



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 Yardımcıları / Deputy Publication Directors
Gökhan ÇİMEN
Dilşad GÜNEY

Yayın Koordinatörleri / Publication Coordinators
Esra GÖRGÜLÜ
Ebru MUTLU
Betül ÇİMEN
Nihan GÜLTAN
Zeynep YAKIŞIRER

Mali İşler Koordinatörü / Finance Coordinator
Veyisel KARA

Proje Koordinatörleri / Project Coordinators
Hakan ERTEN
Büşra KALKAN
Duygunur CAN

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
Tekas 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, Visceral 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 Rezaei

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 CERRAHi DERGiSi

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 CERRAHI 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: Kuru Mah. Kuru Sitesi, İhlamur 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 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. 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 kelimeli sınırlanır. Bu tür yazılarda görseller daha önemlidir ve video görüntüleri 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 kelimeli sınırlanır. 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 kelimeli sınırlanır. 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 özeti 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 özeti 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 kelimeli sınırlanır. 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 kelimeli sınırlanır. 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,

Dergimiz 2014 ve 2015 yıllarında sizlerin yaptığı bilimsel katkılarla hepimizin beklediği ilerlemeyi göstermiştir. Mayıs 2015 tarihinden itibaren PubMed dizininde "Ulus Cerrahi Derg" kısaltmasıyla görünür hale gelen dergimiz 2016 yılında da yeni gelişmelerle ilerlemesine devam edecektir. En son amacımız Ulusal Cerrahi Dergisi'nin Science Citation Index (SCI) ve Science Citation Index Expanded (SCI-E) dizinleri içinde yer almasıdır. Bu dizinleri bünyesinde barındıran Web of Science veri tabanı 2016 yılında Thomson Reuters tarafından yeniden yapılandırılacaktır. Bu kapsamda Web of Science veri tabanına yeni bir dizin eklenecektir. Bu yeni dizinin ismi Emerging Sources Citation Index (ESCI) olacaktır. ESCI farklı bilimsel alanlarda yayınlanan etkin dergileri kapsayacaktır. Bu dizin içindeki dergiler SCI ve SCIE dizinlerinde yer alan dergiler gibi Web of Science okurları tarafından erişilebilir hale gelecektir. Thomson Reuters tarafından Ulusal Cerrahi Dergisi ESCI dizinine 2016 yılından itibaren kabul edilmiştir. Bu güzel haberi sizlerle paylaşmak dergiye emek veren bizleri mutlu etmektedir. Sizlerin destekleriyle dergimizin bu dizin içindeki süreci de başarıyla tamamlayacağı düşüncesindeyiz.

Klinik ve deneysel araştırmalar her zaman bilimsel dergi editörleri ve okurları için daha fazla önem taşımaktadır. Ratlarda oluşturulan akut pankreatit modelinde everolimusun etkisini inceleyen deneysel araştırma bu kategorideki çalışmalara iyi bir örnektir. Benzer şekilde, tiroit papiller kanserlerde tanı konulmasına yardımcı olabilecek yeni bir parametre olarak galectin-3'ü inceleyen klinik araştırma da klinik pratiğimizi değiştirmede yol gösterici olabilecektir. Memenin filloid tümörlerini, paratiroid cerrahisi sırasında yapılan tiroidektomide saptanan tiroit kanserlerini, mide kanserlerinde HER-2 pozitifliğinin önemini ve distal rektum kanserlerindeki kemo-terapi uygulamalarını araştıran çalışmalarda klinikler kendi deneyimlerini aktarmaktadır.

Son yıllarda laparoskopik cerrahi uygulamalar günlük cerrahi pratiğimizde farklı alanlarda giderek daha fazla kullanılmaya başlamıştır. Yine genel cerrahi alanında bir başka popüler konu olan morbid obezitede laparoskopik yöntemleri araştıran klinik çalışma bu konuda meslektaşlarımıza yol gösterici olacaktır. Benzer şekilde, akut apandisit cerrahi tedavisinde laparoskopinin yerini araştıran klinik çalışma ve laparoskopik apendektomi sırasında kullandığımız güdük kapama yöntemlerini karşılaştıran derleme yazıları bu konudaki bilgi birikimimize katkıda bulunmaktadır. Meme kanserinin cerrahi tedavisinde son yıllarda önemli bir değişim gösteren aksillaya yaklaşımı özetleyen editöre mektup yazısı da bu konuya ilgi duyan meslektaşlarımıza yol gösterici olacaktır.

Sonraki sayılarda daha iyi haberlerle buluşmak dileğiyle saygılar sunarım.

Doç. Dr. Can Atalay
Editör Yardımcısı

İçindekiler

Özgün Araştırmalar

- 185 | Ratlarda deneysel olarak cerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte everolimusun etkileri
Alper Bilal Özkardeş, Birkan Bozkurt, Ersin Gürkan Dumlu, Mehmet Tokaç, Aylin Kılıç Yazgan, Merve Ergin, Özcan Erel, Mehmet Kılıç; Ankara-Türkiye
- 192 | Serum Galectin-3'ün papiller tiroid kanserlerinde tanısal değeri
Erdem Yılmaz, Tamer Karşıdağ, Cihad Tatar, Sefa Tüzün; Bursa, İstanbul, Adıyaman-Türkiye
- 197 | Memenin filloides tümörlerinde tedavi yaklaşımları nasıl olmalı?
Turan Acar, Ercüment Tarcan, Mehmet Hacıyanlı, Erdiç Kamer, Mustafa Peşkersoy, Seyran Yiğit, Özlem Gür, Necat Cın, Ayşegül Akder Sarı, Fatma Tatar, İzmir-Türkiye
- 202 | Laparoskopik sleeve gastrektominin morbid obezite ve obezite ilişkili komorbiditeler üzerine etkisi: Kohort çalışma
Süleyman Çetinkünar, Hasan Erdem, Recep Aktimur, Mehmet Aziret, Sabri Özdaş, Banu Yürekli, Fahri Yetişir, Adana, Samsun, Kars, Adıyaman, İzmir, Ankara-Türkiye
- 207 | Mide kanserlerinde HER-2 sıklığı, klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisi
Tevfik Kivılcım Uprak, Wafı Attallah, Çiğdem Ataizi Çelikel, Gülççek Ayrancı, Cumhuriyet Yeğen; İstanbul-Türkiye
- 214 | Paratiroid cerrahisi ile eş zamanlı yapılan tiroidektomi ameliyatlarında tiroid kanseri saptanma insidansı
Selman Emirikçi, Beyza Özçınar, Gizem Öner, Nail Omarov, Orhan Ağcaoglu, Yiğit Soytas, Nihat Aksakal, Fatih Yanar, Umut Barbaros, Yeşim Erbil; İstanbul-Türkiye
- 218 | Distal rektum kanserlerinde adjuvan ve neoadjuvan kemoradyoterapi: Tek merkezde iki on yıllık dönemin karşılaştırması
Baha Zengel, Adam Uslu, Zehra Adıbelli, Halit Yetiş, Fevzi Cengiz, Ahmet Aykas, Cenk Şimşek, Göksever Akpınar, Nuket Eliyatkin, Ali Duran; İzmir-Türkiye
- 224 | Apendektomi laparoskopik yapılmalı mı? Klinik prospektif randomize çalışma
Barış Mantoğlu, Bora Karip, Metin Mestan, Yalın İşcan, Birol Ağca, Hasan Altun, Kemal Memişoğlu; Kahramanmaraş, İstanbul, Kütahya-Türkiye

Davetli Derleme

- 229 | Laparoskopik apendektomide apendiks güdük kapatma yöntemleri
Burhan Mayir, Cemal Özben Ensari, Tuna Bilecik, Arif Aslaner, Mehmet Tahir Oruç; Antalya-Türkiye

Olgu Sunumları

- 232 | Situs inversus totalisli yetişkin bir hastada canlı vericiden karaciğer nakli
Yücel Yankol, Nesimi Mecit, Turan Kanmaz, Koray Acarlı, Münci Kalayoglu; İstanbul-Türkiye
- 235 | Whipple ameliyatında hepatik arter rekonstrüksiyonundan sonra gelişen koledok iskemisi
Murat Çakır, Tevfik Küçükkartallar, Ahmet Tekin, Fatma Betül Tuncer, Adil Kartal; Konya-Türkiye
- 238 | Meme ve böbrek kanseri: Eş zamanlı birliktelik
Orhan Üreyen, Emrah Dadalı, Fırat Akdeniz, Tamer Şahin, Mehmet Tahsin Tekeli, Nuket Eliyatkin, Hakan Postacı, Enver İlhan; İzmir-Türkiye
- 241 | İdiyopatik sklerozan enkapsüle peritonit
Turan Acar, İbrahim Kokulu, Nihan Acar, Cengiz Tavusbay, Mehmet Hacıyanlı; İzmir-Türkiye
- 244 | Safra kesesi paragangliomasi
İlhan Ece, Hüsnü Alptekin, Zeliha Esin Çelik, Mustafa Şahin; Konya-Türkiye
- 247 | İdiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle yapılan splenektomi sonrası gelişen intrahepatik splenozis
Osman Toktaş, Alpaslan Yavuz, Ümit İliklerden, Deniz Yılmaz, İrfan Bayram; Van-Türkiye
- 250 | Sigmoid kolon lümeni içinde yerleşimli endometriozis/ekstragenital endometriozis
Turan Acar, Nihan Acar, Salih Can Çelik, Neşe Ekinci, Ercüment Tarcan, Emir Çapkinoğlu; İzmir-Türkiye

Editöre Mektup

- 253 | Aksilla makrometastazlarında sentinel lenf nodu biyopsisi yeterli mi?
Merdan Fayda, Makbule Tambaş, Hasan Karanlık; İstanbul-Türkiye

256 | Hakem Listesi

Contents

Original Investigations

- 185 | Effects of everolimus on a rat model of cerulein-induced experimental acute pancreatitis
Alper Bilal Özkardeş, Birkan Bozkurt, Ersin Gürkan Dumlulu, Mehmet Tokaç, Aylin Kılıç Yazgan, Merve Ergin, Özcan Erel, Mehmet Kılıç; Ankara-Turkey
- 192 | Serum Galectin-3: diagnostic value for papillary thyroid carcinoma
Erdem Yılmaz, Tamer Karşıdağ, Cihad Tatar, Sefa Tüzün; Bursa, İstanbul, Adıyaman-Turkey
- 197 | How to approach phyllodes tumors of the breast?
Turan Acar, Ercüment Tarcan, Mehmet Hacıyanlı, Erdiç Kamer, Mustafa Peşkersoy, Seyran Yiğit, Özlem Gür, Necat Çın, Ayşegül Akder Sarı, Fatma Tatar, İzmir-Turkey
- 202 | The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on morbid obesity and obesity-related comorbidities: A cohort study
Süleyman Çetinküner, Hasan Erdem, Recep Aktimur, Mehmet Aziret, Sabri Özdaş, Banu Yürekli, Fahri Yetişir; Adana, Samsun, Kars, Adıyaman, İzmir, Ankara-Turkey
- 207 | HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters
Tevfik Kivılcım Uprak, Wafı Attaallah, Çiğdem Ataizi Çelikel, Gülççek Ayrancı, Cumhuriyet Yeğen; İstanbul-Turkey
- 214 | Thyroid cancer incidence in simultaneous thyroidectomy with parathyroid surgery
Selman Emiriki, Beyza Özçınar, Gizem Öner, Nail Omarov, Orhan Ağcaoglu, Yiğit Soytas, Nihat Aksakal, Fatih Yanar, Umut Barbaros, Yeşim Erbil; İstanbul-Turkey
- 218 | Adjuvant versus neoadjuvant chemoradiotherapy in distal rectal cancer: Comparison of two decades in a single center
Baha Zengel, Adam Uslu, Zehra Adıbelli, Halit Yetiş, Fevzi Cengiz, Ahmet Aykas, Cenk Şimşek, Göksever Akpınar, Nuket Eliyatkin, Ali Duran; İzmir-Turkey
- 224 | Should appendectomy be performed laparoscopically? Clinical prospective randomized trial
Barış Mantoğlu, Bora Karip, Metin Mestan, Yalın Işcan, Birol Ağca, Hasan Altun, Kemal Memişoğlu; Kahramanmaraş, İstanbul, Kütahya-Turkey

Invited Review

- 229 | Methods for closure of appendix stump during laparoscopic appendectomy procedure
Burhan Mayir, Cemal Özben Ensari, Tuna Bilecik, Arif Aslaner, Mehmet Tahir Oruç; Antalya-Turkey

Case Reports

- 232 | Living donor liver transplantation in an adult patient with situs inversus totalis
Yücel Yankol, Nesimi Mecit, Turan Kanmaz, Koray Acarlı, Münici Kalayoglu; İstanbul-Turkey
- 235 | Bile duct ischemia developing after reconstruction of the hepatic artery during the Whipple operation
Murat Çakır, Tevfik Küçük kartallar, Ahmet Tekin, Fatma Betül Tuncer, Adil Kartal; Konya-Turkey
- 238 | Co-existent breast and renal cancer
Orhan Üreyen, Emrah Dadalı, Fırat Akdeniz, Tamer Şahin, Mehmet Tahsin Tekeli, Nuket Eliyatkin, Hakan Postacı, Enver İlhan; İzmir-Turkey
- 241 | Idiopathic encapsulating sclerosing peritonitis
Turan Acar, İbrahim Kokulu, Nihan Acar, Cengiz Tavusbay, Mehmet Hacıyanlı; İzmir-Turkey
- 244 | Gallbladder paraganglioma
İlhan Ece, Hüsnü Alptekin, Zeliha Esin Çelik, Mustafa Şahin; Konya-Turkey
- 247 | Intrahepatic splenosis after splenectomy performed for idiopathic thrombocytopenic purpura
Osman Toktaş, Alpaslan Yavuz, Ümit İliklerden, Deniz Yılmaz, İrfan Bayram; Van-Turkey
- 250 | Endometriosis within the sigmoid colon/extragenital endometriosis
Turan Acar, Nihan Acar, Salih Can Çelik, Neşe İkinci, Ercüment Tarcan, Emir Çapkinoğlu; İzmir-Turkey

Letter to the Editor

- 253 | Is sentinel lymph node biopsy enough for axillary macrometastasis?
Merdan Fayda, Makbule Tambaş, Hasan Karanlık; İstanbul-Turkey

256 | Reviewer List

Effects of everolimus on a rat model of cerulein-induced experimental acute pancreatitis

Ratlarda deneysel olarak cerulein ile oluşturulmuş akut pankreatitte everolimusun etkileri

Alper Bilal Özkardeş¹, Birkan Bozkurt¹, Ersin Gürkan Dumlu¹, Mehmet Tokaç¹, Aylin Kılıç Yazgan², Merve Ergin³, Özcan Erel³, Mehmet Kılıç⁴

ABSTRACT

Objective: To analyze the biochemical and histopathological effects of everolimus in an experimental rat model of cerulein-induced acute pancreatitis. The aim of the present study was to determine the effects of everolimus on blood biochemical parameters and tissue histopathology in an experimental rat model of cerulein-induced acute pancreatitis.

Material and Methods: In 30 Wistar albino rats (male; 240–260 g), acute pancreatitis was induced by an intraperitoneal injection of cerulein (50 µg/kg) administered twice in 2 h. They were equally divided into the following three groups: 0.9% isotonic solution (Group 1; control), everolimus once (Group 2), and everolimus twice (Group 3) by oral gavage after cerulein injection. Thirty hours after the induction of pancreatitis, blood samples were collected by direct intracardiac puncture, rats were sacrificed, and pancreatic tissue samples were obtained.

Results: Biochemical analyses of the blood samples showed statistically significant difference in red blood cell count as well as hemoglobin, hematocrit, urea, and alanine transaminase levels among the study groups ($p < 0.05$ in all). Everolimus proved to significantly increase red blood cell count in a dose-independent manner. Hemoglobin and hematocrit levels significantly increased only after treatment with one dose of everolimus. Urea level was significantly different between the Groups 2 and 3; however, no change was observed in both groups when compared with the control. Alanine transaminase level significantly decreased only after treatment with two doses of everolimus. Histopathological analyses revealed that everolimus significantly decreased inflammation and perivascular infiltrate in a dose-dependent manner (35% in Group 2, 75% in Group 3; $p = 0.048$).

Conclusion: Treatment with two doses of everolimus improved some biochemical and histopathological parameters of experimental rat models of cerulein-induced acute pancreatitis and implied the specific inhibition of inflammatory response pathways.

Keywords: Pancreatitis, cerulein, everolimus, inflammation

ÖZ

Amaç: Deneysel rat modelinde cerulein ile indüklenmiş akut pankreatitte everolimusun biyokimyasal ve histopatolojik etkilerini incelemek. Mevcut çalışmanın amacı cerulein ile indüklenmiş akut pankreatitli deneysel rat modelinde everolimusun kan biyokimyasal parametrelerinde ve doku histopatolojisindeki etkilerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada, 30 adet Wistar-Albino rat (erkek, 240-260 gr) kullanıldı. Ceruleinin (50 µg/kg) 2 saat aralıkla intraperitoneal enjeksiyonu ile akut pankreatit oluşturuldu. Ratlar 3 gruba ayrılarak, cerulein enjeksiyonu sonrası gavaaj ile serum fizyolojik verilenler Grup 1, bir kez everolimus verilenler Grup 2 ve iki kez everolimus verilenler Grup 3 olarak isimlendirildi. Pankreatit indüksiyonundan otuz saat sonra kan örnekleri direkt intrakardiyak ponskiyon ile alındı, ratlar sakrifiye edildi ve pankreatik doku örnekleri alındı.

Bulgular: Kan örneklerinin biyokimyasal analizleri sonrasında gruplar arasında, kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit, üre ve alanin transaminaz seviyesinde anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,05$). Everolimus doz bağımsız olarak kırmızı kan hücrelerinin seviyesinde anlamlı yükselişe neden oldu. Hemoglobin ve hematokrit seviyeleri ise tek doz everolimus sonrası artış gösterdi. Üre seviyesindeki değişim Grup 2 ve 3 arasında anlamlıyken, kontrol grubuna göre değişim gözlemlenmedi. Alanin transaminaz seviyesi sadece iki doz everolimus sonrası anlamlı bir azalma gösterdi. Histopatolojik analizler sonrasında everolimusla doz bağımlı olarak enflamasyon ve perivasküler infiltrasyonda anlamlı azalma olduğu görüldü (Grup 2 %35, Grup 3 %75; $p = 0,048$).

Sonuç: Çift doz everolimus tedavisi, cerulein ile indüklenmiş akut pankreatitin oluşturulduğu deneysel rat modelinde histopatolojik ve biyokimyasal parametrelerde değişimler sağlamakta ve bu da inflamatuvar cevap yollarının inhibisyonunu işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Pankreatit, cerulein, everolimus, inflamasyon

INTRODUCTION

Acute pancreatitis is a localized inflammatory condition with a high mortality rate (2.1%–9.2%) worldwide. Because of its potential to trigger systemic inflammatory response, it can cause multiple organ failure (1, 2). The common causes of acute pancreatitis are alcohol abuse or gallstone disease (60%–75% of the cases) followed by hypertriglyceridemia, hyperparathyroidism, pancreatic malignancy, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, trauma, infectious agents (increasingly associated with HIV infection), drugs (such as tetracycline, azathioprine, ethinyl estradiol, mercaptopurine, and sulfamethoxazole), autoimmunity, abdominal trauma, ischemia, diabetes mellitus, porphyria, and heredity (3–5).

Although the disease is common, the treatment of acute pancreatitis is still very limited. There are only a number of pharmacological approaches, which are mostly supportive involving adequate fluid resuscitation and oxygen supplementation, to maintain normal arterial oxygen saturation (6, 7). However, when the local inflammation of pancreas provokes the systemic inflammatory response syndrome (SIRS), the treatment requires intensive medical management and even surgery (3–5, 8, 9).

Everolimus [40-O-(2-hydroxyethyl)-rapamycin] is an orally administered analogue of rapamycin. Similar to rapamycin, everolimus and cyclophilin FKBP-12 complex binds to the serine/threonine kinase mTOR

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

²Clinic of Pathology, Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

³Department of Biochemistry, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

⁴Department of General Surgery, Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Ersin Gürkan Dumlu

e-mail: gurkanumlu@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 20.04.2015

Accepted / Kabul Tarihi: 19.05.2015

©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.

and inhibits downstream signalling pathways for cell growth and proliferation (10-12). Although initially developed for the acute and chronic rejection of cardiac, liver, lung, and renal transplant recipients, everolimus is currently being used for the treatment of many cancer types, including renal cell carcinoma, pancreatic neuroendocrine tumors, and breast cancer (13, 14). As a novel proliferation inhibitor, the use of everolimus in various diseases is still ongoing. However, there are no data available in the literature regarding the potential use of everolimus for the treatment of acute pancreatitis, although its antitumor activity in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors has been proved in a phase 3 study (15).

The aim of the present study is to determine the effects of everolimus on blood biochemical parameters and tissue histopathology in an experimental rat model of cerulein-induced acute pancreatitis.

MATERIAL AND METHODS

Study Design

This was an experimental animal study, which was approved by the Ankara Training and Research Hospital Ethics Committee for Animal Experiments, and all animal experiments were performed in accordance with international guidelines and local requirements.

Experimental Procedures and Biochemical Sampling

Thirty Wistar albino rats (male; 240–260 g) were used for experiments. Rats were kept in the standard room temperature and humidity for 2 days before the experiments with access to water and standard feed *ad libitum*. Experiments were performed under general anesthesia induced by intraperitoneal injections of ketaminehydrochloride (40 mg/kg) [Ketalar; Parke-Davis, Istanbul, Turkey] and xylazine (5 mg/kg) [Rompun; Bayer Turk Kimya San. Ltd., Istanbul, Turkey].

In all rats, acute pancreatitis was induced by an intraperitoneal injection of cerulein (50 µg/kg) [Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Steinheim, Germany] administered twice in 2 h. Thirty rats were randomly and equally divided into the following three groups after anesthesia: 0.9% isotonic solution (Group 1; control), everolimus once (Group 2), and everolimus twice (Group 3). Group 1 was selected as control and was supported by 0.9% isotonic solution orally administered after cerulein injection. One dose of everolimus [Certican™; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland] diluted with physiologic serum to 1.5 mg/kg was administered to the rats in Group 2 by oral gavage at 4 h after cerulein injection. Two doses of everolimus were administered to Group 3 at 4 and 12 h after cerulein injection.

No animals were lost during the experiment. Blood samples were collected by direct intracardiac puncture at 30 h after the induction of pancreatitis for biochemical analysis. Rats were sacrificed by cervical dislocation. Pancreatic tissue samples were removed under sterile conditions and fixed in 10% formaldehyde solution for histopathological examination.

Biochemical and Histopathological Evaluation

Blood samples were analyzed for the following biochemical parameters: white blood cell count (/mm³), red blood cell count (/mm³), hemoglobin (g/dL), hematocrit (%), platelet (/

µL), total antioxidant status (mmol Trolox Eq/L), total oxidant status (µmol H₂O₂ Eq/L), paraoxonase-1 (U/L), arylesterase (U/L), ceruloplasmin (U/L), catalase (U/L), myeloperoxidase (U/L), urea (mg/dL), creatinine (mg/dL), aspartate aminotransferase (U/L), alanine transaminase (U/L), amylase (U/L), lipase (U/L), direct bilirubin (mg/dL), total bilirubin (mg/dL), and lactate dehydrogenase (U/L).

Total antioxidant and total oxidant statuses were spectrophotometrically determined using fully automated colorimetric measurement methods (16, 17). The assay results for total antioxidant status were calibrated against a Trolox standard curve and given in mm Trolox Eq/L. Results for the total oxidant status were calibrated against hydrogen peroxide (H₂O₂) standard curve and given in µmol H₂O₂ Eq/L.

Paraoxonase-1 and arylesterase activities were determined using commercially available Rel assay kits (18). Paraoxonase-1 assay was performed in the presence and absence of NaCl, and a molar absorptivity coefficient of 18290 M⁻¹cm⁻¹ was used for the calculation of enzymatic activity. For the determination of arylesterase activity, phenylacetate was used as the substrate, and a molar absorptivity coefficient of 1310 M⁻¹cm⁻¹ was used for the calculation of enzymatic activity.

Pancreatic tissue samples were fixed in 10% buffered formalin over 48 h as well as were dehydrated and embedded in paraffin wax for light microscopic analysis. Sections with a thickness of 4–6 µm were stained with hematoxylin and eosin (H&E) for the determination of general morphology. The stained sections were evaluated using a photomicroscope [Nikon photomicroscope; Japan] by an experienced histologist who was blinded to the experimental groups.

The histopathological findings such as pancreatic edema, acinar necrosis, hemorrhage, fat necrosis, inflammation, and perivascular infiltrate were evaluated. Each histopathological finding was scored from 1 to 4 according to criteria defined by Schmidt et al. (19), as shown in Table 1.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using the Statistical Package for Social Sciences software package (SPSS; version 13.0; SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Results are expressed as the mean±standard deviation (SD) for quantitative data. Groups of data were compared using the one-way ANOVA test followed by Tukey test for post hoc analysis. A p value of <0.05 was accepted to be statistically significant.

RESULTS

Biochemical Parameters

The biochemical changes in the blood samples of three groups of rats (Group 1, control; Group 2, cerulein-induced acute pancreatitis treated with one dose of everolimus; and Group 3, cerulein-induced acute pancreatitis treated with two doses of everolimus) are summarized in Tables 2 and 3. Most of the biochemical parameters analyzed (16 of 21) did not show statistically significant differences among the groups (Table 2).

On the other hand, analyses of red blood cell count as well as hematocrit, hemoglobin, urea, and alanine transaminase

Table 1. Histopathological scoring criteria according to Schmidt et al. (19)

Score	Criteria
Edema	
0	Absent
0.5	Focal expansion of interlobar septae
1	Diffuse expansion of interlobar septae
1.5	Same as 1+focal expansion of interlobular septae
2	Same as 1+diffuse expansion of interlobular septae
2.5	Same as 2+focal expansion of interacinar septae
3	Same as 2+diffuse expansion of interacinar septae
3.5	Same as 3+focal expansion of intercellular spaces
4	Same as 3+diffuse expansion of intercellular spaces
Acinar necrosis	
0	Absent
0.5	Focal occurrence of 1–4 necrotic cells/HPF
1	Diffuse occurrence of 1–4 necrotic cells/HPF
1.5	Same as 1+focal occurrence of 5–10 necrotic cells/HPF
2	Diffuse occurrence of 5–10 necrotic cells/HPF
2.5	Same as 2+focal occurrence of 11–16 necrotic cells/HPF
3	Diffuse occurrence of 1 1–16 necrotic cells/HPF (foci of confluent necrosis)
3.5	Same as 3+focal occurrence of >16 necrotic cells/HPF
4	>16 necrotic cells/HPF (Extensive confluent necrosis)
Hemorrhage and fat necrosis	
0	Absent
0.5	1 focus
1	2 foci
1.5	3 foci
2	4 foci
2.5	5 foci
3	6 foci
3.5	7 foci
4	>7 foci
Inflammation and perivascular infiltrate	
0	0-1 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
0.5	2–5 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
1	6–10 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
1.5	11–15 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
2	16–20 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
2.5	21–25 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
3	26–30 intralobular or perivascular leukocytes/HPF
3.5	>30 leukocytes/HPF or focal microabscesses
4	>35 leukocytes/HPF or confluent microabscesses
HPF: high-power field	

levels proved to be significantly different when group data were compared (Table 3). Accordingly, on comparing with the control, red blood cell count significantly increased when treated with one dose of everolimus (Group 2; $p=0.011$) as well as when treated with two doses of everolimus (Group 3;

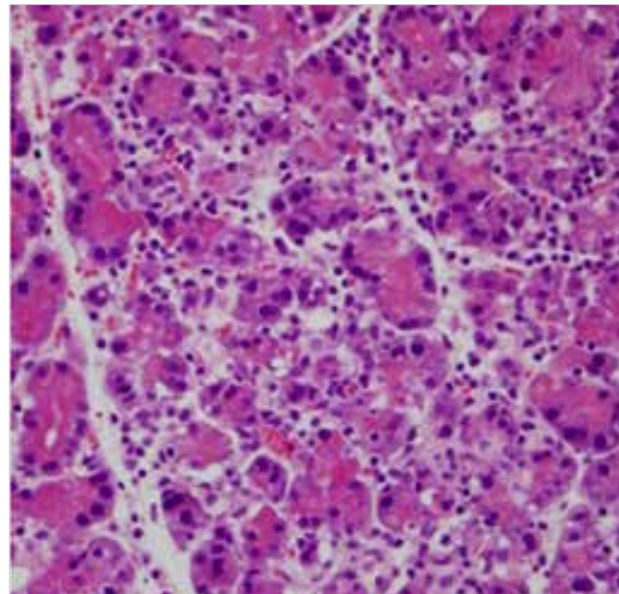


Figure 1. Histopathological assessment (H&E; ×400) showing acinar necrosis in the pancreatic tissue of Group 3 (cerulein-induced pancreatitis treated with two doses of everolimus)

$p=0.019$); however, no significant difference was detected between the Groups 2 and 3. Hemoglobin and hematocrit values significantly increased only in Group 2 when compared with the control ($p=0.022$ and $p=0.043$, respectively) but showed no statistically significant difference in Group 3, although an increase in the values when compared with the control data was obvious. Urea level did not change when compared between the control and everolimus-treated rat groups; however, there was a statistically significant increase in urea level in Group 3 (two doses) compared with Group 2 (one dose) ($p=0.01$; Table 3). Alanine transaminase is the only biochemical parameter that showed a decrease after everolimus treatment when compared with the control. Accordingly, in Group 3 (cerulein-induced acute pancreatitis treated with two doses of everolimus), alanine transaminase level significantly decreased (approximately up to 20%) when compared with the control ($p=0.038$; Table 3).

Histopathological Scoring

Histopathological analyses included the determination of pancreatic edema, acinar necrosis, hemorrhage, fat necrosis, inflammation, and perivascular infiltrate. Varying degrees of pathological changes were observed in all the groups (Figures 1 and 2) and scored according to Schmidt et al. (19) (Table 4). Statistical comparison of results showed no significant differences in pancreatic edema, acinar and fat necroses, and hemorrhage after everolimus treatment. On the other hand, the treatment of everolimus during acute pancreatitis in rats resulted in significantly lower inflammation and lower level of perivascular infiltrate ($p=0.048$; Table 4); in Group 2, inflammation and level of perivascular infiltrate decreased by 35% and in Group 3 (Figure 2), they decreased by 75%.

DISCUSSION

The incidence of acute pancreatitis has increased up to 10-fold over the past 20 years; however, the sudden onset and poorly understood pathophysiology of acute pancreatitis still limit

Table 2. Biochemical parameters of the groups with no statistically significant differences

	Group 1 (Control) n=10	Group 2 (One dose of everolimus) n=10	Group 3 (Two doses of everolimus) n=10	p ^a
White blood cell count (/mm ³)	8.42±2.17	7.83±1.03	8.75±2.5	0.585
Platelet (/μL)	473.8±87.05	435.7±137.05	500.7±165.91	0.559
Total antioxidant status (mmol Trolox Eq/L)	2.04±0.23	1.85±0.14	1.93±0.15	0.070
Total oxidant status (μmol H ₂ O ₂ Eq/L)	12.12±7.49	8.55±6.06	12.29±6.4	0.381
Paraoxonase-1 (U/L)	90.92±100.97	44.82±61.55	62.35±73	0.442
Arylesterase (U/L)	43.47±46.04	30.13±27.64	24.05±24.68	0.439
Ceruloplasmin (U/L)	22.92±4.55	22.91±2.33	24.48±2.16	0.461
Catalase (U/L)	240.27±167.19	118.1±105.97	208.67±131.9	0.138
Myeloperoxidase (U/L)	272.03±129.78	273.54±111.82	321.7±130.22	0.602
Creatinine (mg/dL)	0.23±0.05	0.3±0.07	0.3±0.12	0.106
Aspartate aminotransferase (U/L)	98.5±20.47	96±14.78	86.2±10.99	0.207
Amylase (U/L)	2222.4±708.18	2411.1±364.45	2642.1±640.95	0.298
Lipase (U/L)	6.6±2.64	5.1±0.32	5.1±0.32	0.059
Direct bilirubin (mg/dL)	0.02±0.02	0.03±0.02	0.02±0.02	0.703
Total bilirubin (mg/dL)	0.03±0.05	0.05±0.08	0.06±0.07	0.571
Lactate dehydrogenase (U/L)	325.1±178.86	202.4±60.44	234.9±75.64	0.070

Results are given as the mean±standard deviation (SD).
^aComparative analysis was performed with one-way ANOVA test followed by Tukey test.

Table 3. Biochemical parameters with statistically significant differences between groups

	Group 1 (G1, Control) n=10	Group 2 (G2, One dose of everolimus) n=10	Group 3 (G3, Two doses of everolimus) n=10	p ^a
Red blood cell count (/mm ³)	7.35±0.38	7.91±0.45	7.87±0.38	G1-G2=0.011 G1-G3=0.019 G2-G3=0.969
Hemoglobin (g/dL)	12.9±0.7	13.87±0.5	13.44±1.02	G1-G2=0.022 G1-G3=0.270 G2-G3=0.429
Hematocrit (%)	38.99±2.46	41.43±1.28	41.23±2.47	G1-G2=0.043 G1-G3=0.067 G2-G3=0.976
Urea (mg/dL)	7.35±0.38	7.91±0.45	7.87±0.38	G1-G2=0.011 G1-G3=0.019 G2-G3=0.969
Alanine transaminase (U/L)	63.7±9.45	57.1±13.08	51.2±9.31	G1-G2=0.369 G1-G3=0.038 G2-G3=0.448

Results are given as the mean±standard deviation (SD).
^aComparative analysis was performed with Tukey test.

the pharmacological approaches (1, 3-6, 20, 21). The disease is characterized by the activation of leukocytes and release of proinflammatory cytokines resulting in local pancreatic inflammation and acinar cell damage (1, 3, 20). The inflammation results in edema, vascular damage, hemorrhage, and

necrosis in pancreatic tissues; acinar cell damage leads to the local activation of the immune system, thereby triggering SIRS followed by multiple organ failure, which is the main reason for high mortality rates (20%–60%) because of acute pancreatitis (1, 3, 22).

Table 4. Histopathological parameters of the study groups

	Group 1 (Control) n=10	Group 2 (One dose of everolimus) n=10	Group 3 (Two doses of everolimus) n=10	p ^a
Edema	2±0.52	2.5±0.73	1.2±0.41	0.069
Acinar necrosis	0.5±0.58	1.0±0.97	0.5±0.96	0.305
Hemorrhage and fat necrosis	1.5±1.14	2.0±0.78	2.0±1.22	0.861
Inflammation and perivascular infiltrate	0.75±1.3	0.75±0.74	0.0±0.50	0.048

Each histopathological finding was scored from 1 to 4 according to criteria defined by Schmidt et al. (19), as shown in Table 1. Results are given as the median±standard deviation.

^aComparative analysis was performed with one-way ANOVA test followed by Tukey test.

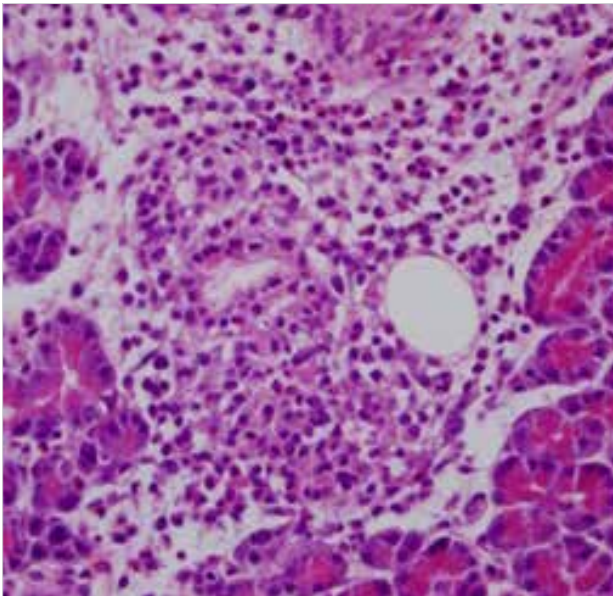


Figure 2. Histopathological assessment (H&E; ×400) showing focal abscess in the pancreatic tissue of Group 3 (cerulein-induced pancreatitis treated with two doses of everolimus)

The early diagnosis for the prediction of severity of acute pancreatitis is a critical factor as the disease is only curable before SIRS is initiated. However, the choice of the right marker for diagnosis is rather difficult as the change in biochemical parameters depend on etiology, age, gender, race, genetic constitution, severity on admission, and the extent and infection of pancreatic necrosis (22). The most reliable prognostic markers include blood cell count, blood urea nitrogen, creatinine, hematocrit, proteinuria, C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9, serum amyloid A protein, interleukin-6, interleukin-8, interleukin-18, trypsinogen-2, and trypsin-2-alpha 1 antitrypsin complex (22).

In this study, we investigated the biochemical and histopathological effects of the use of the novel proliferation inhibitor everolimus, which is mostly used as an anticancer drug, on the treatment of acute pancreatitis. The best approach to study the effects of a particular treatment on the course of acute pancreatitis is the use of experimental animal models. Cerulein-induced acute pancreatitis in rat is the most widely used model with biochemical, morphological, and pathophysiological similarities to the various aspects of human pancreatitis

(20, 23). In this experimental study, we used Wistar albino rat models with cerulein-induced acute pancreatitis. Rat models were divided into three groups, one of which was the control group treated with cerulein alone to induce acute pancreatitis; the other two groups received everolimus by oral gavage, i.e., one dose at the 4th h and two doses at the 4th and 12th h after cerulein injection, respectively. Biochemical and histopathological analyses of the effects of everolimus were performed at 30 h after the induction of acute pancreatitis with cerulein injection using intercardiac blood and pancreatic tissue samples of experimental rat models.

White blood cell count, red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, platelet, total antioxidant status, total oxidant status, paraoxonase-1, arylesterase, ceruloplasmin, catalase, myeloperoxidase, urea, creatinine, aspartate aminotransferase, alanine transaminase, amylase, lipase, direct bilirubin, total bilirubin, and lactate dehydrogenase were determined as biochemical parameters. It was found that the use of everolimus as a treatment for acute pancreatitis resulted in no significant changes in most of these parameters when compared with controls or when compared between one dose or two doses of everolimus-treated groups.

Red blood cell count as well as hemoglobin and hematocrit levels of the experimental rat models of cerulein-induced acute pancreatitis increased after everolimus treatment when compared with the control group that received no treatment (Table 3). A statistically significant increase in red blood cell count was found to be independent of the number of times everolimus was administered by oral gavage. On the other hand, a statistically significant increase in hemoglobin and hematocrit was found only in the one dose of everolimus-treated group when compared with the control. Although statistically insignificant, an obvious increase when compared with the control was observed in both parameters in the group of experimental rats treated with two doses of everolimus. The control group in this study received no treatment and was expected to develop acute pancreatitis. Red blood cell count and hematocrit are among the prognostic markers of acute pancreatitis (22, 24); therefore, a decrease in the abovementioned biochemical parameters in the control group was expected. The increase in red blood cell count as well as in hematocrit and hemoglobin levels after everolimus treatment suggests an improvement of tissue oxygenation (25) and of microcirculatory function (26). A decrease in blood urea nitrogen level is a rapid and reliable prognostic marker for acute pancreatitis (22).

On comparing the blood urea levels of experimental rat models with cerulein-induced acute pancreatitis, the values of the blood urea levels showed almost no change after one dose of everolimus treatment; however, two doses of everolimus treatment resulted in an increase in the value when compared with that of the control (Table 3). On the other hand, a statistically significant increase ($p<0.05$) was only observed when two groups that received everolimus after cerulein injection were compared (Table 3). All of these observations may imply recovery from pancreatic tissue damage induced by cerulein injection.

The liver enzyme alanine transaminase is also found in kidneys, heart, muscles, and pancreas in small amounts. The biochemical determination of this parameter in the blood samples of patients with acute pancreatitis has been used to determine whether the liver is damaged or diseased (27). In this study, the alanine transaminase level of the control group of rats with cerulein-induced acute pancreatitis showed a decrease after everolimus treatment by oral gavage (Table 3). The inflammatory response is known to develop very rapidly in the experimental rat models of cerulein-induced acute pancreatitis (28); therefore, the increase in the amount of alanine transaminase detected in blood samples may imply that SIRS has already been initiated, and that the liver has been damaged because of acute pancreatitis. The comparison of two different doses of everolimus treatment indicated that two doses of everolimus resulted in approximately 20% decrease in blood alanine transaminase levels, suggesting that the effect is dependent on the amount of everolimus used in the treatment (Table 3).

In this study, the histopathological analyses of pancreatic tissue samples of experimental rat models was scored with respect to pancreatic edema, acinar and fat necroses, hemorrhage, inflammation, and perivascular infiltrate. Although the other three scores did not show any significant difference, a decrease in inflammation and perivascular infiltrate score by 35% in experimental rat models with cerulein-induced acute pancreatitis administered with one dose of everolimus by oral gavage and a decrease by 75% in those administered with two doses of everolimus were the most significant and promising findings of this study (Table 4). Because the mortality rate significantly increases with multiple organ failure because of SIRS, the specific inhibition of inflammatory signalling pathways presents a great potential as pharmacological treatment (2, 6, 21). The significant decrease in inflammation and perivascular infiltrate score may imply that everolimus treatment directly or indirectly interferes with the inflammatory signalling pathway, thereby inhibiting SIRS.

CONCLUSION

Everolimus treatment improved red blood cell count and inflammation as well as hemoglobin, hematocrit, urea, alanine transaminase, and perivascular infiltrate levels in the experimental rat models of cerulein-induced acute pancreatitis. Significant decrease in blood alanine transaminase levels combined with approximately 75% decrease in histopathological inflammation and perivascular infiltrate score after two treatments indicates the potential of everolimus in the specific inhibition of SIRS, which is the main reason for the death of patient due to acute pancreatitis. These findings imply the importance of new experimental and clinical studies for investigating the

therapeutic role and optimum dosage of everolimus in the treatment of acute pancreatitis.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.B.Ö., E.G.D., B.B.; Tasarım - A.B.Ö., B.B.; Denetleme - M.K., Ö.E.; Kaynaklar - B.B., E.G.D.; Malzemeler - A.K.Y., M.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.T., E.G.D.; Analiz ve/veya Yorum - A.B.Ö., B.B.; Literatür Taraması - A.B.Ö., E.G.D., M.T.; Yazıyı Yazan - A.B.Ö.; Eleştirel İnceleme - Ö.E., M.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Bulut NE, Özkan E, Ekinci O, Dulundu E, Topaloğlu Ü, Şehirli AÖ, et al. Beneficial effects of alpha lipoic acid on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2011; 17: 383-389. [\[CrossRef\]](#)
2. Hoque R, Malik AF, Gorelick F, Mehal WZ. Sterile inflammatory response in acute pancreatitis. *Pancreas* 2012; 41: 353-357. [\[CrossRef\]](#)
3. Kilic E, Amanvermez R, Kefeli M, Polat C, Gunay M. Protective effects of etanercept and methylprednisolone on pancreatic damage in cerulein-induced acute pancreatitis. *Saudi Med J* 2010; 31: 394-399.
4. Kingsnorth A, O'Reilly D. Acute pancreatitis. *BMJ* 2006; 332: 1072-1076. [\[CrossRef\]](#)
5. Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Ethiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17: 799-805. [\[CrossRef\]](#)
6. Bang UC, Semb S, Nojgaard C, Bendtsen F. Pharmacological approach to acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2968-2976. [\[CrossRef\]](#)
7. Easler JJ, Mounzer R, Papachristou GI. Pharmacological therapy for acute pancreatitis: where are we now? where are we going? *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; 58: 365-376.
8. Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 99-103. [\[CrossRef\]](#)
9. Schepers NJ, Besselink MG, van Santvoort HC, Bakker OJ, Bruno MJ; Dutch Pancreatitis Study Group. Early management of acute pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013; 27: 727-743. [\[CrossRef\]](#)
10. Gabardi S, Baroletti SA. Everolimus: a proliferation signal inhibitor with clinical applications in organ transplantation, oncology, and cardiology. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 1044-1056. [\[CrossRef\]](#)

11. Garnock-Jones KP, Keating GM. Everolimus. *Drugs* 2009; 69: 2115-2124. [\[CrossRef\]](#)
12. Houghton PJ. Everolimus. *Clin Cancer Res* 2010; 16: 1368-1372. [\[CrossRef\]](#)
13. Nashan B. Review of the proliferation inhibitor everolimus. *Drug Evaluation* 2002; 11: 1845-1857. [\[CrossRef\]](#)
14. Lebwohl D, Anak O, Sahmoud T, Klimovsky J, Elmroth I, Haas T, et al. Development of everolimus, a novel oral mTOR inhibitor, across a spectrum of diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1291: 14-32. [\[CrossRef\]](#)
15. Yao JC, Shah MH, Ito T, Bohas CL, Wolin EM, Van Cutsem E. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011; 364: 514-523. [\[CrossRef\]](#)
16. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37: 112-119. [\[CrossRef\]](#)
17. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38: 1103-1111. [\[CrossRef\]](#)
18. Toy H, Camuzcuoglu H, Celik H, Erel O, Aksoy N. Assessment of serum paraoxonase and arylesterase activities in early pregnancy failure. *Swiss Med Wkly* 2009; 139: 76-81.
19. Schmidt J, Rattner DW, Lewandrowski K, Compton CC, Mandavilli U, Knoefel WT, et al. A better model of acute pancreatitis for evaluating therapy. *Ann Surg* 1992; 215: 44-56. [\[CrossRef\]](#)
20. Kim H. Cerulein pancreatitis: Oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Gut Liver* 2008; 2: 74-80. [\[CrossRef\]](#)
21. Lankish PG, Lerch MM. Pharmacological prevention and treatment of acute pancreatitis: where are we now? *Dig Dis* 2006; 24: 148-159. [\[CrossRef\]](#)
22. Al Mofleh IA. Severe acute pancreatitis: pathogenetic aspects and prognostic factors. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 675-684. [\[CrossRef\]](#)
23. Kahl S, Mayer JM. Update on experimental acute pancreatitis. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012; 58: 355-363.
24. Chmiel B, Pajak J, Grabowska-Bochenek R, Cierpka L. Decreased red blood cells deformability in acute pancreatitis in the rat. Effect of tirilazad mesylate. *Folia Med Cracov* 2003; 44: 109-115.
25. Mao EQ, Fei J, Peng YB, Huang J, Tang YQ, Zhang SD. Rapid hemodilution is associated with increased sepsis and mortality among patients with severe acute pancreatitis. *Chin Med J (Engl)* 2010; 123: 1639-1644.
26. Strate T, Mann O, Kleinhans H, Rusani S, Schneider C, Yekebas E, et al. Microcirculatory function and tissue damage is improved after therapeutic injection of bovine hemoglobin in severe acute rodent pancreatitis. *Pancreas* 2005; 30: 254-259. [\[CrossRef\]](#)
27. Moolla Z, Anderson F, Thomson SR. Use of amylase and alanine transaminase to predict acute gallstone pancreatitis in a population with high HIV prevalence. *World J Surg* 2013; 37: 156-161. [\[CrossRef\]](#)
28. Buyukberber M, Savas MC, Bagci C, Koruk M, Gulsen TM, Tutar E, et al. The beneficial effect of propolis on cerulein-induced experimental acute pancreatitis in rats. *Turkish J Gastroenterol* 2009; 20: 122-128.

Serum Galectin-3: diagnostic value for papillary thyroid carcinoma

Serum Galectin-3'ün papiller tiroid kanserlerinde tanısal değeri

Erdem Yılmaz¹, Tamer Karşıdağ², Cihad Tatar³, Sefa Tüzün⁴

ABSTRACT

Objective: Thyroid cancer constitutes approximately 1% of all cancers, approximately 90% of the endocrine malignancies, and is responsible for 0.4% of cancer-related deaths. Additional markers are required for the accurate diagnosis of thyroid malignancies. There is no marker that can accurately facilitate pre-operative benign-malignant differentiation of thyroid nodules. The present study aims to evaluate the diagnostic value of preoperative serum Galectin-3 levels in thyroid cancer and to avoid unnecessary aggressive interventions.

Material and Methods: Sixty-four patients who were operated between May 2009 and April 2011 were included in this study prospectively. Patients with toxic nodules and those with malignancies detected in preoperative fine needle aspiration biopsies (FNAB) were excluded. Patients with thyroid nodules of >3 cm in ultrasonography or having suspicious cytological findings in their preoperative FNABs regardless of the nodule size were included. Patients were divided into 2 groups, "control" and "cancer," according to the postoperative pathology results.

Results: The control group included 50 and cancer group included 14 patients. The mean age of the control group was 44.84±13.17 (19-79), while it was 44.14±15.94 (25-72) in the cancer group. A statistically significant difference was found between Galectin-3 levels in the cancer and control groups (p<0.001).

Conclusion: In the present study, serum Galectin-3 levels in patients with malignant nodules were statistically significant.

Keywords: Cancer, Galectin-3, serum biomarkers, thyroid

ÖZ

Amaç: Tiroid kanseri bütün kanserlerin yaklaşık %1'ini, endokrin malignitelerinin %90'ını oluşturur ve kansere bağlı ölümlerin %0,4'ünden sorumludur. Tiroid malignitelerinin doğru teşhisi için ek belirteçlere ihtiyaç vardır. Operasyon öncesinde tiroid nodüllerinin benign/malign ayrımını kesin olarak yapabilen bir belirteç henüz yoktur. Yapılan bu çalışmada amaç serum Galectin-3 değerinin tiroid kanserinde tanı değerini ölçmek ve gereksiz agresif girişimlerin önüne geçebilmektir.

Gereç ve Yöntemler: İleriye dönük verilerin derlenmesi ile oluşturulan bu çalışmaya Mayıs 2009-Nisan 2011 tarihleri arasında ameliyat edilen 64 hasta dahil edildi. Toksik nodülü olan hastalar ve preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsisinde (İİAB) malignite saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ultrasonografide üç santimetrenin üzerinde tiroid nodülleri olan veya nodül boyutuna bakılmaksızın İİAB'de şüpheli sitolojik bulguları olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar postoperatif patoloji sonuçlarına göre kontrol grubu ve kanser grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

Bulgular: Kontrol grubunda 50, kanser grubunda 14 olgu mevcut idi. Kontrol grubunda hastaların yaş ortalaması 44,84±13,17 (19-79) ve kanser grubunda yaş ortalaması 44,14±15,94 (25-72) idi. Galectin-3 değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptandı (p<0,001).

Sonuç: Bu çalışmada serum Galectin-3 değeri malign tiroid nodülü olanlarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek oranda saptandı.

Anahtar kelimeler: Kanser, Galectin-3, serum belirteçleri, tiroid

INTRODUCTION

Thyroid cancer constitutes approximately 1% of all cancers, approximately 90% of the endocrine malignancies, and is responsible for 0.4% of cancer-related deaths (1). The importance of this type of cancer depends on the frequency in young adults rather than the prevalence in the population (2).

At present, thyroid ultrasonography (USG) and thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) are the most commonly used methods in the preoperative diagnosis of thyroid cancers. Ultrasonography is a non-invasive and portable technique, providing information about the size and number of the nodules and is capable of solid-cystic differentiation without any radiation exposure to the patient. Further, USG is used as a guide during FNAB of nodules and lymphadenopathies in the neck.

Fine needle aspiration biopsy is currently regarded as the most reliable method in the differentiation of benign and malignant thyroid nodules. In some cases, it is difficult to distinguish between benign and malignant lesions and distinguishing follicular carcinomas from follicular adenomas is particularly difficult. Although usually reported as well tolerated by patients, FNAB is actually an invasive procedure.

¹Clinic of General Surgery, Çekirge State Hospital, Bursa, Turkey

²Clinic of General Surgery, Ataşehir Memorial Hospital, İstanbul, Turkey

³Clinic of General Surgery, Besni State Hospital, Adıyaman, Turkey

⁴Clinic of General Surgery, Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Cihad Tatar

e-mail: tatarcihad@gmail.com

Received / Geliş Tarihi: 26.09.2014

Accepted / Kabul Tarihi: 15.12.2014

Available Online Date /

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 09.04.2015

©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.

It is cost effective with a low complication rate; however, an accurate diagnosis requires an experienced pathologist.

Additional markers are required for the accurate diagnosis of thyroid malignancies. There is no marker that can accurately facilitate pre-operative benign-malignant differentiation of thyroid nodules. Many markers have been used, and partial success has been obtained in previous studies. There are many studies suggesting that Galectin-3 is one of those effective markers. However, search for an accurate, simple, inexpensive, and less invasive method is still ongoing (3-5).

The present study aims to evaluate the diagnostic value of preoperative serum Galectin-3 levels in thyroid cancer and to avoid unnecessary aggressive interventions.

MATERIAL AND METHODS

Sixty-four patients who were operated between May 2009 and April 2011 were included in this study prospectively. Written informed consent was obtained from all participants. Patients with toxic nodules and those with malignancies detected in preoperative FNABs were excluded. Further, patients with thyroid nodules of >3 cm in USG or having suspicious cytological findings in their preoperative FNABs regardless of the nodule size were included (Bethesda I-V). Age, sex, the duration of complaints, family history, concomitant diseases, physical examination findings, biochemical data, USG results, USG-guided FNAB results, operation and pathology results, pre-operative serum TSH, free T4, free T3, Galectin-3 values of the patients were recorded. Patients were divided into 2 groups, "control" and "cancer," according to the postoperative pathology results.

Serum Galectin-3 levels were measured by ELISA. Layers were coated with 50 µL (1 µg/mL) of purified goat anti-galectin-3 antibodies and buffered with carbonate solution. Phosphate buffered saline (PBS) containing 10% fetal calf serum (FCS) was used to block non-specific bindings for 1 h. Standard or samples were added and incubated for 2 h. Purified rabbit anti-galectin-3 antibodies (1 µg/mL PBS contains 10% glycerol) were added and incubated for 1 h. After washing, goat and rabbit IgGs were flushed, and horseradish peroxidase (1:3000; Bio-Rad, Richmond, CA) was then added and incubated for 1 h. Tetramethylbenzidine (TMB) containing 0.001% H₂O₂ was used as the substrate, and the optical density was measured at 450 nm (Galectin-3: normal range, 0-40 ng/mL).

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted using one-sample Kolmogorow-Smirnov and Shapiro-Wilk tests; stem and leaf and histogram charts were drawn. Data were presented as mean, standard deviation, median, minimum, maximum, or inventory quality ratio values were calculated according to the specifications. Normally distributed variables were compared using t test in independent groups and Mann-Whitney U test in others. Significance level was assumed as p<0.05. All statistical analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

In this study, patients diagnosed with cancer according to the definitive pathology results belonged to the "cancer" group

Table 1. Mean values and standard deviations of fT3, fT4, TSH, galectin-3 levels of the control and cancer groups

	Control	Cancer	p
fT3	3.11±0.59 pg/mL	3.11±0.59 pg/mL	0.871
fT4	1.09±0.21 ng/mL	1.01±0.17 ng/mL	0.109
TSH	1.08±0.91 mIU/L	1.30±0.75 mIU/L	0.142
Galectin-3	79.66±36.02 ng/mL	179.71±66.50 ng/mL	<0.001
fT3: free T3; fT4: free T4; TSH: thyroid-stimulating hormone			

and those with no malignancy belonged to the "control" group. The control group included 50 and the cancer group included 14 patients. Overall, a majority of patients were women (7 men and 57 women). The mean age of the control group was 44.84±13.17 (19-79), while it was 44.14±15.94 (25-72) in the cancer group. There was no significant difference between the 2 groups in terms of age (p=0.822).

Mean values and standard deviations of fT3, fT4, TSH, Galectin-3 levels of the control and cancer groups were presented in Table 1.

There was no significant difference between the cancer and control groups in terms of fT3 and fT4 levels (p=0.871, p=0.109, respectively).

There was no significant difference between the TSH levels of each group (p=0.142). Among 32 patients with a family goiter history, definitive pathology results of 6 patients were malignant, and among 32 patients with no family goiter history, definitive pathology results of 8 patients were malignant. There was no statistically significant difference between the 2 groups in terms of the family goiter history.

Among 64 patients (7 men and 57 women) under evaluation, pathology results of 2 men and 12 women revealed malignancy. No statistically significant difference was observed between both groups in terms of sex.

DISCUSSION

A large part of thyroid tumors are well-differentiated tumors developing from follicular cells, and they have a good prognosis (6, 7). Although FNAB is a helpful tool in diagnosing thyroid neoplasms, distinguishing between benign and malignant lesions is sometimes quite difficult. FNAB is insufficient particularly in distinguishing follicular carcinomas from the more prevalent follicular adenomas (3). For the exact diagnosis, it may be necessary to wait for the postoperative final pathology report. Therefore, additional markers are required for an accurate diagnosis of thyroid malignancies. Many studies have suggested that Galectin-3 is one of the effective markers. However, search for an accurate, simple, inexpensive, and less invasive method is still ongoing.

The benefit of using Galectin-3 as a diagnostic marker for thyroid cancer has recently attracted considerable attention, and it has been the most investigated molecule for diagnosing thyroid cancers. Galectin-3, a protein which bonds to β-galactoside residues of glycoproteins on the cell surface, is also defined in cytoplasmic and nuclear compartments (8, 9).

Galectin-3 expression has been reported to be a valuable marker for distinguishing between benign and malignant thyroid nodules. Galectin-3 is generally suggested as a biomarker for thyroid malignancies, and it has been found valuable, particularly in papillary carcinoma because of its high sensitivity and specificity (10, 11).

Galectin-3 has been detected in human thyroid carcinomas, however, not in benign tumors or in normal thyroid tissues (12, 13). To date, 14 varieties have been defined for galectin (14, 15).

Galectin-3 has been involved in the development of malignancies in organs, such as the gastrointestinal tract, central nervous system, head and neck, breast, pancreas, uterus, bladder, tongue, and thyroid (16-18).

Galectin-3 allows clinicians to identify the subgroup of the patients with a suspicious lesion but a low risk of malignancy, for whom a careful follow-up would be more appropriate rather than surgery (19). To avoid unnecessary aggressive surgery, Galectin-3 is recommended for the histological diagnosis of follicular lesions and for preoperative evaluation of the lesions with indeterminate thyroid cytology (20-24).

Among the biochemical parameters, mean values of Galectin-3 levels were significantly higher in the cancer group compared with the control group, while mean values of fT3, fT4, and TSH levels were observed to be close to each other. No statistically significant differences were observed between the two groups for fT3 and fT4 values.

Many previous researches have reported that the immunohistochemical expression of Galectin-3 increases in thyroid tissues of the patients with thyroid cancer. Therefore, we may consider that serum levels of Galectin-3 can present significant preoperative information. However, studies showing serum levels are insufficient and also inconsistent. In the present study, we investigated whether the serum levels of Galectin-3 are a determinant in distinguishing benign and malignant thyroid lesions.

In 1995, for the first time, Xu et al. (13) analyzed the association of Galectin-3 and thyroid cancers. Xu examined the immunohistochemical expression in differentiated thyroid cancers and suggested that this expression could be associated with malignant transformation of the thyroid epithelium and that Galectin-3 can be used as a marker for distinguishing between benign thyroid adenomas and differentiated thyroid carcinomas.

In 2005, Ouyang et al. (25), examined Galectin-3 expressions in preoperative FNABs and postoperative pathology specimens and reported that it is widely observed in well-differentiated thyroid neoplasms, while no expression was detected in benign thyroid nodules and thyroid adenomas.

Htwe et al. (26) indicated that although definite regulation mechanisms are not yet known, Galectin-3 still could be a useful tumor marker for tumor progression in thyroid cancers.

Saggiorato et al. (22) have reported that cytoplasmic Galectin-3 expression is a reliable preoperative molecular marker

in minimally invasive thyroid carcinoma, definitely increasing the accuracy of conventional cytological examination and enabling a better selection of the surgical patients.

Cvejic et al. (27) have emphasized that the immunohistochemical expression of Galectin-3 is not the indicator of local metastasis and extrathyroidal invasion in papillary thyroid cancer and is an excellent marker for classic papillary thyroid carcinomas; however, it should be used carefully to avoid false negative results because of the existence of non-conventional variants of papillary thyroid carcinoma.

Papotti et al. (28) have investigated Galectin-3 and HBME-1 immunoexpression in well-differentiated thyroid carcinomas with follicular structure and have found that tumors containing both markers were associated with papillary thyroid carcinoma. Saleh et al. (29) have examined the immunoexpression of Galectin-3, CK19, HBME-1, and RET oncoprotein in thyroid FNAB specimens and emphasized that Galectin-3 was the most sensitive and specific marker in distinguishing benign thyroid nodules from the malignant ones.

Saleh et al. (29) have performed 1-DE immunoblotting for detecting Galectin-3 levels and stated that papillary carcinoma can be easily discriminated from follicular adenoma, follicular carcinoma, and non-neoplastic diseases using this method.

Niedziela et al. (30) have detected Galectin-3 expression in Hashimoto thyroiditis. However, except Hashimoto thyroiditis, the diagnostic value of Galectin-3 in thyroid malignancies is still very high.

Oestreicher-Kedem et al. (31) have stated that Galectin-3 expression in Hurthle cell proliferation or in minimally invasive follicular carcinomas may lead to problems in diagnosis.

To date, almost all studies investigating the association between Galectin-3 levels and thyroid carcinomas used thyroid tissue, immunohistochemical examination, and mRNA measurements, while there are very few studies conducted on the association between serum levels of Galectin-3 and thyroid carcinomas.

The first of these studies was conducted by Saussez et al. (32); they found higher serum levels of Galectin-3 in patients with thyroid disease compared with healthy individuals. With serum Galectin-3 measurements, micro- and macropapillary carcinomas were distinguished from non-malignant thyroid diseases with a specificity of 74%, sensitivity of 73%, positive predictive value of 57%, and negative predictive value of 85%. With high Galectin-3 concentrations, 87% of macropapillary thyroid carcinomas and 67% of micropapillary thyroid carcinomas were detected.

In a study conducted by Inohara et al. (33) in patients with thyroid nodules, FNABs of 118 patients and serum Galectin-3 levels of 46 patients were examined and compared with histological findings in post-thyroidectomy specimens. Galectin-3 concentration in FNAB specimens of patients with papillary carcinoma were markedly higher than the other thyroid entities, while no specific difference was found in serum Galectin-3 levels between healthy individuals and patients with thy-

roid nodules. Therefore, the study indicated serum Galectin-3 levels as inappropriate for being a marker for papillary thyroid carcinomas.

Isic et al. (34) compared preoperative serum Cyfra 21.1 [cyto-keratin (CK19) soluble fragment] and Galectin-3 levels of patients with thyroid tumors with tissue expressions. High serum Galectin-3 levels were found in thyroid carcinomas but also in adenomas. No significant correlation was found between serum and tissue levels. As a result, CK19 and Galectin-3 were evaluated as being good tissue markers; however, serum levels of these markers were not a reliable indicator for the diagnosis of thyroid malignancies and follow-up of thyroid cancers.

Gang et al. (35) have measured Galectin-3 levels in serum and surgical specimens of a group of patients comprising of 159 patients with thyroid malignancy and 16 patients without thyroid malignancy. They found markedly higher values in patients with malignancy. They stated that Galectin-3 measurements in serum and surgical specimens would result in higher diagnostic rates in thyroid cancers.

Maki et al. (36) have revealed markedly higher serum Galectin-3 levels in patients with papillary cancer compared with that in the control group.

In several studies, the immunoexpression of Galectin-3 was stated as a highly sensitive and specific marker for the thyroid carcinomas with follicular origin, particularly for papillary thyroid carcinomas (17-22, 30).

Data obtained during this study are consistent with those of previous studies by Saussez (32), Gang (35) and Makki et al. (36), and serum Galectin-3 levels markedly increased in papillary thyroid malignancies.

It has been reported that FNABs showed a sensitivity of 65%-98% and specificity of 72%-100% in thyroid malignancies (37-39).

In the present study, only patients with suspicious FNAB results were included, while those who underwent surgery immediately after getting definite malignant diagnosis in FNAB were excluded. The number of false positive and true positive cases was zero. Therefore, sensitivity and specificity rates were not reported.

CONCLUSION

In the present study, serum Galectin-3 values in patients with malignant nodules were statistically significant. As studies supporting this finding are limited so far, we can say that serum Galectin-3 levels can only be regarded as a helpful tool for distinguishing between benign and malignant nodules before the operation. Being non-invasive, simple, and inexpensive are other advantages in addition to being reliable.

Further research, testing the diagnostic value of the serum Galectin-3 levels in thyroid cancers, is required for the widespread clinical use of the data presented in this study.

Ethics Committee Approval: Approval of the ethics committee was not required at the date of this study was conducted.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

Etik Komite Onayı: Bu çalışmanın yürütüldüğü tarihte etik komite onayı zorunluluğu bulunmadığından alınmamıştır.

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

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Sethi K, Sarkar S, Das S, Mohanty B, Mandal M. Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer. *J Exp Ther Oncol* 2010; 8: 341-352.
2. Norris CM, Cady B. Head, neck, and thyroid cancer. *Clinical Oncology In: Holleb AI, Fink DJ, Murphy GP, editors. Atlanta: American Cancer Society 1991. p. 306-328.*
3. Klonoff DC, Greenspan FC. The thyroid nodule. *Adv Intern Med* 1982; 27: 101-106.
4. Lee KY, Lore JM. The treatment of metastatic thyroid disease. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23: 475-493.
5. Iwasaki H, Matsumoto A, Ito K, Kure Y, Suzuki A, Sugino K, et al. Prediction of distant metastasis in follicular adenocarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1990; 14: 425-430. [\[CrossRef\]](#)
6. Sawangareetrakul P, Srisomsap C, Chokchaichamnankit D, Svasti J. Galectin-3 expression in human papillary thyroid carcinoma. *Cancer Genomics Proteomics* 2008; 5: 117-122.
7. Thompson L DR, Adair C. Non-neoplastic lesions of the thyroid gland, benign neoplasms of the thyroid gland, malignant neoplasms of the thyroid gland. In Goldblum JR (eds). *Endocr Pathol C L Elsevier*; 2006. p. 1-142.
8. Connie G. Chiu, Scott S. Strugnell. Diagnostic utility of Galectin-3 in thyroid cancer. *Am J Pathol* 2010; 176: 2067-2081. [\[CrossRef\]](#)
9. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9: 305-328.
10. Kawachi K, Matsushita Y, Yanezawa S, Nakano S, Shirao K, Natsugoe S, et al. Galectin-3 expression in various thyroid neoplasms and its possible role in metastasis formation. *Hum Pathol* 2000; 31: 428-433. [\[CrossRef\]](#)
11. Herrman ME, LiVolsi VA, Pahsa TL, Roberts SA, Wojcik EM, Baloch ZW. Immunohistochemical expression of galectin 3 in benign and malignant thyroid lesions. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 710-713.

12. Chiariotti L, Berlingieri MT, De Rosa P, Battaglia C, Berger N, Bruni CB, et al. Increased expression of the negative growth factor, galectoside-binding protein, gene in transformed thyroid cells and in human thyroid carcinomas. *Oncogene* 1992; 7: 2507-2511.
13. Xu XC, El-Naggar AK, Lotan R. Differential expression of galectin-1 and galectin-3 in thyroid tumors. *Am J Pathol* 1995; 147: 815-822.
14. Barondes SH, Cooper DN, Gitt MA, Lefler H. Galectins: structure and function of large family of animal lectins. *J Biol Chem* 1994; 269: 807-810.
15. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Feizi T, et al. Galectins: a family of animal α -galactoside-binding lectins (Letter). *Cell* 1994; 76: 597-598. [\[CrossRef\]](#)
16. Lotan R, Ito H, Yasui W, Yokozaki H, Lotan D, Tahara E. Expression of 31-kDa lactoside-binding lectin in normal human gastric mucosa and in primary and metastatic gastric carcinomas. *Int J Cancer* 1994; 56: 474-480. [\[CrossRef\]](#)
17. Choufani G, Nagy N, Saussez S, Marchant H, Bisschop P, Burchert M, et al. The levels of expression of galectin-1, galectin-3, and the Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clinical aggressiveness increases in head and neck cancers. *Cancer* 1999; 86: 2353-2563. [\[CrossRef\]](#)
18. Schwarz G Jr, Rummelink M, Decastecker C, Gielen I, Budel V, Burchert M, et al. Galectin fingerprinting in tumor diagnosis. Differential expression of galectin-3 and galectin-3 binding sites, but not galectin-1, in benign vs. malignant uterine smooth muscle tumors. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 623-631.
19. Collet JF, Hurbain I, Prengel C, Utzmann O, Scetbon F, Bernaudin JF, et al. Galectin-3 immunodetection in follicular thyroid neoplasms: a prospective study on fine-needle aspiration samples. *Br J Cancer* 2005; 93: 1175-1181. [\[CrossRef\]](#)
20. Hayam AA, Mona AK, Nancy YA, Ahmad ME, Sheren FE. Galectin-3 immunostaining in cytological and histopathological diagnosis of thyroid lesions. *J Egypt Natl Canc Inst* 2008; 20: 36-46.
21. Sapio MR, Guerra A, Posca D, Limone PP, Deandrea M, Motta M, et al. Combined analysis of galectin-3 and BRAFV600E improves the accuracy of fine-needle aspiration biopsy with cytological findings suspicious for papillary thyroid carcinoma. *Endoc Relat Cancer* 2007; 14: 1089-1097. [\[CrossRef\]](#)
22. Saggiorato E, Cappia S, Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, et al. Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5152-5158. [\[CrossRef\]](#)
23. Carpi A, Naccarato AG, Lervasi G, Nicolini A, Bevilacqua G, Viacava P, et al. Large needle aspiration biopsy and galectin-3 determination in selected thyroid nodules with indeterminate FNA-cytology. *Br J Cancer* 2006; 95: 204-209. [\[CrossRef\]](#)
24. Polat I. Tiroid kansinolarında sitokeratin-19, yüksek molekül ağırlıklı keratin, Galectin-3 ve Hbme-1 ekspresyonunun ayırıcı tanıdaki yeri. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2009; 7: 37-46.
25. Ouyang D, Fu-Jin C, Mao-Wen W, An-Kui Y, Zhen-Qing C, Qiu-Li L, et al. Expression and clinical significance of Galectin-3 in well-differentiated thyroid carcinoma. *Chin J Cancer* 2005; 24: 1367-1371.
26. Htwe T, Karim N, Wong J, Jahanfar S, Mansur MA. Differential expression of galectin-3 in advancing thyroid cancer cells. *Singapore Med J* 2010; 51: 856-859.
27. Cvejic DS, Savin SB, Petrovic IM, Paunovic IR, Tatic SB, Havelka MJ. Galectin-3 expression in papillary thyroid carcinoma: Relation to histomorphologic growth pattern, lymph node metastasis, extrathyroid invasion, and tumor size. *Head Neck* 2005; 27: 1049-1055. [\[CrossRef\]](#)
28. Papotti M, Rodriguez J, Pompa R, Bartolazzi A, Rosai J. Galectin-3 and HBME-1 expression in well-differentiated thyroid tumors with follicular architecture of uncertain malignant potential. *Mod Pathol* 2005; 18: 541-546. [\[CrossRef\]](#)
29. Saleh HA, Jin B, Barnwell J, Alzohaili O. Utility of immunohistochemical markers in differentiating benign from malignant follicular derived thyroid nodules. *Diagn Pathol* 2010; 5: 9-11. [\[CrossRef\]](#)
30. Niedziela M, Maceluch J, Korman E. Galectin-3 is not an universal marker of malignancy in thyroid nodular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4411-4415. [\[CrossRef\]](#)
31. Oestreicher-Kedem Y, Halpern M, Roizman P, Hardy B, Sulkes J, Feinmesser R, et al. Diagnostic value of galectin-3 as a marker for malignancy in follicular patterned thyroid lesions. *Head Neck* 2004; 26: 960-966. [\[CrossRef\]](#)
32. Saussez S, Glinier D, Chantrain G, Pattou F, Carnaille B, Andre S, et al. Serum galectin-1 and galectin-3 levels in benign and malignant nodular thyroid disease. *Thyroid* 2008; 18: 705-712. [\[CrossRef\]](#)
33. Inohara H, Segawa T, Miyauchi A, Yoshii T, Nakahara S, Raz A, et al. Cytoplasmic and serum galectin-3 in diagnosis of thyroid malignancies. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376: 605-610. [\[CrossRef\]](#)
34. Isic T, Savin S, Cvejic D, Marecko I, Tatlic S, Havelka M, et al. Serum Cyfra 21.1 and galectin-3 protein levels in relation to immunohistochemical cytokeratin 19 and galectin-3 expression in patients with thyroid tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1805-1812. [\[CrossRef\]](#)
35. Xue G, Liu J, Huang J. Detection of galectin-3 in both serum and tissue for early diagnosis of thyroid carcinoma. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2013; 33: 1027-1030.
36. Makki FM, Taylor SM, Shahnavaz A, Leslie A, Gallant J, Douglas S, et al. Serum biomarkers of papillary thyroid cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 42: 16-26. [\[CrossRef\]](#)
37. Supit E, Peiris AN. Cost-effective management of thyroid nodules and nodular thyroid goiters. *South Med J* 2002; 95: 514-519.
38. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993; 118: 282-289. [\[CrossRef\]](#)
39. Filetti S, Durante C, Torlontano M. Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 384-394. [\[CrossRef\]](#)

Memenin filloides tümörlerinde tedavi yaklaşımları nasıl olmalı?

How to approach phyllodes tumors of the breast?

Turan Acar¹, Ercüment Tarcan¹, Mehmet Hacıyanlı¹, Erdinç Kamer¹, Mustafa Peşkersoy¹, Seyran Yiğit², Özlem Gür¹, Necat Cin¹, Ayşegül Akder Sarı², Fatma Tatar¹

ÖZ

Amaç: Memenin filloides tümörü, tüm primer meme neoplazmalarının %0,3-0,9'unu oluşturan, nadir görülen fibroepitelyal bir meme tümörüdür. Bu çalışmada filloides tanılı hastalarımızın klinikopatolojik bulgularını ve tedavi yaklaşımımızı sunmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2008-Ocak 2013 tarihleri arasında ameliyat ettiğimiz filloides tanılı 20 hastanın klinikopatolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Hastaların ortanca yaşı 47 (22-75) olarak saptanmıştır. Hastalardan 19 tanesine ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmıştır. İİAB'lerin 4'ü kuşku sitoloji, 3'ü malign sitoloji, 11'i benign sitoloji ve 1'i de non-diagnostik olarak raporlandı. Hastaların kesin histopatolojik sonucu; kuşku sitolojilerin 2'si benign, 1'i malign, 1'i de borderline olarak, malign sitolojilerin hepsi malign, benign sitolojilerin de 2'si borderline 9'u benign olarak bildirildi. Cerrahi uygulanan hastalardan; 16'sına geniş kitle eksizyonu (segmental mastektomi), 4'üne de mastektomi (± aksiller diseksiyon) uygulanmıştır. Ortanca tümör boyutu 6 (1-13) cm'dir. Histopatolojik olarak tümörlerin 11'i (%55) benign, 5'i (%25) borderline, 4'ü (%20) malign olarak sınıflandırılmıştır. Cerrahi sonrası adjuvan olarak 4 malign hastadan 2'sine radyoterapi ve kemoterapi, 1'ine sadece kemoterapi verilmiştir.

Sonuç: Filloides tümörler nadir görülen mikst meme tümörleridir. Lokal rekürrens oranlarının fazlalığı ve malign potansiyelleri nedeniyle preoperatif tanı ve dikkatli yönetim önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Filloides tümör, meme kanseri, mastektomi

ABSTRACT

Objective: Phyllodes tumor of the breast is a rare fibroepithelial breast tumor that comprise 0.3-0.9% of primary breast neoplasms. In this study, we aimed to present clinicopathologic symptoms of our patients along with their treatment modality.

Material and Methods: Clinicopathologic properties and treatment modality of 20 phyllodes tumor patients who underwent surgery between January 2008 and January 2013 were retrospectively evaluated.

Results: Median patient age was 47 years (22-75). Fine-needle aspiration biopsy was applied to 19 patients. Biopsy results were reported as suspicious in four, malignant in three, benign in 11, and as non-diagnostic in one patient. Final histopathology reports revealed two benign, one malignant and one borderline tumor out of the four patients with suspicious findings on fine needle aspiration biopsy; all patients with malignant cytology had malignancy. There were two borderline and nine benign lesions within the benign biopsy group. Sixteen patients underwent segmental mastectomy, four patients underwent mastectomy with/without axillary dissection. The median tumor size was 6 (1-13) cm. Histopathologically, 11 (55%) tumors were benign, 5 (25%) were borderline, and 4 (20%) were malignant. Two of the four patients with malignancy underwent radiotherapy and chemotherapy, and one patient only received chemotherapy as adjuvant treatment.

Conclusion: Phyllodes tumors are rare, mix-type breast tumors. Due to high rates of local recurrence and potential for malignancy, preoperative diagnosis and accurate management are important.

Keywords: Phyllodes tumor, breast cancer, mastectomy

GİRİŞ

Filloides tümörler tüm fibroepitelyal tümörlerin %2-3'ünü, kadınlardaki meme tümörlerinin ise %0,3-0,5'ini oluşturan, nadir görülen fibroepitelyal lezyonlardır. Her yaşta görülebilirler fakat adolesanlarda ve yaşlılarda nadir olarak görülürler. Ortalama 45-49 yaşlarında artış gösterirler. Yaklaşık 2,1/1.000.000 oranla düşük bir insidansa sahiptirler (1-3).

Filloides tümör, ilk olarak 1774'te fibroadenomun dev tipi olarak tanımlanmıştır (4). Fibroadenomlardan, histolojik olarak artmış selülarite ve klinik olarak lokal nüks, metastatik yayılım yapmaları ile ayırt edilirler. 1838 yılında ise Johannes Müller (4) bu tümörü "sistosarkoma filloides" olarak tanımlamıştır. 1943'te Cooper ve Ackerman, biyolojik malign potansiyeli olduğunu bildirene kadar, benign bir lezyon olduğuna inanılıyordu. 1981'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından filloides tümör terminolojisi kabul edildi ve Rosen tarafından histolojik olarak bazı tümör özellikleri temel alınarak (tümör sınırları, stromal büyüme, tümör nekrozu, sellüler atipi, mitoz sayısı) benign, borderline ve malign olarak sınıflandırıldı (5, 6). Yaklaşık %35-64 oranında benign, %25 oranında malign karakterde gözlenirler (7). Filloides tümörle-

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Turan Acar

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

Tel: +90 507 215 31 04
e-posta: drturancar1982@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 03.10.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 24.11.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 24.06.2015

©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.

rin tedavisinin temelini cerrahi girişim oluşturmaktadır. Doğru cerrahinin planlanması için de preoperatif tanı çok önemlidir. Biz bu çalışmamızda, kliniğimizde filloides tanısı almış hastaların klinikopatolojik bulgularını ve tedavi yaklaşımımızı sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde, Ocak 2008-Ocak 2013 tarihleri arasında opere ettiğimiz filloides tanılı 20 hastanın demografik, klinikopatolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Karar no:168; Tarih:02.08.2013).

Tanı

Hastalara radyolojik ve patolojik olarak tanı konulmuştur. Radyolojik olarak başlıca ultrasonografi (USG) ve mamografi (MMG) görüntüleme kullanılmıştır. Patolojik tanıda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) tercih edilmiştir.

Cerrahi Tedavi

Tümörün lokalizasyonu, büyüklüğü ve histopatolojik tanısı göz önüne alınarak hastalara geniş kitle eksizyonu, meme koruyucu cerrahi (MKC), mastektomi veya modifiye radikal mastektomi (MRM) yapılmıştır.

Patolojik Değerlendirme

Patolojik olarak filloides tümörü tipleri benign, borderline ve malign olmak üzere şu standart kriterlere göre sınıflandırılmıştır:

- Benign: 0-4 mitoz/10x büyütme alanda, minimal stromal selülarite ve atipi ile beraber minimal veya orta derecede stromal aşırı gelişme bulgusu ve cerrahi sınırlar negatif.
- Borderline: 5-9 mitoz/10x büyütme alanda, orta derecede stromal selülarite, atipi ve aşırı gelişme ve cerrahi sınırlar negatif veya infiltre.
- Malign: >10 mitoz/10x büyütme alanda orta veya ileri derecede stromal selülarite, atipi ve aşırı gelişme ve cerrahi sınırlar infiltre.

Adjuvan tedavi

Tüm olgular İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi multidisipliner onkoloji konseyinde tartışılarak adjuvan ek bir tedavi alıp almayacakları kararlaştırılmıştır. Malign filloidesli olgulardan MKC uygulananlara memeye ve tümör yatağına radyoterapi, mastektomi uygulanan vakalardan mitotik indeksi yüksek agresif seyirli olduğu düşünülen olgulara ise göğüs duvarına radyoterapi ve yine bunlardan bazılarına ek olarak kemoterapi uygulanmıştır.

Hasta kartlarından şu klinik ve patolojik özellikler derlenmiştir: Tanı sırasındaki yaş, preoperatif tanıları, tümör büyüklüğü, primer cerrahi girişim, eksternal radyoterapi ve/veya kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı, lokal ve/veya sistemik nüks varlığı.

Hastalara hastalıkları, yapılacak işlemler ve yapılan işlemler hakkında detaylı bilgi verilip, hastalardan yazılı olarak aydınlatılmış onam alınmıştır. Bilimsel çalışma yapılabilmesi için hastalardan gerekli onamlar alınmıştır.

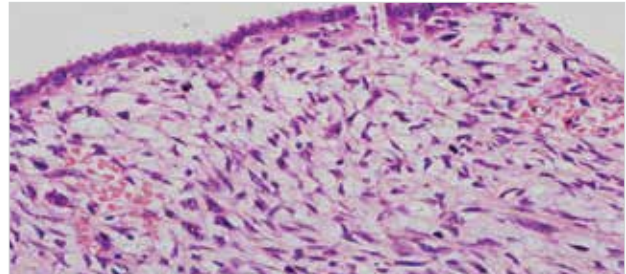
BULGULAR

Hastaların klinik ve patolojik özellikleri ve tedavi yaklaşımları Tablo 1'de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 46 (22-75) olarak saptandı. Radyolojik incelemede 19 hastaya USG ve/veya MMG istenmiş 1 hastaya ise doğrudan İİAB yapılmıştır. Hiçbir hastaya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) istenmemiştir. Toplamda ise hastalardan 19 tanesine İİAB uygulanmıştır. İİAB'lerin 4'ü kuşku sitoloji, 3'ü malign sitoloji, 11'i benign sitoloji ve 1'i de tanısal olmayan olarak raporlanmıştır.

Ortanca tümör boyutu 6 (1-13) cm'dir. Hastaların kesin histopatolojik sonucu; İİAB'si kuşku sitoloji olanların 2'si benign, 1'i malign, 1'i de borderline olarak, malign sitoloji olanların hepsi malign, benign sitoloji olanların da 2'si borderline, 9'u benign olarak raporlanmıştır (Resim 1). Kitle lokalizasyonu 10 hastada üst dış kadranda idi.

Cerrahi uygulanan hastalardan; 16'sına geniş kitle eksizyonu (segmental mastektomi), 4'üne de mastektomi (±aksiller diseksiyon) uygulanmıştır.

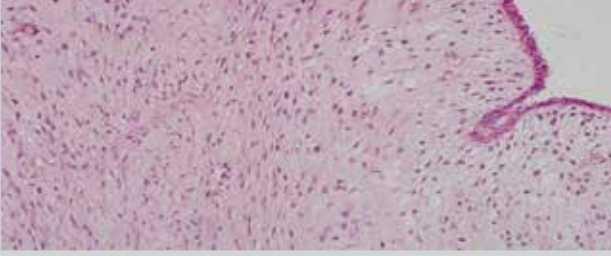
Histopatolojik olarak tümörlerin 11'i (%55) benign, 5'i (%25) borderline, 4'ü (%20) malign olarak sınıflandırılmıştır (Resim 2). Cerrahi sonrası adjuvan olarak 4 malign hastadan 2'sine radyoterapi (RT) ve kemoterapi (KT), 1'ine sadece KT verilmiştir. Bir malign hastaya da genel durum bozukluğu nedeniyle herhangi bir adjuvan tedavi verilmemiştir.



Resim 1. Mikroskopik görüntü (malign filloides tümörde stromal hiperselülarite ve hücrelerde belirgin pleomorfizm HE x440)

Tablo 1. Filloides tümürlü hastaların klinik ve patolojik özellikleri

Hastaların özellikleri	n=20	n=11 (Benign)	n=5 (Borderline)	n=4 (Malign)
Ortanca yaş	46 (22-75)	43 (22-58)	48 (34-75)	51 (43-57)
İİAB	19			
Yapılan ameliyat				
Geniş kitle eksizyonu	16	11	3	2
Mastektomi (±aksiller diseksiyon)	4	0	2	2
Ortanca tümör boyutu (cm)	6 (1-13)	5 (1-11)	7 (1,5-13)	6 (1,5-11)
Adjuvan kemoterapi	3	0	0	3
Adjuvan radyoterapi	2	0	0	2
İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi				



Resim 2. Mikroskopik görüntü (borderline tümörde stromal hücrelerde orta derecede pleomorfizm HE x220)

Ortanca takip süreleri 46 aydır (6-82). Takip süresince lokal nükse rastlanmadı ancak cerrahi sonrası genel durum bozukluğu nedeniyle adjuvan tedavi uygulanamayan malign filloidesli hastada, 12. ayda karaciğer metastazı ve senkron tümör (pankreas kanseri) saptandı. Hasta eksitus oldu. Beş yıllık genel sağkalım oranı borderline ve malign olgularda %89 (8/9 hasta).

TARTIŞMA

Filloides tümörler nadir görülen fibroepitelyal lezyonlardır ve ortalama 45-49 yaşlarında artış gösterirler, fakat genç yaştan ileri yaşlara kadar her yaşta görülebilmektedirler (1-3). Parker ve ark. (7) yapmış oldukları bir çalışmada da ortalama yaş 45 olarak belirtilmiştir. Özellikle Latin Amerika ve Asyalı popülasyonda daha sık görülmektedir (8). Erkeklerde çok daha nadir görülür ve bunlar jinekomasti varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bizim serimizde de ortanca yaş 46 olarak bulunmuştur ve Atalay ve ark. (9) 30 hastalık serisinde belirtildiği gibi, borderline - malign filloides tümörlerin daha ileri yaşlarda görüldüğü dikkati çekmektedir.

Klinik olarak memede benign bir kitle şeklinde belirirler ve genellikle hızlı büyürler. Bazı hastalarda lezyon çok uzun yıllar sonra ani büyüme şeklinde klinik bulgu verebilir. Nadir olarak bilateral görülebilir ve lokalizasyon olarak daha çok üst dış kadranda bulunurlar (10, 11). Bizim serimizde de tümör en sık üst dış kadranda lokalizasyonlu idi ve hiçbir hastada bilateral tümör mevcut değildi.

Bu nadir olguların preoperatif tanısı cerrahi yaklaşımı belirlemek açısından önemlidir. İlk görüntüleme yöntemi olarak kullanılan MMG'de; hiperdens, büyük, yuvarlak/lobüle, düzgün sınırlı kitle olarak görülürler (12-15). Bu tümörleri benzer MMG bulguları veren fibroadenomdan ayırt etmede zorluklar bildirilmiştir (16, 17). Bizim serimizde de 5 hastanın USG ve/veya MMG'sinin fibroadenom olarak rapor edilmesi bunu bir kez daha doğrulamıştır. Serimizdeki 20 hastada da radyolojik görüntüleme USG ve/veya MMG kullanılmıştır. Son yıllarda MRI ile yapılan çalışmalarda da benign filloides tümörler ve fibroadenomlar arasında MRI bulguları açısından belirgin farklılıklar saptanmamıştır (18). Biz preoperatif dönemde hiçbir hastamıza MRI çektileriz.

Filloides tümörler ve fibroadenomlar, fibroepitelyal lezyonların geniş bir kısmını oluşturur. Fibroadenomlarla benzer bir patern gösterdikleri için filloides tümörlerin İİAB ile kesin tanısının koyulması zordur. Gordon ve ark. (19) İİAB sonucu fibroadenom gelen 194 olguyu takip etmişler ve 6 aylık takip süresince %20 olguda boyut artışı saptamışlardır. Tru-cut biyopsi ile, sellüler stroma içeren fibroepitelyal lezyonlar, eksizyon materyalinde fibroadenom veya filloides tümör olarak rapor-

lanabilir. Stromal selülaritenin, stromal hücre atipisinin, mitoz ve stromanın epitele oranının değerlendirilmesi tanıya ulaşmada yardımcı olur. Filloides tümörler, fibroadenomlardan histolojik olarak, genellikle, stromal selülaritenin ve mitotik aktivitenin artmasıyla ayırt edilebilir. Ancak, juvenil fibroadenomda da sellüler stroma olabileceğinden tanı zorlaşabilir. Jacobs ve ark. (20) tru-cut spesimenlerinde 4 stromal özellik buldular (selülarite, nükleer atipi, mitoz ve stromanın epitele oranı). Bu özellikler filloides tümörlerde bulunmakla birlikte fibroadenomların eksizyonlarında görülmedi. Bu literatürler eşliğinde çoğu cerrah, kesin tanı için eksizyonel biyopsi gerekliliğini savunmaktadır. Benign filloideslerde eksizyon aynı zamanda tedavi edicidir.

Bu tümörlerde, kitlenin büyüklüğü arttıkça malignite riski de artmaktadır. Tan ve ark. (12) yapmış oldukları bir çalışmada, >3 cm tümörlerde göreceli malignite riskinin 3,87 kat arttığını ve >8 cm tümörlerin ise hepsinin histopatolojik sonuçlarının malign olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da ortanca tümör boyutları borderline ve malign tümörlerde benignlere göre daha büyüktür.

Çalışmamızda, filloides tümörlerin ayrımı WHO sınıflandırmasına göre benign, borderline ve malign olarak yapılmıştır (5, 6). Derecelendirme ise mitoz, cerrahi sınır durumu, stromal hücresellik ve atipinin derecesine göre yapılmaktadır (14). Agresifliği gösteren bulgulardan biri de stromal aşırı büyüme olup, x40 lık büyütmede hiç epitelyal eleman olmadan stromanın varlığı olarak tanımlanır. Suzuki ve ark. (21) yaptığı çalışmada %60 benign, %20 borderline ve %20 malign tümöre rastlanmıştır. Yine bazı serilerde, %60 civarı benign filloides tümör tespit edilmiştir (9, 22). Bizim çalışmamızda da literatürlerle uyumlu olarak %55 benign, %25 borderline ve %20 malign tümör mevcuttur.

Filloides tümörlerin derecesi ne olursa olsun primer tedavisinde cerrahi esastır. Lokal eksizyon, genişletilmiş lokal eksizyon veya mastektomi yapılabilir. Geniş eksizyon, lokal rekürrens riski (%20) nedeniyle benign tümörlerde de önerilir. Lokal eksizyon 5 mm salim cerrahi sınır ile lezyonun çıkartılması olarak tanımlanırken, geniş lokal eksizyon 1 cm salim cerrahi sınır ile eksizyonu tanımlar (23). Preoperatif dönemde borderline ve malign filloides tanısı konulan tümörlerde cerrahi sınır en az 1 cm olmalıdır. Bu memenin büyüklüğüne göre, geniş lokal eksizyon veya mastektomi ile sağlanabilir. Lokal eksizyon sonrası tanı alan benign filloides tümörlerde bekle ve gör taktiği izlenebilir. Fakat bu hastaların takibi düzenli yapılmalıdır. Bu nedenle hastaların sosyoekonomik ve kültürel düzeyleri de göz önüne alınmalıdır. Böyle bir yaklaşımda lokal nüks ve 5 yıllık sağkalım %4 ve %96'dır. Benign filloides tümörlerde lokal eksizyon sonrası pozitif cerrahi sınır gelmesiyle, daha ileri bir cerrahinin mi ya da takibinin mi yapılması gerektiği tartışmalıdır. Ancak borderline ve malign filloides tümörlerde re-eksizyon yapılması kabul görmektedir. Özellikle dev filloides tümörlerde memenin büyüklüğü de göz önünde bulundurularak genel yaklaşım mastektomi olmalıdır. Chen ve ark. (24) 172 vakalık serisinde, %76 benign, %7 borderline, %17 malign tümör bildirmiştir ve düşük dereceli tümörlerde daha az agresif cerrahi tedavi uygularken, benign olguların %10'unda, borderlineaların %67'sinde ve malignlerin %86'sında mastektomi uygulamıştır. %15 oranında lokal nükse rastlanmış ve bu da lokal/geniş lokal eksizyonla tedavi edilen benign olgularda görülmüştür. Yine

başka bir çalışmada, MKC veya mastektomi yapılan hastalar arasında uzak metastaz ve sağkalım farkı olmadığı gösterilmiştir, ancak lokal nüks MKC yapılan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (25). Bu çalışmalara ek olarak Mayo Klinik serisinde de tümör büyüklüğü, cerrahi sınır <1 cm ve stromal aşırı gelişme bulguları lokal nüks oranlarını artıran faktörler olarak bildirilmiştir (26).

Bizim serimizde de benign hastaların hepsine (n=11), borderline hastaların 3'üne, malign hastaların 2'sine olmak üzere toplamda 16 hastaya geniş kitle eksizyonu uygulandı. Histopatolojik sonucu borderline ve malign olarak raporlanan, toplamda 4 hastaya da mastektomi (± aksiller diseksiyon) yapıldı. Borderline tanılı 2 hastada, tümör boyutu 10 cm üzerinde olduğundan, güvenli cerrahi sınır sağlayabilmek ve lokal nüksü önleyebilmek amaçlı mastektomi uygulanmıştır. Sonuç olarak da takip süresince hiçbir hastada lokal nükse rastlanmamıştır.

Malign filloides tümörler çoğunlukla yayılımını hematojen yolla yaptıklarından, lenf düğümü metastazları %1'in altında görülür ve bu yüzden aksiller diseksiyon çoğunlukla önerilmez (24). Aksiller metastazın kesin olduğu olgularda aksiller diseksiyon gerekebilir. Modifiye radikal mastektomi (MRM) uygulanan 42 vakalık bir seride hiçbir hastada lenf nodu metastazı görülmemiştir (24). Yine MRM uygulanan 15 hastalık bir seride sadece 3 hastada (%20) lenf nodu metastazına rastlanmıştır (21). Bizim serimizde de MMG'de şüpheli aksiller lenf nodu tarifiyen 2 hastaya aksiller diseksiyon yapılmıştır ve ikisinde de metastatik lenf noduna rastlanmamıştır.

Hastaların %10'unda uzak metastaz saptanabilir ve bunların %25'i de malign tanılı tümörlerde olmaktadır. Çoğu uzak metastaz lokal nüks olmadan gerçekleşir. Uzak metastaz sırasıyla, en sık olarak akciğere (%66), kemiğe (%28), beyine (%9) ve daha az olarak karaciğer ve kalbe olmaktadır. Metastatik filloides tümörlerin prognozları da kötüdür. Bizim serimizde de, cerrahi sonrası genel durum bozukluğu nedeniyle adjuvan tedavi uygulanamayan malign filloidesli hastada 12. ayda karaciğer metastazı ve senkron tümör (pankreas kanseri) saptandı ve hasta bu nedenlerden dolayı eksitus oldu.

Adjuvan radyoterapinin (RT) yeri tartışmalı olmakla beraber, sarkomatoz lezyonlardaki yüz güldürücü sonuçlar, malign filloides tümörler açısından da güven vermektedir. Chanye ve ark. (27) bazı aleyhte özelliklerde (büyük tümörler, yüksek nükleer pleomorfizm, yüksek mitotik indeks, nekroz bulunmaması, vaskülarite artışı) adjuvan RT kullanımının yararlı olacağını belirtmiştir. Buna karşılık, MD Anderson (22) kanser merkezinde, RT sadece pozitif cerrahi sınır olan hastalarda ve tekrar opere edilmeyecek lokal eksizyon yapılan hastalara uygulanmaktadır. Aynı şekilde kemoterapi de (KT) (antrasiklin, ifosfamid, sisplatin, etoposid, dakarbazin, doksorubisin) birçok çalışmada kullanılmıştır ancak sağkalıma katkısı bulunamamıştır (28). Bizim serimizde ise, cerrahi sonrası adjuvan olarak 4 malign hastadan 2'sine RT ve KT, 1'ine sadece KT verilmiştir. Bir malign hastaya da genel durum bozukluğu nedeniyle herhangi bir adjuvan tedavi verilmemiştir. Kombine sistemik tedavi verdiğimiz hastalarımız yüksek mitotik indekse, büyük tümör boyutuna ve yoğun vaskülarite artışına sahiptir.

Filloidesli olgularda 5 yıllık genel sağkalım oranları MD Anderson (22) serisinde, benign ve malignlerde sırasıyla %91 ve %82;

SEER datasının analizinde ise malign olgular için %91'dir (29). Yine başka bir çalışmada benign/ borderline tümör tanılı 6 hastada 3 yıllık %100 sağkalım mevcutken; 13 malign filloides hastasında ise 3 yıllık sağkalım %53,4 olarak bildirilmiştir (30). Suzuki ve ark. (21) çalışmasında ise 15 malign filloides olgusunda primer cerrahi sonrası 5 yıllık sağkalım %10 olarak bildirilmiştir. Bizim serimizde ise, ortalama 46 aylık takip süresinde, malign filloides tanılı, 1 hasta metastaz ve senkron tümör nedeniyle eksitus olmuştur.

SONUÇ

Filloides tümörler, nadir görülen mikst mezenkimal ve epitelial meme tümörüdürler. Birçok farklı klinik bulgu gösterebilirler, bu yüzden memede kitle oluşturan, özellikle fibroadenom olmak üzere diğer meme hastalıklarıyla karışabilirler. Lokal rekürrens oranının fazlalığı ve malign potansiyelleri sebebiyle preoperatif tanı ve dikkatli yönetim önemlidir. Hastalarda erken tanı ve uzak metastaz öncesi rezeksiyon en önemli yaklaşımdır. Fakat görülme sıklığının azlığı ve tanıya yardımcı spesifik klinik/görüntüleme özelliklerinin olmayışı nedeniyle, takip veya cerrahi kararının verilebilmesi için daha fazla ve ayrıntılı bilgi birikimi gerekmektedir.

Bunun yanında literatür incelendiğinde; yüksek mitotik indeksli, yüksek nükleer pleomorfizmlı, büyük tümör boyutlu ve yoğun vaskülarite artışı hastalarda sistemik adjuvan tedavinin, lokal nüksü azalttığı ve genel sağkalımı artırdığı gözlenmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden (Karar no: 168; Tarih:02.08.2013) alınmıştır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Tasarım - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Denetleme - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Kaynaklar - T.A., E.T.; Malzemeler - T.A., S.Y., A.A.S.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - T.A., E.K.; Analiz ve/veya yorum - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Literatür taraması - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Yazıyı yazan - T.A.; Eleştirel inceleme - M.H., M.P.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital (Decision number: 168; Date: 02.08.2013).

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Design - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Supervision - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Fun-

ding - T.A., E.T.; Materials - T.A., S.Y., A.A.S.; Data Collection and/or Processing - T.A., E.K.; Analysis and/or Interpretation - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Literature Review - T.A., E.T., M.H., E.K., M.P., S.Y., Ö.G., N.C., A.A.S., F.T.; Writer - T.A.; Critical Review - M.H., M.P.

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

- Rowell MD, Perry RR, Hsiu JG, Barranco SC. Phyllodes tumors. *Am J Surg* 1993; 165: 376-379. [\[CrossRef\]](#)
- Salvadori B, Cusumano F, Del Bo R, Delledonne V, Grassi M, Rovini D, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1989; 63: 2532-2536. [\[CrossRef\]](#)
- Bernstein L, Deapen D, Ross RK. The descriptive epidemiology of malignant cystosarcoma phyllodes tumors of the breast. *Cancer* 1993; 71: 3020-3024. [\[CrossRef\]](#)
- Müller J. Über den feineren Bau und die Formen der Krankhaften Geschwulste. Berlin: G Reiner 1838; 1: 54-57.
- World Health Organization, Histologic Typing of Breast Tumors, WHO, Geneva, Switzerland, 2nd edition, 1981.
- Rosen PP. Rosen's Breast Pathology, Lippincott William Wilkins, New York, NY, USA, 2nd edition, 2001.
- Parker SJ, Harries SA. Phyllodes tumours. *Postgrad Med J* 2001; 77: 428-435. [\[CrossRef\]](#)
- Noguchi S, Motomura K, Inaji H, Imaoka S, Koyama H. Clonal analysis of fibroadenoma and phyllodes tumor of the breast. *Cancer Res* 1993; 53: 4071-4074.
- Atalay C, Kınaş V, Çelebioğlu S. Analysis of patients with phylloides tumor of the breast. *Ulus Cerrahi Derg* 2014; 30: 129-132. [\[CrossRef\]](#)
- Reinfuss M, Mituś J, Duda K, Stelmach A, Ryś J, Smolak K. The treatment and prognosis of patients with phyllodes tumor of the breast: an analysis of 170 cases. *Cancer* 1996; 77: 910-916. [\[CrossRef\]](#)
- Chua CL, Thomas A, Ng BK. Cystosarcoma phyllodes: a review of surgical options. *Surgery* 1989; 105: 141-147.
- Tan H, Zhang S, Liu H, Peng W, Li R, Gu Y, et al. Imaging findings in phyllodes tumors of the breast. *Eur J Radiol* 2012; 81: 62-69. [\[CrossRef\]](#)
- Harvey JA. Unusual breast cancers: useful clues to expanding the differential diagnosis. *Radiology* 2007; 242: 683-694. [\[CrossRef\]](#)
- Liberman L, Bonaccio E, Hamele-Bena D, Abramson AF, Cohen MA, Dershaw DD. Benign and malignant phyllodes tumors: mammographic and sonographic findings. *Radiology* 1996; 198: 121-124. [\[CrossRef\]](#)
- Foxcroft LM, Evans EB, Porter AJ. Difficulties in the pre-operative diagnosis of phyllodes tumours of the breast: A study of 84 cases. *Breast* 2007; 16: 27-37. [\[CrossRef\]](#)
- Cosmacini P, Zurrida S, Veronesi P, Bartoli C, Coopmans de Yoldi GF. Phyllodes tumor of the breast: Mammographic experience in 99 cases. *Eur J Radiol* 1992; 15: 11-14. [\[CrossRef\]](#)
- Buchberger W, Strasser K, Heim K, Müller E, Schröcksnadel H. Phyllodes tumor: Findings on mammography, sonography and aspiration cytology in 10 cases. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157: 715-719. [\[CrossRef\]](#)
- Wurdinger S, Herzog AB, Fischer DR, Marx C, Raabe G, Schneider A, et al. Differentiation of phyllodes breast tumors from fibroadenomas on MRI. *AJR* 2005; 185: 1317-1321. [\[CrossRef\]](#)
- Gordon PB, Gagnon FA, Lankowsky L. Solid breast masses diagnosed as fibroadenoma at fine-needle aspiration biopsy: acceptable rates of growth at long-term follow-up. *Radiology* 2003; 229: 233-238. [\[CrossRef\]](#)
- Jacobs TW, Chen YY, Guinee DG Jr, Holden JA, Cha I, Bauermeister DE, et al. Fibroepithelial lesions with cellular stroma on breast core needle biopsy: are there predictors of outcome on surgical excision? *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 342-354. [\[CrossRef\]](#)
- Suzuki-Uematsu S, Shiraishi K, Ito T, Adachi N, Inage Y, Taeda Y, et al. Malignant phyllodes tumor composed almost exclusively of a fibrosarcomatous component: a case report and review of malignant phyllodes tumors with metastases. *Breast Cancer* 2010; 17: 218-224. [\[CrossRef\]](#)
- Chen AM, Meric-Bernstam F, Hunt KK, Thames HD, Oswald MJ, Outlaw ED, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy: the MD Anderson cancer center experience. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2303-2312. [\[CrossRef\]](#)
- Adamietz BR, Kahmann L, Fasching PA, Schulz-Wendtland R, Uder M, Beckmann MW, et al. Differentiation between phyllodes tumor and fibroadenoma using real-time elastography. *Ultraschall Med* 2011; 32: 75-79. [\[CrossRef\]](#)
- Chen WH, Cheng SP, Tzen CY, Yang TL, Jeng KS, Liu CL, et al. Surgical treatment of phyllodes tumors of the breast: retrospective review of 172 cases. *J Surg Oncol* 2005; 91: 185-194. [\[CrossRef\]](#)
- Cohn-Cedermark G, Rutqvist LE, Rosendahl I, Silfverswärd C. Prognostic factors in cystosarcoma phyllodes. A clinicopathologic study of 77 patients. *Cancer* 1991; 68: 2017-2022. [\[CrossRef\]](#)
- Asoglu O, Ugurlu MM, Blanchard K, Grant CS, Reynolds C, Cha SS, et al. Risk factors for recurrence and death after primary surgical treatment of malignant phyllodes tumors. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 1011-1017. [\[CrossRef\]](#)
- Chaney AW, Pollack A, McNeese MD, Zagars GK. Adjuvant radiotherapy for phyllodes tumor of breast. *Radiat Oncol Investig* 1998; 6: 264-267. [\[CrossRef\]](#)
- Morales-Vásquez F, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Lopez-Basave HN, Gallardo D, Hortobagyi GN, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin and dacarbazine has no effect in recurrence-free survival of malignant phyllodes tumors of the breast. *Breast J* 2007; 13: 551-556. [\[CrossRef\]](#)
- Macdonald OK, Lee CM, Tward JD, Chappel CD, Gaffney DK. Malignant phyllodes tumor of the female breast. *Cancer* 2006; 107: 2127-2133. [\[CrossRef\]](#)
- Confavreux C, Lurkin A, Mitton N, Blondet R, Saba C, Ranchère D, et al. Sarcomas and malignant phyllodes tumours of the breast: a retrospective study. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2715-2721. [\[CrossRef\]](#)

The effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on morbid obesity and obesity-related comorbidities: A cohort study

Laparoskopik sleeve gastrektominin morbid obezite ve obezite ilişkili komorbiditeler üzerine etkisi: Kohort çalışma

Süleyman Çetinkünar¹, Hasan Erdem¹, Recep Aktimur², Mehmet Aziret³, Sabri Özdaş⁴, Banu Yürekli⁵, Fahri Yetişir⁶

ABSTRACT

Objective: Bariatric surgery with multidisciplinary management is a more effective method to treat morbid obesity and obesity-related comorbidities compared with nonsurgical treatments. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) was initially performed as the first stage of biliopancreatic diversion with duodenal switch in the super-obese population. In the past few years, however, LSG has been performed as a definitive procedure because of its promising early and midterm results. The aim of this study is to evaluate the efficacy of our initial LSG series of 73 patients on excess weight loss (EWL) and resolution of obesity-related comorbidities in short-term follow-up.

Material and Methods: From March 2013 to May 2014, 78 morbid obese patients with an average body mass index (BMI) of 46.3 kg/m² underwent LSG. There is a 9-month follow-up period on average. Five patients were excluded from the study, because they could not be contacted. Comorbidities, preintervention BMI, glucose, HbA1c, and lipid profiles were recorded at 1, 6, and 12 months postintervention.

Results: After the surgery, the percent EWL was 58%. The mean serum glucose level, HbA1c level, LDL-cholesterol level, triglyceride level, insulin, and insulin resistance decreased significantly and the mean HDL-cholesterol level increased.

Conclusion: For the resolution of comorbidities, LSG may be used as an effective bariatric and metabolic surgery.

Keywords: Sleeve gastrectomy, bariatric surgery, morbid obesity

ÖZ

Amaç: Multidisipliner yönetilen bariyatrik cerrahi, cerrahi dışı tedavilerle karşılaştırıldığında morbid obezite ve obezite ile ilişkili ko-morbiditelerin tedavisinde etkin bir yöntemdir. Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) ilk olarak süper-obez popülasyonda duodenal switch'li biliyopankreatik diversiyonun ilk basamağında yapılmaya başlanmıştır. Ancak son zamanlarda, LSG erken ve orta dönem sonuçlarının etkili olmasından dolayı sık kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Bu çalışmadaki amacımız, LSG yapılan ilk 73 hastamızdaki fazla kilo kaybı ve obezite ile ilişkili ko-morbiditelerin erken dönemdeki azalmasını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntemler: Mart 2013 ve Mayıs 2014 arasındaki toplam 78 morbid obez hastanın ortalama vücut kitle indeksi 46,3 kg/m²'di (VKİ). Hastaların ortalama takip süresi 9 aydı ve 5 hastaya ulaşılamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Hastalarımızın ameliyat öncesi ve sonrası ko-morbidite, VKİ, glukoz ve HbA1c seviyeleri, lipid profili kaydedildi. Hastalar ameliyat sonrası 1, 6 ve 12. aylarda değerlendirildi.

Bulgular: Bu çalışmada hastaların ortalama fazla kilo kaybı yüzdesi %58'di ve ortalama serum glukoz, HbA1c, LDL-kolesterol, trigliserid, insülin seviyeleri ve insülin direnci önemli oranda azaldı. Ortalama HDL-kolesterol seviyesi arttı.

Sonuç: Laparoskopik sleeve gastrektomi, morbid obezitenin komorbiditelerini düzeltmede efektif bariyatrik ve metabolik cerrahi seçenek olabilir.

Anahtar kelimeler: Sleeve gastrektomi, bariyatrik cerrahi, morbid obezite

INTRODUCTION

Recently, obesity has become one of the most important public health problems worldwide in all age groups (1). The body mass index (BMI) in men and women increased by 0.4-0.5 kg/m² per decade (2). Morbid obesity (BMI ≥ 40 kg/m²) is a strong risk factor for several diseases [type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertension, steatohepatitis, pulmonary dysfunction, cardiovascular disease, and malignant tumors] and premature death (2).

Although prevention is the long-term solution for this vital public health problem, prevention may not always succeed. Furthermore, several conservative methods, including modification of lifestyle and medical treatment, are far from the desirable success in the long-term weight reduction (3, 4). Intra-gastric device application may be a supplemental therapy or may be used as a bridge to more durable, definitive procedures for weight loss. Ganesh et al. also stated that eligible patients (BMI ≥ 32.5 kg/m²) should be encouraged to undergo bariatric surgery rather than Bioenteric Intra-gastric Balloon (BIB) to achieve long-term reliable weight loss. They found that although temporary weight loss can be achieved, mandatory removal of the BIB at 6 months results in regain of the lost weight in majority of patients (5).

Bariatric surgery in multimodal management modalities (lifestyle change, diet regulation, physical activity) has proven to be the treatment of choice for morbid obesity. This surgery is suggested for patients with BMI above 40 kg/m² or higher than 35 kg/m² when associated with comorbid disease (6).

¹Clinic of General Surgery, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey

²Clinic of General Surgery, Samsun Training and Research Hospital, Samsun, Turkey

³Clinic of General Surgery, Kars State Hospital, Kars, Turkey

⁴Clinic of General Surgery, Adıyaman Training and Research Hospital, Adıyaman, Turkey

⁵Department of Endocrinology, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

⁶Clinic of General Surgery, Atatürk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Süleyman Çetinkünar
e-mail: slmcetin@gmail.com

Received / Gelis Tarihi: 17.11.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 18.01.2015
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.

Sjöström demonstrated that bariatric surgery for morbid obese adult patients may be the most actual treatment for continuous long-term weight loss and the resolution of obesity-related illnesses (7). Recently, the most applied bariatric surgeries are laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG), mini-gastric bypass (MGB), Roux-en-Y gastric bypass (RYGB), and duodenal switch (DS). Laparoscopic sleeve gastrectomy may have results similar to those of MGB, RYGB, and DS, without the malabsorption problem (8, 9).

Lorry Hess introduced sleeve gastrectomy into the spectrum of bariatric surgery as a part of DS for the first time in 1988 (10). Gagner performed LSG as a first-step procedure in super-obese patients before DS or biliopancreatic diversion and published the results of this method in 1999 (11). Recently, several studies revealed that LSG might be even used as a single restrictive bariatric method for morbid obesity, with a satisfactory weight loss and improvement of metabolic disorders such as T2DM, dyslipidemia, and others (12, 13). Until today, bariatric surgery can be roughly divided into restrictive procedures, malabsorptive procedures, or a combination of both. Laparoscopic sleeve gastrectomy does not include any digestive anastomosis and there are less complications after LSG compared with after RYGB (14). Thus, LSG has a widespread use among surgeons and a valuable bariatric procedure, with acceptable results even when used as a single procedure. The most irritating complication of LSG is the leak of the long stapler line, occurring in 1%-7% of patients (15).

Even with its widespread use, data for LSG's long-term weight loss are not uniform. Some authors report a weight regain after LSG (14). On the other hand, weight regain has been found after all bariatric operations (14).

For instance, depending on the mode of surgery and study design, the diabetes remission rate varied from 45% to 97%. Laparoscopic sleeve gastrectomy seems to be as efficient as RYGB in the treatment of diabetes and other comorbidities in morbid obese patients (16).

The aim of the present cohort study is to evaluate the efficacy of our initial LSG series of 73 morbid obese patients to induce weight loss and improvement of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia in a short-term follow-up.

MATERIALS AND METHODS

Patient Selection

After the local ethics committee approval (Adana Numune Training and Research Hospital, ANEAH.EK.2013/82), from March 2013 to May 2014, 73 consecutive patients were included in the study. The patients aged between 18 and 60 years with BMI ≥ 40 kg/m² were admitted to our clinic for weight reduction, and then they underwent LSG. All patients were evaluated by a multidisciplinary approach for bariatric intervention and were informed of the risks and benefits of the LSG procedure. Written informed consent was obtained from all of the patients. The exclusion criteria were active *Helicobacter pylori* infection, active gastric ulcer, previous gastric resection or fundoplication, alcohol or drug abuse, psychiatric disorders, sweet eaters, and adult patients who were not allowed to undergo surgery by first-degree relatives. All sleeve gastrectomy operations were performed by the same surgical team laparoscopically. Patient's demographic characteristics,

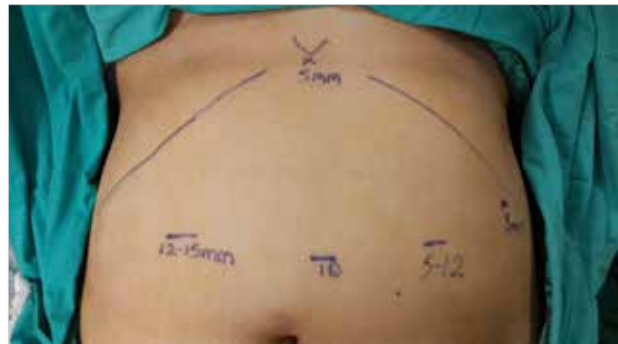


Figure 1. Port sites of sleeve gastrectomy procedure in our patients

comorbidities, preintervention BMI, glucose, HbA1c, and lipid profile were recorded 1, 6, and 12 months postoperatively and compared within time.

Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Technique

After the preoperative multidisciplinary team evaluation and approval, all patients underwent an upper-GI endoscopy, and the patients who had normal gastric mucosa were chosen for the surgery. Deep venous thrombosis prophylaxis with subcutaneous LMWH was given to all patients 12 h before and 10 days after the surgery, and elastic stockings are used in the perioperative period. Patients are positioned with both legs apart in the reverse Trendelenburg position. The surgeon is positioned in between the legs of the patient, with a camera assistant at left side and a first assistant on the right side of the surgeon. All operations were performed using four or five trocars (Figure 1). Because the body posture was affected negatively by obesity, a xiphoid is accepted as the landmark rather than an umbilicus. The first trocar is directly introduced 18-20 cm inferior to the xiphoid and patient's left side of the midline. To avoid iatrogenic injury, our first trocar insertion technique consisted of approaches applied step-wise. After the incision, a 10-mm trocar was inserted till it touched the anterior sheath of the rectus abdominis muscle. With continuous pressure, as it passed, the first "tic" was heard. The trocar was not loosened and was allowed to spring up with the abdominal wall. Then, a tightly holding trocar was pushed again till the second "tic" was heard, and the trocar was bluntly inserted into intra-abdominal space. A 30° scope was introduced, the abdomen was explored, and other trocars were applied with direct vision. The second trocar for liver retractor (5 mm) was inserted just below the xiphoid from the patient's left side. The third and fourth trocar (12-15 mm) for the surgeon's left and right hands were inserted symmetrically from the patient's left and right midclavicular line just about 2-3 cm higher from the level of the camera trocar. For operations using five trocars, the fifth trocar for the first assistant was inserted from the patient's left anterior axillary line just below the costal arc. With use of a bipolar vessel sealing device or harmonic scalpel, gastroepiploic arcade preserving dissection of a greater curvature was continued superiorly to the HIS angle of the stomach and inferiorly to 2-4-cm distance from the pylorus. Whole fundus and posterior attachment of the stomach are dissected and the left crus was visualized. After preparing the stomach, 39 Fr gastric tube placement was requested from the anaesthesiologist. The tube was placed in the lesser curvature. All staplers were applied from the 12-15-mm port on the patient's right side.

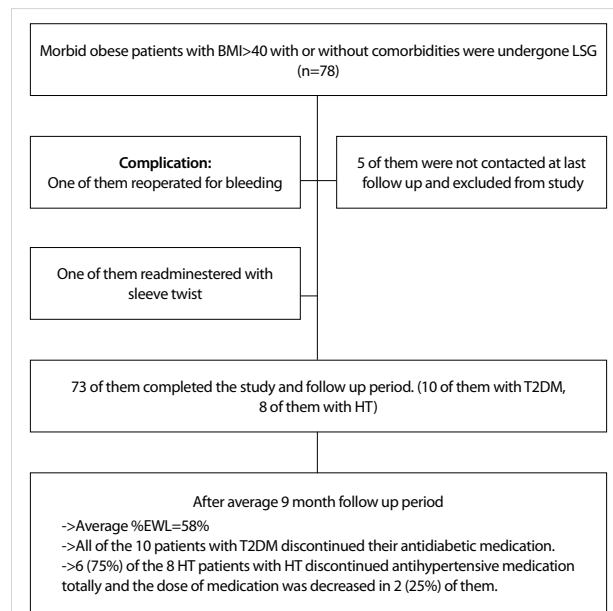


Figure 2. Flow chart

Endo GIA™ 60 mm Articulating Medium/Thick Reload with Tri-Staple™ Technology, Purple were used to create vertical gastrectomy, with the preservation of the HIS angle just about 1 cm from the transection line. In all stapler usage, before firing the stapler, 15 s were waited for grasping of the tissues. If any hemorrhage occurs from the stapled line, it was controlled with endoclips or bipolar electro cautery. Buttress material, fibrin glue, or reinforcement sutures were not used. The resected specimen was removed from the patient's right side using a 12–15-mm trocar, which was used to apply staplers.

All patients were early mobilized at postoperative 8-12 h. After the confirmation of the absence of leakage on oral contrast radiograms on postoperative day 3, they were allowed to take a high-protein liquid diet, which was continued for first 2 weeks. After this, an 800-1200-kcal normal diet was initiated under the control of the clinic dietitian.

Statistical Analysis

Continuous data are presented as mean±standard deviation (SD) and the range (minimum-maximum). Dichotomous and categorical data are presented as numbers with percentages. For the comparison of pre- and postintervention data, the Student t-test for paired samples was used for normally distributed continuous data and Wilcoxon signed rank test was used for abnormally distributed continuous data. A two-tailed p-value of <0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using the Statistical Package for the Social Sciences version 16.00 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA).

RESULTS

From March 2013 to May 2014, 78 consecutive patients aged between 18 and 60 years underwent LSG at our institution for the treatment of morbid obesity (Figure 2). None of the patients had undergone a previous bariatric surgery. The mean follow-up period was 9 months (range: 3-16 months). We could not reach 5/78 patients, and they were thus ex-

Table 1. Pre- and postoperative features of the 73 patients

	Preoperative	Postoperative (mean, 9 months after operation)	p
LDL	130.3±33.6	123.0±33.2	0.041
HDL	44.3±9.2	48.1±11.2	0.004
Cholesterol	196.0±44.6	184.3±40.3	0.002
Triglyceride	138 (52.5-585)	109.1 (50.7-585.4)	<0.001
Fasting blood glucose	99.6±16.7	91.9±27.3	0.014
HbA1c	5.7±0.7	5.2±0.5	<0.001
Insulin	20.4 (66-77)	7.9 (2.93-71.4)	<0.001
Insulin resistance	4.8 (1.5-22.6)	1.7 (0.4-20.9)	<0.001
BMI (mean±SD) kg/m ²	46.3±5.5	32.8±4.8	<0.001

LDL: low density lipoprotein; HDL: high density lipoprotein; BMI: body mass index

cluded from study. The mean age of patients was 34.1±8.2 years, and 12 (16%) of them were males and 61 (83.6%) were females. All operations were performed laparoscopically and none was converted to laparotomy. No intraoperative complications were observed. The mean duration of surgery was 70±38 min. In the postoperative period, only two patients required follow-up in the intensive care unit, and the remaining patients were followed up in the general surgery service. The mean length of stay in the hospital was 4.9±1.4 days. Only one (1.3%) patient was reoperated because of intra-abdominal hemorrhage from the posterior esophago-gastric junction. Hemostasis was achieved with bipolar cautery and Surgicel and discharged without any problems at postoperative 7th day. Two patients were presented with decreased hemoglobin in the postoperative period and were managed with packed red blood cells and discharged after a few days of close observation. Only one (1.3%) patient required readmission for dehydration and electrolyte disturbances caused by intractable nausea and vomiting, and concentric stenosis at the incisura angularis was seen on endoscopy and treated with an endoscopic self-expandable biodegradable stent.

Laparoscopic sleeve gastrectomy induced a significant (p<0.001) weight loss. The median BMI decreased from 46.3 to 32.8 kg/m² at the mean follow-up of 9 months. The %EWL at the 9 month follow-up was 58%. Diabetes significantly improved after surgery. During the preoperative evaluation, 10 patients (14%) had T2DM, all of whom discontinued their antidiabetic medication after surgery. Hypertension was present in eight patients (10%), all of whom were taking antihypertensive medications. Six (75%) of these eight patients completely discontinued antihypertensive medication, and the dose of medication was decreased in two (25%) of them.

In this study, after the surgery, the mean serum glucose level, HbA1c level, LDL-cholesterol level, triglyceride level, Insulin, and insulin resistance decreased significantly and the mean HDL-cholesterol level increased (Table 1). The mean HbA1c level of 10 T2DM patients decreased from 6.86 to 5.6.

DISCUSSION

We found in this study that %EWL was 58%. T2DM, dyslipidemia and regulation of hypertension were improved at the 9 month follow-up period after LSG. All the diabetic patients (n=10) and 6/8 hypertensive patients were free of their medication at the end of the follow-up period.

Recently, accumulating evidence has demonstrated that bariatric surgery is a more effective method to produce greater and sustained body weight reduction (%EWL 50% to 75%) compared with nonsurgical treatments (17).

Some studies show that LSG is successful in resolving T2DM and improving hypertension, hyperlipidemia, cardiorespiratory disease, obesity-related severe psychological problems, sleep apnea, and others (10, 11). Pham et al. (16) reported that SG and RYGB might be more efficient than GB to improve T2DM 1 year after the intervention. In their study, LSG seems to be at least as efficient as RYGB in the treatment of diabetes and other comorbidities. Major long-term nutritional deficiencies have not been described with LSG. If LSG is performed by an experienced surgical team, it is a simple bariatric surgical method with very low complication rate (18). The effects of LSG are based on three principles: gastric volume reduction, decrease of the ghrelin hormone concentration, and acceleration of gastric emptying (19). Zhou et al. (17) hypothesized that weight loss may be attributed not only to the restriction of the gastric capacity but also to the extreme changes in hormone secretion (ghrelin and obestatin), leading to great decreases in appetite and food consumption. However, there are controversial results about the hormone changes after surgery. Different surgeries of morbid obesity achieve different influences, for example, plasma obestatin concentrations were shown to be significantly increased in patients after LSG but without any alteration after gastric banding.

There are some variations in the LSG operation technique that may potentially affect its outcomes. The remaining volume of the stomach that is calibrated by orogastric bougie (with diameter from 32 Fr to 50 Fr) is important. A smaller diameter (32-42 Fr) of calibrating bougie has a better effect on weight loss in LSG patients (11, 20). We also used 39 Fr orogastric calibrating bougie in all patients during LSG and obtained a satisfactory result of 58% EWL at the mean follow-up duration of 9 months. There is currently no standard for defining bariatric surgery success or failure. Usually, a cut-off value for EWL of $\geq 50\%$ has been used to state success and EWL of $\leq 25\%$ is accepted as failure (1).

Some bariatric surgeons commonly use over-sewing sutures to reinforce the staple line in LSG in order to lower the risks of hemorrhage and leaks (21, 22). Kasalicky et al. (10) state that over-sewing can be omitted during LSG without increasing the number of postoperative complications. We did not use over-sewing sutures in our LSG operation. We can say that a carefully performed staple line in LSG without over sewing is feasible and safe. Although the use of over-sewing sutures in LSG does not provide an extra-contribution, it will cause the loss of time and money unnecessarily, as Kasalicky mentioned (10). In our technique, we used tri-stapler and waited 15-20 s after closing the stapling device to manage regular stapling and avoid bleeding. The staple line is carefully inspected before the end of the procedure, and any bleeding from the

margin of the staple line is controlled with endoclips, bipolar electrocautery, or single stitches.

Short-and mid-term evidence on the effectiveness of LSG is hopeful. Laparoscopic sleeve gastrectomy is a multipurpose operation that has the advantage of convertibility to alternative surgical solutions. Surgical strategies to minimize the risk of potentially life-threatening staple-line leak after LSG are of critical importance. In a systematic review of 88 studies representing 8,920 patients, Gagner et al. (23) found that absorbable polymer membrane staple-line reinforcement was associated with a significantly lower leak rate than over-sewing and no reinforcement.

After the operation, the improving effect of LSG on T2DM within a short time may be explained by the hindgut hypothesis. Poorly predigested food, which is directly transiting from the sleeve to the distal bowel, improves glucose metabolism by stimulating intestinal cells to secrete glucagonlike peptide 1 (GLP1) and/or other incretins. According to some other studies, insulin secretion is also improved following the improvement of the glucose tolerance (24). Basso speculates the gastric hypothesis on the LSG mechanism of action that decreased HCl production may innervate antrum to produce gastrin releasing peptide that is responsible for early phase secretion of GLP1 (25).

Until today, an increasing number of authors confirm that LSG is a feasible and safe bariatric surgical method with an acceptable learning curve and low morbidity and mortality. There are some advantages of LSG such as the lack of nutrient malabsorption or dumping syndrome and the possibility of postoperative endoscopic examination of the whole residual stomach or cholangiography of bile ducts (18).

Recently, some modifications of the surgical technique have been introduced for better restriction; one of them is using a narrow diameter of calibrating bougie (32 Fr-38 Fr) and the other one is a short beginning resection line (3-4 cm from the pylorus) (10). In our study, we could get satisfactory results in the short-term follow-up with a 39 Fr orogastric calibrating bougie and 3-cm beginning resection line.

A major limitation of our study is that there is no control group. Prospective randomized studies with long term follow-ups in large series of patients are warranted in order to define the exact efficacy of LSG on morbid obesity, obesity-related comorbidities, and quality of life.

CONCLUSION

Bariatric surgery using a multimodal approach is a single chance of management for morbid obesity and obesity-related comorbidities. Laparoscopic sleeve gastrectomy can be accepted as a standalone bariatric and metabolic surgery.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Adana Numune Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients diagnosed as morbidly obese and have sleeve gastrectomy who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - S.Ç., H.E.; Design - S.Ç., H.E., F.Y.; Supervision - S.Ç., H.E.; Funding - S.Ç., R.A.; Materials - M.A., S.Ö.; Data Collection and/or Processing - B.Y., R.A., S.Ö., M.A.; Analysis and/or Interpretation - B.Y., R.A., F.Y.; Literature Review - S.Ö., M.A.; Writer - S.Ç.; Critical Review - F.Y., B.Y.

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 Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan morbid obezite nedeniyle sleeve gastrektomi ameliyatı yapılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - S.Ç., H.E.; Tasarım - S.Ç., H.E., F.Y.; Denetleme - S.Ç., H.E.; Kaynaklar - S.Ç., R.A.; Malzemeler - M.A., S.Ö.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - B.Y., R.A., S.Ö., M.A.; Analiz ve/veya yorum - B.Y., R.A., F.Y.; Literatür taraması - S.Ö., M.A.; Yazıyı yazan - S.Ç.; Eleştirel inceleme - F.Y., B.Y.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Park JY, Song D, Kim YJ. Clinical experience of weight loss surgery in morbidly obese Korean adolescents. *Yonsei Med J* 2014; 55: 1366-1372. [\[CrossRef\]](#)
2. Razieli A, Sakran N, Szold A, Teshuva O, Krakovsky M, Rabau O, et al. Mid-term follow-up after laparoscopic sleeve gastrectomy in obese adolescents. *Isr Med Assoc J* 2014; 16: 37-41.
3. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-761. [\[CrossRef\]](#)
4. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752. [\[CrossRef\]](#)
5. Ganesh R, Rao AD, Baladas HG, Leese T. The Bioenteric Intragastri Balloon (BIB) as a treatment for obesity: poor results in Asian patients. *Singapore Med J* 2007; 48: 227-231.
6. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2011; 28: 628-642. [\[CrossRef\]](#)
7. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial - a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273: 219-234. [\[CrossRef\]](#)
8. Moy J, Pomp A, Dakin G, Parikh M, Gagner M. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Am J Surg* 2008; 196: 56-59. [\[CrossRef\]](#)
9. Gagner M, Gumbs AA, Milone L, Yung E, Goldenberg L, Pomp A. Laparoscopic sleeve gastrectomy for the super-super-obese (body mass index >60 kg/m(2)). *Surg Today* 2008; 38: 399-403. [\[CrossRef\]](#)
10. Kasalicky M, Dolezel R, Vernerova E, Haluzik M. Laparoscopic sleeve gastrectomy without over-sewing of the staple line is ef-

fective and safe. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2014; 9: 46-52. [\[CrossRef\]](#)

11. Kasalicky M, Michalsky D, Housova J, Haluzik M, Housa D, Haluzikova D, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy without an over-sewing of the staple line. *Obes Surg* 2008; 18: 1257-1262. [\[CrossRef\]](#)
12. Gumbs AA, Gagner M, Dakin G, Pomp A. Sleeve gastrectomy for morbid obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 962-969. [\[CrossRef\]](#)
13. Nocca D, Guillaume F, Noel P, Picot MC, Aggarwal R, El Kamel M, et al. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy and laparoscopic gastric bypass on HbA1c blood level and pharmacological treatment of type 2 diabetes mellitus in severe or morbidly obese patients. Results of a multicenter prospective study at 1 year. *Obes Surg* 2011; 21: 738-743. [\[CrossRef\]](#)
14. Hoogerboord M, Wiebe S, Klassen D, Ransom T, Lawlor D, Ellsmere J. Laparoscopic sleeve gastrectomy: perioperative outcomes, weight loss and impact on type 2 diabetes mellitus over 2 years. *Can J Surg* 2014; 57: 101-105. [\[CrossRef\]](#)
15. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, Ko CY, Cohen ME, Merkow RP, et al. First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg* 2011; 254: 410-422. [\[CrossRef\]](#)
16. Pham S, Gancel A, Scotte M, Houivet E, Huet E, Lefebvre H, et al. Comparison of the effectiveness of four bariatric surgery procedures in obese patients with type 2 diabetes: a retrospective study. *J Obes* 2014; 2014: 638203. [\[CrossRef\]](#)
17. Zhou D, Jiang X, Ding W, Zhang D, Yang L, Zhen C, et al. Impact of bariatric surgery on ghrelin and obestatin levels in obesity or type 2 diabetes mellitus rat model. *J Diabetes Res* 2014; 2014: 569435. [\[CrossRef\]](#)
18. Basso N, Casella G, Rizzello M, Abbatini F, Soricelli E, Alessandri G, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy as first stage or definitive intent in 300 consecutive cases. *Surg Endosc* 2011; 25: 444-449. [\[CrossRef\]](#)
19. Hady HR, Dadan J, Gołaszewski P, Safiejko K. Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on body mass index, ghrelin, insulin and lipid levels in 100 obese patients. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2012; 7: 251-259. [\[CrossRef\]](#)
20. Kasalický M, Michalský D, Housová J, Haluzík M. Laparoscopic gastric tubulization--sleeve gastrectomy--another option for bariatric food intake restriction in morbidly obese subjects. *Rozhl Chir* 2007; 86: 601-606.
21. Chen B, Kiriakopoulos A, Tsakayannis D, Wachtel MS, Linos D, Frezza EE. Reinforcement does not necessarily reduce the rate of staple line leaks after sleeve gastrectomy. A review of the literature and clinical experiences. *Obes Surg* 2009; 19: 166-172. [\[CrossRef\]](#)
22. Szweczyk T, Janczak P, Duszewski M, Modzelewski B. Technical problems in laparoscopic sleeve gastrectomy. *Videosurgery Mininv* 2009; 4: 95-101.
23. Gagner M, Buchwald JN. Comparison of laparoscopic sleeve gastrectomy leak rates in four staple-line reinforcement options: a systematic review. *Surg Obes Relat Dis* 2014; 10: 713-723. [\[CrossRef\]](#)
24. Bužga M, Holéczy P, Svagera Z, Svorc P, Zavadilová V. Effects of sleeve gastrectomy on parameters of lipid and glucose metabolism in obese women - 6 months after operation. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2013; 8: 22-28. [\[CrossRef\]](#)
25. Basso N, Capoccia D, Rizzello M, Abbatini F, Mariani P, Maglio C, et al. First-phase insulin secretion, insulin sensitivity, ghrelin, GLP-1, and PYY changes 72 h after sleeve gastrectomy in obese diabetic patients: the gastric hypothesis. *Surg Endosc* 2011; 25: 3540-3550. [\[CrossRef\]](#)

Mide kanserlerinde HER-2 sıklığı, klinikopatolojik parametreler ve prognoz ile ilişkisi

HER-2 incidence in gastric cancer, its association with prognosis and clinicopathological parameters

Tevfik Kıvılcım Uprak¹, Wafi Attaallah¹, Çiğdem Ataizi Çelikel², Gülçiçek Ayrancı², Cumhuriyet Yeğen¹

ÖZ

Amaç: İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2) pozitifliği meme kanserlerinde kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir. Ancak mide kanserlerinde HER-2 pozitifliğinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Literatürde HER-2 ekspresyonu ile ilgili farklı oranlar verilmektedir. Bu çalışmada kliniğimizde ameliyat edilen mide adenokarsinomlu hastalarda HER-2 artmış ekspresyon oranının saptanması planlandı. HER-2 artmış ekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ve prognoz üzerine etkisi araştırıldı.

Gereç ve Yöntemler: Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde mide kanseri tanısı almış ve ameliyat olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Hastaların bilgileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Spesmenler immünohistokimyasal (IHK) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle değerlendirilmiştir. HER-2 artmış ekspresyonunun tümörün diğer histopatolojik özellikleri ile ilişkisi ve sağkalıma katkısı araştırılmıştır.

Bulgular: Çalışmaya alınan 135 hastanın 88'i (%65) erkek, 47'si (%35) kadın, ortalama yaşı 61 (29-84) yıl olarak hesaplanmıştır. Yüz otuz beş hastadan sadece 11 tanesinde (%8) HER-2 pozitif olarak bulunmuştur. HER-2 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün T evresi, lenf nodu metastazi, histolojik tip, diferansiyasyon, lenfovasküler invazyon, perinodal, perinöral invazyon ve evre açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sağkalım analizlerinde HER-2 negatif ve HER-2 pozitif hasta grupları arasında 1 ve 2 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda ameliyat olan mide kanserlerinde HER-2 pozitiflik oranı düşük (%8) olup literatürde bildirilen oranlarla uyumlu izlenmiştir. HER-2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler arasında ilişki bulunmamıştır. HER-2 pozitifliğinin kısa dönemde genel ve hastalıksız sağkalıma etkisi görülmemiştir.

Anahtar kelimeler: HER-2, mide kanser, prognoz

ABSTRACT

Objective: Human epidermal growth factor-2 (HER-2) overexpression has prognostic value in breast cancer. However, the significance of HER-2 positivity in gastric cancer is controversial. In this study, we investigated the frequency of overexpression of HER-2 and its relationship with clinicopathological findings and impact on survival in gastric cancer.

Material and Methods: Gastric cancer patients, operated in Marmara University Faculty of Medicine, Pendik Training and Research Hospital, General Surgery Department, between January 2012-December 2013 were enrolled in this study. Medical records were retrospectively evaluated. Tissue samples were stained by immunohistochemistry (IHC) method, and were followed by fluorescence in situ hybridization (FISH) in those with positive results. HER-2 expression rates and its association with other histopathological features and survival have been analyzed.

Results: 135 patients were enrolled in the study, with 88 (65%) male and 47 (35%) female patients. The median age was 61 (29-84) years. Only 11 patients (8%) were positive for HER-2. HER-2 positive patients were similar to negative patients in terms of age, gender, tumor size, tumor location, tumor T stage, lymph node metastasis, histological type, differentiation, lymphovascular invasion, perinodal, perineural invasion and stage. No significant difference was detected on 1 and 2-year overall and disease-free survival rates between receptor positive and negative groups.

Conclusion: Consistent with the literature data, HER-2 positivity rate in this study was approximately 8%, but this positivity has not been found to be associated with either clinical and pathological parameters or overall and disease-free survival.

Keywords: HER-2, gastric cancer, prognosis

GİRİŞ

Mide kanseri dünyada en sık görülen kanserler arasındadır ve kansere bağlı ölümler arasında ön sırada yer alır (1). Birçok hasta tanı anında ileri evre ve/veya metastatik hale gelmiştir (2). Özellikle bu hastalarda kombine kemoterapötik ajanların tekli ajanlara göre genel sağkalımı arttırdığı izlenmiştir (3). Bunlara rağmen sağkalım oranlarının %20 seviyelerinde olması yeni etkin tedavilere gereksinimi doğurmuştur (4).

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER-2)/neu pozitifliği meme kanserlerinde kötü prognostik kriter olarak kabul edilmektedir (5). Ancak mide kanserlerinde HER-2/neu pozitifliğinin prognostik önemi halen tartışmalıdır. Trastuzumab kullanımının primer ve metastatik HER-2 pozitif meme kanserli hastalarda sağkalımı arttırdığı bilinmektedir. Aynı şekilde ileri evre mide ve gastroözefajiyal bileşke kanserlerinde trastuzumabın kemoterapiye eklenmesinin sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (6).

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

²Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence

Tevfik Kıvılcım Uprak

e-posta:

k_uprak2002@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 03.11.2014

Kabul Tarihi / Accepted: 25.05.2015

Çevrimiçi Yayın Tarihi /

Available Online Date: 18.08.2015

©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.

Mide kanserlerinde HER-2 gen amplifikasyonu veya protein artmış ekspresyonu primer tümörlerin %7-34'ü gibi geniş bir aralıkta pozitif olarak bulunmaktadır (7, 8). Biz de kliniğimizde ameliyat edilen mide kanseri hastalarında Her-2/neu pozitifliğinin sıklığını saptamayı ve HER-2 artmış ekspresyonunun klinik, patolojik parametrelerle ilişkisi ile prognoz üzerine etkisini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ocak 2012-Aralık 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde mide kanseri tanısı almış ve ameliyat olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Preoperatif dönemde hastaların tanısı endoskopik biyopsi ile konulmuş ve evreleme için tüm karın oral/IV tomografisi ve gereklilik halinde pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi (PET/BT) çekilmiştir. Hastaların bilgilerine hastane kayıtları taranarak ulaşılmış ve veriler retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Üniversitemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından çalışmaya onay verilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dosyalarından yaş, cinsiyet, tanı tarihi, tümörün lokalizasyonu, yapılan tedavi (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) kayıt edilmiştir. Olgulara ait patoloji raporlarından histolojik tip ve diferansiyasyon derecesi, tümör invazyon derinliği, lenfovasküler, perinöral ve perinodal invazyon varlığı, lenf nodu metastazı durumu, Lauren ve Ming tipi kaydedilmiştir. Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi patoloji laboratuvarı arşivinden hastalara ait cerrahi preparatlarında HER-2 ekspresyon varlığı immünohistokimyasal (IHK) yöntemle ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle değerlendirilmiştir. HER-2 ekspresyon düzeylerinin tümörün histopatolojisi, gradı, seroza invazyonu, lenfovasküler, perinöral ve perinodal invazyon, Lauren tipi, tümörün lokalizasyonu, TNM evresi, izlemde yineleme ve metastaz gelişimi ilişkisi, sağkalım süresi üzerine etkisi araştırılmıştır.

Dâhil Edilmeme Kriterleri

Acil olarak operasyona alınan hastalar, nöroendokrin diferansiyasyon gösteren mide adenokarsinomlu hastalar, preoperatif metastatik hastalığı olanlar ve neoadjuvan tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

HER-2 Değerlendirme Yöntemleri

Mide karsinomu örneklerinde HER-2 değerlendirilmesi literatürde bulunan kaynaklara uygun olarak yapılmıştır (6, 9). Buna göre immünohistokimya yöntemi ile 0, +1, +2 ve +3 olarak skorlar verilmiştir. FISH değerlendirilmesinde HER-2 sinyalleri ve kromozom 17 sinyalleri en az yirmi hücrede sayılarak oranlanmıştır. IHK skoru +2 ve +3 olan örneklerle FISH uygulanmıştır. FISH yöntemiyle HER-2/CEP17 oranı ≥ 2 bulunan örnekler HER-2 pozitif kabul edilmiştir. IHK skoru 0 ve +1 olanlar HER-2 negatif kabul edilerek bunlara FISH yapılmamıştır.

İstatistiksel Analiz

İstatistik analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, IL, ABD) 17.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır. Sürekli değişkenler için Student t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değerlendirmeler için Fisher's exact test veya ki-kare testi uygulanmıştır. Non-parametrik değerler için ortanca değer verilmiştir. HER-2 ekspresyon varlığı ile diğer parametreler arasındaki ilişki ki-kare testi uygulanarak değerlendirilmiştir. Sağkalım analizi Kaplan-Meier yöntemi ile değerlendirilmiştir. HER-2 ekspresyonunun sağkalım üzerine etkisi

log-rank testiyle değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizlerde "p" değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 135 hastanın 88'i (%65) erkek, 47'si (%35) kadın, ortanca yaşı 61 (29-84) yıl olarak hesaplanmıştır. Yirmi yedi hastanın birinci derece akrabasında mide kanseri hikâyesi olduğu saptanmıştır. Hastaların 64'üne total gastrektomi, 61 tanesine subtotal gastrektomi, 10 hastaya proksimal gastrektomi operasyonu yapılmıştır. Yedi hastaya da 5 tanesi invazyon nedeniyle olmak üzere multiorgan rezeksiyonu uygulanmıştır. Peroperatif 7 hastada karaciğer metastazı, 7 hastada karsinomatozis saptanmıştır. Ortanca tümör çapı 6 cm (1-25 cm) olarak bulunmuştur.

Hastalarda saptanan tümörlerin 37'si (%27) kardiyada, 25'i korpus-ta (%19), 70'i (%52) ise antrumda saptanmıştır. Üç (%2) hastada ise linitis plastica izlenmiştir. WHO sınıflamasına göre değerlendirilmede hastaların 66'sı (%49) tübüler tipte izlenirken, taşlı yüzük hücreli 12 (%9), papiller tip 12 hasta (%1,5), müsinöz 12 (%9), mikst 24 (%18), zayıf koheziv 17 hasta (%13) olarak belirlenmiştir.

Çıkarılan ortalama lenf nodu ortanca olarak 17 (4-55), metastatik lenf nodu sayısı ortanca 4 (0-37) olarak bulunmuştur. Lauren'e göre hastaların 41'inde (%31) diffüz tip karsinom, 76'sında (%56) intestinal tip karsinom, 15'inde (%11) mikst tip karsinom izlenmiş, 3 (%2) hastada tiplendirme yapılmamıştır. Ming'e göre sınıflamada 118 hasta (%87) infiltratif, 12 hasta (%9) ekspansif, 2 hasta (%1,5) mikst olarak değerlendirilmiştir. Üç hastada (%2) ise tiplendirme yapılmamıştır. Hastaların 57'sinde (%42) anjiyo-invazyon, 101'inde (%75) lenfatik invazyon saptanmıştır. Hastaların 66'sında (%49) perinöral invazyon, 83 hastada (%62) ise perinodal yayılım izlenmiştir. Otuz beş hastada (%26) cerrahi sınır pozitifliği izlenmiştir.

Patoloji sonuçlarına göre hastaların 73'ü (%54) evre 3 olarak bulunmuştur. TNM evrelerine bakıldığında 57 hasta (%42) T4 tümör iken, 35 hasta (%26) pN0, 100 hasta (%64) pN pozitif. Elli iki hastaya (%38) postoperatif kemoradyoterapi verilmiştir.

HER-2 ekspresyonu açısından preparatlar incelendiğinde 115 (%85) hasta negatif (IHK 0, +1), 7 (%5) hasta şüpheli (IHK +2), 12 (%9) hasta ise pozitif (IHK +3) olarak saptanmıştır. İmmünohistokimya skoru +2 olan hastaların tamamında FISH negatif olarak saptanırken, IHK +3 olan 12 hastanın 11'inde (%92) FISH yöntemiyle bakıldığında HER-2 amplifikasyonu saptanmıştır.

Tablo 1. HER-2 immünohistokimya sonuçları ve FISH oranları

HER-2	n (%)
İmmünohistokimya	
0+	105 (78)
1+	11 (8)
2+	7 (5)
3+	12 (9)
FISH	
Pozitif	11 (8)
Negatif	8 (6)
FISH: floresan in situ hibridizasyon; HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2	

Tablo 2. HER-2 pozitif hastaların klinik ve patolojik özellikleri

	n (%)
Yaş	60 yıl (47-77)
Cinsiyet	
Erkek	8 (73)
Kadın	3 (27)
Aile hikâyesi	
Var	3 (27)
Yok	8 (73)
Yapılan operasyon	
Total gastrektomi	8 (73)
Subtotal gastrektomi	2 (18)
Proksimal gastrektomi	1 (9)
Peroperatif karaciğer metastazı	2 (18)
Peroperatif karsinomatozis	0
Multiorgan rezeksiyonu	1 (9)
Tümör yeri	
Kardiya	4 (36)
Antrum	7 (64)
<i>H. pylori</i>	
Pozitif	4 (36)
Negatif	7 (64)
Çıkarılan toplam lenf nodu (ortanca)	22 (5-40)
Metastatik lenf nodu (ortanca)	6 (0-21)
Grad	
G1	1 (9)
G2	8 (72)
G3	1 (9)
Diğer	1 (9)
Lauren	
İntestinal	9 (82)
Diffüz	2 (18)
Ming	
İnfiltratif	10 (91)
Ekspansif	1 (9)
Tümör çapı (ortanca, cm)	5 (3-11)
Anjiyoinvazyon	7 (63)
Lenfatik invazyon	10 (91)
Perinodal invazyon	8 (82)
Perinöral invazyon	6 (55)
Cerrahi sınır pozitifliği	3 (27)
HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2	

Sonuçta 135 hastanın sadece 11 tanesinde (%8) HER-2 pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 1). HER-2 pozitif saptanan 11 hasta-

nın klinik ve histopatolojik özellikleri incelendiğinde çoğu erkek (%73) ve ortalanca yaşı 60 olarak bulunmuştur. Grad 3 tümör bir hastada, grad 2 dokuz hastada mevcuttu, 1 hastanın gradı ise bilinmiyordu. WHO sınıflamasına göre tübüler tip 8 hasta (% 73) papiller 1 hasta (%9) mikst 2 hasta (%18) izlenmiştir.

HER-2 pozitif olan 11 hastanın 8'ine total gastrektomi uygulanmıştır. İki hastada peroperatif karaciğer metastazı saptanırken, hiçbirinde karsinomatozis izlenmemiştir. HER-2 pozitif olan hastaların yedisinde (%64) tümör yeri antrum yerleşimli olarak bulunmuştur. Lauren'e göre 9 hasta intestinal tip, Ming'e göre 10 hasta infiltratif tip olarak değerlendirilmiştir. Ortanca tümör çapı 5 cm (3-11) olarak hesaplanmıştır. Yedi hastada (%64) anjiyoinvazyon, 10 hastada (%91) lenfatik invazyon, 8 hastada (%82) perinodal ve 6 hastada (%55) perinöral invazyon izlenmiştir. Üç hastada ise (%27) cerrahi sınır pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 2). Dokuz (%82) hastada grad 1 ve 2 diferansiye tümör izlenmektedir. HER-2 pozitif 11 hastanın 10 tanesi T3 ve T4 tümör olarak evrelendirilmiştir (%91). Lenf nodu tutulumu 10 hastada (%91), evre 1 ve 2 iki hasta (%18) evre 3 ve 4 toplam 9 hasta (%82) izlenmiştir.

HER-2 pozitif hastalar ile negatif hastalar karşılaştırıldığında hastaların yaşı, cinsiyeti, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, tümörün T evresi, lenf nodu metastazı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Histolojik tip ve diferansiyasyon dereceleri-ne göre karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Anjiyoinvazyon, lenfatik invazyon, perinodal ve perinöral invazyon her iki grupta değerlendirildiğinde HER-2 pozitif ve negatif grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. HER-2 pozitif olan hastalarda, evre I-II tümör %18, evre III-IV tümör %82 oranında saptanmıştır ve HER-2 negatif hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 3, 4).

Takipte 135 hastadan üçüne ulaşılamamıştır. Kalan 132 hasta ortalanca süre olarak 12 ay (1-28 ay) takip edilmiştir. Bir yıl sonunda ölen hasta sayısı 27 olarak saptanmış ve 1 yıllık genel sağkalım oranı %80 olarak bulunmuştur (Şekil 1). Bir yıl sonunda bu hastaların ortalama genel sağkalım süreleri 11±0,3 ay olarak bulunmuştur. İki yıllık takip süresi için genel sağkalım %71 olarak hesaplanmıştır (Şekil 2). Ortalama sağkalım süresi 18±0,7 ay olarak bulunmuştur.

Bir yıllık sağkalım analizlerinde HER-2 negatif (%70) ve HER-2 pozitif (%64) hasta grupları arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 11±0,9 ay ve 9±1,3 ay; p=0,52) (Şekil 3). İki yıllık sağkalım analizlerinde HER-2 negatif ve HER-2 pozitif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla 18±3 ay ve 16±3 ay; p=0,5) (Şekil 4).

Yüz otuz iki hastanın bir yıllık takiplerde hastalıksız sağkalımı %85 olarak bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p=0,9). İki yıllık hastalıksız sağkalım %78 olarak bulunmuştur (Şekil 5). İki yıllık takiplerinde hastalıksız sağkalım HER-2 negatif hastalarda %60 iken HER-2 pozitif hastalarda %82 bulunmuş ve anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,4) (Şekil 6).

Cerrahi sınır pozitif olan hastalar (n=35) çıkarıldığında yapılan sağkalım analizinde iki grup arasında bir yıllık ve iki yıllık hastalıksız sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,8).

Tablo 3. HER-2 pozitif/negatif hastalarda klinik ve patolojik parametrelerin karşılaştırılması

	Tüm hastalar n=135	HER-2 (+) n=11 (%)	HER-2 (-) n=124 (%)	P* değeri
Yaş (ortalama)	61	60±10	61±12	0,5
Cinsiyet				
Kadın	47	3 (27)	44 (35)	0,7
Erkek	88	8 (73)	80 (65)	
Aile hikâyesi	27	3 (27)	24 (19)	0,5
Yapılan operasyon				
Total gastrektomi	64	8 (73)	56 (45)	
Subtotal gastrektomi	61	2 (18)	59 (48)	0,08
Proksimal gastrektomi	10	1 (9)	9 (7)	
Peroperatif karaciğer metastazı	7	2 (18)	5 (4)	0,1
Peroperatif karsinomatozis	7	0	7 (5)	1
Multiorgan rezeksiyonu	7	1 (9)	6 (4)	1
Tümör lokalizasyonu				0,5
Kardiya	37	4 (36)	33 (27)	
Korpus	24	0	24 (19)	
Antrum	70	7 (64)	63 (51)	
Tüm mide	4	0	4 (3)	
H. pilori				
Pozitif	41	4 (36)	37 (30)	
Negatif	94	7 (64)	87 (70)	0,75
Grad				
G1, G2	71	9 (82)	62 (50)	
G3	34	1 (9)	33 (27)	0,13
Diğer	30	1 (9)	29 (23)	
Çıkarılan total lenf nodu (ortalama)	17	18±10	22±10	0,18
Metastatik lenf nodu (ortanca)	4	6 (0-21)	4 (0-37)	0,3
Lauren sınıflaması				
İntestinal	76	9 (82)	67 (54)	
Diffüz-mikst	59	2 (18)	57 (46)	0,11
Tümör çapı (cm) (ortalama)	6	6±2	7±4	0,24
Anjiyoinvazyon				
Var	57	7 (64)	50 (40)	
Yok	78	4 (36)	74 (60)	0,2
Lenfatik invazyon				
Var	101	10 (91)	91 (73)	
Yok	34	1 (9)	33 (37)	0,3
Perinodal invazyon				
Var	83	9 (82)	74 (60)	
Yok	52	2 (18)	50 (40)	0,2
Perinöral invazyon				
Var	66	6 (55)	60 (48)	
Yok	69	5 (45)	64 (52)	0,7

Kemoterapi				
Alan	84	8 (73)	76 (61)	
Almayan	48	3 (27)	45 (36)	0,8
Bilinmeyen	3	0	3 (3)	
Radyoterapi				
Alan	52	6 (55)	46 (37)	
Almayan	80	5 (45)	75 (60)	0,5
Bilinmeyen	3	0	3 (3)	
P değeri: HER-2 pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında verilmiştir. HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2				

Table 4. HER-2 pozitif/negatif hastaların TNM evrelerine göre karşılaştırılması

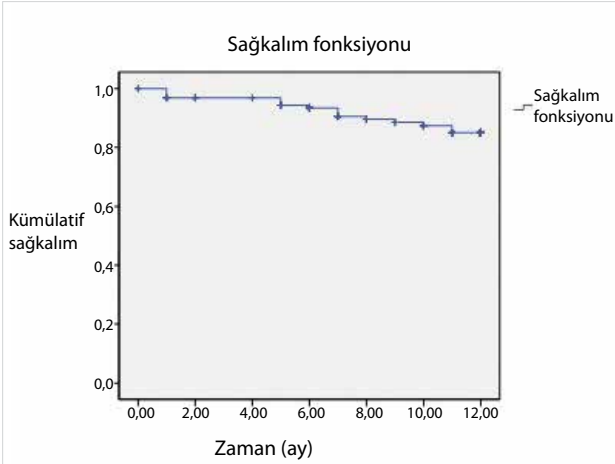
	Tüm hastalar n=135 (%)	HER-2 (+) n=11 (%)	HER-2 (-) n=124 (%)	P değeri*
T evresi				
T1/T2	33 (24)	1 (9)	32 (26)	
T3/T4	102 (76)	10 (91)	92 (74)	0,3
N evresi				
N 0	34 (25)	1 (9)	33 (27)	
N pozitifliği	101 (75)	10 (91)	91 (73)	0,29
Evre				
Evre I-II	48 (36)	2 (18)	46 (37)	
Evre III-IV	87 (64)	9 (82)	78 (63)	0,33
P değeri: HER-2 pozitif ve negatif grupların karşılaştırılmasında verilmiştir. HER-2: insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2				

Peroperatif karaciğerde metastaz ve karsinomatozisi olanlar (n=8) çıkarıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,9). Alt grup analizlerinde antrum tümörü olan hastalar (n=69) kendi içinde HER-2 durumuna göre karşılaştırıldığında 1 yıllık genel ve hastalıksız sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır (sırası ile p=0,2 ve p=0,7). Aynı şekilde evre 1-2 ve evre 3-4 hastalar kendi içinde karşılaştırıldığında hastalıksız sağkalım analizinde anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,6, p=0,7).

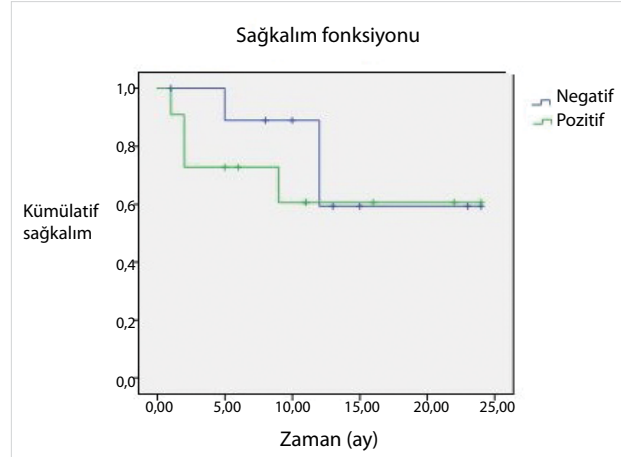
TARTIŞMA

Gastrik ve gastroözefageal bileşke kanserlerinde tedavilerdeki yeni gelişmelere rağmen prognoz hala kötüdür. Erken tanı oranlarının artmasına rağmen hastaların birçoğu ileri veya metastatik evrede tanı almaktadır. Tedaviye rağmen ilerlemiş hastalıkta 5 yıllık sağkalım oranları %15'in altındadır (10). Sağkalımın iyileştirilmesi için moleküler hedefe yönelik yeni ajanların etkinliği araştırılmaktadır. Bunlardan HER-2 son günlerin araştırma gündemini oluşturmaktadır (11). Mide kanseri çalışmalarında, HER-2 ekspresyonu oranı, immünohistokimyasal yöntem ile %4-44 oranında bildirilmiştir. Bu farkın; örnek büyüklüğünün, hasta popülasyonundaki farklılıkların, çalışmalarında kullanılan metot ve skorlamanın farklı oluşundan kaynaklandığı düşünülmektedir (9).

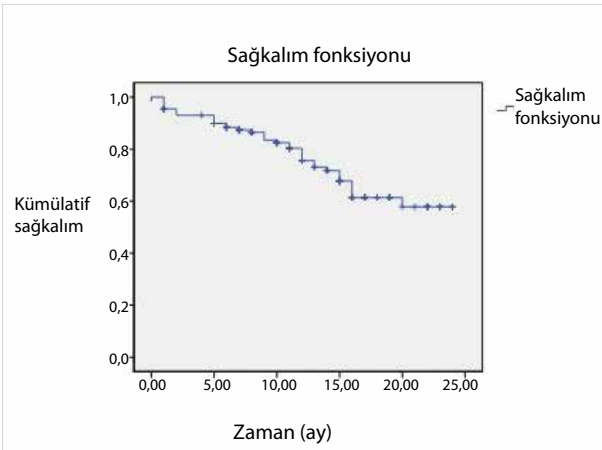
Yu ve ark.'nın (12) 1143 hastayı içeren çalışmasında immünohistokimya ve Western blot kullanılarak HER-2 ekspresyonu %28 olarak bulunmuş ve iyi/orta derece diferansiye, proksimal



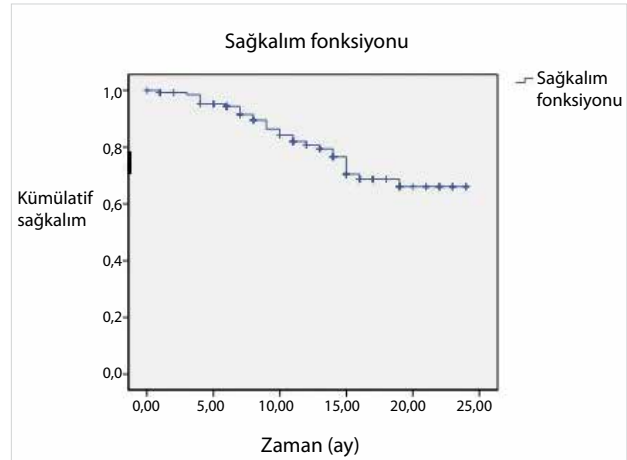
Şekil 1. Hastaların bir yıllık genel sağkalım



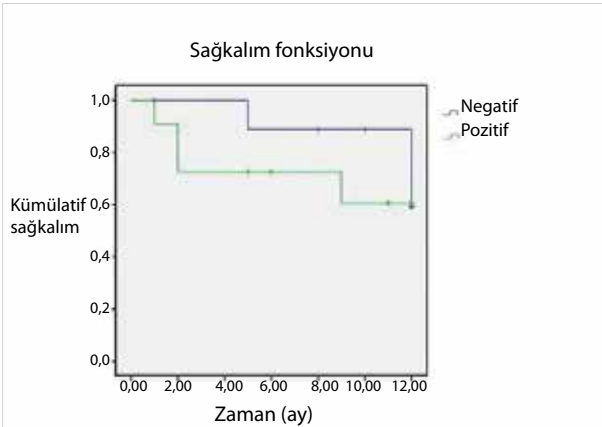
Şekil 4. HER-2 negatif/pozitiflik durumuna göre iki yıllık genel sağkalım



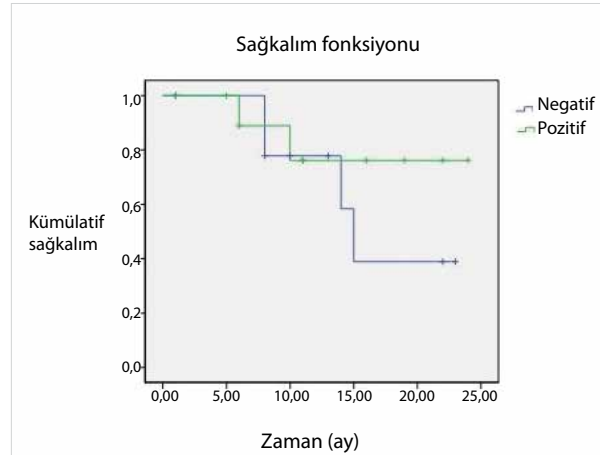
Şekil 2. Hastaların iki yıllık genel sağkalım



Şekil 5. Hastaların iki yıllık hastalıksız sağkalımı



Şekil 3. HER-2 negatif/pozitiflik durumuna göre bir yıllık genel sağkalım



Şekil 6. HER-2 pozitif/negatiflik durumuna göre iki yıllık hastalıksız sağkalım

yerleşimli mide kanserlerinde, HER-2 pozitifliğinin daha sık olduğu görülmüştür. Sekiz yüz yirmi dokuz dokunun incelendiği bir çalışmada İHK ve DİSH kullanılarak HER-2 ekspresyonu %9 olarak bulunmuştur (13). Bizim çalışmamızda HER-2 pozitiflik oranı literatürle uyumlu olarak %8 bulunmuştur. Çalışmalar arasında HER-2 pozitifliği açısından fark olması coğrafik farklılıklara, tümör heterojenitesine, farklı skorlama sistemleri ve inceleyen patoloğa bağlı olmasından kaynaklanabilir.

Çalışmalar intestinal tip gastrik kanserlerin diffüz tip gastrik kanserlere göre daha yüksek oranda HER-2 pozitifliği gösterdiğini bildirmektedir. HER-2 pozitiflik oranının intestinal tip gastrik kanserlerde %16-34, diffüz tip gastrik kanserlerde %2-7, mikst tipte ise %5-20 arasında olduğu bildirilmektedir (6, 8). Bu çalışmada intestinal tip mide kanserlerinde (n=67) 9 hastada (%12) HER-2 pozitifliği saptanmıştır. Ancak HER-2 pozitif

ve negatif hastaları histolojik tip açısından karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,11$). ToGA çalışmasında HER-2 ekspresyonunun tümör lokalizasyonuna göre farklılık gösterdiği izlenmiştir. Proksimal tümörlerde HER-2 pozitifliği %34 iken distal gastrik kanserlerde %20 bulunmuştur ($p=0,001$) (6). Bizim çalışmamızda kardiyada yerleşik tümörlerin %11'inde, distalde yerleşik tümörlerin %7'sinde HER-2 pozitifliği bulunmuştur. Proksimal ve distal kanserler arasında HER-2 pozitifliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir.

Kim ve ark.'ı (14) HER-2 protein ekspresyonunu ileri yaşta (>60 yaş), erkek cinsiyette, iyi-orta diferansiye ve intestinal tip tümörlerde artmış olarak bulmuştur. Ancak literatürdeki diğer birçok çalışmada HER-2 ile yaş ve cinsiyet arasında ilişki bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda da yaş ve cinsiyet ile HER-2 arasında bir ilişki bulunmamıştır. HER-2 artmış ekspresyonunun tümörün evresi, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, tümör çapı, histopatolojik tip ile ilişkisini araştıran çalışmalarda sonuçlar farklılıklar göstermektedir. Mizutani ve ark. (15) 226 hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 artmış ekspresyonu ile invazyon derinliği, histolojik tip, büyüme şekli karaciğer metastazı arasında ilişki bulunmuştur. İleri evre, papiller non-skirroz tip karsinomlarda, iyi diferansiye karsinomlarda, lenf nodu ve karaciğer metastazı olanlarda HER-2 ekspresyonu anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak yine yaklaşık 231 hastanın alındığı bir çalışmada klinik evre ile HER-2 arasında ilişki bulunamamıştır (7). Yonemura ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmada HER-2 ile tümör çapı, seroza invazyonu, lenfatik invazyon, lenf nodu metastazı ilişkili bulunmuştur. Motojima'nın (17) çalışmasında HER-2 artmış ekspresyonu evre ve invazyon derinliğiyle ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda ise tümör çapı, invazyon derinliği, lenf nodu metastazı, uzak organ metastazı, lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon ve tümör evresi ile HER-2 pozitifliği arasında ilişki bulunmamıştır. Bazı çalışmalarda iyi diferansiye tümörlerde HER-2 ekspresyonu daha yüksek oranda bulunmuştur (18, 19). Bizim çalışmamızda ise iyi ve orta derecede diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliği 9 hastada (%12) kötü diferansiye tümörlerde 1 hastada (%2) izlenmiştir. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,13$).

HER-2 pozitifliğinin prognoza etkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Kore'de yapılan çalışmada, 182 hastada cerrahi sonrası elde edilen tümör dokusunda HER-2 pozitif vakaların ortalama genel sağkalım süreleri daha kısa olup (31 ay ve 108 ay) 5 yıllık sağkalım oranları pozitif vakalarda %21, negatif vakalarda ise %63 olarak belirlenmiştir (20).

Kim ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada genel sağkalım açısından iki grup arasında fark gözlenmezken hastaliksız sağkalım açısından anlamlı fark raporlanmıştır. Multivaryant analizlerde HER-2 pozitifliği hastaliksız sağkalımda bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Motojima ve ark.'nın (17) küratif rezeksiyon uygulanan 120 gastrik kanserli hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 pozitiflik oranı %27.5 olup bu hastaların sağkalım süreleri HER-2 negatif hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur. Ayrıca iyi diferansiye tümörlerde HER-2 pozitif olan hastaların iyi diferansiye HER-2 negatif hastalara göre sağkalımlarının anlamlı olarak daha kısa olduğu ancak kötü diferansiye tümörlerde HER-2 pozitifliğinin sağkalımı etkilemediği saptanmıştır. Aynı çalışmada HER-2 ekspresyonu sağkalımı etkileyen bağımsız prognostik faktör olarak tanımlanmıştır. İki

yüz altmış gastrik kanserli hastayla yapılan çalışmada HER-2 pozitif hastaların göreceli ölüm riskinin HER-2 negatiflere göre 5 kat arttığı ve HER-2 ekspresyonunun bağımsız prognostik faktör olduğu bildirilmiştir (16). Tanner ve ark.'nın (7) 231 gastrik ve GEJC'li hastayla yaptıkları çalışmada HER-2 amplifikasyon varlığının kısa sağkalımla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Shitara ve ark.'nın (21) retrospektif çalışmasında 364 hastanın genel sağkalımına bakıldığında HER-2 pozitif hasta grubunda trastuzumab alan hastaların almayan hastalara göre genel sağkalımı daha yüksek bulunmuştur.

Ancak HER-2 pozitifliğinin prognostik açıdan anlamlı olmadığını belirten de birçok çalışma mevcuttur. Tateishi ve ark.'nın (18) çalışmasında HER-2 pozitif ve negatif hastaların 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Lee ve ark.'nın (22) lokal ileri küratif gastrik rezeksiyon yapılan 225 hastayla yaptıkları çalışmada hastaların %27,4'ünde HER-2 artmış ekspresyonu saptanmış; HER-2 pozitif ve negatif grup arasında genel sağkalım açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sasano ve ark.'nın (23) yaptığı çalışmada HER-2 artmış ekspresyon oranı %27 bulunmuş ancak prognozla ilişki saptanmamıştır. Oghuri ve ark. (24) yaptıkları çalışmada primer gastrik karsinom örneklerinde %25,7, metastatik lenf nodlarında %44 oranında HER-2 ekspresyonu saptamışlar ancak 5 yıllık sağkalım oranları karşılaştırıldığında HER-2 pozitif ve negatif hastalar arasında sağkalım farkı bulamamışlardır. Yüz yirmi hasta ile 1036 arasında değişen hasta sayıları ile yapılan 3 retrospektif çalışmada HER-2 pozitifliği bağımsız prognostik faktör olarak izlenmemiştir (25-27).

Bizim çalışmamızda 12 aylık ortanca takip süresinde sağkalım analizlerinde HER-2 pozitif ve negatif hastalar karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. İki yıllık genel sağkalım %71 olarak hesaplandı. Ortalama sağkalım süresi $18\pm0,7$ ay olarak bulundu HER-2 pozitifliğinin genel sağkalım ile ilişkisi bulunmadı. Hastaliksız sağkalıma bakıldığında çalışmamızda yine HER-2 pozitif ve negatif grup arasında farklılık saptanmamıştır.

Çalışma Kısıtlılıkları

Hasta sayımızın az, takip süremizin kısa olması ve hasta grupları heterojen olduğundan HER-2 pozitifliğinin prognostik önemi değerlendirmek zorlaşmaktadır. Bunun hakkında yorum yapabilmek için daha fazla hasta sayısı ile prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

1. Çalışmamızda ameliyat edilen mide kanserlerinde HER-2 pozitiflik oranı düşük (%8) olup literatürde bildirilen oranlarla uyumludur.

2. HER-2 pozitifliği ile klinik ve patolojik parametreler arasında ilişki bulunmamıştır.

3. HER-2 pozitifliğinin genel ve hastaliksız sağkalıma etkisi görülmemiştir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden alınmıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif yapıldığı için hastalardan aydınlatılmış onam alınmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışmanın hazırlanmasında SAG-C-TUP-120613-0247 proje numarası ile Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'ndan destek alınmıştır.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Marmara University Faculty of Medicine.

Informed Consent: We did not receive informed consent because the study was performed retrospectively.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Financial Disclosure: This project has been supported by Marmara University Scientific Research Projects Commission with SAG-C-TUP-120613-0247 project number.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917. [\[CrossRef\]](#)
2. Grávalos C, Gómez-Martín C, Rivera F, Alés I, Queralt B, Márquez A, et al. Phase II study of trastuzumab and cisplatin as first-line therapy in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 179-184. [\[CrossRef\]](#)
3. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, Kleber G, Grothey A, Fleig WE. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909. [\[CrossRef\]](#)
4. Cunningham SC, Kamangar F, Kim MP, Hammoud S, Haque R, Maitra A, et al. Survival after gastric adenocarcinoma resection: eighteen-year experience at a single institution. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 718-725. [\[CrossRef\]](#)
5. Ross JS, Fletcher JA, Linette GP, Stec J, Clark E, Ayers M, et al. The Her-2/neu gene and protein in breast cancer 2003: biomarker and target of therapy. *Oncologist* 2003; 8: 307-325. [\[CrossRef\]](#)
6. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697. [\[CrossRef\]](#)
7. Tanner M, Hollmén M, Junttila TT, Kapanen AI, Tommola S, Soini Y, et al. Amplification of HER-2 in gastric carcinoma: association with Topoisomerase IIalpha gene amplification, intestinal type, poor prognosis and sensitivity to trastuzumab. *Ann Oncol* 2005; 16: 273-278. [\[CrossRef\]](#)
8. Jørgensen JT, Hersom M. HER2 as a prognostic marker in gastric cancer - a systematic analysis of data from the literature. *J Cancer* 2012; 3: 137-144. [\[CrossRef\]](#)
9. Hofmann M, Stoss O, Shi D, Büttner R, van de Vijver M, Kim W, et al. Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. *Histopathology* 2008; 52: 797-805. [\[CrossRef\]](#)
10. Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. *AJCC cancer staging manual* (Vol. 649). New York: Springer. 2010.
11. Moelans CB, van Diest PJ, Milne AN, Offerhaus GJ. Her-2/neutesting and therapy in gastroesophageal adenocarcinoma. *Patholog Res Int* 2010; 2011: 674182.
12. Yu GZ, Chen Y, Wang JJ. Overexpression of Grb2/HER2 signaling in Chinese gastric cancer: their relationship with clinicopathological parameters and prognostic significance. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1331-1339. [\[CrossRef\]](#)
13. Terashima M, Kitada K, Ochiai A, Ichikawa W, Kurahashi I, Sakuramoto S, et al. Impact of expression of human epidermal growth factor receptors EGFR and ERBB2 on survival in stage II/III gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5992-6000. [\[CrossRef\]](#)
14. Kim KC, Koh YW, Chang HM, Kim TH, Yook JH, Kim BS, et al. Evaluation of HER2 protein expression in gastric carcinomas: comparative analysis of 1,414 cases of whole-tissue sections and 595 cases of tissue microarrays. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 2833-2840. [\[CrossRef\]](#)
15. Mizutani T, Onda M, Tokunaga A, Yamanaka N, Sugisaki Y. Relationship of C-erbB-2 protein expression and gene amplification to invasion and metastasis in human gastric cancer. *Cancer* 1993; 72: 2083-2088. [\[CrossRef\]](#)
16. Yonemura Y, Ninomiya I, Yamaguchi A, Fushida S, Kimura H, Ohoyama S, et al. Evaluation of immunoreactivity for erbB-2 protein as a marker of poor short term prognosis in gastric cancer. *Cancer Res* 1991; 51: 1034-1038.
17. Motojima K, Furui J, Kohara N, Izawa K, Kanematsu T, Shiku H. erbB-2 expression in well-differentiated adenocarcinoma of the stomach predicts shorter survival after curative resection. *Surgery* 1994; 115: 349-354.
18. Tateishi M, Toda T, Minamisono Y, Nagasaki S. Clinicopathological significance of c-erbB-2 protein expression in human gastric carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 49: 209-212. [\[CrossRef\]](#)
19. Uchino S, Tsuda H, Maruyama K, Knoshita T, Sasako M, Saito T, et al. Overexpression of c-erbB-2 protein in gastric cancer. Its correlation with long term survival of patients. *Cancer* 1993; 72: 3179-3184. [\[CrossRef\]](#)
20. Park DI, Yun JW, Park JH, Oh SJ, Kim HJ, Cho YK, et al. HER-2/neu amplification is an independent prognostic factor in gastric cancer. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1371-1379. [\[CrossRef\]](#)
21. Shitara K, Yatabe Y, Matsuo K, Sugano M, Kondo C, Takahara D, et al. Prognosis of patients with advanced gastric cancer by HER2 status and trastuzumab treatment. *Gastric Cancer* 2013; 16: 261-267. [\[CrossRef\]](#)
22. Lee HR, Kim JH, Uhm HD, Ahn JB, Rha SY, Cho JY, et al. Overexpression of c-ErbB-2 protein in gastric cancer by immunohistochemical stain. *Oncology* 1996; 53: 192-197. [\[CrossRef\]](#)
23. Sasano H, Date F, Imatani A, Asaki S, Nagura H. Double immunostaining for c-erbB-2 and p53 in human stomach cancer cells. *Hum Pathol* 1993; 24: 584-589. [\[CrossRef\]](#)
24. Ohguri T, Sato Y, Koizumi W, Saigenji K, Kameya T. An immunohistochemical study of c-erbB-2 protein in gastric carcinomas and lymph-node metastases: is the c-erbB-2 protein really a prognostic indicator? *Int J Cancer* 1993; 53: 75-79. [\[CrossRef\]](#)
25. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: Rare, heterogeneous and of no prognostic value-conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010; 32: 57-65.
26. Hsu JT, Chen TC, Tseng JH, Chiu CT, Liu KH, Yeh CN, et al. Impact of HER-2 overexpression/amplification on the prognosis of gastric cancer patients undergoing resection: a single-center study of 1,036 patients. *Oncologist* 2011; 16: 1706-1713. [\[CrossRef\]](#)
27. Zhou F, Li N, Jiang W, Hua Z, Xia L, Wei Q, et al. Prognosis significance of HER-2/neu overexpression/amplification in Chinese patients with curatively resected gastric cancer after the ToGA clinical trial. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 274. [\[CrossRef\]](#)

Paratiroid cerrahisi ile eş zamanlı yapılan tiroidektomi ameliyatlarında tiroid kanseri saptanma insidansı

Thyroid cancer incidence in simultaneous thyroidectomy with parathyroid surgery

Selman Emirikçi, Beyza Özçınar, Gizem Öner, Nail Omarov, Orhan Ağcaoğlu, Yiğit Soytas, Nihat Aksakal, Fatih Yanar, Umut Barbaros, Yeşim Erbil

ÖZ

Amaç: Primer hiperparatiroidi (PHPT) genellikle altta yatan bir tiroid patolojisi ile birlikte görülmektedir. Paratiroid adenomunun yerini saptamak için kullanılan görüntüleme yöntemleri altta yatan tiroid patolojisini de görmemize yardımcı olmaktadır. Bu çalışmanın amacı PHPT tanısı ile paratiroidektomi planlanan hastalarda eş zamanlı yapılan tiroidektomi sonucu tiroid kanseri saptanma oranını ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntemler: Primer hiperparatiroidi tanısı ile paratiroidektomiye eş zamanlı tiroidektomi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelenerek, paratiroid patolojisi, tiroidektomi yöntemi, tiroid cerrahisi endikasyonu ve patoloji sonuçları kayıt altına alındı. Tiroid cerrahisi endikasyonları; ultrasonografide (USG) şüpheli tiroid nodülü olması, bir önceki takip ile son USG arasında tiroid nodülü boyutunda artış olması veya şüpheli tiroid ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) bulgusu olması idi. Kesin patoloji raporlarında tiroid kanseri saptanma oranları araştırıldı.

Bulgular: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda PHPT tanısı ile paratiroidektomiye eş zamanlı tiroidektomi yapılan 83 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 18'i erkek (%22), 65'i kadın (%78) idi. Ortanca yaş 53 (18-70) olarak bulundu. Tüm hastaların primer ameliyat endikasyonu PHPT idi. Yirmi dokuz hastaya (%35) paratiroidektomiye ek olarak lobektomi+isthmektomi, 20 hastaya (%24) bilateral subtotal tiroidektomi, 23 hastaya (%28) bilateral total tiroidektomi ve 11 hastaya (%13) tek tarafa total diğer tarafa total yakın tiroidektomi yapıldı. Tiroidektomi endikasyonları 2000'li yılların başlarına kadar sadece tiroid nodülü varlığı idi (20 hasta-%24). Kalan 63 hastanın 25'i (%30) USG'de takip edilemeyecek kadar çok sayıda nodül varlığı, 33 hasta (%40) USG'de şüpheli nodül varlığı, 2 hasta (%2) iki takip arasında büyüyen nodül nedeniyle ve 3 hasta da (%4) İİAB'de saptanan kuşku nodül nedeni ile ameliyat edildi. Beş hastada (%6) tiroid papiller kanser tespit edildi. Bu hastaların 4'ü mikropapiller kanser idi.

Sonuç: Primer hiperparatiroidi tanısı konulduktan sonra patolojik paratiroid bezinin lokalizasyonunu saptamaya yönelik yapılan görüntüleme yöntemleri eşlik edebilecek diğer patolojilerin tahmininde de faydalı olmaktadır. Tüm paratiroid cerrahileri öncesinde mutlaka tiroid nodülü varlığı da değerlendirilmeli, eğer cerrahi endikasyonu olan nodül var ise, tiroid cerrahisi de eş zamanlı olarak düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Primer hiperparatiroidi, paratiroid adenomu, tiroid kanseri, papiller kanser, ultrasonografi

ABSTRACT

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

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Beyza Özçınar

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

Tel.: +90 212 414 20 00
e-posta: drbeyza@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 08.03.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 18.01.2015
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 18.08.2015

©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.

Objective: Primary hyperparathyroidism (PHPT) is often seen in conjunction with an underlying thyroid disorder. Imaging methods that are used to localize the parathyroid adenoma also detect associated thyroid nodules and thyroid cancer. The aim of this study was to detect the rate of thyroid cancer identified while performing parathyroidectomy and thyroidectomy in patients with PHPT.

Material and Methods: Files of all patients who were operated for PHPT and who underwent simultaneous thyroidectomy were analyzed. Data regarding parathyroid pathology, surgical procedures, indications of thyroid surgery, and pathology results were retrospectively recorded. The indications for thyroid surgery included presence of suspicious thyroid nodules in ultrasonography, increase in size of thyroid nodules in follow-up ultrasound, or presence of suspicious thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) findings. Rates of thyroid cancer detection were investigated according to definite pathology reports.

Results: Eighty-three patients who underwent parathyroidectomy with a diagnosis of PHPT with concurrent thyroidectomy in Department of General Surgery, İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine were included in the study. Eighteen patients were male (22%) and 65 were female (78%). The median age was 53 (18-70) years. The primary indication for parathyroidectomy was primary hyperparathyroidism in all patients. The thyroid procedures applied in addition to parathyroidectomy were lobectomy + isthmusectomy in 29 patients (35%), bilateral subtotal thyroidectomy in 20 patients (24%), bilateral total thyroidectomy in 23 patients (28%), and total thyroidectomy on one side and near total thyroidectomy to the other side in 11 patients (13%). The only indication for thyroidectomy was the presence of thyroid nodules until 2000 (20 patients, 24%). Indications in the remaining 63 patients included the presence of multiple nodules that cannot be followed up by ultrasonography in 25 patients (30%), presence of a suspicious nodule on ultrasonography in 33 patients (40%), growth in nodule size in 2 patients (2%), and detection of suspicious findings on FNAB in 3 patients (4%). Five patients (6%) were diagnosed with papillary thyroid cancer, four of whom were micropapillary cancer.

Conclusion: Imaging methods performed to localize the pathological parathyroid gland for a diagnosis of PHPT are useful in estimating other accompanying pathologies. Presence of thyroid nodules should be evaluated before all parathyroid procedures, and if the nodule has an indication for surgery, thyroid surgery should be considered at the same operation with parathyroid surgery.

Keywords: Primary hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, thyroid cancer, papillary cancer, ultrasonography

GİRİŞ

Primer hiperparatiroidi (PHPT) toplumda hiperkalseminin en sık nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 40 yaş üzerinde her 400 kadından 1'i ve her 2000 erkekten 1'i PHPT nedeniyle tedavi için hastaneye başvurmaktadır (1). Primer hiperparatiroidide %80 vakada etiyoloji fazla parathormon salgılayan tek adenom iken, yaklaşık %20 vakada çok bezli hastalık ve vakaların %0,5'inde ise paratiroid karsinomudur.

Paratiroid adenomu, hiperplazi ve karsinomunun neden olduğu PHPT'de küratif tedavi yöntemi cerrahidir. Primer hiperparatiroidide standart cerrahi tedavi; iki taraflı boyun eksplorasyonu ile tüm paratiroid bezlerinin görülmesi ve hastalıklı bez ya da bezlerin çıkarılmasıdır. Ancak özellikle son 10 yıl içerisinde PHPT varlığında uygulanacak cerrahi tedavinin seçimi konusunda önemli değişiklikler olmuştur. Rutin iki taraflı boyun eksplorasyonu önerenlerin sayısı azalır iken, başta sestamibi sintigrafisi ve ultrasonografi (USG) olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin daha sık kullanılması ile morbidite ve maliyetin daha düşük olduğu tek taraflı boyun eksplorasyonu ya da direkt paratiroid adenomuna yönelik girişim olan minimal invaziv cerrahi savunucularının sayısı giderek artmıştır (2-7).

Tiroid nodülleri ise, klinikte sık karşılaşılan bir durum olup, bu nodüllerde kanser saptanma oranı yaklaşık %5 civarındadır. Tiroid nodülü saptanan bir kişide bu nodülün malignite potansiyelini bilmek önemlidir. Malignite yönünden şüpheli olan nodüllerde cerrahi girişim gerekirken, selim ve bası bulgusu göstermeyen nodüller takip edilmektedir. Tiroid nodüllerinde malignite yönünden şüpheli uyandıran bazı klinik semptom ve bulgular olmakla birlikte, tanısal bakımdan yol gösteren en önemli yöntemler tiroid USG'si ve ultrasonografi eşliğinde uygulanan ince iğne aspirasyon biyopsisidir (İİAB). Tiroid kanseri tanısında USG eşliğinde uygulanan İİAB'nin doğruluk oranı deneyimli radyolog ve sitolog varlığında %90'ın üzerindedir. Günümüzde tiroid nodüllerinin ayırıcı tanısında İİAB altın standart olarak kabul edilmektedir (8).

Primer hiperparatiroidi genellikle altta yatan bir tiroid patolojisi ile birlikte görülmektedir. Bu birliktelik ilk olarak 1947 yılında Kissin ve Bakst tarafından tanımlanmıştır (9). PHPT ile beraber tiroid nodülü saptanma oranı değişkenlik göstermekle beraber azımsanmayacak düzeydedir (%20-60) (10-12). Paratiroid adenomunun yerini saptamak için kullanılan görüntüleme yöntemleri altta yatan tiroid patolojisini de görmemize yardımcı olmaktadır. Minimal invaziv paratiroidektomi (MİP) yapılması sonucunda ameliyat esnasında tiroid patolojisini ortaya koymak zorlaşacağından ameliyat öncesi hastayı değerlendirmenin ek tiroid patolojisini ortaya koyma adına ne kadar önemli olduğu aşikardır. Ameliyat öncesi yapılan bu değerlendirme sadece paratiroid adenomunun yerini kesinleştirmek için değil aynı zamanda senkron tiroid nodüllerini saptamada özellikle önem arz etmektedir. Bu çalışmanın amacı PHPT tanısı ile paratiroidektomi yapılan hastalarda eş zamanlı yapılan tiroidektomi sonucu tiroid kanseri saptanma oranını ortaya koymaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 1990-1 Temmuz 2013 tarihleri arasında PHPT tanısı ile toplam 550 hasta ameliyat edildi. Bu hastalardan 83'üne paratiroid adenom eksizyonu ile eş zamanlı olarak tiroidektomi ameliyatı da yapıldı. Bu hastaların verileri retrospektif olarak incelenerek kayıt altına alındı. 2000'li yılların

Tablo 1. Paratiroidektomiye ek olarak yapılan tiroid cerrahisi yöntemleri

Cerrahi tedavi yöntemi	Sayı (%)
Paratiroidektomi + lobektomi + istmektomi	29 (35)
Paratiroidektomi + bilateral subtotal tiroidektomi	20 (24)
Paratiroidektomi + bilateral total tiroidektomi	23 (28)
Paratiroidektomi + tek tarafa total diğer tarafa totale yakın tiroidektomi	11 (13)

Tablo 2. Tiroidektomi endikasyonlarına göre hasta dağılımı

Tiroidektomi endikasyonu	Sayı (%)
Sadece tiroid nodülü varlığı	20 (24)
USG'de takip edilemeyecek kadar çok sayıda nodül varlığı	25 (30)
USG'de şüpheli nodül varlığı	33 (40)
İki takip arasında büyüyen nodül varlığı	2 (2)
İİAB'de saptanan kuşkulu nodül varlığı	3 (4)

USG: ultrasonografi; İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi

rın başlarına kadar tiroidektomi ameliyatı paratiroid ameliyatı esnasında yapılan eksplorasyonda tiroidde nodül saptanan tüm hastalara yapılmaktaydı ve o dönemlerdeki standart cerrahi ise bilateral/tek taraflı subtotal tiroidektomi idi. 2000'den sonraki yıllarda teknolojiye ilerlemeler ile beraber rutin ameliyat öncesi USG'nin kullanımı ile birlikte endikasyonlar ameliyat öncesi konulmaya başlandı. Paratiroid ameliyatı ile eş zamanlı tiroid cerrahisi yapılma endikasyonları; preoperatif yapılan USG'de şüpheli nodül varlığı (sınır düzensizliği, periferik halonun kaybı, mikrokalsifikasyon varlığı), ameliyat öncesi yapılan İİAB'de malignite şüphesi veya malignite saptanması, seri USG takiplerinde nodül hacminde artış saptanması (2 takip arasında USG'de nodülün en az 2 boyutunda 2 mm ve daha fazla artış olması), USG'de takip edilemeyecek kadar çok sayıda nodül varlığı (malignite riski %10'lara yükselmektedir) idi. Primer ameliyat endikasyonu tiroid patolojisi olup insidental olarak paratiroid adenomu saptanan ve paratiroidektomi yapılan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Paratiroid ve tiroid patolojilerinin eşlik ettiği MEN sendromu, familial HPT hastaları da çalışma dışı bırakıldı.

Seksen üç hastanın görüntüleme yöntemleri, USG'de tiroid patolojisi olup olmadığı, hastanın daha önceden tiroid patolojisi nedeni ile takipli olup olmadığı, ameliyat sonrası patoloji sonuçları, takiplerinde İİAB yapıp yapılmadığı, yapılan tiroid cerrahisinin tipi retrospektif olarak kayıt altına alındı. Ameliyat sonrası kesin patoloji raporlarında tiroid kanseri saptanma oranları araştırıldı.

BULGULAR

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Ocak 1990 ve 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında PHPT tanısı ile ameliyat edilen 550 hastanın 83'üne (%15) eş zamanlı tiroidektomi ameliyatı da yapıldı. Paratiroidektomiye eş zamanlı tiroidektomi ameliyatı yapılan 83 hastanın, 18'i erkek (%22), 65'i kadın (%78) idi. Ortanca yaş 53 (18-70) yıl olarak bulundu. Yirmi dokuz hastaya (%35) paratiroidektomiye ek

olarak lobektomi+istmektomi, 20 hastaya (%24) bilateral sub-total tiroidektomi, 23 hastaya (%28) bilateral total tiroidektomi ve 11 hastaya (%13) tek tarafa total diğer tarafa totale yakın tiroidektomi ameliyatları yapıldı (Tablo 1). Tiroidektomi ameliyatı endikasyonları eski yıllarda sadece tiroid nodülü varlığı idi (20 hasta-%24-2000 yılından önce). Kalan 63 hastanın tiroidektomi endikasyonları ise; 25 (%30) hastada USG'de takip edilemeyecek kadar çok sayıda nodül varlığı, 33 (%40) hastada USG'de şüpheli nodül varlığı, 2 (%2) hastada iki takip arasında büyüyen nodül olması ve 3 (%4) hastada ise, İİAB'de saptanan kuşkulu nodül varlığı idi (Tablo 2). Tüm tiroidektomi piyeslerinin detaylı patolojik incelemesi sonucunda 5 (%6) hastada tiroid papiller kanseri tespit edildi. Bu hastaların 4'ünde ise tanı mikropapiller kanser idi. Bu 5 hastanın ameliyat endikasyonlarına tekrar bakıldığında; 3 hastanın USG'de şüpheli nodül varlığı, 2 hastanın ise İİAB'de kuşkulu lezyon nedeni ile ameliyat edildiği saptandı.

TARTIŞMA

Toplumdaki hiperkalseminin en sık nedeni PHPT'dir. Primer hiperparatiroidi ise, genel toplumda %0,1 oranında görülür (13). Tiroid nodülleri ise sadece palpasyon ile toplumun %5'inde, USG ile toplumun %50'sinde görülür (14). Primer hiperparatiroidi ile birlikte tiroid nodülü görülme sıklığı ise %20-60 arasında değişmektedir (10-12).

İlk defa tiroid ve paratiroid hastalıklarının birlikteliği ile ilgili makale 1947 yılında Kissin ve ark. (9) tarafından yayınlanmıştır. 1956 yılında Ogburn ve Black (15) 230 ameliyatl PHPT vakası içerisinde 4 olguda iyi diferansiye tiroid kanseri saptadıklarını bildirmişlerdir. Lever ve ark'ları (10) da 1983 yılında, PHPT ile tiroidin nodüler hastalığı birlikteliği ile ilgili kendi deneyimlerini paylaşmışlardır.

Son yıllarda, PHPT'ye yaklaşım ameliyat öncesi lokalizasyon tekniklerinin gelişmesi ile birlikte değişim göstermiştir. Gerek gelişmiş USG teknikleri, gerek MIBI sintigrafisi veya intraoperatif hızlı parathormon tayini gibi yöntemler paratiroid adenomunun lokalizasyonunu daha net belirlemeye ve daha küçük insizyon ile, hatta endoskopik yöntemler ile adenomu eksize etmemize olanak sağlamaktadır (2-7). Bizim çalışmamızda da 2000 yılına kadar paratiroid adenomu cerrahisi bilateral boyun eksplorasyonu şeklinde yapılmaktayken, 2000'den sonra görüntüleme yöntemlerinin daha yaygın kullanılmaya başlanması ile beraber adenoma yönelik minimal invaziv cerrahi yöntemleri kullanılmıştır.

Minimal invaziv paratiroidektominin yaygınlaşması ile birlikte ameliyat öncesinde tiroid nodüllerinin tanısını koymak ve ameliyat endikasyonunu belirlemek daha da önem kazanmıştır, çünkü birçok klinikte eşlik eden tiroid hastalığı olmadığı sürece paratiroid adenomu cerrahisi küçük insizyonlar tercih edilerek yapılmaktadır. Ancak, ameliyat öncesi saptanan tiroid nodülü varlığında eğer hastada tiroidektomi endikasyonu da saptandı ise, tercih edilen yöntem, tiroide yönelik cerrahi girişimin de paratiroid ile eş zamanlı olarak yapılmasıdır. Bu çalışmada, toplam 550 PHPT vakasının 83'üne paratiroid cerrahisine eş zamanlı tiroid cerrahisi uygulanmıştır. Bu hastalardan 63'ünde tiroidektomi endikasyonu ameliyat öncesi görüntüleme yöntemlerinde saptanan patolojiler sonucunda konulmuştur.

Bu iki hastalığın birlikteliğinde tiroid kanseri tanısı atlanır ise hastanın tedavi sürecinde ciddi problemler ortaya çıkabilmek-

tedir. Bunlardan en önemlileri ikincil cerrahi girişimlere bağlı oluşabilecek olan komplikasyonlardır (artmış rekürren sinir hasarı ve ses kısıklığı). Eşlik eden tiroid malignitesinin tanı ve tedavisinin zamanında yapılması küratif rezeksiyon sağlarken ikincil cerrahiye bağlı gelişebilecek morbidite oranını düşürmekte ve ayrıca da ikincil cerrahiye bağlı ortaya çıkabilecek maliyeti azaltmaktadır (16).

Primer hiperparatiroidi ile birlikte tiroid hastalığının varlığı 1950'li yılların başlarından beri çıkan yayınlarda %22 ile %70 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (17-19). Tiroid kanseri birlikteliği ise %3,1 ile %15 arasındadır (17-20). Literatürde oranların bu kadar geniş aralıkta olma nedenleri arasında kullanılan tanı metodunun, cerrahi endikasyonlarının ve hasta seçim kriterlerinin farklı olmalarını sayabiliriz. Bizim çalışmamızda toplam 5 hastada tiroid papiller kanseri saptanmıştır (%6), ancak bunlardan 4'ü mikropapiller kanserdir.

Bu çalışmanın sonuçları ve genel literatür değerlendirmesi sonucunda, ameliyat öncesinde yapılacak cerrahinin boyutuna karar verilmesi (tiroidektomi yapılıp yapılmayacağı, insizyonun boyutu, yeri), bunun hasta ile önceden paylaşılması ve paratiroid cerrahisi ile birlikte eğer tiroid cerrahisi endikasyonu da mevcut ise, ameliyatın eş zamanlı olarak, tek bir boyun eksplorasyonu ile yapılmasının uygun olduğu görülmektedir.

SONUÇ

Primer hiperparatiroidi tanısı konulduktan sonra patolojik paratiroid bezinin lokalizasyonunu saptamaya yönelik yapılan görüntüleme yöntemleri eşlik edebilecek diğer patolojilerin tahmininde de faydalı olmaktadır. Tüm paratiroid cerrahileri öncesinde mutlaka tiroid nodülü varlığı da değerlendirilmeli, eğer cerrahi endikasyonu olan nodül var ise, tiroid cerrahisi de eş zamanlı olarak planlanmalıdır.

Etik Komite Onayı: Retrospektif çalışma olduğu için etik kurul onayı alınmamıştır

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmamıştır. Çünkü bu çalışmada daha önceden yapılan ameliyat sonuçları derlenmiştir. Hastanın tedavisine olumlu veya olumsuz herhangi bir etkisi yoktur.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.E., B.Ö.; Tasarım - B.Ö., S.E.; Denetleme - B.Ö., Y.E.; Malzemeler - S.E., G.Ö., N.O., O.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.E., G.Ö., N.O., O.A.; Analiz ve/veya yorum - B.Ö., Y.E.; Literatür taraması - O.A., B.Ö.; Yazıyı yazan - S.E., B.Ö.; Eleştirel inceleme - B.Ö., Y.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Ethics Committee Approval: Ethical committee approval was not taken since this is a retrospective study.

Informed Consent: In this study patient's approval was not taken. The results of previous surgeries were collected in this study. There is not any positive or negative effect on patient's treatment.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.E., B.Ö.; Design - B.Ö., S.E.; Supervision - B.Ö., Y.E.; Materials - S.E., G.Ö., N.O., O.A.; Data Collection and/or Processing - S.E., G.Ö., N.O., O.A.; Analysis and/or Interpretation - B.Ö., Y.E.; Literature Review - O.A., B.Ö.; Writer - S.E., B.Ö.; Critical Review - B.Ö., Y.E.

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

- Wang TS, Roman SA, Cox H, Air M, Sosa JA. The management of thyroid nodules in patients with primary hyperparathyroidism. *J Surg Res* 2009; 154: 317-323. [\[CrossRef\]](#)
- Thompson GB, Mullan BP, Grant CS, Gorman CA, van Heerden JA, O'Connor MK, et al. Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: an initial institutional experience. *Surgery* 1994; 116: 966-973.
- Caixàs A, Bernà L, Piera J, Rigla M, Matías-Guiu X, Farrerons J, et al. Utility of 99mTc-sestamibi scintigraphy as a first-line imaging procedure in the preoperative evaluation of hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 525-530. [\[CrossRef\]](#)
- Garner SC, Leight GS Jr. Initial experience with intraoperative PTH determinations in the surgical management of 130 consecutive cases of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1999; 126: 1132-1138. [\[CrossRef\]](#)
- Yamashita H, Noguchi S, Futata T, Mizukoshi T, Uchino S, Watanabe S, et al. Usefulness of quick intraoperative measurements of intact parathyroid hormone in the surgical management of hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother* 2000; 54(Suppl 1): 108s-111s. [\[CrossRef\]](#)
- Udelsman R, Donovan PI, Sokoll LJ. One hundred consecutive minimally invasive parathyroid explorations. *Ann Surg* 2000; 232: 331-339. [\[CrossRef\]](#)
- Yamashita H, Ohshima A, Uchino S, Watanabe S, Yamashita H, Noguchi S. Endoscopic parathyroidectomy using quick intraoperative intact parathyroid hormone assay. *J Clin Surg* 2000; 55: 767-769.
- Adler JT, Chen H, Schaefer S, Sippel RS. Does routine use of ultrasound result in additional thyroid procedures in patients with primary hyperparathyroidism? *J Am Coll Surg* 2010; 211: 536-539. [\[CrossRef\]](#)
- Kissin M, Bakst H. Coexisting myxedema and hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1947; 7: 152-156. [\[CrossRef\]](#)
- Lever EG, Refetoff S, Straus FH 2nd, Nguyen M, Kaplan EL. Coexisting thyroid and parathyroid disease-are they related? *Surgery* 1983; 94: 893-900.
- Strichartz SD, Giuliano AE. The operative management of coexisting thyroid and parathyroid disease. *Arch Surg* 1990; 125: 1327-1331. [\[CrossRef\]](#)
- Friedrich J, Krause U, Olbricht T, Eigler FW. Simultaneous interventions of the thyroid gland in primary hyperparathyroidism (pHPT). *Zentralbl Chir* 1995; 120: 43-46.
- Silverberg SJ, Bilezikian JP. Asymptomatic primary hyperparathyroidism: a medical perspective. *Surg Clin North Am* 2004; 84: 787-801. [\[CrossRef\]](#)
- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrin Metab Clin North Am* 2007; 36: 707-735. [\[CrossRef\]](#)
- Ogburn PL, Black BM. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid; report of four cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1956; 31: 295-298.
- Gates JD, Benavides LC, Shriver CD, Peoples GE, Stojadinovic A. Preoperative thyroid ultrasound in all patients undergoing parathyroidectomy? *J Surg Res* 2009; 155: 254-260. [\[CrossRef\]](#)
- Regal M, Páramo C, Luna Cano R, Pérez Méndez LF, Sierra JM, Rodríguez I, et al. Coexistence of primary hyperparathyroidism and thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 191-197. [\[CrossRef\]](#)
- Sidhu S, Campbell P. Thyroid pathology associated with primary hyperparathyroidism. *Aust NZ J Surg* 2000; 70: 285-287. [\[CrossRef\]](#)
- dell'Erba L, Baldari S, Borsato N, Bruno G, Calò-Gabrieli G, Carletto M, et al. Retrospective analysis of the association of nodular goiter with primary and secondary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 145: 429-434. [\[CrossRef\]](#)
- Prinz RA, Paloyan E, Lawrence AM, Pickleman JR, Braithwaite S, Brooks MH. Radiation-associated hyperparathyroidism: a new syndrome? *Surgery* 1977; 82: 296-302.

Adjuvant versus neoadjuvant chemoradiotherapy in distal rectal cancer: Comparison of two decades in a single center

Distal rektum kanserlerinde adjuvan ve neoadjuvan kemoradyoterapi: Tek merkezde iki on yıllık dönemin karşılaştırması

Baha Zengel¹, Adam Uslu¹, Zehra Adıbelli², Halit Yetiş¹, Fevzi Cengiz¹, Ahmet Aykas¹, Cenk Şimşek¹, Göksever Akpınar¹, Nuket Eliyatkin³, Ali Duran¹

ABSTRACT

Objective: Standard surgery alone was not able to decrease local recurrence (LR) rate below 20% in rectal cancer treatment. Thus, many centers administered neoadjuvant radiotherapy (preopRTx) with or without concomitant chemotherapy for the prevention of LR. In this study, the results of 164 consecutive patients with mid- and distal rectal cancer who received surgery and adjuvant chemoradiotherapy (Group A) or neoadjuvant chemoradiotherapy (Group NA) followed by surgery are presented.

Material and Methods: The staging system used in this study is that of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), also known as the TNM system. Eligible patients were required to have radiologically assessed stage 1 (only T2N0M0) to stage 3C (T4bN1-2M0) tumor with pathologically confirmed R0 resection. The surgical method was total mesorectal excision (TME). Radiotherapy was applied with daily 180 cGy fractions for 28 consecutive days. Chemotherapy comprised 5-fluorouracil (450 mg/m²/d) and leucovorin (20 mg/m²/d) bolus at days 1–5 and 29–33.

Results: Nine patients (13%) in Group NA achieved pathologic complete response (pCR). In Group NA and Group A, locoregional recurrence (LRR) rates were 6.7% and 30.8%, ($p<0.001$), the mean LR-free survival was 190.0±7.3 months and 148.0±11.7 months ($p=0.002$) and the mean overall survival (OS) was 119.2±15.3 months and 103.0±9.4 months ($p=0.23$), respectively. A significant difference with regard to LR has been obtained with a statistical power of 0.92. Secondary outcome measures (DFS and OS) have not been met.

Conclusion: Neoadjuvant chemoradiotherapy with TME is an efficient treatment protocol, particularly for the treatment of magnetic resonance imaging-staged 2A to 3C patients with two or three distal rectal adenocarcinomas. Given that a considerable proportion of patients with cT2N0M0 would develop pCR, this method of treatment can be considered for further studies.

Keywords: Rectal cancer, recurrence, neoadjuvant chemoradiotherapy

ÖZ

Amaç: Rektum kanserinin tedavisinde tek başına standart cerrahi tedavi lokal rekürrens oranını %20'nin altına düşürmemektedir. Bu nedenle birçok merkez lokal rekürrensi önlemek için eşzamanlı kemoterapiyle birlikte veya tek başına neoadjuvan radyoterapi (preop RTx) uygulamaktadır. Bu çalışmada, cerrahi ardından adjuvan kemoradyoterapi (Grup A) alan ve neoadjuvan kemoradyoterapiyi takiben cerrahi uygulanan (Grup NA) orta ve distal rektum kanserli 164 ardışık hastanın sonuçlarını sunduk.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışmada TNM evreleme sistemi olarak bilinen Amerikan Kanser Ortak Komitesi'nin (AJCC) evreleme sistemi kullanıldı. Radyolojik evre 1 (sadece T2N0M0) ile evre 3C (T4bN1-2M0) olarak değerlendirilen ve patolojik olarak R0 rezeksiyon uygulanan hastalar çalışmaya alındı. Cerrahi yöntem olarak total mezorektal eksizyon (TME) uygulandı. Radyoterapi günlük fraksiyone 180 cGy dozda 28 ardışık günde verildi. Kemoterapi; 5-fluorourasil (450 mg/m²/d) ve leucovorin (20 mg/m²/d) bolus olarak 1 ile 5. günler arası ve 29 ile 33. günler arası uygulandı.

Bulgular: Grup NA'da 9 hastada (%13) patolojik tam yanıt (pCR) elde edildi. Grup NA ve Grup A'da, lokorejyonel rekürrens oranları sırasıyla %6,7 ve %30,8 idi ($p<0,001$), ortalama lokorejyonel rekürrenssiz sağkalım sırasıyla 190,0±7,3 ay ve 148,0±11,7 ay idi ($p=0,002$) ve ortalama sağkalım sırasıyla 119,2±15,3 ay ve 103,0±9,4 ay idi ($p=0,23$). Lokorejyonel rekürrens yönünden 0,92 istatistiksel güç ile anlamlılık elde edildi. Çalışmanın sekonder sonlanımı olan hastalıksız sağkalım ve genel sağkalım yönünden anlamlı bir fark bulunmadı.

Sonuç: Neoadjuvan kemoradyoterapi ile birlikte TME, özellikle MRI-Evre 2A ve 3C distal 2/3 rektal adenokarsinomalar için etkili bir tedavi protokolüdür. Klinik olarak T2N0M0 hastaların önemli bir bölümünde patolojik tam yanıt elde edildi, bu nedenle bu tedavi yöntemi daha ileri çalışmalar için temel oluşturabilir.

Anahtar kelimeler: Rektum kanseri, rekürrens, neoadjuvan kemoradyoterapi

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

²Clinic of Radiology, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

³Clinic of Pathology, İzmir Bozyaka Training and Research Hospital, İzmir, Turkey

⁴Department of Public Health, Ege University Faculty of Medicine, İzmir, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Baha Zengel

e-mail: bahazengel@gmail.com

Received / *Geliş Tarihi:* 29.11.2014

Accepted / *Kabul Tarihi:* 06.02.2015

©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.

INTRODUCTION

Local recurrence (LR) and regional recurrence (RR) after the treatment of rectal cancer is an extremely serious and devastating consequence and the success rates of corrective treatment are quite low (1). The incidence of LR ranges widely from 10% to 40% and is directly correlated with the extension of tumor through the rectal wall and involvement of adjacent lymph nodes (2, 3). Although a worldwide accepted method of surgery has been implemented in many centers over the last two decades, the LR rate remained >20% in all surgery-alone groups of previous prospective study reports (4-6). Similar result had been reproduced by our group in 82 consecutive patients with mid- and distal rectal adenocarcinomas having specific histology. The treatment modality was surgery and adjuvant radiotherapy when indi-

cated; patients in Stage B1-B2 had a local failure rate of 15% compared with 31% of patients in stage C1-C2 (7).

The most important treatment for the prevention of LR and RR is so far the neoadjuvant radiotherapy (preop RTx) with or without concomitant chemotherapy. The rationale in this approach is based on more efficient destruction of the normally oxygenated tumor cells compared to those with impaired perfusion after pelvic surgery; thus, it is hypothesized that this method will eradicate micrometastasis, shrink tumor burden, and downstage the tumor (8).

MATERIAL AND METHODS

In this study, the results of 164 consecutive patients with mid- and distal rectal cancer who have been treated with different methodologies at two different periods are presented. In the first period, i.e., between 1993 and 2003, 90 patients received surgery and adjuvant chemoradiotherapy (Group A); in the second period, i.e., between 2004 and 2013, 74 patients received neoadjuvant chemoradiotherapy (Group NA) followed by surgery.

Informed consent was obtained from all patients. The eligible patients were required to have the following conditions:

1. Radiologically assessed TNM stage 1 (T2N0M0) to stage 3C tumor,
2. Adenocarcinoma including all histologic subtypes,
3. Pathologically confirmed R0 resection,
4. No history of previous cancer, except skin malignancies (squamous or basal cell carcinoma).

All patients in the Group NA underwent preoperative chemoradiation and total mesorectal excision (TME). The primary and secondary outcome measures were locoregional recurrence (LRR) and overall survival (OS). Preoperative assessment included complete blood count, blood chemistry, tumor markers (CEA; CA 19-9), and comorbid disease evaluation. All patients underwent total colonoscopy to exclude synchronous tumor. Computed tomography (CT) scanning of the whole abdomen and thorax were performed to rule out pulmonary and liver metastases. Preoperative radiological staging was based on contrast-enhanced thin-slice (5 mm) CT (CE-CT) in the first period (Group A) and contrast-enhanced magnetic resonance imaging (CE-MRI) of the pelvis in the second period (Group NA). All of the patients underwent elective surgery with curative intent and had undergone one-stage resection. The patients who underwent palliative or emergency surgery were not included.

In the Group A, all patients with T4N0M0 and advanced tumors and those with peritumoral lymphovascular or perineural invasion received adjuvant radiotherapy. Radiotherapy was applied as four-field radiation with daily 180 cGy fractions for 28 consecutive days. A double boost with a cumulative dose of 1080 cGy was administered to the tumor bed and to adjacent lymphovascular structures. Concurrent chemotherapy with 5-FU (450 mg/m²/d) and leucovorin (20 mg/m²/d) boluses at days 1–5 and 29–33 was administered, unless otherwise indicated. The same regimen was performed for additional 4–6 courses following neoadjuvant chemoradiotherapy.

In the Group NA, all patients in the clinical stages 1b, 2 (cT2-4, N0, M0), and 3 (cT1-4, N+, M0) are concerned as candidates for

preoperative radiotherapy±chemotherapy. In this group, radiotherapy consisted of 45 or 50 Gy delivered using a four-field technique in 1.8- or 2-Gy fractions up to five times per week. This dose was restricted to posterior pelvic organs including the complete rectum and mesorectum below the peritoneal deflection but the external and common iliac nodes were protected. The same chemotherapy regimen mentioned above was administered and two or three courses were administered before surgery. Irradiation treatment for both groups was administered by the same center.

All of the patients underwent surgery between 5 and 6 weeks after the completion of radiotherapy.

The method of resection in both periods was TME. Principally, tumors located at a distance of ≥6 cm from the anal verge were treated with low anterior resection (LAR) and those located at a distance of <6 cm mostly underwent the Miles procedure.

Quality Control in Surgery

The surgical technique in this study is described extensively in the earlier publication (7). The surgical team actively involved in the kidney and liver transplantation since 1990 have the expertise and knowledge in cadaver operations and pelvic anatomy. Besides, a majority of cases were recorded during the operation and the pathologic specimen was photographed to verify the integrity of mesorectal structures (Figure 1).

Pathology

All specimens were sent to the pathology laboratory in 10% buffered neutral formalin solution. Tumor blocks were cut transversely into 5-mm sections, including full-thickness tissue of the rectum and mesentery. Hematoxylin–eosin-stained paraffin slides of 4-µm thickness were prepared. The pathological examination of the resection specimen included the description of the nature, subtype, degree of differentiation of the primary tumor with the assessment of the invasion depth, proximal-distal resection margin (PRM-DRM) and circumferential resection margin (CRM), positive lymph nodes, angioinvasion, perineural invasion, and presence of satellite tumor. Our study protocol mandated R0 resection; therefore, the mesorectum was complete in all specimens and there were no mesorectal defects deeper than 5 mm in the periphery of the primary tumor.



Figure 1. Total mesorectal excision specimen

Additionally, pathologically assessed R0 resection was defined as follows: no residual tumor cells in non-peritonealized soft tissue of the rectum, lymph node, or vein at a distance of ≤ 1 mm from CRM and longitudinal resection margin.

Statistical Analysis

The difference between the demographic features, surgical interventions, and morbidities of the two groups were analyzed by independent sample t-test. Pearson's chi-square analysis was used to detect the differences between survival outcomes. The survival analysis was performed on the basis of treatment; thus, it excluded nine patients in the Group A who were lost to follow-up. For all survival analyses, Kaplan–Meier survival functions were computed with the Cox proportional hazards model. A p value of <0.05 was considered to be statistically significant.

RESULTS

The follow-up was complete in all patients in the Group NA. However, we could not follow up nine patients in the Group A over the last 3 years; hence, although they had an uneventful course during their last follow-up, we excluded them from the study. Thus, we performed on-treatment analysis. The mean follow-up period was 53.2 ± 38 months and 69.8 ± 7.8 months in the Groups NA and A, respectively ($p < 0.001$). Pathological stage of the tumors in the Group A was not different when compared with the pretreatment MRI stage of tumors in the Group NA ($p = 0.11$) (Table 1). There was no difference between the groups with regard to age, sex distribution, and tumor localization. However, moderately differentiated adenocarcinoma (MDA) subtype was more frequent in the Group NA ($p = 0.002$) and adenocarcinoma with mucinous differentiation was more common in the Group A ($p = 0.001$). As expected, the pTNM stage of the specimens of the Group NA was significantly lower than that of the Group A.

Among 74 patients in the Group NA, 54 received up to 4–6 cycles of adjuvant chemotherapy. Five patients did not receive chemotherapy either due to poor performance or gastrointestinal and hematological side-effects, which were unresponsive to a dose reduction of 25%. The oncology council recommended clinical follow-up for the remaining 15 patients, of whom 6 had pathologic complete response (pCR), six had tumor regression to stage 1, and 3 had tumor regression to stage 2A.

Approximately 13% of the patients (nine patients) in the Group NA achieved pCR. MRI-based clinical stage was cT2N0M0 in four, cT3N0M0 in two, and cT3–T4aN2bM0 in three patients. The histological subtype of these tumors was well or MDAs in common. None of the patients had LRR until the last follow-up. However, one patient with cT4aN2bM0 has been admitted with liver metastasis at 24 months after surgery and is already receiving second-line adjuvant chemotherapy (Table 2). No difference was observed in terms of the type of surgery and related complications between the groups (Table 3).

Locoregional Recurrence

In the Group NA, LRR occurred within 5–25 months after surgery in 5 of 74 patients (6.7%). In the Group A, 25 of 81 patients (30.8%) developed LRR within 6–108 months ($p < 0.001$). The

Table 1. Pretreatment MRI-staging in Group NA versus pathological stage of tumors in Group A

	Adjuvant group (pathological staging after surgery) (n, %)	Neoadjuvant group (pretreatment MRI staging) (n, %)	p
Stage 1	8 (9.9)	0 (0)	0.108
Stage 2A	28 (34.6)	24 (32.4)	
Stage 2B	6 (7.4)	3 (4)	
Stage 3A	2 (2.5)	1 (1.4)	
Stage 3B	24 (29.6)	33 (44.6)	
Stage 3C	13 (16)	13 (17.6)	
MRI: magnetic resonance imaging			

Table 2. Demographic patterns

Group	Adjuvant	Neoadjuvant	p
Age (Mean $\pm$ SD)	56.2 $\pm$ 11.9	62 $\pm$ 10.6	0.083
Sex (n, %)			
Female	27 (33.3)	33 (44.6)	0.187
Male	54 (66.7)	41 (55.4)	
Tumor localization (cm) (Mean $\pm$ SD)	6.21 $\pm$ 2.43	6.45 $\pm$ 2.74	0.448
Histologic subtype (n, %)			
Well differentiated	8 (9.8)	4 (5.4)	0.015
Moderately differentiated	56 (69.1)	66 (89.2)	
Poorly differentiated	3 (3.7)	3 (4.1)	
Mucinous	13 (16)	1 (1.3)	
Signet-cell carcinoma	1 (1.4)	0 (0)	
Histopathologic stage (n, %)			
Stage 0	0 (0)	9 (12.7)	<0.001
Stage 1	8 (9.9)	19 (26.8)	
Stage 2A	28 (34.6)	22 (31)	
Stage 2B	6 (7.4)	2 (2.8)	
Stage 3A	2 (2.5)	2 (2.8)	
Stage 3B	24 (29.6)	16 (22.5)	
Stage 3C	13 (16.0)	1 (1.4)	
SD: standard deviation			

statistical power is 0.92 (Table 3). The mean LRR-free survival was 190.0 ± 7.3 months in the NA and 148.0 ± 11.7 months in the Group A (Log Rank Mantel–Cox; $p = 0.002$) (Figure 2).

Disease-Free Survival Analysis

Nineteen patients in the Group NA (25.7%) and 41 of 81 patients (50.6%) in the Group A had either locoregional or distant organ metastasis during the last follow-up (Table 4). Time to first LRR and time to distant metastasis ranged between 6 and 67 months and between 6 and 195 months after the operation, respectively. Median DFS was 110 ± 16.1 months in the Group NA and 113 ± 25.4 months in the Group A (Figure 3).

Table 3. Surgery and morbidity

Group	Adjuvant	Neoadjuvant	p
Operation (n, %)			
Miles	51 (63)	39 (52.7)	0.281
LAR	30 (37)	35 (47.3)	
Technique of anastomosis (n, %)			
Colostomy	51 (63)	39 (52.7)	0.251
Manual	10 (12.3)	10 (13.5)	
Stapler	20 (24.7)	25 (33.8)	
Postoperative complication (n, %)			
Absent	68 (84)	59 (79.7)	0.406
Present	13 (16)	15 (20.3)	
Type of complication (n, %)			
Anastomotic leak	6 (7.3)	6 (8.1)	0.392
Colostomy necrosis	0 (0)	2 (2.7)	
Rectovaginal fistula	0 (0)	3 (4.0)	
Wound infection	2 (2.5)	1 (1.4)	
Eventration	2 (2.5)	1 (1.4)	
Mechanical bowel obstruction	2 (2.5)	2 (2.7)	
Ureteral damage	1 (1.2)	0 (0)	

LAR: low-anterior resection

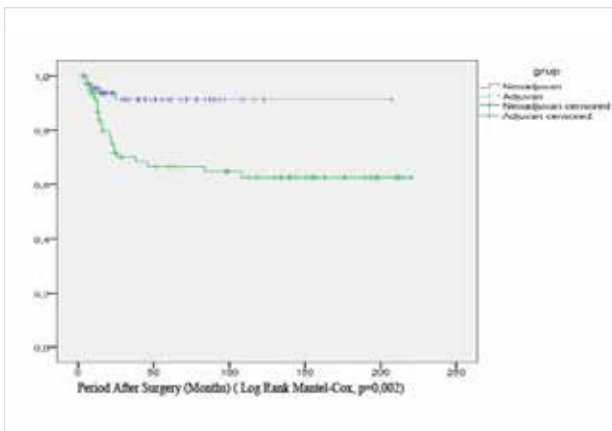


Figure 2. Locoregional recurrence-free survival; Kaplan-Meier survival plot

None of the patients developed distant metastasis while receiving neoadjuvant chemoradiotherapy or during the waiting phase of 6 weeks before curative surgery. One patient in the Group NA developed metachronous colon tumor during the follow-up.

Overall Survival Analysis

During the last follow-up, 56 patients in the Group NA (69%) and 25 patients in the Group A (31%) were alive. Fifty-four patients in the Group NA and all patients in the Group A had no evidence of pelvic or distant organ metastasis. The mean and median OS were 119.2 ± 15.3 vs. 103.0 ± 9.4 months and 119.0 ± 24.7 vs. 69.0 ± 24.0 months, respectively (Log Rank Mantel-Cox; $p=0.23$) (Figure 4).

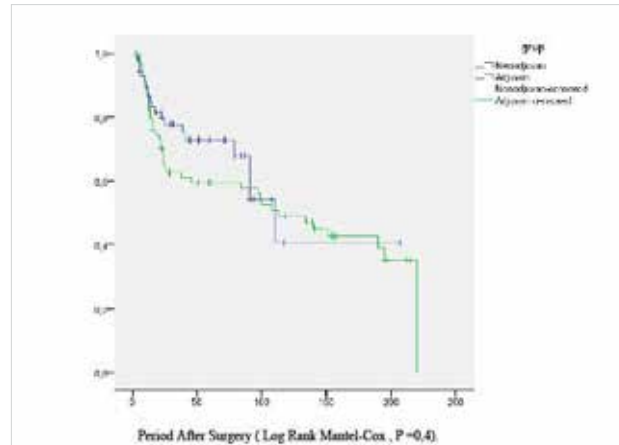


Figure 3. Disease-free survival; Kaplan-Meier survival plot

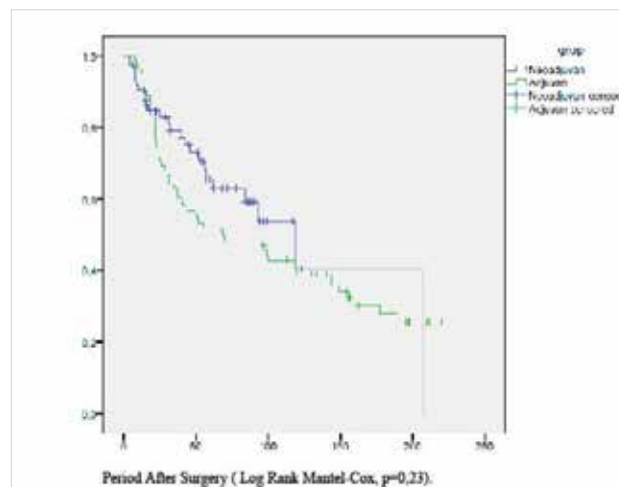


Figure 4. Overall survival; Kaplan-Meier survival plot

In this study, a significant difference between the two groups in terms of LR (the primary outcome measure) has been obtained with a statistical power of 0.91. The rate of adherence to preoperative chemotherapy was 86.5% (64 patients) and to postoperative chemotherapy was 96% (78 patients).

DISCUSSION

This is a single-center clinical trial in which all patients were carefully monitored and the treatment protocol in two consecutive periods was strictly followed with no violation. Moreover, although a standard surgery with the pathological assessment of quality have been implemented throughout the study, the prerequisite of R0 resection for final analysis eliminated inter-individual variability in surgery and eliminated the possibility of the surgeon being the predominant prognostic factor. Thus, this enabled us to clearly demonstrate the efficacy of neoadjuvant versus adjuvant chemoradiotherapy with no confounding factor and bias.

In this longitudinal prospective study, we compared the efficacy of adjuvant and neoadjuvant radiotherapy with fluoropyrimidine-based concomitant chemotherapy in patients with 2/3 distal rectal cancer. For a total of 155 patients for whom a standard surgery was implemented, LR rates of 30% in the first decade could be reduced to 7% in the second decade, thereby indicating the superiority of neoadjuvant chemoradiotherapy.

Table 4. Loco-regional recurrence and distant metastasis

Group	Adjuvant	Neoadjuvant	p
Locoregional recurrence (n, %)			
Absent	56 (69.2)	69 (93.3)	<0.001
Present	25 (30.8)	5 (6.7)	
Distant metastasis (n, %)			
Absent	57 (70.4)	60 (81)	0.12
Present	24 (29.6)	14 (19)	
Locoregional recurrence with distant metastasis (n, %)	8 (9.8)	0 (0)	0.005
Metastatic site (n, %)			
Liver	13 (16.0)	2 (2.8)	
Lung	4 (4.9)	5 (7)	
Brain	0 (0)	1 (1.4)	
Peritonitis carcinomatosa	6 (7.5)	0 (0)	
Multiple metastases	1 (1.2)	4 (5.6)	
Other	0 (0)	2 (2.8)	

Besides, in the Group NA, all LRR occurred within 25 months after the surgery, indicating a uniform biological behavior; however, LRR in the Group A followed an unpredictable course and were detected at 6–108 months after surgery (25% were observed after 24 months).

With respect to LRR and pCR, our results are similar to EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 and FFCD 9203 Trial, in which a 5-year cumulative incidence of 7.6% and 8.1% LR with 13.4% and 11.4% pCR were reported, respectively, in the group of patients who received neoadjuvant chemoradiotherapy with postoperative chemotherapy. In these studies including 1100 and 733 eligible patients, neoadjuvant chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy appeared to have a positive impact on LRR, despite the absence of any effect on OS; thus, this regime was recommended for T3-4, N0-2, and M0 adenocarcinoma of the mid- and distal rectum (9, 10).

pCR was obtained in nine patients of the Group NA (12.7%). All of these patients had well or moderately differentiated tumors, whereas MRI-based clinical stage varied between stage 2A and 3C. In another single-center trial with an identical treatment protocol, 24% of 140 patients had no viable tumor (T0) on the pathological analysis of the surgical specimens. Subgroup analysis of T0 tumors revealed that 26% of the preoperative stage 2 and 20% of the preoperative stage 3 patients achieved pCR after neoadjuvant chemoradiotherapy (11). Therefore, concerning the achievement of pCR, decision making via MRI staging and implementation of neoadjuvant radiotherapy in early stage tumors may produce excellent results. In a pooled analysis of 3105 patients in 17 prospective randomized clinical trials, 16% of the patients had pCR with a median follow-up of 48 months. pCR was the one and only predictor of disease-free survival with a hazard ratio of 0.54 (12).

Neoadjuvant (preoperative) concomitant chemoradiotherapy (CRT) has become a standard treatment of locally advanced

rectal adenocarcinomas that represent clinical stages 2 (cT3-4, N0, M0) and 3 (cT1-4, N+, M0) according to International Union Against Cancer (IUCC) (13). During the initial phase of our study, we have included all pathological stage 2A (T3N0M0) patients in the Group A. To prevent any violation in the protocol, we have also included patients with MRI-stage 2A into the Group NA. In a systematic review of six randomized controlled trials regarding the efficacy of neoadjuvant chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer, this treatment policy achieved a significant reduction in LR when compared with preoperative radiation-only arm (14). We have not observed significant benefit of neoadjuvant chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy on OS or disease-free survival in our study. This finding may be regarded as inconsistent with some studies or meta-analyses; however, in majority of the studies, the OS benefit is low. For example, a meta-analysis of seven randomized control trials (RCTs) and 10 retrospective studies including >5000 patients who were treated with neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery for rectal cancer, subsequent adjuvant chemotherapy improved the 5-year OS, particularly in downstaged patients and in retrospective series (15). In a single-center retrospective study of patients undergoing curative surgery for stage 2 and 3 rectal cancer, there was a significant difference in LR between the neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery-alone groups but not in OS (64.2% versus 64.6%; $p=0.628$) (16).

Another reason underlying the lack of survival benefit in our series may be the standard neoadjuvant and adjuvant chemotherapy regimen composed of 5-FU in bolus (450 mg/m²) plus leucovorin (20 mg/m²). Furthermore, in a multi-center randomized trial of patients with pathological stage 2 or 3 rectal cancer after preoperative fluoropyrimidine-based chemoradiotherapy and TME, the addition of oxaliplatin to fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) improved the 3-year disease-free survival (71.6%) when compared with that of the fluorouracil plus leucovorin group (62.9%) (hazard ratio, 0.657; $p=0.047$); thus, further investigation of different potential regimens as complementary to neoadjuvant chemoradiotherapy protocols is recommended (17). Finally, after a median follow-up of 11 years, the German Rectal Cancer Study Group reported a small but statistically significant benefit solely in local relapse (7% vs. 10%, respectively, in the Groups NA and A; $p=0.048$) and no differences in OS and disease-free survival (18).

Our study has some drawbacks. One of them is the absence of trans-rectal endoscopy for the preoperative staging of patients in both treatment periods. The second is that the chemotherapy protocol was invariably composed of 5-FU in bolus (450 mg/m²) plus leucovorin (20 mg/m²). It has already been demonstrated that infusional 5-FU rather than bolus 5-FU during RT increases the likelihood of pCR in patients with locally advanced rectal cancer (19). However, to prevent treatment bias in the period of neoadjuvant treatment, we did not use the infusion protocol.

CONCLUSION

Neoadjuvant chemoradiotherapy with TME is an efficient treatment protocol, particularly in terms of local relapse for the treatment of MRI-staged 2 and 3 patients with 2/3 distally located rectal adenocarcinomas. In addition, given that a considerable proportion of patients with cT2N0M0 would develop

pCR, this treatment modality can be implemented more frequently in future studies.

Ethics Committee Approval: At the time the present study started there was no Local Review Board.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.U., B.Z.; Design - A.U., B.Z., H.Y.; Supervision - B.Z., A.U.; Funding - A.U., F.C., A.A.; Materials - B.Z., Z.A., A.U., A.A., N.E.; Data Collection and/or Processing - B.Z., C.S., G.A., I.Z., A.D.; Analysis and/or Interpretation - B.Z., A.U., Z.A., H.Y., A.A.; Literature Review - A.U., B.Z., B.C., A.A.; Writer - B.Z., A.U.; Critical Review - H.Y., A.A., B.C., F.C., C.S.; Other - Z.A., A.D., I.Z., N.E.

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: Çalışmanın başladığı dönemde Etik Kurul bulunmuyordu.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.U., B.Z.; Tasarım - A.U., B.Z., H.Y.; Denetleme - B.Z., A.U.; Kaynaklar - A.U., F.C., A.A.; Malzemeler - B.Z., Z.A., A.U., A.A., N.E.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.Z., C.S., G.A., I.Z., A.D.; Analiz ve/veya Yorum - B.Z., A.U., Z.A., H.Y., A.A.; Literatür Taraması - A.U., B.Z., B.C., A.A.; Yazıyı Yazan - B.Z., A.U.; Eleştirel İnceleme - H.Y., A.A., B.C., F.C., C.S.; Diğer - Z.A., A.D., I.Z., N.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

- Wiggers T, de Vries MR, Veeze-Kuypers B. Surgery for local recurrence of rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 323-328. [CrossRef]
- Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G. Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 1983; 52: 1317-1329. [CrossRef]
- Cummings BJ. Radiation therapy for colorectal cancer. *Surg Clin N Am* 1993; 73: 167-181.
- James RD, Haboubi N, Schofield PF, Mellor M, Salhab N. Prognostic factors in colorectal carcinoma treated by preoperative radiotherapy and immediate surgery. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 546-551. [CrossRef]
- Stockholm Rectal Cancer Study Group: Preoperative short-term radiation therapy in operable rectal carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1990; 66: 49-55. [CrossRef]
- Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. *Swedish Rectal Cancer Trial. Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
- Uslu A, Postaci H, Yetis H, Selek E, Nart A, Corumlu B, et al. Longitudinal surveillance of mid- and distal rectum cancer in a subset of patients with specific histology. *Hepatogastroenterology* 2011; 58: 388-394.
- Pahlman L. Preoperative treatment of rectal cancer. In Bleiberg H, Rougier P, Joachim Wilke H (eds). *Management of colorectal cancer*. Martin Dunitz Ltd. 1998: 153-166.
- Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625. [CrossRef]
- Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123. [CrossRef]
- Onaitis MW, Robert B, Noone RB, Hartwig M, Hurwitz H, Morse M, et al. Neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer: analysis of clinical outcomes from a 13-year institutional experience. *Ann Surg* 2001; 233: 778-785. [CrossRef]
- Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, Das P, Rödel C, Kuo LJ, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-844. [CrossRef]
- Garajová I, Di Girolamo S, de Rosa F, Corbelli J, Agostini V, Bisasco G, et al. Neoadjuvant treatment in rectal cancer: actual status. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 839742. [CrossRef]
- McCarthy K, Pearson K, Fulton R, Hewitt J. Pre-operative chemoradiation for non-metastatic locally advanced rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008368. [CrossRef]
- Petrelli F, Coinu A, Lonati V, Barni S. A systematic review and meta-analysis of adjuvant chemotherapy after neoadjuvant treatment and surgery for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2015; 30: 447-457. [CrossRef]
- Williamson JS, Jones HG, Davies M, Evans MD, Hatcher O, Beynon J, et al. Outcomes in locally advanced rectal cancer with highly selective preoperative chemoradiotherapy. *Br J Surg* 2014; 101: 1290-1298. [CrossRef]
- Hong YS, Nam BH, Kim KP, Kim JE, Park SJ, Park YS, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus fluorouracil and leucovorin as adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy (ADORE): an open-label, multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1245-1253. [CrossRef]
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, Fietkau R, Hohenberger W, Hess C, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933. [CrossRef]
- Sanghera P, Wong DW, McConkey CC, Geh JI, Hartley A. Chemoradiotherapy for rectal cancer: an updated analysis of factors affecting pathological response. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008; 20: 176-183. [CrossRef]

Apendektomi laparoskopik yapılmalı mı? Klinik prospektif randomize çalışma

Should appendectomy be performed laparoscopically? Clinical prospective randomized trial

Bariş Mantoğlu¹, Bora Karip², Metin Mestan³, Yalın İçcan², Birol Ağca², Hasan Altun², Kemal Memişoğlu²

ÖZ

Amaç: Laparoskopik apendektomi (LA) 1983 yılında tarif edilmiş ve açık apendektomiye (AA) üstünlüğü tartışılmalara konu olmuştur. Günümüzde laparoskopinin, açık tekniğe karşı avantajlarıyla ilgili fikir birliği yoktur. LA'de ameliyat sonrası ağrının daha az, normal aktivitelere dönüş süresinin daha kısa olduğu gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalar bu avantajları desteklememektedir. Çalışmamızda, LA ve AA uygulanan hastaların klinik sonuçlarını ve maliyet farklarını incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmada prospektif ve randomize olarak 31 hastaya LA, 32 hastaya ise AA uygulandı. Demografik özellikler, ameliyat öncesi ve sonrası C reaktif protein (CRP), beyaz küre (BK) değerleri, ameliyat süreleri, komplikasyonlar, yatış süreleri, ağrı skorları (VAS) kaydedildi. Her iki grupta maliyet hesaplandı. Hastalar ameliyat sonrası 1., 2. hafta ve 1. ay telefonla aranarak normal yaşantılarına dönüş süreleri kaydedildi.

Bulgular: LA uygulanan grubun ameliyat sonrası BK düzeyinde meydana gelen düşüş anlamlıydı ($p<0,01$). LA ve AA uygulanan hastalarda ameliyat sonrası CRP artışları arasında fark yoktu ($p>0,05$). Yara yeri enfeksiyonu ve apse yönünden gruplar arası fark yokken ($p>0,05$), ameliyat sonrası AA grubunda ağrı düzeyi ve normal yaşama dönüş süreleri LA grubundan yüksekti ($p<0,01$). LA grubunda VKİ arttıkça, ameliyat süresi artmaktaydı ($p<0,01$). AA grubunda ameliyat süresi ile VKİ arasında ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Hastaların ortalama maliyetleri LA grubunda 1960,5±339,05 TL, AA grubunda ise 687,115±159,5 TL olarak hesaplandı.

Sonuç: LA daha hızlı normal yaşama dönüş ve daha az ağrı avantajları nedeni ile akut apandisit tedavisinde etkili bir yöntemdir. Tekrar kullanıma uygun veya daha az maliyetli damar kapama cihazlarının kullanımıyla LA akut apandisit tedavisinde ilk tercih edilecek yöntem olabilir.

Anahtar kelimeler: Akut apandisit, laparoskopik apendektomi, açık apendektomi

ABSTRACT

Objective: Laparoscopic appendectomy (LA) has been described in 1983, and its superiority over open appendectomy (OA) is still being debated. Currently, there is no agreement on the advantages of LA. Postoperative pain is reported to be lower along with a faster return to normal activities in LA. However, some studies do not support these findings. In our study, we aimed to compare the outcomes and cost effectiveness of LA and OA.

Material and Methods: Patients were prospectively randomized into LA (31 patients) and OA (32 patients) groups. Demographic data, pre- and postoperative C-reactive protein (CRP) levels, white blood cell (WBC) count, duration of surgery and hospitalization, complications, and pain scores (VAS) were recorded. Cost was calculated for both groups. Return to normal activities was evaluated by phone calls at the first and second week and 1 month after surgery.

Results: There was a significant postoperative decrease in WBC count in the LA group ($p<0,01$). There were no differences between LA and OA groups in terms of postoperative CRP levels ($p>0,05$). The rates of wound infection and abscess were similar ($p>0,05$), while post-operative pain and time to return to normal activities were higher in the OA group ($p<0,01$). There was a positive correlation between BMI and operative time in the LA group ($p<0,01$), while BMI and operative time did not show a correlation in the OA group ($p>0,05$). The average cost in the LA and OA groups were 1960.5±339.05 and 687.115±159.5 TL, respectively.

Conclusion: LA is an effective method in the treatment of acute appendicitis due to less pain and faster recovery. LA can be the choice of treatment in acute appendicitis, with utilization of re-useable and cheaper vascular sealing devices.

Keywords: Acute appendicitis, laparoscopic appendectomy, open appendectomy

GİRİŞ

Tüm dünyada karın içi en sık yapılan ameliyat apendektomidir (1) ve yaşam boyu risk %6 olarak bildirilmektedir (2). Literatürde laparoskopik yaklaşımın özellikle kadınlarda tanınal avantajları ortaya konulsa da akut apandisitte laparoskopik tedavinin rolü tartışmalıdır. İlk kez Mc Burney tarafından tarif edilen açık apendektomi uzun zamandır altın standart olarak uygulanmaktadır. Laparoskopinin yaygınlaşmasıyla beraber daha kullanışlı el aletleri geliştirilmiş, zamanla klinik deneyimlerin artmasıyla tüm gastrointestinal cerrahi girişimler laparoskopik olarak uygulanabilir hale gelmiştir.

Laparoskopik apendektomi (LA) 1983 yılında Semm tarafından tarif edilmiş ve bu tarihten sonra açık apendektomiye (AA) kıyasla etkinliği ve üstünlüğü birçok tartışmaya konu olmuştur. Bir kısım araştır-

¹Afşin Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kahramanmaraş, Türkiye

²Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, Kütahya, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Barış Mantoğlu

e-posta: bmantoglu@mynet.com

Geliş Tarihi / Received: 27.08.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 20.09.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 24.06.2015

©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.

macılar LA'nin AA'yle kıyaslandığında daha iyi sonuçlarının olduğunu vurgulamışlardır (3, 4). Fakat bazı yazarlar elde edilen klinik avantajın çok az ve yetersiz olduğunu, işlemin maliyetinin oldukça yüksek olduğunu bildirmişlerdir (5, 6). Bu sebeple LA'nin rutin kullanılıp kullanılmayacağına dair bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışmada, LA ve AA uygulanan hastaların klinik sonuçları ve ülkemiz şartlarında LA'nin özellikle maliyet açısından uygulanabilirliğini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Nisan-Temmuz 2012 tarihleri arasında İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde hastane etik kurul onayı alınmasını takiben, hasta onamları alınarak akut apandisit ön tanısı ile yatırılan 82 hasta dâhil edildi. On üç yaş altı ve 65 yaş üstü, Amerikan Anestezi Derneği sınıflamasına (ASA) göre klas IV hasta grubu, 5 günden uzun süren karın ağrısı şikâyeti olan ve geçirilmiş batın cerrahisi hikayesi olan 19 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Tüm cerrahi girişimler laparoskopik ve açık cerrahi tekniklerde deneyimli ekipler tarafından gerçekleştirildi. Akut apandisit tanısı fizik muayene, laboratuvar ve gerektiğinde ileri radyolojik inceleme yöntemleri kullanılarak konuldu. Çalışmaya alınan hastalar çalışma protokol numaralarına göre internet üzerinden hizmet veren bir randomizasyon sitesi kullanılarak randomize edildikten sonra 31 hastaya LA, 32 hastaya ise AA uygulandı.

Tüm hastalar genel anestezi altında ameliyat edildi ve ameliyat öncesi antibiyotik profilaksisi yapıldı. Analjezi için steroid olmayan yangı giderici ilaçlar (SOYGİ) kullanıldı. Açık apendektomi yapılan hastalarda ameliyat Mc Burney kas ayırma tekniği ile batına girilerek yapıldı. Apendiks güdüğü 2-0 poliglikolikasit suturele çift bağlandı ve güdük çevre sutureyle gömülmedi. Tüm katlar poliglikolikasit suturele kapatıldı. Laparoskopik apendektomi yapılan hastalarda ise, pnömoperiton göbek altı 1 cm kesiden Veress iğnesi girilerek oluşturuldu, takiben kamera görüşü altında bir adet 5 mm'lik trokar suprapubik, bir diğer 10 mm'lik trokar ise umbilikus sağ laterali ve midklaviküler hattın kesiştiği yerden girildi. Tüm ameliyatlarda yeniden kullanımlı laparoskopik set kullanıldı. 5 mm'lik trokardan el aleti ile apendikse pozisyon verilirken diğer trokardan mezonun ayrılması amacı için damar mühürleme ve kesme cihazı kullanıldı. Apendiks güdüğü 2/0 polipropilen sutureden hazırlanan düğüm ile bağlandıktan sonra apendektomi yapıldı ve apendiks batın dışına 10 mm'lik trokar içerisine çekilerek alındı. Tüm vakalarda olabilecek ek patoloji için batın explore edildi. On mm trokar yerleri ve cilt poliglikolikasit dikişlerle kapatıldı. Çıkarılan piyesler patolojik incelemeye gönderildi.

Tüm hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ), anestezi risk skorları (ASA), ameliyat öncesi ve sonrası C reaktif protein (CRP), beyaz küre (BK) değerlerine ilaveten ameliyat süreleri, gelişen komplikasyonlar, ameliyat bulguları, hastanede yatış süreleri, histopatolojik tanıları ve ameliyat sonrası 1. gün vizüel ağrı skorları (VAS) kaydedildi. Her iki grupta maliyet hesabında, hastane işletim sisteminin cari işlemler modülü kullanıldı.

Hastalar ameliyat sonrası 1. hafta, 2. hafta ve 1. ay aranarak; normal hayatlarına (ameliyat olmadıkları dönemdeki sosyal

hayatlarına) dönüş süreleri kaydedildi. Hastalara normal hayata dönüşü değerlendirmek amacı ile 'ne zaman ilk defa tek başınıza dışarı çıktınız ve ev içerisinde normal aktivitelerinizi ne zaman gerçekleştirdiniz' gibi sorular sorularak süre net olarak değerlendirilmeye çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, ABD) 15,0 programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, frekans, yüzde) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı.

Normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov-Smirnov dağılım testi kullanıldı. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında iki grup durumunda, normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında bağımsız örnekler (independent samples) t-testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında ise Wilcoxon işaret testi kullanıldı.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Toplam 63 hastanın 28'i kadın (%44,4) ve 35'i erkekti (%55,6). Otuz bir hastaya LA ve 32 hastaya AA uygulandı. Hastaların 47'si ASA I; 14'ü ASA II; 2'si ASA III'tü. Ortalama yaş $31,4 \pm 12,4$ hesaplandı (min. 13 maks. 63 yaş). Gruplara göre olguların demografik verileri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 1).

Laparoskopik apendektomi uygulanan grubun ameliyat sonrası BK düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0,01$), AA uygulanan grubun ameliyat sonrası BK düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). LA ve AA uygulanan hastalarda ameliyat sonrası CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış bulundu ($p < 0,01$).

Tablo 1. Grupların demografik dağılımları

Demografik özellikler	Laparoskopik apendektomi		Açık apendektomi		p
	Ort±	SS	Ort±	SS	
Yaş (yıl)	31,8	12,2	31,1	12,7	0,821
Boy (cm)	168,9	10,1	170,3	10,2	0,593
Kilo (kg)	74,1	14,1	73,3	14,9	0,831
VKİ (kg/m ²)	25,9	3,97	25,3	4,16	0,789
	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	14	45,2	21	65,6
	Kadın	17	54,8	11	34,4
ASA	I	23	74,2	24	75
	II	7	22,6	7	21,9
	III	1	3,2	1	3,1

Ort: ortalama; SS: standart sapma; ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği Skorlaması; VKİ: vücut kitle indeksi

İki grup arasında semptom süresi, ameliyat süreleri ve hastanede kalış süreleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunamadı ($p>0,05$).

Yara yeri enfeksiyonu ve apse LA grubunda 2'şer olguda (%6,5) görüldü, ancak istatistiksel olarak LA ve AA grupları arası fark anlamlı değildi ($p>0,05$). Ameliyat sonrası AA grubundaki olguların ağrı düzeyi ve normal yaşama dönüş süreleri LA grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,01$).

Gruplarda elde edilen patolojik tanılar arasında dağılım yönünden fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Laparoskopik apendektomi grubundaki hastalarda ameliyat süresi ile VKİ arasında %56,6 düzeyinde pozitif yönlü anlamlı ilişki bulundu ($p<0,01$). Laparoskopik apendektomi grubundaki hastalarda VKİ arttıkça, ameliyat süresi artmaktaydı. Açık apendektomi grubundaki hastalarda ameliyat süresi ile VKİ arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastaların ortalama maliyetleri LA grubunda 1960,5±339,05 TL, AA grubunda ise 687,115±159,5 TL olarak hesaplandı. Bulgular Tablo 2'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Akut apandisit acil cerrahi müdahale gerektiren bir prosedürdür (1). Fakat LA'nın kullanımı hala tartışma konusudur (7). Henüz laparoskopik tekniğin açık tekniğe karşı avantaj ve dezavantajlarıyla ilgili fikir birliği oluşmamıştır. Birçok retrospektif ve prospektif çalışmada LA'da ameliyat sonrası ağrının daha az, hastanede yatış ve normal aktivitelere dönüş süresinin daha kısa olduğu gösterilebilirken, bazı çalışmalar bu bulgularla çelişmekte ve bu avantajları desteklememektedir (8, 9).

Bunun yanı sıra LA'nın AA'ya özellikle genç kadınlarda tanınal faydaları açısından üstün olduğu tespit edilmiştir (2, 3). Aynı zamanda birçok cerrah özellikle erkeklerde LA'nın AA'ya üstünlüğü olmadığını savunmakta ve LA'yı tercih etmemektedir. Yapılan bir prospektif randomize çalışmada Tzovaras ve ark. (10) LA'nın AA'ya erkek hastalarda bir üstünlüğünü gösteremedikleri gibi ameliyat süresini LA'de daha uzun bulmuşlardır. İlave olarak morbid obez hastalarda LA'nın daha üstün olduğu da gösterilmiştir (4). Bu üstünlük özellikle ameliyat sonrası iyileşme dönemini içerirken, LA'nın obez hastalarda normal VKİ'li hastalara göre daha uzun sürdüğü gösterilmiştir (5, 6). Bizim çalışmamızda VKİ ve ameliyat süreleri incelendiğinde, VKİ'nin LA'da bu süreyi arttırdığı sonucu bulunmuştur. Bunun muhtemel sebepleri arasında ilk trokar girişinin zayıf hastalara göre daha zor olması ve batin içi artmış yağlı dokunun anatomiye ortaya koymada zorluk çıkarması sayılabilir. Obez hastalarla, normal VKİ olan hastaların ameliyat sürelerinin değerlendirilebileceği yeni prospektif çalışmalar yapılmasının yararlı olacağıni düşünüyorum.

Çalışmamızda da gösterildiği üzere LA'de açık ameliyatlara göre daha az ameliyat sonrası ağrı görülmektedir. Ortega ve ark.'nın (11) yaptığı bir çalışmada, 135 hastanın lineer analog ağrı skorları kaydedilmiş ve girişime göre kör randomizasyon sonrası LA grubunda ağrı skorunun belirgin az olduğu bulunmuştur. Bu farkın ana sebebi kas ayırma tekniğinin en büyüğü 10 mm'lik trokar insizyonlarından çok daha fazla anatomiye bozması olabilir.

Tablo 2. Gruplarda elde edilen laboratuvar değerleri, semptom, ameliyat, hastanede yatış süreleri, ağrı skorları, normal yaşama dönüş süreleri ve maliyet değerleri

	Laparoskopik apendektomi		Açık apendektomi		p
	Ort±	SS	Ort±	SS	
Ameliyat öncesi BK	15864,5	5704,2	15096,9	4166,8	0,665
Ameliyat sonrası BK	13425,8	5374,0	14018,8	4429,0	0,445
Ameliyat öncesi CRP	3,80	4,48	3,63	3,62	0,788
Ameliyat sonrası CRP	6,54	5,75	6,33	5,08	0,929
Semptomların süresi (saat)	29,77	21,53	27,97	20,52	0,732
Ameliyat süresi (dakika)	41,42	10,32	46,25	18,84	0,386
Hastanede kalış süresi (gün)	1,40	0,84	1,50	0,67	0,256
Ameliyat sonrası VAS	1,61	0,95	2,78	1,29	<0,0001
Normal yaşama dönüş süresi (gün)	5,06	2,31	8,06	2,15	<0,0001
Maliyet (TL)	1960,5	339,05	687,1	159,5	<0,0001
Ort: ortalama; SS: standart sapma; BK: beyaz küre; CRP: C reaktif protein; VAS: vizüel ağrı skoru					

Laparoskopik apendektomi geçiren hastaların daha iyi ameliyat sonrası iyileşme gösterdikleri bildirilmiştir (2). Karın duvarına azalmış travma, cerrahi sonrası rahatsızlığın az olmasında önemli bir nedendir. Abdominal kas yapısının daha az bozulması ve sonuç olarak erken mobilizasyon, pnömoni, emboli gibi komplikasyonların oluşma riskini azalmaktadır. Hellberg ve ark.'nın (12) yaptığı çok merkezli prospektif bir çalışmada LA yapılan hastaların AA yapılan hastalara göre çok daha hızlı ameliyat sonrası iyileşme gösterdikleri vurgulanmıştır. Hong-Bo Wei ve ark. (13) LA yapılan hastalarda AA yapılan hastalara göre normal yaşam aktivitelerine dönme süresini daha kısa bulmuşlardır. Kocataş ve ark. (14) ise yaptıkları çalışmada komplike olmayan apandisitlerde açık ve laparoskopik yöntemlerin, ameliyat sonrası ağrı skoru, hastanede kalış, yaşam kalitesi skoru açısından farkını saptamamıştır. Bizim çalışmamızda ameliyat sonrası AA grubundaki olguların normal yaşantılarına dönüş süre ortalaması, LA grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu.

Yara yeri enfeksiyonu riski LA ile AA karşılaştırıldığında LA'de daha azdır. 2877 hastanın dâhil edildiği randomize bir meta-analizde LA grubunda yara yeri enfeksiyonu belirgin olarak az görülmüştür (15). Rohr ve ark.'nın (16) yaptığı çalışmada ise yara yeri enfeksiyonu LA grubunda daha fazla bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yara yeri enfeksiyonu, LA grubunda 2 olguda (%6,5) görüldü, ancak AA ile fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. LA grubunda 2 hastada oluşan yara yeri enfeksiyonu apendiksin batin dışına alındığı trokar yerinde olmuştur. Altta yatan sebep trokar içine sığmayacak kadar büyük apendiks piyesinin dışarı alınırken cildi kontamine etmesi olabilir. Bu gibi durumlarda apendiks batin dışına alınırken koruyucu bir torba içinde alınarak yara yeri enfeksiyonu azaltılabilir.

Bazı çalışmalar LA yapılan perfore apandisit olgularında karın içi apse oluşumunun arttığını göstermektedir (17-21). Güncel bir meta-analizde karın içi apse gelişme olasılığının AA'da LA'ya oranla yüksek olduğu bildirilmiştir (22). Çalışmamızda LA yapılan 2 hastamızda (%6,5) semptomatik karın içi koleksiyona rastlandı ve perkütan drenaj ile hastalar sorunsuz tedavi edildi.

Laparoskopik apendektomide ameliyat sürelerinin belirgin yüksek olduğu gösterilmiştir (8, 23, 24). Bunun ana sebebi olarak, prosedürün öğrenme süreci öne sürülmektedir. Günümüzde öğrenme süreci LA için en az 20 olgu olarak belirtilmektedir (25). Bizim vakalarımızda LA grubunda ameliyat süresi daha kısa iken her iki ameliyat grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu durum ekibimizin yeterli LA deneyimine sahip olmasına bağlı olabilir.

C-reaktif protein özellikle akut batın laboratuvar tanısında önemli bir araçtır ve apendiksin inflamasyon durumu CRP değışiklikleriyle takip edilebilir. Seçilmiş hastalarda konservatif veya cerrahi yaklaşım kararını vermede yardımcı olabilmektedir (26, 27). Cerrahi stresi değerlendirmede CRP faydalı bulunmaktadır. Bir çalışmada çocuklara yapılan AA ve LA'dan 12 saat sonra venöz kan örnekleri alınarak CRP ve IL-6 seviyelerine bakılmış ve CRP düzeylerinde LA grubunda AA'ya göre belirgin düşme tespit edilmiştir (28). LA'da karın içi organlar dış hava ile temas etmedikleri için daha az ısı kaybına uğramakta ve sonuç olarak akut faz cevabı da minimal olmaktadır (29). Tsugawa ve ark. (30) yaptıkları çalışmada sirozlu hastalarda ameliyat sonrası 1., 3. ve 7. günlerde CRP değerlerine bakmış ve LA grubunda AA grubuna göre CRP değerlerini belirgin düşük bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda LA uygulanan grubun ameliyat sonrası BK düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, AA uygulanan grubun ameliyat sonrası BK düzeyinde meydana gelen düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. LA ve AA uygulanan grubun ameliyat sonrası CRP düzeyinde meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu göstergeler ışığında LA yapılan hastalardaki BK düzeyindeki düşüş ameliyat iyileşme sürecinin hızını göstermede bir belirteç olabilir. Her iki gruptaki artan CRP değerlerinin gruplar arasında anlamlı olmaması her iki ameliyat tekniğinin de vücutta benzer şiddette inflamatuvar etkiye neden olduğunun bir göstergesi olabilir. Ancak cerrahi stresin derecesinin ortaya konması için farklı laboratuvar ve klinik parametrelerin kombinasyonlarının kullanılması daha etkili olabilir.

Memişoğlu ve ark. (31) çalışmalarında klinik, laboratuvar ve radyolojik tetkiklerin akut apandisit tanısındaki değerini incelemiş, kadın hastalarda negatif apendektomi oranını %27, erkek hastalarda %11,5 olarak bildirmişlerdir. LA'nın doğal bir basamağı olan tanısal laparoskopi bu oranları düşürebileceği gibi, ana patolojinin tespiti ve tedavisini de sağlayabilir.

Çeşitli çalışmalarda LA'nın maliyeti artırdığı vurgulanmıştır (32). Maliyeti artıran ana sebep olarak kullanılan el aletleri gösterilmiştir. Maliyetin azaltılmasına yönelik olarak bir veya iki trokar teknikleri (33), apendiks güdüğünün alet yardımı ile bağlanması (34) gibi çeşitli teknikler denenmiştir. Biz çalışmamızda LA için hazırlanan özel bir seti kullandık. Bu setteki malzemeler tekrar kullanılabilen trokar ve el aletlerinden oluşmaktaydı. Bu setin yanı sıra hazır düğüm bağlama yerine 2,0 poliglikolik asit sütür ile kendi hazırladığımız düğümleri kullanarak maliyeti bir miktar daha düşürmüş olduk. Grupla-

rın ortalama maliyetleri incelendiğinde fark damar kapama ve mühürleme cihazı tarafından oluşturulmaktaydı. Ülkemizde şu anda Sağlık Uygulamaları Tebliğine (SUT) göre AA paket fiyatı 674,54 TL iken LA geri ödeme paket fiyatı 1146,71 TL'dir. Damar kapama ve mühürleme cihaz maliyeti çıkıldığında sağlık kuruluşları için LA mali açısından daha avantajlı görülmektedir. Ancak, tüm maliyet düşürmeye yönelik çalışmalara rağmen akut apandisit tedavisinde ödemeler hem AA hem de LA grubunda harcamaların altında kalmaktadır.

SONUÇ

Laparoskopik apendektomi daha hızlı normal yaşama dönüş ve daha az ağrı gibi avantajları nedeni ile deneyimli ellerde akut apandisit tedavisinde etkili bir yöntemdir. Şüpheli olgulardaki ilave tanısal ve tedavi avantajları da gözardı edilmemelidir. Teknolojideki gelişmelere paralel olarak tekrar kullanıma uygun veya daha az maliyetli damar kapama cihazlarının kullanımıyla LA'nın akut apandisit cerrahi tedavisinde ilk tercih edilecek yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nden alınmıştır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Istanbul Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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. Anderson KD, Parry RL: Appendicitis. In: O'Neill JA, Rowe MI, Grosfeld JL, Fonkalsurd EW, Coran AG (ed) . Pediatric Surgery 5th ed., London, Mosby: 1998. p. 1369-1379.
2. Guller U, Herve S, Purves H, Muhlbaier LH, Peterson ED, Eubanks S, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: outcomes comparison based on a large administrative database. Ann Surg 2004; 239: 43-52. [CrossRef]

3. Ignacio RC, Burke R, Spencer D, Bissell C, Dorsainvil C, Lucha PA. Laparoscopic versus open appendectomy: what is the real difference? Results of a prospective randomized double-blinded trial. *Surg Endosc* 2004; 18: 334-337. [\[CrossRef\]](#)
4. Bresciani C, Perez RO, Habr-Gama A, Jacob CE, Ozaki A, Batagello C, et al. Laparoscopic versus standard appendectomy outcomes and cost comparisons in the private sector. *J Gastrointest Surg* 2005; 9: 1174-1180. [\[CrossRef\]](#)
5. Katkhouda N, Mason RJ, Towfigh S, Gevorgyan A, Essani R. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2005; 242: 439-448. [\[CrossRef\]](#)
6. Temple LK, Litwin DE, McLeod RS. A metaanalysis of laparoscopic versus open appendectomy in patients suspected of having acute appendicitis. *Can J Surg* 1999; 42: 377-383.
7. Cev M, Bozfakioğlu Y. Apendiks hastalıkları. Değerli Ü (ed). *Cerrahi Gastroenteroloji*. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi 1989: 258-273.
8. Flum DR, Koepsell T. The clinical and economic correlates of misdiagnosed appendicitis: nationwide analysis. *Arch Surg* 2002; 137: 799-804. [\[CrossRef\]](#)
9. Bachman LM, Bischof DB, Bischofberger SA, Bonani MG, Osann FM, Steurer J. Systematic quantitative overviews of the literature to determine the value of diagnostic tests for predicting acute appendicitis: study protocol. *BMC Surg* 2002; 2: 2. [\[CrossRef\]](#)
10. Tzovaras G, Baloyiannis I, Kouritas V, Symeonidis D, Spyridakis M, Poultisidi A, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in men: a prospective randomized trial. *Surg Endosc* 2010; 24: 2987-2992. [\[CrossRef\]](#)
11. Ortega AE, Hunter JG, Peters JH, Swanstrom LL, Schirmer B. A prospective randomised comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy. *Am J Surg* 1995; 169: 208-213. [\[CrossRef\]](#)
12. Hellberg A, Rudberg C, Kullman E, Enochsson L, Fenyo G, Graffner H, et al. Prospective randomized multicentre study of laparoscopic versus open appendectomy. *Br J Surg* 1999; 86: 48-53. [\[CrossRef\]](#)
13. Wei HB, Huang JL, Zheng ZH, Wei B, Zheng F, Qiu WS, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized comparison. *Surg Endosc* 2010; 24: 266-269. [\[CrossRef\]](#)
14. Kocataş A, Gönenç M, Bozkurt MA, Karabulut M, Gemici M, Alış H. Comparison of open and laparoscopic appendectomy in uncomplicated appendicitis: a prospective randomized clinical trial. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2013; 19: 200-204. [\[CrossRef\]](#)
15. Hansen JB, Smithers BM, Schache D, Wall DR, Miller BJ, Menzies BL. Laparoscopic versus open appendectomy. *World J Surg* 1996; 20: 17-21. [\[CrossRef\]](#)
16. Rohr S, Thiry C, De Manzini N, Perraud V, Meyer C. Laparoscopic vs open appendectomy in men: a prospective randomized study. *Br J Surg* 1994; 8: 6-7.
17. Bonanni F, Reed J, Hartzell G, Trostle D, Boorse R, Gittleman M, et al. Laparoscopic versus conventional appendectomy. *J Am Coll Surg* 1994; 179: 273-278.
18. Strathern DW, Jones BT. Retained fecolith after laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc* 1999; 13: 287-289. [\[CrossRef\]](#)
19. Frazee RC, Bohannon WT. A prospective randomised trial comparing open versus laparoscopic appendectomy. *Arch Surg* 1996; 131: 509-512. [\[CrossRef\]](#)
20. Krisher SL, Browne A, Dibbins A, Tkacz N, Curci M. Intra-abdominal abscess after laparoscopic appendectomy for perforated appendicitis. *Arch Surg* 2001; 136: 438-441. [\[CrossRef\]](#)
21. Tang E, Ortega AE, Anthone GJ, Beart RW Jr. Intra-abdominal abscesses following laparoscopic and open appendectomies. *Surg Endosc* 1996; 10: 327-328. [\[CrossRef\]](#)
22. Bennett J, Boddy A, Rhodes M. Choice of approach for appendectomy: a meta-analysis of open versus laparoscopic appendectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2007; 17: 245-255. [\[CrossRef\]](#)
23. Katkhouda N, Mason RJ, Towfigh S, Gevorgyan A, Essani R. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2005; 242: 439-448. [\[CrossRef\]](#)
24. Pedersen AG, Petersen OB, Wara P, Ronning H, Qvist N, Laurberg S. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy. *Br J Surg* 2001; 88: 200-205. [\[CrossRef\]](#)
25. Neugebauer E, Troidl H, Kum CK, Eypasch E, Miserez M, Paul A. The E.A.E.S. consensus development conferences on laparoscopic cholecystectomy, appendectomy, and hernia repair: consensus statements. *Surg Endosc* 1995; 9: 550-563. [\[CrossRef\]](#)
26. Yokoyama S, Takifuji K, Hotta T, Matsuda K, Nasu T, Nakamori M, et al. C-reactive protein is an independent surgical indication marker for appendicitis: a retrospective study. *World J Emerg Surg* 2009; 4: 36. [\[CrossRef\]](#)
27. Birchley D. Patients with clinical acute appendicitis should have pre-operative full blood count and C-reactive protein assays. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 27-32. [\[CrossRef\]](#)
28. Li P, Xu Q, Ji Z, Gao Y, Zhang X, Duan Y, et al. Comparison of surgical stress between laparoscopic and open appendectomy in children. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1279-1283. [\[CrossRef\]](#)
29. Ueo H, Honda M, Adachi M. Minimal increase in serum interleukin-6 levels during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1994; 168: 358-360. [\[CrossRef\]](#)
30. Tsugawa K, Koyanagi N, Hashizume M, Tomikawa M, Ayukawa K, Akohoshi K, et al. A comparison of an open and laparoscopic appendectomy for patient with liver cirrhosis. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2001; 11: 189-194. [\[CrossRef\]](#)
31. Memisoglu K, Karip B, Mestan M, Onur E. The value of preoperative diagnostic tests in acute appendicitis: retrospective analysis of 196 patients. *World J Emerg Surg* 2010; 5: 5. [\[CrossRef\]](#)
32. Kuwabara K, Imanaka Y, Matsuda S, Fushimi K, Hashimoto H, Ishikawa KB, et al. Cost of open versus laparoscopic appendectomy. *Clin Ter* 2008; 159: 155-163.
33. Konstadoulakis MM, Gomatos IP, Antonakis PT, Manouras A, Albanopoulos K, Nikiteas N, et al. Two-trocar laparoscopic-assisted appendectomy versus conventional laparoscopic appendectomy in patients with acute appendicitis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2006; 16: 27-32. [\[CrossRef\]](#)
34. Arcovedo R, Barrera H, Reyes HS. Securing the extracorporeal sliding knot during laparoscopic appendectomy is safe and economical. *Surg Endosc* 2007; 10: 1764-1767. [\[CrossRef\]](#)

Laparoskopik apendektomide apendiks güdük kapatma yöntemleri

Methods for closure of appendix stump during laparoscopic appendectomy procedure

Burhan Mayir, Cemal Özben Ensari, Tuna Bilecik, Arif Aslaner, Mehmet Tahir Oruç

ÖZ

Akut apandisit en sık acil cerrahi girişim gerektiren abdominal patolojidir. Laparoskopik apendektomi 1983 yılından beri akut apandisit tedavisinde uygulanmaktadır. Laparoskopik apendektomide apendiks güdüğünün kapatılması, operasyon sonrası gelişebilecek ciddi komplikasyonların önlenmesi için çok önemlidir. Laparoskopik apendektomide apendiks güdüğünü kapatmak için stapler, endo-loop, titanyum klip, absorbe olmayan polimer klip (hem-o-lok klip), el yapımı kement, dışarıda yapılan düğümün batına itilmesi, batin içinde bağlama yapılması, Ligasure kullanımı ya da sadece bipolar koterle kesilmesi gibi yöntemler tanımlanmıştır. İdeal yöntem güvenli, uygulaması kolay ve ucuz olmalıdır. Tanımlanan yöntemler içinde hangi yöntemin en uygun olduğu belirsizdir. Çalışmalarda tüm yöntemler güvenli olarak belirtilirken bazı yöntemlerin yüksek maliyetli, bazılarının ise operasyon süresini uzattığı bildirilmiştir. Bu makalede laparoskopik apendektomi sırasında apendiks güdüğünü kapatmak için kullanılan farklı yöntemlerle ilgili klinik ve deneysel çalışmalar araştırılarak, bu yöntemlerin birbirlerine olan üstünlükleri değerlendirilmeye çalışıldı.

Anahtar kelimeler: Laparoskopik apendektomi, akut apandisit, endostapler, endoloop, el yapımı kement

ABSTRACT

The most frequent abdominal pathology requiring emergent surgery is acute appendicitis. Laparoscopic appendectomy has been performed for the treatment of acute appendicitis since 1983. Closure of the appendix stump is vital to prevent severe postoperative complications. Different methods are described for closure such as stapler, endoloop, titanium clips, non-absorbable polymer clips (hem-o-lok clip), handmade loops, transsection by Ligasure or with bipolar cautery. The ideal method should be safe, applicable and cheap. The most appropriate method remains to be controversial. All methods are reported as safe, but some have higher costs, and some prolong the operation. In this article, we reviewed clinical and experimental studies on different methods of stump closure, and we tried to compare the benefit of these methods over others.

Keywords: Laparoscopic appendectomy, acute appendicitis, endostapler, endoloop, hand-made loop

GİRİŞ

En sık acil cerrahi girişim gerektiren abdominal patoloji akut apandisitir. Tedavide açık apendektomi standart yaklaşımdır. Laparoskopik apendektomi (LA) açık cerrahiye alternatif bir yaklaşım olarak ilk kez 1983 yılında Semm tarafından tanımlanmıştır (1). Daha sonra bu yöntem popüler olmuş ve özellikle bayanlarda, yaşlılarda ve obez hastalarda ilk seçenek olarak önerilmiştir (2). Laparoskopik apendektominin açık apendektomiye göre daha az ağrı, daha erken işe dönüş, daha iyi kozmetik sonuçlar, daha kısa hastanede yatış süresi gibi üstünlükleri bildirilse de maliyetin yüksek oluşu, uzun operasyon süresi ve yüksek intraabdominal apse gelişimi gibi olumsuz yönleri de vardır (3-5).

Apendektomide operasyonun en önemli kısımlarından biri apendiks güdüğünün kapatılmasıdır. Ameliyattan sonra gelişebilecek fistül, peritonit, sepsis gibi ciddi komplikasyonlar ile karşılaşmamak için apendiks güdüğünün kapatılması önem gerektirmektedir (6). Açık cerrahide bu işlem apendiks güdüğünü çekum içine gömerek veya gömmeyerek apendiks tabanının sütür ile bağlanmasıyla yapılmaktadır. Laparoskopik apendektomide ise sütür ile bağlama teknik olarak zor olabilir veya güvenilirliğinden tam emin olunamayabilir. Bu durum LA'de hekimleri farklı arayışlara yönlendirmiştir. Apendiks güdüğünü kapatacak ideal yöntem güvenli, ulaşılabilir, teknik olarak kolay ve maliyeti uygun olmalıdır. Bu sebeple LA'de apendiks güdüğünü kapatmak için çok farklı yöntemler tanımlanmıştır. Literatür araştırılması yapıldığında hangi yöntemin daha üstün olduğu belirsizdir. Yapılan çalışmalarda uygulanan tüm yöntemlerin güvenli olduğu ifade edilmektedir. Bu makalede LA sırasında apendiks güdüğünü kapatmak için kullanılan farklı yöntemlerle ilgili klinik ve deneysel çalışmalar araştırıldı ve bu yöntemlerin birbirlerine olan üstünlükleri değerlendirildi.

Laparoskopik apendektomide güdükü kapatmak için stapler, endo-loop, titanyum klip, absorbe olmayan polimer klip (hem-o-lok klip), el yapımı kement, dışarıda yapılan düğümün batına itilmesi, batin içinde bağlama yapılması, Ligasure kullanımı ya da sadece bipolar koterle kesilmesi gibi yöntemler kullanılmıştır. Yapılan çalışmalarda tüm bu yöntemlerin güvenli ve uygulanabilir olduğu bildirilmektedir.

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

Yazışma Adresi
Address for Correspondence
Burhan Mayir
e-posta: burmay@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 16.05.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 10.08.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 18.08.2015

©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.

Stapler Kullanımı

Laparoskopik apendektomide stapler kullanımı ile ilgili ilk yayınlar 1990 yılından sonra görülmeye başlanmış ve sonrasında bu uygulama popüler olmuştur. Stapler kullanımı aynı anda hem mezoapendiks hem de apendiks tabanının güvenli kapatılmasını ve kesilmesini sağlar. Çalışmalarda uygulanmasının kolay ve güvenli olduğu gösterilmiştir (7, 8). Önemli avantajlarından biri apendiks tabanının enflame ve geniş olduğu durumlarda da güvenli kullanılabilir (9). Fakat güvenilirlik açısından diğer yöntemlere bir üstünlüğü gösterilememiştir. En önemli dezavantajı ise diğer tüm yöntemlere göre pahalı bir uygulama olmasıdır (9, 10).

Endoloop Kullanımı

Laparoskopik apendektomide sıkça kullanılan endolooplar ticari bir ürün şeklinde önceden hazırlanmış kementlerdir. İpek veya poliglaktin yapıda ve farklı kalınlıklarda olabilmektedir. Endoloop ile apendiks güdüğünün güvenli kapatılabilmesi ve stapler kullanımına göre maliyetin daha düşük olması sebebiyle, endoloop kullanımı birçok yazar tarafından önerilmiştir (11, 12). Endoloop uygulamasında, apendiks tabanına konulan düğüm sıkılır. İki tane endoloop ayrı ayrı üst üste yerleştirilebilir. Açık apendektomideki bağlamaya benzer şekilde güdük kapatılması sağlar. Stapler uygulaması ya da klip kullanımına göre operasyon süresinde bir miktar uzama yapsa da güvenilirlik açısından diğer yöntemlere benzer özelliktedir (13). Endolooplar staplere göre ucuz olsa da yine de maliyeti yüksek bir yöntemdir. Maliyeti düşürmek için, ticari olarak hazır satılan endolooplara benzer şekilde kementler el ile de yapılabilir. El yapımı kementler, ameliyat sırasında hazırlanarak endoloopa benzer şekilde uygulanır. Yapımı ve uygulaması kolay olan bu yöntemde maliyet belirgin olarak daha düşüktür ve güvenli uygulanabileceği gösterilmiştir (2, 14).

Klip Kullanımı

Birçok çalışmada farklı yapıda kliplerin de düşük maliyet ve güvenli kullanılabileceği gösterilmiştir. Literatüre bakıldığında sıklıkla titanyum veya emilmeyen polimer (hem-o-lok) kliplerin kullanıldığı çalışmalar görülmektedir. Klip kullanımının en önemli özelliği uygulamasının kolay olmasıdır. Böylece operasyon süresinde kısalma sağlar. Diğer yöntemler kadar güvenli bir yöntem olduğu gösterilmiştir (15-18). Delibegoviç ve ark.'ları (19) endo-loop, stapler ve polimer klip uygulamasının yabancı cisim reaksiyonu ve enflamasyon üzerine etkilerini araştırdıkları ratlar üzerinde yapılan deneysel çalışmada polimer klipin diğer yöntemlere göre daha üstün olduğunu göstermişlerdir. Klip kullanımının olumsuz yönü ise yoğun enflamasyonun olduğu, apendiks tabanının geniş olduğu durumlarda güvenli uygulanamamasıdır. Genel olarak kliplerin apendiks tabanının 16 mm'ye kadar olduğu bildirilse de, apendiks tabanının 1 cm'nin üzerinde olduğu durumlarda güvenilirlik azalmaktadır (6, 20, 21).

Sütür ile Bağlama

Laparoskopik apendektomide sütürle apendiks tabanının bağlanarak kapatılması açık cerrahidekine benzer şekilde yapılabilir. Bunun için batın içinde düğüm atma ya da dışarıda yapılan düğümün batın içine itilmesi uygulanabilmektedir. Batın içinde düğüm atma diğer yöntemlere göre daha çok tecrübe gerektirmektedir. Çalışmalarda bu yöntemlerin de diğer yöntemler gibi güvenli olduğu gösterilmiştir (17, 22, 23). Sütür ile apendiks tabanının bağlanması çok ucuz bir yöntem iken dezavantajı operasyon süresinin uzaması olarak bildirilmiştir (17, 23).

Koter ya da Damar Mühürleme Cihazları Kullanımı

Stapler, endo-loop, sütürler ve klipler dışında üzerinde daha az veri olan yöntemler damar mühürleme cihazları ve koter kullanımıdır. Khanna ve ark.'ları (24) 60 hastayı içeren çalışmada, ortalama 90 saniyelik bipolar koagülasyon kullanımı ile koagülasyon sonrası apendiks güvenli kesilebileceğini bildirmişlerdir. Aslan ve ark.'ları (25) ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada bipolar koter kullanımının bağlama yapmaya göre daha iyi epitelyal iyileşme sağladığı ve patlama basıncı ile değerlendirildiğinde ise güvenilir olduğunu bildirmişlerdir. Fakat bipolar koter kullanımı ile bu sonuçlar sonraki yıllarda başka çalışmalar ile desteklenmemiştir. Yang ve ark.'ları (26) LA'de apendiks tabanının klip veya sütür kullanmadan bipolar koter kullanımına benzer olarak sadece Ligasure ile koagüle edilerek kesilebileceğini bildirmiştir. Bu sonuç daha sonra yapılan 2 deneysel çalışma ile de desteklenmiştir. Elemen ve ark.'ları (27) ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada sadece Ligasure ile apendiks güdüğünün kesilmesinin, polimer klip kullanımına göre daha iyi iyileşme, daha az enflamasyon, daha kısa operasyon süresi ve benzer patlama basıncı özellikleri olduğunu göstermişlerdir. Yazarlar, deneysel modellerinde Ligasure kullanımının klip kullanımına göre daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Sauza ve ark.'ları (28) da tavşanlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada Ligasure ile koagülasyon ve kesme sonrası apendiks güdüğünde %100 oranında fibrozis gelişebileceğini ve apendiks tabanının sadece Ligasure ile koagülasyon sonrası güvenli kesilebileceğini bildirmişlerdir. Fakat bipolar koter kullanımında da olduğu gibi Ligasure kullanımı ile ilgili de başka klinik çalışmalar yapılmamıştır.

SONUÇ

Yapılan birçok çalışmaya rağmen görüldüğü gibi üzerinde hemfikir olunacak bir yöntem yoktur. Literatür sonuçlarına göre özellikle önerilen bir yöntem bulunmamaktadır. Farklı yöntemleri karşılaştıran geniş hasta sayılı prospektif randomize çalışmalar bulunmamaktadır. Apendiks tabanının çok enflame ya da nekroze olduğu durumlarda stapler uygulaması ön planda düşünülebilir. Stapler ve endoloop kullanımının diğer tüm yöntemlere göre daha pahalı yöntemler olduğu unutulmamalıdır. Ülkemiz şartları düşünüldüğünde klip kullanımı, sütür ile bağlama ya da el yapımı kement kullanımı gibi daha ucuz alternatiflerin ön planda düşünülmesi daha uygun olacaktır. Biz kendi uygulamamızda güvenli, ucuz ve pratik olması sebebiyle el yapımı kement kullanıyoruz. Ligasure ya da bipolar koter kullanımı uygulanması kolay ve ucuz yöntemler olarak görülmekle birlikte, bu konuda yapılan klinik çalışma sayısı çok azdır. Deneysel çalışmalarda güvenli görülen bu yöntemlerin klinik çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Sonuç olarak literatür verileri incelendiğinde tüm yöntemlerin benzer güvenilirlikte olduğu görülmektedir. Bu sebeple ucuz ve uygulaması kolay yöntemlerin öncelikle değerlendirilmesi gerekmektedir. Yine de hangi yöntemin kullanılacağına verilecek son karar da cerrahın aldığı eğitim, cerrahın tecrübesi, çalışılan yerdeki imkanlar, maliyetler ve apendikste enflamasyonun derecesi belirleyici olacaktır.

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

Yazar Katkıları: Fikir - B.M.; Tasarım - B.M.; Denetleme - B.M., M.T.O.; Kaynaklar - B.M., T.B.; Malzemeler - B.M.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - B.M., C.Ö.E., A.A.; Analiz ve/veya yorum - B.M., C.Ö.E., T.B., A.A., M.T.O.; Literatür taraması - B.M., A.A.; Yazıyı yazan - B.M.; Eleştirel inceleme - B.M., C.Ö.E., T.B., A.A., M.T.O.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

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

Author Contributions: Concept - B.M.; Design - B.M.; Supervision - B.M., M.T.O.; Funding - B.M., T.B.; Materials - B.M.; Data Collection and/or Processing - B.M., C.Ö.E., A.A.; Analysis and/or Interpretation - B.M., C.Ö.E., T.B., A.A., M.T.O.; Literature Review - B.M., A.A.; Writer - B.M.; Critical Review - B.M., C.Ö.E., T.B., A.A., M.T.O.

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. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15: 59-64. [\[CrossRef\]](#)
2. Mayir B, Bilecik T, Ensari CO, Oruc MT. Laparoscopic appendectomy with hand made loop. *Videosurgery Miniinv* 2014; 9: 152-156. [\[CrossRef\]](#)
3. Guller U, Herve S, Purves H, Muhlbaier LH, Peterson ED, Eubanks S, et al. Laparoscopic versus open appendectomy: outcomes comparison based on a large administrative database. *Ann Surg* 2004; 239: 43-52. [\[CrossRef\]](#)
4. Aziz O, Athanasiou T, Tekkis PP, Purkayastha S, Haddow J, Malinowski V, et al. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a meta-analysis. *Ann Surg* 2006; 243: 17-27. [\[CrossRef\]](#)
5. Rickert A, Bönninghoff R, Post S, Walz M, Runkel N, Kienle P. Appendix stump closure with titanium clips in laparoscopic appendectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 327-331. [\[CrossRef\]](#)
6. Gomes CA, Junior CS, de Peixoto RO, Netto JM, Gomes CC, Gomes FC. Appendiceal stump closure by metal endoclip in the management of complicated acute appendicitis. *World J Emerg Surg* 2013; 8: 35. [\[CrossRef\]](#)
7. Kazemier G, in't Hof KH, Saad S, Bonjer HJ, Sauerland S. Securing the appendiceal stump in laparoscopic appendectomy: evidence for routine stapling? *Surg Endosc* 2006; 20: 1473-1476. [\[CrossRef\]](#)
8. Wagner M, Aronsky D, Tschudi J, Metzger A, Klaiher C. Laparoscopic stapler appendectomy. A prospective study of 267 consecutive cases. *Surg Endosc* 1996; 10: 895-899. [\[CrossRef\]](#)
9. Partecke LI, Kessler W, Patrzyk M, Heidecke CD, Bernstorff WV. Comparison among different closure methods of the appendicular stump in laparoscopic appendectomy. *Surg Technol Int* 2011; 21: 85-91.
10. Rakic M, Jukic M, Pogorelic Z, Mrklic I, Klicek R, Druzijanic N, et al. Analysis of endoloops and endostaples for closing the appendiceal stump during laparoscopic appendectomy. *Surg Today* 2014; 44: 1716-1722. [\[CrossRef\]](#)
11. Miyano G, Urao M, Lane GJ, Kato Y, Okazaki T, Yamataka A. A prospective analysis of endoloops and endostaples for closing the stump of the appendix in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2011; 21: 177-179. [\[CrossRef\]](#)
12. Sahm M, Kube R, Schmidt S, Ritter C, Pross M, Lippert H. Current analysis of endoloops in appendiceal stump closure. *Surg Endosc* 2011; 25: 124-129. [\[CrossRef\]](#)
13. Naiditch J, Lautz T, Chin A, Browne M, Rowell E. Endoloop as the first line tool for appendiceal stump closure in children with appendicitis. *Eur J Pediatr Surg* 2015; 25: 155-159. [\[CrossRef\]](#)
14. Yildiz F, Terzi A, Coban S, Zeybek N, Uzunkoy A. The handmade endoloop technique. A simple and cheap technique for laparoscopic appendectomy. *Saudi Med J* 2009; 30: 224-227.
15. Jenwitheesuk K, Chotikawanich E, Saeseow OT, Thanapaisai C, Puchai S, Paonariang K. Laparoscopic appendectomy: results of a new technique for stump management. *J Med Assoc Thai* 2012; 95: 57-10.
16. Colak E, Kement M, Ozlem N, Mutlu T, Yildirim K, Gurer A, et al. A comparison of nonabsorbable polymeric clips and endoloop ligatures for the closure of the appendicular stump in laparoscopic appendectomy: a prospective, randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2013; 23: 255-258. [\[CrossRef\]](#)
17. Ates M, Dirican A, Ince V, Ara C, Isik B, Yilmaz S. Comparison of intracorporeal knot-tying suture (polyglactin) and titanium endoclips in laparoscopic appendiceal stump closure: a prospective randomized study. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2012; 22: 226-231. [\[CrossRef\]](#)
18. Rickert A, Bönninghoff R, Post S, Walz M, Runkel N, Kienle P. Appendix stump closure with titanium clips in laparoscopic appendectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2012; 397: 327-331. [\[CrossRef\]](#)
19. Delibegovic S, Iljazovic E, Katica M, Koluh A. Tissue reaction to absorbable endoloop, nonabsorbable titanium staples, and polymer Hem-o-lok clip after laparoscopic appendectomy. *JSLs* 2011; 15: 70-76. [\[CrossRef\]](#)
20. Partecke LI, Kessler W, Patrzyk M, Heidecke CD, Bernstorff WV. Comparison among different closure methods of the appendicular stump in laparoscopic appendectomy. *Surg Technol Int* 2011; 21: 85-91.
21. Hue CS, Kim JS, Kim KH, Nam SH, Kim KW. The usefulness and safety of Hem o-lok clips for the closure of appendicular stump during laparoscopic appendectomy. *J Korean Surg Soc* 2013; 84: 27-32. [\[CrossRef\]](#)
22. Arcovedo R, Barrera H, Reyes HS. Securing the appendiceal stump with the Gea extracorporeal sliding knot during laparoscopic appendectomy is safe and economical. *Surg Endosc* 2007; 21: 1764-1767. [\[CrossRef\]](#)
23. Kiudelis M, Ignatavicius P, Zviniene K, Grizas S. Analysis of intracorporeal knotting with invaginating suture versus endoloops in appendiceal stump closure. *Wideochir Inne Tech Malo Inwazyjne* 2013; 8: 69-73. [\[CrossRef\]](#)
24. Khanna S, Khurana S, Vij S. No clip, no ligature laparoscopic appendectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2004; 14: 201-203. [\[CrossRef\]](#)
25. Aslan A, Karaveli C, Elpek O. Laparoscopic appendectomy without clip or ligature. An experimental study. *Surg Endosc* 2008; 22: 2084-2087. [\[CrossRef\]](#)
26. Yang HR, Wang YC, Chung PK, Jeng LB, Chen RJ. Laparoscopic appendectomy using the LigaSure Vessel Sealing System. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005; 15: 353-356. [\[CrossRef\]](#)
27. Elemen L, Yazir Y, Tugay M, Akay A, Aydin S, Yanar K, et al. LigaSure compared with ligatures and endoclips in experimental appendectomy: how safe is it? *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 539-545. [\[CrossRef\]](#)
28. Souza LC, Ortega MR, Achar E, Simionato Netto D, Ribeiro Junior MA. Application of high frequency bipolar electrocoagulation LigaSure™ in appendix vermiformis of rabbits with or without acute inflammatory process. *Acta Cir Bras* 2012; 27: 322-329. [\[CrossRef\]](#)

Living donor liver transplantation in an adult patient with situs inversus totalis

Situs inversus totalisli yetişkin bir hastada canlı vericiden karaciğer nakli

Yücel Yankol, Nesimi Mecit, Turan Kanmaz, Koray Acarlı, Münici Kalayoglu

ABSTRACT

Situs inversus totalis (SIT) is a rare congenital anomaly, and liver transplantation (LT) in an adult SIT patient is extremely rare. Liver transplantation in a SIT patient is also technically challenging due to reversed anatomical structures. Here we present the case of an 18-year-old female with SIT in whom left lobe living donor LT was performed. The patient suffered from cirrhosis due to autoimmune hepatitis. The recipient and donor are doing well without complications 20 months after LT. Situs inversus totalis should not be considered a contraindication for LT. If possible, use of a living donor left lobe graft for LT is more feasible than a living donor right lobe graft. It is also technically easier than using deceased donor full-size liver graft in SIT patients who require liver transplantation.

Keywords: Situs inversus totalis, liver transplantation, living donor

ÖZ

Situs inversus totalis (SİT) nadir görülen bir konjenital anomalidir, ve SİT'li yetişkin bir hastada karaciğer nakli (KN) son derecede nadirdir. Ayrıca SİT'li bir hastada KN ters anatomik yapılar nedeni ile teknik olarak zorluklar içerir. Burada canlı vericiden sol lob KN gerçekleştirilen 18 yaşında bir kadın hasta sunulmuştur. Otoimmün hepatite bağlı kronik karaciğer yetmezliği gelişen hasta ve donör KN sonrası 20 ay süresince komplikasyonsuz ve problemsiz olarak takip edilmektedirler. Situs inversus totalisli hastalarda canlı vericiden sol lob KN, hem canlı vericiden sağ lob KN'e göre hem de kadavradan tam KN'e göre teknik açıdan daha uygundur.

Anahtar kelimeler: Situs inversus totalis, karaciğer nakli, canlı verici

INTRODUCTION

Situs inversus totalis (SIT) is a rare congenital anatomic variation characterized by a mirror-image orientation of abdominal and thoracic viscera relative to the midline compared with normal anatomy. The incidence of SIT is estimated to be 1 in 15,000–20,000 births and its cause is currently unknown. In some cases, SIT is associated with other anomalies such as biliary atresia, visceral vascular anomaly, and polysplenia. Situs inversus totalis causes no problems for many people during their life span; however, it can be a serious problem when a patient with SIT requires liver transplantation (LT). Previously, SIT was regarded as an absolute contraindication for LT. The asymmetric structure causes technical difficulties during the positioning of the graft and vascular anastomosis (1-3).

Biliary atresia (BA) is the most common indication for LT in SIT patients because 10%–20% of SIT patients are also born with BA. As a result of this rare disorder, most LT cases in SIT patients are in the pediatric population, and LT in adult SIT patients is extremely rare. There are few adult cases reported in the literature with discussion of technical considerations of using living donor right vs. left lobes (2-4). Here we present the case of living donor LT in an adult SIT patient using a left lobe graft with a successful result, with no donor complication. We also discuss the technical advantage of using the left lobe graft.

CASE PRESENTATION

An 18-year-old female with cirrhosis secondary to autoimmune hepatitis was referred for evaluation and treatment. Her body weight was 53 kg and model for end-stage liver disease score was 28. Pretransplant three-dimensional abdominal computed tomography (CT) scan confirmed SIT with a cirrhotic liver, minimal ascites, and splenomegaly (Figure 1a, b). Thoracic X-ray imaging also revealed dextrocardia (Figure 1c). The patient's donor was her cousin, a 35-year-old female with suitable right and left lobe hepatic volumes. The donor's body weight was 72 kg and body-mass index was 26. Preoperative donor CT scan revealed normal anatomy of the portal and hepatic venous system with an additional artery originating from the right hepatic artery, supplying segment 4 of the left lobe (Figures 2a, b). Total liver volume was 1.354 mL on preoperative CT volume measurement. Right liver lobe volume was 810 mL (59.8% of total liver volume) and left liver lobe volume was 544 mL (40.2% of total liver volume). Preoperative measurement of the left lobe to recipient weight ratio (GRWR) was 1.04%. Preoperative magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) revealed right lobe anterior sector and posterior sector bile ducts opening separately to the common bile duct, with one left lobe bile duct; this was confirmed on perioperative cholangiography (Figure 2c).

After reviewing the donor liver studies, we decided to use the donor left lobe for transplantation. The donor surgery, a left hepatic lobectomy including the middle hepatic vein to the left hepatic lobe, was

Organ Transplantation Center,
Memorial Şişli Hospital, İstanbul,
Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Yücel Yankol

e-mail: yyankol@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 24.12.2014

Accepted / Kabul Tarihi: 18.01.2015

Available Online Date /

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 06.07.2015

©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.



Figure 1. a-d. Preoperative and perioperative findings of the recipient. (a) Preoperative horizontal CT image showing SIT. (b) Preoperative coronal CT image showing SIT. (c) Preoperative thorax X-ray image showing dextrocardia. (d) Perioperative abdominal view of the recipient showing SIT
CT: computed tomography; SIT: situs inversus totalis

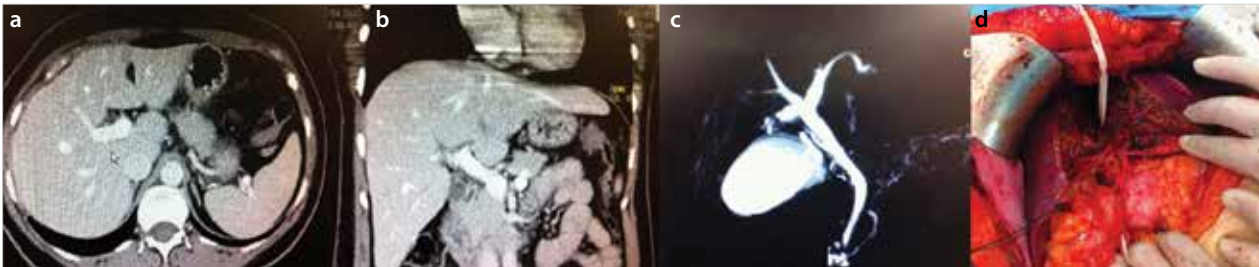


Figure 2. a-d. Preoperative and perioperative findings of the donor. (a) Preoperative horizontal CT image showing normal anatomy. (b) Preoperative coronal CT image showing normal anatomy. (c) Preoperative MRCP image. (d) Perioperative abdominal view of the donor
CT: computed tomography; MRCP: magnetic resonance cholangiopancreatography

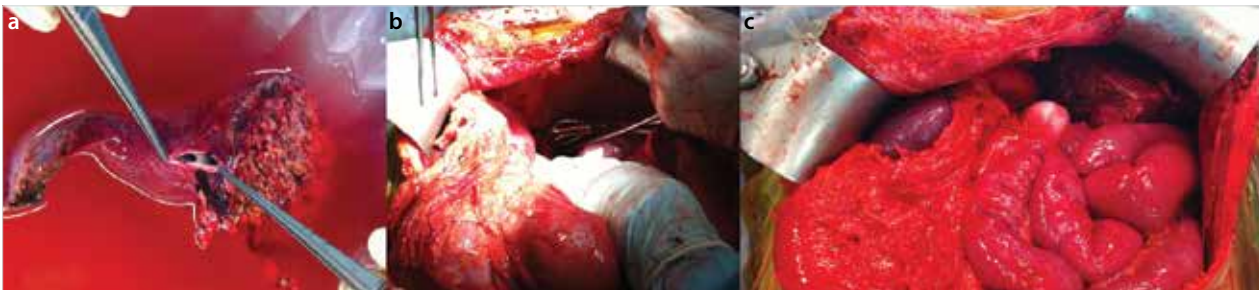


Figure 3. a-c. Perioperative findings of the recipient and the graft (a). Perioperative back-table view of the graft showing middle and left orifices (b). Perioperative abdominal view of the recipient after hepatectomy (c). Perioperative abdominal view of the recipient after LT

performed without complication (Figure 2d). At the end of the surgery, as expected, there was one bile duct, one portal vein, one hepatic vein orifice including left and middle hepatic veins, and two arteries with the left lobe graft (Figure 3a). Actual graft weight was 490 g and actual GRWR was 0.93%. Recipient hepatectomy was completed uneventfully, with the donor left lobe graft placed in the left subphrenic space. The triangulated middle and left hepatic vein trunk of the left lobe graft was anastomosed to the triangulated recipient combined left and middle hepatic vein orifices. The graft portal vein was anastomosed to the recipient left portal vein. Two separate graft hepatic arteries were anastomosed to the recipient left and right hepatic arteries under a microscope using a microsurgery technique. The bile duct of the left lobe graft was anastomosed to the recipient common bile duct without complication, with the advantage of using a left lobe graft in this SIT recipient (Figures 3b, c). Cold ischemia time was 75 min and warm ischemia time was 30 min. Nine units of red blood cell products and 13 units of fresh frozen plasma were used during the surgery. An intraoperative Doppler ultrasound confirmed blood flow in all vessels of the left lobe hepatic graft.

The donor's postoperative course was excellent and she was discharged on postoperative day 7. The recipient was extubated in the operating room and stayed in the intensive care unit for 1 day. Six days post LT, the recipient's liver enzyme levels began to increase and she was treated for acute rejection with cortisone bolus therapy. She was discharged 14 days post LT. Written informed consent was obtained from the patient. Both donor and recipient are currently doing well without any complications 20 months after surgery.

DISCUSSION

Situs inversus totalis, a rare condition of abnormal visceral rotation, was first described in animals by Aristotle (5). Fabricius reported the first SIT case in a human in the year 1600 (5, 6). Then, the cause of SIT was unknown, but chromosomes involved in lateralization and polarity were implicated (7). Situs inversus totalis continues to be interesting and noteworthy in the surgical realm due to the technical challenges involved in surgical treatment for SIT (5).

The first successful LT for SIT was performed by Raynor et al. (8) from a deceased donor. Since then, LT has been continually

performed in SIT patients, most often in pediatric recipients. Over time, it has been determined that although the procedure is technically challenging due to necessary operative modifications, with comparable outcomes to LT for other diagnoses, SIT is not a contraindication to LT. Following several successful small series of LT in pediatric SIT patients using living donor left lateral segment grafts as well as adult cases using whole deceased donor grafts, the first successful adult living donor right lobe LT in an SIT recipient was performed in 2004 by Heimbach et al. (4), followed by the first successful adult living donor left lobe LT in an SIT recipient in 2006 by Soejima et al. (2). Since then, only a few cases of LT from a living donor to an adult recipient with SIT have been reported. A few case reports have indicated successful results in LT grafts from living donors with SIT in recipients with normal anatomy (9).

In SIT patients, the orientation and position of the hepatic vessels is reversed and the right subphrenic space contains spleen and stomach. The main problem this poses for LT is graft positioning due to the mismatch between the graft and recipient left upper quadrant space. The literature describes limited experience with successful techniques for resolution of these problems when performing LT in a recipient with SIT. The most common technique is midline positioning or left shifting, with or without clockwise rotation of the graft. This may cause vena cava compression due to the large right lobe of the graft (1, 3). To solve this problem, Rayhill et al. (10) suggested using a technical trick of a 180° flip-over implantation (facing backward) of the whole liver graft into the recipient's left subphrenic space, allowing good arrangement of hilar structures. This technique was also successfully used by Chun et al. (9) in transplanting a living donor right lobe from an SIT donor to a recipient with normal anatomy. Chun et al. (9) suggested using high hilar dissection and long hepatic vein cuff preparation. In addition, Kim et al. (3) reported a successful result in an SIT recipient by using a living donor right posterior section graft with reversed placement technique.

Living donor LT differs from deceased donor LT, as living donor grafts always have short vessels and bile ducts, which require different recipient hepatectomy techniques, sometimes necessitating vessel reconstruction. One advantage of living donor LT is the opportunity for careful preoperative evaluation of both donor and recipient anatomy. This allows for preoperative planning to prevent technical problems. During the recipient hepatectomy, importance is placed on high hilar dissection and long hilar structures for a long hepatic vein cuff. Additional vascular graft reconstruction may be required while performing the anastomosis between donor and recipient vessels. Heimbach et al. (4) suggest mobilizing the recipient omentum and ascending colon to fill the empty hepatic fossa. Along with the plication of the diaphragm, this may provide satisfactory support to the liver graft.

In adult patients, a left lobe liver graft rarely provides sufficient liver volume. In the present case of a living donor left lobe, the only technical trick used was the rotation of the graft slightly to the left to accommodate the hepatic vein anastomosis. In addition, a triangulated suture technique was used during the hepatic vein anastomosis. This is the preferred technique by our group because we believe that this technique prevents torsion and is the best to increase the highly important venous outflow of the graft.

CONCLUSION

Liver transplantation in SIT patient can be performed with successful results using a living or deceased donor graft. Different

technical tricks allow for successful results. In addition, liver grafts from both deceased and living donors with SIT can be used for recipients with normal anatomy or with SIT when certain technical tricks are performed. If possible, using a left lobe graft from a living donor is more feasible than using a right lobe graft in adult SIT recipients for donor safety and technical advantages because it is less technically challenging than using a full-sized liver graft.

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.; Supervision - M.K., K.A.; Funding - M.K., K.A.; Materials - Y.Y., K.A.; Data Collection and/or Processing - Y.Y., N.M.; Analysis and/or Interpretation - Y.Y., T.K., K.A.; Literature Review - Y.Y., T.K.; Writer - Y.Y., K.A., M.K.; Critical Review - K.A., M.A., T.K., N.M.; Other - Y.Y., N.M.

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.; Denetleme - M.K., K.A.; Kaynaklar - M.K., K.A.; Malzemeler - Y.Y., K.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Y.Y., N.M.; Analiz ve/veya yorum - Y.Y., T.K., K.A.; Literatür taraması - Y.Y., T.K.; Yazıyı yazan - Y.Y., K.A., M.K.; Eleştirel inceleme - K.A., M.A., T.K., N.M.; Diğer - Y.Y., N.M.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Kamei H, Onishi Y, Ogawa K, Uemoto S, Ogura Y. Living donor liver transplantation using a right liver graft with additional vein reconstructions for patient with situs inversus. *Am J Transplant* 2014; 14: 1453-1458. [CrossRef]
2. Soejima Y, Meguro M, Taketomi A, Ikegami T, Yamashita Y, Harada N, et al. Left lobe living donor liver transplantation in an adult patient with situs inversus: technical considerations. *Transpl Int* 2008; 21: 384-389. [CrossRef]
3. Kim BW, Bae BK, Xu W, Wang HJ, Kim MW. Living donor liver transplantation for an adult patient with situs inversus totalis. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 2311-2313. [CrossRef]
4. Heimbach JK, Menon KV, Ishitani MB, Nyberg SL, Jankowski CJ, Lindor KD, et al. Living donor liver transplantation using a right lobe graft in an adult with situs inversus. *Liver Transpl* 2005; 11: 111-113. [CrossRef]
5. Nursal TZ, Baykal A, Iret D, Aran O. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with situs inversus totalis. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2001; 11: 239-241. [CrossRef]
6. Mayo CW, Rice RG. Situs inversus totalis; a statistical review of data on 76 cases with special reference to disease of the biliary tract. *Arch Surg* 1949; 58: 724-730. [CrossRef]
7. Aylsworth AS. Clinical aspects of defects in the determination of laterality. *Am J Med Genet* 2001; 101: 345-355. [CrossRef]
8. Raynor SC, Wood RP, Spanta AD, Shaw BW. Liver transplantation in a patient with abdominal situs inversus. *Transplantation* 1988; 45: 661-663. [CrossRef]
9. Chun JM, Jung GO, Choi GS, Park JB, Kwon CH, Kim SJ, et al. Living donor liver transplantation using a graft from a donor with situs inversus totalis. *Liver Transpl* 2009; 15: 666-669. [CrossRef]
10. Rayhill SC, Scott D, Orloff S, Horn JL, Schwartz J, Zaman A, et al. Orthotopic, but reversed implantation of the liver allograft in situs inversus totalis-a simple new approach to a difficult problem. *Am J Transplant* 2009; 9: 1602-1606. [CrossRef]

Bile duct ischemia developing after reconstruction of the hepatic artery during the Whipple operation

Whipple ameliyatında hepatic arter rekonstrüksiyonundan sonra gelişen koledok iskemisi

Murat Çakır, Tefik Küçükkartallar, Ahmet Tekin, Fatma Betül Tuncer, Adil Kartal

ABSTRACT

A pancreaticoduodenectomy is a surgical procedure with a high morbidity and mortality rate. The injury of the hepatic artery may occasionally lead to intraoperative bleeding. Repair of the injured hepatic artery is of great importance in terms of maintaining the vascular supply of the liver. We report a case with an injury of the hepatic artery that was successfully reconstructed with the gastroduodenal artery and then developed a biliary leak due to bile duct ischemia at an early stage. A 33-year-old woman complaining of right upper quadrant pain was found to have a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. She underwent an immediate pancreaticoduodenectomy, and her hepatic artery was injured during the operation. The arterial ends were sutured with primary anastomosis, because they could be aligned without any tension. The biliary leak occurred on postoperative day 2. We detected bile duct ischemia and reanastomosed the artery. The patient was discharged on postoperative day 8. Surgeons should be prepared for anomalies of the peripancreatic vascular structures during pancreaticoduodenectomy. Computed tomography angiography should be considered to reveal these anomalies before the surgery. Insufficiency of the biliary anastomosis due to bile duct ischemia in the postoperative period should be kept in mind, even in cases of successful repair.

Keywords: Bile duct, ischemia, reconstruction

ÖZ

Pankreatikoduodenektomi morbiditesi yüksek olan bir cerrahi işlemdir. Mortalitenin önemli nedenlerinden biri de intraoperatif hepatic arter yaralanmasına bağlı oluşan kanamadır. Hepatic arterin yaralanması halinde arter onarımı karaciğerin kanlanmasının devamı açısından önemlidir. Bu nedenle aşağıda gastroduodenal arterden yararlanarak rekonstrüksiyonu başarı ile yapılan bir hepatic arter yaralanması ve ardından erken dönemde gelişen koledok iskemisine bağlı oluşan safra kaçağından söz edeceğiz. Otuz üç yaşında bayan hastada sağ üst kadranda ağrısı nedeniyle yapılan tetkiklerde pankreasta solid psödopapiller tümör tespit edildi. Pankreatikoduodenektomi operasyonu esnasında hepatic arter yaralandı. Arter uçlarının karşı karşıya gerilimsiz gelmesi üzerine anastomoz yapıldı. Anastomoz esnasında arter uçları arasında çap farkını ortadan kaldırmak için gastroduodenal arter kullanıldı. Postoperatif 2. gün safra kaçağı oluştu. Koledok iskemisi tespit edildi ve reanastomoz yapıldı. Postoperatif 8. gün hasta taburcu edildi. Postoperatif 20. günde yapılan anjiyografide hepatic arter akımında problem görülmüdü. Pankreatikoduodenektomide cerrahın peripancreatik damar anomalilerine karşı hazır olması gerekir. Bu anomalileri ortaya koymak için ameliyattan önce bilgisayarlı tomografi-anjiyografi düşünülmelidir. Onarım başarılı da olsa postoperatif dönemde safra yolu iskemisine bağlı biliyodijestif anastomozda yetmezlik olacağı düşünülmelidir.

Anahtar kelimeler: Koledok, iske mi, rekonstrüksiyon

INTRODUCTION

Despite the mortality of pancreaticoduodenectomy (PD) being decreased to lower than 5% in experienced centers, the morbidity of the procedure still remains 50%-60% (1, 2). The most common causes of mortality are sepsis, bleeding, and cardiovascular events (3).

Intraoperative bleeding typically occurs during the dissection of the portal vein. Vascular injury may also occasionally occur during other stages of the pancreaticoduodenectomy, especially in the presence of aberrant vascular structures. The injury of the hepatic artery is among the least common causes of intraoperative bleeding.

One of the rare but most important perioperative complications of PD is injury of the hepatic artery. We will discuss a case of successful reconstruction of an injured hepatic artery with the gastroduodenal artery and development of a massive biliary leak due to bile duct ischemia in the early postoperative period.

CASE PRESENTATION

Patient consent was obtained in the study. A 33-year-old woman was admitted to our hospital after she had been found to have a cystic mass in the head of the pancreas in another hospital while she was evaluated for right upper quadrant pain. A computed tomography scan of the upper abdomen revealed a mass (28 x 15 mm) that was reported as a pseudopapillary tumor of the pancreas. We proceeded with an endoscopic ultrasound, and a sample of the cystic fluid obtained during the procedure was evaluated

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

Address for Correspondence Yazışma Adresi

Murat Çakır
e-mail: drmuratcakir@hotmail.com

Received / Geliş Tarihi: 30.06.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 07.09.2014
Available Online Date / Çevrimiçi Yayın Tarihi: 26.11.2014

©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

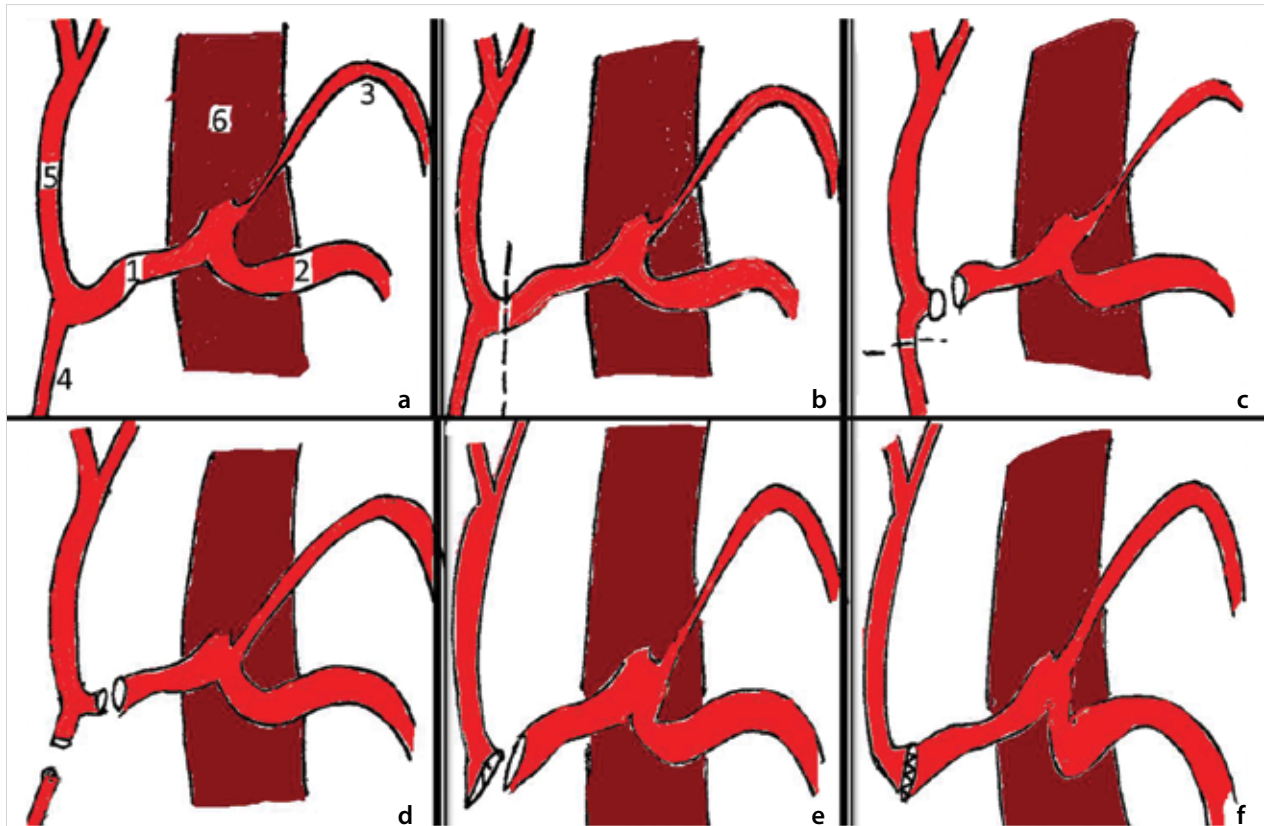


Figure 1. a-f. Hepatic artery injury and reconstruction 1: A. hepatica communis, 2: A. splenica, 3: A. gastrica sin., 4: A. gastroduodenalis, 5: A. hepatica propria, 6: aorta abdominalis (a) normal anatomical structure, (b) injury zone, (c, d): separation of A. gastroduodenalis for repair, (e) fixing diameter difference for anastomosis, (f) appearance after anastomosis

both biochemically and histopathologically. The cystic fluid tested positive for mucin, CEA (6.17 ng/mL), and CA 19-9 (583 U/mL). ^{18}F -FDG PET/CT imaging showed a mass lesion measuring 20 x 18 mm in the region of the head of the pancreas, with increased metabolic activity (SUV max: 7.99). The patient was discussed again in the tumor board meeting, and we proceeded with PD. A resectable mass measuring about 4 cm was seen at the head of the pancreas during the exploration. The common bile duct (6 mm in diameter) was hooked up. The gastroduodenal artery was ligated and cut. The hemigastrectomy was carried out by using a linear stapler. The distal pancreas was held by a Satinsky clamp. Then, the pancreas was cut with a cautery, and small bleeding that occurred while the head of the pancreas was removed was stopped with a bipolar cautery. At that time, heavy arterial bleeding was seen in the proximal region. It was considered that the splenic artery was injured, but no pulsations could be felt at the hilum of the liver. We decided that the hepatic artery was injured. It was seen that the hepatic artery was cut near its origin from the gastroduodenal artery (Figure 1). The proximal part of the artery was clamped by a Satinsky clamp. The proximal and distal ends of the artery were dissected, and they were aligned without any tension. The distal end of the artery was joined to the orifice of the gastroduodenal artery, making a cuff. The cuff was spatulated. Thus, our aim was to have a proper-sized anastomosis between the relatively narrow-sized distal end and relatively large-sized proximal end (Figure 1). The repair was done by placing interrupted 6/0 Prolene sutures. A pulse could be felt at the hilum following the anastomosis. This procedure took approximately 30-35 minutes. The color in the left lobe of the liver due to ischemia

returned back to normal. The intraoperative INR was reported to be within normal limits, and intraoperative transaminase levels were about 2 times above normal. Then, the rest of the PD was completed. Hepatic transaminase levels were not elevated above 3 times the upper limit of normal, and bilirubin levels were below 1.7 mg/dL. On postoperative day 1, a small amount of bile-stained fluid came out of the drains. On postoperative day 2, the biliary leakage suddenly increased (250-300 cc), and the patient underwent emergent surgery with a possible diagnosis of bile duct ischemia or biliary leak at the bile duct anastomosis. During the exploration, it was found that the anastomosis sutures were in place, but the bile duct was ischemic 1 cm above the line of anastomosis (Figure 2).

The ischemic bile duct was resected and anastomosed with 4/0 PDS. The patient was started on an oral regimen on postoperative day 5, the site of incision was closed on postoperative day 6, and the patient was discharged on postoperative day 8. The pathology of the surgical specimen was reported as a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. The CT angiography performed on postoperative day 15 visualized all of the arteries arising from celiac trunk, including the hepatic artery.

DISCUSSION

Although the mortality of PD is decreasing, the morbidity of the procedure remains as high as 50%-60%. The bleeding that occurs during or after the operation is an important cause of morbidity and mortality in pancreatic surgery. These and similar vascular anomalies make pancreatic surgery, especially PD, more difficult and complicated. These types of aberrant structures can



Figure 2. The bile duct was ischemic

be ligated, dissected, or cut and reconstructed in cases of tumor infiltration (4). Vascular injury, especially of the hepatic artery, may still occur during PD in the absence of any vascular anomalies. As seen in our case, the site of injury can affect the repair and the result. It has been shown that injury of the hepatic artery mostly occurs at the level of the proper hepatic artery (5).

Serious consequences may arise during or after the surgery when common vascular anomalies are not recognized. To avoid these problems, the hepatic pedicle should be well palpated after the duodenum is kocherized. If there is a pulsation on the lateral side of the hepatic hilum, a replaced right hepatic artery should be considered (4). In our case, bleeding was sudden and diffuse after the pancreatectomy was done, and it was from the proximal end of the cut artery. In situations like this, bleeding should be controlled by hand or a blood vessel device, and the vessels should not be handled by hemostatic clamps. Crushing forceps complicate the reconstruction and abolish the chance of primary surgical repair.

In cases of hepatic artery injury, the autogenic structures, like the gastroduodenal artery, splenic artery, or saphenous vein, should be preferred (5, 6). However, it is not necessary to put another piece of vessel when the cut ends of a vessel can be aligned without any tension, as in our case.

One should be aware of ischemia of the common bile duct or common hepatic duct that can develop following injury of the hepatic artery during PD, even it has been successfully repaired. Thus, the biliodigestive anastomosis should be close to the hepatic hilum. The anastomosis was done to the common bile duct in our case, since our patient was diagnosed with a solid pseudopapillary tumor of the pancreas. We had not thought of bile duct ischemia after successful repair of the injured hepatic artery. We also can not claim that we were experienced enough to predict that kind of ischemia following a very rare arterial complication. We think that although the repair of the hepatic artery was successful, the coagulation that occurred in

the arterioles supplying the common bile duct or non-occlusive ischemia led to the bile duct ischemia. In a pancreaticoduodenectomy, ischemia that develops in the late stage of vascular injuries leads to benign strictures and its complications (7).

CONCLUSION

As a conclusion, surgeons should be prepared for injuries and anomalies of the peripancreatic vascular structures. Preoperative CT-angiography should be considered to reveal the anomalies before the surgery. It should be kept in mind that hepatic artery may be injured during PD. How the gastroduodenal artery is used in the repair of the injured hepatic artery should be decided first. Even the repair is successful, insufficiency of the biliodigestive anastomosis due to biliary duct ischemia in the postoperative period may still occur. Revision operations should be done immediately in case of a massive biliary leak.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

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

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

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Birkmeyer JD, Finlayson SR, Tosteson AN, Sharp SM, Warshaw AL, Fisher ES. Effect of hospital volume on in hospital mortality with pancreaticoduodenectomy. *Surgery* 1999; 125: 250-255. [CrossRef]
2. Gordon TA, Bowman HM, Tielsch JM, Bass EB, Burleyson GP, Cameron JL. State wide regionalization of pancreaticoduodenectomy and its effect on in hospital mortality. *Ann Surg* 1998; 228: 71-78. [CrossRef]
3. Kazanjian KK, Hines OJ, Eibl G, Reber HA. Management of pancreatic fistulas after pancreaticoduodenectomy: Results in 437 consecutive patients. *Arch Surg* 2005; 140: 849-854. [CrossRef]
4. Shukla PJ, Barreto SG, Kulkarni A, Nagarajan G, Fingerhut A. Vascular anomalies encountered during pancreaticoduodenectomy: do they influence outcomes? *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 186-193. [CrossRef]
5. Sarmiento JM, Panneton JM, Nagorney DM. Reconstruction of the hepatic artery using the gastroduodenal artery. *Am J Surg* 2003; 185: 386-387. [CrossRef]
6. Gupta N, Solomon H, Fairchild R, Kaminski DL. Management and outcome of patients with combined bile duct and hepatic artery injuries. *Arch Surg* 1998; 133: 176-181. [CrossRef]
7. Kishi Y, Kajiwarra S, Seta S. Cholangio jejunal fistula caused by bile duct stricture after intraoperative injury to the common hepatic artery. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002; 9: 125-129. [CrossRef]

Meme ve böbrek kanseri: Eş zamanlı birliktelik

Co-existent breast and renal cancer

Orhan Üreyen¹, Emrah Dadalı¹, Fırat Akdeniz², Tamer Şahin³, Mehmet Tahsin Tekeli¹, Nuket Eliyatkin³, Hakan Postacı³, Enver İlhan¹

ÖZ

Meme kanserinin eş zamanlı tekli ya da çoklu olarak kolon, vulva, akciğer, larinks, karaciğer, uterus ve böbrek kanseri ile birlikteliği bildirilmiş ancak sadece böbrek ile birlikteliği literatürde oldukça nadirdir. Burada eş zamanlı meme kanseri ve renal hücreli karsinom (RHK) tanısı konan olgu literatür eşliğinde sunulmuştur. Polikliniğimize 77 yaşında postmenopozal kadın olgu sol memede kitle nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede sol meme üst dış kadranda yaklaşık 3 cm çaplı kitle ve aksillada konglomere lenfadenopati mevcuttu. Ultrasonografi ve mamografide sol meme üst dış kadranda kitle ve aksiller lenfadenopati saptanan olgunun yapılan tru-cut biyopsisinde invaziv duktal meme karsinomu saptandı. Yapılan uzak organ metastazı taramasında kemik sintigrafisi, toraks ve beyin tomografisi olağandı. Bilgisayarlı batın tomografisinde, sol böbrek posteriorda 3 cm çaplı heterojen kontrastlanma gösteren solid kitle bulgusu izlendi ve RHK düşünüldü. Olguya meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon uygulandı. Histopatolojisi; invaziv duktal karsinom ile uyumluydu. Postoperatif 5. günde taburcu edilen olguya 3 hafta sonra parsiyel nefrektomi uygulandı. Nefrektomi histopatolojisi; berrak hücreli-böbrek hücreli karsinom (Fuhrman grad 3) şeklindeydi. Olgu renal hücreli karsinom için takip edilmekte olup meme kanseri için radyoterapi aldı. Ayrıca hormonoterapisi devam etmektedir.

Anahtar kelimeler: Meme kanseri, renal hücreli karsinom, senkron tümör

ABSTRACT

The concomitant presence of breast cancer with one or more other types of cancer such as colon, vulva, lung, larynx, liver, uterus and kidneys has been presented in the literature. However, synchronous breast and renal cancer is very uncommon. Herein we present a woman with synchronous breast and renal cancer, and review the literature. A 77-year-old post-menopausal woman was admitted to our clinic complaining of left sided breast mass. On physical examination, there was a 3 cm palpable mass in the upper outer quadrant of the left breast along with a conglomerate of lymph nodes in the left axilla. Ultrasonography and mammography showed a 3 cm solid, hypochoic mass in the upper outer quadrant and left axillary lymphadenopathy. The tru-cut biopsy of the lesion revealed invasive ductal carcinoma. The bone scintigraphy, thoracic and cranial computerized tomographies were normal. The abdominal computerized tomography identified a 3x3 cm solid renal mass with heterogeneous contrast enhancement in the posterior segment of the lower pole, which was suspicious for renal cell carcinoma. Breast conserving surgery and axillary lymph node dissection was performed, and the pathology specimen demonstrated invasive ductal carcinoma. The patient was discharged on postoperative day 5. Three weeks later partial nephrectomy was performed by urology department for the solid renal mass, and the pathology result showed clear cell-renal carcinoma with Fuhrman grade 3. The patient is being followed-up for renal carcinoma, and underwent radiotherapy for breast cancer. Hormonotherapy for breast cancer is still continuing.

Keywords: Breast cancer, renal cell carcinoma, synchronous tumors

GİRİŞ

Aynı olguda multipl kanserlerin görülmesi nadir bir durum olup, aynı zamanda görülmesine farklı zamanlarda görülmesinden çok daha az rastlanmaktadır (1). Senkron tümörler aynı zamanda ya da ilk tümörün tanısının konmasından sonraki ilk 6 ay içerisinde ikinci bir tümör tanısı konması durumudur (2). Bu kurala uymayan ikincil tümörler metakronudur. Multipl primer malign tümörlerin insidansı yaşla birlikte artmaktadır. Ayrıca aile öyküsü ve genetik predispozisyonun varlığı da riski arttıran ilişkili faktörlerdir (3).

Meme kanseri kadınlarda en sık görülen malignite tipidir. Renal hücreli kanser (RHK) ise böbreğin en sık karşılaşılan tümörü olup erişkinlerde görülen kanserlerin %2-3'ünü oluştururlar (4). Meme kanserinin eş zamanlı tekli ya da çoklu olarak kolon, vulva, akciğer, larinks, karaciğer, uterus kanseri ile birlikteliği mevcuttur (4). Böbrek kanserlerinin de benzer organlarda senkron ve metakron kanser birlikteliği literatürde azımsanmayacak derecede bildirilmiştir (1, 5). Meme ve böbrek kanseri eş zamanlı birlikteliği ise literatürde oldukça nadirdir (1, 4).

Burada meme kanseri tanısı olan olgunun metastaz taraması esnasında RHK tanısı alan olgu literatür eşliğinde sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Polikliniğimize 77 yaşında postmenopozal kadın sol memede kitle nedeniyle başvurdu. Fizik muayenede sol meme üst dış kadranda yaklaşık 3 cm çaplı kitle ve aksillada konglomere lenfadenopati mevcut-

¹İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi Address for Correspondence

Orhan Üreyen
e-posta: drureyen@yahoo.com

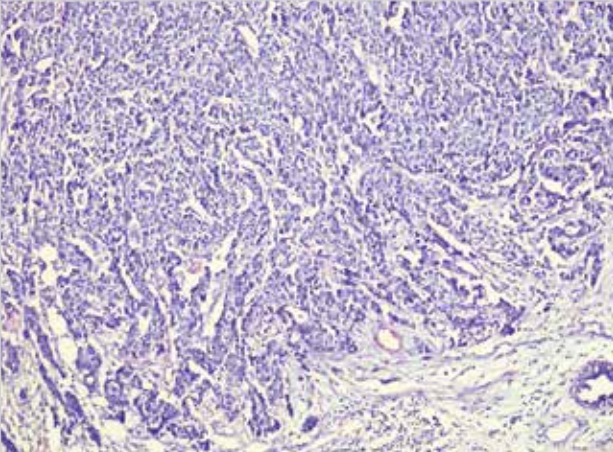
Geliş Tarihi / Received: 24.08.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 27.10.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 10.07.2015

©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.

tu. Ultrasonografi ve mamografide sol meme üst dış kadranda kitle ve aksiller lenfadenopati saptanan olgunun yapılan tru-cut biyopsisinde invaziv duktal meme karsinomu saptandı. Yapılan uzak organ metastazı taramasında kemik sintigrafisi, toraks ve beyin tomografisi olağandı. Bilgisayarlı batın tomografisinde sol böbrek posteriorda heterojen iç yapıda 3 cm çaplı heterojen kontrastlanma gösteren solid kitle bulguları izlendi ve RHK düşünüldü. Ürolojik olarak meme kanseri cerrahi tedavisi sonrası nefrektomi yapılması kararlaştırıldı. Olguya ilk olarak meme koruyucu cerrahi + aksiller diseksiyon uygulandı. Histopatolojisi; invaziv duktal karsinom ile uyumluydu (Resim 1). Östrojen reseptörleri %85 kuvvetli pozitif, progesteron reseptörleri %35 kuvvetli pozitif iken Cerb-B2 negatif idi. Tümörün çapı 3 cm, cerrahi sınırlar salim ve aksilladan diseke edilen 18 adet lenf nodunun ikisi meme karsinomu metastazı olarak yorumlandı. Postoperatif 5. günde taburcu edilen olguya 3 hafta sonra parsiyel nefrektomi uygulandı ve histopatolojisi; böbreğe sınırlı 3,5 cm'lik tümör ve Fuhrman grad 3 berrak hücreli- böbrek hücreli karsinom ile uyumluydu (Resim 2). Ayrıca parankimal ve periferik cerrahi sınırlar salimdi. Olgu; onkoloji konseyinde görüşülüp olguya radyoterapi + hormonoterapi planlandı. Radyoterapisi tamamlanan olgunun aromataz inhibitörü (letrozol 2,5 mg/gün) ile hormonoterapisi devam etmektedir. Yaklaşık 16 aylık takip süresince sorunsuz olarak izlenmektedir.



Resim 1. Diffüz infiltratif gelişim gösteren invaziv meme karsinomu; sağ alt köşede kolumnar hücre değişikliği gösteren meme asiner yapısı izlenmekte (H&E x100)



Resim 2. Arada ince fibrovasküler kor içeren berrak hücreli karsinomda diffüz gelişim paterni görülmekte (H&E x100)

TARTIŞMA

Senkron multipl primer tümörler oldukça nadirdir (1). Birçok senkron multipl tümör genitoüriner ve gastrointestinal sistemde görülmektedir (3). Senkron primer karsinomların birden çok organda çıktığı bilinmektedir, insidansı ise %0,73-11,7 arasındadır (2). Multipl primer kanser denebilmesi için 3 kriterin uygunluğu önerilmektedir; 1) Her tümör kendi tümör özelliklerinin kesin kriterlerini sağlamalıdır. 2) Birbirinden yeterince uzak olmalıdır, 3) Birinin diğerinin metastazı olmadığı kesin olarak dışlanmalıdır (6). Bizim olgumuzdaki senkron tümörler her üç kriteri de sağlıyordu. Bu tümörlerin konumu 4 ayrı kategoride sınıflandırılır: 1) İki ayrı karsinomun aynı organ ya da dokuda görülmesi, 2) Anatomik veya fonksiyonel olarak benzer organlarda görülmesi (kolon-rektum), 3) Memeler gibi eşleştirilmiş organlarda görülmesi ve 4) Birbirinden ilişkisiz organlarda rastgele ya da başka bir sebeple araştırılırken tesadüfen görülmesi (6). Olgumuz ilişkisiz yerlerde idi ve metastaz taraması esnasında tesadüfen saptanmıştı.

Meme kanserinin senkron ya da metakron olarak birçok organ kanseriyle birlikteliği bildirilmiş (6) aynı şekilde renal hücreli karsinomun da birçok organ kanseriyle birlikteliği bildirilmiştir (5). Ancak literatürde bu ikisinin izole sunumu oldukça azdır (4). Tümörlerin biyolojik davranışları, hastaların yaşı, yaşam beklentileri ve komorbiditenin varlığı çoklu primer tümörlerin tedavi stratejilerini ve prognozunu etkilemektedir (7). Olgumuzda meme kanseri tanısı konulduktan sonra uzak organ taraması esnasında radyolojik olarak 2. tümör varlığı tespit edildi. Bu metataz da olabildi, ancak klinik ve radyolojik olarak primer böbrek tümörü olduğuna karar verildi. Bu nedenle her iki tümöre de cerrahi uygulanmasına karar verildi. Meme kanseri için cerrahi yapılmasının ardından parsiyel nefrektomi sonrasında histopatolojik olarak RHK tanısı kesinleşti.

İkincil primer maligniteler genellikle ameliyat öncesi dönemde uzak metastaz taraması esnasında tesadüfen saptanmaktadır. Bu yüzden de tedavi planlamasında eş zamanlı mı yoksa farklı zamanlarda mı ameliyat olacağı; farklı zamanlarda olacak ise hangisinin önce olacağı ikilemi gündeme gelmektedir. İdeal yaklaşım her iki tümörün eş zamanlı rezeksiyonu olmalıdır. Fakat bu birçok vakada mümkün olmamaktadır. Bu yüzden öncelikle daha agresiv olan maligniteyi tedavi etmek, sonrasında ikinci tümörü tedavi etmek uygun yaklaşım olabilir. Literatürde meme ve böbrek kanserlerinin izole birlikteliği oldukça nadir olması ve yeterli veri olmaması nedeniyle hangisine öncelikli tedavi planlanacağı konusunda net bir fikir birliği yoktur. Olgumuzda meme kanserinin daha agresif seyirli olabileceği düşünüldü ve tedavide öncelik verildi. Postoperatif her iki tümörün histopatolojik evrelemesinde; meme kanseri T2N1M0 (Evre 2B), böbrek kanseri evrelemesi ise T1aN0M0 (Evre 1) olarak tespit edildi. Evre 2B meme kanserinde ortalama 5 yıllık yaşam şansı %71'lerde iken gelişen erken tarama araçları, lokal ve sistemik tedaviler sayesinde %80'lere çıkmıştır (8), evre 1 böbrek kanserinde ise bu oran %90-100 arasında değişmektedir (9). Bu veriler vakamızda öncelikle meme kanseri tedavisinin uygun olduğunu gösterse de eş zamanlı yapılamayan senkron tümör cerrahisinde; hangisine öncelikli cerrahi uygulanacağına vaka bazlı karar verilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Olguların tütün ve alkol kullanımı gibi karsinojenik faktörlere maruz kalma, genetik predispozisyon varlığı (Li-Fraumeni veya Beckwith-Wiedemann sendromu), kemoterapi ve radyoterapi yan etkileri gibi anamnezlerin varlığı ikincil kanserin gelişme riskini arttıran faktörlerdir (7). Olgumuzda ilginç olarak bu risk faktörlerinden hiç birisi yoktu.

Koutsopoulos ve ark. (10) bir derlemesinde multipl tümör oluşum nedenini farklı risk faktörü kombinasyonlarının bir araya gelmesine ve uzun yaşam oranına bağlamışlardır. Günümüz koşullarında erken tanı ve tedavi ile onkolojik hastalıklarda uzun yaşam süreleri sağlanabileceği için ikincil malignite görülme oranları da artacaktır diye düşünmekteyiz.

SONUÇ

Meme kanseri tanısı konduktan sonra hastalığın evresine göre uzak metastaz taramaları yapılmalı; mevcut olan veya sonradan ortaya çıkan kitlelerin, metastaz dışında ikincil maligniteler olabileceği dikkate alınmalıdır. Ayrıca meme ya da herhangi bir organ-da primer kanser varlığına sahip olguların yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde ikincil tümörlerin gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.Ü., E.İ.; Tasarım - O.Ü., E.D.; Denetleme - M.T.T., T.Ş.; Kaynaklar - F.A.; Malzemeler - F.A.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - O.Ü., E.D.; Analiz ve/veya yorum - N.E., E.İ., O.Ü., T.Ş.; Literatür taraması - E.İ., H.P., E.D.; Yazıyı yazan - O.Ü., E.D.; Eleştirel inceleme - E.İ., H.P., T.Ş., F.A., N.E.; Diğer - M.T.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 - O.Ü., E.İ.; Design - O.Ü., E.D.; Supervision - M.T.T., T.Ş.; Funding - F.A.; Materials - F.A.; Data Collection and/or Processing - O.Ü., E.D.; Analysis and/or Interpretation - N.E., E.İ., O.Ü., T.Ş.; Literature Review - E.İ., H.P., E.D.; Writer - O.Ü., E.D.; Critical Review - E.İ., H.P., T.Ş., F.A., N.E.; Other - M.T.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. Kurlekar UA, Rayate AS. Synchronous primary malignancies in breast and kidney: A rare case report. Indian J Surg 2014; [Epub of print].
2. Jiao F, Yao LJ, Zhou J, Hu H, Wang LW. Clinical features of multiple primary malignancies: a retrospective analysis of 72 Chinese patients. Asian Pac J Cancer Prev 2014; 15: 331-334. [\[CrossRef\]](#)
3. Kurul S, Akgun Z, Kaytan Sağlam E, Basaran M, Yucel S, Tuzlali S. Successful treatment of triple primary tumor. Int J Surg Case Rep 2013; 4: 1013-1016. [\[CrossRef\]](#)
4. Kalender ME, Sevinç A, Tutar E, Camcı C. Senkron renal hücreli karsinom ve meme medüller karsinom birlikteliği. UHOD 2005; 2: 90-93.
5. Chakraborty S, Tarantolo SR, Batra SK, Hauke RJ. Incidence and prognostic significance of second primary cancers in renal cell carcinoma. Am J Clin Oncol 2013; 36: 132-142. [\[CrossRef\]](#)
6. Sarma M, Borde C, Subramanyam P, Sundaram PS. Random synchronous malignancy in male breast: A case report. J Breast Cancer 2013; 16: 442-446. [\[CrossRef\]](#)
7. Pastore AL, Palleschi G, Autieri D, Leto A, Ripoli A, Maggioni C, et al. Synchronous primary neoplasms of the bladder, skin and breast in a male patient: a case report. World J Surg Oncol 2013; 11: 282. [\[CrossRef\]](#)
8. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR, Dunn DL, Hunter JG, Matthews JB, et al. Schwartz's Principles of Surgery. 9th ed. New York: Mc Graw- Hill professional; 2009.
9. Lang H, Jacqmin D. Prognostic factors in renal cell carcinoma. EAU Update Series 2003; 1: 215-219. [\[CrossRef\]](#)
10. Koutsopoulos AV, Dambaki KI, Datseris G, Giannikaki E, Froudarakis M, Stathopoulos E. A novel combination of multiple primary carcinomas: Urinary bladder transitional cell carcinoma, prostate adenocarcinoma and small cell lung carcinoma-report of a case and review of the literature. World J Surg Oncol 2005; 3: 51. [\[CrossRef\]](#)

İdiyopatik sklerozan enkapsüle peritonit

Idiopathic encapsulating sclerosing peritonitis

Turan Acar, İbrahim Kokulu, Nihan Acar, Cengiz Tavusbay, Mehmet Hacıyanlı

ÖZ

Sklerozan enkapsüle peritonit (SEP) veya abdominal koza genellikle genç kızlarda görülen nadir bir durumdur. Tam nedeni halen bilinmemektedir. Morbidite, mortalite açısından, zamanında görüntüleme ve doğru tanı kritik bir rol oynar. Çoğunlukla ameliyat öncesi tanı koymak zordur. Hastalara ilk etapta tıbbi tedavi verilmeli mümkün olduğunca agresif cerrahi tedaviden uzak durulmalıdır. Biz de kliniğimizde opere ettiğimiz bir hasta üzerinden, literatür bilgileri ışığında SEP'in tüm klinik özelliklerini gözden geçirmeyi amaçladık.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik, sklerozan enkapsüle peritonit, abdominal koza, eksploratif laparotomi, kortikosteroid

ABSTRACT

Sclerosing encapsulating peritonitis (SEP)/abdominal cocoon syndrome is a rare condition that is generally identified in young females. The exact cause is still unknown. Timely and accurate imaging and diagnosis play a critical role for morbidity and mortality. It is usually diagnosed during surgery. The initial treatment should be conservative, and aggressive surgical approach should be avoided as much as possible. Herein, we aimed to review the clinical features of SEP based on a patient who underwent surgery in our clinic.

Keywords: Idiopathic, encapsulating sclerosing peritonitis, abdominal cocoon, explorative laparotomy, corticosteroids

GİRİŞ

Sklerozan enkapsüle peritonit (SEP), bir koza görünümünde, fibro-kollajen membran ile ince bağırsağın tam veya kısmen enkapsülasyonunu anlatan, obstrüksiyon, kanama ve perforasyon gibi komplikasyonlara neden olabilen, nadir görülen bir durumdur (1). Tropikal bölgelerde yaşayan genç erişkin bayanlarda daha sık görülür (2). İlk olarak 1907 yılında Owtschinnikow tarafından "peritonitis chronica fibrosa incapsulata" adıyla tanımlanmıştır. Preoperatif tanı koymak çok zordur ve genellikle operasyon sırasında tanı konulur (3). Kliniğimizde ameliyat ettiğimiz bir hasta üzerinden, literatür bilgileri ışığında SEP'in tüm klinik özelliklerini gözden geçirmeyi amaçladık.

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında kadın hasta, genel cerrahi polikliniğimize son altı aydır ataklar halinde gelen karın ağrısı ve kilo kaybı şikayetiyle başvurdu. Hastanın bilinen kronik hastalığı, devamlı kullandığı ilaç ve eski ameliyat öyküsü yoktu. Yapılan fizik muayenesinde redukte umbilikal herni haricinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Bağırsak sesleri normoaktif ve rektal tuşesi normal idi. Laboratuvar değerlerinde kan üre (50 mg/dL) ve kreatin (3 mg) değerleri dışında anormal bir değer yok idi. Çekilen kontrastlı batin tomografisi (BT); yaygın intraperitoneal yer yer loküle hale gelmiş sıvı, omental ve mezenterik yüzlerde yaygın infiltrasyon dikkati çekmektedir. Bağırsak ansları duvarı yer yer kalınlaşmış olarak görülmektedir. Peritonitis karsinomatoza veya tüberküloz peritoniti açısından şüphe uyandıran bulgular mevcut, şeklinde yorumlandı (Resim 1a, b). Çekilen batin manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) BT benzeri bulgular mevcut idi. Yapılan endoskopi, kolonoskopi gibi ek görüntüleme yöntemleriyle de kesin tanı konulamadı. Bunun üzerine hastaya tüberküloz peritoniti- peritonitis karsinomatoza ön tanılarıyla tanısallaparatomi planlandı. Ameliyatta, batin içinde yoğun asit ve tüm ince bağırsakların fibröz bir kese ile sarıldığı, bağırsaklar arasında yoğun fibröz yapışıklıklar olduğu gözlemlendi. Peritonda da implantlar mevcut idi. Periton ve ince bağırsak mezosundan biyopsi alındı, operasyona son verildi. Alınan doku örneklerinin histolojik tanısı, 'idiyopatik sklerozan enkapsüle peritonit' olarak bildirildi. Postoperatif dönemde hastaya destek tedavisi ve kortikosteroid başlandı. Laboratuvar değerlerinin ve hastanın şikayetlerinin gerilemesi üzerine hasta postoperatif sekizinci günde herhangi bir komplikasyon gelişmeden taburcu edildi. Steroid tedavisine üç ay devam edildi. Ameliyattan yedi ay sonra hastanın üre, kreatin düzeyleri tekrardan yükselmeye başladı. Verilen tıbbi tedavi ile böbrek fonksiyon değerlerinin gerilememesi üzerine hasta diyaliz programına alındı. Postoperatif sekizinci ayda ise multipl organ yetmezliği nedeniyle eksitus oldu. Hastaya hastalığı, yapılacak işlemler ve yapılan işlemler hakkında detaylı bilgiler verilip, hasta rıza formu doldurulmuştur. Bilimsel çalışma yapılabilmesi için hasta yakınlarından gerekli onamlar alınmıştır.

TARTIŞMA

Abdominal koza olarak da isimlendirilen SEP nadir görülen bir durumdur. Genellikle genç ve ergen toplumlarda görülür. Patogenezinde periton içerisine fibrojenik sitokinlerden, fibrin benzeri materyalin sa-

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Genel Cerrahi Anabilim
Dalı, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi Address for Correspondence

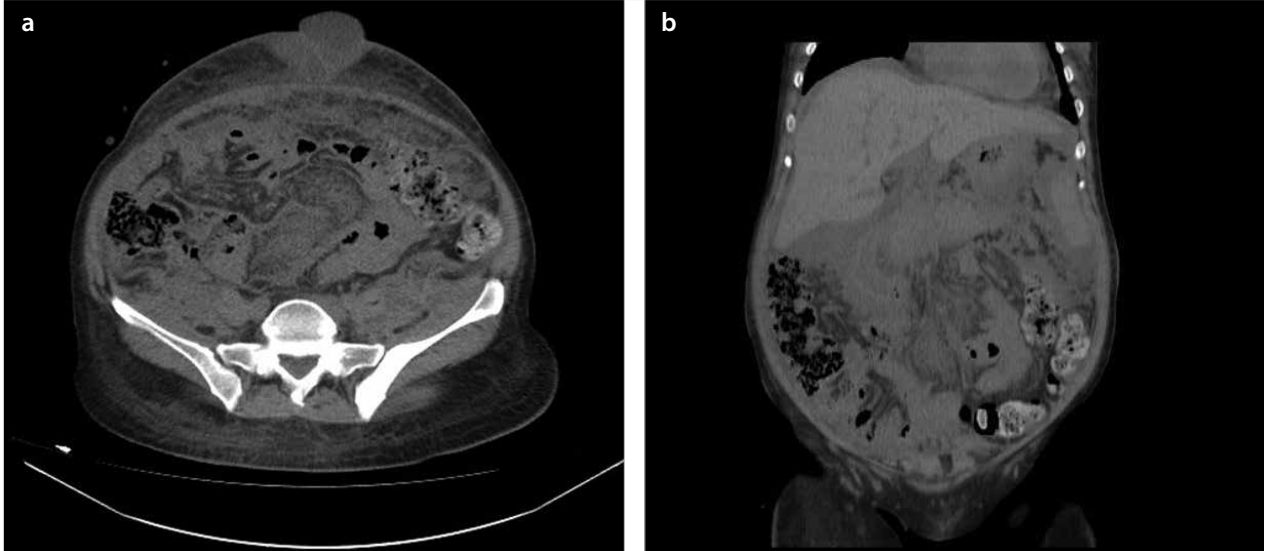
Turan Acar
e-posta:
drturanacar1982@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 05.09.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 09.06.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 10.07.2015

©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.



Resim 1. a, b. (a) (Aksiyel kesit), (b) (Koronal kesit): Omental ve mezenterik yüzlerde yaygın infiltrasyon, yer yer duvarı kalınlaşmış bağırsak ansları

linması rol oynar (4). Sklerozan enkapsüle peritonitin primer ve sekonder tipleri tarif edilmiştir. Primerin etiyojisi bilinmemekle birlikte, idiyopatik olarak adlandırılır. Genelde tropikal veya subtropikal bölgelerde yaşayan, genç bayanlarda görülür. Sekonder SEP etiyojisinde ise bazı yazarlar mekonyum peritoniti, sarkoidoz, kadavradan karaciğer nakli, uzun süreli batin kateteri, tüberküloz peritonitinin rol oynayabileceğini ima etmişlerdir (5).

Her iki tipte de karın ağrısı, şişkinlik ve bulantı gibi non-spesifik klinik bulgular görülür (6). Bu nedenle hastaların tanı ve tedavi süreci genelde çok gecikir. Bu bulgulara ek olarak hastalar, mekanik bağırsak obstrüksiyonu, kanama veya perforasyon gibi komplikasyonlarla da başvuruabilirler (7). Hastamızda etiyojide rol oynayabilecek ek bir risk faktörü bulunmamaktaydı ve ataklar halinde gelen karın ağrısı, kilo kaybı gibi non-spesifik şikayetleri mevcuttu. Hastaneye başvurma nedeni ise, yaygın batin içi asit nedeniyle oluştuğu düşünülen, umbilikal herni idi.

Sklerozan enkapsüle peritonitin preoperatif tanısı zordur. Fizik muayene ve laboratuvar değerlerinde SEP düşündürecek spesifik bir bulgu gözlenmez (8). Ultrasonografide (USG) dilate bağırsak ansları, kalın fibröz membranlar ve ince bağırsağı çevreleyen loküle asit görülür. Ayrıca karnibahar benzeri ince bağırsak loopları veya akordeon benzeri fibröz membranlardan oluşmuş keseler görülebilir. Bilgisayarlı tomografi ise intestinal obstrüksiyona neden olan diğer nedenleri dışlamakta ve ek olarak abdominal diğer organları etkileyebilecek kollajen bandın kendisini göstermekte önemlidir. Ayrıca obstrüksiyon, bağırsak loopları, duvar kalınlaşmaları, asit, lokalize sıvı koleksiyonları, peritoneal kalınlaşma, periton veya duvar kalsifikasyonları ve reaktif lenfadenopatiler görülebilir (9). Tanıda BT'nin yanı sıra MRG de kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme sklerotik kapsülü göstermede daha duyarlı olabilir. Fakat bu bulgular bizim için sadece yol gösterici olur, spesifik tanıda çok da anlamlı değildir. Genelde kesin tanı operasyonda konmaktadır. Bizim için de BT sadece yol gösterici oldu ve sonrasında çekilen MRG BT'ye kıyasla ek bir bilgi sunmadı. Kesin tanı intraoperatif bulgular ve alınan periton biyopsisinin histolojik tanısıyla konulabildi.

Fizik muayene, klinik ve görüntüleme yöntemlerindeki bulgular ışığında ayırıcı tanıda peritonitis karsinomatoza, pseudomiksoma peritonei, peritoneal mezotelyoma ve tüberküloz peritoniti akılda bulundurulmalıdır. Hastamızda da BT bulguları ışığında öncelikle peritonitis karsinomatoza veya tüberküloz peritoniti akla geldi ve bu yönde tarama tetkikleri yapıldı.

Hastaların kliniğine bağlı olarak tıbbi veya cerrahi tedavi uygulanabilir (10). İlk aşamada hastaya bağırsak istirahati ve beslenme desteği başlanmalıdır (10). Son zamanlarda kortikosteroidler, tamoksifen ve immunsupresif ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Bu ilaçların periton inflamasyonu ve fibrozisi azalttığı belirtilmektedir (10). Cerrahi müdahale ise sadece olası bir komplikasyon geliştiğinde yapılmalıdır. Ameliyat sırasında SEP düşünülen hastalarda eğer mümkünse minimal hasarla membranların temizlenmesi ve adezyonların ayrılması önerilmektedir. Fakat yaygın tutulum mevcut veya acil müdahale gerektirecek komplikasyon yok ise biyopsi alınıp ameliyat sonlandırılmalıdır. İskemik segment olmadığı sürece bağırsak rezeksiyonu gereksizdir. Hastamızda preoperatif kesin tanı koymadığımız için tanısız laparotomiye karar verildi. Laparotomi sırasında batin içinde yaygın fibrotik yapışıklıklar ve konglomere ince bağırsak ansları görüldü. Herhangi bir perforasyon alanı, dilate veya iskemik bağırsak ansına rastlanmadı. Bu nedenle tanı amaçlı biyopsi alınıp ameliyata son verildi. Sonrasında hastaya yoğun enteral beslenme desteği ve kortikosteroid başlandı. Fakat hasta hastalığının geç döneminde başvurduğundan verdiğimiz destek tedavisi ve başlanılan kortikosteroid hastanın ilerleyen dönemde multipl organ yetmezliğine girmesine engel olamadı.

SONUÇ

Sklerozan enkapsüle peritonit nadir görülmesine rağmen ağır seyreder. Hastamızda da olduğu gibi, zamanında teşhis ve tedavi edilmezse ağır malnütrisyon, sepsis ve ölüm gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Kaynaklar incelendiğinde preoperatif tanı konulursa cerrahi yapılmaması, eğer konulamadı ise agresif cerrahi tedaviden kaçınılması önerilmektedir.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastanın ailesinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - T.A., İ.K., N.A., C.T., M.H.; Tasarım - T.A., İ.K., N.A., C.T., M.H.; Denetleme - T.A., İ.K., N.A., C.T., M.H.; Kaynaklar - T.A., N.A.; Malzemeler - İ.K., C.T.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - N.A., T.A.; Analiz ve/veya yorum - M.H., T.A.; Literatür taraması - C.T.; Yazıyı yazan - T.A., İ.K.; Eleştirel inceleme - M.H., C.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's parents who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.A., İ.K., N.A., C.T., M.H.; Design - T.A., İ.K., N.A., C.T., M.H.; Supervision - T.A., İ.K., N.A., C.T., M.H.; Funding - T.A., N.A.; Materials - İ.K., C.T.; Data Collection and/or Processing - N.A., T.A.; Analysis and/or Interpretation - M.H., T.A.; Literature Review - C.T.; Writer - T.A., İ.K.; Critical Review - M.H., C.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. Kirshtein B, Mizrahi S, Sinelnikov I, Lantsberg L. Abdominal cocoon as a rare cause of small bowel obstruction in an elderly man: report of a case and review of the literature. *Indian J Surg* 2011; 73: 73-75. [\[CrossRef\]](#)
2. Gurleyik G, Emir S, Saglam A. The abdominal cocoon: a rare cause of intestinal obstruction. *Acta Chir Belg* 2010; 110: 396-398.
3. Hur J, Kim KW, Park MS, Yu JS. Abdominal cocoon: preoperative diagnostic clues from radiologic imaging with pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 639- 641. [\[CrossRef\]](#)
4. Gupta S, Shirahatti RG, Anand J. CT findings of an abdominal cocoon. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1658-1660. [\[CrossRef\]](#)
5. Rastogi R. Abdominal cocoon secondary to tuberculosis. *Saudi J Gastroenterol* 2008; 14: 139-141. [\[CrossRef\]](#)
6. She HL, Ip PP, Cheung SC. Abdominal cocoon: uncommon cause of intestinal obstruction in peritoneal dialysis patient. *Hong Kong Med J* 2012; 18: 539.
7. Ranganathan S, Abdullah BJJ, Sivanesaratnam V. Abdominal cocoon syndrome. *Hong Kong J Radiol* 2003; 6: 201-203.
8. Nakamota H. Encapsulating peritoneal sclerosis-a clinician's approach to diagnosis and medical treatment. *Perit Dial Int* 2005; 25: 30-38.
9. Vijayaraghavan SB, Palanivelu C, Sendhilkumar K, Parthasarathi R. Abdominal cocoon sonographic features: a case report. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 719-721.
10. Harel Z, Bargman J. Noninfectious complications of peritoneal dialysis. In: Himmelfarb J, Sayegh M, editors. *Chronic kidney disease, dialysis, and transplantation: A Companion to Brenner & Rector's the Kidney*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 468-473. [\[CrossRef\]](#)

Gallbladder paraganglioma

Safra kesesi paragangliomasi

İlhan Ece¹, Hüsnu Alptekin¹, Zeliha Esin Çelik², Mustafa Şahin¹

ABSTRACT

Gallbladder paraganglioma is a very rare tumor, and only a few cases have been reported. Most of these cases were asymptomatic and found incidentally during operation. Our case involved a 57-year-old female patient complaining of intermittent right upper quadrant pain. Preoperative imaging demonstrated a mass in the neck of the gallbladder. Laparoscopic cholecystectomy was performed, and a frozen section of the gallbladder demonstrated a benign mass. The postoperative pathologic examination reported gallbladder paraganglioma and chronic cholecystitis. Immunohistochemically, the chief cells and sustentacular cells showed diffuse positivity with vimentin, synaptophysin, and S-100.

Keywords: Gallbladder, paraganglioma, intra-abdominal mass

ÖZ

Safra kesesi paragangliomasi çok nadir görülen bir tümördür ve sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Vakaların çoğu asemptomatik ve ameliyat sırasında rastlantısal olarak tespit edilmiştir. Vakamız 57 yaşında aralıklı sağ üst kadranda ağrısı şikayeti olan kadın hasta idi. Ameliyat öncesi görüntülemelerde safra kesesi boynunda bir kitle saptandı. Laparoskopik kolesistektomi yapıldı ve frozen incelemede kitlenin benign olduğu saptandı. Ameliyat sonrası patolojik incelemede safra kesesi paragangliomasi ve kronik kolesistit tespit edildi. Immunohistokimyasal olarak şef ve sustentaküler hücreler vimentin, sinaptofizin ve S-100 ile kuvvetli pozitif boyandı.

Anahtar kelimeler: Safra kesesi, paraganglioma, karın içi kitle

INTRODUCTION

Paraganglia differentiate from neural crest cells during the embryonic period. Paragangliomas are unusual neoplasms originating from paraganglia (1). The paraganglion system consists of two cell types, called chief and sustentacular cells. The most common location of paraganglioma is the adrenal medulla, defined as pheochromocytoma. The second most frequent region is the carotid body; also, paragangliomas have been reported in the retroperitoneum, head, paranasal sinuses, bladder, and many different organs (2-4). Paragangliomas are very rare in the gallbladder. We aimed to present a non-functional gallbladder paraganglioma with a review of the literature.

CASE PRESENTATION

A 57-year-old female patient was admitted to the surgery clinic complaining of intermittent right upper quadrant pain associated with food taken for 6 months. Physical examination was unremarkable. Blood pressure was normal. The results of the laboratory tests were white blood cell (WBC) 7.5 K/UL, total bilirubin 0.9 mg/dL, alanine aminotransferase (ALT) 17 U/L, aspartate aminotransferase (AST) 17 U/L, carcinoembryonic antigen (CEA) 1.49 ng/mL, and carbohydrate antigen (CA) 19-9 30 U/mL. Abdominal ultrasonography showed multiple gallstones and a mass within the triangle of Calot. Abdominal computed tomography and magnetic resonance imaging demonstrated a 2-cm-diameter mass in the neck of gallbladder (Figure 1, 2). After obtaining written informed consent of the patient, laparoscopic cholecystectomy was planned by a team experienced in advanced laparoscopic procedures. During the laparoscopy, a mass of 2 centimeters in diameter was seen in the Hartmann pouch. Laparoscopic cholecystectomy was performed, and a frozen section of the gallbladder demonstrated a benign mass and chronic cholecystitis. The patient was discharged on the second postoperative day without any complication.

The pathological examination reported that macroscopically, the gallbladder dimensions were 8 x 5.5 x 0.2 centimeters, and a lot of stones were seen with a diameter of 1-3 millimeters. A well-circumscribed, round, 1.8-cm-diameter intramural mass was settled in the neck of the gallbladder.

On microscopic examination, the tumor was located in the muscularis propria and serosa of the gallbladder and composed of well-defined nests of chief cells with uniform nuclei and abundant granular basophilic cytoplasm and sustentacular cells around the chief cells (Figure 2A). A highly vascular stroma

¹Department of General Surgery,
Selçuk University Faculty of
Medicine, Konya, Turkey

²Department of Pathology,
Selçuk University Faculty of
Medicine, Konya, Turkey

Address for Correspondence Yazışma Adresi

İlhan Ece

e-mail: ilhanece@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 17.02.2014
Accepted / Kabul Tarihi: 10.04.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 08.09.2014

©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.

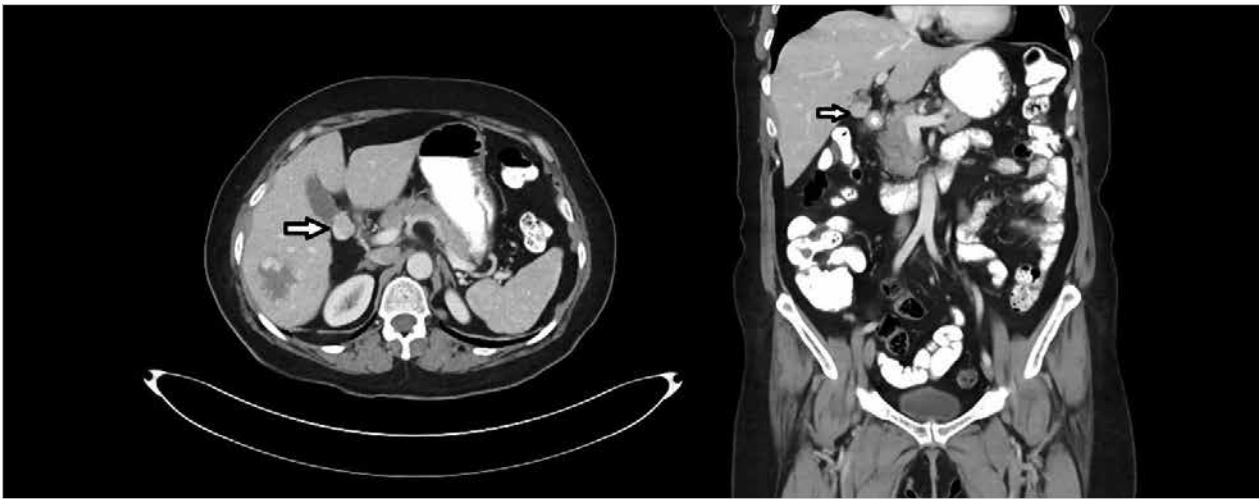


Figure 1. Computed tomography images of mass in the neck of gallbladder

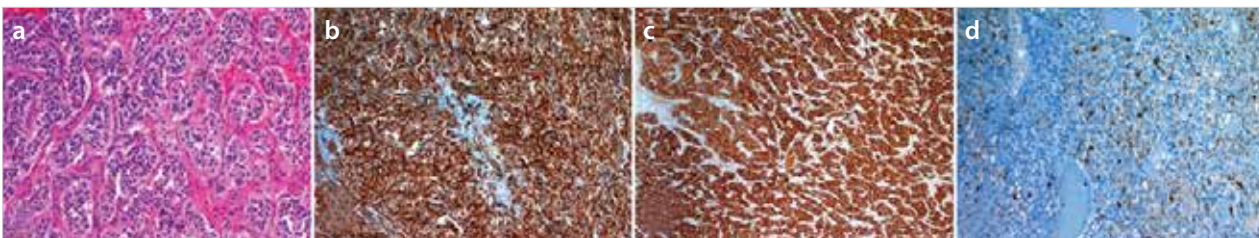


Figure 2. Well-defined nests of chief cells with uniform nuclei and abundant granular basophilic cytoplasm and sustentacular cells around the chief cells (a). The chief cells showed diffuse and strong cytoplasmic positivity with vimentin (b) and synaptophysin (c), and sustentacular cells stained with S-100 (d)

supported the tumoral nests. Immunohistochemically, the chief cells showed diffuse and strong cytoplasmic positivity with vimentin (Figure 2B) and synaptophysin (Figure 2C) and sustentacular cells stained with S-100 (Figure 2D). The chromaffin reaction was not positive in this case. However, tissues preserved in formaldehyde can induce a false-negative chromaffin reaction. No mitotic figure, nuclear atypia, or necrosis was detected. The tumor was diagnosed as 'paraganglioma.'

DISCUSSION

Gallbladder paraganglioma was first reported by Miller et al. (5) in 1972. In this case, a 3-cm-sized paraganglioma was discovered during a duodenal ulcer operation. Since then, 9 cases (including our case) of gallbladder paraganglioma have been reported. The majority of cases presented with symptoms related to gallbladder disorder. Three cases presented with upper abdominal pain, and a mass was seen on radiologic investigation (6, 7). Four cases presented with cholelithiasis, and paraganglioma was found incidentally (8, 9), and one of the cases presented with recurrent hematemesis from cholecystoduodenal fistula; the ninth case of gallbladder paraganglioma was found incidentally during a Roux-en-Y gastric bypass operation for a morbidly obese patient (Table 1) (10). The majority of reported gallbladder paragangliomas is found incidentally during operations for other diseases, rather than the effect of catecholamine secreted from paraganglioma. All reported paraganglioma cases were non-functional. Our case was discovered with ultrasonography preoperatively and confirmed with computed tomography. Laparoscopic cholecystectomy was performed, and the frozen section showed a benign mass. There were no specific symptoms before the sur-

gery, and no fluctuation of blood pressure during the operation indicated functional paraganglioma. Paraganglioma was diagnosed pathologically.

Most paragangliomas follow a benign clinical course, with only 10% shown to be malignant (5). There are no specific morphologic criteria to differentiate microscopically benign from malignant paraganglioma. The distinction between benign and malignant lesions is based on the presence of metastatic disease. Some authors reported that coarse nodularity, confluent necrosis, and decreased expression of neuropeptides could give a preview of malignancy (11). Other features suggestive of malignant behavior are decrease in sustentacular cells, alveolar pattern, high mitotic count (3/30 per high-power field), large size of the tumor, extra-adrenal location, hemorrhage and tumor necrosis, male sex, local aggressiveness, multicentricity, bilaterality, pleomorphism, and capsular and vascular invasion (11). DNA ploidy studies have suggested that malignant tumors are aneuploid, and benign tumors can be euploid or aneuploid.

In our case, the paraganglioma was well encapsulated, and it positively reacted immunohistochemically. The chief cells showed diffuse and strong cytoplasmic positivity with vimentin and synaptophysin, and sustentacular cells stained with S-100. Vascular invasion, tissue necrosis, and infiltrative growth pattern were not shown.

CONCLUSION

The prognosis and characteristics of paragangliomas can be understood clearly with the increasing number of cases; until

Table 1. Cases of gallbladder paraganglioma

	Age/Sex	Radiologic finding	Presentation	Size (cm)	Location
1-Miller et al. (5)	67/M	Duodenal ulcer	Recurrent hematemesis	3	NM
2-Wolff (8)	32/F	NM	Cholelithiasis	NM	Subserosal
3-Wolff (8)	52/F	NM	Cholelithiasis	NM	Subserosal
4-Wolff (8)	59/F	NM	Cholelithiasis	NM	Subserosal
5-Hirano (6)	58/F	Mass in the neck of gallbladder	Right hypochondrial pain	1.3	Submucosal
6-Cho et al. (7)	45/F	Mass in the fundus of gallbladder	Right upper quadrant pain	2.5	NM
7-Mehra et al. (10)	36/M	None	None	1.5	Subserosal
8-Rodríguez-Merchán et al. (9)	50/F	Cholelithiasis and intra- and extrahepatic biliary dilatation	Right upper quadrant pain and vomiting	1	Subserosal
NM: not mentioned					

then, gallbladder paragangliomas should be monitored more frequently.

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

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - H.A.; Funding - İ.E., Z.E.Ç.; Materials - Z.E.Ç.; Data Collection and/or Processing - İ.E., Z.E.Ç.; Analysis and/or Interpretation - İ.E.; Literature Review - İ.E., H.A.; Writer - İ.E., M.Ş.; Critical Review - H.A., M.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.

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

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Concept - H.A.; Kaynaklar - İ.E., Z.E.Ç.; Malzemeler - Z.E.Ç.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - İ.E., Z.E.Ç.; Analiz ve/veya yorum - İ.E.; Literatür taraması - İ.E., H.A.; Yazıyı yazan - İ.E., M.Ş.; Eleştirel inceleme - H.A., M.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Rodríguez-Cuevas H, Lau I, Rodríguez HP. High-altitude paragangliomas diagnostic and therapeutic considerations. *Cancer* 1986; 57: 672-676. [\[CrossRef\]](#)
2. Kliever KE, Wen DR, Cancilla PA, Cochran AJ. Paragangliomas: assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum Pathol* 1989; 20: 29-39. [\[CrossRef\]](#)
3. Yu BH, Sheng WQ, Wang J. Primary paraganglioma of thyroid gland: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases with a review of the literature. *Head Neck Pathol* 2013; 7: 373-380. [\[CrossRef\]](#)
4. Ginderdeuren RV, Missotten GS, van den Oord J. Choroidal paraganglioma with metastases to the fellow eye. *Case Rep Ophthalmol* 2013; 4: 17-22. [\[CrossRef\]](#)
5. Miller TA, Weber TR, Appelman HD. Paraganglioma of the gallbladder. *Arch Surg* 1972; 105: 637-639. [\[CrossRef\]](#)
6. Hirano T. Paraganglioma of the gallbladder: report of a rare case. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1607-1608. [\[CrossRef\]](#)
7. Cho YU, Kim JY, Choi SK, Hur YS, Lee KY, Kim SJ, et al. A case of hemorrhagic gallbladder paraganglioma causing acute cholecystitis. *Yonsei Med J* 2001; 42: 352-356.
8. Wolff M. Paraganglioma of the gallbladder. *Arch Surg* 1973; 107: 493. [\[CrossRef\]](#)
9. Rodríguez MB, Lozoya R, Allende E, Mesa J. Paraganglioma of the gallbladder. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 158.
10. Mehra S, Chung-Park M. Gallbladder paraganglioma: a case report with review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 523-526.
11. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, Lack EE. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paraganglioma: clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol* 1990; 21: 1168-1180. [\[CrossRef\]](#)

İdiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle yapılan splenektomi sonrası gelişen intrahepatik splenozis

Intrahepatic splenosis after splenectomy performed for idiopathic thrombocytopenic purpura

Osman Toktaş¹, Alpaslan Yavuz², Ümit İliklerden¹, Deniz Yılmaz³, İrfan Bayram³

ÖZ

Splenozis, dalak travması veya splenektomi sonrası dalak dokusunun oto-transplantasyon veya implantasyonuna bağlı olarak, karın boşluğu veya başka alışılmadık lokalizasyonda bulunduğu bir durumdur. Tanı karmaşasına yol açmasının yanı sıra; özellikle hematolojik endikasyon ile gerçekleştirilmiş splenektomi olgularında, splenozis sonucu oluşan dalak dokusunda özellikle immün fonksiyonların mevcudiyeti, hastalarda hematolojik hastalıkların devamına veya nüksüne sebep olabilir. Bu yazıda idiyopatik trombositopenik purpura nedeniyle splenektomi yapılmış 40 yaşındaki kadın hastada trombositopeni gelişmesi üzerine karaciğer sol lobu içerisinde dalak dokusu saptanan olgu sunuldu.

Anahtar kelimeler: Splenozis, intrahepatik splenozis, idiyopatik trombositopenik purpura

ABSTRACT

The term splenosis describes autotransplantation or implantation of ectopic splenic tissue within the abdominal cavity or in any other unusual body compartment. In addition to the diagnostic dilemma it causes, splenosis may also lead to persistence or recurrence of hematologic dysfunctions by its preserved immune activity especially in cases of splenectomy due to hematologic indications. Herein, we present a 40-year-old female who had splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura, and was identified to have splenic tissue within left lobe of the liver during further assessment of ongoing thrombocytopenia.

Keywords: Splenosis, intrahepatic splenosis, idiopathic thrombocytopenic purpura

GİRİŞ

Splenozis terimi; dalak travması veya splenektomi sonrası dalak dokusunun heterotopik oto-transplantasyonu ve implantasyonu için kullanılır. İlk kez 1939 yılında Buchbinder ve Lipkopf tarafından tanımlanmıştır. Dalak implantları genellikle birden fazla sayıdadır (1). Splenozisin dalak cerrahisi veya travmatik dalak rüptürü sonrası hastaların %16-67'sinde izlendiği gösterilmiştir. Travma dışı nedenlerle elektif splenektomi yapılan olgularda splenozis insidansı düşük bulunmuştur (2). Hepatik splenozis nadir olup hepatik adenom, fokal nodüler hiperplazi, lenfoma, hemanjiom ve hepatosellüler karsinomdan ayırıcı tanısını yapmak zor olabilir (3). Peritoneal kavitenin herhangi bir yerinde ve genellikle de bağırsak ve mezenterin serozal yüzeyinde, omentumda, diyaframda ve pelviste en sık belirlir. Alışılmadık yerleşim yerleri arasında plevra boşluğu, pelvis ve cilt altı dokular sayılabilir (4). Çoğu olgu asemptomatik olup tanı insidentaldir. Ancak nadiren de olsa abdominal ağrı ve hematolojik hastalarda hematolojik disfonksiyon görülebilir (5).

Bu yazıda, idiyopatik trombositopenik purpura (İTP) nedeniyle splenektomi yapılmış hastada trombositopeni gelişmesi sonucu intrahepatik splenozis saptanan hastanın sunulması amaçlandı.

OLGU SUNUMU

İdiyopatik trombositopenik purpura nedeni ile 7 yıl önce splenektomi yapılmış 40 yaşında kadın hastanın trombosit sayısının sürekli düşük (<20 bin) seyretmesi üzerine hastanın ultrasonografik görüntüleme (USG) ve intravenöz kontrast enjeksiyonu sonrası abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikleri ile incelemesi planlandı. Yapılan USG tetkikinde dalak lojunda dalak dokusu ile izodens yapıda 68 x 31 mm boyutlu, lobule konturlu görünüm izlendi. BT tetkikinde ise dalak lojunda yaklaşık 7 x 3 cm boyutunda, dalak dokusu ile izodens natürde, düzgün-minimal lobule konturlu kitle mevcuttu (Resim 1). Muhtemel postoperatif hipertrofiye uğramış aksesuar dalak ön tanısı ve persistan İTP nedeni ile cerrahi tedavi endikasyonu konular olgu hematolojik hazırlık sonrası ameliyata alındı. İntraoperatif karaciğer sol lob segment 2-3 posterior yüzde ve karaciğer parankimi içerisinde, 7 x 3 cm boyutlu solid lezyon izlendi. İntrahepatik olduğu görülen lezyon kısmen karaciğer segment 2-3'ü de içine alacak şekilde rezeksiyon edildi (Resim 2, 3). Makroskopik olarak 7 x 4 x 3 cm ölçülerinde, çevre karaciğer dokusundan keskin sınırla ayrılan, kesit yüzü solid kırmızı renkte olan nodüler lezyonun kesitlerinde histopatolojik incelemede fibröz bir septa ile birbirinden ayrılan normal histolojik özelliklerde karaciğer dokusu ve belirgin sinüzoidal genişleme nedeniyle hemanjiomu andıran, baskın olarak kırmızı pulpadan oluşan (Resim 4), az sayıda lenfoid follikül içeren dalak dokusunun saptanması (Resim 5) sonucu olgu intrahepatik splenozis olarak rapor edildi.

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Van, Türkiye

²Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

³Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Van, Türkiye

Yazışma Adresi Address for Correspondence

Osman Toktaş
e-posta: osmantoktas@windowslive.com

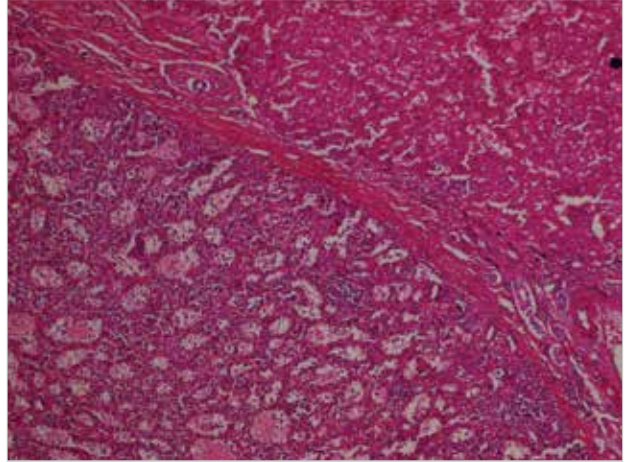
Geliş Tarihi / Received: 07.04.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 21.07.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi / Available Online Date: 10.07.2015

©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.



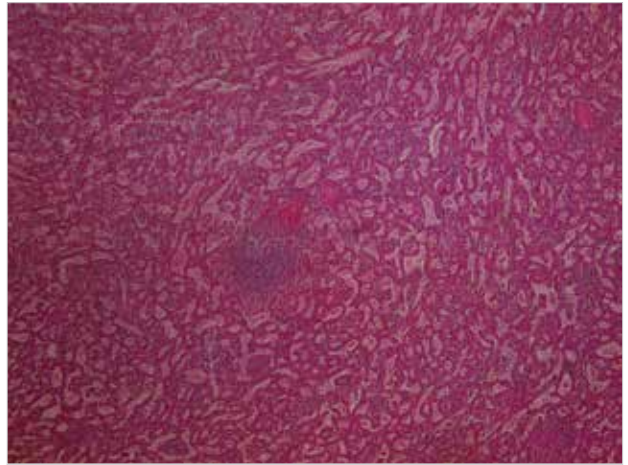
Resim 1. İntravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası elde edilen abdominopelvik BT kesitlerinde; dalak lojunda lobule konturlu, dalak dokusu ile izodens, en geniş aksiyel boyutları yaklaşık 7 x 3 cm ölçülen, solid natürde görünüm mevcuttu (beyaz ok)



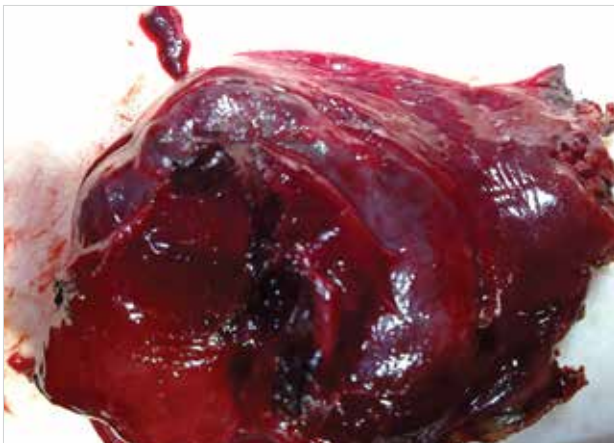
Resim 4. Kesitlerde sol alt kısımda sinüzoidal genişleme gösteren, beyaz pulpanın seçilemediği; sol üst yarıdaki karaciğer dokusundan fibröz bir septa ile ayrılan dalak dokusu izlenmekte (H&E boyası, x10 objektif)



Resim 2. Karaciğer rezeksiyon materyali



Resim 5. Kesitlerde merkezde santral arteriol içeren bir lenfoid folikülün izlendiği, kırmızı pulpasında sinüzoidal genişleme gösteren dalak dokusu izlenmekte (H&E boyası, x4 objektif)



Resim 3. İntrahepatik splenozis makroskopik görünüm. Daha bordo renkteki karaciğer dokusundan keskin sınırla ayrılan solid, kırmızı renkteki 7 cm çapında nodüler lezyon dikkati çekmekte

TARTIŞMA

Splenozis, dalak travması veya splenektomi sırasında splenik pulpanın karın boşluğu içine dağılması ile ilişkilidir (4). Dalak dokusu transplantasyonunun bir diğer mekanizması ise intrahepatik veya intrakraniyal splenozisten sorumlu olduğu düşü-

nülen dalak pulpasının hematojen yolla yayılımı olarak bildirilmiştir. Köpeklerde, sıçanlarda, tavşanlarda ve maymunlarda splenozis, splenik pulpanın transplantasyonu ile deneysel olarak gösterilmiştir (5). Ayrıca dalağın eritrositik öncül hücrelerinin portal ven yoluyla karaciğere girdiği ve doku hipoksisine yanıt olarak prolifer olduğı ve bu yolla da de splenozis geliştiğı öne sürülmüştür (6). Splenik implantların yerleşimi; travmanın oluş şekli ve/veya peroperatif yaklaşım ile çok yakından ilişkilidir. Dalağın intraabdominal bir organ olması nedeniyle splenozis hemen daima peritoneal kavite içindedir. Genellikle abdomenin sol üst yarısında ve dalak lojunda lokalizedir (7). Ancak geniş yaralanmalara eşlik eden daha kapsamlı yayılımlar neticesinde splenozis ince bağırsağın serozal yüzeylerinde, büyük omentumda, parietal peritonda, kalın bağırsağın üstünde ve çevresinde, diyafragmanın alt yüzeyinde ve Douglas boşluğunda görülebilir. Ayrıca diyafragma rüptürü ile seyreden olgularda torasik splenozis de bildirilmiştir (8). Splenik implantların yüksek transplantasyon yeteneğı ve doku seçiciliğı olmaması nedeniyle literatürde intrabronşial, perikardial, subkutanöz, hatta mide, böbrek ve karaciğer tümörünü taklit eden splenozis olguları bildirilmiştir (9, 10). İntrahepatik splenozis boyutları birkaç milimetreden, 12 santimetreye kadar

ulaşabilir (11). Hastamızda splenozis odağı izole olup 7 x 3 cm boyutlarında ölçüldü. İntrahepatik splenozis hepatik adenom, fokal nodüler hiperplazi, lenfoma, hemanjiom ve hepatoselüler karsinom gibi intrahepatik nodüler lezyonlar ile klinik ve radyolojik olarak karışabilir. Splenozis vakalarının büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Hematolojik endikasyonlar nedeniyle splenektomi olan hastalarda, semptomların tekrarlaması, splenozisin varlığına işaret etmektedir (3). Hastamızda da hematolojik semptomlar tekrarlamıştı ve mükerrer tedavilere rağmen kan tablosunda düzelme olmamıştı. Splenozis veya ektopik dalak dokusu tanısı genellikle USG, BT veya MR incelemeleri ile konulur. Ayrıca ^{99m}Tc sülfür kolloid sintigrafisi ektopik dalak dokusunun saptanmasında son derece duyarlıdır; BT ya da MR incelemede atlanan küçük boyutlu ve multipl nodül şeklindeki splenozis odaklarının belirlenmesini sağlar. İntrahepatik splenozis USG tetkikinde genellikle iyi sınırlı hi-po-izoekoik solid lezyonlar olarak izlenir; tanımlanmış spesifik renkli veya spektral Doppler USG bulgusu mevcut değildir. Kontrastsız BT'de lezyonlar genellikle hipodens natürde olup karaciğere yönelik intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası elde edilen dinamik kontrastlı BT serilerinde ise arteryel fazda hiperdens iken portal fazda izo- ve denge fazında hipodens olarak izlenmektedir (11). Olgumuzda splenektomi sonrası planlanan hepatobiliyer USG tetkikinde; dalak lojunda hi-poekoik nodüler kitle tarif edilmiş olup takip eden abdomen BT tetkikinde bu bulgu dalak dokusu olarak yorumlandı ve postoperatif histopatolojik değerlendirme ile teyit edildi. Kuru-mumuzda hali hazırda mevcut olmadığından ve olgumuzda da BT ve USG tetkikleri ile yeterli tanısal değerlendirme yapılabildiğinden ek olarak sintigrafik değerlendirme kullanılmadı.

SONUÇ

Dalak travması geçirmiş veya splenektomi uygulanmış hastalarda, karaciğerdeki kitlelerin ayırıcı tanısını yaparken; ayrıca hematolojik hastalıklar için yapılan terapötik splenektomi sonrası düzeltilemeyen trombositopeni durumlarında splenozis akılda bulundurulmalıdır.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - O.T.; Tasarım - O.T.; Denetleme - A.Y., İ.B.; Kaynaklar - O.T.; Malzemeler - Ü.İ., D.Y.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - O.T., D.Y., İ.B.; Literatür taraması - O.T., A.Y., İ.B.; Yazıyı yazan - O.T., A.Y.; Eleştirel İnceleme - O.T., A.Y.; Diğer - Ü.İ., D.Y., İ.B.

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 - O.T.; Design - O.T.; Supervision - A.Y., İ.B.; Funding - O.T.; Materials - Ü.İ., D.Y.; Data Collection and/or Processing - O.T., D.Y., İ.B.; Literature Review - O.T., A.Y., İ.B.; Writer - O.T., A.Y.; Critical Review - O.T., A.Y.; Other - Ü.İ., D.Y., İ.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

1. Tsitouridis I, Michaelides M, Sotiriadis C, Arvaniti M. CT and MRI of intraperitoneal splenosis. *Diagn Interv Radiol* 2010; 16: 145-149.
2. Menth M, Herrmann K, Haug A, Raziorrouh B, Zachoval R, Jung CM et al. Intra-hepatic splenosis as an unexpected cause of a focal liver lesion in a patient with hepatitis C and liver cirrhosis: a case report. *Cases J* 2009; 2: 8335. [\[CrossRef\]](#)
3. Khosravi MR, Margulies DR, Alsabeh R, Nissen N, Phillips EH, Morgenstern L. Consider the diagnosis of splenosis for soft tissue masses long after any splenic injury. *Am Surg* 2004; 70: 967-970.
4. Kang KC, Cho GS, Chung GA, Kang GH, Kim YJ, Lee MS, et al. Intrahepatic splenosis mimicking liver metastasis in a patient with gastric cancer. *J Gastric Cancer* 2011; 11: 64-68. [\[CrossRef\]](#)
5. Nakajima T, Fujiwara A, Yamaguchi M, Makiyama A, Wakae T, Fujita K, et al. Intrahepatic splenosis with severe iron deposition presenting with atypical magnetic resonance images. *Intern Med* 2008; 47: 743-746. [\[CrossRef\]](#)
6. De Vuysere S, Van Steenberghe W, Aerts R, Van Hauwaert H, Van Beckevoort D, Van Hoe L. Intrahepatic splenosis: imaging features. *Abdom Imaging* 2000; 25: 187-189. [\[CrossRef\]](#)
7. Gruen DR, Gollub MJ. Intrahepatic splenosis mimicking hepatic adenoma. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 168: 725-726. [\[CrossRef\]](#)
8. Kumbasar U, Döner E, Enön S, Akal M, Öztürk C. Thoracic splenosis. *Türk J Hematol* 2005; 22: 147-149.
9. Kwok CM, Chen YT, Lin HT, Su CH, Liu YS, Chiu YC. Portal vein entrapment of splenic erythrocytic progenitor cells and local hypoxia of liver, two events cause intrahepatic splenosis. *Med Hypotheses* 2006; 67: 1330-1332. [\[CrossRef\]](#)
10. Yananlı ZD, Uçmaklı E, Öztürk A, Akıncı OF. A case of splenosis mimicking a gastric tumor. *J Kartal TR* 2015; 26: 182-184.
11. Ufuk F, Karabulut N. Intraabdominal splenosis: BT bulguları. *Pam Tıp Derg* 2013; 6: 37-40.

Sigmoid kolon lümeni içinde yerleşimli endometriozis/ekstragenital endometriozis

Endometriosis within the sigmoid colon/extragenital endometriosis

Turan Acar¹, Nihan Acar¹, Salih Can Çelik¹, Neşe Ekinci², Ercüment Tarcan¹, Emir Çapkınoğlu¹

ÖZ

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında görülmesine denir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen bir hastalık olmakla birlikte, intestinal endometriozis oldukça nadir görülür ve önemli klinik sorunlara yol açabilir. Bu makalede seyrek olarak rastlanan, sigmoid kolon lümeninde iki endometriozis vakası takdim edilmektedir. Birinci vakamız; yaklaşık 6 aydır mevcut rektal kanama şikayeti ile başvuran 45 yaşında kadın hastadır. Yapılan kolonoskopisinde; sigmoid kolonda 3-4 cm çapında malign görünümlü polipoid lezyon tespit edildi. Polip kolonoskopik eksizyon için uygun olmadığından ve hastanın kanama şikayetleri devam ettiğinden hastaya laparoskopik anterior rezeksiyon yapıldı. Patoloji sonucu, ekstragenital endometriozis olarak raporlandı. İkinci vakamız; 36 yaşında kadın hastadır. Yaklaşık 3 aydır süren karın ağrısı ve rektal kanama şikayetiyle acil servise başvurdu. Yapılan tetkikler sonrasında hastada sigmoid kolon düzeyinde divertikülide rastlandı. Medikal tedavi ile semptomları geriledi fakat şikayetleri erken dönemde sık tekrarladığından, elektif şartlarda laparoskopik anterior rezeksiyon yapılmasına karar verildi. Patoloji sonucu, divertikülozis coli ve intraluminal endometriozis olarak raporlandı. Sonuç olarak konstipasyon, gastrointestinal kanama, bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı, diyare ve pelvik ağrı ile başvuran doğurganlık çağındaki kadın hastalarda ayırıcı tanıda akla intestinal endometriozis de gelmelidir. Bu tip hastalarda etkilenmiş bağırsak segmentinin rezeksiyonu ve anastomoz en iyi tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir.

Anahtar kelimeler: Ekstragenital endometriozis, laparoskopi, anterior rezeksiyon, sigmoid kolon

ABSTRACT

Endometriosis is the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity. Although it is common in women in the reproductive age, intestinal endometriosis is extremely rare and may lead to serious clinical problems. In this article, we present two rare cases of endometriosis localized in the sigmoid colon lumen. The first case is a 45 year-old female complaining of rectal bleeding for 6 months. A polypoid lesion with suspicion of malignancy, 3-4 cm in size was identified at colonoscopy. Laparoscopic anterior resection was performed since it was not suitable for colonoscopic polypectomy. The pathology examination revealed extragenital endometriosis. The second case is a 36 year-old female admitted for lower abdominal pain and rectal bleeding for the last 3 months. She was diagnosed with sigmoid diverticulitis. The patient's symptoms regressed with medical treatment, but due to early and multiple recurrent episodes it was decided to perform an elective laparoscopic anterior resection. The pathology report stated diverticulosis coli and intraluminal endometriosis. Intestinal endometriosis should be considered as part of the differential diagnosis in female patients of the reproductive age who present with constipation, gastrointestinal bleeding, nausea, vomiting, cramp-like abdominal pain, diarrhea and pelvic pain. In these patients, resection and anastomosis of the effected bowel segment is accepted as the choice of treatment.

Keywords: Extragenital endometriosis, laparoscopy, anterior resection, sigmoid colon

GİRİŞ

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterin kavite dışında görülmesine denir (1). İlk olarak 1896 yılında Recklinghausen tarafından tanımlanmış olup daha sonraları 1921 yılında Sampson tarafından daha ayrıntılı olarak üzerinde durulmuştur. Doğurganlık çağındaki %15 oranında görülebilirken, infertil kadınlarda da yaklaşık %50 oranında rastlanabilir (2). Daha çok pelvik organlarda görülür. Pelvis dışında bulunduğu ekstragenital veya ekstrapelvik denir. Ekstragenital endometriozis başta bağırsaklar ve idrar yolları olmak üzere her organda görülebilir (3). 1953 yılında Barnes tarafından akciğer endometriozisi, 1921 yılında ise Judd tarafından mesane yerleşimli endometriozis tarif edilmiştir. Bağırsak yerleşimli endometriozise ilk laparoskopik yaklaşım 1980 yılında rapor edilmiştir (4). Biz de bu makalede nadir rastlanan, sigmoid kolon lümeninde bulunan ve laparoskopik anterior rezeksiyon yaptığımız, 2 endometriozis vakasını sunduk.

OLGU SUNUMU

Birinci vakamız; yaklaşık 6 aydır mevcut rektal kanama şikayeti ile polikliniğimize başvuran 45 yaşında kadın hastadır. Özgeçmişinde, kronik hastalığı, düzenli kullandığı ilaç veya geçirilmiş ameliyatı yoktur. G3P3Y3, hepsi normal spontan vajinal doğum ve üç senedir adet görmüyordu. Fizik muayenesi olağan, rektal tuşede ele gelen kitlesi yoktu. Yapılan kolonoskopisinde; sigmoid kolonda 3-4 cm çapında malign görünümlü polipoid lezyon mevcuttu. Biyopsi sonucu hiperplastik polip olarak bildirildi. Polip kolonoskopik eksizyon için uygun olmadığından ve hastanın kanama şikayetleri devam ettiğinden hastaya laparoskopik anterior rezeksiyon

¹İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İzmir, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence

Turan Acar
e-posta:
drturanacar1982@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 15.05.2014
Kabul Tarihi / Accepted: 05.09.2014
Çevrimiçi Yayın Tarihi /
Available Online Date: 10.07.2015

©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.

yapıldı. Patoloji sonucu, ekstrasjenital endometriozis olarak raporlandı (Resim 1a, b). Postoperatif dönemde herhangi bir komplikasyona rastlanmadı, yedinci gün şifayla taburcu edildi. Hasta şu an takibinin yedinci ayında ve herhangi bir şikayeti yoktur.

İkinci vakamız; 36 yaşında kadın hastadır. Yaklaşık 3 aydır olan karın ağrısı ve rektal kanama şikayetiyle acil servise başvurdu. Özgeçmişinde, kronik hastalığı, düzenli kullandığı ilaç ve geçirilmiş ameliyatı yoktu. G1P1Y1, 2004 yılında sezaryenle doğum yapmış ve halen düzenli adet görüyordu. Yapılan tetkikler sonrasında hastada sigmoid kolon düzeyinde divertikü-lite rastlandı. Hastanın medikal tedavi ile semptomları geriledi fakat erken dönemde şikayetleri tekrarladı. Nüks geliştiğinde çekilen tüm batin bilgisayarlı tomografisinde (BT) lokalize peritonit bulguları mevcuttu. Hastaya intravenöz antibiyoterapi başlandı fakat şikayetleri gerilemedi. Erken dönemde nüks gelişen ve şikayetleri gerilemeyen hastaya, yaşı da göz önüne alınarak, elektif şartlarda ameliyat planlandı. Eksplorasyonda, sigmoid kolonun batin ön duvarına yapıştığı ve bu alanda kapalı perforasyon olduğu gözlemlendi. Hastaya laparoskopik anterior rezeksiyon yapıldı. Patoloji sonucu, divertikülozis koli ve intraluminal endometriozis olarak raporlandı. Postoperatif herhangi bir komplikasyona rastlanmadı, sekizinci gün şifayla taburcu edildi. Hasta şu an takibinin yedinci ayında ve herhangi bir şikayeti yoktur.

Hastalara hastalıkları, yapılacak işlemler ve yapılan işlemler hakkında detaylı bilgi verilip, hasta rıza formu doldurtulmuştur. Bilimsel çalışma yapılabilmesi için gerekli onamlar alınmıştır.

TARTIŞMA

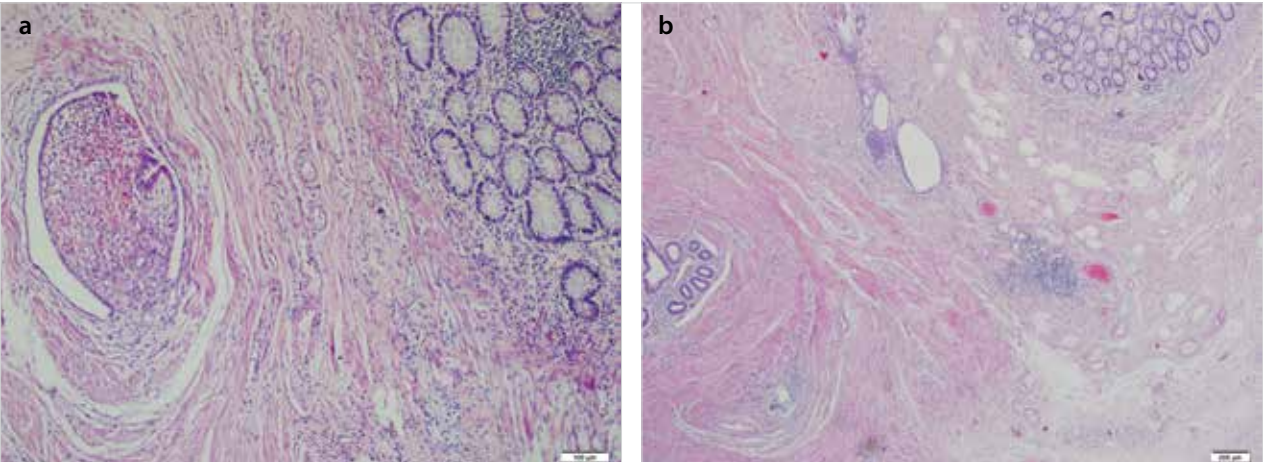
Endometriozis, histolojik olarak endometriyal gland ve stromanın uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanmaktadır (1). Gelişiminde Sampson tarafından ortaya atılan, endometriyal hücrelerin menstruasyon boyunca Fallop tüpleri yoluyla peritoneal kaviteye ve çeşitli diğer alanlara doğru ilerlediği, retrograd yayılım teorisi en çok kabul görendir. Endometriozis daha sık genital organlarda ve pelvik peritonda, nadir olarak da gastrointestinal sistem (GİS), akciğer, mesane, büyük omentum, cerrahi skarlar, mezenter, böbrek, deri ve nazal kavitede görülür (5). Gastrointestinal sistemde en sık rektosigmoid bileşkede ve bunu takiben de ileum ve appendikste görülür (6). İntestinal endometriozis genellikle asemptomatiktir. Fakat gastrointestinal kanama, bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı, diyare, konstipasyon, intususepsiyon görülebilir.

Semptomlar tek başına tanı koymada yardımcı değildir. Bizim vakalarımızdaki ortak şikayet de rektal kanama idi. Ayrıca bağırsak içerisinde inflamasyon ve fibrozis oluşturarak, lümeninde daralma ve zamanla obstrüksiyona neden olabilir. Bunun sonucu olarak da bağırsak tıkanıklığı ve perforasyon görülebilir. Çoğu intestinal endometriozis tanısı laparoskopi ya da laparotomi sonrasında konulmaktadır. Bizim vakalarımızda da tanı preoperatif tanı testleriyle konulamamıştır. Hastaların tanıları laparoskopik olarak çıkartılan sigmoid kolonun patolojik incelemesi sonucunda konulmuştur.

Endometriozis genellikle serozayı ya da subserozal tabakayı tutmakla beraber bazen kolonun tüm tabakalarını da tutabilir. Tanı koymada, lokalizasyonuna göre, ultrasonografi, BT, manyetik rezonans görüntüleme ve kolonoskopi yardımcı olabilir. Görüntü menstrüel siklusun gününe, stromal ve glandüler elemanların oranına, kanamanın miktarına ve çevre dokudaki inflamatuvar cevaba bağlı olarak değişebilir. Kistik, solid veya hem kistik hem de solid vasıfta olabilirler. İntestinal endometriozisli hastalarda tablo, malignite dahil olmak üzere bir çok hastalıkla karışabileceği için tanı sıklıkla zor ve geç konulabilmektedir. İnce iğne biyopsisi tanıda yardımcıdır ancak çoğunlukla kesin tanı için cerrahi eksizyon materyalinin histopatolojik incelemesi gereklidir (7). Cerrahi tedavi öncesinde hastalara non-steroid anti-inflamatuvar, oral kontraseptif, GnRH analoglarından oluşan medikal tedavi verilebilir. Hastaların büyük bir kısmında semptomatik düzelme görülür fakat tedavilerin kesilmesi halinde nüks oranları çok yüksektir. O yüzden özellikle genç ve ağır semptomları bulunan hastalarda cerrahi tedavi ilk seçenek olmalıdır. Total eksizyon sonrası nüks oranları oldukça azdır (8). Ekstrasjenital olarak bağırsakta yerleşimli endometriozise laparoskopik yaklaşım, ilk olarak 1980 yılında rapor edilmiştir. Yapılacak olası bir kolektomide, ileri laparoskopik girişimler laparotomilerin yerini almış ve cerrahi tedavide altın standart haline gelmeye başlamıştır (9, 10). Laparoskopik cerrahinin laparotomiye oranla morbiditesi çok daha azdır. Biz de hastalarımıza laparoskopik kolon rezeksiyonu uyguladık ve hastaların postoperatif dönemde laparotomiye oranla ağrılarının, solunum problemlerinin, yara yeri enfeksiyonlarının daha az olduğunu, hastaların günlük hayata hızlı adapte olduklarını gözlemledik.

SONUÇ

Konstipasyon, gastrointestinal kanama, bulantı, kusma, kramp tarzı karın ağrısı, diyare ve pelvik ağrı ile başvuran



Resim 1a, b. Kolon duvarında, muskularis propria içinde yerleşmiş endometrial glandlar ve endometrial stroma izlenmektedir. x100 ve x40, HE

doğurganlık çağındaki kadın hastalarda ayırıcı tanıda akla intestinal endometriozis de gelmelidir. Bu tip hastalarda mümkünse laparoskopik olarak, etkilenmiş bağırsak segmentinin rezeksiyonu ve anastomoz en iyi tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir.

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

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

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

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 patients who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - T.A., N.A., S.C.Ç., E.Ç., E.T., N.E.; Design - T.A., N.A., S.C.Ç., E.Ç., E.T., N.E.; Supervision - T.A., N.A., S.C.Ç., E.Ç., E.T., N.E.; Funding - N.A., T.A.; Materials - S.C.Ç., N.E.; Data Collection and/or Processing - T.A., S.C.Ç.; Analysis and/or Interpretation - T.A., E.T.; Literature Review - T.A., N.A.; Writer - T.A., N.A.; Critical Review - E.T., N.E.

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. Nezhat F, Shamshirsaz A, Yildirim G. Pelvic pain, endometriosis, and the role of the gynecologist. In: Altcheck A and Deligdisch L eds. Pediatric, Adolescent and Young Adult Gynecology. 1st ed. New Jersey: Wiley- Blackwell, 2009: 174-194. [\[CrossRef\]](#)
2. Erdem M, Erdem A, Göl K, Yıldırım M. Cesarean scar endometriosis: Case report. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 1992; 2: 15-16.
3. Ali T, Mohammed F, Hoford R, Maharaj D, Sookhoo S. Extrapelvic endometriosis presenting as unusual swellings of the buttock and thigh. West Indian Med J 2001; 50: 328- 330.
4. Nezhat C, Hajhosseini B, King LP. Robotic-assisted laparoscopic treatment of bowel, bladder, and ureteral endometriosis. JSLS 2011; 15: 387-392. [\[CrossRef\]](#)
5. Bergvist A. Extragenital endometriosis: a review. Eur J Surg 1992; 158: 7-12.
6. Remorgida V, Ferrero S, Fulcheri E, Ragni N, Martin DC. Bowel endometriosis: Presentation, diagnosis and treatment. Obst Gynecol Surv 2007; 62: 461-470. [\[CrossRef\]](#)
7. Erkan N, Hacıyanlı M, Sayhan H. Abdominal wall endometriomas. Int J Gynecol Obstet 2005; 89: 59-60. [\[CrossRef\]](#)
8. Kır Şahin F, Şahin DA, Köken G, Koşar MN, Şahin Ö. A case of endometriosis cesarian scar, and review of the literature. İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 68: 117-119.
9. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2050-2059. [\[CrossRef\]](#)
10. Pitkin RM, Parker WH. Operative laparoscopy: a second look after 18 years. Obstet Gynecol 2010; 115: 890-891. [\[CrossRef\]](#)

Is sentinel lymph node biopsy enough for axillary macrometastasis?

Aksilla makrometastazlarında sentinel lenf nodu biyopsisi yeterli mi?

Merdan Fayda¹, Makbule Tambaş¹, Hasan Karanlık²

Dear Editor,

Although the omission of further treatment of the axilla in early stage clinical N0 breast cancer patients with conserved breast and one or two positive micrometastatic sentinel lymph node(s) is relatively well established, the optimal management of the axilla in macrometastatic disease is still controversial. There are three randomized studies, which shed light on this issue (Table 1). The very first trial is Z0011, which includes patients with both micro and macrometastasis in sentinel lymph node(s). Early stage breast cancer patients with clinical N0 disease and one or two positive sentinel lymph node(s) are randomized to axillary lymph node dissection (ALND) vs. sentinel lymph node dissection (SLND) alone. At a median follow-up of 6.3 years, both 5-year overall survival (91.8% vs. 92.5%; ALND vs. SLND) and 5-year disease-free survival (82.2% vs. 83.9%; ALND vs. SLND) are not significantly different between the arms (1, 2). Arguably, Z0011 study is one of the most important practice changing or at least practice questioning randomized study in recent years. The second trial is the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01 study, which has the same patient population of Z0011 but with only one or 2 sentinel micrometastatic lymph node(s) and also the same randomization. In IBCSG 23-01 trial, the 5-year disease-free survival is also not significantly different between the groups (84.4% vs. 87.8%; ALND vs. SLND) (3). IBCSG 23-01 trial not only further strengthens the results of the Z0011 for the omittance of axillary dissection in patients with sentinel micrometastatic lymph node breast cancer but also shows that the quality of life (QOL) of patients could be improved with sentinel biopsy alone in terms of sensory motor neuropathy and lymphedema (3, 4). In the consensus report of Saint Gallen 2013, the policy of avoiding full axillary clearance after one or two positive sentinel nodes is endorsed in situations of conservative surgery and radiotherapy (73%, YES; 21%, NO), including several opinions that the inclusion criteria of the available trial results should be considered (5).

Although the Z0011 trial provokes us to omit axillary dissection in patients with cT1-2cN0 disease finally staged at pT1-2pN1(sn), it creates more problems than it solves in terms of radiotherapy fields (1). The radiotherapy directed to axillary basins (i.e., third field nodal radiotherapy) is not allowed in the protocol of the Z0011 trial. However, the details of radiotherapy fields could not be clearly understood from the original report (1). Many radiation oncologists try to irradiate at least some part of the axillary level 1-2 (i.e., high-tangential fields) and even think of using third field (i.e., supraclavicular level 3), particularly for patients with no reasonable systemic treatment option (i.e., triple negative case). Recently, the detail of radiotherapy fields at least for some part of the patients in the Z0011 trial is presented at the San Antonio Breast Cancer Symposium 2013 (6). Detailed radiotherapy records were received for 228 patients only: 104/389 (26.7%) ALND vs. 124/404 (30.7%) SLND. Sixty-one of 104 (59%) patients in ALND arm also received some form of lymphatic radiotherapy [supraclavicular, n=22 (21%), posterior axillary boost n=6 (6%), and high tangents n=33 (32%)]. In the SLND arm, some form of lymphatic radiotherapy was also used for 73 of 124 (59%) patients [supraclavicular n=21 (17%), posterior axillary boost n=12 (10%), and high tangents n=40 (32%)] (6). Although the data of the central radiotherapy review of the entire Z0011 population could not be available currently, approximately 60% of the patients have received some form of lymphatic radiotherapy and 18.9% of them have major protocol violation (i.e., third field nodal radiotherapy is not allowed in the protocol). Thus, regional radiotherapy may contribute to the results that have been obtained from both arms of the Z0011 trial.

The third trial is the AMAROS study, which included almost the same population of Z0011 but with different randomization. Patients with cT1-2cN0 disease and with positive sentinel lymph node are randomized to axillary radiotherapy (level I+II+III and medial supraclavicular) vs. ALND. Five-year axillary recurrence rates (1.03% vs. 0.54%; Axillary RT vs. ALND) are not significantly different between the arms (7). There are no significant differences between treatment arms regarding overall survival (5-year estimates:

¹Department of Radiation Oncology, Istanbul University Oncology Institute, Istanbul, Turkey

²Department of General Surgery, Istanbul University Oncology Institute, Istanbul, Turkey

Address for Correspondence

Yazışma Adresi

Merdan Fayda

e-mail:

merdanfayda@yahoo.com

Received / Geliş Tarihi: 22.01.2015

Accepted / Kabul Tarihi: 12.08.2015

©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. Randomized trials of patients with early stage breast cancer having clinical N0 disease and one or two positive sentinel lymph node(s)

Trial	cT1-2cN0			pT1-2pN1(sn)		Results (regional control)	Comment
	Micromet, SN	Macromet, SN	Extracapsular extension	Randomization	Radiotherapy		
Z0011 (1, 6)	≈40% [ITC included]	≈60%	Gross ECE not included	ALND vs. SLND	Mastectomy (0%) Breast only RT. But at least 70% of both arms received some form of lymphatic RT	ALND≈SLND	Regional radiotherapy may contribute to both arms
IBCSG 23-01 (3)	Yes [ITC included]	None	Not included	ALND vs. SLND	Mastectomy (9%). Breast only RT. PMRT details were not clear.	ALND≈SLND	Less sensory-motor neuropathy and lymphedema with SLND
AMAROS (7)	29% micromet; 12% ITC	59%	Not evaluated	ALND vs. Axillary RT	Mastectomy (17%). Breast only RT or PMRT [34 of 127 (26%) in ALND arm and 51 of 121 (42%) patients in axillary RT arm received CWRT].	ALND≈Axillary RT	Less lymphedema with axillary RT

RT: radiotherapy; ALND: axillary lymph node dissection; SLND: sentinel lymph node dissection; SN: sentinel node; PMRT: postmastectomy radiotherapy; CWRT: chest wall radiotherapy; ITC: isolated tumor cells

92.5% Axillary RT vs. 93.3% ALND; $p=0.3386$) and disease-free survival (5-year estimates: 82.7% Axillary RT vs. 86.9% ALND; $p=0.1788$). Lymphedema was found significantly more often after ALND (1-year: 22% Axillary RT, 40% ALND; $p<0.0001$ and 5-year: 14% Axillary RT, 28% ALND; $p<0.0001$). There is a non-significant trend toward more early shoulder movement impairment after Axillary RT. These findings are compatible with a trend in the following two QOL items in the arm symptom scale: swelling (Axillary RT better) and movement (ALND better). There are no other differences in QOL. Both axillary RT and ALND are equally effective in terms of local control but have lesser lymphedema with axillary RT (7).

Another matter of debate is whether these results could be applicable to the patients treated with mastectomy and SLNB. Only IBCSG 23-01 and AMAROS study included patients with mastectomy (9% and 17% of the patients, respectively). Because radiotherapy details of patients treated with mastectomy in IBCSG 23-01 is not clear, the authors of the trial stated that despite the numbers being small, subgroup analysis suggested that no axillary dissection is acceptable for patients undergoing mastectomy, provided the invasive component of the breast lesion is small (3). Seventeen percent of the patients in the AMAROS study were treated with mastectomy. The chest wall radiotherapy was applied to 34 of 127 (26%) patients in the ALND arm and to 51 of 121 (42%) patients in the axillary RT arm. It is still not clear whether the results of both IBCSG 23-01 and AMAROS trials could be applicable to the patients treated with mastectomy. The decisions should be made individually.

According to the recently published results of a single-center prospective study in patients meeting the Z0011 clinicopathologic criteria (pT1-2; cN0 with <3 positive sentinel lymph nodes), presence of extracapsular extension (ECE) was associated with greater axillary disease burden (8). Twenty percent and 3% of the patients with and without ECE, respectively,

had ≥ 4 additional positive nodes at the completion of ALND ($p<0.0001$); 33% of patients with >2 mm ECE had ≥ 4 additional positive nodes at the completion of ALND when compared with 9% in the <2 mm group ($p<0.0001$). On multivariate analysis, the strongest predictor of ≥ 4 positive nodes at the completion of ALND was >2 mm of ECE (odds ratio, 14.2) (8). Gross extranodal extension was excluded from the Z0011 trial and unfortunately was not reported in the AMAROS trial (1, 7). Even gross ECE (i.e., >2 mm of ECE) was not reported, axillary radiotherapy may still be considered as an alternative treatment option to the axillary dissection according to the results of AMAROS.

In conclusion, the omission of further treatment to axilla after positive micrometastatic sentinel lymph node in patients with conserved breast cT1-2cN0 disease is relatively well established. However, the optimal management of the axilla in macrometastatic disease is still controversial. Z0011 is the only trial that suggests that radiotherapy of the breast alone is enough for axillary macrometastatic sentinel lymph node. However, we have learned from the central radiotherapy review of Z0011, approximately 60% of the patients received some form of lymphatic radiotherapy and 26% of them had major protocol violation (i.e., third field nodal radiotherapy is not allowed in the protocol). Hence, the omission of further treatment to axilla in patients with macrometastatic sentinel lymph node is not appropriate according to the available data. In this case, the best evidence that we have is the AMAROS trial, and it shows us that either ALND or axillary radiotherapy can be an effective option to treat patients with lesser lymphedema in the axillary RT arm. It is still not clear whether these suggestions could be applicable to the patients treated with mastectomy.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.F., H.K.; Design - M.F., H.K.; Supervision - M.F., H.K.; Data Collection and/or Processing - M.F., M.T., H.K.;

Analysis and/or Interpretation - M.F., H.K.; Literature Review - M.F., M.T., H.K.; Writer - M.F.; Critical Review - M.F., H.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.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.F., H.K.; Tasarım - M.F., H.K.; Denetleme - M.F., H.K.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.F., M.T., H.K.; Analiz ve/veya Yorum - M.F., H.K.; Literatür Taraması - M.F., M.T., H.K.; Yazıyı Yazan - M.F.; Eleştirel İnceleme - M.F., H.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

REFERENCES

1. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. JAMA 2011; 305: 569-575. [\[CrossRef\]](#)
2. Giuliano AE, Morrow M, Ballman KV. Axillary vs sentinel lymph node dissection for invasive breast cancer. JAMA 2011; 305: 2290-2291. [\[CrossRef\]](#)
3. Galimberti V, Cole BF, Zurrada S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2013; 14: 297-305. [\[CrossRef\]](#)
4. Fayda M, Karanlık H. Axillary versus sentinel-lymph-node dissection for micrometastatic breast cancer. Lancet Oncol 2013; 14: e250. [\[CrossRef\]](#)
5. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M. St. Gallen 2013: Brief preliminary summary of the consensus discussion. Breast Care (Basel) 2013; 8: 102-109. [\[CrossRef\]](#)
6. Jagsi R, Chadha M, Moni J, Ballman K, Laurie F, Buchholz TA, et al. Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. J Clin Oncol 2014; 32: 3600-3606. [\[CrossRef\]](#)
7. Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. Lancet Oncol 2014; 15: 1303-1310. [\[CrossRef\]](#)
8. Gooch J, King TA, Eaton A, Dengel L, Stempel M, Corben AD, et al. The extent of extracapsular extension may influence the need for axillary lymph node dissection in patients with T1-T2 breast cancer. Ann Surg Oncol 2014; 21: 2897-2903. [\[CrossRef\]](#)

31. CİLT İNDEKSİ – 31th VOLUME INDEX
MART–MARCH | ARALIK–DECEMBER 2015

Hakem Listesi / Reviewer List

Tamer Akça	Nuri Gönüllü	Mehmet Özdoğan
Ömer Alabaz	Hüseyin Gülay	Erkan Öztürk
Ethem Alhan	Sezer Gürer	Ersin Öztürk
Hüsnü Alptekin	Arif Gürpınar	Melih Paksoy
Acar Aren	Turgut İpek	Gürhan Sakman
Fuat Atalay	Adnan İşgör	Gürsel Savcı
Levent Avtan	Selin Kapan	Atakan Sezer
Zafer Cantürk	Hasan Karanlık	Selman Sökmen
Salim Demirci	Cüneyt Kayaalp	Erdoğan Sözüer
Sabri Ergüney	Atila Korkmaz	Korhan Taviloğlu
Metin Ertem	Mustafa Ali Korkut	Ahmet Tekin
Süphan Ertürk	Mehmet Kurtoğlu	Koray Topgül
Mehmet Eryılmaz	Bekir Kuru	Ali Rıza Tümer
Özgür Fırat	Tevfik Küçükkartallar	Cumhur Yeğen
Ali İlker Filiz	Özer Makay	Sezgin Yılmaz
Ethem Geçim	Bülent Menteş	Tuncay Yılmazlar