmasından haftalar sonra görüldüğü bildirilmektedir. Olası mekanizmaları arasında metal stentin keskin uçlarının mukozayı erode ederek ülser formasyonlarına yol açtığı ve kanamaya neden olduğu, ve bu tür kanamaların çoğunun spontan durduğu ifade edilmektedir (19). Serimizde stent yerleştirilmesinden 7 ila 10 gün sonra rektal kanama ile başvuran üç olgunun iskemik kalp hastalığı nedeniyle antikoagülan tedavi kullanım öyküsü mevcuttu. Bu olguda stente bağlı mukozal erozyon gelişmiş olabileceği gibi, antikoagülan tedavinin kanamayı kolaylaştırdığı düşünülebilir.

Kolonik stentlerin yaklaşık olarak 10 yıldır uygulandığı göz önüne alındığında, öğrenme eğrisi aşıldıkça başarı ve komplikasyon oranlarının düzeleceğini düşünmek makuldür (5).

Akut tümöral kolonik obstrüksiyonlarda hastaya acil cerrahi girişimin yüksek mortalite riskini yüklemenin yanında, hasta bir stomaya sahip olacaktır. Kolonik stent uygulaması %83 oranında azalmış stoma ihtiyacı ile maliyeti ve mortalitesi düşük, minimal invaziv ve güvenli bir yöntemdir (3). Üstelik, endoskopik stent uygulaması hastalığın klinik evrelemesine olanak sağlamakta ve planlanmış radikal cerrahinin tek girişimli olarak gerçekleştirilmesine imkan tanımaktadır.

SONUÇ

Bu çalışmada, malign kolorektal obstrüksiyonlarda kolonoskopik stent uygulamasının güvenli ve etkili bir tedavi metodu olduğu vurgulanmaya çalışılmıştır. Literatüre bakıldığında işleme bağlı ciddi komplikasyon oranlarının, acil cerrahi girişimin morbidite ve mortalite oranlarından nispeten daha düşük olduğu aşikardır. Çalışmamız, tümöre bağlı akut kolonik obstrüksiyonlarda endoskopik stent uygulamasıyla ilgili güncel verileri destekleyen bilgiler ilave etmektedir. Fakat çalışmamızın zayıf tarafı retrospektif yapıdadır. Daha fazla olgu sayısı ile gerçekleştirilecek prospektif randomize çalışmalar büyük yarar sağlayacaktır.

Etik Komite Onayı: Yapılan çalışma genel cerrahi kliniklerinde kayıtlı hastaların verilerinin erişime açık bilgisayar ortamında taranmasıyla retrospektif olarak tasarlanmış olduğundan, etik kurul onayı alınmıştır.

Hasta Onamı: Hasta onamları hem hastalığa hem de kolonoskopik stent uygulamasına yönelik bilgi ve açıklamaları içeren onam formu imzalatılarak bütün hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - B.G., E.K.G., İ.E.A.; Tasarım - B.G., E.K.G., H.B.; Denetleme - H.B.; Kaynaklar - B.G., E.K.G.; Malzemeler - B.G., E.K.G.; Veri toplama ve/veya işlemesi - B.G., E.K.G.; Analiz ve/veya yorum - B.G., E.K.G., İ.E.A., K.B., H.B.; Literatür taraması - B.G., E.K.G., H.B.; Yazıyı yazan - B.G., E.K.G.; Eleştirel inceleme - B.G., E.K.G., İ.E.A., K.B., H.B.; Diğer - B.G., E.K.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethical approval has not been received in this study, which was designed retrospectively by scanning open access patient data in computer in general surgery clinics.

Informed Consent: Informed patient consent form including the disease and colonoscopic stent insertion procedure was obtained from all patients included in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - B.G., E.K.G., İ.E.A.; Design - B.G., E.K.G., H.B.; Supervision - H.B.; Funding - B.G., E.K.G.; Materials - B.G., E.K.G.; Data Collection and/or Processing - B.G., E.K.G.; Analysis and/or Interpretation - B.G., E.K.G., İ.E.A., K.B., H.B.; Literature Review - B.G., E.K.G., H.B.; Writer - B.G., E.K.G.; Critical Review - B.G., E.K.G., İ.E.A., K.B., H.B.; Other - B.G., E.K.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2006-2008 yılları Türkiye Kanser İnsidansı, Available from: URL: <http://kanser.gov.tr/daire-faaliyetleri/kanser-kayitciligi/108-turkiyede-kanser-kayitcigi.html>
2. Riedl S, Wiebelt H, Bergmann U, Hermanek P. Postoperative complications and fatalities in surgical therapy of colon carcinoma. Results of the German multicenter study by the Colorectal Carcinoma Study Group. *Chirurg* 1995; 66: 597-606.
3. Targownik LE, Spiegel BM, Sack J, Hines OJ, Dulai GS, Gralnek IM, et al. Colonic stent vs. emergency surgery for management of acute left-sided malignant colonic obstruction: a decision analysis. *Gastrointest Endosc* 2004; 60: 865-874. [CrossRef]
4. Blake P, Delicata R, Cross N, Sturgeon G, Hargest R. Large bowel obstruction due to colorectal carcinoma can be safely treated by colonic stent insertion-case series from a UK district general hospital. *Colorectal Dis* 2012; 14: 1489-1492. [CrossRef]
5. Mainar A, De Gregorio Ariza MA, Tejero E, Tobío R, Alfonso E, Pinto I, et al. Acute colorectal obstruction: treatment with self-expandable metallic stents before scheduled surgery-results of a multicenter study. *Radiology* 1999; 210: 65-69. [CrossRef]
6. Koch M, Kienle P, Sauer P, Willeke F, Buhl K, Benner A, et al. Hematogenous tumor cell dissemination during colonoscopy for colorectal cancer. *Surg Endosc* 2004; 18: 587-591. [CrossRef]
7. Bonin EA, Baron TH. Update on the indications and use of colonic stents. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 374-382. [CrossRef]
8. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysis of the efficacy and safety of self expanding metal

- stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2051-2057. [\[CrossRef\]](#)
9. Chen W, Tan XP, Ye JW, Liu Q, Zeng Q, Wang L, et al. Effect of bowel obstruction on stage IV colorectal cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 308-312.
10. Kamocki ZK, Zaręba KP, Bandurski R, Baniukiewicz A, Wróblewski E, Gryko M, et al. Own experiences of endoscopic self-expandable stent placement for malignant colorectal ileus. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 59-63. [\[CrossRef\]](#)
11. Athreya S, Moss J, Urquhart G, Erdwards R, Downie A, Poon FW. Colorectal stenting for colonic obstruction: the indications, complications, effectiveness and outcome-5 year review. *Eur J Radiol* 2006; 60: 91-94. [\[CrossRef\]](#)
12. Wexner SD. Neoplastic disorders of the colon. In: Wexner SD, Stollman N editors. *Disease of the colon*. 1st ed. New York: Informa Healthcare Inc; 2007. p. 489-506.
13. Otchy D, Hyman N, Simmang C, Anthony T, Buie W, Cataldo P, et al. Practice parameters for colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 1269-1284. [\[CrossRef\]](#)
14. Kim MS, Park YJ. Detection and treatment of synchronous lesions in colorectal cancer: The clinical implication of perioperative colonoscopy. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4108-4111. [\[CrossRef\]](#)
15. Søreide K. Emergency management of acute obstructed left sided colon cancer: loops, stents or tubes? *Endoscopy* 2013; 45: 247-248. [\[CrossRef\]](#)
16. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guidelines. Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer. 2011 Nov. Available from: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CSGCCfullguidance.pdf>
17. Khot UP, Lang AW, Murali K, Parker MC. Systematic review of the efficacy and safety of colorectal stents. *Br J Surg* 2002; 89: 1096-1102. [\[CrossRef\]](#)
18. Gukovsky-Reicher S, Lin RM, Sial S, Garrett B, Wu D, Lee T, et al. Self-expandable metal stents in palliation of malignant gastrointestinal obstruction: review of the current literature data and 5-year experience at Harbor-UCLA Medical Center. *Med Gen Med* 2003; 5: 16.
19. Wai CT, Khor C, Lim SE, Ho KY. Post-metallic stent placement bleeding caused by stent-induced ulcers. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 5739-5741.

Peritoneal karsinomatoz tedavisinde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK): Teknik detaylar ve başlangıç deneyimimiz

Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis: Our initial experience and technical details

Koray Topgül¹, Mehmet Bilge Çetinkaya², N. Çiğdem Arslan³, Mustafa Kemal Gül⁴, Murat Çan⁵, Mahmut Fikret Gürsel⁵, Dilek Erdem⁴, Zafer Malazgirt⁵

ÖZET

Amaç: Bu makalede periton karsinomatozunda sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HIPEK) tekniğini ve merkezimize ait başlangıç deneyimini güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Kasım 2012-Eylül 2014 tarihleri arasında Medical Park Samsun Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde periton karsinomatozu nedeniyle SRC ve HIPEK ile tedavi edilen ardışık 27 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Tedavi endikasyonu ve planı multidisipliner onkoloji konseyinde kararlaştırıldı. Tüm hastalarda tam sitoredüksiyon hedeflenerek SRC yapıldı ve HIPEK uygulandı. İntraoperatif evrelemede anrezekeabl kabul edilerek palyatif yaklaşımlarla ameliyat edilen hastalar analize dahil edilmedi. Perioperatif cerrahi komplikasyonlar Clavien-Dindo, HIPEK'e bağlı yan etkiler National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) kriterleri ile sınıflandı. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik bilgileri analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 19'u kadın 8'i erkekti. Ortalama yaş 54 (32-72) idi. Primer tümör olguların 12'sinde kolorektal kanser, 12'sinde over kanseri, 2'sinde mide kanseri, 1'inde psödomiksoma peritonei idi. Ortalama Peritoneal Karsinomatoz İndeksi 12 (3-32) idi. Ortalama ameliyat süresi 420 (300-660) dakikaydı. Perioperatif morbidite 8 (%30), HIPEK'e bağlı toksisite 1 (%3,7) hastada, perioperatif mortalite 4 (%14,8) hastada görüldü. Ortalama 13 (1-22) aylık izlem süresinde genel ve hastalıksız sağkalım oranları %95,8 ve %82,6 idi. Kolorektal kanser kökenli iki hastada 9 ve 12. aylarda, over kökenli bir hastada 11. ayda intraabdominal nüks ortaya çıktı. Over kanserli bir hastada 13. ayda karaciğer metastazı saptandı ve segment 6-7 rezeksiyonu ile tedavi edildi. Diğer hastalar hastalıksız sağ şekilde izlenmeye devam edilmektedir.

Sonuç: Sitoredüktif cerrahi ve HIPEK periton karsinomatozlu hastaların tedavisinde yüz güldürücü sonuçlara sahiptir. Literatürle karşılaştırıldığında kabul edilebilir sonuçları olan serimiz ülkemizde giderek yaygınlaşan bu tedavi için cesaret vericidir. Periton karsinomatozuna küratif yaklaşımda başarı için iyi bir perioperatif değerlendirme, uygun hasta seçimi ve multidisipliner çalışma esastır.

Anahtar Kelimeler: Periton karsinomatozu, sitoredüktif cerrahi, hipec

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to present our initial experience in peritoneal carcinomatosis treatment and the technical details of cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the light of current literature.

Material and Methods: Data of 27 consecutive patients who were treated with CRS and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in Medical Park Samsun Hospital, between November 2012 and September 2014 were retrospectively reviewed. Treatment indication and management were evaluated at the multidisciplinary oncology council. All patients underwent CRS and HIPEC with the aim of complete cytoreduction. Patients with unresectable disease and/or palliative surgery were excluded from analysis. Perioperative complications were classified according to Clavien-Dindo classification, and HIPEC-related side effects were identified using National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) criteria. Demographic, clinical and histopathological data of the patients were analyzed.

Results: The mean age was 54 (32-72). Nineteen patients were female. The origin of peritoneal carcinomatosis was colorectal cancer in 12 patients, ovarian cancer in 12 patients, gastric cancer in 2 patients and pseudomyxoma peritonei in 1 patient. The mean Peritoneal Carcinomatosis Index was 12 (3-32), with a mean operative time of 420 (300-660) minutes. Perioperative morbidity, HIPEC-related toxicity and perioperative mortality were observed in eight (30%), one (3.7%) and four patients (14.8%), respectively. During a mean follow up of 13 (1-22) months, overall and disease-free survival rates were 95.8% and 82.6%, respectively. Two patients with colorectal cancer (after 9 and 12 months) and one patient with ovarian cancer (after 11 months) had intra-abdominal recurrence. One patient with ovarian cancer had liver metastases 13 months after surgery, and underwent resection of segments 6-7. The remaining patients are being followed-up without any recurrence.

Conclusion: Cytoreductive surgery and HIPEC have favorable results in the treatment of patients with peritoneal carcinomatosis. Compatible with the literature, surgical outcomes of the presented series are encouraging for this treatment modality that have been recently popularized in our country. Careful perioperative evaluation, proper patient selection and multidisciplinary approach are essential for success in curative treatment of peritoneal carcinomatosis.

Keywords: Peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hipec

GİRİŞ

Periton karsinomatozu (PK) gastrointestinal ve jinekolojik kanserin yanı sıra peritoneal mezotelyomanın ileri evrelerinde görülen ve uzun dönem sağkalımı etkileyen ortak bir klinik tablodur. Bu grup hastalardan kolorektal kanserlerin (KRK) yaklaşık %15'inde tanı anında PK saptanmakta, bu hastalarda palyatif tedavilerle ancak 6 aylık bir sağkalıma ulaşılabilmektedir (1, 2). Geleneksel olarak evre 4 hastalık olarak kabul edilen bu tabloda yakın geçmişe kadar yalnızca palyatif tedaviler söz konusu iken 80'li yıllarda sırasıyla Spratt (3, 4) ve Sugarbaker PK'ya metastatik bir hastalıktan çok lokal ileri bir kanser gibi yaklaşıldığında yüz güldürücü sonuçlar alınabileceği fikrini ortaya attılar (5). Günümüzde sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapinin (HIPEK) yaygınlaşması ve yayınlanan olumlu sonuçlar PK'ya küratif yaklaşımı popüler hale getirmiştir.

¹İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Tatvan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Bitlis, Türkiye

⁴Medical Park Samsun Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

⁵Medical Park Samsun Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Koray Topgül

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 532 446 64 11
e-posta: ktopgul@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 17.11.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 22.01.2015

©Telif Hakkı 2015

Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine

www.ulusalcerrahidergisi.org

web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015

by Turkish Surgical Association

Available online at

www.ulusalcerrahidergisi.org

Sitoredüktif cerrahi Sugarbaker (5) tarafından tanımlanmış bir dizi organ rezeksiyonu ve peritonektomi prosedürüdür. Amaç intraabdominal kavitede gözle görülebilir tümör bırakmayacak şekilde tümöral doku, organ ve/veya peritoneal yüzeylerin çıkarılmasıdır. Cerrahi sonrası uygulanan intraperitoneal kemoterapi makroskopik sitoredüksiyonun mikroskopik sitoredüksiyona tamamlanmasını hedeflemektedir. Intraperitoneal uygulama ile peritoneal boşluktaki terapötik konsantrasyonlara daha düşük doz kemoterapötiklerle erişilebilmekte, benzer etkinlik daha az sistemik yan etkiyle sağlanabilmektedir. Intraperitoneal uygulamanın farmakokinetik aktivitesi sistemik intravenöz kemoterapiye göre daha fazladır (6). Hipertermi peritoneal kan akımını artırması, direkt sitotoksiste ve tümör mikroçevresine etkisiyle intraperitoneal kemoterapinin etkinliğini artırmaktadır (7). Bu nedenle intraperitoneal kemoterapinin termal kemo-sensitizasyonun maksimum olduğu 40-42°C'de uygulanması önerilmektedir (8). Günümüzde HIPEK modern cihazlarla sabit bir sıcaklık ve basınçla uygulanabilmektedir.

Periton karsinomatozu tedavisinde başarılı sonuçlara ulaşmak için uygun hasta seçimi, tam sitoredüksiyon, perioperatif intraperitoneal kemoterapi ve postoperatif sistemik kemoterapiden oluşan ve bu üç temel uygulamanın adam akıllı uygulandığı multidisipliner bir yaklaşım şarttır. Doğru hasta seçiminde agresif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi sağkalımda uzama sağlamakta, doğal seyri oldukça kötü olan bu hasta grubu için küratif yaklaşımları mümkün kılmaktadır (9).

Bu makalede bir yandan SRC ve HIPEK uygulamasının teknik detayları paylaşılarak bir yandan da merkezimizde PK nedeniyle SRC ve HIPEK uygulanan hastaların sonuçlarını güncel literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

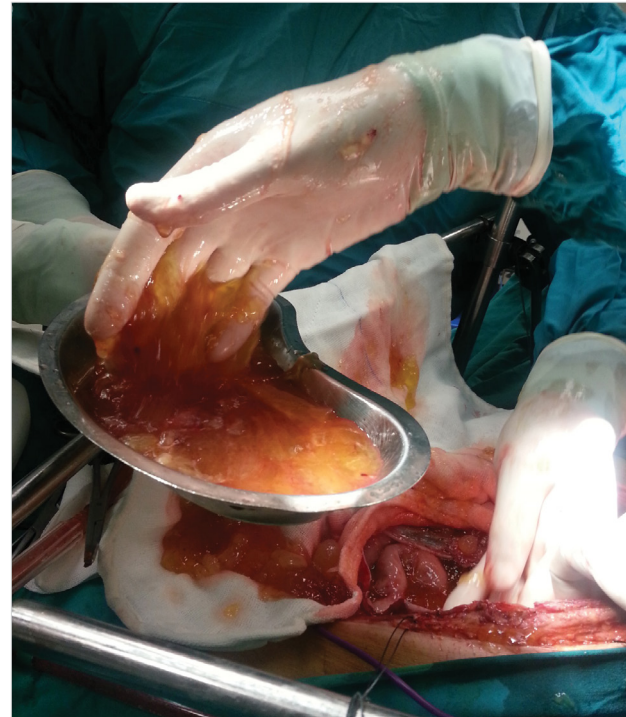
Kasım 2012-Eylül 2014 tarihleri arasında Medical Park Sam-sun Hastanesi Genel Cerrahi Bölümü'nde PK nedeniyle SRC ve HIPEK'le küratif amaçla tedavi edilen ardışık 27 hastanın prospektif olarak kaydedilen sonuçları analiz edildi. Hastaların tümünde torakoabdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT ile preoperatif evreleme yapıldı ve tümör belirteçleri görüldü. Bir grup hastada tanısal laparoskopi ile rezektabilite değerlendirildi ve tedavi stratejisi belirlendi. Tedavi endikasyonu ve planı multidisipliner onkoloji konseyinde kararlaştırıldı. Küratif cerrahiye aday hastalar tam sitoredüksiyona ulaşılabilirlik hedeflenerek seçildi. Radyolojik olarak mezenterik kök tutulumu, retroperitoneal invazyon, pankreas kapsülünde masif tutulum, toplam uzunluğun üçte birinden fazla rezeksiyon gerektireceği öngörülen ince bağırsak tutulumu, anrezektabl karaciğer metastazı ya da ekstra-abdominal metastazları olan ve/veya ECOG performans skoru ≥ 3 olan hastalara palyatif yaklaşım planlandı. Cerrahiye aday hastalar ve yakınları uygulamanın detayları, komplikasyonları ve olası ostomi (kalıcı/geçici) ve organ rezeksiyonları gerekliliği hakkında detaylı şekilde bilgilendirilerek aydınlatılmış onamları alındı. Cerrahiye aday hastaların genel durum ve beslenme kondisyonları değerlendirildi, gerek duyulan hastalar ameliyat öncesi yatırılarak kan değerleri ve beslenme parametreleri düzeltilerek ameliyata hazırlandı. Perioperatif cerrahi komplikasyonlar Clavien-Dindo (10), HIPEK'e bağlı yan etkiler Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (11) kriterleri ile sınıflandı. Taburculuk sonrasında tüm hastalar düzenli aralıklarla tümör belirteçleri ve BT ile takip edildi. Bu süreçte tekrarlayan hastalıklı olgular ve kaybedilen olgular belirlendi. Hastaların demografik, klinik ve histopatolojik bilgileri retrospektif olarak analiz edildi.

Teknik

Sitoredüktif Cerrahi

Tüm hastalara preoperatif düşük molekül ağırlıklı heparin, antiemboli çorabı ile derin ven trombozu profilaksisi uygulandı. Perioperatif idrar sondası ve gerekli olgularda üreter kateterizasyonu yapıldı. Antibiyotik profilaksisi için sefuroksim sodyum ve metronidazol kullanıldı. Antibiyotik dozları 3 saatte bir tekrarlandı. Ameliyatlar Lloyd-Davis pozisyonunda gerçekleştirildi. İnsiziyon ksifoidden pubise kadar orta hat kesisi şeklinde yapıldı. Varsa önceki orta hat insiziyon skarları ve umbilikus tümöral implant olasılığı nedeniyle eksize edildi. Üst kadranda diyafragmatik (sağ veya sol) peritonektomi gerekli olan hastalarda ksifoid ve epigastrik yağ yastığı eksize edildi. Karın açıldıktan sonra varsa asit ve müsin dekompresyonu yapıldı. Şekil 1'de müsin dekompresyonu yapılan psödomiksoma peritonei (PMP) hastasının ameliyat görüntüsü verilmiştir. Ekartasyonda Thompson ekartörü kullanıldı. Hastalığın yaygınlığı Sugarbaker'ın tanımladığı Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PKİ) ile skorlanarak intraoperatif evreleme yapıldı (Şekil 2) (12). Radyolojik olarak saptanamayan anrezektabilite kriterleriyle karşılaştırılması halinde palyatif girişimler (stoma, debulking, palyatif rezeksiyonlar) uygulandı, bu hastalara HIPEK yapılmadı ve bu hastalar analize dahil edilmedi. Şekil 3'te yaygın ince bağırsak tutulumu nedeniyle anrezektabl bulunan bir hastanın görüntüsü verilmiştir.

Sitoredüktif cerrahi kararı alınan hastalarda tüm girişimlerde makroskopik tam sitoredüksiyon hedeflenerek agresif organ ve peritoneal rezeksiyonlar gerçekleştirildi (13). Asit veya müsin dekompresyonunun ardından tüm karın eksplorasyonu ile çıkarılması gerekli organlar ve peritoneal yüzeyler belirlendi. Ameliyat stratejisi oluşturuldu. Sıklıkla önce omentektomi yapıldı (omental kek). Hastalık tutulumu görülen tüm peritoneal yüzeyler soyuldu (Şekil 4). Etkilenmemiş peritoneal yüzeylerde PMP dışında peritonektomi uygulanmadı. Peritonektomi yüksek derecelerde yuvarlak uçlu koter kullanılarak yapıldı. Bu hem küçük vasküler kanamaları kontrol etmek hem de tümöral dokuları



Şekil 1. Psödomiksoma peritoneili hastada müsin dekompresyonu

Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PKİ)

Bölge	Yayılım	İnfiltrasyonun Büyüklüğü
0 santral	-	
1 sağ üst	-	
2 epigastrik	-	
3 sol üst	-	
4 sol flank	-	
5 sol alt	-	
6 pelvis	-	
7 sağ alt	-	
8 sağ flank	-	
9 üst Jejunum	-	LS 0 Tümör yok
10 alt Jejunum	-	LS 1 < 0,5 cm
11 üst İleum	-	LS 2 > 5,0 cm
12 alt İleum	-	LS 3 > 5,0 cm veya daha büyük

Peritoneal Yüzey Hastalık Şiddeti Skoruması (PSDSS)

Klinik	Peritoneal Karsinomatoz İndeksi	Histoloji	
Semptom yok	PKİ<10	G1 G2 N -, L-, V-	1
Hafif semptomlar	PKİ 10-20	G2 N+ Ve/veya L+ Ve/veya V+	3
Ağır semptomlar	PKİ>20	G3 Taşlı yüzük	9

Skor	Evre
2-3	Evre I
4-7	Evre II
8-10	Evre III
>10	Evre IV

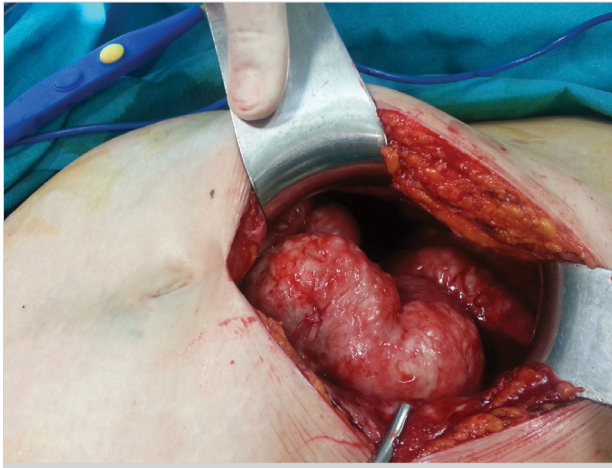
Klinik bulgular

Hafif semptomlar = vücut ağırlığının %10'undan az kilo kaybı, hafif şiddette karın ağrısı, ilimli asit
Ağır semptomlar = vücut ağırlığının %10'undan fazla kilo kaybı, sürekli karın ağrısı, semptomatik asit

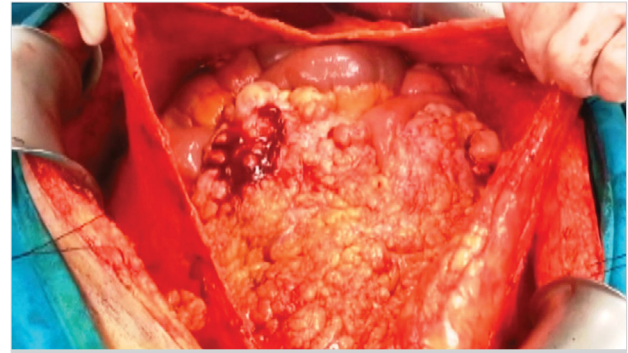
Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (PKİ)

Görüntüleme ya da eksplorasyon (tanısal laparoskopi ya da senkron hastalıkta ilk ameliyat sırasında) ile hesaplanan PKİ skoru

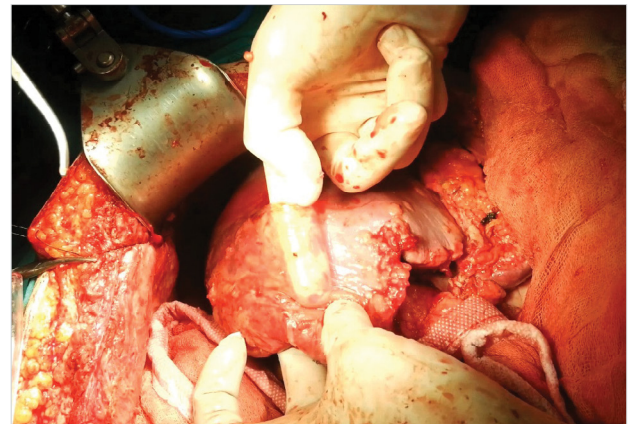
Şekil 2. Küratif tedaviye aday hastaların seçiminde kullanılan skorlama sistemleri. Sugarbaker'ın tanımladığı Peritoneal Karsinomatoz İndeksi (12) ve Esquivel'in tanımladığı Peritoneal Yüzey Hastalık Şiddeti Skoruması (35)



Şekil 3. Yaygın ince bağırsak tutulumu nedeniyle anorektabl kabul edilen bir hastanın intraoperatif görüntüsü



Şekil 4. Total peritonektomi uygulanan bir hastada parietal peritonektomi ve omental kek



Şekil 5. Karaciğerde yüzeyel invazyon şeklindeki metastazların Glisson kapsülü soyularak çıkarılması

yakarak tahrip etmeyi sağlamaktadır. Psödomiksoma peritonei hastasında tümör invazyonu olmayan alanlarda da komplet visceral ve parietal peritonektomi yapıldı. Karaciğer yüzeyindeki tümör nodülleri Glisson kapsülü soyularak çıkarıldı (Şekil 5). Sağ üst kadrant peritonektomisinde diyafragmatik peritonektominin tam yapılması için karaciğer bağlarından serbestlenerek medialle çekildi. Diyafragmatik periton tam olarak çıkarıldı. Diyafragma yaralanması olan ya da kısmi rezeksiyonu gereken olgularda rezeksiyonu ya da yaralanmayı takiben akciğer şişirilerek onarım yapıldı. Hiçbir hastaya toraks dreni yerleştirilmedi. Kolesistektomi yapıldı. Gerekli olgularda hepatodoudenal bağ, küçük omentum çıkarıldı. Tutulum olmasa bile kemoterapi solüsyonunun her yere ulaşması için küçük omentum ve gastrokolik ligaman açıldı. Sol diyafragmatik peritonektomi de aynı şekilde yapıldı, gerekli olgularda splenektomi eklendi. Pelvik sitoreduksiyon gereken hastalarda pelvik peritonektomi ve organ rezeksiyonları (rektum, uterus ve/veya mesane) ekstraperitoneal yaklaşımla en-blok olarak gerçekleştirildi. Pelvik peritonektomi sırasında mesane üzeri periton çıkarılırken mesane içi doldurularak mesanenin yaralanması önlenmeye çalışıldı. Yaralanan ya da kısmi rezeksiyon edilen mesaneler onarıldı. Ameliyat sonrası 7-15 gün idrar sondası ile takip edildi. Over kaynaklı PK hastalarında bilateral

pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu rutin olarak uygulandı. Ameliyatlarda en son ince bağırsak ve kalın bağırsak mezosundaki küçük nodüler implantlar çıkarıldı ya da koterize edildi (Şekil 6). Bazı olgularda ince bağırsak mezenterik yüzde büyük tutulumları çıkarmak amacıyla kısmi rezeksiyonlar yapıldı ya da bağırsak duvarında küçük defektlere neden olundu. Rezeksiyon yapıldıysa anastomozlar HIPEK sonrasına bırakıldı. Küçük defekt yaratılan olgularda hemen kalıcı bağırsak onarımı yapıldı. Re-

zeksiyon gerçekleştirilmeyen viseral yüzeylerde tümör nodülleri eksize/koterize edildi. Cerrahi bitiminde sitoredüksiyon tamlığı rezidüel tümör skorlaması "completeness of cytoreduction" (CC) kullanılarak skorlandı (9). Bu skorlama sistemine göre ameliyat sonrası gözle görülebilir tümör kalmaması CC0; toplam rezidüel tümör boyutunun 2,5 mm'den küçük olması CC1, 0,25-2,5 cm arasında olması CC2 ve $\geq 2,5$ cm olması CC3 olarak kabul edildi. Over kaynaklı PK ve PMP'de CC0 ve CC1, KRK ve mide kanserinde CC0 tam sitoredüksiyon olarak kabul edildi. Anastomoz gerekli olan olgularda karın geçici olarak kapatıldı ve HIPEK uygulandı. Geçici kapamada sadece cilt kesisi 2/0 keskin kenarlı ipek sütürlerle devamlı ve kilitlemeli teknikle kapatıldı. Bu sıvı geçirmez tarzda kapatma ile HIPEK sırasında kemoterapi solüsyonunun taşmasına ve sızmasına izin verilmedi. HIPEK uygulandığı süreçte karın dışarıdan manipüle edilerek çalkalandı ve sıvının tüm boşluk ve yüzeylere erişmesine çalışıldı. Tüm anastomozlar HIPEK sonrası karın yeniden açılarak yapıldı. Anastomoz yapılmayan ya da ostomi ile biten olgularda HIPEK öncesi karın kalıcı olarak kapatıldı.

Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi

Sitoredüksiyon sonrası genel anestezi altında kapalı abdominal teknikle HIPEK uygulandı. Batına 2 adet getirici (pelvis derinine ve en çok etkilenen alana) ve 2 adet götürücü (pelvis yüzeyel ve subhepatik alana) dren ve 2 adet ısı probu yerleştirildikten sonra cilt kapatıldı (Şekil 7). Abdominal kavite hacmine göre 3-5 lt perfüzyon solüsyonu içine kemoterapötikler eklenerek HIPEK perfüzyon cihazı yardımıyla 41-43°C sabit sıcaklıkta 60-90 dakika intraperitoneal kemoterapi uygulandı. Hastaların 21'inde cisplatin (75 mg/m²), 6'sında oksaliplatin (400 mg/m²) kullanıldı. HIPEK solüsyonları hastanemiz onkoloji bölümünce hazırlandı ve onkoloji hemşiresi tarafından ameliyat odasına getirildi. Bu solüsyonların hazırlanması ve ameliyathanede uygulanması sırasında personel güvenliğine çok dikkat edildi. Ameliyathane personeli ve teknisyenleri bu konuda eğitildi. HIPEK uygulanan sürenin ortalarında hastanın kan ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Karaciğer, böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Kan gazları rutin olarak değerlendirilerek hastanın gereksinimleri monitörize edildi ve karşılandı. Albumin düzeyi düşük olan hastalara insan albumini replasmanı masada yapıldı. Altı saatten uzun süren, fazla sayıda organ rezeksiyonu olan ve preoperatif değerleri sınırda olan hastalara eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma replasmanı yapıldı. HIPEK bitiminde cilt açılarak anastomozlar gerçekleştirildi ve batın kapatıldı. Perfüzyon için konulan drenler hastada bırakıldı ve postoperatif dönemde kademeli olarak çekildi.



Şekil 6. İnce bağırsak mezenteri üzerindeki nodüllerin eksizyonu

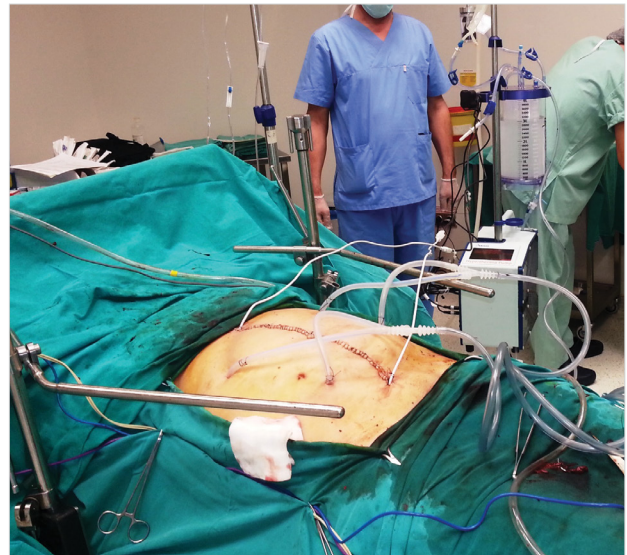
İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler ortalama ve dağılım, kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle herhangi bir istatistiksel analiz ve sağkalım analizi yapılmamıştır.

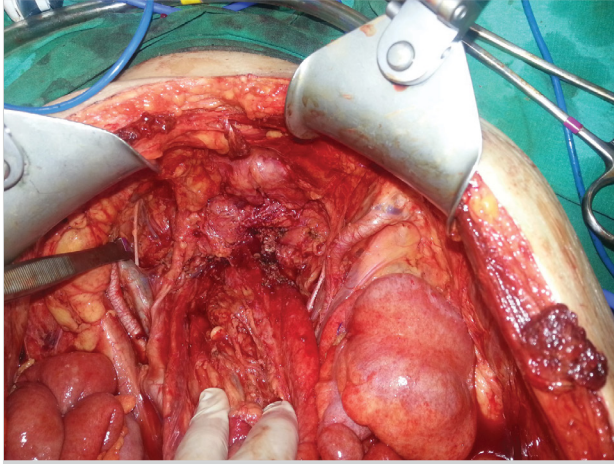
BULGULAR

Hastaların 19'u kadın 8'i erkekti. Ortalama yaş 54 (32-72) idi. Primer tümör olguların 12'sinde KRK, 12'sinde over kanseri, 2'sinde mide kanseri, 1'inde PMP'yd. Hastaların ikisinde (over kanseri) neoadjuvan KT uygulandı. Over kanserli hastaların 2'sinde ameliyat 'second look' yaklaşımıydı. Ortalama PKİ 12 (3-32) idi. Ortalama ameliyat süresi (cerrahi ve HIPEK) 420 (300-660) dakikaydı. On yedi hastada tüm kadrarlarda peritonektomi, 3 hastada pelvik peritonektomiyle (Şekil 8) birlikte sağ diyafragmatik peritonektomi (Şekil 9) ve 2 hastada kısmi diyafragmatik peritonektomi gerçekleştirildi. Hastaların 3'ünde peritonektomi sırasında diyafragma açıldı ve primer onarım yapıldı. Hiçbir hastada göğüs tüpü gerekliliği olmadı. Ortalama çıkarılan organ sayısı 3,2 (1-7) idi. Sekiz hastada toplam 10 gastrointestinal anastomoz gerçekleştirildi. Kalıcı stoma uygulanan hasta sayısı 4'tü. Ortalama intraoperatif eritrosit süspansiyonu ve taze donmuş plazma transfüzyonu sırasıyla 2 (1-5) ve 1,2 (1-2) üniteydi. Ortalama hastanede kalış süresi 10 (6-32) ve yoğun bakımda kalış süresi 3 (1-18) gündü.

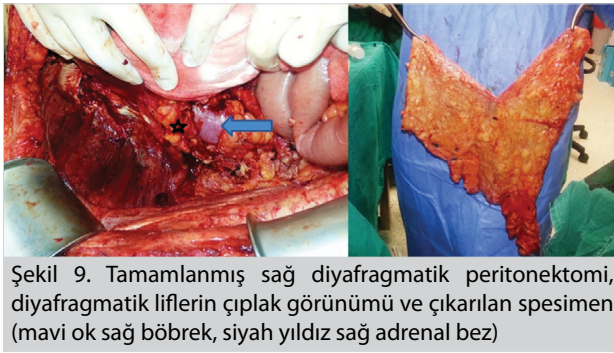
Mide kanserli olgulardan birisi 36 yaşında nüks tümörlü bir hastaydı (primer ameliyattan 2,5 yıl sonra tekrarlayan taşlı yüzük hücreli mide kanseri) ve obstrüksiyon bulguları ile gelmişti. Hasta preoperatif BT bulguları ve daha sonra yapılan tanısal laparoskopi ile bu tedaviye aday olarak değerlendirildi. Ancak ameliyat sırasındaki bulguların daha agresif olduğu gözlemlendi. Hastanın yaşı ve genel durumu göz önüne alınarak bu hastaya total gastrektomi, pankreatikoduodenektomi, total kolektomi, TAH+BSO ve total peritonektomi uygulandı. Ancak hastamız önce ileorektal anastomoz ve ardından özofagojejunostomi ve biliyer anastomoz kaçakları ve bunlara bağlı sepsis nedeniyle ameliyat sonrası 22. gün kaybedildi. Over kanserli iki olguda pelvik ekzentasyon yapıldı. Üçüncü kez intraabdominal tekrarlayan kolorektal kanserli bir olguda standart işlemlere ek olarak sağ nefrektomi ve koledok rezeksiyonu da yapıldı. Bu



Şekil 7. Kapalı abdominal teknikle HIPEK uygulaması (anastomozları HIPEK sonrası yapılmak üzere geçici olarak kapatılmış karın). İnce beyaz kablolar ısı problemlidir HIPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi



Şekil 8. Pelvik peritonektomi ve lenf nodu diseksiyonu sonrası obturator sinirler ve iliak damarların görünümü



Şekil 9. Tamamlanmış sağ diyafragmatik peritonektomi, diyafragmatik liflerin çıplak görünümü ve çıkarılan spesimen (mavi ok sağ böbrek, siyah yıldız sağ adrenal bez)

hastada 10 aylık sağkalım elde edildi. Psödomiksoma peritonei hastasına omentektomi, genişletilmiş sol hemikolektomi, aşağı anterior rezeksiyon, apendektomi, kolesistektomi, splenektomi, pankreas kapsülü rezeksiyonu, falsiform ligaman ve küçük omentumun çıkarılması, karaciğer segment 4 ve 6'daki metastazlara metastazektomi, total peritonektomi uygulanarak tam sitoredüksiyona (CC0) ulaşıldı.

Perioperatif morbidite 8 (%30) hastada görüldü. Başlıca nedenler yüzeysel cerrahi alan enfeksiyonu, parolitik ileus, gastrik parezi, anastomoz kaçığı (n=3), pulmoner emboli (n=1), intraabdominal sepsis ve plevral efüzyondur. HİPEK'e bağlı toksisite 1 (%3,7) hastada görüldü (minimal hematolojik toksisite, CTCAE 1). Perioperatif mortalite 4 (%14,8) hastada görüldü. Üç hastada ölüm nedeni intraabdominal sepsis, bir hastada intraabdominal hemorajiydi. İntra abdominal sepsis nedeni intestinal anastomoz kaçaklarıydı. Kolorektal kanser orijinli bir hastamızda sol karaciğer segmetlerinin nekrozuna sekonder gelişen sepsis ve kaçaklar mortalite nedeniydi. Yoğun tutulumlu küçük omentum rezeksiyonu sırasında gözden kaçan replase sol hepatik arter ligasyonuna bağlı bu segmentlerin beslenmesinin bozulduğu düşünüldü. Nekroze karaciğerin rezeksiyonu ve ileostomi açılması, karın içi debridmanları ve açık karın takibi yapılmasına rağmen bu hastamız postopertaif 22. gün sepsis nedeniyle kaybedildi. Kanama komplikasyonu ile kaybedilen hastamız mide kanseri nedeniyle ameliyat edilmişti. Postopertaif 11. gün serviste ani, abondan kanama ve kollapsla kaybedildi.

Ortalama 13 (1-22) aylık izlem süresinde KRK kökenli iki hastada 9. ay (koledok rezeksiyonu ve nefrektomi yapılan hasta) ve 12. aylarda, over kökenli bir hastada 11. ayda intraabdominal nüks ortaya çıktı. Bu hastaların ikisinde PK 20'nin üzerindeydi ve tam sitoredüksiyona ulaşılamamıştı. Over kanserli bir hastada

postoperatif 13. ayda karaciğer metastazı saptandı ve segment 6-7 rezeksiyonu ile tedavi edildi. Bu hasta halen takiptedir. Diğer hastalar hastalıklı sağ şekilde izlenmeye devam edilmektedir. Perioperatif mortalite görülmemeyen 23 hastanın hepsi adjuvan KT ile izlendi. Ortalama 13 aylık izlemde sağkalım oranımız %95,8, hastalıklı sağkalım oranımız %82,6'dır.

TARTIŞMA

Son yıllarda yayınlanan geniş seriler (14-18) ve randomize çalışmalar (19-23) PK'ya küratif yaklaşımın seçilmiş hastalarda sağkalımı uzatabileceğini göstermektedir. Bu sonuçlar ışığında PK tedavisinde radikal cerrahi ve intraperitoneal kemoterapi seçeneği giderek artan bir yaygınlıkta uygulanmaktadır. Ülkemizde sınırlı sayıda merkezde (24) gerçekleştirilen bu prosedür merkezimizde 2012'den beri uygulanmaktadır. Hasta sayımızın az, izlem süremizin kısa olması ve sağkalım analizi yapılmaması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Tek merkezde ameliyat edilen ardışık hastalardan oluşan serimizin erken dönem sonuçları literatürle uyumlu ve cesaret vericidir.

Çok sayıda organ rezeksiyonu, ameliyat süresinin uzun olması ve intraperitoneal kemoterapinin yanı sıra hastaların bir kısmının neoadjuvan kemoterapi almış, birden fazla abdominal girişim geçirmiş ve düşük performanslı olması PK hastalarını komplikasyonlar açısından yüksek riskli bir grup haline getirmektedir. Literatürde SRC ve HİPEK sonrası genel morbidite %12-56, perioperatif mortalite %0-12 arasında bildirilmiştir (25-28). Morbidite oranının ilişkili olduğu faktörler arasında hastalığın yaygınlığı, sitoredüksiyonun genişliği, çıkarılan organ sayısı, yaş, perioperatif kan kaybı ve ameliyat süresi sayılabilir (29, 30). Komplikasyonlar üzerinde etkili bir diğer faktör de öğrenme eğrisi (>200 prosedür) ve merkez tecrübesi olarak gösterilmekle birlikte (31) orta ölçekli merkezlerden bildirilen kabul edilebilir mortalite ve morbidite oranları vardır (32). HİPEK sonrası toksisite bu hastalarda morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Preoperatif değerlendirmede HİPEK için kullanılacak ilaç ve dozu böbrek ve kemik iliği fonksiyonları dikkatle değerlendirilerek seçilmeli, hastalar postoperatif erken dönemde renal ve hematolojik toksisite ve geç dönemde özellikle hematolojik toksisite açısından yakından takip edilmelidir (26). Serimizde 8 hastada ortaya çıkan komplikasyonlardan yarısı (%15) ciddi (grad 3-5) komplikasyonlardı. Bu hastalardan nüks mide kanseri nedeniyle pankreatikoduodenektomi ve aşağı anterior rezeksiyonun dahil olduğu geniş sitoredüksiyon yapılan hastada özofagojejunostomi ve rektal anastomozdan kaçak sonucu perioperatif mortalite gelişti. Bu hastada eksplorasyonda PKİ=22 saptanmış, hastanın genç olması ve performansının iyi olması üzerine agresif cerrahi kararı alınmıştı. Morbidite bu büyük cerrahi yaklaşımda yukarıda saydığımız nedenlerle neredeyse kaçınılmazdır. Serimizin morbidite oranları literatür ile uyumludur. Mortalite oranımız ise yüksektir. Bunda merkezin deneyim azlığı, hasta seçimindeki kararların tartışılır olmasının rol aldığını düşünmekteyiz. Moran ve ark.'larının (33) 100 olguluk çalışmasında ilk 33 olguda %18, ikinci 33 olguda %3, üçüncü 33 olguda %3 mortalite oranı bildirilmiştir. Onlar deneyim arttıkça mortalite oranının azaldığını belirtirken deneyimin tüm ekip tarafından kazanılması gerektiğini vurgulamaktadırlar.

Hastalığın yaygınlığı ve tam sitoredüksiyona ulaşabilmek için gereken girişimlerin genişliği hem perioperatif cerrahi sonuçlar (mortalite ve morbidite) hem de uzun dönem onkolojik sonuçlar üzerinde etkili en önemli prognostik faktörlerdir (9). Küratif tedaviye aday hastaların seçimi hasta ve tümöre ait birçok faktörün bir arada değerlendirilmesini gerektiren oldukça zor bir karardır. Piso ve ark.'nın (34) derlemesinde küratif yaklaşım kararını etkileyen faktörler şöyle sıralanmıştır: Tümörle ilişkili

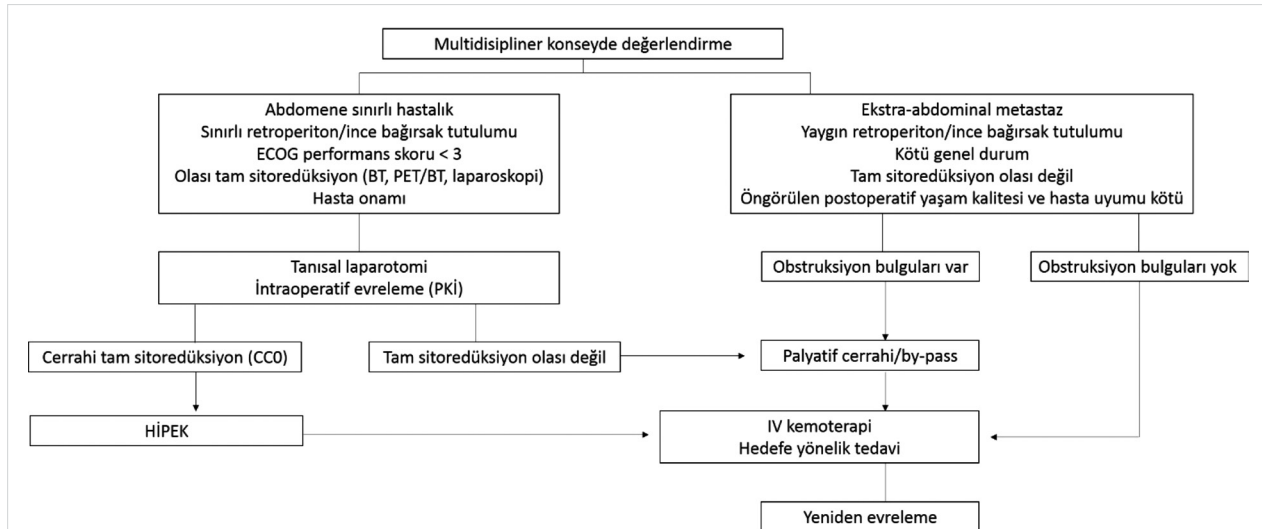
faktörler; tümör orijini, histolojik derece, uzak metastaz varlığı, paraaortik lenf nodlarının durumu, PKİ, ince bağırsak tutulumu, hepatogastrik ligaman tutulumu, biliyer/üriner obstrüksiyon ve önceki kemoterapilere yanıt. Diğer faktörler; hasta performansı, komorbidite, öğrenme eğrisi, aydınlatılmış onam, öngörülen postoperatif yaşam kalitesi ve multidisipliner konsey kararı. Tanısal laparoskopi ve PET/BT hasta seçiminde yararlı diğer araçlar arasında gösterilmiştir. Bunlar içinde birçok çalışmada komplikasyonlar ve sağkalım için bağımsız prognostik belirteçler olarak gösterilen sitoredüksiyon tamlığı, tümör volümü (PKİ) ve histolojik derecenin en önemli faktörler olduğu vurgulanmıştır. İntraoperatif evreleme ve Sugarbaker'ın tanımladığı PKİ'nin belirlenmesi tam sitoredüksiyonun öngörülmesinde kullanılan en yaygın yöntemdir (Şekil 2) (12). Esquivel (35) tarafından tanımlanan Peritoneal Yüzey Hastalık Şiddeti Skorlaması (PSDSS) klinik, radyolojik ve histolojik parametreleri içeren daha geniş kapsamlı bir sistemdir. Bu sistemde hastanın semptomları (kilo kaybı, asit, karın ağrısı, obstrüksiyon), radyolojik olarak saptanan PKİ ve primer tümöre ait histopatolojik bulgular (tümör derecesi, lenf nodu tutulumu, lenfatik/venöz invazyon, taşlı yüzük hücreli histoloji) skorlanarak hastalık 4 evreye ayrılmıştır (Şekil 2). Çalışmalarda bu evrelemenin SRC ve HIPEK'le tedavi edilen KRK ve PMP hastalarında uzun dönem onkolojik sonuçlarla ilişkili olduğu gösterilmiş, tedaviden fayda görecektir popülasyonun seçiminde güvenilir bir yöntem olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (35, 36).

Periton karsinomatozlu hastalarda bizim serimizde de olduğu gibi tanı ve evreleme sırasında BT ve PET/BT'den yararlanılmaktadır. Ancak hasta seçiminde preoperatif radyolojik bulgular yetersiz kalabilmektedir (37). Evrelemede, inoperabl hastaları saptamada ve tedavi stratejisini belirlemede tanısal laparoskopinin de bu hastalarda büyük önemi olduğunu düşünmekteyiz. Biz serimizde 5 hastada tanısal laparoskopiyi kullandık. Bu hastalardan biri mide kanseri, biri PMP, diğer üçü over kanseriydi. İki hasta sekonder olgu iken üç hasta primer hastaydı. Bu olgulardan primer over kanseri olanlarda biyopsi ile tanı konulurken aynı zamanda asit dekompresyonu yapıldı. Neoadjuvan kemoterapi sonrası SRC ve HIPEK tedavisi kararı alındı. Mide kanserli hastada tanısal laparoskopi bulgularına göre SRC ve HIPEK tedavisi kararı alındı. Diğer sekonder over tümörü de SRC ve HIPEK tedavisine yönlendirildi. PMP olgusu da direkt olarak SRC ve HIPEK ile tedavi edildi. Laparoskopi son dönemde SRC ve HIPEK için hem preo-

peratif değerlendirme hem de direkt ameliyat tekniği olarak kullanılmaktadır. Sitoredüktif cerrahi öncesi periton karsinomatozu olmadığını ya da hastalığın inoperabl/anrezektabl olduğunu gösterebilen bir teknik olarak değerlidir (38). Ancak hastalığın evresini olduğundan fazla gösterme ya da düşük gösterme riski olduğunu da bilmek gerekir (39). Laparoskopi kullanılan olgularda preoperatif BT ile retroperiton, mezenter kökü, pankreas invazyonu çok iyi değerlendirilmiş olmalıdır. Tanısal laparoskopi özellikle PET BT ve BT de gözden kaçan milier tarzda ince bağırsak seroza tutulumlarının değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır. Merkezimizde hasta seçimi ve tedavi için izlediğimiz algoritma Şekil 10'da verilmiştir.

Mide kanseri nedeniyle potansiyel küratif cerrahi yapılan hastaların %5-30'unda PK ile karşılaşmaktadır ve bu hastalarda sistemik kemoterapi ile elde edilen ortalama sağkalım 1-3 aydır (40, 41). Mide kanserinde SRC ve HIPEK'in yeri halen tartışmalıdır. 2010'da Glehen ve ark.'nın (42) 15 merkezden 150 hastada SRC ve HIPEK için bildirdiği ortalama sağkalım 9,2 ay ve 5-yıllık genel sağkalım %13'tür. Yang ve ark.'nın (43) gerçekleştirdiği ilk randomize faz III klinik çalışmada SRC ve HIPEK yapılan 68 hastada ortalama sağkalım 11 ay, tam sitoredüksiyon sonrası 13,5 ay olarak bildirilmiştir. Sadece SRC yapılan grupta ortalama sağkalım 6,5 ay ile anlamlı olarak daha kısadır. Bir başka çalışmada SRC ve HIPEK yapılan 441 hastanın sonuçları derlenmiş, ortalama sağkalım 7 ay ve tam sitoredüksiyona ulaşılabilen hastalarda 11 ay olarak bildirilmiştir (40). Literatürdeki veriler mide kaynaklı PK'da en önemli prognostik faktörün tam sitoredüksiyon olduğunu ortaya koymaktadır. Serimizdeki iki mide kanserli hastada tam sitoredüksiyona ulaşılmasına karşın hastalar cerrahi komplikasyonlar nedeniyle kaybedilmiştir.

Hastaların yaklaşık %10'unun tanı anında PK ile başvurduğu KRK'de SRC ve HIPEK'in onkolojik sonuçlar üzerindeki olumlu etkisini gösteren çok sayıda çalışma vardır (Tablo 1) (15, 17, 19, 20, 44-47). Hedefe yönelik tedavi gibi çok sayıda yeniliğe karşın tek başına sistemik kemoterapinin sonuçları halen SRC ve HIPEK'ten daha kötüdür (48). Tam sitoredüksiyon ve PKİ skorları sağkalım için en güçlü prognostik faktörlerdir. Hastaların yalnızca %80'inde tam sitoredüksiyona ulaşılabilmektedir (49). Tam sitoredüksiyona ulaşamadığında SRC ve HIPEK KRK kökenli PK'da sağkalımı artırmamaktadır (20). Bu nedenle R0 rezeksiyona ula-



Şekil 10. Merkezimizde peritoneal karsinomatozlu hastalara yaklaşımda izlenen algoritma

HIPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi; ECOG: ECOG performance status; BT: bilgisayarlı tomografi; PET/BT: pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi

şılamayan hastalarda HİPEK'in yeri tartışmalıdır. Öte yandan tek başına SRC ve SRC + HİPEK sonuçlarını karşılaştıran çok sayıda çalışma HİPEK'in olumlu etkisini ortaya koymaktadır (45, 49). Terzi ve ark.'larının (50) çalışmasında KRK kaynaklı PK hastalarına yaklaşımdaki genel kabul gören bir algoritma tanımlanmıştır. Bu algoritmaya göre ekstra-abdominal metastazı olmayan, genel durumu iyi, sınırlı ince bağırsak tutulumu olan hastalar tanınal laparotomiye adaydır ve cerrahi tam sitoredüksiyona ulaşılabilen hastalarda HİPEK önerilmektedir. Bizim serimizde yineleme gelişen iki hastanın PK'leri 20'nin üzerindeydi. İki hastada da CC1 sitoredüksiyon skoru vardı. Bunun dışındaki hastalarımız halen takiptedir. Kolorektal kanser kökenli PK hastalarında SRC ve HİPEK için genel kabul gören kontrendikasyonlar kötü genel durum, ekstra-abdominal metastazlar ve 3'ten fazla sayıda karaciğer metastazı olmasıdır (51).

Over kanseri kökenli PK'da geleneksel tedavilerle ortalama sağkalım 12-25 aydır (52). Yapılan çalışmaların olumlu sonuçları over kanserinde tam sitoredüksiyona ulaşılan hastalarda intraperitoneal kemoterapiyi önermekte ve evre III over kanserinde bu yaklaşım standart kabul edilmektedir (53). Over kanserli hastalarda SRC ve HİPEK'in rolünü araştıran çalışmalar randomize kontrollü değildir. Bununla birlikte geniş seriler üzerinde yapılan çok sayıda gözlemsel çalışmada SRC ve HİPEK ile 22-64 ay ortalama sağkalım ve %12-66 5 yıllık genel sağkalım bildirmekte ve tedaviden en büyük yararı tam sitoredüksiyona ulaşılabilen hastaların gördüğü vurgulanmaktadır (54).

Tablo 2'de over kökenli PK'da SRC ve HİPEK'in sonuçlarıyla ilgili önemli çalışmalar verilmiştir (55-62). Merkezimizde SRC ve HİPEK'le tedavi ettiğimiz evre III over kanserli 12 olgunun 10'unda CC0, 2'sinde CC1 ile tam sitoredüksiyona ulaşıldı. Over kanseri kökenli iki olgu takip sırasında yineledi. Olgulardan biri 11. ayda (karın içi yaygın tutulum), diğeri 13. ayda (karaciğer metastazları) tekrarlama ile geldi. İlkine sistemik kemoterapi tedavisi kararı verilirken ikincisine yeniden cerrahi ve karaciğer segment 6 ve 7 rezeksiyonu uygulandı. Bu hasta ikinci ameliyatının 6. ayında hastalıksız sağ olarak izlenmektedir.

Peritoneal yüzey maligniteleri içinde en iyi prognozlu grup olan PMP'de SRC ve HİPEK sonrası artık 10 yıllık sağkalım oranlarından söz edilmektedir. Çok merkezli bir çalışmada SRC ve HİPEK'le tedavi edilen 2296 hastada ortalama sağkalım 196 ay, 10 yıllık genel sağkalım %63 olarak bildirilmiştir (63). Aynı çalışmada ortalama PKİ 20, tam sitoredüksiyona ulaşma oranı %83'tür. Genel sağkalım üzerinde etkili bağımsız kötü prognostik faktörler adjuvan kemoterapi öyküsü, majör komplikasyonlar, CC2/CC3 sitoredüksiyon, HİPEK verilmeksizin yapılan SRC, yüksek PKİ skoru ve yaş olarak gösterilmiştir. Bu hasta grubunda PKİ ve R0 rezeksiyona ulaşılamaması HİPEK için kontrendikasyon teşkil etmemekte, diğer gastrointestinal kökenli PK olgularının aksine hastalık tarafından etkilenmese dahi tüm peritoneal yüzeylerin çıkarılması önerilmektedir (64). Psödomiksoma peritonei PKİ yüksekliğine bakılmaksızın bu tedaviden en iyi yanıt alan hastalıktır. Serimizdeki tek PMP hastasının intraoperatif evrelemede

Tablo 1. Kolorektal kanserde sitoredüktif cerrahi ve intraperitoneal kemoterapiyle ilgili yapılmış geniş serilerin sonuçları

Yazar, Merkez, Yıl	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Tam SRC (%)	Intraperitoneal kemoterapi	Ortanca izlem süresi (ay)	Ortanca sağkalım (ay)
Verwaal, Amsterdam, 2003 (44)	Randomize	105	*	HİPEK	21,6	22,3
Glehen, çok merkezli, 2004 (19)	Retrospektif	506	53,5	HİPEK/EPİK	53	19,2
Da Silva, Washington, 2006 (17)	Retrospektif	70	100	HİPEK/EPİK	46,5	33
Levine, Wake Forest, 2007 (15)	Retrospektif	133	*	HİPEK	55,4	16,4
Shen, Wake Forest, 2008 (46)	Retrospektif	121	45	HİPEK	86	34
Elias, Fransa, 2009 (45)	Retrospektif	48	*	HİPEK	63	62,7
Elias, Fransa, 2010 (20)	Retrospektif	523	84	HİPEK/EPİK	45	30,1
Quenet, Fransa, 2011 (47)	Retrospektif	146	90	HİPEK	48,5	41

SRC: sitoredüktif cerrahi; HİPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi; EPİK: erken postoperative kemoterapi; *veri yok

Tablo 2. Over kaynaklı periton karsinomatozunda sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapiyle ilgili yapılmış bazı çalışmaların sonuçları

Yazar, Merkez, Yıl	Çalışma dizaynı	Hasta sayısı	Tam SRC (%)	Ortanca izlem süresi (ay)	Ortanca sağkalım (ay)
Ryu, Seul, 2004 (55)	Retrospektif	57	84	47	49**
Cotte, Fransa, 2007 (56)	Retrospektif	81	56	47	28
Guardiola, Fransa, 2009 (57)	Retrospektif	47	*	23	14**
Pavlov, Belgrad, 2009 (58)	Retrospektif	56	93	60	38
Helm, çok merkezli ABD, 2010 (59)	Retrospektif	83	58	18	30
Parson, Wake Forest, 2011 (60)	Retrospektif	51	40	98	29
Deraco, Milan, 2011 (61)	Retrospektif	26	58	25	30**
Bakrin, Fransa, 2013 (62)	Retrospektif	473	75	40	35-45***

SRC: sitoredüktif cerrahi; HİPEK: hipertermik intraperitoneal kemoterapi; EPİK: erken postoperative kemoterapi; *veri yok, **hastalıksız sağkalım, ***lokal ileri hastalar-nüks hastalar

PK'isi 32 olarak bulundu. Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK sonrası 21. ayında sorunsuz olarak takip edilmektedir.

Bu tedavi yönteminde birçok kemoterapi ilacı incelenmiştir. Bunlar arasında özellikle yüksek sıcaklıkta aktivitesi artan; cisplatin, mitomisin C, paklitaksel, lipozomal doksorubisin, oksaliplatin, carboplatin, dosetaksel ve irinotekan gibi merkezden merkeze değişkenlik gösteren çok çeşitli ilaçlar yer alır (65). Kolorektal kanser, over kanseri ve primer periton tümörü tedavisinde uygulanan HİPEK tedavisinin ortak kemoterapötik ilacı 'cisplatin'dir. Cisplatin; klinik çalışmalar sonucunda en sık tecrübe sahibi olunan ilaçtır (66). Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan ilaç cisplatin'dir. Oksaliplatin ikinci en sık kullanılan ilaç oldu. Günümüzde over kökenli PK'da cisplatin ve mitomisin-C, KRK'da cisplatin, mitomisin-C ve oksaliplatin, PMP'de mitomisin-C, mide kanserinde cisplatin ve mitomisin-C tek başına ya da kombinasyon şeklinde en yaygın kullanılan ilaçlardır (65). Son yayınlar KRK kökenli PK'da tek başına oksaliplatinin kombinasyonlara göre daha az yan etki ile benzer sonuçlar verdiğini göstermektedir (67). Günümüzde yalnızca kemoterapötik ilaçlar değil aynı zamanda biyolojik tedaviler de HİPEK için düşünülmektedir, özellikle üç fonksiyonlu antikor catumaxomab ile olan çalışmalar umut vericidir (68). Bir başka sık kullanılan bevacizumab adlı angiogenez inhibitörü monoklonal antikorun ise HİPEK tedavisindeki yerini inceleyen çalışmalar umut verici sonuçlarla devam etmektedir (69). Yeni ilaçlar ve çalışmalarla, daha etkin hasta seçimi ve de daha iyi perioperatif yönetim ile HİPEK'e sekonder morbiditede azalma ve etkinlikte artış sağlanacaktır.

Tedavide sıkça kullanılan ilaçlardan en fazla toksik olanı cisplatin olarak bilinir. Özellikle bulantı-kusma ve renal toksisite önemli yan etkilidir. Bu yan etkilere karşı HİPEK öncesi ve esnasında birtakım önlemler alınmalıdır (70). Bunun dışında özellikle paklitaksele bağlı miyelosupresyon ve nörotoksisite; oksaliplatine bağlı nörotoksisite ve tüm ilaçlara sekonder görülen enfeksiyon riskinde artış önemlidir (71). Bizim çalışmamızda sadece bir hastada minimal kemik iliği depresyonu dışında toksik yan etki görülmedi. Bulantı-kusma, gastrik parezi, geçici ileus gibi durumların geniş radikal cerrahiye mi yoksa kemoterapötik ilaca mı bağlı olduğunu söylemek güçtür. Bu nedenle bu gibi klinik tablolar genel morbidite kavramı içinde değerlendirilmiştir.

Son iki dekattaki yenilikler ve yayınlanan olumlu sonuçlarla SRC ve HİPEK, PK tedavisinde küratif tek tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. Günümüzde tedavinin sonuçlarını araştıran birçok randomize kontrollü çalışma devam etmekle birlikte peritoneal metastaz gelişimi açısından riskli olan hastaların saptanması ve profilaktik HİPEK uygulaması ve/veya 'second look' cerrahi ile proaktif yönetim son yıllarda çalışmaların odaklandığı bir alandır. Peritoneal metastaz saptanmamış mide kanserli olgularda HİPEK'in profilaktik rolü birçok çalışma ve meta-analizlerde ortaya konulmuştur (72-74). Elias ve ark. (75) PK açısından yüksek riskli KRK hastalarında 6 ay adjuvan sistemik kemoterapi sonrası cerrahi eksplorasyon önermektedir. Sugarbaker'ın önerdiği proaktif risk yönetimi tümör perforasyonu, T4 tümör, obstrüksiyon gibi lokal nüks ve PK açısından yüksek risk taşıyan hastalarda yakın izlem ve gerekirse "second look" cerrahisini içeren; muayene, CEA düzeyleri ve BT ile yakından izlenmelerine dayanan bir algoritmadır (76). Bu algoritmaya göre CEA yüksekliği gibi yineleme açısından kuşku oluşturacak bir bulgu ortaya çıktığında beklenmeden reoperatif cerrahi planlanmaktadır. Yüksek riskli hastaların tümü klinik kuşku olmaksızın birinci yılın sonunda planlı laparotomiyle değerlendirilmektedir. "Second look" cerrahisinde lokal yineleme ya da PK saptanan hastalar yukarıda söz edilen tedavi ilkeleriyle yönetilmekte, herhangi bir bulgu saptanmayan hastalara omentektomi, ooforektomi ve HİPEK uy-

gulanmaktadır. Profilaktik HİPEK ve 'second look' yaklaşımı over, mide ve KRK'de yüksek riskli hastalarda önerilmektedir (77). Konuyla ilgili randomize kontrollü çalışmalarda gereksinim vardır. Bizim serimizde over kanserli 2 hasta ilk cerrahi sonrası adjuvan kemoterapi aldıktan sonra planlı laparotomiyle değerlendirilmiş, PK saptanması üzerine SRC ve HİPEK'le tedavi edilmiştir.

SONUÇ

Sitoredüktif cerrahi ve HİPEK PK'lı hastalarda sağkalımı artırmaktadır. Tam sitoredüksiyon hastaların bu yaklaşımdan maksimum fayda görmesi için en önemli kriterdir. Küratif yaklaşım her PK hastasında endike değildir. Hastanın iyi durumda olması, ekstra-abdominal metastaz olmaması, peritoneal hastalık hacminin (tümör yükünün) R0, en kötü olasılıkla R1 rezeksiyona izin vermesi ve HİPEK'in tam SRC yapılan hastalara uygulanması güncel literatür ışığında genel kabul gören endikasyonlardır. Uygun hasta seçimi ve merkezin deneyimi cerrahi sonuçları ve sağkalım oranlarını etkileyecek önemli faktörlerdir.

Etik Komite Onayı: Yaptığımız çalışma retrospektif bir çalışma olduğu için etik kurul onayına başvurmadık ve verileri hasta dosyalarından elde ettik.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - K.T.; Tasarım - K.T., N.Ç.A.; Denetleme - K.T., M.B.Ç., M.K.G., Z.M.; Malzemeler - N.Ç.A., M.Ç.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.K.G., M.Ç., M.F.G.; Analiz ve/veya yorum - K.T., N.Ç.A., M.K.G., Z.M.; Literatür taraması - K.T., N.Ç.A., D.E.; Yazıyı yazan - K.T.; Eleştirel inceleme - K.T., Z.M., M.B.Ç., N.Ç.A.; Diğer - D.E., M.F.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Since it is a retrospective study, we did not apply for ethical committee approval and obtained our data from patients' files.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - K.T.; Design - K.T., N.Ç.A.; Supervision - K.T., M.B.Ç., M.K.G., Z.M.; Materials - N.Ç.A., M.Ç.; Data Collection and/or Processing - M.K.G., M.Ç., M.F.G.; Analysis and/or Interpretation - K.T., N.Ç.A., M.K.G., Z.M.; Literature Review - K.T., N.Ç.A., D.E.; Writer - K.T.; Critical Review - K.T., Z.M., M.B.Ç., N.Ç.A.; Other - D.E., M.F.G.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathan S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. Cancer Res 1980; 40: 253-255.
2. Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res 1980; 40: 256-260.
3. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. Cancer 1989; 63: 364-367. [CrossRef]
4. Jayne D, Fook S, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg 2002; 89: 1545-1550. [CrossRef]
5. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective randomized trial of intravenous vs intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. Semin Oncol 1985; 12: 101-111.

6. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther* 2001; 1: 142-148. [\[CrossRef\]](#)
7. Kampinga HH, Dynlacht JR, Dikomey E. Mechanism of radiosensitization by hyperthermia (> or = 43 degrees C) as derived from studies with DNA repair defective mutant cell lines. *Int J Hyperthermia* 2004; 20: 131-139. [\[CrossRef\]](#)
8. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer* 2008; 44: 2546-2554. [\[CrossRef\]](#)
9. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2008; 98: 263-267. [\[CrossRef\]](#)
10. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205-213. [\[CrossRef\]](#)
11. National Cancer Institute (NCI)/National Institute of Health (NIH). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 3.0. https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm [accessed 30 April 2012].
12. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996; 15: 49-58.
13. An overview of peritonectomy. Visceral Resections, and Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. "Cyto-reductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy, textbook and Video Atlas, Ed. Paul H. Sugarbaker, Cine-Med Publishing, Inc. 2013.p.1-30.
14. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 178-186. [\[CrossRef\]](#)
15. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 943-945. [\[CrossRef\]](#)
16. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Longterm survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 65-71. [\[CrossRef\]](#)
17. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203: 878-886. [\[CrossRef\]](#)
18. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg* 2008; 248: 829-835.
19. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3284-3292. [\[CrossRef\]](#)
20. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 63-68. [\[CrossRef\]](#)
21. Chua TC, Morris DL, Esquivel J. Impact of the peritoneal surface disease severity score on survival in patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis undergoing complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1330-1336. [\[CrossRef\]](#)
22. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A, et al. Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 148-154. [\[CrossRef\]](#)
23. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. French Surgical Association. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multiinstitutional study of 1,290 patients. *Cancer* 2010; 116: 5608-5618. [\[CrossRef\]](#)
24. Füzün M, Sökmen S, Terzi C, Canda AE. Cytoreductive approach to peritoneal carcinomatosis originated from colorectal cancer: Turkish experience. *Acta Chir Iugosl* 2006; 53: 17-21. [\[CrossRef\]](#)
25. Di Miceli D, Alfieri S, Caprino P, Menghi R, Quero G, Cina C, et al. Complications related to hyperthermia during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) treatment. Do they exist? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16: 737-742.
26. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztup I, Karabulut B, et al. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 1082-1087. [\[CrossRef\]](#)
27. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): Postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006; 30: 2033-2040. [\[CrossRef\]](#)
28. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009; 249: 900-907. [\[CrossRef\]](#)
29. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006; 106: 1144-1153. [\[CrossRef\]](#)
30. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 863-869. [\[CrossRef\]](#)
31. Andréasson H, Lörant T, Pählman L, Graf W, Mahteme H. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: aspects of the learning curve. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40: 930-936. [\[CrossRef\]](#)
32. Kersch AG, Mallalieu J, Pitroff A, Kersch F, Esquivel J. Morbidity and mortality of 109 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) performed at a community hospital. *World J Surg* 2010; 34: 62-69. [\[CrossRef\]](#)
33. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)* 2006; 28: 375-378. [\[CrossRef\]](#)
34. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, Sulaiman T, Popp F, Dahlke M, et al. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15: 236-242. [\[CrossRef\]](#)
35. Esquivel J, Lowy AM, Markman M, Chua T, Pelz J, Baratti D, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies (ASPSM) multiinstitution evaluation of the Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 1,013 patients with colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 4195-4201. [\[CrossRef\]](#)
36. Esquivel J, Garcia SS, Hicken W, Seibel J, Shekitka K, Trout R. Evaluation of a new staging classification and a Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS) in 229 patients with mucinous appendiceal neoplasms with or without peritoneal dissemination. *J Surg Oncol* 2014; 110: 656-660. [\[CrossRef\]](#)
37. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol* 2010; 102: 565-570. [\[CrossRef\]](#)
38. Jayakrishnan TT, Zacharias AJ, Sharma A, Pappas SG, Gamblin TC, Turaga KK. Role of laparoscopy in patients with peritoneal metastases considered for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol* 2014; 21: 270. [\[CrossRef\]](#)
39. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013; 100: 285-292. [\[CrossRef\]](#)
40. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, Campbell S, Shi X, Haase E, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systematic review of survival, mortality, and morbidity. *J Surg Oncol* 2011; 104: 692-698. [\[CrossRef\]](#)

41. Saito H, Kihara K, Kuroda H, Matsunaga T, Tatebe S, Ikeguchi M. Surgical outcomes for gastric cancer patients with intraperitoneal free cancer cell, but no macroscopic peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 2011; 104: 534-537. [\[CrossRef\]](#)
42. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2370-2377. [\[CrossRef\]](#)
43. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1575-1581. [\[CrossRef\]](#)
44. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-3743. [\[CrossRef\]](#)
45. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009; 27: 681-685. [\[CrossRef\]](#)
46. Shen P, Thai K, Stewart JH, Howerton R, Loggie BW, Russell GB, et al. Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 3422-3432. [\[CrossRef\]](#)
47. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 294-301. [\[CrossRef\]](#)
48. Klaver YL, Lemmens VE, Creemers GJ, Rutten HJ, Nienhuijs SW, de Hingh IH. Population-based survival of patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin in the era of increasing use of palliative chemotherapy. *Ann Oncol* 2011; 22: 2250-2256. [\[CrossRef\]](#)
49. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2152-2165. [\[CrossRef\]](#)
50. Terzi C, Yılmaz U, Yakut C, Özbilgin M, Obuz F, Sarıoğlu S, ve ark. Kolorektal kanser kaynaklı peritoneal karsinomatozis olgusunda sitoreduksiyon ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulaması ve literatürün gözden geçirilmesi. *Ulus Cerrahi Derg* 2008; 24: 31-39.
51. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 632-636. [\[CrossRef\]](#)
52. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007; 18: 1943-1950. [\[CrossRef\]](#)
53. Trimble EL, Christian MC. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100: 3-4. [\[CrossRef\]](#)
54. Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macri A, et al. Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 4-9. [\[CrossRef\]](#)
55. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 325-332. [\[CrossRef\]](#)
56. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31: 1813-1820. [\[CrossRef\]](#)
57. Guardiola E, Delroeu D, Heyd B, Combe M, Lorgis V, Demarchi M, et al. Intraoperative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 14. [\[CrossRef\]](#)
58. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer – 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35: 1186-1191. [\[CrossRef\]](#)
59. Helm CW, Richard SD, Pan J, Bartlett D, Goodman MD, Hoefer R, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 61-69. [\[CrossRef\]](#)
60. Parson EN, Lentz S, Russell G, Shen P, Levine EA, Stewart JH 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms. *Am J Surg* 2011; 202: 481-486. [\[CrossRef\]](#)
61. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macri A, Famulari C ve ark. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011; 122: 215-220. [\[CrossRef\]](#)
62. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39: 1435-1443. [\[CrossRef\]](#)
63. Bollinger DJ, Wick MR, Dehner LP, Mills SE, Swanson PE, Clarke RE. Peritoneal malignant mesothelioma versus serous papillary adenocarcinoma. A histochemical and immunohistochemical comparison. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 659-670. [\[CrossRef\]](#)
64. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008; 98: 277-282. [\[CrossRef\]](#)
65. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J* 2009; 15: 216-224. [\[CrossRef\]](#)
66. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43. [\[CrossRef\]](#)
67. Quenet F, Goéré D, Mehta SS, Roca L, Dumont F, Hessissen M, et al. Results of two bi-institutional prospective studies using intraperitoneal oxaliplatin with or without irinotecan during HIPEC after cytoreductive surgery for colorectal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 294-301. [\[CrossRef\]](#)
68. Heiss MM, Murawa P, Koralewski P. The trifunctional antibody catumaxomab for the treatment of malignant ascites due to epithelial cancer: Results of a prospective randomized phase II/III trial. *Int J Cancer* 2010; 127: 2209-2221. [\[CrossRef\]](#)
69. Passot G, Dupré A, Rivoire M, Mohamed F, Bakrin N, Glehen O. Intraperitoneal bevacizumab combined with cytoreductive surgery: a pre-clinical study of tolerance and pharmacokinetics in an animal model. *Clin Transl Oncol* 2012; 14: 931-936. [\[CrossRef\]](#)
70. Information on IP chemotherapy from the Gynecologic Oncology Group (GOG) available online. www.gog.org/IPChemoEd/ipchemoed.html (Accessed on April 26, 2012).
71. Marth C, Walker JL, Barakat RR, Casado A, Gadducci A, Miller B, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer* 2007; 109: 645-649. [\[CrossRef\]](#)
72. Huang JY, Xu YY, Sun Z, Zhu Z, Song YX, Guo PT, et al. Comparison different methods of intraoperative and intraperitoneal chemotherapy for patients with gastric cancer: a meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13: 4379-4385. [\[CrossRef\]](#)
73. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; 12: 526. [\[CrossRef\]](#)
74. Janunger KG, Hafström L, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 309-326. [\[CrossRef\]](#)
75. Elias D, Honoré C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, et al. Results of systematic second look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 289-293. [\[CrossRef\]](#)
76. Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21: 689-703. [\[CrossRef\]](#)
77. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50: 332-340. [\[CrossRef\]](#)

On beş yıl içinde meme kanserinin klinik özelliklerinde ne değişti?

What has changed in the clinical presentation of breast carcinoma in 15 years?

Hüsnü Hakan Mersin¹, Volkan Kınaş², Kaptan Gülben¹, Fikret İrkin³, Uğur Berberoğlu¹

ÖZET

Amaç: Cerrahi tedavi uygulanan meme kanserli hastalarda başvuru anındaki yaş, menopoz durumu, patolojik tümör çapı, lenf bezi tutulumu ve tümör evresi açısından zaman içinde değişiklik olup olmadığının araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: 1994-1998 arasında meme kanseri tanısıyla cerrahi tedavi uygulanan 1223 hasta ile 2004-2008 arasında aynı tanıyla cerrahi tedavi uygulanan 1346 hastanın klinik ve patolojik özellikleri geriye dönük olarak araştırıldı.

Bulgular: Hastaların tanı konulduğu ortalama yaşı ilk dönemde 48 (20-78), ikinci dönemde 50 (20-91) olarak saptandı. İlk 5 yıllık dönemde hastaların %27'si ≤40 yaş iken, ikinci 5 yıllık dönemde bu oran %20'ye azalmıştı (p=0,0001). İlk dönemde %54 olan premenopozal hasta oranı ikinci dönemde %46 olarak belirlendi (p=0,0001). İlk dönemde tanı anındaki ortalama tümör çapı 3 cm olarak saptanırken, ikinci dönemde 2,5 cm idi. Tümör çapı ≤2 cm olan hasta sayısı ilk 5 yıllık dönemde 391'den (%32), ikinci 5 yıllık dönemde 531'e (%39) yükseldi (p=0,0001). Genç hastalar (≤40y) içinde tümör çapı ≤2 cm olanların sayısı ilk dönemde 81 (%24,5), ikinci dönemde 92 (%33,8) idi (p=0,001). Bu hasta grubunda lenfatik metastaz oranı >40 yaş hastalara göre her iki dönemde de daha fazlaydı (p=0,0001). İlk dönemde pN1 tümürlü hasta sayısı 356'dan (%50,8) ikinci dönemde 441'e (%56,3) yükselirken, pN3 hasta sayısı 251'den (%35,8) 175'e (%22,3) azaldı (p=0,0001).

Sonuç: On yıllık bir süreç sonunda meme kanserinin görülme yaşının artmakta olduğu, genç ve premenopozal meme kanseri oranının azaldığı, meme kanserinin daha küçük boyutlarda yakalandığı ve meme koruyucu cerrahinin daha sık yapıldığı söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri, yaş, menopoz durumu, tümör boyutu, lenfatik metastaz, evre

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to investigate if there was a change in time in terms of age at diagnosis, menopausal status, pathologic tumor size, lymphatic metastasis and pathologic stage in patients with surgical treatment for breast carcinoma.

Material and Methods: The clinical and pathological characteristics of 1223 patients with breast carcinoma who underwent surgical treatment between January 1994 to December 1998, and of 1346 patients who underwent surgical treatment with the same diagnosis between January 2004 to December 2008 were retrospectively reviewed.

Results: The median age at diagnosis was 48 (20-78) years during the first period, and 50 (20-91) years during the second period. While 27% of patients were 40 years of age or younger in the first period, this ratio decreased to 20% during the second period (p=0.0001). The rate of premenopausal patients was 54% in the first period and 46% in the second period (p=0.0001). The median tumor size at diagnosis was 3 cm at the first period, and 2.5 cm at the second period. The number of patients with tumor size ≤2 cm increased in time from 391 (32%) to 531 (39%) (p=0.0001). Among young patients (aged ≤40 years), the number of patients with tumor size 2 cm or smaller were 81 (24.5%) and 92 (33.8%) at the first and second periods, respectively (p=0.001). Lymphatic metastases rate of patients aged ≤40 years was higher than patients aged >40 years, in both study periods (p=0.0001). The number of patients staged as pN1 at the first period increased from 356 (50.8%) to 441 (56.3%) at the second interval, while those staged as pN3 decreased from 251 (35.8%) to 175 (22.3%) (p=0.0001).

Conclusion: It may be concluded that recently, breast cancer is diagnosed at older ages, the rate of young and premenopausal patients and size on diagnosis has decreased, and breast-conserving surgery is used more often.

Keywords: Breast cancer, age, menopausal status, tumor size, lymphatic metastasis, stage

GİRİŞ

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanseri yetişkin kadınları etkileyen en önde gelen hastalıklardan birisidir. Ayrıca hem araştırma hem tedavi harcamaları ve tarama programlarının maliyetleri ile sağlık harcamalarında önemli yer tutan toplumsal sağlık sorunudur (1).

Meme kanserinin görülme sıklığı, tanı ve tedavi yaklaşımları, ölüm ve sağkalım oranlarında zaman içinde önemli değişiklikler yaşanmıştır. Benzer şekilde meme kanserinin klinik başvuru özelliklerinde de değişiklikler gözlenmektedir (2). Gelişmiş ülkelerde meme kanseri sıklığı bir platoya ulaşmış ve hatta son yıllarda azalırken, gelişmekte olan ülkelerde ve Asya ülkelerinde artış devam etmektedir (1-3). Son yıllarda gençlerde meme kanseri sıklığının arttığını iddia eden çalışmalar vardır (4).

Meme kanserine yönelik toplum bilincinin artmasının yanında, tarama programlarının yaygınlaşması ve tanıda mamografinin daha sık kullanılması sonucunda meme kanseri daha küçük boyutlarda saptanabilmekte ve daha az lenf bezi tutulumuna neden olmaktadır. Daha erken evrelerde yakalandığı için de cerrahi tedaviler özellikle de meme koruyucu cerrahi daha fazla yapılabilmektedir ve aynı nedenle tedavi sonuçlarının da daha başarılı olduğu bildirilmektedir (5, 6).

¹Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Samsun, Türkiye

³Özel Medikar Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Karabük, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Hüsnü Hakan Mersin

Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Tel: +90 312 332 03 43
e-posta: hhakanmersin@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 18.10.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 05.02.2015

©Telif Hakkı 2015

Türk Cerrahi Derneği

Makale metnine

www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015

by Turkish Surgical Association

Available online at

www.ulusalcerrahidergisi.org

Buna karşın, ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinin demografik ve klinik özelliklerini ve bunlarda zaman içinde ortaya çıkan değişiklikleri araştıran çalışmalar sınırlıdır.

Bu nedenle biz çalışmamızda, on yıl arayla 5 yıllık süreçlerde cerrahi tedavi uygulanan meme kanserli hastalarda başvuru anındaki yaş, menopoz durumu, patolojik tümör çapı, lenf bezi tutulumu ve tümör evresi açısından değişiklik olup olmadığının araştırılmasını amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya kliniğimizde Ocak 1994-Aralık 1998 arasında meme kanseri tanısı konularak cerrahi tedavi uygulanan ve kayıtlarına ulaşılabilen 1223 hasta ile Ocak 2004-Aralık 2008 arasındaki dönemde aynı tanıyla ameliyat edilen ve yine kayıtlarına ulaşılabilen 1346 hasta, tanı veya tarama amaçlı çekilmiş mamografilerinin olup olmamasından bağımsız olarak dahil edildi. Metastatik hastalığı olan ve ameliyat edilmeyen hastalar, neoadjuvan tedavi planlanan hastalar ve erkek hastalar çalışma dışı tutuldu. Çalışma, hasta kayıtlarının geriye dönük olarak incelenmesi şeklinde tasarlandı. Hasta kayıtlarından yaş, cinsiyet, menopoz durumu, başvuru yakınması, tanı yöntemi gibi klinik ve tümör çapı, lenf bezi tutulumu, tümörün evresi gibi patolojik özellikleri araştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, ABD) 15,0 bilgisayar paket programı kullanıldı. Grupların devamlı değişkenlerinin karşılaştırılmasında Student t testi, gruplar arası kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların dönemlere göre klinikopatolojik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Erken evre meme kanseri tanısıyla ameliyat edilen hastaların ortanca yaşı ilk dönemde 48 (20-78), ikinci dönemde ise 50 (20-91) olarak saptandı. İlk 5 yıllık dönemde hastaların %27'si kırk yaş ve altındayken, ikinci 5 yıllık dönemde bu oran %20'ye azalmıştı ($p=0,0001$). İlk dönemde %54 olan premenopozal hasta oranı ikinci dönemde %46 olarak belirlendi ($p=0,0001$).

İlk dönemde hastaların tanı anındaki ortanca tümör çapı 3 cm olarak saptanırken, ikinci dönemde 2,5 cm idi. Tümör çapı 2 cm ve altında olan hasta sayısı ilk 5 yıllık dönemde 391'den (%32), ikinci 5 yıllık dönemde 531'e (%39) yükselirken ($p=0,0001$), tümör çapı 2-5 cm olan hasta sayısı ilk dönemde 713 (%58), ikinci dönemde 723 (%53) olarak belirlendi. Benzer şekilde 5 cm'den büyük tümörü olan hasta sayısının da 119'dan (%9,7) 92'ye (%6,8) azaldığı saptandı ($p=0,0001$).

Kırk yaş ve altındaki meme kanserli hastaların içinde, tümör çapı 2 cm ve altında olanların sayısı sırasıyla ilk dönemde 81 (%24,5), ikinci dönemde 92 (%33,8) iken, 40 yaş üstü meme kanserli hastalarda bu sayılar sırasıyla 310 (%34,8) ve 439 (%40,9) idi ($p=0,001$, $p=0,037$).

Ameliyat sonrası yapılan patolojik inceleme sonucuna göre aksilla metastazı olan hasta oranı ilk dönemde %57, ikinci dö-

Tablo 1. Hastaların dönemlere göre klinikopatolojik özellikleri

Hasta sayısı	1994-1998	2004-2008	p
Toplam	1223	1346	
≤40 yaş	331 (%27,1)	272 (%20,2)	0,0001
>40 yaş	892 (%72,9)	1074 (%79,8)	
Menopoz durumu			
Premenopozal	668 (%54,6)	624 (%46,4)	0,0001
Postmenopozal	555 (%45,4)	722 (%53,6)	
Tümör çapı (patolojik)			
pT1	391 (%32,0)	531 (%39,5)	
pT2	713 (%58,3)	723 (%53,7)	0,0001
pT3	119 (%9,7)	92 (%6,8)	
Aksiler lenf nodu			
Negatif	522 (%42,7)	563 (%41,8)	p=0,689
Pozitif	701 (%57,3)	783 (%58,2)	
Evre			
I-II	853 (%69,7)	973 (%72,3)	p=0,163
III-A-C	370 (%30,3)	373 (%27,7)	

nemde %58; patolojik evre I-II hasta oranı ilk dönemde %70, ikinci dönemde %72 olarak saptandı. Her iki parametre açısından da dönemler arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,689$, $p=0,163$). Kırk yaş ve altı hasta grubunda da aksiler lenf bezi metastazı açısından dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,375$), ancak genç hastalarda lenfatik metastaz oranı 40 yaş üstü hastalara göre her iki dönemde de daha fazlaydı. İlk dönemde genç hastaların 224'ünde (%68) 40 yaş üstü hastaların 477'sinde (%53,5) aksiler lenfatik metastaz saptanırken ($p=0,0001$), ikinci dönemde bu sayılar sırasıyla 194 (%71) ve 589 (%55) idi ($p=0,0001$).

Aksiler tutulum genişliği açısından incelendiğinde ilk dönemde pN1 tümörlü hasta sayısı 356'dan (%50,8) ikinci dönemde 441'e (%56,3) yükselirken, pN3 hasta sayısı 251'den (%35,8) 175'e (%22,3) azaldı ($p=0,0001$).

İlk 5 yılı kapsayan dönemde meme koruyucu cerrahi rutin uygulamada kullanılmadığından bu dönemdeki hastaların tamamına modifiye radikal mastektomi yapılmıştı. İkinci dönemde ise hastaların 148'ine (%11) meme koruyucu cerrahi uygulandı.

TARTIŞMA

Meme kanserinin klinik özelliklerinde ve doğal seyrinde zaman içinde veya coğrafi olarak ortaya çıkan değişimler ülkelerin demografik yapılarındaki farklılıklar, ırksal özellikler, sosyoekonomik ve kültürel faktörlerle ilişkili olabilir. Ayrıca tanı ve tedavi alanındaki yeni teknolojiler ve gelişmeler de hastalığın doğal seyrini etkileyebilmektedir.

Bu çalışmada, hastanemize başvuran meme kanserlerinin başvuru anındaki bazı klinik özelliklerinde 10 yıl içinde ortaya çıkan değişiklikler saptanmaya çalışılmıştır. Hastaların ortanca yaşının arttığı, genç (40 yaş ve altı) ve premenopozal hastaların toplam hasta içindeki oranının azaldığı, tanı anındaki

ortanca tümör çapının azaldığı, tümör boyutu 2 cm ve daha küçük olan hasta sayısı artarken büyük tümörlü hasta oranının azaldığı, lenf bezi tutulumunda anlamlı bir fark olmamakla beraber, lenfatik tutulum genişliğinin azaldığı görülmüştür. Bu sonuçların yansıttığı eğilime genel olarak bakınca, bu süreçte meme kanserinin tanı ve taramasında mamografinin daha sık kullanılmaya başlanması tüm bu değişiklikleri açıklayabilecek olası nedenlerden birisi gibi görülmektedir. Ancak, çalışmamızın verilerinden, dönemler arasında tanı ve tarama amaçlı mamografi kullanım sıklığının saptamanın mümkün olmaması çalışmanın en önemli kısıtlamalarından birini oluşturmaktadır. Diğer kısıtlamaları arasında geriye dönük inceleme şeklinde olması, tek bir merkez hastalarından oluşması ve ülke genelini yansıtmayabileceği olasılığı bulunmaktadır. Ancak sunulan hasta grubu yaş ortalaması ve ortancası, 40 yaş altı ve premenopozal meme kanserli hasta oranı, tanı anındaki tümör çapı ve patolojik erken evre oranı gibi parametreler açısından, ülkemizdeki en geniş meme kanseri serilerinden birini oluşturan Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı verileri ile uyumludur (7). Özellikle de ikinci dönemdeki hastaların sonuçları, 2005-2009 yılları arasında kapsayan veritabanı sonuçlarıyla, lenf bezi tutulum oranı hariç neredeyse birebir örtüşmektedir. Bu da sunulan hasta grubunun tek bir merkez kaynaklı olmasına rağmen, ülkenin geneline benzer olduğunu göstermektedir.

Diğer yandan, son yıllarda ülke genelinde mamografi cihazı sayısının, mamografiye ulaşım olanağının arttığı ve mamografi ve meme kanseri konusunda toplum farkındalığının yükseldiği açıktır. Çalışmamızın verileri içinde saptanamasa da ülkemizde mamografi kullanımı her geçen yıl artmaktadır. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı verilerine göre 2013 yılında tarama mamografileri sayısında, 2012 yılına kıyasla %63 artış gözlenmiştir (8).

Meme kanseri, dünyada olduğu gibi, ülkemizde de kadınlarda en sık görülen kanser ve kansere bağlı ölümlerin ikinci önde gelen nedenidir (1, 9). Erken evre hastalarda küratif tedavi olanağı olmasına rağmen, metastatik hastalıkta kür sağlamak bugün için mümkün olmamaktadır. Bu nedenle hastalığın erken yakalanması hayati önem taşımaktadır ve bunun doğal sonucu olarak da tarama programları çok önemlidir. Meme kanserinin taranmasındaki temel amaç; ülke çapında oluşturulacak ulusal tarama programını, hedef nüfusa uygulayarak, kanser gelişim sürecini, henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan, öncül lezyonlar aşamasında, mümkün olduğunca küçük boyutlarda ve erken evrelerde yakalanmasını sağlamak ve kadınlarda meme kanserine bağlı mortalite hızını düşürmektir. Bu nedenle hem tanı hem de tarama amaçlı olarak kullanılabilen mamografinin keşfi, meme kanserinin tanı ve tedavisindeki en önemli dönüm noktalarından birisidir.

Bu çalışmanın sonuçları da son dönemde tümörlerin daha küçük boyutlardayken yakalandığını desteklemektedir. İkinci dönemde tümör çapının azalması, tümörü daha büyük boyutta saptanan hasta oranı azalırken, tümör boyutu 2 cm ve altında olan hasta oranının artmasının nedenleri arasında mamografi çekilme sıklığının ve hastalıkla ilgili toplumun bilgilendirilmesi sonucu erken başvuruların artması olabilir.

Tarama programları uygulanan gelişmiş ülkelerde erken tanı alan hasta oranı yüksektir (10, 11). Erken tanı, tedavi seçeneklerinin artmasına, daha çok meme koruyucu cerrahi yapılabilme-

sine, kozmetik ve sağkalım sonuçlarının daha iyi olmasına olanak sağlamaktadır. Bu nedenle tarama mamografisi kullanımı, ülkemizde olduğu gibi, tüm dünyada da son yıllarda önemli oranda artmıştır. ABD'de 40 yaş ve üstü kadınlar içinde son 2 yıl içinde mamografi çekirme oranı 1987'de %29 iken 2003 yılında %71'e yükselmiş, 2003-2005 yılları arasındaki hafif bir düşüşten sonra stabilize olmuş ve 2010'da %67 olarak saptanmıştır (1, 12, 13). Bunun sonucunda da meme kanseri insidansında artış olmuştur, 1987 yılından itibaren gözlenen bu artışın büyük ölçüde mamografi taramalarının yaygınlaşmasına bağlı klinik belirti vermeyen okült meme kanseri olgularının yakalanmasına bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

Tarama mamografilerinin yaygınlaşması ile birlikte görülen bir başka etki de tanı anındaki ortanca yaştan önce artması sonra tekrar azalmasıdır. Tarama mamografisinin 40 yaş üstü hastalarda yapılmasının, başlangıçta bu yaş gruplarında insidans artışına neden olduğu gösterilmiştir (2). Bizim çalışmamızda da ilk dönemde 48 olan ortanca yaştan ikinci dönemde 50'ye yükselmesi, mamografinin daha yaygın kullanımı sonucu 40 yaş üstü kadınlarda meme kanseri yakalanma sıklığının artmasıyla ilişkili olabilir.

Meme kanseri yaşla ilişkili bir hastalık olup, kadınlarda artan yaş meme kanseri gelişimi için temel bir risk faktörüdür. Batı ülkelerinde meme kanseri sıklığı 80 yaşına kadar artmaktadır. Genç yaştaki kadınlarda ise meme kanseri daha nadir görülmektedir. ABD'de 2002-2006 yılları arasında meme kanseri tanısı konan hastaların ortanca yaşı 61 olarak saptanmıştır (14). Çalışmamızın 2004-2008 yıllarını kapsayan döneminde hem bizim serimizde hem de Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı verilerinde ortanca yaştan 50 olması, ülkemizdeki meme kanseri hastalarının yarısının 50 yaş ve altında olduğu anlamına gelmekte ve Batı ile ciddi bir fark oluşturmaktadır. Batı ülkelerinde 40 yaş altındaki meme kanserli kadınların oranı %10'dan azdır (6, 15). Amerikan Kanser Derneği (ACS) verilerine göre 2002-2006 yılları arasında kadınlarda görülen yeni meme kanserlerinin sadece %5'i 40 yaşın altındadır (13).

Batı ülkelerinden farklı olarak ülkemizde ve Asya-Afrika ülkelerinde genç yaş meme kanseri oranı daha yüksek olup, %30'a ulaşmaktadır (16). Bizim serimizdeki bulgular da bu durumu desteklemektedir. Çalışmamızın ilk döneminde %27 olan 40 yaş altı meme kanseri oranı ikinci dönemde %20 olarak saptanmıştır. Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanı verilerinde de bu oranın %17 olarak bulunması ülkemizde genç meme kanseri oranının, azalmasına rağmen halen Batı ülkelerine göre yüksek olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde premenopozal meme kanserli kadınların oranı da bizim çalışmamızın ilk döneminde %55, ikinci döneminde %46, Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanında ise %45 olarak belirlenmiştir. Batı ülkelerinde ise, meme kanseri tanısı alan kadınların ancak %25'i premenopozaldır. Genç yaş ve premenopozal meme kanserli hasta oranının yüksek olmasının olası nedenlerinden birisi olarak genç nüfus yoğunluğunun fazla olması gösterilebilir. Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre ülkemizde 40 yaş altı kadın nüfusu, toplam kadın nüfusunun %64'ünü oluştururken, bu rakam Batı ülkelerinde daha düşüktür (17).

Genç yaşlarda görülen meme kanserlerinin daha agresif seyirli ve sonuçlarının daha kötü olduğu bilinmektedir. Gençlerde görülen tümörler daha büyük çaplı, lenfatik metastaz olasılığı

ve hormon reseptör negatifliği daha fazla olan tümörlerdir (18, 19). Çalışmamızda son dönemde tümörler daha küçük boyutlarda yakalanmasına rağmen, tanı anındaki evrede azalma olmamasının nedeni seride genç meme kanserli hasta oranının yüksek olması ve bunlarda daha çok lenf bezi metastazı görülmesi olabilir. Gerçekten de serimizdeki aksiller lenf bezi metastazı oranı hem Ulusal Meme Kanseri Veri Tabanındaki orandan (%50) hem de Batı ülkelerinden (%30-40) daha yüksektir ve çalışmanın ikinci döneminde de belirgin azalma görülmemektedir (6, 7, 13). Ayrıca çalışmanın her iki döneminde de genç hastalarda lenf bezi metastazı oranının 40 yaş üstü hastalarla kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Lenf bezi metastazı ve patolojik evre açısından dönemler arasında belirgin fark saptanmamış olmasına rağmen ikinci dönemde pN1 oranının artması, buna karşın pN3 oranının azalması, lenfatik metastaz oranı değişmese de genişliğinin azaldığını desteklemektedir.

İkinci dönemde artan küçük tümürlü hasta oranına rağmen meme koruyucu cerrahinin günümüze kıyasla daha az oranda yapılmış olması, o dönemde yeni uygulanmaya başlaması nedeniyle temkinli ve çok seçici kullanımına bağlı olsa gerektir. Çünkü tümörlerin daha küçük boyutlarda yakalanmasının en önemli avantajlarından birinin meme korunma oranlarını artırması olduğu açıktır.

Çalışma Kısıtlamaları

Geriye dönük inceleme şeklinde olması, tek bir merkez hastalarından oluşması çalışmamızın kısıtlamaları olarak yer almaktadır.

SONUÇ

On yıllık bir süreç sonunda meme kanserinin görülme yaşının artmakta olduğu, genç ve premenopozal meme kanseri oranının azaldığı, meme kanserinin daha küçük boyutlarda yakalandığı ve meme koruyucu cerrahinin daha sık yapıldığı söylenebilir.

Etik Komite Onayı: Çalışma retrospektif dosya taraması şeklinde planlandığından etik komite onayına ihtiyaç duyulmamıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olduğu ve hastalara ait hiçbir kişisel bilgi ve doküman paylaşılmadığı için hasta onamına gerek duyulmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - H.M.; Tasarım - H.M., V.K., U.B.; Denetleme - H.M., F.İ., K.G., U.B.; Kaynaklar - H.M., F.İ., V.K.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - H.M., V.K., K.G.; Analiz ve/veya yorum - H.M., K.G.; Literatür taraması - H.M., F.İ.; Yazıyı yazan - H.M.; Eleştirel inceleme - H.M., U.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was designed retrospectively so the ethics committee approval was not needed.

Informed Consent: We did not need the patient's consent since this study was retrospective and no personal information and document were shared.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.M.; Design - H.M., V.K., U.B.; Supervision - H.M., F.İ., K.G., U.B.; Funding - H.M., F.İ., V.K.; Data Collection and/or Processing - H.M., V.K., K.G.; Analysis and/or Interpretation - H.M., K.G.; Literature Review - H.M., F.İ.; Writer - H.M.; Critical Review - H.M., U.B.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

- Smigal C, Jemal A, Ward E, Cokkinides V, Smith R, Howe HL, Thun M. Trends in breast cancer by race and ethnicity: update 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 168-183. [CrossRef]
- Anderson WF, Reiner AS, Matsuno RK, Pfeiffer RM. Shifting breast cancer trends in the United States. *J Oncol* 2007; 25: 3923-3929. [CrossRef]
- Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/breast-tts-3i.png>
- Colonna M, Delafosse P, Uhry Z, Poncet F, Arveux P, Molinier F, et al. FRANCIM Network. Is breast cancer incidence increasing among young women? An analysis of the trend in France for the period 1983-2002. *Breast* 2008; 17: 289-292. [CrossRef]
- Son BH, Kwak BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, et al. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean patients with breast cancer during the last 15 years. *Arch Surg* 2006; 141: 155-160. [CrossRef]
- Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast cancer diagnosis in women < or = 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1072-1077. [CrossRef]
- Özmen V. Türkiye'de Meme Kanseri. Klinik Histopatolojik Özellikler ve Standart Prognostik Faktörler. 1.baskı. İstanbul: Yelken Basım; 2012.
- Available from: http://kanser.gov.tr/Dosya/tarama/2013_tarama_istatistikleri.pdf
- Brewster AM, Hortobagyi GN, Broglio KR, Kau SW, Santa-Maria CA, Arun B, et al. Residual risk of breast cancer recurrence 5 years after adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1179-1183. [CrossRef]
- Lyratzopoulos G, Abel GA, Barbiere JM, et al. Variation in advanced stage at diagnosis of lung and female breast cancer in an English region 2006-2009. *Br J Cancer* 2012; 106: 1068-1075. [CrossRef]
- Ries LAG, Eisner MP and Kosary CL. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998, National Cancer Institute. http://seer.cancer.gov/csr/1973_1998/, 2001.
- Breen N, Gentleman JF, Schiller JS. Update on mammography trends: comparisons of rates in 2000, 2005, and 2008. *Cancer* 2011; 117: 2209-2218. [CrossRef]
- American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2013. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042725.pdf>
- Howlander N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/, based on November 2012 SEER data submission.
- Louwman WJ, Voogd AC, van Dijk JA, Nieuwenhuijzen GA, Ribot J, Pruijt JF, et al. On the rising trends of incidence and prognosis for breast cancer patients diagnosed 1975-2004: a long-term population-based study in southeastern Netherlands. *Cancer Causes Control* 2008; 19: 97-106. [CrossRef]
- Agarwal G, Pradeep PV, Aggarwa V, Yip CH, Cheung PSY. Spectrum of breast cancer in Asian women. *World J Surg* 2007; 31: 1031-1040. [CrossRef]
- Available from: <http://tuikapp.tuik.gov.tr/adnksdagitapp/adnks.zul>
- Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol* 2009; 36: 237-249. [CrossRef]
- Fredholm H, Eaker S, Frisell J, Holmberg L, Fredriksson I, Lindman H. Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PLoS One* 2009; 4: e7695. [CrossRef]

Diagnostic value of terminal ileum biopsies in patients with abnormal terminal ileum mucosal appearance

Anormal terminal ileum mukoza görüntüsü olanlarda terminal ileum biyopsisinin tanılal değeri

Mehmet Velidedeoğlu, A. Enes Arıkan, A. Kağan Zengin

ABSTRACT

Objective: To investigate the necessity of obtaining routine ileal biopsy during colonoscopy in the patients with abnormal terminal ileum mucosal appearance if the inflammatory bowel disease is not considered.

Material and Methods: A retrospective analysis was performed for 57 patients who were referred to a private hospital for colonoscopy between January 2008 and February 2009, in whom terminal ileum intubation was achieved and an abnormal appearance was observed.

Results: There were 33 men and 24 women; the mean age was 44.12 ± 11.42 years. In 22 patients, the abnormality was ulcers and/or erosions. In 10 patients, there were mucosal nodularity and in 24, the finding was erythema. The time to reach to ileum from cecum was 28.78 ± 24.30 s. The mean length of the examined ileum was 12.93 ± 6.05 cm. There was no difference between groups according to distance covered in the ileum for diagnostic yield, but going further than 2 cm was important.

Conclusion: There should be no need to obtain routine biopsy in patients with abnormal terminal ileum mucosa appearance, when inflammatory bowel disease is not considered. In these patients, histopathology also reveals non-specific ileitis. Furthermore, in these patients, the macroscopic pathological diagnosis overlaps the histopathology, and it has a low diagnostic yield and lower clinical significance.

Keywords: Colonoscopy, terminal ileum, biopsy

ÖZET

Amaç: Anormal terminal ileum mukoza görünümüne sahip hastalarda, enflamatuvar barsak hastalığı düşünülüyorsa, kolonoskopi esnasında rutin ileum biopsisi almanın gerekliliğini araştırmak.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2008 ile Şubat 2009 tarihleri arasında kolonoskopi amacıyla özel bir merkeze yönlendirilen, terminal ileum entubasyonu yapıp anormal görünüm tespit edilen 57 hastanın retrospektif değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Ortalama yaşları $44,12 \pm 11,42$ olan 33 erkek ve 24 kadın hasta mevcuttu. Bunların 22'sinde anormal bulgu, ülser ya da erozyonlardı. 10 hastada mukozal nodülerite, 24 hastada eritem mevcuttu. Çekumdan ileuma ulaşma süresi $28,78 \pm 24,30$ saniye idi. İncelenen ortalama ileum uzunluğu $12,93 \pm 6,05$ cm idi. Tanı konulması için ileumda katedilen mesafe açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık yokken 2 cm'den daha uzağa gitmek anlamlıydı.

Sonuç: Anormal terminal ileum mukozal görünümü olan fakat enflamatuvar bağırsak hastalığı düşünülmeyen hastalarda rutin biyopsi alınmasına gerek yoktur. Çünkü bu hastalarda histopatoloji non-spesifik ileit olarak gelmektedir. Bu hastalarda makroskopik patolojik tanı histopatoloji ile uyumakta ve düşük tanılal ve klinik değeri taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kolonoskopi, terminal ileum, biyopsi

Department of General Surgery,
İstanbul University Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye

Address for Correspondence
Yazışma Adresi

Mehmet Velidedeoğlu
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp
Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim
Dalı, İstanbul, Türkiye
Phone: +90 212 414 30 00
e-mail:
mvelidedeoğlu@yahoo.com

Received / *Geliş Tarihi:* 19.04.2014
Accepted / *Kabul Tarihi:* 21.12.2014
Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.04.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

INTRODUCTION

Since Nagasako, et al. (1) have reported a successful ileal intubation, ileoscopy became an important complement to colonoscopy, particularly in patients with inflammatory bowel disease, diarrhea, malignant lymphoma of small bowel, and cytomegalovirus ileitis (2-4). In some cases, ileal biopsy is an absolute and only way to diagnose inflammatory small bowel disease (2, 4-12). However, it is rarely used (only in 5% of colonoscopy examinations) in clinical practice (13, 14) because of a difficulty in the intubation of the ileocecal valve, requirement of extra time, and not being worthwhile for performing on all patients (14). Complete examination in a colonoscopy report is required by quality assurance. Although the only certain way to prove that a complete examination was performed is to obtain an ileal biopsy, current guidelines of American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) suggests photography and endoscopic visualization of cecal landmarks, including the triradiate fold, appendiceal orifice, and ileocecal valve in colonoscopy reports (3, 15). In some studies, there was a significant contrast between the photograph observers at the point of recognizing the cecal landmarks (16, 17). In case of uncertainty for cecal viewing, the lips of the ileocecal valve or to intubate the terminal ileum would be required.

Ileoscopy procedure improves and maintains endoscopic skills and does not markedly affect the overall endoscopy time; however, it has a risk of iatrogenic prion transmission that may lead to variant Creutzfeldt-Jacob disease (18-23). As the diagnostic yield of routinely acquired ileal biopsy is too low

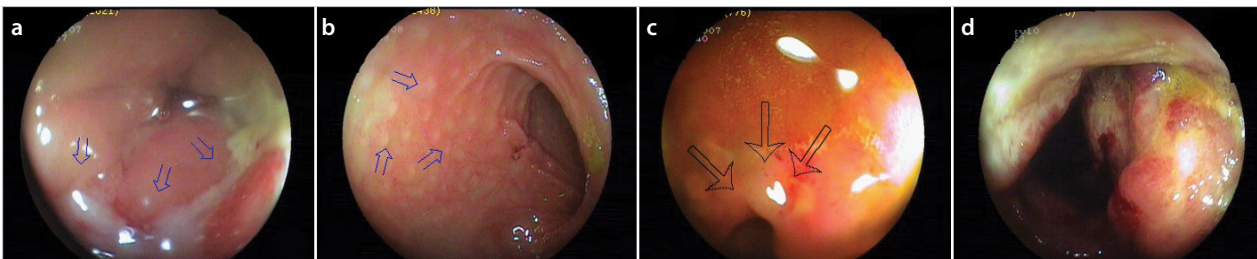


Figure 1. a-d. Macroscopic findings of an abnormal mucosal appearance observed in ileoscopy

Arrows indicate the detected lesions during endoscopy in each picture. Inflammation and ulcerated lesions of Crohn's disease (a). Lymphoid hyperplasia (non-specific ileitis) (b). Aphthous ulcers observed in ulcerative colitis with backwash ileitis (c). Ileal tuberculosis (d)

Table 1. Indications for colonoscopy and their properties

Indication	No. of patients	Diagnostic yield	Clinically significant
Diarrhea*	19	6	1
Rectal bleeding	14	1	0
Rectal mucous discharge	3	0	0
Abdominal pain	14	0	0
Abdominal bloating	10	0	0
Constipation	6	1	0

*The patient with clinically significant diagnostic yield end-up with ileal tuberculosis

(the detection rate of significant pathology is between 2% and 7% in unselected patients), £ 240 for obtaining and analyzing tissue samples will be unacceptable (7, 18, 19, 24, 25). At present, only capturing a photo of the ileal villi, not obtaining biopsy is an alternative way as an evidence of completing the procedure. Further, there should be no need for obtaining routine biopsy in patients with abnormal terminal ileum mucosal appearance if the inflammatory bowel disease is not considered. Thus, in these patients, the macroscopic pathological diagnosis overlaps the histopathology (20). The aim of the study is to investigate the necessity of routine terminal biopsy in patients with abnormal terminal ileum mucosal appearance if the inflammatory bowel disease is not considered.

MATERIAL AND METHODS

This study was a retrospective analysis of the patients who were referred to a private hospital for colonoscopy between January 2008 and February 2009, in whom terminal ileum (TI) intubation was achieved and an abnormal appearance was observed. There were 57 patients aged 18 years or more. All patients underwent ileocolonoscopy under conscious sedation with intravenous 2-5 mg midazolam and 20-50 mg pethidine together. Bowel preparation was achieved using oral 90 mL Fleet Phospho-soda (sodium dihydrogen phosphate and disodium phosphate dodecahydrate solution) and enema. The same endoscopist performed all ileocolonoscopy examinations. Total colonoscopy together with TI intubation, photography, and biopsy was completed in all enrolled patients. Furthermore, data was obtained from medical records and computerized endoscopy database. The clinical symptoms, indications, and findings of the procedure, pathology reports of colonic, and TI samples were recorded. The symptoms of the patients having abnormal histopathological findings were reviewed to investigate how such findings change the management of the clinician.

An endoscopic procedure was considered as abnormal when one or more of the following criteria were observed: ileitis (erythema, fragility, granularity, erosions, and/or ulcers), aphthous ulcers or erosions, nodular or erythematous mucosa, and polypoid lesions. Abnormal findings leading to a new diagnosis are accepted as clinically important.

Colonoscopy was performed using Fujinon EPX-2500 (Fujifilm, USA) video colonoscopies with the single-handed technique. The cecum was identified by a combination of transillumination and visual identification. After the TI was intubated, the colonoscope was advanced into the TI as far as possible. The time to reach the ileum from the cecum and the length of the examined ileum segments were recorded. TI intubation was then measured while withdrawing the colonoscope by calculating the distance covered by the tip of colonoscope from the farthest point in the ileum to the ileocecal valve. There were no complications associated with ileoscopy.

This study was performed according to World Medical Association's Declaration of Helsinki in 1995 (as revised in Tokyo 2004); a written informed consent was obtained from all patients.

Statistical Analysis

Values associated with continuous variables were denoted as mean±standard deviation and analyzed by Student's t-test. For non-continuous variables, Pearson's chi-square test was performed for significance. It was accepted as significant if the p-value was <0.05.

RESULTS

Fifty-seven patients met the requirements for this study. There were 33 (58%) men and 24 (42%) women; the mean age was 44.12±11.42 years (range, 18-76 years). The mean age was 42.92±11.4 years for females and 45±11.52 years for males. Some patients had more than one indication. The most common indication was diarrhea, present in 22 (39%) patients. Other indications were rectal bleeding (16 patients, 28%), mucoid rectal discharge (3 patients, 5%), abdominal pain (15 patients, 26%), abdominal bloating (10 patients, 18%), and constipation (3 patients, 5%). Macroscopic abnormalities revealed by ileoscopy included ulcers, aphthous ulcers or erosions, nodular or erythematous mucosa, and polypoid lesions. Further, in 22 (39%) of these cases, the abnormality was ulcers and/or erosions. In 10 (18%) cases, there were mucosal nodularity, and in 24 (42%) patients, the finding was erythema (Figure 1). Lesions and diagnostic yield is shown in Table 1. Polypoid lesions were observed in one (2%) case. The time to reach the ileum from the cecum was 28.78±24.30 seconds (range, 2-120 seconds).

Table 2. Diagnostic yield and clinical significance in each group according to distance covered in ileum

Distance covered in ileum	Number of patients	Diagnostic yield (and location*)	Number of clinically significant patients	Clinically significant diagnosis
0–2 cm	1	1 (E)	0	
3–5 cm	7	1 (E)	0	
6–14 cm	27	4 (E, E, E, E)	0	
15 cm and above	22	2 (5 th , 15 th cm)	1	Ileal tuberculosis
*Distance covered after terminal intubation in centimeters. E: entrance level (first 2 cm)				

During ileal intubation, the closest point was 2 cm, and the farthest point in the ileum was 30 cm from the ileocecal valve. The mean length of the examined ileum was 12.93±6.05 cm. There was no difference between each groups according to distance covered in the ileum for diagnostic yield ($p=0.086$), but going further than 2 cm was significant ($p=0.013$). Moreover, clinical significance was observed between the groups in terms of the distance covered in the ileum ($p=0.655$) (Table 2).

DISCUSSION

The patients having diarrhea for more than six months with an unknown etiology, such as Crohn's disease, in which the ileum is affected, are candidates for capsule endoscopy; however, ileal biopsy is not possible in this procedure (26). Complete enteroscopy may overcome this issue. However, therapeutic procedures require patience and advanced skill of the endoscopist (27). In this aspect, ileoscopy, as an adjunct to colonoscopy, is critically important in patients considering inflammatory bowel disease or diarrhea, otherwise there is no exact benefit of ileoscopy for unselected patients as the requirement of extra time and cost for histopathological evaluation was considered (7, 9, 11, 12, 14). However, in accordance with recommendations by ASGE, a complete examination of the colon in all colonoscopies for the quality assurance can be achieved by the visualization and photodocumentation of the cecum, whereas these may not be convincing in all patients. Therefore, obtaining the biopsy of the terminal ileum is the most certain and objective way, indicating that a complete colonoscopy was performed (1, 2, 4, 28, 29). A study evaluating the patients with colon cancer mostly in the cecum or ascending colon revealed that those patients had a normal colonoscopy report within the previous three years. Because of not reaching the cecum, possibly the tumors were missed (30).

Regardless of the symptom or clinical indication, the diagnostic yield of ileal biopsy in patients having abnormal macroscopic appearance remains controversial. A study detected clinically significant pathology only in 8.8% of the patients having macroscopic abnormalities (31), whereas positive macroscopic findings on ileoscopy were found to be clinically significant for changing the treatment strategy in half of the patients in a recently published study (29). In contrast, in this study, in 49 of the 57 patients (86%) with positive macroscopic findings on ileoscopy, there were non-specific histological findings not believed to be clinically significant, including non-specific inflammation (mostly chronic nonspecific ileitis, active or

not), lymphoid hyperplasia, and low grade mucosal damage. A clinically significant histopathology was present only in one (2%) patient who had ileal tuberculosis. Further, four patients were diagnosed with Crohn's disease and four with backwash ileitis; however, these diagnoses were not significant (Figure 1). Because even these histopathological results belonged to ileal specimens, the same diagnosis could be determined by examining the colonic biopsies in the same patients. Therefore, ileal biopsies did not provide any additional information. Apart from the clinical significance, Crohn's disease was considered in one patient according to the macroscopic findings, which was later confirmed by histopathology. Backwash ileitis was diagnosed in seven patients; in four of them, the diagnosis was correct according to histopathology. However, in one of them, the diagnosis was tuberculosis. In two patients, inflammatory bowel disease was diagnosed according to the histopathological results; however, endoscopic diagnosis revealed non-specific ileitis.

As the ileum has a smaller diameter, tortuous structure, and excessive mobility, gentle manipulation and a high control of insufflation is required to avoid perforation; thus, it is possible in rare cases of diverticula. Similarly, excessive air insufflation of the cecum as a result of persistent attempts for intubating may cause small-bowel ileus (32–35). However, no complications occurred associated with ileoscopy. Although it is reported that ileoscopy could be accomplished within 3–4 min in 79% patients (18), our results revealed a sharp shorter intubation time as an average of 28.178±24.30 s. More than 750 procedures are accepted to be enough to achieve 85% success rate for intubating terminal ileum (19); however, we reached this ratio at a lesser number of procedures. Although there are past published reports explaining the procedure time and median length of the examined ileum (20, 36), the question how far the endoscopist is required to proceed after terminal ileal intubation has never been asked and argued before. After discovering an ileal lesion, generally biopsy is taken and no further steps are taken if a normal mucosa is observed. The possibility of a second and more important lesion farther that may lead a new diagnosis or change the treatment remains uncertain. In this study, ileum length of 2 cms were mostly (71.92%) detected; however, the most diagnostic yield (four of the eight) was observed in five patients whose 6–14 cm of ileum from the ileocecal valve were examined. In this group, all abnormal findings were observed at the entrance of the terminal ileum, and thus, they were not beneficial. The abnormal findings in 0–2-cm and 3–5 cm groups were observed at the entrance of the ileum as well. However, only one case was diagnosed as ileal tuberculosis, which had a clinically significant diagnostic yield, amongst four patients in whom more than 15 cm of the ileum from the ileocecal valve was examined. In this group, two patients had their first lesions at the entrance of the ileum, at 25th cm in one patient, and at 20th cm in another. However, the second lesions did not play any role in deciding diagnosis and treatment because both lesions had no diagnostic yield. In one of the two patients having diagnostic yield in this group, the lesion was at 5th cm, therefore, going 15 cm further did not provide any benefit. So far, it appeared that going further after discovering a lesion was not very beneficial. In contrast to the ileal tuberculosis case, which had a clinically significant diagnostic yield, an ulcer was observed in the entrance of the ileum, which had no pathologically verified

value. The diagnosis was conducted by evaluating a second lesion at 15th cm.

CONCLUSION

Our results indicate that routine ileoscopy is a safe, easy to perform, and objective evidence that a complete examination of the colon is performed, without markedly prolonging the total procedure and causing any extra cost; furthermore, it maintains the skills of the endoscopist. However, there should be no need to obtain routine biopsy in the patients with abnormal terminal ileum mucosal appearance if the inflammatory bowel disease is not considered. Thus, in these patients, the macroscopic pathological diagnosis overlaps with histopathology, and it has a low diagnostic yield and a lower clinical significance. Further, the abnormal findings that lead to a diagnostic yield were mostly observed at the entrance of the ileum in our patients. Although examining the entrance and not forcing to go further, particularly if lesion is detected in the ileum was not the primary aim, it seemed adequate. However, future randomized prospective trials are required in more number of patients having abnormal ileal mucosal appearance for assessing the diagnostic value of ileum biopsies, how far the endoscopist is required to go forward, and the frequency of a second or third lesion, and if it has a clinically significant diagnostic yield or not considering the low patient number in this study.

Ethics Committee Approval: Because this is a retrospective study, no ethical approval was sought.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.V., A.K.Z., A.E.A.; Design - M.V., A.K.Z.; Supervision - A.K.Z., M.V.; Funding - M.V.; Materials - M.V.; Data Collection and/or Processing - M.V.; Analysis and/or Interpretation - M.V.; Literature Review - A.E.A.; Writer - M.V., A.K.Z.; Critical Review - M.V., A.K.Z.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Etik Komite Onayı: Çalışma retrospektif olduğu için etik kurul onayı aranmamıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.V., A.K.Z., A.E.A.; Tasarım - M.V., A.K.Z.; Denetleme - A.K.Z., M.V.; Kaynaklar - M.V.; Malzemeler - M.V.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.V.; Analiz ve/veya yorum - M.V.; Literatür taraması - A.E.A.; Yazıyı yazan - M.V., A.K.Z.; Eleştirel İnceleme - M.V., A.K.Z.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Nagasako K, Yazawa C, Takemoto T. Biopsy of the terminal ileum. *Gastrointest Endosc* 1972; 19: 7-10. [CrossRef]
2. Savaş B, Bektaş M, Perçinel S, Tüzün A, Ensarı A, Çetinkaya H, ve ark. İnflamatuvar barsak hastalığında histopatolojik kriterlerin klinik semptomatolojiye ilişkisi. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2008; 7: 24-9.
3. Ege B, Bozkaya H, Leventoğlu S, Gülen M, Menteş B. Kaliteli kolonoskopi değerlendirme kriterlerine uygun kolonoskopi uygulaması. *Kolon Rektum Hast Derg* 2013; 23: 118-23.
4. Ersoy O, Arslan S. Kronik ishali hastaya yaklaşım. *Türkiye Tıp Dergisi* 2004; 11: 194-203.
5. Lepinski SM, Hamilton JW. Isolated cytomegalovirus ileitis detected by colonoscopy. *Gastroenterology* 1990; 98: 1704-1706.
6. Tribl B, Turetschek K, Mostbeck G, Schneider B, Stain C, Potzi R, et al. Conflicting results of ileoscopy and small bowel double-contrast barium examination in patients with Crohn's disease. *Endoscopy* 1998; 30: 339-344. [CrossRef]
7. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, Gray S. Diagnostic yield of routine ileoscopy. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 1441-1443.
8. Geboes K. The strategy for biopsies of the terminal ileum should be evidence based. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1090-1092. [CrossRef]
9. Gonvers JJ, Bochud M, Burnand B, Froehlich F, Dubois RW, Vauder JP. 10. Appropriateness of colonoscopy: diarrhea. *Endoscopy* 1999; 31: 641-646. [CrossRef]
10. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease? *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 201-206. [CrossRef]
11. Batres LA, Maller ES, Ruchelli E, Mahboubi S, Baldassano RN. Terminal ileum intubation in pediatric colonoscopy and diagnostic value of conventional small bowel contrast radiography in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 320-323. [CrossRef]
12. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, Gray S. Ileoscopy as an important tool for the diagnosis of Crohn's disease: a report of seven cases. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 89-91. [CrossRef]
13. Church JM. Complete colonoscopy: how often? And if not, why not? *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 556-560.
14. Ansari A, Soon SY, Saunders BP, Sanderson JD. A prospective study of the technical feasibility of ileoscopy at colonoscopy. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1184-1186. [CrossRef]
15. Rex DK, Petrini JL, Baron TH, Chak A, Cohen J, Deal SE, et al. Quality indicators for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 63(Suppl 4): S16-28. [CrossRef]
16. Marshall JB, Brown DN. Photodocumentation of total colonoscopy: how successful are endoscopists? Do reviewers agree? *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 243-248. [CrossRef]
17. Rex DK. Still photography versus videotaping for documentation of cecal intubation: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2000; 51: 451-459. [CrossRef]
18. Kundrotas LW, Clement DJ, Kubik CM, Robinson AB, Wolfe PA. A prospective evaluation of successful terminal ileum intubation during routine colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 1994; 40: 544-546. [CrossRef]
19. Cherian S, Singh P. Is routine ileoscopy useful? An observational study of procedure times, diagnostic yield, and learning curve. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2324-2329. [CrossRef]
20. Iacopini G, Frontespezi S, Vitale MA, Villotti G, Bella A, d'Alba L, et al. Routine ileoscopy at colonoscopy: a prospective evaluation of learning curve and skill-keeping line. *Gastrointest Endosc* 2006; 63: 250-256. [CrossRef]
21. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-529. [CrossRef]

22. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S, et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368: 2061-2067. [\[CrossRef\]](#)
23. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421. [\[CrossRef\]](#)
24. Borsch G, Schmidt G. Endoscopy of the terminal ileum. Diagnostic yield in 400 consecutive examinations. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 499-501. [\[CrossRef\]](#)
25. McMillan S, Sharma P, Grabham J. Terminal ileal biopsy is unnecessary to confirm complete colonoscopy. *Gut* 2006; 55(Suppl 11): A259.
26. Ersoy O, Bayraktar Y. Gastroenterolojide yeni görüntüleme yöntemi: kapsül endoskopi. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 212-215.
27. Semrad CE. Small bowel enteroscopy: territory conquered, future horizons. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25: 110-5. [\[CrossRef\]](#)
28. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53(Suppl 5): V1-16. [\[CrossRef\]](#)
29. Yoong KK, Heymann T. It is not worthwhile to perform ileoscopy on all patients. *Surg Endosc* 2006; 20: 809-811. [\[CrossRef\]](#)
30. Haseman JH, Lemmel GT, Rahmani EY, Rex DK. Failure of colonoscopy to detect colorectal cancer: evaluation of 47 cases in 20 hospitals. *Gastrointest Endosc* 1997; 45: 451-455. [\[CrossRef\]](#)
31. Jeong SH, Lee KJ, Kim YB, Kwon HC, Sin SJ, Chung JY. Diagnostic value of terminal ileum intubation during colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23: 51-55. [\[CrossRef\]](#)
32. Grobmyer SR, Gollub MJ, Shia J, Guillem JG. Ileal diverticulitis: clinical and radiographic presentation. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 498-502. [\[CrossRef\]](#)
33. Korman LY, Overholt BF, Box T, Winker CK. Perforation during colonoscopy in endoscopic ambulatory surgical centers. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: 554-557. [\[CrossRef\]](#)
34. Woltjen JA. A retrospective analysis of cecal barotrauma caused by colonoscope air flow and pressure. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 37-45. [\[CrossRef\]](#)
35. Malki SA, Bassett ML, Pavli P. Small bowel obstruction caused by colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 120-121. [\[CrossRef\]](#)
36. Bhasin DK, Goenka MK, Dhavan S, Dass K, Singh K. Diagnostic value of ileoscopy: a report from India. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 144-146. [\[CrossRef\]](#)

Current options in umbilical hernia repair in adult patients

Erişkinlerdeki göbek fıtıklarında cerrahi tedavi seçenekleri

Hakan Kulaçoğlu

ABSTRACT

Umbilical hernia is a rather common surgical problem. Elective repair after diagnosis is advised. Suture repairs have high recurrence rates; therefore, mesh reinforcement is recommended. Mesh can be placed through either an open or laparoscopic approach with good clinical results. Standard polypropylene mesh is suitable for the open onlay technique; however, composite meshes are required for laparoscopic repairs. Large seromas and surgical site infection are rather common complications that may result in recurrence. Obesity, ascites, and excessive weight gain following repair are obviously potential risk factors. Moreover, smoking may create a risk for recurrence.

Keywords: umbilical hernia, hernia repair, mesh, laparoscopy

ÖZET

Göbek fıtığı nispeten sık rastlanan bir cerrahi sorundur. Tanı konduktan sonra elektif şartlarda ameliyat önerilmektedir. Dikişle onarım sonrası nüks oranı yüksek olduğu için yama onarımları önerilmektedir. Açık ya da laparoskopik teknikte yerleştirilen yamalar ile iyi sonuçlar alınmaktadır. Açık onarımda standart polipropilen yama yeterlikten laparoskopik onarımlarda kompozit yamalara gerek duyulmaktadır. Büyük seroma ve cerrahi alan enfeksiyonu nispeten sık rastlanabilen ve nüks neden olabilen komplikasyonlardır. Obezite, asit ve ameliyat sonrasında aşırı kilo artışı da nüks için risk faktörleridir. Sigara kullananlarda da nüks riski artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Göbek fıtığı, fıtık onarımı, yama, laparoskopi

INTRODUCTION

Umbilical hernia is a rather common surgical problem. Approximately 10% of all primary hernias comprise umbilical and epigastric hernias (1). Approximately 175,000 umbilical hernia repairs are annually performed in the US (2). It has been reported that the share of umbilical and paraumbilical hernia repairs among all repairs for abdominal wall hernias increased from 5% to 14% in UK in the last 25 years (3). A similar rise has been reported in a recent multicenter study from Turkey (4).

In general, umbilical hernias are more common in women than men; however, there are series in which male patients are more frequent (5). Typically, a lump is observed around the umbilicus. Pain is the most common indication to visit a physician and undergo a repair (6). Recurrence may develop even in cases where a prosthetic mesh is used. Recurrent umbilical hernias often tend to enlarge faster than primary ones and may behave as incisional hernias.

An umbilical hernia has a tendency to be associated with high morbidity and mortality in comparison with inguinal hernia because of the higher risk of incarceration and strangulation that require an emergency repair. Although the number of articles with the title word "umbilical hernia" increased 2.6-fold between the periods 1991–2000 and 2001–2010, there still appears to be a certain discrepancy between its importance and the attention it has received in the literature (7). In this paper, the nature of the umbilical hernias is reviewed, and the current options for their surgical repair are discussed.

Anatomic Description

Many hernias in the umbilical region occur above or below the umbilicus through a weak place at the linea alba, rather than directly through the umbilicus itself, and the natural history and treatment do not differ for these hernias. The European Hernia Society classification (8) for primary abdominal wall hernias defines the midline hernias from 3 cm above to 3 cm below the umbilicus as umbilical hernia (Figure 1).

The borders of the umbilical canal are the umbilical fascia posteriorly, the linea alba anteriorly and medial edges of the two rectus sheaths on two sides. Herniation happens due to increasing intra-abdominal pressure. Predisposing factors include obesity, multiple pregnancies, ascites, and abdominal tumors (9). The content of the hernia sac may be preperitoneal fat tissue, omentum, and small intestine in the majority; a combination of those can take part. Large intestines are very rarely involved (10). The neck of the umbilical hernia is usually narrow compared with the size of the herniated mass, hence, strangulation is common. Therefore, an elective repair after diagnosis is advised.

Anesthesia

All three types of anesthesia (local, general, and spinal) are suitable in most cases. The patient and surgeon should make a decision regarding the type of anesthesia to be used before surgery. Local an-

Clinic of General Surgery, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Address for Correspondence

Yazışma Adresi

Hakan Kulaçoğlu

Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye
Phone: +90 312 596 23 70
e-mail: hakankulacoglu@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 28.10.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 07.12.2014

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.uluscerrahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.uluscerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

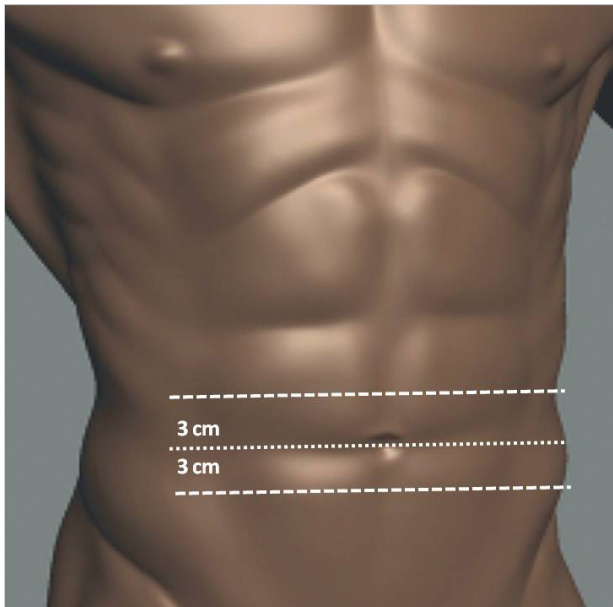


Figure 1. Abdominal wall hernias from 3 cm above to 3 cm below the umbilicus are defined as umbilical hernia according to the European Hernia Society Classification (8)

esthesia often provides maximum comfort for patients when it is accurately performed in open repairs. Some centers routinely use local anesthesia (5, 11, 12). However, inexperience with the local anesthetic technique may cause discomfort to patients with an increased recurrence rate. Local anesthesia may also be challenging if the patient is obese and hernia is large and/or recurrent (13). In patients with ASA I or II scores and who have one of the specific difficulties above, the surgeon should better choose general anesthesia to feel more secure because the quality of repair is the most important outcome measure.

Laparoscopic ventral hernia repair generally requires general anesthesia with endotracheal intubation. Furthermore, it can be feasible under spinal anesthesia with low-pressure CO₂ pneumoperitoneum (14).

Antibiotic Prophylaxis

Naturally, umbilicus is not a clean anatomical part of the body. The umbilical skin may not be cleaned of all bacteria even with the use of modern antiseptic solutions. Therefore, the surgical site infection can be more frequent following umbilical hernia repairs than that following inguinal hernia repairs. A 10% superficial wound infection rate is not surprising even after routine prophylactic antibiotic use. A recent study reported a 19% infection rate following open umbilical hernia repair (15). Kulacoglu et al. (5) reported 3% wound infection rate with antibiotic prophylaxis with cefazolin sodium that is administered 30 min before skin incision.

Deysine (14) recommended topical gentamicin in addition to preoperative intravenous prophylaxis to lower the infection rates after hernia repairs. He reported no surgical site infections in hernia surgery after setting this prophylaxis combination for 24 consecutive years. Although gentamicin is most effective against gram-negative bacteria, it is also effective against staphylococci. Furthermore, it has been stated that gentamicin can demonstrate antimicrobial synergy with cefazolin for a more successful antibacterial effect (16).

Which Repair Technique?

There are mainly two repair options for umbilical hernias: suture and mesh. Simple primary suture repair can be used for small defects (<2–3 cm). The technique of overlapping abdominal wall fascia in a “vest-over-pants” manner was described by William Mayo (17) and remained the most renowned surgical technique for a long time. There are few clinical studies with Mayo technique in the literature (6, 12). High recurrence rates up to 28% have been reported (10).

Prosthetic materials are widely used today in the repair of all kind of abdominal hernias. Arroyo et al's (18) randomized clinical trial revealed that the recurrence rate was lower after mesh repair than that after suture repair (1% vs. 11%) in a 64-month mean postoperative follow-up. In a retrospective clinical series of 100 patients, the recurrence rates for the suture and mesh repair groups were 11.5 and 0%, respectively ($p=0.007$), with a similar results in the infection rates in favor of mesh repair (19). A systematic review and meta-analysis by Aslani and Brown (20) revealed that the use of mesh in umbilical hernia repair results in decreased recurrence and similar wound complication rates compared with tissue repair for primary umbilical hernias. However, many surgeons still make his/her decision on the basis of the size of the umbilical/paraumbilical defect. Dalenbäck (21) suggested a tailored repair and stated that suture-based methods for defects <2 cm can provide acceptable recurrence rates (6%) in long-term follow-up. A postal questionnaire study from Scotland revealed that surgeons preferred mesh repair for defects >5 cm, whereas similar preference rates for suture and mesh repairs were obtained for defects <2 cm (22).

Meshes can be placed via both the open and laparoscopic approaches. Surgeons in general prefer the most familiar technique or comply with the patients' preferences. Open onlay mesh placement is the easiest technique; however, it requires subcutaneous dissection that may cause seroma or hematoma and eventually result in surgical site infection in some cases. Mesh can also be placed in a preperitoneal or sublay position (5, 11). This may require more surgical experience and skill but avoids extensive subcutaneous dissection and reduces seroma formation and possibly result in less recurrence. Onlay and sublay mesh placement can be done at the same time in complicated or recurrent cases to provide more reinforced repair. Some authors prefer leaving fascial margins without approximation; however, suture closure before onlay mesh or after preperitoneal mesh is recommended.

Furthermore, mesh plug repair was described for umbilical hernias. It can be performed with local anesthesia (23, 24). However, there is no controlled study to compare plug repair with other techniques. Besides plug repairs have the risk of migration and enterocutaneous fistula formation (25).

Laparoscopic umbilical hernia repair has been practiced since late 1990s (26, 27). Single-port repairs have also recently been reported (28). Laparoscopic technique is basically a mesh repair; however, laparoscopic primary suture repair without prosthetic material has also been experienced (29). In contrast, Banerjee et al. (30) compared the laparoscopic mesh placement without defect closure with laparoscopic suture and mesh in a clinical study and reported a slightly lower recurrence rate in the latter group, particularly for recurrent hernias.

Today the utilization of laparoscopy for umbilical hernia repair remains relatively low in the world. Laparoscopy is preferred in just a quarter of the cases (31). There are a few studies comparing open and laparoscopic repairs for umbilical hernias. Short-term outcomes from the American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program recently revealed a potential decrease in the total and wound morbidity associated with laparoscopic repair for elective primary umbilical hernia repairs at the expense of longer operative time and length of hospital stay and increased respiratory and cardiac complications (32). In their multivariate model, after controlling for body mass index, gender, the American Society of Anesthesiologists class, and chronic obstructive pulmonary disease, the odds ratio for overall complications favored laparoscopic repair (OR=0.60; $p=0.01$). This difference was primarily driven by the reduced wound complication rate in laparoscopy group.

The Danish Hernia Database did not reveal significant differences in surgical or medical complication rates and in risk factors for a 30-day readmission between open and laparoscopic repairs (33). After open repair, independent risk factors for readmission were hernia defects >2 cm and tacked mesh fixation. After laparoscopic repair, female gender was the only independent risk factor for readmission.

Obese patients with umbilical hernia comprise a special group. A recent comparative study by Colon et al. (34) stated that laparoscopic umbilical hernia repair should be the preferred approach in obese patients. They found a significant increase in wound infection rate in the open mesh repair group when compared with the laparoscopic procedure (26% vs. 4%; $p<0.05$). They observed no hernia recurrence in the laparoscopic group, whereas the open group had 4% recurrence rate. In contrast, Kulacoglu et al. (5) demonstrated that obese patients also require more local anesthetic dose in open mesh repair.

A summary of current repair options for umbilical hernias are presented in Table 1.

Which Mesh?

Standard polypropylene mesh is the most frequently used prosthetic material particularly in open onlay repairs. Lightweight macroporous meshes are also in use. Both types of meshes are suitable for onlay and sublay placement. Reducing the density of polypropylene and creating a "light weight" mesh theoretically induces less foreign body response, results in improved abdominal wall compliance, causes less contraction or shrinkage of the mesh, and enables better tissue incorporation; however, their clinical advantages have not been clearly documented (35).

Newer bilayer prosthetic devices are designed for open intra-peritoneal inlay placement. They have two sides, one is polypropylene and the other side is a non-adherent material to face viscera. Two tails that are connected to the bilayer patch were sutured to fascial edges to avoid migration. Promising early results have been reported; however, these prostheses are expensive, and prospective randomized comparative studies have not yet been conducted (36-38). It has been reported that recurrence after this kind of bilayer prosthesis is higher in comparison with that after classical sublay mesh placements possibly because of the less controllable mesh deployment (39).

Table 1. A classification of current repair techniques for umbilical hernias

A. Prosthetic repairs
1. Open approach
a. Onlay mesh
b. Sublay/Preperitoneal mesh
c. Mesh plug
d. Bilayer prosthetic devices
2. Laparoscopic approach
a. Inlay mesh
b. Defect closure and mesh placement
B. Tissue-Suture repairs
1. Primary suture
2. Mayo repair

Bilayer polypropylene or partially reabsorbable meshes have also been used for umbilical hernias. They comprised one sublay and one overlay patch with a connector to eliminate migration. However, clinical outcomes after repairs with these devices have not been widely documented (40).

Choice of mesh appears to be more important for laparoscopic repairs (41). Composite meshes are preferred materials in most institutions to avoid the risk of visceral adhesion into the mesh (42, 43). There are numerous composite or dual-side meshes in the market; the results of the clinical and experimental studies testing their strength, durability, and safety regarding both recurrence and adhesion formation widely differ.

Although standard polypropylene mesh is easy to find and a much more economic choice, its use in laparoscopic ventral hernia repairs, including umbilical hernias, has certain risks. Sarela (44) stated that the financial-cost to clinical-benefit ratio for the use of expensive composite meshes is unquantified and is likely to remain as such because given the widespread acceptance of composite products, a randomized clinical comparison with simple polypropylene mesh is unlikely to occur. In selected circumstances, it may be acceptable to use a simple mesh if this can be completely excluded from bowel by interposition of omentum; however, a composite mesh should be considered as the current standard of care.

Factors Influencing Recurrence

Several factors have been responsible for recurrence after umbilical hernia repairs. However, few studies presented an independent factor after multivariate analysis.

Large seroma and surgical site infection are classical complications that may result in recurrence. Obesity and excessive weight gain following repair are obviously potential risk factors. The patient's BMI >30 kg/m² and defects >2 cm have been reported as possible factors for surgical failure (45). Moreover, smoking may create a risk for recurrence (46).

Ascites is a well-known risk factor for recurrence. Traditionally, umbilical hernia in patients with cirrhosis and with un-

controlled ascites was associated with significant mortality and morbidity and a significantly greater incidence of recurrence (47). However, recent reports for elective repair are more promising, and there is tendency to perform elective repair to avoid emergency surgery for complications associated with very high mortality and morbidity rates (48, 49). Early elective repair of umbilical hernias in patients with cirrhosis is advocated considering the hepatic reserve and patient's condition (50). Ascites control is the mainstay of post-operative management.

CONCLUSION

Mesh repairs are superior to non-mesh/tissue-suture repairs in umbilical hernia repairs. Open and laparoscopic techniques have almost similar efficacy. Local anesthesia is suitable for small umbilical hernias and patients with reasonable BMI. Antibiotic prophylaxis appears to provide low wound infection rate.

Peer-review: This manuscript was prepared by the invitation of the Editorial Board and its scientific evaluation was carried out by the Editorial Board.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Bu makale Editörler Kurulu'nun davetiyle hazırlandığından bilimsel değerlendirme Editörler Kurulu tarafından yapılmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Klinge U, Prescher A, Klosterhalfen B, Schumpelick V. Entstehung und Pathophysiologie der Bauchwanddefekte. *Chirurg* 1997; 68: 293-303. [\[CrossRef\]](#)
2. Rutkow IM. Epidemiologic, economic, and sociologic aspects of hernia surgery in the United States in the 1990s. *Surg Clin North Am* 1998; 78: 941-951. [\[CrossRef\]](#)
3. Dabbas N, Adams K, Pearson K, Royle G. Frequency of abdominal wall hernias: is classical teaching out of date? *JRSM Short Rep* 2001; 2: 5. [\[CrossRef\]](#)
4. Seker G, Kulacoglu H, Oztuna D, Topgül K, Akyol C, Cakmak A, et al. Changes in the frequencies of abdominal wall hernias and the preferences for their repair: a multicenter national study from Turkey. *Int Surg* 2014; 99: 534-542. [\[CrossRef\]](#)
5. Kulacoglu H, Yazicioglu D, Ozyaylali I. Prosthetic repair of umbilical hernias in adults with local anesthesia in a day-case setting: a comprehensive report from a specialized hernia center. *Hernia* 2012; 16: 163-170. [\[CrossRef\]](#)
6. Courtney CA, Lee AC, Wilson C, O'Dwyer PJ. Ventral hernia repair: a study of current practice. *Hernia* 2003; 7: 44-46.
7. Kulacoglu H, Oztuna D. Growth and trends in publications about abdominal wall hernias and the impact of a specific journal on herniology: a bibliometric analysis. *Hernia* 2011; 15: 615-628. [\[CrossRef\]](#)
8. Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, Campanelli G, Champault GG, Chelala E, et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 2009; 13: 407-414. [\[CrossRef\]](#)
9. Salameh JR. Primary and unusual abdominal wall hernias. *Surg Clin North Am* 2008; 88: 45-60. [\[CrossRef\]](#)
10. Martis JJ, Rajeshwara KV, Shridhar MK, Janardhanan D, Sudarshan S. Strangulated Richter's umbilical hernia - a case report. *Indian J Surg* 2011; 73: 455-457. [\[CrossRef\]](#)
11. Kurzer M, Belsham PA, Kark AE. Tension-free mesh repair of umbilical hernia as a day case using local anaesthesia. *Hernia* 2004; 8: 104-107. [\[CrossRef\]](#)
12. Menon VS, Brown TH. Umbilical hernia in adults: day case local anaesthetic repair. *J Postgrad Med* 2003; 49: 132-133.
13. Velasco M, Garcia-Ureña MA, Hidalgo M, Vega V, Carnero FJ. Current concepts on adult umbilical hernia. *Hernia* 1999; 3: 233-239. [\[CrossRef\]](#)
14. Tzovaras G, Zacharoulis D, Georgopoulou S, Pratsas K, Stamatidou G, Hatzitheofilou C. Laparoscopic ventral hernia repair under spinal anesthesia: a feasibility study. *Am J Surg* 2008; 196: 191-194. [\[CrossRef\]](#)
15. Farrow B, Awad S, Berger DH, Albo D, Lee L, Subramanian A, et al. More than 150 consecutive open umbilical hernia repairs in a major veterans administration medical center. *Am J Surg* 2008; 196: 647-651. [\[CrossRef\]](#)
16. Deysine M. Infection control in a hernia clinic: 24 year results of aseptic and antiseptic measure implementation in 4,620 "clean cases". *Hernia* 2006; 10: 25-29. [\[CrossRef\]](#)
17. Mayo WJ. An operation for the radical cure of umbilical hernia. *Ann Surg* 1901; 34: 276-280. [\[CrossRef\]](#)
18. Arroyo A, García P, Pérez F, Andreu J, Candela F, Calpena R. Randomized clinical trial comparing suture and mesh repair of umbilical hernia in adults. *Br J Surg* 2001; 88: 1321-1323. [\[CrossRef\]](#)
19. Sanjay P, Reid TD, Davies EL, Arumugam PJ, Woodward A. Retrospective comparison of mesh and sutured repair for adult umbilical hernias. *Hernia* 2005; 9: 248-251. [\[CrossRef\]](#)
20. Aslani N, Brown CJ. Does mesh offer an advantage over tissue in the open repair of umbilical hernias? A systematic review and meta-analysis. *Hernia* 2010; 14: 455-462. [\[CrossRef\]](#)
21. Dalenbäck J, Andersson C, Ribokas D, Rimbäck G. Long-term follow-up after elective adult umbilical hernia repair: low recurrence rates also after non-mesh repairs. *Hernia* 2013; 17: 493-497. [\[CrossRef\]](#)
22. Witherspoon P, O'Dwyer PJ. Surgeon perspectives on options for ventral abdominal wall hernia repair: results of a postal questionnaire. *Hernia* 2005; 9: 259-262. [\[CrossRef\]](#)
23. Sinha SN, Keith T. Mesh plug repair for paraumbilical hernia. *Surgeon* 2004; 2: 99-102. [\[CrossRef\]](#)
24. Brancato G, Privitera A, Gandolfo L, Donati M, Caglià P. Plug-technique for umbilical hernia repair in the adult. *Minerva Chir* 2002; 57: 13-16.
25. Costa D, Tomás A, Lacueva J, de Asís Pérez F, Oliver I, Arroyo A, et al. Late enterocutaneous fistula as a complication after umbilical hernioplasty. *Hernia* 2004; 8: 271-272. [\[CrossRef\]](#)
26. Franklin ME, Dorman JP, Glass JL, Balli JE, Gonzalez JJ. Laparoscopic ventral and incisional hernia repair. *Surg Laparosc Endosc* 1998; 8: 294-299. [\[CrossRef\]](#)
27. Nguyen NT, Lee SL, Mayer KL, Furdul GL, Ho HS. Laparoscopic umbilical herniorrhaphy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000; 10: 151-153. [\[CrossRef\]](#)
28. Roberts KE, Panait L, Duffy AJ, Bell RL. Single-port laparoscopic umbilical hernia repair. *Surg Innov* 2010; 17: 256-260. [\[CrossRef\]](#)
29. Anadol AZ, Tezel E, Yilmaz U, Kurukahvecioglu O, Ersoy E. Laparoscopic primary repair of ventral hernias: early results of a new technique. *Surg Today* 2010; 40: 88-91. [\[CrossRef\]](#)
30. Banerjee A, Beck C, Narula VK, Linn J, Noria S, Zagol B, et al. Laparoscopic ventral hernia repair: does primary repair in addition to placement of mesh decrease recurrence? *Surg Endosc* 2012; 26: 1264-1268. [\[CrossRef\]](#)
31. Funk LM, Perry KA, Narula VK, Mikami DJ, Melvin WS. Current national practice patterns for inpatient management of ventral abdominal wall hernia in the United States. *Surg Endosc* 2013; 27: 4104-412. [\[CrossRef\]](#)
32. Cassie S, Okrainec A, Saleh F, Quereshe FS, Jackson TD. Laparoscopic versus open elective repair of primary umbilical hernias: short-term outcomes from the American College of Surgeons National Surgery Quality Improvement Program. *Surg Endosc* 2014; 28: 741-746. [\[CrossRef\]](#)
33. Helgstrand F, Jørgensen LN, Rosenberg J, Kehlet H, Bisgaard T. Nationwide prospective study on readmission after umbilical or epigastric hernia repair. *Hernia* 2013; 17: 487-492. [\[CrossRef\]](#)

34. Colon MJ, Kitamura R, Telem DA, Nguyen S, Divino CM. Laparoscopic umbilical hernia repair is the preferred approach in obese patients. *Am J Surg* 2013; 205: 231-236. [\[CrossRef\]](#)
35. Cobb WS, Kercher KW, Heniford BT. The argument for lightweight polypropylene mesh in hernia repair. *Surg Innov* 2005; 12: 63-69. [\[CrossRef\]](#)
36. Martin DF, Williams RF, Mulrooney T, Voeller GR. Ventralex mesh in umbilical/epigastric hernia repairs: clinical outcomes and complications. *Hernia* 2008; 12: 379-383. [\[CrossRef\]](#)
37. Vychnevskaia K, Mucci-Hennekinne S, Casa C, Brachet D, Meunier K, Briennon X, et al. Intraperitoneal mesh repair of small ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch. *Dig Surg* 2010; 27: 433-435. [\[CrossRef\]](#)
38. Hadi HI, Maw A, Sarmah S, Kumar P. Intraperitoneal tension-free repair of small midline ventral abdominal wall hernias with a Ventralex hernia patch: initial experience in 51 patients. *Hernia* 2006; 10: 409-413. [\[CrossRef\]](#)
39. Berrevoet F, D'Hont F, Rogiers X, Troisi R, de Hemptinne B. Open intraperitoneal versus retromuscular mesh repair for umbilical hernias less than 3 cm diameter. *Am J Surg* 2011; 201: 85-90. [\[CrossRef\]](#)
40. Polat C, Dervisoglu A, Senyurek G, Bilgin M, Erzurumlu K, Ozkan K. Umbilical hernia repair with the prolene hernia system. *Am J Surg* 2005; 190: 61-64. [\[CrossRef\]](#)
41. Eriksen JR, Gögenur I, Rosenberg J. Choice of mesh for laparoscopic ventral hernia repair. *Hernia* 2007; 11: 481-492. [\[CrossRef\]](#)
42. Nardi MJ, Millo P, Brachet Contul R, Fabozzi M, Persico F, Roveroni M, et al. Laparoscopic incisional and ventral hernia repair (LIVHR) with PARIETEX™ Composite mesh. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2012; 21: 173-180. [\[CrossRef\]](#)
43. Tollens T, Struyve D, Aelvoet C, Vanrijkel JP. Introducing the Proceed Ventral Patch as a new device in surgical management of umbilical and small ventral hernias: preliminary results. *Surg Technol Int* 2010; 19: 99-103.
44. Sarela AI. Controversies in laparoscopic repair of incisional hernia. *J Minim Access Surg* 2006; 2: 7-11. [\[CrossRef\]](#)
45. Venclouskas L, Silanskaitė J, Kiudelis M. Umbilical hernia: factors indicative of recurrence. *Medicina (Kaunas)* 2008; 44: 855-859.
46. Bencini L, Sanchez LJ, Bernini M, Miranda E, Farsi M, Boffi B, et al. Predictors of recurrence after laparoscopic ventral hernia repair. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2009; 19: 128-132. [\[CrossRef\]](#)
47. Leonetti JP, Aranha GV, Wilkinson WA, Stanley M, Greenlee HB. Umbilical herniorrhaphy in cirrhotic patients. *Arch Surg* 1984; 119: 442-445. [\[CrossRef\]](#)
48. Eker HH, van Ramshorst GH, de Goede B, Tilanus HW, Metselaar HJ, de Man RA, et al. A prospective study on elective umbilical hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites. *Surgery* 2011; 150: 542-546. [\[CrossRef\]](#)
49. Dokmak S, Aussilhou B, Belghiti J. Umbilical hernias and cirrhosis. *J Visc Surg* 2012; 149(Suppl 5): e32-39. [\[CrossRef\]](#)
50. Choi SB, Hong KD, Lee JS, Han HJ, Kim WB, Song TJ, et al. Management of umbilical hernia complicated with liver cirrhosis: an advocate of early and elective herniorrhaphy. *Dig Liver Dis* 2011; 43: 991-995. [\[CrossRef\]](#)

Leiomyosarcoma of the retrohepatic vena cava: Report of a case treated with resection and reconstruction with polytetrafluoroethylene vascular graft

Retrohepatik vena kava leiomyosarkomu: Cerrahi rezeksiyon ve politetrafluoroetilen damar grefti kullanılarak rekonstrüksiyon uygulanan bir olgu sunumu

Yücel Yankol, Nesimi Mecit, Turan Kanmaz, Koray Acarlı

ABSTRACT

Leiomyosarcoma of the vena cava is a rare malignant tumor. A 61-year-old woman was admitted with right upper quadrant abdominal pain. Computed tomography revealed a retrohepatic vena cava tumor originating 2 cm below the confluence of the hepatic veins and ending 2 cm above the renal veins. The tumor was resected with 1 cm clear surgical margins, without requiring liver resection. Polytetrafluoroethylene vascular graft was used for reconstruction of the vena cava. Now 32 months postoperatively, there has been no recurrence or metastasis. Radical resection with negative surgical margins is the best curative therapy for leiomyosarcoma. Polytetrafluoroethylene vascular graft can be used in extensive tumors located at the vena cava.

Keywords: Leiomyosarcoma, retrohepatic vena cava, surgical treatment

ÖZET

Vena kava'nın leiomyosarkomları nadir görülen malign tümörlerdir. Sağ üst kadranda ağrı şikayeti ile başvuran 61 yaşında kadın hastanın bilgisayarlı tomografi incelemesinde retrohepatik vena kava'dan kaynaklanan, hepatic venlerin 2 cm altından başlayıp renal venlerin 2 cm üzerine kadar uzanan tümör tespit edildi. Tümör 1 cm'lik temiz cerrahi sınırlar ile karaciğer rezeksiyonuna gerek olmadan tamamen rezekt edildi. Politetrafluoroetilen tüp damar grefti ile vena kava rekonstrüksiyonu yapıldı. Cerrahi tedavi sonrası takibinde 32 ay süre ile lokal nüks ve metastaz bulgusuna rastlanmadı. Leiomyosarkomların küratif tedavisinde en iyi yöntem temiz cerrahi sınırlar ile tümörün radikal rezeksiyonudur. Politetrafluoroetilen tüp damar greftleri vena kava'da yerleşmiş geniş tümörlerin cerrahi tedavisi sonrasında vena kava rekonstrüksiyonunda başarı ile kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Leiomyosarkom, retrohepatik vena kava, cerrahi tedavi

INTRODUCTION

Soft tissue sarcomas are an uncommon and heterogeneous group of tumors which make up less than 1% of adult malignancies and 10% of pediatric malignancies. In addition, less than 5% of soft tissue malignancies are leiomyosarcomas in adults. Vascular leiomyosarcoma originates from the muscular layer of the wall of major blood vessels (1, 2). Although vascular leiomyosarcoma is rarely seen in clinical practice, the vena cava is the most common site, with more than 50% of all vascular leiomyosarcomas presenting in the inferior vena cava (3). Since first described by Perl and Virchow in 1871, only approximately 450 cases have been reported in the literature (4, 5).

Here we present a case of leiomyosarcoma located at the retrohepatic vena cava, treated by total resection of the tumor and reconstruction with polytetrafluoroethylene vascular graft.

CASE PRESENTATION

A 61-year-old female was admitted to the hospital with right upper quadrant abdominal pain. Past medical history was significant only for type 2 diabetes mellitus. Abdominal computed tomography (CT) revealed cholelithiasis as well as a retrohepatic vena cava tumor measuring 3 x 3.5 x 4 cm (Figure 1a, b). There were no other lesions or metastasis in the abdomen or on thoracic CT. Blood tests and tumor markers were normal. Surgery was performed via upper midline laparotomy using a right subcostal incision. The liver was completely mobilized. The tumor was located 2 cm below the confluence of the hepatic veins and ended 2 cm above the renal veins. The caudate lobe of the liver was displaced anteriorly by tumor; there was no tumor invasion in the liver (Figure 2a). There was no metastasis to the lymph nodes or to other abdominal organs. The suprahepatic and infrahepatic vena cava were totally clamped 2 cm from the tumor margins. The renal veins were left open. *En bloc* tumor resection was performed with 1-1.5 cm clear surgical margins. Liver resection was not required. A polytetrafluoroethylene vascular graft (24 mm diameter, 9 cm length) was used for reconstruction of the vena cava (Figure 2b). Cholecystectomy was also performed. Anticoagulant treatment was started on the first postoperative day, and the patient was discharged from the hospital 9 days after surgery on anticoagulant treatment. Pathological findings revealed a leiomyosarcoma 7 cm in length originating from the retrohepatic vena

Hepato-Pancreato-Biliary Surgery and Organ Transplantation Center, Memorial Şişli Hospital, İstanbul, Turkey

Address for Correspondence
Yazışma Adresi

Yücel Yankol
Şişli Memorial Hastanesi,
Hepato-Pankreato-Biliyer Cerrahi
ve Organ Nakli Merkezi, İstanbul,
Türkiye
Phone: +90 212 314 66 66
e-mail:
yyankol@yahoo.com

Received / *Geliş Tarihi*: 28.08.2014
Accepted / *Kabul Tarihi*: 10.09.2014
Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 19.06.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.uluscerrahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.uluscerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

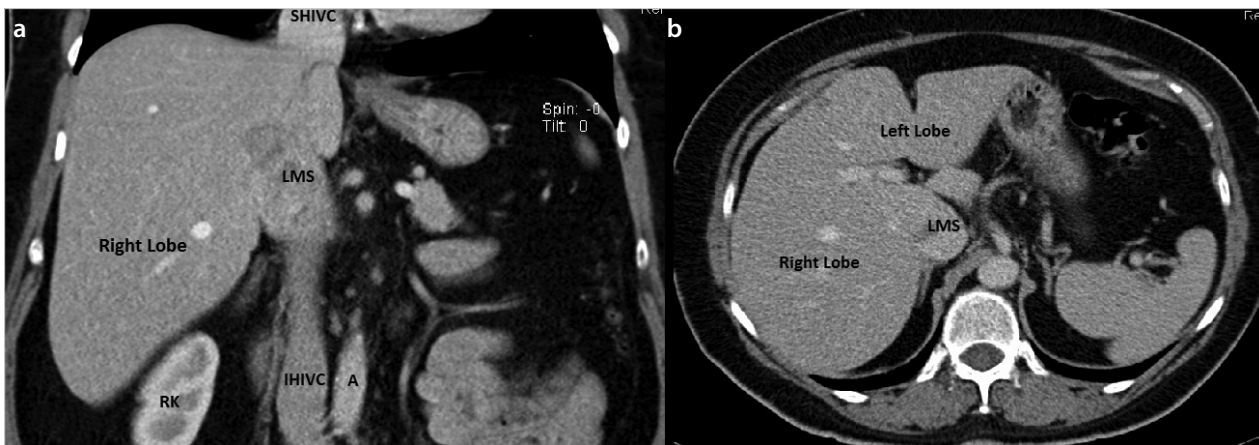


Figure 1. a, b. Preoperative CT images of retrohepatic IVC leiomyosarcoma displacing the caudate lobe of the liver anteriorly. (a) Coronal CT image of the leiomyosarcoma. (b) Horizontal CT image of the leiomyosarcoma
LMS : leiomyosarcoma; IHIVC: infrahepatic inferior vena cava; SHIVC: suprahepatic inferior vena cava; A: aorta; RK: right kidney

cava, with negative surgical margins (Figure 2c). Desmin, SMA and h-caldesmon were strongly positive on immunohistochemical staining. The tumor was classified histologically as grade 2 according to the Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) grading system. Written informed consent was obtained from the patient. The patient is now 32 months after surgery, with no recurrence or metastasis reported (Figure 3a, b).

DISCUSSION

Although first described in 1871 by Perl and with the first surgical resection performed in 1928 by Mechiore, leiomyosarcoma of the inferior vena cava (IVC) remains very rare (1). Due to a lack of prospective randomized trials, there may never be a uniform multimodality approach to this rare malignancy (6). Mingoli et al. (7) reported an international registry of 218 cases in 1996, and Laskin et al. (3) reported the largest single center experience of 40 cases in 2010. Several centers have reported their experience, commonly in case reports, with a smaller number of patients (2, 5, 8, 9).

According to the limited recent experience, leiomyosarcoma of the IVC appears to be more common in females than males, with a ratio of 3:1 in the 5th to 6th decade of life. The single most common presenting symptoms is pain, as seen in our patient. Additional symptoms due to occlusion of the vessels could occur according to tumor size and location (3, 6). The presentation depends on its location on the IVC, which is divided into three levels by relationship with the hepatic and renal veins. Level 1 (lower), located below the renal veins and involving the IVC, is seen in 36% of cases. Typical presenting symptoms include lower extremity edema, deep venous thrombosis and palpable mass with abdominal pain. Level 2 (middle), from the renal veins to the hepatic veins, is involved in 44% of cases. Nephrotic syndrome and renal hypertension, possibly with abdominal pain, are presenting symptoms. Level 3 (upper), from the hepatic veins to the right atrium, is seen in 20% of cases. Presenting symptoms include weight loss, nausea, Budd-Chiari syndrome and cardiac arrhythmias (8). Leiomyosarcoma of the IVC is often misdiagnosed as an abscess cavity in the liver, a primary hepatic malignancy (when present at level 2), or as a thrombus in the IVC, as in our patient. According to CT, the second diagnosis in our patient was caudate lobe malignancy

of the liver (Figure 1a, b). In an early stage diagnosis can be incidental, as in our patient. Our patient was evaluated due to right upper abdominal quadrant pain, which can be confused with symptoms of cholelithiasis. Cholelithiasis and the IVC tumor were seen on abdominal ultrasound, and the patient underwent CT scan.

Level 2 IVC leiomyosarcomas have a more favorable prognosis than Level 1 or Level 3 tumors as pain leads to an early presentation (3). Mingoli et al. (7) reported in the international registry and analysis of a worldwide series of 218 patient that Level 2 tumors had better 5- and 10- year survival rates (56.5% and 47.3%) than Level 1 tumors (37.8% and 14.2%) ($p < 0.002$). In Level 3 tumors, IVC involvement, lower limb edema, Budd-Chiari syndrome, intraluminal tumor growth and occlusion of the IVC were reported as associated risk factors for death in this study (7).

Surgical resection with negative surgical margins has been shown to be the most important treatment, and is the only treatment which improves survival. Two thirds of IVC leiomyosarcoma patients present with a localized tumor that can be resected. Debulking surgery may be performed for palliation. After resection, options for IVC reconstruction include placement of a synthetic graft, primary repair and patch repair. Mitotic rate and tumor grade and size have been suggested as other pathologic prognostic factors. Intravascular growth may be associated with early pulmonary metastasis. There is limited experience with neoadjuvant and adjuvant therapy for IVC leiomyosarcoma. Some studies have reported that adjuvant radiation therapy may be of benefit in local tumor control after incomplete resection or in high grade tumors (1, 7-9). In the few studies of the management of recurrent IVC leiomyosarcoma, surgery appears to be the only option if the risk of morbidity is low for local recurrence and isolated metastasis. Adjuvant chemotherapy and radiation therapy has not been proven but may be an option instead of surgery or following surgery (8, 9). In this case, we performed a total resection of the retrohepatic vena cava (Level 2 IVC) with negative surgical margins and reconstructed the vena cava with a polytetrafluoroethylene vascular graft (Figure 2b). Our patient was not treated with postoperative adjuvant therapy and has not developed recurrence or metastasis 32 months after surgery.

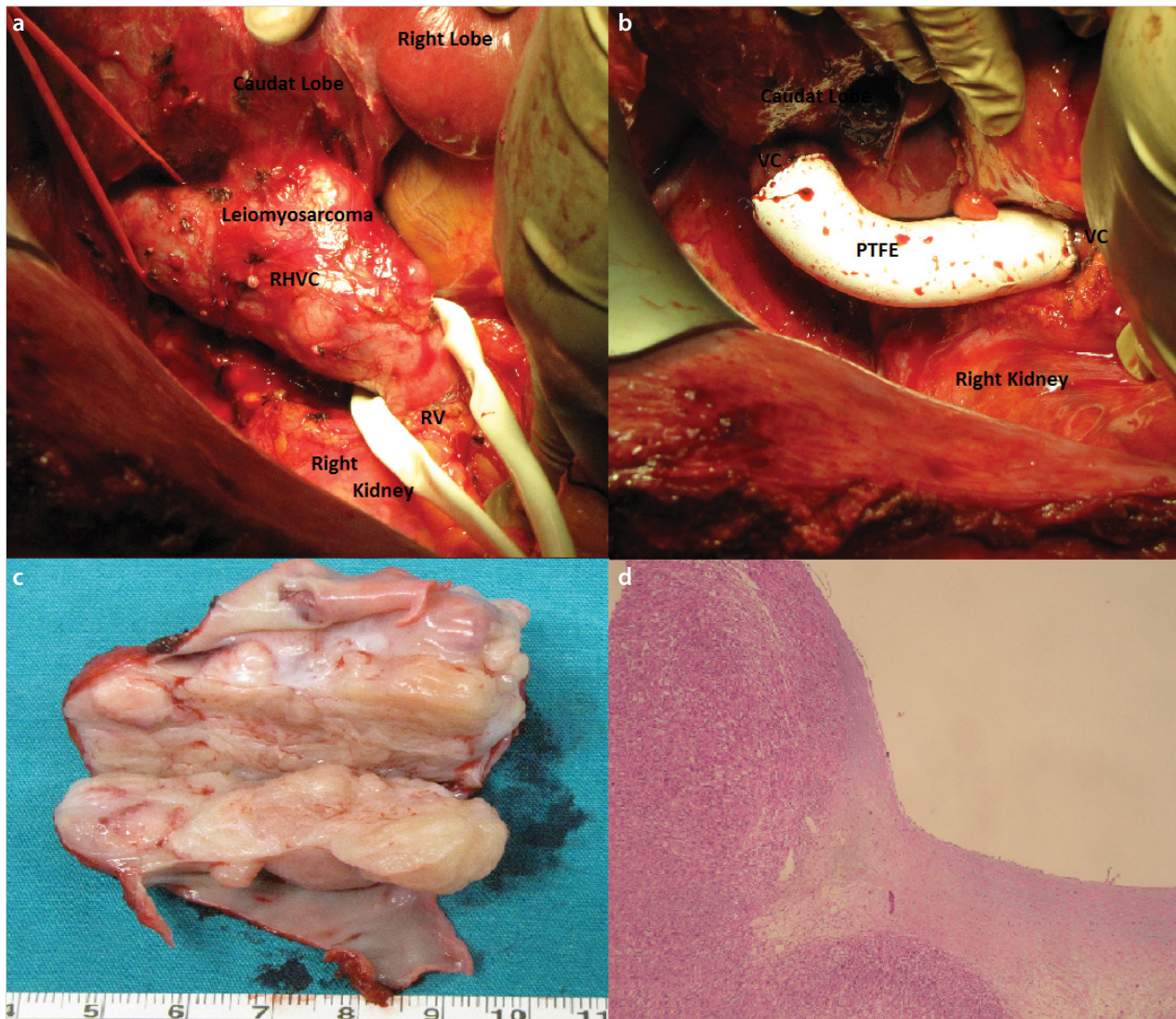


Figure 2. a-d. Surgical and pathological findings. (a) Surgical view of the tumor with displaced caudate lobe. (b) Surgical view after resection of the tumor and reconstruction with PTFE vascular graft. (c) View of total resected tumor. (d) Histological view of tumor arising from wall of IVC (H&E x 20)

RHVC: retrohepatic vena cava; RV: right renal vein; VC: vena cava; PTFE: polytetrafluoroethylene vascular graft

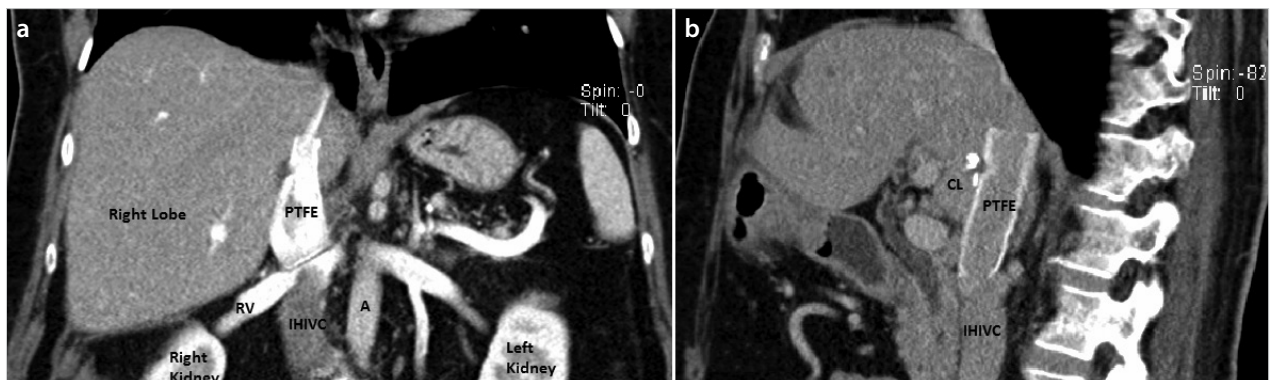


Figure 3. a, b. Postoperative CT images after resection of the tumor and reconstruction with PTFE vascular graft. (a) Coronal CT image. (b) Sagittal CT image

IHVC: infrahepatic inferior vena cava; A: aorta; RV: right renal vein; PTFE: polytetrafluoroethylene vascular graft; CL: caudate lobe

Leiomyosarcoma is a malignant tumor of mesenchymal origin with a differentiation toward smooth muscle morphology. Its histological appearance is composed of spindle shaped cells with eosinophilic cytoplasm with muscular striation and cigar shaped round nuclei. Immunohistochemical staining for contractile fiber

proteins such as actin, desmin and h-caldesmon can verify the diagnosis (1). Standard hematoxylin-eosin staining (Figure 2d) and immunohistochemical staining for smooth muscle markers was performed in our case. Desmin, SMA and h-caldesmon were strongly positive on immunohistochemical staining.

Some authors have recommended long-term postoperative anticoagulation after surgery to protect from thrombosis, but others have not (10). We used heparin during the initial postoperative period in our patient and continued oral warfarin therapy for one year after surgery.

CONCLUSION

Leiomyosarcoma of the retrohepatic IVC is a rare malignancy in which symptoms develop according to tumor location and size. Surgical treatment with negative surgical margins is the only treatment for survival. Patients undergoing treatment at a center experienced in liver resection and transplantation have the benefit of a surgical team familiar with hepatocaval anatomy, and as a result, a better opportunity for safe radical resection of retrohepatic IVC leiomyosarcoma.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.Y., K.A.; Design - Y.Y., K.A., T.K.; Supervision - Y.Y., K.A.; Funding - Y.Y., K.A.; Materials - K.A.; Data Collection and/or Processing - Y.Y., K.A., N.M.; Analysis and/or Interpretation - Y.Y., K.A., N.M., T.K.; Literature Review - Y.Y., N.M.; Writer - Y.Y.; Critical Review - T.K., K.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.Y., K.A.; Tasarım - Y.Y., K.A., T.K.; Denetleme - Y.Y., K.A.; Kaynaklar - Y.Y., K.A.; Malzemeler - K.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Y.Y., K.A., N.M.; Analiz ve/veya yorum - Y.Y., K.A., N.M., T.K.; Literatür taraması - Y.Y., N.M.; Yazıyı yazan - Y.Y.; Eleştirel inceleme - T.K., K.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Tilkorn DJ, Hauser J, Ring A, Goertz O, Stricker I, Steinau HU, et al. Leiomyosarcoma of intravascular origin--a rare tumor entity: clinical pathological study of twelve cases. *World J Surg Oncol* 2010; 8: 103. [\[CrossRef\]](#)
2. Acarlı K, Özden I, Bilge O, Tekant Y, Alper A, Emre A, et al. Vena cava inferior leiomyosarkomu: nadir bir retroperitoneal tümör. *Klinik ve Deneyisel Cerrahi Dergisi* 1997; 5: 83-86.
3. Laskin WB, Fanburg-Smith JC, Burke AP, Kraszewski E, Fetsch JF, Miettinen M. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: clinico-pathologic study of 40 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 873-881. [\[CrossRef\]](#)
4. Mingoli A, Sapienza P, Brachini G, Tarantino B, Cirillo B. Surgical treatment of inferior vena cava leiomyosarcoma. *J Am Coll Surg* 2010; 211: 145-146. [\[CrossRef\]](#)
5. Hıdıroğlu M, Küçükler A, Kunt A, Çetin L, Akbulut Z, Erdoğan K, et al. Diagnosis and management of inferior vena cava leiomyosarcoma: review of literature with a case presentation. *Türk Gogus Kalp Dama* 2013; 21: 858-863. [\[CrossRef\]](#)
6. Daylami R, Amiri A, Goldsmith B, Troppmann C, Schneider PD, Khatri VP. Inferior vena cava leiomyosarcoma: is reconstruction necessary after resection? *J Am Coll Surg* 2010; 210: 185-190. [\[CrossRef\]](#)
7. Mingoli A, Cavallaro A, Sapienza P, Di Marzo L, Feldhaus RJ, Cavallari N. International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients. *Anticancer Res* 1996; 16: 3201-3205.
8. Wang Q, Jiang J, Wang C, Lian G, Jin MS, Cao X. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava level II involvement: curative resection and reconstruction of renal veins. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 120. [\[CrossRef\]](#)
9. Yuzer Y, Zeytinli M, Makay O, Sozbilen M, Yuce G. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: report of a case. *Surg Today* 2004; 34: 370-373. [\[CrossRef\]](#)
10. Kieffer E, Alaoui M, Piette JC, Cacoub P, Chiche L. Leiomyosarcoma of the inferior vena cava: experience in 22 cases. *Ann Surg* 2006; 244: 289-295. [\[CrossRef\]](#)

Lithium-associated primary hyperparathyroidism complicated by nephrogenic diabetes insipidus

Nefrojenik diabetes insipidus ile komplike olan lityumla ilişkili primer hiperparatiroidizm

Nihat Aksakal¹, Candaş Erçetin², Beyza Özçınar¹, Ferihan Aral³, Yeşim Erbil¹

ABSTRACT

Lithium-associated hyperparathyroidism is the leading cause of hypercalcemia in lithium-treated patients. Lithium may lead to exacerbation of pre-existing primary hyperparathyroidism or cause an increased set-point of calcium for parathyroid hormone suppression, leading to parathyroid hyperplasia. Lithium may cause renal tubular concentration defects directly by the development of nephrogenic diabetes insipidus or indirectly by the effects of hypercalcemia. In this study, we present a female patient on long-term lithium treatment who was evaluated for hypercalcemia. Preoperative imaging studies indicated parathyroid adenoma and multinodular goiter. Parathyroidectomy and thyroidectomy were planned. During the postoperative course, prolonged intubation was necessary because of agitation and delirium. During this period, polyuria, severe dehydration, and hyponatremia developed, which responded to controlled hypotonic fluid infusions and was unresponsive to parenteral desmopressin. A diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus was apparent. A parathyroid adenoma and multifocal papillary thyroid cancer were detected on histopathological examination. It was thought that nephrogenic diabetes insipidus was masked by hypercalcemia preoperatively. A patient on lithium treatment should be carefully followed up during or after surgery to prevent life-threatening complications of previously unrecognized nephrogenic diabetes insipidus, and the possibility of renal concentrating defects on long-term lithium use should be sought, particularly in patients with impaired consciousness.

Keywords: Lithium, nephrogenic diabetes insipidus, hyperparathyroidism

ÖZET

Lityum tedavisi uygulanan hastalarda, lityum ilişkili hiperparatiroidi hiperkalseminin en önde gelen nedenidir. Lityum, önceden var olan primer hiperparatiroidinin alevlenmesine ya da parathormon baskılanmasına bağlı gelişen paratiroid hiperplazisi sonucu artmış serum kalsiyum seviyelerine neden olmaktadır. Lityum, nefrojenik diabetes insipidus gelişimi veya indirekt olarak hiperkalseminin etkisiyle renal tübüler konsantrasyon defektine yol açmaktadır. Bu çalışmada, uzun dönemli lityum kullanımı olan ve hiperkalsemi nedeniyle değerlendirilen bayan olgu-yu sunmayı amaçladık. Preoperatif görüntüleme sonucunda paratiroid adenomu ve multinodüler guatr saptandı. Paratiroidektomi ve tiroidektomi planlandı. Postoperatif takibinde, ajitasyon ve deliryum nedeniyle uzun süreli entübasyon gerekliliği oldu. Bu dönemde gelişen poliüri, ciddi dehidratasyon ve hiponatremi tablosunda, kontrollü hipotonik sıvı infüzyonuna yanıt alınırken, parenteral desmopressine yanıt alınmadı. Nefrojenik diabetes insipidus tablosu belirginleşti. Histopatolojik incelemede, paratiroid adenomu ve multifokal papiller tiroid kanseri saptandı. Nefrojenik diabetes insipidus tablosunun preoperatif dönemde hiperkalsemi nedeniyle maskelendiği düşünüldü. Lityum tedavisi alan hastalar, ameliyatta ve sonrasında önceden saptanamayan diabetes insipidusa bağlı yaşamı tehdit edebilecek komplikasyonlar açısından dikkatlice takip edilmeli ve bilinç bozukluğu olan uzun süreli lityum kullanımı olan hastalarda renal konsantrasyon defekti ihtimali düşünülmelidir.

Anahtar Kelimeler: Lityum, nefrojenik diabetes insipidus, hiperparatiroidizm

¹Department of General Surgery, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

²Department of General Surgery, Bağcılar Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

³Department of Endocrinology, Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul, Turkey

Address for Correspondence
Yazışma Adresi

Candaş Erçetin

Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Phone: +90 212 440 40 00
e-mail: ercetin@istanbul.edu.tr

Received / *Geliş Tarihi*: 10.08.2014
Accepted / *Kabul Tarihi*: 23.08.2014

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

INTRODUCTION

Lithium salts are commonly used in the treatment and prophylaxis of unipolar, bipolar affective disorders, recurrent depression, and aggressive or self-mutilating behavior (1). A variety of side effects may develop during lithium treatment. Lithium-induced thyroid dysfunction is the most widely recognized disorder (2). Lesser known side effects involve calcium and water homeostasis: hypercalcemia and nephrogenic diabetes insipidus. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is reported to occur in up to 20% of patients (2).

The mechanisms leading to lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus include inhibition of arginine vasopressin (AVP)-induced translocation of aquaporine-2 (AQP2) to the renal tubular apical membrane; inhibition of phosphorylation of AQP2, which results in inhibition of membrane transport and effectiveness; and inhibition of AQP2 gene expression during long term-use (3). Thereby, free water reabsorption is disturbed, leading to polyuria and hypo-osmolar urine. It is difficult to recognize this entity in the setting of hypercalcemia, because hypercalcemia itself is a well-known cause of renal tubular concentration defects, leading to polyuria (4). Parathyroid hyperplasia and solitary or multiple parathyroid adenomas have been reported in lithium-associated hyperparathyroidism (5).

In this study we present a 52-year-old hypercalcemic female on lithium therapy for 9 years with a diagnosis of bipolar affective disorder who developed lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus, leading to severe hyponatremia after parathyroid and thyroid surgery.

CASE PRESENTATION

A 52-year-old female with a 25-year history of bipolar disorder presented with hypercalcemia. She had been taking lithium carbonate (900 mg daily for 9 years) and carbamazepine (600 mg daily for 3 years) for bipolar affective disorder. Her other medications included atorvastatin 20 mg/day for hypercholesterolemia for 2 years, alendronate 70 mg/week for osteoporosis diagnosed 2 years earlier, amlodipine 5 mg, and candesartan 16 mg/day for essential hypertension for 2 years. She has not been followed up on a regular basis for her psychiatric disorder. One month before admission, hypercalcemia was detected by a primary care physician. The patient was referred to our endocrinology department. On admission, she reported fatigue. The physical examination was normal, except for hypertension (160/100 mm-Hg).

The laboratory examination revealed the following findings: serum creatinine: 1.36 mg/dL (0.7-1.4 mg/dL), serum calcium: 12.2 mg/dL (8.5-10.5 mg/dL), serum albumin: 4.4 g/dL (3.2-5.5 g/dL), and parathyroid hormone (PTH): 577 pg/mL (10-65 pg/mL). Serum alkaline phosphatase and liver function tests were within normal limits. Serum electrolyte concentrations were as follows: sodium 142 mmol/L (135-146 mmol/L) and potassium: 4.2 mmol/L (3.5-5.1 mmol/L). Lithium-associated primary hyperparathyroidism was suspected. Her urinary calcium excretion was 101 mg/day (<350 mg/day). The urinalysis was within normal limits. The urinary microalbumin excretion was 7.6 mg/24 h (<30 mg/day). Renal ultrasonography revealed normal findings. The patient was treated with oral hydration and parenteral isotonic sodium chloride solution 2000 cc/day. Her daily urine output was not appropriately determined because of difficulty in collecting urine samples. The serum 25-hydroxyvitamin D concentration was 5.6 ng/mL (>30 ng/mL). Calcium and creatinine concentrations decreased to 11 mg/dL and 1.0 mg/dL, respectively, during parenteral and oral hydration. Although a diagnosis of primary hyperparathyroidism was apparent biochemically, the history of long-term lithium use required cautious localization studies because of the possibilities of double adenomas/parathyroid hyperplasia.

The neck ultrasonography showed a hypoechoic mass of $3.0 \times 1.1 \times 1.2$ cm just below the posteroinferior aspect of the right lobe of the thyroid and multinodular goiter with multiple nodules up to 1 cm in diameter, with a dominant nodule dimensions measuring 8×17 mm in the left inferior thyroid lobe. Her thyroid function tests were as follows: thyroid-stimulating hormone (TSH): 0.33 μ U/mL (0.27-4.2), free T4: 12.1 pmol/L (12-22), and free T3: 4.8 pmol/L (3.1-6.8). Technetium-99-m sestamibi parathyroid scanning showed increased tracer uptake near the posterior margin of the right lobe of the thyroid, suggestive of right inferior parathyroid adenoma (Figure 1).

Ultrasonography-guided fine-needle aspiration biopsy of the dominant nodule of the left thyroid lobe showed benign follicular cells. The serum calcitonin concentration was 2.6 pg/mL (<10 pg/mL). The patient decided to undergo both para-

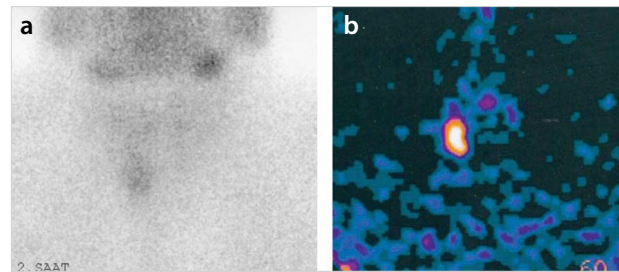


Figure 1. a, b. Technetium-99-m sestamibi parathyroid scanning, indicating increased tracer uptake near the posterior margin of the right lobe of the thyroid



Figure 2. Parathyroid adenoma

thyroidectomy and thyroidectomy. A preoperative psychiatry consultation pointed to continued treatment with lithium with a dose of 1200 mg/day. The carbamazepine dose was increased to 800 mg/day. Olanzapine 15 mg/day was added to her psychiatric treatment regimen. The serum lithium concentration was within normal limits (0.9 mmol/L (0.5-1.0 mmol/L)) before the operation.

During the operation, right inferior parathyroidectomy and near-total thyroidectomy were performed (Figure 2). The excised parathyroid gland was $2.5 \times 2.3 \times 1.0$ cm in size and 6 g in weight. Serum calcium and PTH concentrations decreased to normal levels immediately after the operation. However, during intubation, severe agitation developed. The patient was intubated, slept again, was kept in the post-anesthesia intensive care unit, and was closely observed for signs and symptoms of delirium. During this period, her sedative preparations included remifentanyl and sevoflurane. Extubation was tried 5 times in the intensive care unit but was unsuccessful at every attempt because of agitation and delirium. Haloperidol and biperiden were added to the treatment regimen by the psychiatry consultation. Lithium was continued by nasogastric tube. During this time, while the patient was still unconscious, polyuria (daily urine output $\approx$ 9000 cc), rapidly increased serum sodium concentrations, and slightly increased creatinine concentrations were noted. Postoperative serum electrolyte concentrations are shown in Table 1.

Polyuria was unresponsive to parenterally administered desmopressin. A diagnosis of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus was made. Lithium was withdrawn. Pure water loss was determined, and 5% dextrose in water solution was

Table 1. Serial changes in serum electrolyte, creatinine concentrations and daily urine output during the postoperative period

	Serum sodium (n: 135-146 mmol/L)	Serum potassium (n: 3.5-5.1 mmol/L)	Serum creatinine (n: 0.7-1.4 mg/dL)	Daily urine output mL
Day 1	144	4.2	1.45	4050
Day 2	158	3.9	1.5	8020
Day 3	166	3.8	1.48	9670
Day 4	179	3.6	1.65	9030
Day 5	166	3.9	1.6	8914
Day 6	158	3.8	1.5	5680
Day 7	148	4.1	1.45	4000
Day 8	142	4.4	1.4	3880

infused to decrease the serum sodium concentration at a rate of 0.5 mmol/L/h. In addition, water was given through a nasogastric tube. It was necessary to perform a tracheostomy on day 5 because of prolonged intubation. Serum sodium concentrations steadily decreased to normal levels. Sedative medications were decreased. L-thyroxine replacement was already begun after the thyroidectomy. During this period, decreased serum calcium concentrations were treated with calcitriol (1 µg/day) and oral calcium (3 g/day). The patient was awake on day 8 without agitation. Oral fluid intake was begun. Serum electrolyte concentrations were within normal limits after day 8. During this period, her daily urine output was 3880 to 5680 mL. The tracheostomy tube was decannulated on day 15. The patient was discharged on day 20 with normal electrolyte and calcium concentrations. Her last medications were as follows: haloperidol 20 mg/day, biperiden 4 mg/day, L-thyroxine 100 µg/day, and oral calcium 1 g/day.

The pathological examination revealed a parathyroid adenoma consisting of chief and clear cells and multifocal papillary thyroid cancer (follicular variant without vascular or thyroid capsular invasion). Radioactive iodine treatment was planned.

DISCUSSION

Lithium is reported to be associated with transient/permanent renal injury during long-term use. Nephrogenic diabetes insipidus may be associated with medullary interstitial fibrosis (6). In our patient, increased creatinine concentrations on admission may reflect a decrease in glomerular filtration rate (GFR), although dehydration may play a role. Polyuria was not detected by the patient, and it was difficult to collect urine because of poor patient compliance. Therefore, polyuria was not noted as a prominent finding preoperatively. In addition, in the presence of hypercalcemia, polyuria is a well-described sign. It was thought that lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus was present before surgery but did not draw attention because of concomitant hypercalcemia. Nephrogenic diabetes insipidus did not lead to a clinically significant problem when the patient was conscious and could easily reach water. However, during the postoperative period, prolonged intubation and sedation led to the inability to drink water, driven by patient's thirst impulse. Severe hypernatremic de-

hydration developed. Hypernatremia has been reported previously in patients on lithium therapy during or after surgery (7, 8). Even in patients in whom lithium treatment was stopped days or months before the operation, this complication developed. Diabetes insipidus following cessation of lithium therapy, particularly in the setting of the intensive care unit, was reported previously (8).

Lithium therapy may lead to hypercalcemia in patients with normal parathyroid function, and increased PTH concentrations in association with normocalcemia may persist for as long as 5 months, even after termination of lithium treatment. Lithium therapy is considered an exacerbating factor in patients with primary hyperparathyroidism (9). The cause-and-effect relationship between chronic lithium use and development of a parathyroid adenoma is not clear. But, it is suggested that lithium treatment may lead both to exacerbation of pre-existing hyperparathyroidism as well as to multiglandular disease by inhibition of calcium-sensing receptors on parathyroid cells (5). Our patient's clinical presentation is in accordance with the first suggestion; it is thought that chronic lithium use led to higher calcium concentrations in our patient. A parathyroid adenoma was responsible for hyperparathyroidism in our case. Parathyroid gland hyperplasia was unlikely, because excision of one parathyroid gland led to rapid resolution of hypercalcemia in our patient. Afterwards, hypocalcemia, compatible with hungry bone syndrome, developed. It is worth pointing out the vitamin D deficiency in our patient. Vitamin D deficiency was identified as a factor for increased parathyroid adenoma weight and more severe clinical findings in a previous study at our institution (9).

In our patient, both lithium-associated hypercalcemia and nephrogenic diabetes insipidus developed. Previous cases with lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus in association with hypercalcemia also were reported (10). In addition, papillary thyroid carcinoma was reported incidentally in our patient. Previous papillary carcinoma cases, together with parathyroid adenoma, in the setting of lithium use were found (5).

CONCLUSION

We conclude that chronic lithium treatment may uncover pre-existing primary hyperparathyroidism. Polyuria of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus may be masked by concomitant hypercalcemia. Careful follow-up of those patients during or after surgery is necessary to prevent severe and life-threatening water depletion and hypernatremia, which may develop when the patients are compromised.

Informed Consent: The patients were informed about all surgical and invasive procedures before surgery and during follow up. They were also expected to sign an form of approval.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.E., C.E., N.A., B.Ö., F.A.; Design - Y.E., C.E., N.A., B.Ö., F.A.; Supervision - Y.E., C.E., N.A., B.Ö., F.A.; Funding - Y.E., C.E., B.Ö.; Materials - Y.E., C.E., N.A.; Data Collection and/or Processing - Y.E., C.E., N.A.; Analysis and/or Interpretation - Y.E., C.E., B.Ö., F.A.; Literature Review - Y.E., C.E., F.A., N.A.; / Writer - Y.E., C.E., F.A.; Critical Review - Y.E., C.E., N.A., B.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Olgunun ilgili klinikte ameliyat öncesi dönemde ameliyatı hakkında bilgilendirme yapılarak yazılı onamı ve takip süresince yapılan tüm girişimsel işlemler öncesi ilgili klinikler tarafından yazılı onam belgesi alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.E., C.E., N.A., B.Ö., F.A.; Tasarım - Y.E., C.E., N.A., B.Ö., F.A.; Denetleme - Y.E., C.E., N.A., B.Ö., F.A.; Kaynaklar - Y.E., C.E., B.Ö.; Malzemeler - Y.E., C.E., N.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Y.E., C.E., N.A.; Analiz ve/veya yorum - Y.E., C.E., B.Ö., F.A.; Literatür taraması - Y.E., C.E., F.A., N.A.; Yazıyı yazan - Y.E., C.E., F.A.; Eleştirel İnceleme - Y.E., C.E., N.A., B.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Vestergaard P, Licht RW. 50 years with lithium treatment in affective disorders. *World J Biol Psychiatry* 2001; 2: 18-26. [\[CrossRef\]](#)

2. Lazarus JH. Lithium and thyroid. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 723-733. [\[CrossRef\]](#)
3. Bedford JJ, Weggery S, Ellis G, MacDonald FJ, Joyce PR, Leader JP, et al. Lithium induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1324-1331. [\[CrossRef\]](#)
4. Wang W, Li C, Kwon TH, Knepper MA, Frokiaer J, Nielsen S. AQP3, p-AQP2 and AQP2 expression is reduced in polyuric rats with hypercalcemia. Prevention by cAMP-PDE inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283: 1313-1325. [\[CrossRef\]](#)
5. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 317-323. [\[CrossRef\]](#)
6. Presne J, Fakhouri F, Noel LH, Stengel B, Even C, Kreis H, et al. Lithium induced nephrotoxicity: rate of progression and prognostic factors. *Kidney Int* 2003; 64: 585-592. [\[CrossRef\]](#)
7. Sze L, Ulrich B, Brandle M. Severe hypernatremia due to nephrogenic diabetes insipidus- a life threatening side effect of chronic lithium therapy. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2006; 114: 596-598. [\[CrossRef\]](#)
8. Paw H, Slingo ME, Tinker M. Late onset nephrogenic diabetes insipidus following cessation of lithium therapy. *Anaesth Intensive Care* 2007; 35: 278-280.
9. Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozbora A. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30: 321-326. [\[CrossRef\]](#)
10. Kairallah W, Fawaz A, Brown EM, El-Hajj Fuleihan G. Hypercalcemia and diabetes insipidus in a patient treated with lithium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 397-404. [\[CrossRef\]](#)

Dev perianal condyloma acuminatum: Bilateral gluteal fasyokutanöz V-Y ilerletme flebi ile onarım

Giant perianal condyloma acuminatum: Reconstruction with bilateral gluteal fasciocutaneous V-Y advancement flap

Esin Kabul Gürbulak, İsmail Ethem Akgün, Sinan Ömeroğlu, Ayhan Öz

ÖZET

Human papilloma virüsünün etken olduğu condyloma acuminatum anogenital bölgede cinsel temasla bulaş sonucu meydana gelen en sık hastalıktır. Buschke-Lowenstein tümörü olarak da bilinen dev condyloma acuminatum ise nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın en önemli tedavi metodu cerrahi eksizyondur. Amacımız, perianal bölgede büyük boyutlara erişmiş condyloma acuminatum olgusunu bildirerek hastalığın tedavisinde geniş cerrahi eksizyonun önemini hatırlatmaktır. On yedi yaşındaki kadın perianal bölgede 2 yıldır mevcut olan ve gittikçe büyüyen dev kitle lezyonu şikayeti ile başvurdu. Fizik muayenede perianal bölgede büyük vejetatif lezyon görüldü. Geniş cerrahi eksizyon yapıldı. Tüm yara defekti bilateral gluteal fasyokutanöz V-Y ilerletme flebi ile kapatıldı. Dev condyloma acuminatumda kullanılan çeşitli tedavi yöntemlerine yanıt genellikle kötü olmakta ve nüks oranları yüksek bulunmaktadır. Sonuç olarak, geniş cerrahi eksizyonla birlikte plastik rekonstrüksiyon dev perianal kondilomlarda etkili bir tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Condyloma acuminatum, dev anal kondilom, perianal, cerrahi tedavi

ABSTRACT

Condyloma acuminatum caused by human papilloma virus is the most common sexually transmitted infection in the anogenital region. On the other hand, giant condyloma acuminatum that is also known as Buschke-Lowenstein tumor is a rare disease. Its primary treatment is surgical excision. The purpose of this report is to present a case that reached immense dimensions in the perianal region, and to emphasize the importance of wide surgical excision. A 17-year-old woman presented with a giant mass in the perianal region for 2 years, which progressively increased in size. Local examination revealed a large vegetative lesion in the perianal area. Wide surgical excision of the involved skin and lesion was undertaken. The wound was reconstructed by bilateral gluteal fasciocutaneous V-Y advancement flap. Response to various treatments is often poor, with a high recurrence rate. In conclusion, surgical treatment with wide excision and plastic reconstruction is an effective therapy for giant anal condylomas.

Keywords: Condyloma acuminatum, giant anal condyloma, perianal, surgical treatment

GİRİŞ

Ciltte siğillere, solunum yollarının mukozal yüzeylerinde papillomlara neden olan human papilloma virüsü (HPV), anogenital bölgede aşırı epitelyal büyüme ile kendini gösteren condyloma acuminatumun da etkenidir. Genel popülasyondaki insidansı %0,1 olup, anorektal bölgeye cinsel yolla en sık bulaşan hastalıktır (1).

Buschke-Lowenstein tümörü olarak ta bilinen dev condyloma acuminatum, anogenital bölgede lokal olarak yavaş büyüyen, büyük boyutlarda, karnibahar görünümünde bir tümördür. Histopatolojik olarak benign olmakla birlikte, lokal büyümeye bağlı çevre dokulara baskı oluşturmaları, kendiliğinden gerilememesi, tedaviye rağmen yüksek nüks oranına sahip olması nedeniyle klinik olarak malign özelliklere sahiptir. Bunun yanında ayrıca skuamöz hücreli karsinoma dönüşme potansiyeline sahiptir (2).

En etkili tedavi yöntemi lezyonun total cerrahi eksizyonudur. Temiz cerrahi sınırlara ulaşmak ve nüksü önlemek için geniş eksizyon şarttır. Oluşan geniş yara defektlerini kapatmak için çeşitli rotasyon ya da ilerletme flepleri ile onarım yapılabilir. Böylece iyileşme süresi kısalmış ve anal striktür olasılığı en aza indirilir (3).

Amacımız, total cerrahi eksizyonla beraber V-Y ilerletme flebi ile tedavi ettiğimiz dev bir perianal condyloma acuminatum olgusunu bildirerek, bu hastalığa yaklaşımda cerrahi eksizyonun önemini hatırlatmaktır.

OLGU SUNUMU

On yedi yaşında bayan hasta, son 2 yıldır anogenital bölgede giderek büyüyen kitlesel lezyon şikayeti ile başvurdu. Hastanın bağışıklık sistemini baskılayacak herhangi bir dahili hastalığı veya ilaç kullanım öyküsü bulunmamaktaydı. Muayenesinde, anal bölgede 15 x 8 cm çapında, anal bölgeyi çepeçevre saran, vejetatif yapıda verrüköz kitle görüldü. Görülen lezyon dev condyloma acuminatum ile uyumluydu (Resim 1). Lokorejyonel lenf nodu saptanmadı. Anal sfinkter tutulumunu düşündürecek invazyon bulgusu yoktu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Hastanın laboratuvar testleri doğal sınırlarda olup, human im-

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Genel
Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence

Esin Kabul Gürbulak
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Genel
Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 373 50 00
e-posta: ekabul@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 02.08.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 05.09.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 02.07.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

munodeficiency virus (HIV) için yapılan ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) testi negatif saptandı. Rektoskopide anal kanal içerisinde az sayıda verrüköz lezyonlar görüldü.

Hastanın yazılı onamı alındıktan sonra, genel anestezi altında litotomi pozisyonunda negatif cerrahi sınırlarla birlikte perianal bölgedeki kitle total olarak eksize edildi. Hastada anal kanal içerisinde görülen sınırlı sayıda verrüköz lezyon koterize edilerek ortadan kaldırıldı. Eksizyon sonrasında perianal bölgede oldukça geniş cilt defekti meydana geldi (Resim 2). Kitlenin eksizyonundan sonra, eksize edilen alana komşu her iki gluteal bölgeden oluşturulan fasyokutanöz V-Y ilerletme flepleri ile yaranın rekonstrüksiyonu sağlandı (Resim 3). Hastada ameliyat sonrasında stoma gereksinimi olmadı. Postoperatif erken dönemde lifli gıda ve loperamid tedavisi ile ameliyat bölgesinin gaita ile kontaminasyonu minimize edilmeye çalışıldı. Bu önlemlere rağmen postoperatif 4. günde büyük olasılıkla defekasyon sırasında dokuların gerilmesine bağlı olarak anokutanöz sütür hattında parsiyel ayrışma meydana geldi. Yara bakımı ve sıcak suya oturma banyosu uygulanarak yara

bölgesi sekonder iyileşmeye bırakıldı. Hastanın postoperatif 1. ayındaki kontrolünde, anal inkontinans ya da stenoz gelişmeden dokuların iyileşmiş olduğu görüldü (Resim 4).

Çıkarılan parçaların histopatolojik incelemesinde invazyon alanına, displazi ya da malign transformasyona rastlanmadı. Henüz postoperatif 4. ayında bulunan hastada nükse ait herhangi bir bulgu mevcut değildir.

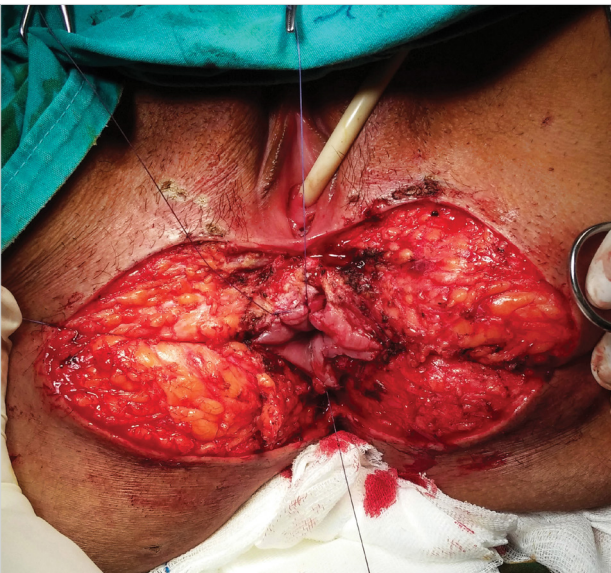
TARTIŞMA

Anorektal bölgedeki kondilomlar, toplu iğne başı gibi noktalar halinde bulunabilen siğillerden dev kitleler haline ulaşabilen, yüksek derecede skuamöz intraepitelial ve proliferatif lezyonlardır. Oldukça yavaş gelişim gösteren bu lezyonlarda etken, cinsel temas yoluyla bulaşan papillomavirüs ailesinden HPV'dir (2-4). Pagliusi ve ark. (5) tarafından yapılan bir çalışmada, HPV enfeksiyonu sıklığının genel dünya nüfusunda %9-13 arasında değiştiği bildirilmiştir. HPV enfeksiyonu cinsel temasla bulaşan hastalıklar içinde en yaygın olanıdır (4, 5).

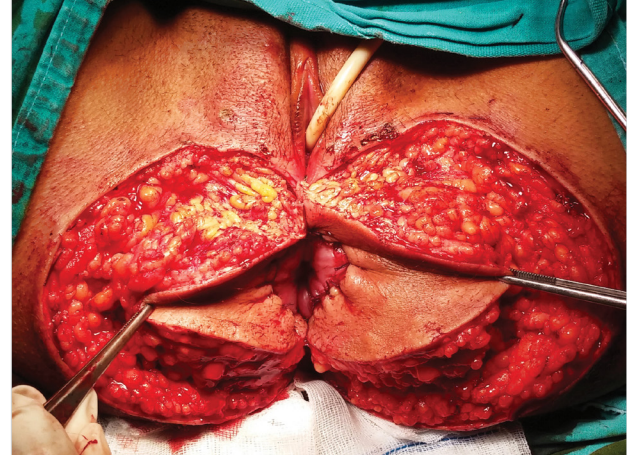
Bugüne kadar 100'den fazla papillomavirüs tanımlanmıştır. Bunlar belirli anatomik bölgelerde verrüköz papillomlara sebep olan etyolojik ajanlardır. Anal bölgedeki kondilomlara genellikle HPV tip 6, 11, 16 ve 18 sebep olur. Human papilloma virüs tip 6 ve 11 düşük riskli tiplerden olup normal şartlarda malign potansiyele sahip değildir. Bening condyloma acumi-



Resim 1. Tanı sırasında lezyonun görüntüsü



Resim 2. Lezyonun geniş eksizyonu sonrasında oluşan yara defekti



Resim 3. Geniş yara defektinin her iki gluteal bölgeden oluşturulan fasyokutanöz V-Y ilerletme flepleri ile rekonstrüksiyonu



Resim 4. Postoperatif 1. ayda ameliyat bölgesinin görüntüsü

natumda bulunurlar, fakat anogenital kanserlerde bulunmazlar. Anogenital kanserler genellikle yüksek riskli HPV tipleri olan tip 16 ve 18'in DNA'sını taşırlar. Bu tipler şiddetli displazi, karsinoma in situ ve invaziv karsinom ile ilişkilidir (5, 6). Bununla birlikte kondilom hastaları farklı onkojenik tipleri de içerebilecek (HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, vb.) çoklu HPV tipleri ile aynı anda enfekte olabilir ki bu durum anlamlı olarak anogenital intraepitelyal neoplazi ve anogenital kanser gelişimi ile ilişkilidir (6).

Perianal bölgede büyük, ekzofitik, karnabahar görünümünde kitle lezyonu şeklinde karşılaşılan dev condyloma acuminatum genel cerrahi pratiğinde nadir görülen bir patolojidir. Anogenital kondilomların 15-25 yaş arasındaki seksüel aktif insanların en az %0,5-1'inde mevcut olduğu bilinmektedir. Perianal dev condyloma acuminatumun genel popülasyondaki insidansı ise oldukça düşüktür (%0,1) (1).

Literatürde başlıca sporadik, tek merkez deneyimli olgular bildirilmiştir. Bildirilen ilk vaka 1965'te Dawson (7) tarafından yayınlanmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili kısıtlı sayıda olgu sunumu ve makale mevcuttur. Trombetta ve ark.'na (6) göre İngiliz literatüründe 2000 yılına kadar 52 dev condyloma acuminatum olgusu bildirilmiştir. Biz de bu yazımızda bir perianal dev condyloma acuminatum olgusunu bildirmektediriz.

Hastalar genellikle anüs etrafında karnabahar benzeri kitlesel lezyonun varlığı nedeniyle başvururlar. Condyloma acuminatum tanısı klinik olarak belirgin görünümlü lezyonun tanınmasıyla kolaylıkla konulur. Tanı için herhangi bir ek tetkik gerektirmez. Skuamöz epitel ve anal kanalda transisyonel zona sınırlı olan bu lezyonların rektuma uzanmaları oldukça nadirdir. Yeterli bir anoskopik muayene yapılmadan sadece ciltte bulunan lezyonların tedavisine gidilmemelidir. Eğer hastalık anal kanal içinde mevcutsa, hastalığın sadece eksternal komponentine uygulanan tüm tedaviler başarısızlıkla sonuçlanır. Bu nedenle perianal kondilomlarda tedaviye başlamadan önce internal anal kanal değerlendirmesi yapılmalıdır (1). Bizim olgumuzda preoperatif yapılan rektoskopiye, anal kanal içerisinde birkaç adet verrüköz lezyon dışında başka bulguya rastlanmadı. Sfinkter tutulumu veya derin doku invazyonu olmayan olguda, operasyon sırasında anoderm üzerinde görülen her bir verrüköz lezyon koterize edilerek ortadan kaldırıldı.

Perianal kondilomlar tedavisiz kaldığında büyük dev kondilomlar haline dönüşebildikleri gibi, malign transformasyona uğrayarak skuamöz hücreli karsinom gelişimine yol açabilirler. Ayrıca hastalık cinsel temas yoluyla partnere ve gebelerde bebeğe bulaşır. Bu nedenle etkin tedavisi şarttır. Ancak yüksek nüks oranlarına sahip bu hastalığın tedavisi zorluklar içermektedir.

Dev condyloma acuminatum ile ilgili olarak literatürde kontrollü çalışmalar bulunmamakta ve bu nedenle tedavi şemaları oluşturulamamaktadır. Hastalığa yaklaşım, çeşitli medikal tedaviler veya cerrahi eksizyon ile sınırlıdır. Cerrahi olmayan tedavi seçenekleri arasında topikal ya da sistemik kemoterapötikler (trikloroasetik asit, podofilin, podofilotoksin ve 5-florourasil), topikal ya da intralezyonel veya sistemik interferon tedavisi, immünomodülatör ajanlar (imiquimod, interferon α , interferon β ve interferon γ) ve radyoterapi tanımlanmıştır. Interferon topikal olarak, lezyon içine veya sistemik yolla verilebilir. Tümör içine interferonun direkt olarak verilmesi %45-60 hastada eradikasyona yol açmasına rağmen, yüksek

nüks oranları bildirilmiştir. Interferonun sistemik kullanımı ise lezyon çok büyük olduğunda ve cerrahi eksizyon daha kötü sonuçlar verecekse kullanılabilir (6). Topikal podofilin uygulaması sıradan kondilomlarda iyi sonuçlar vermektedir, fakat sonuçların yetersizliği nedeniyle dev condyloma acuminatumda önerilmemektedir (7, 8). İmmunoterapinin rolü (otolog aşı) küçük hasta serilerinde iyi sonuçlarıyla nüks ya da geniş ve büyük kondilomların tedavisinde değerlendirilme aşamasındadır (8). Uzun dönem sonuçlarının olmaması, kullanımından sonra yeni kondilomların yaygınlaşması ve anaplastik dönüşüm bulguları nedeni ile radyoterapinin kullanımı hala tartışmalıdır (6, 7). Sistemik kemoterapinin rolü, verilerin yetersizliği nedeni ile iyi tanımlanmamıştır ve dev kondilom varlığında 5-florourasil ile kemoterapinin birlikte kullanımının sonuçları iyi değildir (7). Bu yöntemler yetersiz tümör çıkarılmasına bağlı nüks oranlarını azaltmak veya cerrahi öncesi tümör hacmini küçültmek amacıyla kullanılabilir. Ancak sözü edilen tüm bu tedavi yöntemlerinin çeşitliliğine rağmen ne yazık ki bu hastaların uzun dönem takiplerinde genellikle nüks gelişmektedir (6-8).

Nükslerin sebebi olarak aynı ya da farklı bir partnerden yenden enfeksiyon, uzun inkübasyon süresinden sonra (bu süre bilinmiyor) virüsün reaktivasyonu, mevcut tedavi yöntemleriyle virüsü barındıran lezyonların tam eradikasyonunun başarısız olması gösterilebilir. Bu şartlar altında, tanınmamış ve tedavi edilmemiş odaklar nükslere neden olabilmektedir.

Dev condyloma acuminatumda yüksek nüks oranı (%66) ve malign transformasyon ihtimali (%30-56) nedeniyle temiz cerrahi sınırlar ile geniş eksizyonun en etkin tedavi seçeneği olduğu görülmüştür (9).

Dev condyloma acuminatumda tam cerrahi eksizyon, tüm piyesin histopatolojik incelemesine olanak sağlar, böylece varsa skuamöz hücreli karsinom odakları ortaya çıkarılır. Radikal cerrahinin kür oranı %61 olarak rapor edilmektedir (9). Cerrahi, nüksler dahil olmak üzere hastalığın lokal kontrolünü sağlayan en etkin tedavi metodudur. Önerilen iki cerrahi tedavi metodu mevcuttur: yaranın sekonder iyileşmeye bırakıldığı geniş lokal eksizyon, ya da flep veya cilt greftleri kullanılarak yara defektinin rekonstrüksiyonudur (9, 10).

Literatürde bildirilen deneyimler heterojen ve çoğunlukla olgu bildirimlerinden gelmektedir. Çevresel rektal ilerletme flepleri, house advancement flepleri, S-plasti rotasyon flepleri, V-Y ilerletme flepleri geniş yara defektlerini kapatmada etkili alternatif metotlardır (8-10). Olgumuzda geniş perianal defektin rekonstrüksiyonunda bu yöntemlerden biri olan bilateral gluteal fasyokutanöz V-Y ilerletme flepleri tercih edilmiştir.

Anoplasti yapılırsa iyi kan akımı sağlayan geniş fleplerle rekonstrüksiyon ve hematoma önlemek için yara yüzeyinde iyi bir hemostaz oldukça önemlidir. Mukokutanöz anastomozda gerginlikten kaçınmak önemlidir, fakat teknik olarak her zaman basit değildir. Bizim olgumuzda da olduğu gibi, kısmi ya da tam yara ayrışması nadir değildir, fakat anal stenoz nadiren görülür (10). Çoğu yazar kabul edilebilir postoperatif komplikasyon oranlarıyla fekal diversiyon amacıyla kolostomi açmamaktadır (8). Aynı şekilde olgumuzda da sapırtıcı ostomiye ihtiyaç duyulmamıştır. Postoperatif ortaya çıkan kısmi yara ayrışmasına rağmen, iyi bir yara bakımı ve erken dönemde oral loperamid ve düşük lifli diyet gibi önlemlerle komplikasyonsuz tam iyileşme elde edilmiştir. Hasta nüksüz 4. ayında bulunmaktadır.

SONUÇ

Anogenital dev condyloma acuminatumun konservatif ve/veya medikal tedavi metotları ile zorlukla kontrol edilebilecek olan dev lezyonlar olduğu; lezyonların yok edilmesi, hastanın yaşam konforunun düzeltilmesi ve olası nükslerin engellenmesi için cerrahi yöntemin daha etkili olduğu hatırlatılmak istenmiştir. Ayrıca, bizim olgumuzda da uyguladığımız gibi lezyonun cerrahi eksizyonundan sonra oluşan geniş yara defektini kapatmada tarif edilen bir çok plastik rekonstrüksiyon yöntemi mevcuttur. Hangisi olursa olsun uygulanan yara kapama yöntemlerinde yara bölgesinde ayrışma meydana gelebilmektedir. Uygun bir yara bakımı ile ostomi açılmasına gerek duyulmadan iyi bir fonksiyonel ve kozmetik sonuç elde edilebileceğine inanmaktayız.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - E.K.G.; Tasarım - E.K.G., İ.E.A.; Denetleme - E.K.G., İ.E.A.; Kaynaklar - E.K.G., İ.E.A.; Malzemeler - E.K.G.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - E.K.G.; Analiz ve/veya yorum - E.K.G., İ.E.A., S.Ö., A.Ö.; Literatür taraması - E.K.G., İ.E.A., S.Ö., A.Ö.; Yazıyı yazan - E.K.G., İ.E.A.; Eleştirel inceleme - E.K.G., İ.E.A., S.Ö., A.Ö.; Diğer - E.K.G., İ.E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - E.K.G.; Design - E.K.G., İ.E.A.; Supervision - E.K.G., İ.E.A.; Funding - E.K.G., İ.E.A.; Materials - E.K.G.; Data Collection and/or Processing - E.K.G.; Analysis and/or Interpretation - E.K.G., İ.E.A., S.Ö., A.Ö.; Literature Review - E.K.G., İ.E.A., S.Ö., A.Ö.;

Writer - E.K.G., İ.E.A.; Critical Review - E.K.G., İ.E.A., S.Ö., A.Ö.; Other - E.K.G., İ.E.A.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Renzi A, Giordano P, Renzi G, Landolfi V, Del Genio, Weiss EG. Buschke-Lowenstein tumor successful treatment by surgical excision alone: a case report. Surg Innov 2006; 13: 69-72. [CrossRef]
2. Tas S, Arik MK, Ozkul F, Cikman O, Akgun Y. Perianal giant condyloma acuminatum-Buschke-Lowenstein tumor: A case report. Case Rep Surg 2012; 2012: 507374. [CrossRef]
3. Mingolla GP, Potì O, Carbotta G, Marra C, Borgia G, De Giorgi D. Reconstructive surgery in anal giant condyloma: Report of two cases. Int J Surg Case Rep 2013; 4: 1088-1090. [CrossRef]
4. Tsai TF, Kuo GT, Kuo LT, Hsiao CH. Prevalence status and association with human papilloma virus of anal squamous proliferative lesions in a patient sample in Taiwan. Sex Transm Dis 2008; 35: 721-724. [CrossRef]
5. Pagliusi SR, Garland SM. International standard reagents for HPV detection. Dis Markers 2007; 23: 283-296. [CrossRef]
6. Trombetta LJ, Place RJ. Giant condyloma acuminatum of the anorectum: report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2001; 44: 1878-1886. [CrossRef]
7. Dawson DF, Duckworth JK, Bernardt H, Young JM. Giant condyloma and verrucous carcinoma of the genital area. Arch Pathol 1976; 79: 225-231.
8. Balik E, Eren T, Bugra D. A surgical approach to anogenital Buschke Loewenstein tumours (giant condyloma acuminata). Acta Chirurgica Belgica 2009; 109: 612-616.
9. Mestrović T, Cavčić J, Martinac P, Turčić J, Zupancić B, Cavčić AM, et al. Reconstruction of skin defects after radical excision of anorectal giant condyloma acuminatum: 6 cases. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 541-545. [CrossRef]
10. Klaristenfeld D, Israelit S, Beart RW, Ault G, Kaiser AM. Surgical excision of extensive anal condylomata not associated with risk of anal stenosis. Int J Colorectal Dis 2008; 23: 853-856. [CrossRef]

Meckel enterolitine bağlı akut karın: Olgu sunumu ve literatür değerlendirmesi

Acute abdomen due to Meckel's enterolith: Case report and review of the literature

Erdinç Yenidoğan, Hüseyin Ayhan Kayaoğlu, İsmail Okan, Zeki Özsoy, Servet Tali, Mustafa Şahin

ÖZET

Meckel divertikülü genel popülasyonun %1-3'ünde görülür, sıklıkla asemptomatiktir ve genellikle laparotomi/laparoskopide tesadüfen saptanır. Meckel divertikülünde taş oluşumu ise çok daha nadirdir. Burada acil servise karın ağrısı şikayetiyle başvuran ve Meckel divertikülünde taş saptanarak ameliyat edilen hastayı literatür eşliğinde tartışmayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Meckel enterolithi, divertikül, karın ağrısı

ABSTRACT

Meckel's diverticulum is a rare condition with an incidence of 1-3% in general population. It is usually asymptomatic and is incidentally detected during laparotomy/laparoscopy. Enterolith formation within Meckel's diverticulum is even rarer. Herein, we present the diagnosis and management of a 50-year old patient with Meckel's diverticulum enterolith and discuss this rare condition based on the literature.

Keywords: Meckel's enterolith, diverticulum, abdominal pain

GİRİŞ

Meckel divertikülü genel popülasyonun %1-3'ünde görülmekte olup gastrointestinal sistemin en sık görülen konjenital anomalisidir. Kendi arteri olan ve tüm barsak katlarını içeren gerçek bir divertiküldür. Omfalomezenterik kanalın tamamlanmamış kapanmasından oluşur (1). Erkeklerde kadınlara göre 3 kat daha sık görülür. Sıklıkla asemptomatiktir ve genellikle laparotomide tesadüfen saptanır. En sık görülen komplikasyon çocuklarda kanama, erişkinlerde ise intestinal obstrüksiyondur. Divertikül içerisinde taş oluşumu oldukça nadirdir. Burada Meckel enterolitine bağlı akut karın bulgularıyla karşımıza çıkan olgu-yu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Bir haftadır aralıklı olarak tekrarlayan ve bir gün önce karın ağrısında şiddetlenme nedeniyle acil servise başvuran 50 yaşında erkek hastanın fizik muayenesinde sağ alt kadranda daha belirgin olan rebound ve istemli defans mevcuttu. Fizik muayenede ek bulgu saptanmadı. Beyaz küre değeri 11.200, C-reaktif protein (CRP) düzeyi 32,1 olarak saptanan hastanın diğer laboratuvar bulguları normaldi. Çekilen abdominal tomografide distal ileumda yaklaşık 50 mm boyutlarında enflame Meckel divertikülü ile uyumlu lezyon ve divertikül içinde yaklaşık 6 mm boyutunda taşa ait görünüm izlendi (Resim 1a, b). Acil olarak ameliyata alınan hastaya yapılan eksplorasyonda apendiksin normal görünümde olduğu, fakat ileoçekal valve 50 cm uzaklıkta uç kısmı inflame, ödemli ve üzeri fibrinle kaplı Meckel divertikülü tespit edilmesi üzerine hastaya apendektomi ve divertikülektomi yapıldı. Postoperatif patolojik değerlendirmede perforate Meckel divertikülü, divertikül duvarında heterotropik mide mukozası ve divertikül içerisinde bir adet taş izlendi. Postoperatif 3. günde herhangi bir komplikasyon gelişmeyen hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Anatomi ve embriyolojisi ile 19. yüzyılın başlarında Alman anatomist Johann Friedrich Meckel tarafından ortaya konulan Meckel divertikülü ilk kez 16. yüzyılın sonlarında Hildanus tarafından tanımlanmıştır. Sıklıkla asemptomatik olup genellikle komplikasyona bağlı semptom verdiğinde tanı konur. Bu anomalî '2'ler kuralı ile özetlenmiştir. Genel popülasyonun %2'sinde görülür ve 2 yaş altında daha sıktır. %2 oranında komplikasyon görülme olasılığı vardır. İki tip ektopik mukoza (gastrik ve pankreatik) içerebilir. İleoçekal valve 2 feet (60 cm) uzaklıkta yerleşir ve 2 inç (5 cm) uzunluğundadır (1-3).

Meckel divertikülü olan hastalarda divertiküle bağlı komplikasyon gelişme oranı %4-25 olarak tespit edilmiştir (2). Klinik olarak Meckel divertikülü kan kaybı veya aralıklı karın ağrısıyla karşımıza çıkabilir (3). Kusma ve iştahsızlık diğer eşlik eden semptomlardır. Akçakaya ve ark.'ları (4) tarafından torsiyoona bağlı gangrene Meckel divertikülü, mezodivertiküler banda bağlı kısmi ince barsak tıkanıklığı, divertikülün fibrotik bant etrafında torsiyoona bağlı ince barsak ve Meckel divertikülü nekrozu, volvulus, masif gastrointestinal kanama, divertikül perforasyonu gibi çok sayıda komplikasyon bildirilmiştir. Yapılan bir retrospektif çalışmada yaşla birlikte komplikasyonların görülme sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (5). Divertikül boyu genellikle 10 cm'ye kadar çıkabilmektedir. Komplikasyonlar ile divertikül uzunluğu ara-

Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye

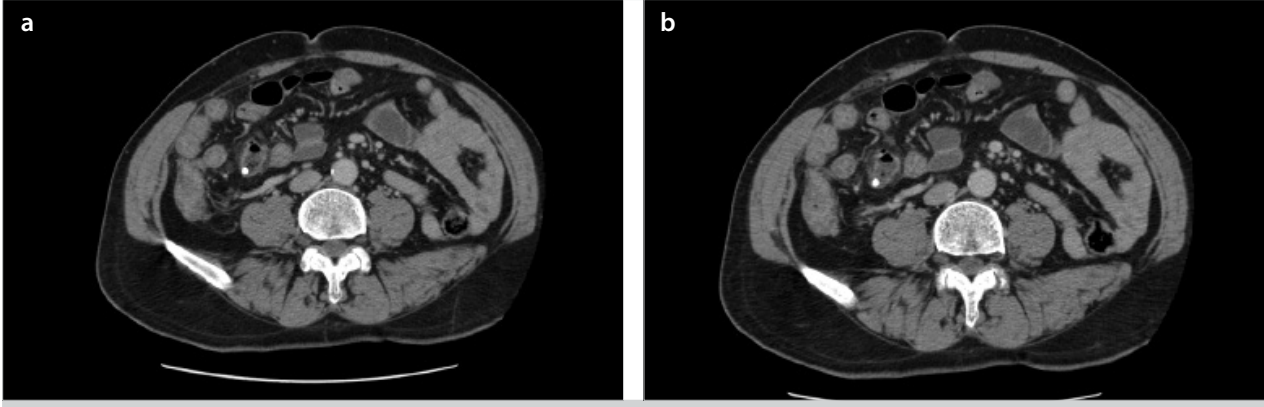
Yazışma Adresi
Address for Correspondence

Zeki Özsoy
Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye
Tel: +90 356 212 95 00
e-posta: zekiserkanozsoy@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.06.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 22.06.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 02.07.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.



Şekil 1a, b. Distal ileumda enflame Meckel divertikülü ile uyumlu lezyon ve divertikül içinde yaklaşık 6 mm boyutunda taş

sında kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bizim olgumuzda divertikül boyunun 5 cm olduğu tespit edilmiştir. Kanama çocuklarda daha sık görülmekte olup gastrik mukozanın ülserasyonu sonucu oluşmaktadır. Kronik süreçte ağrısız ve aralıklı devam eden kanamanın görülme sıklığı, %10 ile %38 arasında değişmektedir (6). Erişkinlerde ise en sık komplikasyon obstrüksiyondur. Obstrüksiyon %26 ile %53 oranında görülmekte olup invajinasyon, inflamasyon, omfalomezenterik bant, adhezyonlar ya da adenokarsinoma bağlı gelişebilir. Meckel divertikülünün diğer sık görülen bir komplikasyonu divertikülit olup görülme sıklığı %12 ile %30 arasında değişmektedir. Divertikülit genellikle dar boyunlu bir divertikülün yabancı cisim veya fekalit ile tıkanması sonrasında oluşmaktadır (7).

Literatür verileri incelendiğinde çocuklarda daha az rastlanmakla birlikte Meckel divertikülü içerisinde taş görülme insidansının %0,3-10 arasında olduğu görülmüştür (3, 8). Şimdiye kadar yaklaşık 50 adet Meckel enteroliti olan vaka rapor edilmiştir. Nadir görülsede divertikül içindeki taş safra taşı ileusuna benzer şekilde lümen içerisine protrüde olarak intestinal obstrüksiyona neden olabilir. Pantongrag-Brown ve ark. (3) yayınladıkları 8 vakalık serilerinde Meckel enterolitinin staz ve alkalen ince barsak mukozası ile ilgili olduğu ve yabancı cisimlerin staz sonrası kalsiyum tuzlarının çökmesi için uygun ortam oluşturduğu sonucuna varmışlardır. Aynı çalışmada geniş boyunlu divertiküllerde safra tuzlarının düz kaslarda diskineziye yol açtığı ve bunun da artmış bakteriyel translokasyonla birlikte taş oluşumunu arttırdığı belirtilmiştir. Kronik inflamasyon veya postoperatif yapışıklıkların da staza yol açtığı ve taş oluşumunu arttırdığı görülmüştür. Meckel enterolitinin lümene geçmesi ile oluşan taşa bağlı ince barsak tıkanıklığı oldukça nadir olup yalnızca 5 vaka yayınlanmıştır. Yüzeyin gastrik mukoza ile kaplı olduğu divertiküllerde de taş oluşumu görülür. Olgumuzda da gastrik mukoza tespit edilmiştir.

Meckel enterolitinin preoperatif tanısını koymak radyolojik olarak nadirdir. Meckel enteroliti yaklaşık 3 hastanın birinde radyopak olup tespit edilebilir. Spesifik bir tanı aracı yoktur. Preoperatif tanı yöntemi olarak bilgisayarlı tomografi, ince barsak kontrastlı grafi, anjiyografi, teknesyum-99m perteknetat (Tc-99m) sintigrafisi ve ultrasonografi kullanılabilir. Higginson ve Hall (9) bilgisayarlı tomografi ile Meckel enterolitinin yüksek oranda tespit edilebileceğini göstermişlerdir. Olgumuzda preoperatif çekilen bilgisayarlı tomografide divertikül içerisinde taş tespit edilmiştir. Bununla birlikte bilgisayarlı tomografide safra taşı ileusu, apendikolit ve teratomlar Meckel enteroliti ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır. Gastrik mukoza hücrelerin-

de tutulan Tc-99m perteknetat ile yapılan Meckel divertikülü sintigrafisi, ektopik gastrik mukoza içeren Meckel divertikülünü tespit etmede son derece yararlı bir testtir. Literatürde Meckel divertikülü içinde ektopik gastrik mukozaya (%23-50), ektopik pankreas dokusuna (%5-16) ve jejunal mukozaya (%2) rastlanılmıştır (10). Bizim olgumuzda yapılan histopatolojik incelemede Meckel enteroliti görülen vakaların aksine ektopik gastrik mukozaya rastlanılmıştır.

Meckel divertikülünün cerrahi tedavisi üzerinde hala bir fikir birliği yoktur. Tedavi seçenekleri farklı olmakla birlikte inflamasyon, perforasyon, nekroz, invajinasyon ve multipl jejunal enteroliti olan divertikül durumlarında ince barsak rezeksiyonu ile birlikte primer anastomoz endikedir. Asemptomatik ve tesadüfen saptanan olgularda divertiküle wedge rezeksiyon ve primer ince barsak tamiri uygulanabileceği gibi divertiküle dokunulmaması gerektiğini ve ilave cerrahi müdahalenin morbidite ve mortaliteyi arttırdığını savunan gruplar da vardır (2). Park ve ark. (11) 1476 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada laparotomi sırasında insidental olarak saptanan Meckel divertiküllerini değerlendirmişlerdir. Elli yaş üzeri olma, erkek cinsiyet, 2 cm'den daha uzun divertikül ve divertikül içerisinde ektopik veya anormal yapıların semptomatik divertikül ile ilişkili faktörler olduğu, divertikül en ve en-boy oranının ise ilişkisiz faktörler olduğu gösterilmiştir. Selektif yaklaşım olarak değerlendirildiğinde ise semptomatik Meckel divertikülü ile ilişkili bu dört özellikten birinin varlığında insidental Meckel divertikülünün rezeksiyonunu önermektedirler. Aynı zamanda kitlesel oluşumun izlenmediği olgularda basit divertikülektominin yeterli olacağı, Meckel divertikül tabanında palpabl kitle varlığında ise cerrahi sınırlara dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir.

SONUÇ

Meckel divertikülü görece sık görülmesine rağmen divertikül içerisinde taş oluşumu oldukça nadirdir. Divertikül iç yüzeyi ince barsak mukozası ile kaplı olduğu durumlarda taş oluşumu daha sık görülmesine rağmen, yüzeyin gastrik mukoza ile kaplı olduğu divertiküllerde de taş oluşumu görülebilir. Meckel divertiküllerinde tanı radyolojik olarak konulabilmesine rağmen laparotomi hem tanı koydurucu hem de tedavi edici seçenektir.

Hasta Onamı: Bu olguya katılan hastadan sözlü hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.Ö., I.O.; Tasarım - Z.Ö.; Denetleme - I.O., Z.Ö.; Kaynaklar - E.Y.; Literatür taraması - S.T.; Yazıyı yazan - Z.Ö.; Eleştirel inceleme - M.Ş., I.O., H.A.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Verbal informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.Ö., İ.O.; Design - Z.Ö.; Supervision - İ.O., Z.Ö.; Funding - E.Y.; Literature Review - S.T.; Writer - Z.Ö.; Critical Review - M.Ş., İ.O., H.A.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bani-Hani KE, Shatnawi NJ. Meckel's diverticulum: comparison of incidental and symptomatic cases. *World J Surg* 2004; 28: 917-920. [\[CrossRef\]](#)
2. Messina M, Ferrucci E, Meucci D, Di Maggio G, Molinaro F, Buonocore G. Littre's hernia in newborn infants: report of two cases. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 485-487. [\[CrossRef\]](#)
3. Pantongrag-Brown L, Levine MS, Buetow PC, Buck JL, Elsayed AM. Meckel's enteroliths: clinical, radiologic, and pathologic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 167: 1447-1450. [\[CrossRef\]](#)
4. Akçakaya A, Alimoğlu O, Ozkan OV, Sahin M. Complicated Meckel's diverticulum. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2003; 9: 246-249.
5. Martin JP, Connor PD, Charles K. Meckel's diverticulum. *Am Fam Physician* 2000; 61: 1037-1044.
6. Mendelson KG, Bailey BM, Balint TD, Pofahl WE. Meckel's diverticulum: review and surgical management. *Curr Surg* 2001; 58: 455-457. [\[CrossRef\]](#)
7. Wong JH, Suhaili DN, Kok KY. Fish bone perforation of Meckel's diverticulum: a rare event? *Asian J Surg* 2005; 28: 295-296. [\[CrossRef\]](#)
8. van Es HW, Sybrandy R. Diagnosis please. Case 19: enteroliths in a Meckel diverticulum. *Radiology* 2000; 214: 524-526. [\[CrossRef\]](#)
9. Higginson AP, Hall RI. Meckel's diverticulitis due to an obstructing enterolith: ultrasound and CT appearances. *Clin Radiol* 2001; 56: 593-595. [\[CrossRef\]](#)
10. Stone PA, Hofeldt MJ, Campbell JE, Vedula G, DeLuca JA, Flaherty SK. Meckel diverticulum: ten-year experience in adults. *South Med J* 2004; 97: 1038-1041. [\[CrossRef\]](#)
11. Park JJ, Wolff BG, Tollefson MK, Walsh EE, Larson DR. Meckel diverticulum: the Mayo Clinic experience with 1476 patients (1950-2002). *Ann Surg* 2005; 241: 529-533. [\[CrossRef\]](#)

Primary gastric tuberculosis mimicking gastric cancer

Mide kanserini taklit eden primer mide tüberkülozu

İsmail Cem Eray¹, Ahmet Rencüzoğulları¹, Orçun Yalav¹, Kubilay Dalcı¹, Erdem Kakıl¹, Emine Bağır², Cem Kaan Parsak¹

ABSTRACT

A 42-year-old female patient with no previous known diseases who had complaints of postprandial epigastric pain and weight loss and who could not be diagnosed by endoscopic biopsy, although gastric cancer was suspected radiologically and endoscopically, was diagnosed with primary gastric tuberculosis by laparotomy and frozen section. Following anti-tuberculosis treatment, a complete clinical, radiological, and endoscopic response was achieved.

Keywords: Gastric, tuberculosis, cancer, PET-CT, laparotomy

ÖZET

Daha önceden herhangi bilinen bir hastalığı olmayan yemeklerden sonra epigastrik ağrı ve kilo kaybı şikayeti olan, radyolojik ve endoskopik olarak mide kanseri düşünülen ancak endoskopik biyopsi ile tanı konulamayan 42 yaşında kadın hastaya laparotomi ile primer mide tüberkülozu tanısı konuldu. Anti-tüberküloz tedavi sonrası klinik, radyolojik ve endoskopik tam yanıt elde edildi.

Anahtar Kelimeler: Mide, tüberküloz, kanser, PET-BT, laparotomi

INTRODUCTION

Gastric tuberculosis is a rare condition. Its symptoms vary depending on the location; however, gastric malignancy may be suspected first due to concomitant weight loss in cases without pulmonary involvement. For patients who cannot be diagnosed by endoscopic biopsy and when malignancy is suspected, positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) may be an option if it does not originate from the mucosa. The aim of the present article is to report a case that was suspected to have gastric cancer but could not be diagnosed by repeated endoscopic biopsy, demonstrated very high involvement on PET-CT, and was diagnosed with gastric tuberculosis by laparotomy; a complete response was achieved after anti-tuberculosis treatment.

CASE PRESENTATION

Upper gastrointestinal endoscopy was applied to a 42-year-old female patient due to loss of appetite, postprandial epigastric pain, and weight loss. The endoscopy showed an ulcer extending into the greater curvature of the corpus, around 3 cm in diameter, with markedly elevated tissue, white exudates at the base of 8-9 mm in diameter at the center, highly depressed from the tissue and with indefinite margins that were considered to be of malignant nature. No malignancy was found from the biopsy conducted. The upper abdominal computed tomography (CT) revealed lymphadenopathy in the gastric cardia, with irregular wall thickening exceeding the serosa and with margins that could not be distinguished from the left adrenal gland. As a result of these examinations, PET-CT was performed on the patient, as malignancy was highly suspected, and revealed paratracheal, carinal, and subcarinal hypermetabolic lymph nodes, consistent with malignancy in the mediastinum. Maximum standardized uptake value (SUVmax: 14.6) and hypermetabolic soft tissue mass were consistent with malignancy in the area extending into the hepatogastric space (Figure 1). The patient was operated on due to the prediagnosis of gastric cancer. The surgical findings indicated a widely inflamed massive lesion in the gastric cardia, and the biopsy taken was sent for frozen section examination. During the biopsy, purulent discharge was drained from the mass, and the culture was sent for examination. Gastrotomy was not performed during the operation. When the result was reported as granulomatous disease (Figure 2), the operation was terminated. The pathology was reported as caseified granulomatous inflammation. The polymerase chain reaction (PCR) result was positive. The patient was administered anti-tuberculosis treatment and was closely monitored for possible perforation. After the treatment, a complete clinical, radiological, and endoscopic response was achieved (Figure 3 and 4).

DISCUSSION

The most common cause of gastrointestinal primary tuberculosis is food infected with tuberculous bacilli consumed orally. Secondary tuberculosis occurs when patients with active pulmonary tuberculosis swallow tuberculous bacilli (1-3). This acid-resistant microorganism most frequently locates in the

¹Department of General Surgery, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey

²Department of Pathology, Çukurova University Faculty of Medicine, Adana, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

İsmail Cem Eray
Çukurova Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim
Dalı, Adana, Türkiye
Phone: +90 322 338 60 60
e-mail:
cem_era@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 17.01.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 09.03.2014

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

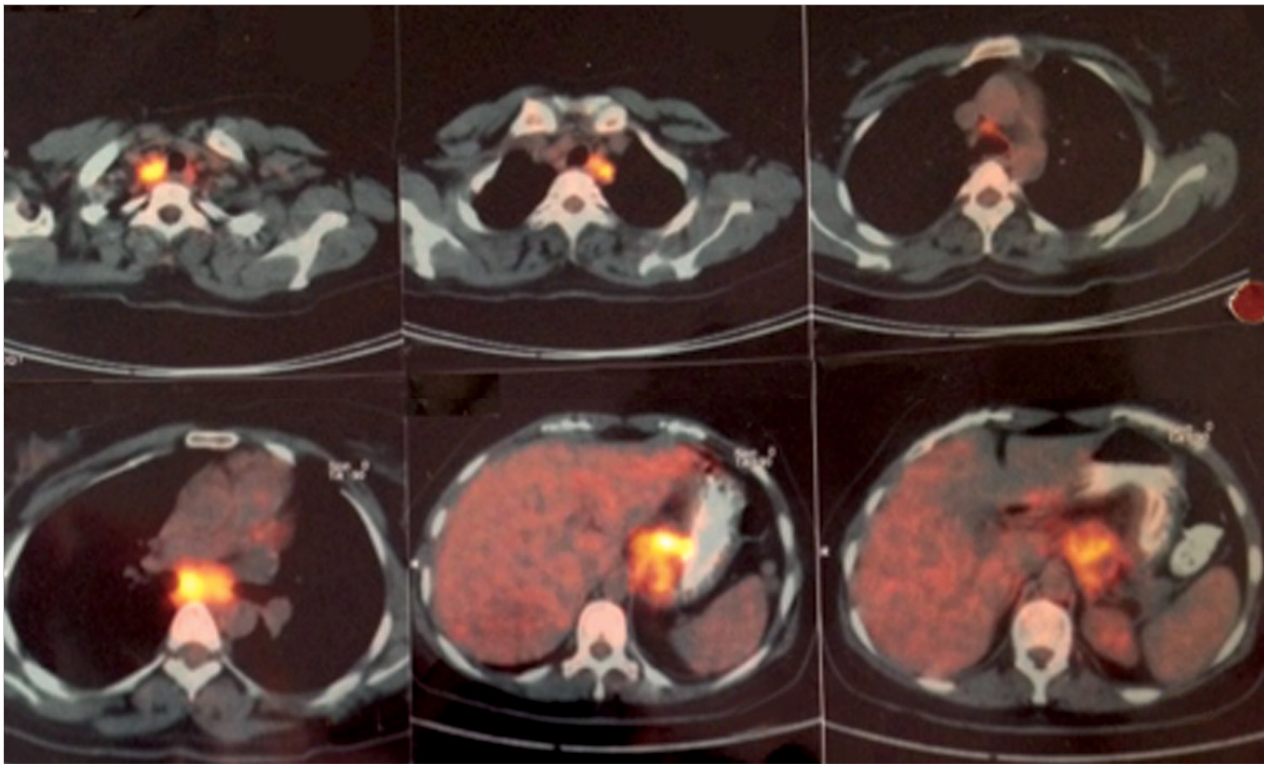


Figure 1. High ¹⁸F-FDG uptake in the mediastinum and abdomen on PET/CT scan

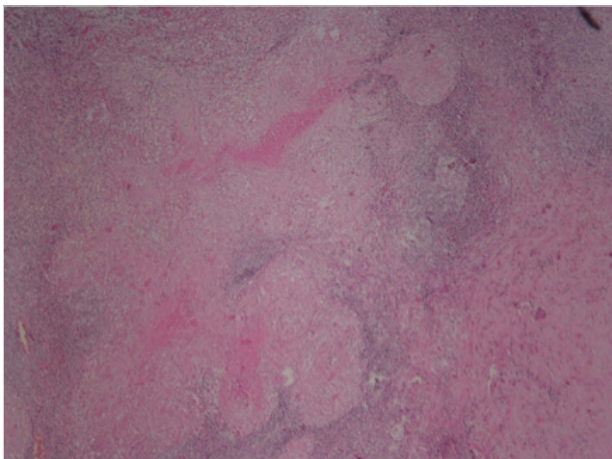


Figure 2. Caseified granulomatous inflammation (hematoxylin-eosin staining x200)

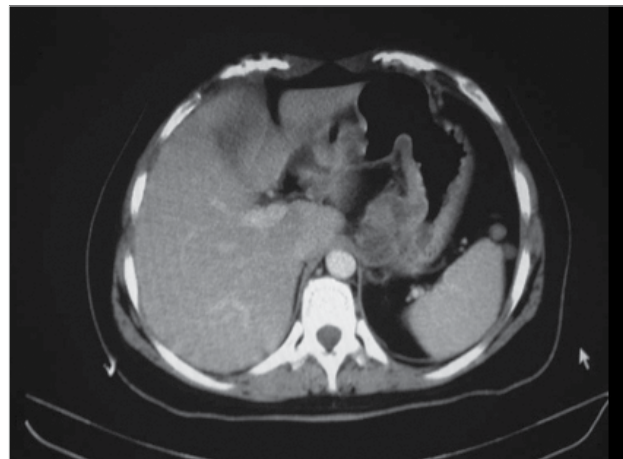


Figure 3. Computed tomography scan before anti-tuberculous treatment

ileocecal region, where there are plenty of lymphoid tissues. It is rarely found in the stomach. This may be due to the bactericidal effect of the stomach and the few lymphoid tissue in the stomach (4). This bacterium generally causes disease in the elderly when the immune system is impaired or in HIV patients when the immune system is severely affected. The most common involvement is in the antrum and prepyloric region, and it leads mostly to gastric outlet obstruction (3-8). Depending on the involvement of the lymph nodes, it may cause portal vein thrombosis and even some symptoms leading to portal hypertension (4).

Gastric lesions typically cause dyspeptic complaints, and generally, peptic ulcer is suspected. If the patient has lost weight, in addition to these complaints, gastric cancer should be considered first. Gastric cancer is diagnosed by biopsy. However,

diagnosis cannot always be made from the specimens taken by endoscopy. In such cases, tumors that do not originate from the mucosa, such as gastrointestinal stromal tumor (GIST) and lymphoma, should generally be considered. Some benign gastric diseases can mimic gastric cancer. If there are caseating granulomatous areas in the biopsy, gastric tuberculosis is considered. The diagnosis is made through the discovery of bacilli in the biopsy specimen. However, in some cases, when acid-resistant bacilli cannot be identified, PCR may aid in the diagnosis (9). After finding the deposition of fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) in the tissues, PET-CT has an important role in staging the malignant disease and evaluating treatment. In addition to these indications, PET-CT is also used in cases where a diagnosis cannot be made and there is a strong clinical possibility of malignancy (10). However, ¹⁸F-FDG also deposits in infections, inflammation areas, and autoimmune and granulo-

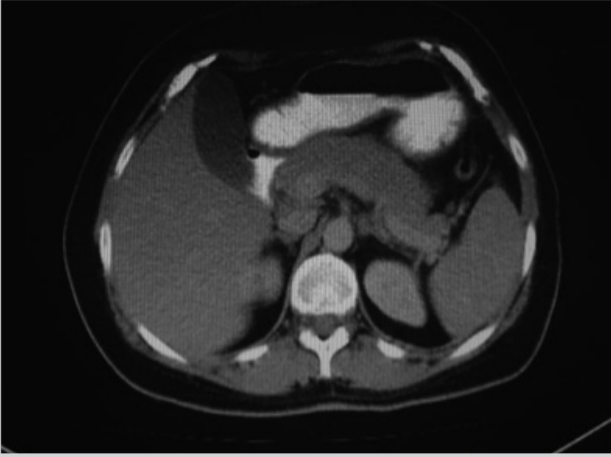


Figure 4. Computed tomography scan after anti-tuberculous treatment

matous diseases (11). Therefore, the diagnosis may shift more in favor of malignancy and accelerate the process to surgery.

CONCLUSION

In some patients who could not have a final diagnosis by endoscopic biopsy, the final diagnosis can be made by open biopsy. Frozen section examination may frequently be beneficial if it is a granulomatous disease. Therefore, frozen section examination may be a critical procedure prior to any radical intervention for patients who do not have a final diagnosis before operation. This is due to the fact that generally, full remission is observed after anti-tuberculosis treatment in patients suggestive of gastric tuberculosis following frozen section examination, and so, unnecessary procedures are avoided.

Informed Consent: After the patient was discharged we decided to present this case as a case report. So that we could not take a informed consent form from the patient.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - İ.C.E., E.K., E.B.; Design - A.R., O.Y.; Supervision - İ.C.E., C.K.P.; Data Collection and/or Processing - A.R., K.D., E.K., E.B.; Analysis and/or Interpretation - O.Y., K.D., C.K.P.; Literature Review - İ.C.E., E.K., A.R., E.B.; Writer - İ.C.E., C.K.P.; Critical Review - C.K.P., O.Y., K.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Olgunun olgu sunumu olarak sunulmasına hasta taburcu olduktan sonra karar verilmiştir. Bu nedenle hastadan bilgilendirilmiş onam alınamamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - İ.C.E., E.K., E.B.; Tasarım - A.R., O.Y.; Denetleme - İ.C.E., C.K.P.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - A.R., K.D., E.K., E.B.; Analiz ve/veya yorum - O.Y., K.D., C.K.P.; Literatür taraması - İ.C.E., E.K., A.R., E.B.; Yazıyı yazan - İ.C.E., C.K.P.; Eleştirel inceleme - C.K.P., O.Y., K.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERENCES

1. Zengin K, Taskin M, Cicek Y, Unal E, Ferahman M, Dogusoy G. Primary gastric tuberculosis mimicking gastric tumor that results in pyloric stenosis. *Eur Surg* 2003; 35: 220-221. [CrossRef]
2. Sönmez H. Primer mide tüberkülozu (olgu sunumu). *Sosyal Sigortalar Kurumu Tıp Bülteni* 1985; 4: 93-94.
3. Rasheed S, Zinicola R, Watson D, Bajwa A, McDonald PJ. Intra-abdominal and gastrointestinal tuberculosis. *Colorectal Disease* 2007; 9: 773-783. [CrossRef]
4. Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD. Primary gastric tuberculosis-report of 5 cases. *BMC Gastroenterology* 2003; 18: 6. [CrossRef]
5. Khan FY, AlAni A, Al-Rikabi A, Mizrakhshi A, Osman Mel-M. Primary gastric fundus tuberculosis in immunocompetent patient: a case report and literature review. *Braz J Infect Dis* 2008; 12: 453-455. [CrossRef]
6. Mukhopadhyay M, Rahaman QM, Mallick NR, Khan D, Roy S, Biswas N. Isolated gastric tuberculosis: a case report and review of literature. *Indian J Surg* 2010; 72: 412-413. [CrossRef]
7. Rao YG, Pande GK, Sahni P, Chattopadhyay TK. Gastroduodenal tuberculosis management guidelines, based on a large experience and a review of the literature. *Can J Surg* 2004; 47: 364-368.
8. Flores HB, Zano F, Ang EL, Estanislao N. Duodenal tuberculosis presenting as gastric outlet obstruction: A case report. *World J Gastrointest Endosc* 2011; 3: 16-19. [CrossRef]
9. Ecka RS, Wani ZA, Sharma M. Gastric tuberculosis with outlet obstruction: a case report presenting with a mass lesion. *Case Rep Med* 2013; 2013: 169051.
10. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 181-200. [CrossRef]
11. Meller J, Sahlmann CO, Scheel AK. 18F-FDG PET and PET/CT in fever of unknown origin. *J Nucl Med* 2007; 48: 35-45.

Erişkinde nadir bir akut batın nedeni: Paraziter enfeksiyona bağlı akut apandisit

A rare cause of acute abdomen in adults: Parasitic infection-related acute appendicitis

Aydın Hakan Küpeli¹, Murat Özdemir¹, Sezgin Topuz¹, Alper Sözütek¹, Tuğba Paksoy²

ÖZET

Ascaris lumbricoides genellikle az gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülen bir parazit hastalığıdır. Paraziter enfeksiyona bağlı akut apandisit nadir görülen bir durumdur. Özellikle endemik bölgelerde acil servise başvuran akut karınli hastalarda paraziter enfeksiyonlar da akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Paraziter enfeksiyon, ascaris lumbricoides, akut apandisit

ABSTRACT

Ascaris lumbricoides is a common parasitic disease all over the world, especially in less developed countries. Acute appendicitis related to parasitic infection is a rare condition. Parasitic infections should be kept in mind in patients who are admitted to the emergency department with acute abdomen, especially in endemic areas.

Keywords: Parasitic infections, ascaris lumbricoides, acute appendicitis

GİRİŞ

Apandisitte bağlı uygulanan apandektomi dünyada en fazla uygulanan acil ameliyattır (1). Apandisit etyolojisinde bir çok farklı neden mevcuttur. Paraziter enfeksiyona bağlı akut apandisit nadir görülen bir durumdur. Paraziter enfeksiyona bağlı apandisitler içerisinde de Ascaris lumbricoidesin görülme sıklığı %17-26, arasında değişmektedir (2, 3).

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında kadın hasta acil servise bir gün önce başlayan karın ağrısı, bulantı şikayetleri ile başvurdu. Vital bulguları normal aralıkta olan hastanın yapılan fizik muayenesinde sağ alt kadranda hassasiyet ve rebound tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normal olan hastanın özgeçmişinde özellik saptanmadı. Hastanın laboratuvar değerlerinde hemoglobin değeri 12,5 gr/dL, lökosit sayısı 11.500/mm³, nötrofil %89 olarak saptandı. Biyokimyasal parametrelerde bozukluk tespit edilmedi. Radyolojik incelemelerde ayakta direkt batın grafisi normal olarak saptandı. Batın ultrasonografisinde akut apandisit şüphesi bulunan hastaya bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi önerildi. Çekilen batın BT'sinde apendiks çapı 7 mm olarak ölçüldü. Hastadan onamı alınarak akut apandisit ön tanısı ile operasyona alındı. Laparoskopik eksplorasyonda apendiksin ödemli ve inflame olduğu gözlemlendi. Hastaya laparoskopik apandektomi uygulandı. Postoperatif dönemde ek şikayeti olmayan hasta 2. gün taburcu edildi. İki hafta sonra patoloji sonucu ile kontrole gelen hastanın patoloji sonucu Ascaris lumbricoidese bağlı paraziter apandisit olarak rapor edildi (Şekil 1, 2).

TARTIŞMA

Ascaris lumbricoides asıl konağı insan olan beyaz kırmızımsı renkte, silindirik şeklinde, uzunluğu 15-35 cm arasında olan bir parazittir. Ascaris lumbricoides genellikle az gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada yaygın olarak görülen bir parazit hastalığıdır. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda görülme sıklığı bölgelere bağlı olarak %0,25-96 gibi geniş bir aralıkta değişmektedir (4). Larva gelişmiş yumurtaların, oral yol ile alınmasıyla insan enfekte olmaktadır. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Klinik, göç eden larva ve bağırsakta yaşayan erişkin parazit sayısına bağlı olarak değişmektedir. Normalde ince bağırsakta, özellikle jejunumda yerleşen erişkinler karın ağrısına, çok sayıda olduklarında ise bağırsak obstrüksiyonuna yol açabilmektedir (5-7). Tanı, yumurta ve parazit yönünden dışkı incelemesi ile konulmaktadır.

SONUÇ

Paraziter enfeksiyona bağlı akut apandisit nadir görülen bir durumdur. Parazit enfeksiyonunun apandisitteki rolü hala tartışmalıdır. Akut apandisit ile parazitler arasındaki ilişkiyi destekleyen çok az kanıt vardır. Akut apandisit erişkin bir parazitin lümeni obstrükte etmesi ile olabileceği gibi, parazit veya yumurtaya bağlı sekonder enfeksiyon nedeniyle de gelişebilir. Sekonder enfeksiyon sonucu gelişen lenfoid hiperplazi patolojiden sorumlu mekanizmadır (8-10). Bizim vakamızda da akut apandisitinin nedeni sekonder bir enfeksiyondan kaynaklanmaktadır. Akut apandisit, intestinal obstrüksiyon, karaciğer apsesi gibi akut batın nedeni olabilecek durumlara yol açabilen paraziter enfeksiyonların, ciddi bir mortalite ve

¹Necip Fazıl Şehir Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Kahramanmaraş, Türkiye

²Necip Fazıl Şehir Hastanesi,
Patoloji Kliniği, Kahramanmaraş,
Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Murat Özdemir

Necip Fazıl Şehir Hastanesi,
Genel Cerrahi Kliniği,
Kahramanmaraş, Türkiye
Tel: +90 344 228 28 00
e-posta:
muratozdemir.md@gmail.com

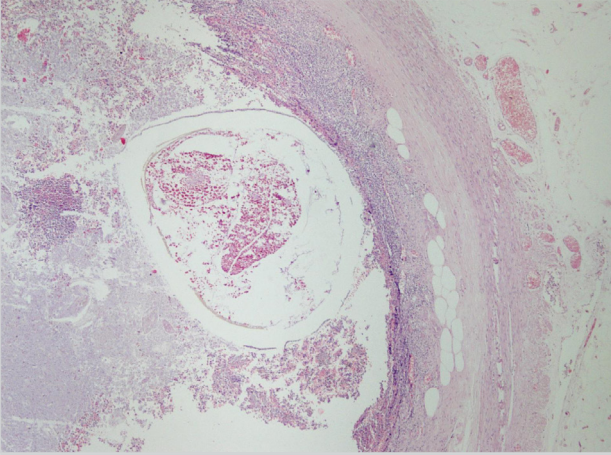
Geliş Tarihi / Received: 10.12.2013
Kabul Tarihi / Accepted: 09.01.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 20.10.2014

©Telif Hakkı 2015

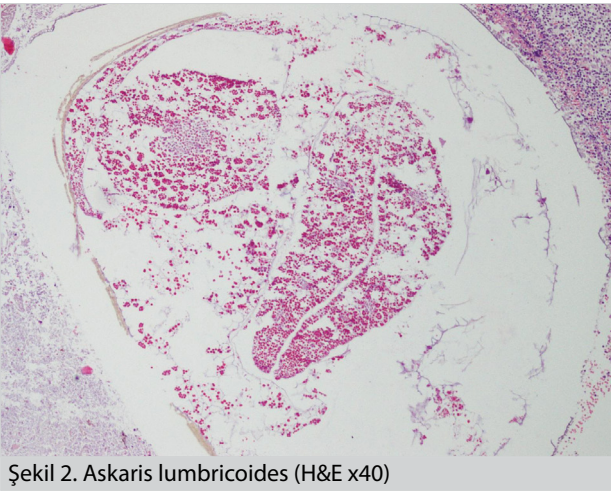
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.uluscerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2015

by Turkish Surgical Association
Available online at
www.uluscerrahidergisi.org



Şekil 1. Ascaris lumbricoides (H&E x10)



Şekil 2. Ascaris lumbricoides (H&E x40)

morbitide sebebi oluşturmada toplumsal taramalarla tespit edilip gerekli önlemlerin alınması gerektiği kanaatindeyiz.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.H.K., M.Ö., S.T.; Tasarım - A.H.K., M.Ö.; Denetleme - A.H.K., M.Ö.; Kaynaklar - T.P., S.T.; Malzemeler - T.P., S.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - M.Ö., A.H.K.; Analiz ve/veya yorum - A.S., M.Ö.;

Literatür taraması - A.H.K., S.T.; Yazıyı yazan - M.Ö., A.H.K., A.S.; Eleştirel İnceleme - A.S., T.P., S.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.H.K., M.Ö., S.T.; Design - A.H.K., M.Ö.; Supervision - A.H.K., M.Ö.; Funding - T.P., S.T.; Materials - T.P., S.T.; Data Collection and/or Processing - M.Ö., A.H.K.; Analysis and/or Interpretation - A.S., M.Ö.; Literature Review - A.H.K., S.T.; Writer - M.Ö., A.H.K., A.S.; Critical Review - A.S., T.P., S.T.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Humes DJ, Simpson J. Acute appendicitis. Br Med J 2006; 333: 530-534. [CrossRef]
2. Zakaria OM, Zakaria HM. Parasitic infestation in pediatric and adolescent appendicitis: a local experience. Oman Med J 2013; 28: 92-96. [CrossRef]
3. Karatepe O, Adas G. Parasitic infestation as cause of acute appendicitis. G Chir 2009; 30: 426-428.
4. Ustaçelebi Ş. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Güneş Kitabevi Ankara 1999; 1254-1255.
5. Akgun Y. Intestinal obstruction caused by Ascaris lumbricoides. Dis Colon Rectum 1996; 39: 1159-1163. [CrossRef]
6. Değerli S, Özçelik S. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fak. Parazitoloji Laboratuvarına başvuran hastalarda bağırsak parazitlerinin dağılımı. Türkiye Parazit Derg 2005; 29: 116-119.
7. Garcia LS, Ruckner DA. Intestinal nematodes: Ascaris lumbricoides. Diagnostic Medical Parasitology (4th ed.): ASM Pres, Washington 2001. p. 219-227.
8. Dorfman S, Cardozo J. The role of parasites in acute appendicitis of pediatric patients. Invest Clin 2003; 44: 337-340.
9. Gupta SC, Gupta AK, Keswani NK, Singh PA, Tripathi AK, Krishna V. Pathology of tropical appendicitis. J Clin Pathol 1989; 42: 1169-1172. [CrossRef]
10. Dorfman S, Talbot IC, Torres R, Cardozo J, Sanchez M. Parasitic infestation in acute appendicitis. Ann Trop Med Parasitol 1995; 89: 99-101.

Non-recurrent nerve from the vagus antero-medially located in the carotid sheath

Karotis kılıfı içinde ön-medialde yerleşik vagustan çıkan non-reküren sinir

Emin Gürleyik

ABSTRACT

Non-recurrent inferior laryngeal nerve (ILN) arising from the vagus nerve is a rare anatomic variation. The vagus descends vertically in the cervical neurovascular bundle, between and posterior to common carotid artery (CCA) and internal jugular vein (IJV). The vagus has also some anatomic variations. We present a case of two coincident anatomic variations both ILN and the vagus nerve. A patient with multinodular goiter was surgically treated with total thyroidectomy. Both two ILNs were identified, fully exposed and preserved along their cervical courses. We found that the right non-recurrent ILN directly arises from cervical vagal trunk, and enters the larynx at usual point after a short transverse course parallel to the inferior thyroid artery. The vagus nerve, easily exposed after dissection of the right lobe of the thyroid gland, is located medially to the CCA. We discovered the association of non-recurrent ILN and medially located vagus nerve in the same patient. Non-recurrent nerve and medially located vagus nerve in the cervical neurovascular bundle are two different variations. The coincidence of right non-recurrent ILN arising from cervical part of the vagus medial to the CCA in the same patient is a very interesting feature. The safety of thyroid operations is dependent to proper identification, dissection and full exposition of ILN. The safe procedure requires complete knowledge on the anatomy of neural structures including all their anatomic variations.

Keywords: Thyroid, vagus, recurrent nerve, variation, thyroidectomy

ÖZET

Vagus sinirinden çıkan non-reküren larenjeal sinir nadir bir anatomik varyasyondur. Vagus, boyun nörovasküler kılıf içinde, karotis arter ve internal jugüler ven arasında ve arkasında aşağıya doğru dikey seyredir. Vagusun da bazı anatomik varyasyonlarına rastlanır. Bu yazıda hem vagus siniri, hem de inferior larenjeal sinirde (ILS) eş zamanlı görülen iki anatomik varyasyon olgusu sunulmaktadır. Total tiroidektomi yapılan bir olguda her iki ILS bulunmuş, servikal seyir boyunca tam olarak ortaya konmuş ve korunmuştur. Sağ tarafta ILS'in vagustan çıktıktan sonra inferior tiroit artere paralel kısa bir seyirle normal yerinden larenkse giren non-reküren sinir bulundu. Diseksiyonu sonrası tiroit sağ lobu mediale çekilince ortaya konan vagus sinirinin karotis arterin medialinde seyrettiği tespit edildi. Aynı olguda, medial seyirli vagustan çıkan non-reküren sinir birlikteliği gözlemlendi. Non-reküren sinir ve servikal nörovasküler kılıf içinde medial yerleşimli vagus siniri iki farklı varyasyondur. Bu iki varyasyona aynı olguda rastlanması ilgi çekici bir özelliktir. Emniyetli tiroit cerrahisi, ILS'in bulunması, tam ve doğru olarak ortaya konmasına dayanır. Varyasyonları da içerecek şekilde komşu sinir yapıların anatomisinin tam olarak bilinmesi komplikasyonsuz tiroit cerrahisi için gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Tiroit, vagus, reküren sinir, varyasyon, tiroidektomi

Department of General Surgery,
Düzce University Faculty of
Medicine, Düzce, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Emin Gürleyik

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Genel Cerrahi Anabilim Dalı,
Düzce, Türkiye
Phone: +90 380 542 13 90
e-mail:
egurleyik@yahoo.com

Received / Gelis Tarihi: 18.08.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 25.09.2014
Available Online Date /
Çevrimiçi Yayın Tarihi: 19.06.2015

©Copyright 2015
by Turkish Surgical Association
Available online at
www.ulusalcerrahidergisi.org

©Telif Hakkı 2015
Türk Cerrahi Derneği
Makale metnine
www.ulusalcerrahidergisi.org
web sayfasından ulaşılabilir.

INTRODUCTION

The security of thyroid surgery may be affected by anatomical variations of the recurrent laryngeal nerve (RLN). A thyroid surgeon must know anatomy of the inferior laryngeal nerve (ILN) including its anatomic variations. A rare variation like non-recurrent nerve increases complication rate of thyroid operations (1-8). RLN is a branch of the vagus nerve which is normally located in the cervical neurovascular bundle posterior to the carotid artery and the jugular vein. The vagus nerve has also some anatomic variations which affect normal location of the nerve. The association of right non-recurrent nerve and varied location of cervical part of the vagus nerve is an extremely rare occurrence.

In this case report, a right non-recurrent ILN arising from cervical part of the vagus nerve with unusual location in the neurovascular bundle is presented in a surgically treated goiter case.

CASE PRESENTATION

Informed consent was obtained from a patient with goiter who has an indication of thyroid surgery.

Serum TSH and FT4 levels, and ultrasound images established the diagnosis of euthyroid multinodular thyroid enlargement with multiple hypoechoic solid nodules (largest one is 16 mm in diameter) in the right lobe and also multiple hypoechoic solid nodules (largest one is 36 x 25 mm) in the left lobe. Follicular neoplasm was the pathological diagnosis after fine needle aspiration cytology from the dominant nodule of the right lobe.

Total resection of the thyroid was surgical treatment in this patient. We identified inferior thyroid artery and left ILN with usual lateral approach. The right RLN was not found at usual position. The dissection was advanced in upward direction that a non-recurrent ILN was identified and exposed near the Berry ligament. The non-recurrent nerve shows a parallel course with the inferior thyroid artery. The nerve is followed until its origin. It has arisen from the trunk of cervical vagus nerve which was located anterior-medial position to CCA (Figure 1). The length of the non-recurrent ILN from the vagus to laryngeal entry was approximately 4 cm. Total thyroidectomy was performed after complete anatomical identification of both (left recurrent and right non-recurrent) ILNs. The postoperative period was uneventful. The patient was discharged at second postoperative day without any complication.

DISCUSSION

The safe thyroid surgery depends to the surgical identification and exposure of the RLN. This nerve has anatomic variations. Non-recurrent nerve is a rare variation with prevalence of equal or below 1% (1, 3-8). The non-recurrent nerve originates from the vagus, and has transverse course toward laryngeal entry point. The vagus nerve is generally located in the cervical neurovascular bundle, between and posterior to common carotid artery (CCA) and internal jugular vein (IJV). Some variations of cervical course of the vagus nerve have also been described. Our patient is a rare example of the association of both ILN and vagus nerve variations; non-recurrent course of right ILN and anterior-medial course of the vagus nerve in the carotid sheath.

Main anatomical features of our patient are right non-recurrent ILN and medially located vagus nerve. We think that two variations in a patient is extremely unusual. The association of location (medially to CCA) variation of the right vagus trunk and anatomic variation (non-recurrent course) of ILN is once reported in the literature (9). Toniato et al. (9) have reported medially located vagus nerve to the carotid artery associated with non-recurrent laryngeal nerve. They have mentioned that the medially located vagus nerve to the carotid artery could be a "pilot light" for non-recurrent nerve. They have commented that this is the first reported case in the literature (9). The coincidence of two variations of these two nerves in the same case deserves a distinct attention.

The variation as non-recurrent nerve increases the risk of nerve palsy. If RLN is not identified at its normal anatomy during surgery, surgeon must consider a non-recurrent nerve. Safe complete exposure of the nerve avoids vocal cord palsy. During thyroid surgery, the nerve is more superficial and vulnerable near Berry ligament. Therefore, the non-recurrent nerve should be followed from its origin from the vagus until its laryngeal entry. When we cannot find right RLN with usual lateral approach after identification of inferior thyroid artery, we discovered non-recurrent nerve by careful dissection near Berry ligament. We followed non-recurrent nerve until its origin from vagal trunk. This dissection permits us to also observe varied location of the vagus medial and anterior to CCA.

In normal anatomy, the cervical part of the vagus nerve passes vertically down the neck within the carotid sheath, lying between and just posterior to CCA and IJV. The vagus nerve

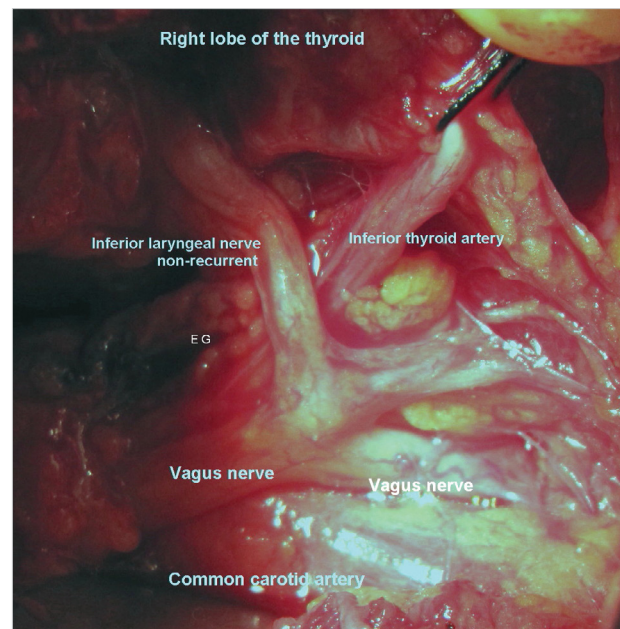


Figure 1. The right non-recurrent inferior laryngeal nerve arises directly from cervical vagus trunk. The vagus trunk is medially and superficially located to the common carotid artery

shows a high propensity to change its topographical relationship with the CCA during early fetal life; from primitive ventral course to final dorsal course (10). This anatomic observation points out that some topographical variations of the vagus nerve may occur in adults. At thyroidectomy operation the vagus is not usually visible and not detected during thyroidal lobe dissection. According to anatomic variation of the cervical course of the vagus nerve as in our patient, the nerve (medially located to the artery in the carotid sheath) may easily be detected and seen in the operation field after medial retraction of the thyroid lobe.

Intraoperative neuromonitoring (IONM) was not used in this operation. IONM can be helpful to find recurrent nerve, especially nerve with anatomical variation. IONM is a useful tool to better understand the anatomy and physiology of the ILN (11). The standardized technique of IONM involves vagal nerve stimulation which is useful for detecting non-recurrent ILN (12). Intraoperative monitoring involving vagal stimulation provides reliable electrophysiologic intraoperative verification of the presence of the non-recurrent ILN (13). Negative signal after pre-dissection vagus stimulation may show non-recurrent nerve. Therefore, IONM may prevent or reduce complication rate of nerve palsy in case of the presence of anatomical variations.

CONCLUSION

Non-recurrent nerve and medially located vagus nerve in the cervical neurovascular bundle are two different variations. The coincidence of right non-recurrent nerve arising from cervical part of the vagus medial to the CCA is a very interesting feature. The association of two anatomic variations of both two nerves has occurred in the same patient. The safety of thyroid operations may be provided by identification, dissection and full exposition of ILN. This dissection requires complete knowledge on the anatomy of the ILN including all neural anatomic and topographical variations.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the author.

Financial Disclosure: The author declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Çıkar Çatışması: Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Yazar bu çalışma için finansal destek almadığını beyan etmiştir.

REFERENCES

1. Mahmodlou R, Aghasi MR, Sephervand N. Identifying the non-recurrent laryngeal nerve: preventing a major risk of morbidity during thyroidectomy. *Int J Prev Med* 2013; 4: 237-240.
2. Wang CC, Wu CH. Non-recurrent inferior laryngeal nerve identification during robotic thyroidectomy. *J Laryngol Otol* 2014; 128: 199-202. [\[CrossRef\]](#)
3. Gurleyik E, Dogan S, Gunal O, Pehlivan M. The rare coincidence: non-recurrent laryngeal nerve pointed by a Zuckerkandl's tubercle. *Case Rep Med* 2012; 2012: 143049. [\[CrossRef\]](#)
4. Docimo G, Avenia N, Ragusa M, Gili S, Parmegiani D, Casalino G, et al. Non recurrent inferior laryngeal nerve: our surgical experience. *Clin Ter* 2009; 160: 347-349.
5. Calzolari F, Misso C, Monacelli M, Lucchini R, Sanguinetti A, D'ajello M, et al. Non-recurrent inferior laryngeal nerves and sympathetic-inferior laryngeal anastomotic branches: 6 years' personal experience. *Chir Ital* 2008; 60: 221-225.
6. Page C, Monet P, Peltier J, Bonnaire B, Strunski V. Non-recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery: report of three cases. *J Laryngol Otol* 2008; 122: 757-761. [\[CrossRef\]](#)
7. Gurleyik E. Three variations of the laryngeal nerve in the same patient: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 266. [\[CrossRef\]](#)
8. Li X, Wang Z, Lu X, Li J, Huang Y, Huang J, et al. Non-recurrent laryngeal nerve related to thyroid surgery: a report of 5 cases and literature review. *Med Sci Monit* 2010; 16: 71-75.
9. Toniato A, Merante Boschini I, Pagetta C, Casalide E, Pelizzo M. A "pilot light" of the right non-recurrent laryngeal nerve. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2010; 30: 107-109.
10. Miyake N, Hayashi S, Kawase T, Baik Hwan C, Murakami G, Fujiyama M, et al. Fetal anatomy of the human carotid sheath and structures in and around it. *Anat Rec* 2010; 293: 438-445. [\[CrossRef\]](#)
11. Donatini G, Carnaille B, Dionigi G. Increased detection of non-recurrent inferior laryngeal nerve during thyroid surgery using systematic intraoperative neuromonitoring. *World J Surg* 2013; 37: 91-93. [\[CrossRef\]](#)
12. Dionigi G, Kim HY, Wu CW, Lavazza M, Ferrari C, Leotta A, et al. Vagus nerve stimulation for standardized monitoring: technical notes for conventional and endoscopic thyroidectomy. *Surg Technol Int* 2013; 23: 95-103.
13. Kamani D, Potenza AS, Cernea CR, Kamani YV, Randolph GW. The nonrecurrent laryngeal nerve: Anatomic and electrophysiologic algorithm for reliable identification. *Laryngoscope* 2015; 125: 503-508. [\[CrossRef\]](#)

