

TEMEL PRATİK CERRAHI



Editörler
Mertcan AKÇAY
Yasin Alper YILDIZ
Zafer ERGÜL



LIVRES DE L'ANON

2023

Sağlık Bilimleri

TEMEL PRATİK CERRAHİ

Editörler

Mertcan AKÇAY & Yasin Alper YILDIZ & Zafer ERGÜL



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

TEMEL PRATİK CERRAHİ

Editörler

Mertcan AKÇAY & Yasin Alper YILDIZ & Zafer ERGÜL



LIVRE DE LYON

Lyon 2023

Temel Pratik Cerrahi

Editors • Uzm. Dr. Mertcan AKÇAY • ORCID: 0000-0003-3513-292X

Dr. Öğr. Üyesi Yasin Alper YILDIZ • ORCID: 0000-0002-6348-1927

Prof. Dr. Zafer ERGÜL • ORCID: 0000-0002-0310-9218

Cover Design • Motion Graphics

Book Layout • Motion Graphics

First Published • May 2023, Lyon

ISBN: 978-2-38236-558-8

copyright © 2023 by **Livre de Lyon**

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without prior written permission from the Publisher.

Publisher • Livre de Lyon

Address • 37 rue marietton, 69009, Lyon France

website • <http://www.livredelyon.com>

e-mail • livredelyon@gmail.com



LIVRE DE LYON

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	XIII
YAZARLAR	XV
BÖLÜM 1. BLEFAROPLASTİ	1
1. Giriş	1
2. Göz Kapağının Anatomisi	3
3. Pre-operatif Değerlendirme	5
4. Blefaroplasti Ameliyat Teknikleri	6
4.1. Transkonjonktival Alt Kapak Blefaroplasti	7
4.2. Transkutanöz Alt Kapak Blefaroplasti	8
5. Komplikasyonlar	11
6. Sonuç	12
KAYNAKLAR	12
BÖLÜM 2. PREOPERATİF PULMONER RİSKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	17
1. Giriş	17
2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAİ)	20
3. Genel Sağlık Durumu	21
4. Obezite	23
5. Astım	23
6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)	25
7. Perioperatif Pulmoner Komplikasyonları En Aza İndirmek İçin Preoperatif Yönetim	27
8. Literatürün Gözden Geçirilmesi ve Sonuç	29
KAYNAKLAR	30
BÖLÜM 3. BENİGN (İYİ HUYLU) MEME HASTALIKLARI	33
1. Benign Proliferatif lezyonlar-Kanser Riski Olmayanlar	33
1.1. Atipisiz Hiperplazi	33
1.2. Fibrokistik Değişiklik	34
1.3. Yağ Nekrozu	34

2. Fibroepitelyal Lezyonlar	35
2.1. Fibroadenom	35
2.2. Filloides Tümör	37
2.3. Hamartom	38
3. İnfiltratif Psödomalign Lezyonlar	39
3.1. Radyal Skar	39
3.2. Sklerozan Adenozis	39
4. Kistik Lezyonlar	40
5. Hiperplastik Epitelyal Lezyonlar	41
6. İnflamatuvar Hastalıklar	42
6.1. Periduktal Mastit	43
6.2. Duktal Ektazi (Plazma Hücreli Mastit)	44
6.3. Laktasyonel Mastit	44
6.4. Granüloamatöz Mastit	45
7. Takip:	46
KAYNAKLAR	46

BÖLÜM 4. BASIC AND PRACTICAL DIGESTIVE SYSTEM ENDOSCOPY KNOWLEDGE FOR BEGINNERS

1. Introduction	51
2. Brief History of Endoscopy Training	51
3. Nonprocedural Aspects	54
3.1. Pre-Procedure Period	54
3.2. Intra-Procedure Period	54
3.3. Post-Procedure Period	54
4. Optimal Endoscopy Facility	55
5. Working Technique of an Endoscope and The Tower	56
5.2. Endoscopy Tower and Setting It Up	59
6. Diagnostic/Screening EGD	61
6.1. Postures for EGD	62
6.2. EGD İntubation and Examining the Esophagus	62
6.3. Examining the Stomach	64
6.4. Examining the Duodenal Bulb / Second Part of Duodenum	64
6.5. Some Abnormal Lesions Encountered in EGD	65
7. Diagnostic/Screening Colonoscopy	67
7.1. Preparation of the Patient	67

7.2. Postures for Colonoscopy	68
7.3. Examining the Perianal Area and Colonoscope Intubation	69
7.3. Loops and Loop Flattening Techniques	70
7.4. Scope Withdrawal	71
7.5. Examining the Entire Colon	71
8. Conclusion	72
REFERENCES	73
BÖLÜM 5. AKUT ABDOMİNAL AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ	77
1. Tanım	77
2. Ağrı Çeşitleri	77
2.1. Viseral Ağrı	77
2.2. Paryetal Ağrı	77
2.3. Yansıyan Ağrı	78
3. Karakterlerine Göre Karın Ağrısının Sınıflandırılması	78
3.1. Kolik Ağrı	78
3.2. Yanma Tarzında Ağrı	78
3.3. Perforasyon Ağrısı	78
3.4. İskemik Ağrı	78
3.5. İnflamatuvar Ağrı	78
4. Karın Ağrısında Anamnez	79
5. Karın Ağrısında Fizik Muayene	80
6. Karın Ağrısında Laboratuvar	80
7. Karın Ağrısında Görüntüleme	81
8. Karın Ağrısı ile Başvurularda En Sık Karşılaşılan Tanılar	82
8.1. Akut Apendisit	82
8.2. Akut Divertikülit	82
8.3. Barsak Obstrüksiyonları (İleus)	83
8.4. Kolesistit ve Pankreatit	83
KAYNAKLAR	84
BÖLÜM 6. EMERGENCY MANAGEMENT OF ACUTE PANCREATITIS	89
1. Introduction	89
2. Pathophysiology	89
3. Clinical Manifestation	90

3.1. Symptoms	90
3.2. Physical Examination	90
4. Diagnosis	91
4.1. Laboratory	91
4.2. Imaging	93
5. Complications	93
6. Differentiation of Severe Acute Pancreatitis	93
7. Treatment	95
8. Conclusion	96
REFERENCES	96
Bölüm 7. AKUT PANKREATİTTE CERRAHİ YÖNETİM	99
1. Tanım, Epidemiyoloji ve Patofizyoloji	99
1.1. Pankreas Anatomi ve Fizyolojisi	99
1.2. Akut Pankreatit Nedir?	100
1.3. Etiyoloji	100
1.4. Akut Pankreatitin Patofizyolojisi	102
2. Klinik ve Tanı	103
2.1. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri	103
2.2. Tanı	104
2.3. Skorelama	105
2.4. Ayırıcı Tanı	107
3. Tedavi	108
3.1. Genel Prensipler	108
3.2. Önlenmesi	109
3.3. İyileşme Sonrası	109
KAYNAKLAR	110
BÖLÜM 8. PERİTONİT TANI VE TEDAVİSİ	113
Giriş	113
Patofizyoloji	115
Tedavi	117
Sonuç	119
KAYNAKLAR	119

BÖLÜM 9	PRIMARY MALIGNANT LIVER TUMORS	121
1.	Hepatocellular Carcinoma	121
1.1.	Epidemiology	122
1.2.	Risk factors, Etiology and Prevention	124
1.3.	Pathology	130
1.4.	Clinical Presentation	131
1.5.	Diagnosis	131
1.6.	Staging and Prognostic Evaluation	132
1.7.	Treatment	136
2.	Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma	140
3.	Intrahepatic Cholangiocarcinoma	141
3.1.	Epidemiology	141
3.2.	Pathology	142
3.3.	Clinical Presentation	142
3.4.	Diagnosis	143
3.5.	Treatment	143
4.	Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma	144
5.	Biliary Cystadenocarcinoma	146
6.	Squamous Cell Carcinoma	146
7.	Primary Hepatic Sarcoma	146
8.	Angiosarcoma	147
9.	Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma	147
10.	Primary Hepatic Lymphoma	148
	REFERENCES	148
BÖLÜM 10.	KOLON OBSTRUKSİYONLARI	157
1.	Epidemiyoloji	157
2.	Etiyoloji	157
2.1.	Benign Nedenler	157
2.2.	Kolon Maligniteleri	164
3.	Ayrııcı Tanı	164
4.	Sonuç KAYNAKLAR	165
		165

BÖLÜM 11	KALIN BAĞIRSAK OBSTRÜKSİYONU	171
1.	Mekanik Tıkanıklar	173
1.1.	Kolorektal Kanser	173
1.2.	Volvulus	175
1.3.	Divertikülit	177
2.	Fonksiyonel Tıkanıklar	178
2.1.	Ogilvie Sendromu (Kolonik Psödoobstrüksiyon)	179
	KAYNAKLAR	180

BÖLÜM 12	YETİŞKİNLERDE KARIN DUVARI FITIKLARINA GENEL YAKLAŞIM	183
1.	Giriş	183
2.	Anatomi	183
3.	Sınıflandırma	183
4.	Epidemiyoloji	184
5.	Patogenez	184
6.	Klinik Özellikler	185
6.1.	Hikaye	185
6.2.	Fizik Muayane	186
7.	Tanı	186
7.1.	Görüntüleme Yöntemi	186
8.	Ayırıcı Tanı	186
9.	Özel Fıtık Türleri	187
9.1.	Primer Ventral Herni	187
9.2.	Epigastrik Herni	187
9.3.	Umblikal Herni	188
9.4.	Spigelian Hernisi	189
9.5.	İnsizyonel Herni	190
9.6.	İnguinal Herni	191
9.7.	Obturator Herni	192
9.8.	Perineal Herni	193
9.9.	Siyatik Herni	193
9.10.	Lomber Herni	194
9.11.	Parastomal Herni	195
9.12.	Richter Hernisi	196
	KAYNAKÇA	197

BÖLÜM 13	ANAL BÖLGE KANSERLERİ	201
1. Giriş		201
2. Anal Kanserlerin Epidemiyolojisi		202
3. Anal Kanserlerin Etyolojisi		203
4. Anal Kanser Tanısı		204
5. Anal Kanserlerin Histolojik Bulguları		204
5.1. Skuamöz Hücreli Karsinomun Histolojisi		204
5.2. Adenokarsinomun Histolojik Bulguları		205
6. Anal Kanalın Anatomisi		206
7. Anal Kanserlerde Tanı Süreci		206
8. Anal Kanserlerde Tedavi Sürecinin Yönetimi		208
8.1. Kemoterapi		209
8.2. Radyoterapi		209
8.3. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi		210
9. Sonuç		211
KAYNAKLAR		211
BÖLÜM 14	NEUROGENIC BLADDER DISEASE	215
1. Introduction		215
2. Patient History and Examination		217
3. Evaluation of Upper and Lower Urinary Tracts		219
3.1. Test Used in the Evaluation of the Upper Urinary Tract		220
3.2. Tests Used in the Evaluation of the Lower Urinary Tract		221
4. Classification of Neurogenic Bladder		225
5. Treatment		227
REFERENCES		230
BÖLÜM 15	LAPAROSKOPİK CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI	235
1. Abdomene Girişe Dair Komplikasyonlar		238
2. Vasküler Hasar		239
2.1. Minör Vasküler Hasar:		239
2.2. Majör Vasküler Hasar:		240
2.3. Ameliyat Sonrası Gözlemlenen Vasküler Hasar:		241
2.4. Kanamayı Kontrol Altına Almak:		241
2.5. Açık Cerrahiye Dönüş:		242

3. Sinir Yaralanmaları	243
4. Herniasyon	244
4.1. Port Bölgesinden Herniasyon	244
4.2. Örnek Çıkarma (Extraction) Bölgesinde Herniasyon	244
5. Cerrahi Bölge Enfeksiyonu	245
6. Pnömoeritoneuma İlişkin Komplikasyonlar	245
7. Doku Diseksiyonu ve Hemostaza İlişkin Komplikasyonlar	246
7.1. Gastrointestinal Yaralanmalar	246
7.2. İdrar Yolları Yaralanması	248
8. Diğer Komplikasyonlar	249
8.1. Port Bölgesi Metastazları	249
KAYNAKLAR:	249

BÖLÜM 16 ANESTHESIA MANAGEMENT IN LAPAROSCOPIC SURGERY

	255
1. Effects of Laparoscopy on Physiological Systems	255
1.1. Physiological Effects of Pneumoeritoneum	255
1.2. Effects on the Respiratory system	256
1.3. Effects On The Cardiovascular System	257
1.4. Effects On Other Systems	257
2. Anesthesia Management	258
2.1. Preoperative Evaluation	258
2.2. Premedication	258
2.3. Monitoring	258
2.4. Selection of Anesthesia Technique	259
3. Laparoscopic Surgery in Special Cases	260
3.1. Laparoscopic Surgery in Pediatric Patients	260
3.2. Laparoscopic Surgery in Pregnant Patients	261
4. Complications	262
5. Postoperative Analgesia and Nausea-Vomiting	262
REFERENCES	262

BÖLÜM 17 SELECTION OF ANESTHETIC AGENTS IN SPECIAL SURGERIES

	267
1. Anesthetic Agent Selection in Neurosurgical Interventions	267

2. Anesthetic Agent Selection in Cardiac Surgery	269
3. Anesthetic Agent Selection in Bariatric Surgery	270
4. Anesthetic Agent Selection in Otorhinolaryngology Surgery	271
5. Anesthetic Agent Selection in Eye Surgery	272
6. Anesthetic Agent Selection in Urological Surgery	272
7. Anesthetic Agent Selection in Liver Diseases	273
REFERENCES	274
BÖLÜM 18 ANESTHETIC AGENTS USED IN SURGERY	279
1. Anesthesia Overview	279
1.1. Types of Anesthesia	280
1.2. Preoperative Care	282
1.3. Postoperative Period	284
REFERENCES	287
BÖLÜM 19 AKUT APANDİSİT OLGULARINDA LABORATUVAR TESTLERİNİN YERİ	293
KAYNAKLAR	307
BÖLÜM 20 CERRAHİDE GENOMİK YAKLAŞIMLAR ve GENETİK CERRAHİ	309
1. Giriş	309
2. Genleri Etkileyen Mutasyonlar	310
2.1. Meme Kanseri	310
2.2. Diabetes Mellitus	311
2.3. Merkezi Sinir Sistem Hastalıkları	312
2.4. Kalıtsal Non-polipozis Kolorektal Kanser (KNPKK)	312
2.5. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN)	314
3. Çocuklarda Genomik Cerrahi	316
4. Genomik Cerrahi – CRISPR	317
4.1. CRISPR Tekniği	317
4.2. CRISPR Tedavide Kullanımı	318
4.3. CRISPR'nin Verimliliği ve Kısıtlılıkları	321
4.4. Genom Cerrahisinin Gelecekteki Yönü	322
5. Sonuç	322
KAYNAKLAR	323

BÖLÜM 21	KANSER BİYOKİMYASI	327
1.	Genel Kanser Tanımı ve Tarihçesi	327
2.	Kanserin Nedenleri	329
2.1.	Radyasyon Kanserojendir	329
2.2.	Kimyasal Kanserojendir	329
2.3.	Bazı Virüsler Kanserojendir	330
3.	Onkogenler Ve Tümör Bastırıcı Genler	330
3.1.	Onkogenler	331
3.2.	Tümör Baskılayıcı Genler	333
4.	Büyüme Faktörleri Kanser Gelişiminde Büyük Rol Oynamaktadır	335
5.	Mikro-RNA'ların Karsinogenez ve Tümör Metastazındaki Yeri	336
6.	Bazı Kanserler Kalıtsal Özellik Gösterir	337
7.	Birçok Kanser Hücreleri Yüksek Telomeraz Aktivite Seviyeleri Gösterir	337
8.	Kanser Hücrelerinin Apoptozdan Kurtulma Mekanizmaları	338
9.	Nekrozun Proinflamatuvar ve Tümörü Teşvik Eden Etkileri	339
10.	Tümörler Sıklıkla Anjiyojenezi Uyarır	339
11.	Kanser: Enflamasyon ve Obezite İle İlişkisi	340
12.	Metastaz Kanserin En Ciddi Yönüdür	341
13.	Tümör Biyomarkerleri Kan ve Diğer Vücut Sıvıları Seviyeleri	343
13.1.	Enzimler ve İzoenzimler	344
13.2.	Hormonlar	345
13.3.	Onkofetal Antijenler	347
13.4.	Katekolaminler	349
13.5.	Prostat Spesifik Antijen (PSA)	349
13.6.	Reseptörler	350
13.7.	Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)	351
13.8.	ALFA-Fetoprotein (AFP)	351
13.9.	Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (CTC, Circulating Tumor Cell's)	352
14.	Karsinogenez Mekanizmaları Hakkındaki Gelişmeler ve Terapiler	352
	KAYNAKLAR	354

BÖLÜM 22 CLOSTRİDİUM TÜRLERİ	357
Giriş	357
Örnek Alma ve Taşıma	358
Mikroskopik İnceleme ve Koloni Morfolojisinin	
Makroskopik Değerlendirmesi	358
Moleküler Yöntemler	358
Proteomik Yöntemler	359
1. Clostridium Botulinum	359
1.1. Fizyoloji ve Yapı	359
1.2. Toksin	359
1.3. Patogenez	359
1.4. Epidemiyoloji	360
1.5. Klinik Hastalıklar ve Tedavi	360
1.6. Laboratuvar Tanı Testleri	361
1.7. Tedavi, Korunma ve Kontrol	362
2. Clostridium Tetani	362
2.1. Fizyoloji ve Yapı	362
2.2. Toksin	362
2.3. Patogenez ve İmmünite	363
2.4. Epidemiyoloji	363
2.5. Klinik Hastalıklar	363
2.6. Laboratuvar Tanısı	363
2.7. Korunma ve Tedavi	363
2.8. Kontrol	364
3. Clostridium Perfringens	364
3.1. Toksinler	364
3.2. Patogenez ve İmmünite	364
3.3. Epidemiyoloji	365
3.4. Klinik Hastalıklar	365
3.5. Laboratuvar Tanı Testleri	366
3.6. Tedavi Korunma ve Kontrol	366
4. Clostridium Difficile	366
4.1. Toksin	366
4.2. Patogenez ve İmmünite	367
4.3. Epidemiyoloji	367
4.4. Klinik Hastalıklar	367

4.5. Laboratuvar Tanısı	367
4.6. Tedavi Korunma ve Kontrol	367
5. Diğer Klostridial Türler	368
5.1. Clostridium Septicum	368
5.2. Clostridium Sordellii	368
5.3. Clostridium Tertium	368
KAYNAKLAR	368

ÖNSÖZ

Değerli Meslektaşlarım,

Günümüze kadar ulaşan teknoloji ve bilgi birikimiyle insan bedeninin geçmişte tanı konulamayan ya da tedavisinde sıkıntılar yaşanan çoğu hastalıkta değerlendirme yapılarak gerekli cerrahisi planlanılabilmektedir. **Benjamin Carson’ın dediği gibi** iyi bir cerrah sadece teknik yeteneğe değil, aynı zamanda yaptığı şeyin uygunluğuna da odaklanmalıdır. Bu suretle multidisipliner çalışma, cerrahi pratiğinde ön planda tutulmalıdır. Acil ve elektif şartlarda değerlendirme ile cerrahi gerektiren hastalara günümüz pratiğinde denk gelmektedir. Bunların değerlendirilmesinde çeşitli tetkikler, parametreler, görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Teknolojinin gelişmesi ile bu yöntemler yapay zeka, genomik değerlendirme, robotik-laparoskopik cerrahiyi içeren minimal invaziv yaklaşımlar ve farklı onkolojik prensipler şeklinde çeşitlenmektedir.

Sürekli gelişmeye açık ve bilgi paylaşımı ile daha da ileriye gitme öngörüsüne sahip cerrahi branşında temel pratik bilgilerin oluşturulmasının klinisyenler için yol gösterici olacağı düşünülmektedir. Bu kitabın da yol gösterici olması dileğiyle ...

Bu kitap 6 Şubat 2023 tarihinde meydana gelen depremde hayatını kaybeden tüm meslektaşlarımızın anısına adanmıştır.

Prof. Dr. Zafer Ergül

YAZARLAR

Bölüm 1: Meltem Kılıç, Uzm. Dr., Ankara Şehir Hastanesi, Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, E- Mail: meltemakkaya87@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-6947-391X

Bölüm 2: Gülhan Ayhan Albayrak, Uzm. Dr., Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, E-mail: dr.gulhanayhan@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0003-1802-3844

Bölüm 3: Cüneyt Akyüz, Uzm. Dr., Mersin Şehir Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, E-mail: cuneyt_akyuz@yahoo.com, Orcid ID: 0000-0002-5904-701X

Güney Cem Bülbüloğlu, Uzm. Dr., Adana Seyhan Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E- mail: drguneyb@gmail.com, Orcid ID: 0009-0005-8908-3993

Bülent Ünal, Prof. Dr., İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD, E-mail: bulentunal2005@yahoo.com.tr, Orcid ID: 0000-0003-2538-7961

Bölüm 4: Evren Besler, Baş Asistan Uzm. Dr., Health Sciences University, Haydarpaşa Numune Education & Research Hospital T.R., General Surgery Clinic & Surgical Endoscopy Department, E-mail: evrenbesler@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3065-3585

Bölüm 5: Fatih Gün, Uzm. Dr., Kastamonu Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, E-Mail: fatihgun.md@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-3564-5592

Bölüm 6: Halil Emre Koyuncuoğlu, MD, Ankara Sincan Dr. Nafiz Körez State Hospital, Department of Emergency Medicine, E-Mail: hekgazi57@gmail.com, Orcid ID 0000-0002-3634-6850

Fuat Kulaksız, MD, Ankara Sincan Dr. Nafiz Körez State Hospital, Department of Emergency Medicine, E-Mail: fuatkulaksiz@hotmail.com, Orcid ID :0000-0002-8132-6787

Batu Başaran, MD, Ankara Sincan Dr. Nafiz Körez State Hospital, Department of Emergency Medicine, E-Mail: batu_basaran@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0002-8732-4133

Bölüm 7: Mehmet Ali Melik, Uzm. Dr., Medical Point Gaziantep Hastanesi, Genel Cerrahi, E-Mail: m_alimelik@hotmail.com , Orcid ID: 0000-0002-2842-2841

Bölüm 8: Bülent Kaya, Uzm. Dr., Kartal Dr. Lütfi Kırdar Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, E-mail: badeatakaya@hotmail.com ; Orcid ID: 0000-0003-3027-5868

Bölüm 9: Erman Sobutay, M.D, Koç Foundation American Hospital General Surgery Department, E-mail: drsobutay@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5735-2723

Bölüm 10: Adem Şentürk, Uzm. Dr., Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkolojik Cerrahi Kliniği, E-Mail: senturk.adem@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-7626-4649

Bölüm 11: İbrahim H. Özata, MD/PhD (c), Koç University School of Medicine, General Surgeon,, E-Mail: iozata@kuh.ku.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6749-8518

Mekselina Kalender, MD, Koç University School of Medicine, Orcid ID: 0000-0001-9781-514X

Bölüm 12: Vural Argın, Uzm. Dr., Tokat Erbaa Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, E-Mail: vuralargin@outlook.com; Orcid ID: 0000-0002-6526-1821

Bölüm 13: Uğraş Daban, Uzm. Dr., Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Cerrahi Onkoloji Kliniği, E-Mail: udaban@gmail.com; Orcid ID:0000-0001-6243-7425

Bölüm 14: Elif Banu SÖKER, MD, Adana City Hospital, Department of Neurology, E-Mail: ebsdoktor@gmail.com; Orcid ID: 0000-0003-0315-901X

Bölüm 15: İbrahim H. Özata, General Surgeon, MD/PhD(c), Koç University School of Medicine, E-Mail: iozata@kuh.ku.edu.tr, Orcid ID: 0000-0001-6749-8518

Esra Çelik, MD, Koç University School of Medicine, Orcid ID: 0000-0002-2690-5049

Bölüm 16: Özlem Ateşal, Specialist, University of Health Sciences, Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, E-Mail: ozlemturgut12@gmail.com; Orcid ID: 0000-0003-1473-9415.

Bölüm 17: Abdurrahman Tünay, Specialist Dr., University of Health Sciences, Istanbul Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, E-Mail: atunay.02@hotmail.com, Orcid ID: 0000-0001-7118-9312

Bölüm 18: Rabia Edibe Parlar Köprülü, Dr., Istanbul Medipol University, Faculty of Pharmacy Department of Medicinal Pharmacology, E-Mail: rabiaedibeparlar@gmail.com. Orcid ID: 0000-0003-0052-3648

Bölüm 19: Tevfik Honca, Uzm. Dr., Özel Lokman Hekim Akay Hastanesi, Klinik Biyokimya Ve Biyokimya Uzmanı, E-Mail: drth16@gmail.com, Orcid ID: 0000-0003-3723-1374

Haydar Celasin, Doç. Dr., Lokman Hekim Üniversitesi, Genel Cerrahi Uzmanı, E-Mail: haydar.celasin@lokmanhekim.edu.tr, Orcid ID: 0000-0002-7554-0947

Bölüm 20: Barış Paksoy, Uzm. Dr., Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Ana Bilim Dalı, E-Mail: drbarispaksoy@gmail.com, Orcid ID: 0000-0002-5101-2939

Bölüm 21: Naile Mısırlıoğlu, Uz. Dr., Gaziosmanpaşa Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya

E-mail: nailemisirlioglu@gmail.com Orcid ID: 0009-0007-4735-4091

Bölüm 22: Özlem Koca, Uzm. Dr. (Başasistan), Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji, E-Mail: drozlemkoca@gmail.com; Orcid ID: 0000-0002-7167-7794

BÖLÜM 1

BLEFAROPLASTİ

Meltem Kılıç

1. Giriş

Oftalmik plastik cerrahi, öncelikle göz kapağı, lakrimal aparat, yörünge ve peri oküler kozmetik cerrahi bozuklukları ile ilgilenir. Geçmişte, ortalama bir oftalmik plastik cerrah, esas olarak fonksiyonel disiplinlere odaklanırken ve çok az cerrah ise kozmetik cerrahiye ilgi göstermiştir. Ancak günümüzde bu eğilim giderek değişmekte ve çoğu oftalmik cerrah kozmetik ameliyatlar yapmakta ve hatta birçoğu bu uygulama alanında uzmanlaşmaktadır (1).

Göz, yüz estetiğinin önemli bir bileşenidir ve blefaroplasti, yüz uyumunda ve yaşlanma algısında hayati bir olumlu rol oynayabilir. Yorgun görünen gözler, fazla deri, sarkık göz kapakları veya göz çevresindeki halkalar gibi belirtiler blefaroplastiden fayda görebilir. Ayrıca kaş veya orta yüz germe, lazer veya kimyasal cilt yenileme gibi diğer yüz ve cilt gençleştirme prosedürleriyle birleştirilebilir (2).

Blefaroplasti, üst ve alt göz kapaklarının cerrahi olarak gençleştirilmesidir. Kozmetik estetik cerrahi işlemleri arasında en sık yapılanlar arasındadır. Hem üst hem de alt blefaroplastiler, optimal sonuçlara ulaşmak ve komplikasyonları önlemek için dikkatli planlama ve titiz uygulama gerektiren, teknik olarak zorlu operasyonlardır. Hem üst hem de alt blefaroplastiler için çok sayıda teknik tanımlanmış olup, bir tekniğin diğerine üstünlüğünü destekleyen hiçbir karşılaştırmalı veri yoktur. Hangi yaklaşım kullanılırsa kullanılsın operasyonun amacı göze ve periorbital bölgeye genç ve doğal bir görünüm kazandırmak olmalıdır. Üst blefaroplasti için amaç, pretarsal boşlukla uygun orantılı olarak çekici bir üst kapak kıvrım hacmini eski haline getirirken, iyi tanımlanmış bir üst kapak kıvrımı ile pretarsal boşluğun görünürlüğünü eski haline getirmektir. Alt blefaroplasti, yanağa sorunsuz geçiş ile pürüzsüz bir alt göz kapağı yüzeyi oluşturmayı amaçlar. Bu hedeflere ulaşılırken, palpebral fissürün şekli ve boyutları korunmalı veya geliştirilmelidir (3).

Plastik cerrahideki diğer prosedürler gibi, blefaroplasti kavramı da periorbital anatomi, yüz topografisi ve yaşlanma sürecine ilişkin artan bilgiye ikincil olarak yıllar içinde gelişmiştir. Sonuç olarak, güvenliği en üst düzeye çıkarmak ve estetik sonuçları iyileştirmek amacıyla çeşitli cerrahi teknikler tanımlanmıştır (1).

Belirli bir blefaroplasti tekniğinin seçimi, birkaç farklı düşünce ekolüyle yoğun bir şekilde tartışılmıştır. Blefaroplasti kavramı, periorbital anatomi, yüz topografisi ve yaşlanma sürecine ilişkin artan bilgiye ikincil olarak yıllar içinde gelişmiştir. Sonuç olarak, güvenliği en üst düzeye çıkarmak ve estetik sonuçları iyileştirmek amacıyla çeşitli cerrahi teknikler tanımlanmıştır. Alt blefaroplasti ile postoperatif komplikasyon korkusu, çoğu cerrahı bazen estetiği optimize etme pahasına daha konservatif yaklaşımlara yöneltmiştir (4).

Göz kapakları ve periorbital bölgedeki değişiklikler, yaşlanma belirtileri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve genellikle büyük endişe kaynağıdır. Yaşlanan bir göz kapağı, cilt gevşekliliği, orbital septum (OS), kantal tendonlar ve orbicularis kaslarını içeren çeşitli değişiklikler gösterir. Orbital yağ dokusunun prolapsusu, kaz ayağı benzeri radyasyonlar ve perioküler kırışıklıklar ile ilişkilidir. Son on yıl içinde, alt göz kapaklarının restorasyonu ve gençleştirilmesine yönelik talep, lazer yüzey yenileme, dermal dolgu maddeleri ve kimyasal peeling gibi invaziv olmayan prosedürler ya da alt göz kapağı blefaroplasti ve orta yüz germe gibi daha invaziv prosedürler ile çok kat artmıştır (5).

Alt göz kapağı blefaroplastisi, yaşlanan alt göz kapaklarının istenmeyen ilerlemesini ele almak için geleneksel olmuştur. Bu, genç bir yüz görünümü için kaş ve yanak ile ilgili yaşlanan periorbital dokuların restorasyonunda tatmin edici kozmetik sonuçlar ve olumlu değişiklikler sağlayan, zaman içinde test edilmiş bir tekniktir. Günümüzde alt göz kapağı blefaroplastisi ya trans kutanöz yaklaşımla ya da trans konjonktival yaklaşımla yapılmaktadır. İki cerrahi yaklaşımdan trans konjonktival yaklaşım, trans kutanöz yaklaşımın yerine geçerse de muhtemelen daha az postoperatif skar ve ektropion ile daha basit ve daha hızlı bir cerrahi teknik olduğu için trans kutanöz yaklaşıma göre tercih edilmektedir (5).

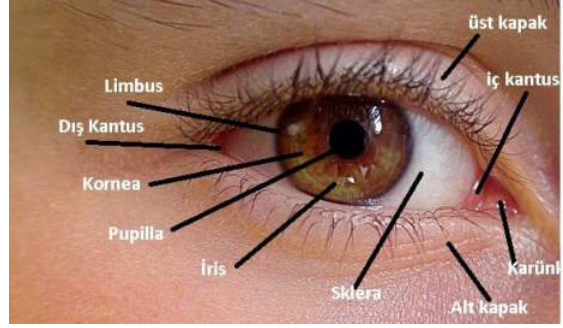
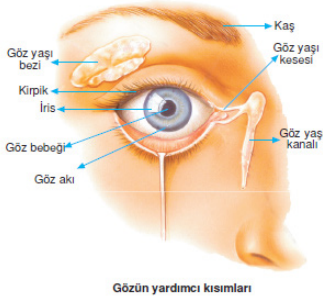
Yağ ve cilt eksizyonu halen mevcut alt kapak blefaroplastisi ile gerçekleştirilirken, mevcut eğilimler, yüz yaşlanmasıyla ilişkili görünür hacim kaybını geri yüklemek için orbital ve suborbicularis oculi yağ (SOOF) relokasyonu ve yağ transpozisyonunu içerebilen bir doku koruyucuyu takip eder (2-4).

Alt göz kapağı blefaroplastisi sırasında sarkan yağ yastıkçıkları çöküntü alanlarına hareket ettirilebilir. Diğer vücut bölgelerinden yağ veya dermis yağ greftlerinin alınması başka bir seçenek sağlayabilir. Mikro yağ grefti, özellikle genellikle “büyütme blefaroplastisi” olarak anılan klasik yağ şekillendirme tekniklerinden sonra, blefaroplasti sonrası oyuğu olan hastalarda büyütmeye için harika bir alternatiftir. Küçük insizyonlardan otojen yağın aspirasyon ve reenjeksiyon lipohekelininin mükemmel sonuçlar sağladığı bildirilmiştir. Son zamanlarda periorbital hacmi değiştirmek için otolog yağ enjeksiyonu veya hyalüronik asit dermal dolgu maddelerinin kullanımı, yumuşak doku atrofisi nedeniyle geleneksel blefaroplastiye uygun olmayan vakalar için başka bir seçenek sağlamıştır. Alt kapak mal pozisyonunu önlemek için lateral kantopeksi ve kantoplasti artık alt kapak blefaroplastisinin ayrılmaz bir parçası haline gelmiştir (5).

2. Göz Kapağının Anatomisi

Alt göz kapağının cerrahi anatomisi, iyatrojenik komplikasyonları önlemek için iç yapıların kesin olarak bilinmesini gerektirir. Alt kapak blefaroplastisinde cerrahi açıdan ana risk noktaları, OS, alt oblik kas ve alt kapak retraktörleri veya kapsülopalpebral fasya ile ilgilidir. Kritik bölgedeki dokuları işlerken özel dikkat gösterilmelidir. İlk olarak Hwang ve arkadaşları tarafından tanımlanan “kritik bölge” cerrahisi trans kutanöz alt kapak blefaroplastisini takiben alt göz kapağının zayıflığına veya iyatrojenik ektropiyona neden olabilen pre-tarsal veya pre-septal orbital orbicularis kasının (OOM) postoperatif felcinden kaçınmak önemlidir (6). Bu alan, pretarsal ve pre-septal OOM’leri besleyen fasiyal sinirin zigomatik dallarının terminal dallarını içerir. Bu kritik bölge, merkezi lateral kantustan 30° inferolateral 2,5 cm uzaklıkta bulunan 0,5 cm yarıçaplı bir daire olarak tanımlanır (6).

Normalde alt göz kapağının kenarı, en düşük noktası orta pupil hattının temporalinde olacak şekilde inferior korneal limbusta durmaktadır. Anatomik olarak, alt göz kapağı üç lamele ayrılır: bir ön lamel (göz kapağı derisi ve orbicularis oculi kasını içerir), bir orta lamel (OS’dir) ve bir arka lamel (tarsal plaka, palpebral konjonktiva ve göz kapağı ekartörlerinden oluşur). OS, yörünge içeriği ile yüzeysel yüz arasında bir diyafram oluşturan ve alt tarsusun alt kenarına yerleştirilen ince fibröz bir yapıdır. Üst ve alt göz kapakları ve periorbital bölge anatomisi Şekil 1’de belirtilmiştir.



Şekil 1: Üst ve alt göz kapakları ve periorbital bölge anatomisi

Alt göz kapağı retraktörü veya KPF ayrıca alt tarsusun alt kenarına da girer. Yanal olarak, orbital tutucu bağ, orbikularis kası ile kemik arasındaki indirekt bağlantıyı oluşturur. Ligament, orbital kenardan orbikularisin alt yüzeyine kadar uzanır. Orbital tutucu bağı genişletilmiş lateral ucu, lateral orbital kalınlaşma ile karışır. Bu bağ genişlemesi, Kikkawa ve arkadaşları (7) tarafından çeşitli şekillerde orbitomalar bağ ve Pessa ve arkadaşları (8) tarafından malar septum olarak tanımlanmıştır. Derinin kemiğe bağlanması, bu bölgelerde lokalize oyuklara neden olur.

Periorbital bölgede, üç oyuk gözlenir: orbita kenarı boşluk, zigomatik boşluk ve septal birleşme boşluğu. Goldberg ve arkadaşları bu boşlukların tanımlanmasının gençleştirme için dermal dolgu maddelerine uygun çerçeveye yardımcı olduğunu bildirmiştir (9).

Alt kısım ile ilişkili üç retro septal yağ yastığı vardır ve bunlar blefaroplasti göz kapağı konturu ve alt kısımda önemli bir husustur. Alt oblik, medial ve merkezi yağ yastıkları arasında uzanır ve komşu yağ yastıklarının cerrahi diseksiyonu sırasında iatrojenik travmaya eğilimlidir. Santral ve lateral yağ yastıklarının, KPF'den inferolateral orbital kenara fasiyal bir genişleme olan kavisli genişleme ile ayrılır. Orbita kenarının yaklaşık 2 mm dışında, OS'nin inferolateral kısmının eklenmesi ve lateral yağ yastığının orbita kenarına yayılması Eisner girintisi oluşturulur (3, 5).

Codner, kavisli bir yapı olan Clifford ligamanını tanımlamıştır. Bu yapı Lockwood bağının genişlemesi ile orbita kenarından inferolaterale girer. Bu ligamentöz genişleme, alt göz kapağının orta ve yan yağ kompartımanları arasındaki septum ile birleşir ve alt kapak diseksiyonu sırasında lateral desteği sağlamak için korunmalıdır (10). Dutton, kavisli genişlemenin alt rektus ve alt oblik kasları kontrol etmeye hizmet ederken aynı zamanda Lockwood bağının

aşırı geriye doğru yer değiştirmesini önlemek için koruyucu bir mekanizma görevine sahiptir (11).

Alt göz kapağı blefaroplastisindeki çağdaş estetik trendler, “göz torbası” belirginliğini azaltmaya, böylece alt kapak-yanak birleşimini silmeye ve alt kapak yanak arayüzünün yumuşak geçişini yeniden oluşturmaya odaklanır. Steatoblefaron olarak da bilinen alt göz kapaklarındaki orbital yağın bu sarkması veya herniasyonu sıklıkla “göz altı torbaları” görünümünü verir.

Steatoblefaron şu şekilde derecelendirilebilir (12):

- S = -1: Çok belirgin yağ yastıkçıkları
- S = 0: Hafifçe fark edilen yağ yastıkçıkları
- S = +1: Üç yağ yastığının da yokluğu
- S = +2: Periorbital yağın boşaltılması

3. Pre-operatif Değerlendirme

Alt kapak blefaroplastisinin yaygın endikasyonları arasında ritidoz ve alt göz kapağı dermatokalazisi, göreceli steatoblefaron, belirgin nazojugal oluk, infraorbital/malar sönmesi, malar höyükler veya fistolar ve alt göz kapağı asimetrisi yer alır. Bunların çoğu, alt göz kapağının çift dışbükey deformitesi ile ilişkilidir (üstteki dışbükeylik, prolabe orbital yağdan kaynaklanır, içbükeylik, içi boş alt orbital kenardan kaynaklanır ve alt dışbükeylik, malar tümsekten kaynaklanır) ve aşağıdakilerle karakterize edilir: alt orbital kenarın belirginliği, alt göz kapağı yüzey alanının uzaması ve orbital yağ yastıkçıklarının eğriliği veya fitiklaşması (13).

Hastanın durumunu değerlendirmek için cilt erişim miktarına, orbital yağ herniasyonu miktarına, infraorbital kenarın boşluğuna, lateral kantusun gevşekliğine, alt göz kapağının tonuna ve göz kapağı-yanak kompleksindeki vektöre dayalı alt blefaroplasti tipi ve tekniği için uygun bir algoritma kullanmak akıllıca olacaktır (14).

Buna göre, minimal cilt fazlalığı ve doku değişikliği olan ve intraorbital yağ hernisi olan genç hastalar, trans konjonktival bir yaklaşımdan fayda görür ve fazla deri için trans kutanöz yaklaşım tercih edilir. Blefaroplasti prosedürleri planlanmadan önce detaylı bir preoperatif değerlendirme yapılmalıdır. Bu, herhangi bir cerrahi müdahale dahil olmak üzere kapsamlı bir tıbbi geçmiş ve oftalmik geçmiş içerir (13, 14).

Fizik muayene özellikle alt göz kapağı pozisyonu, peri oküler cilt, orbital yağ prolapsusu (sıklıkla yukarı bakışta daha belirgin hale gelir), gözyaşı oluğu

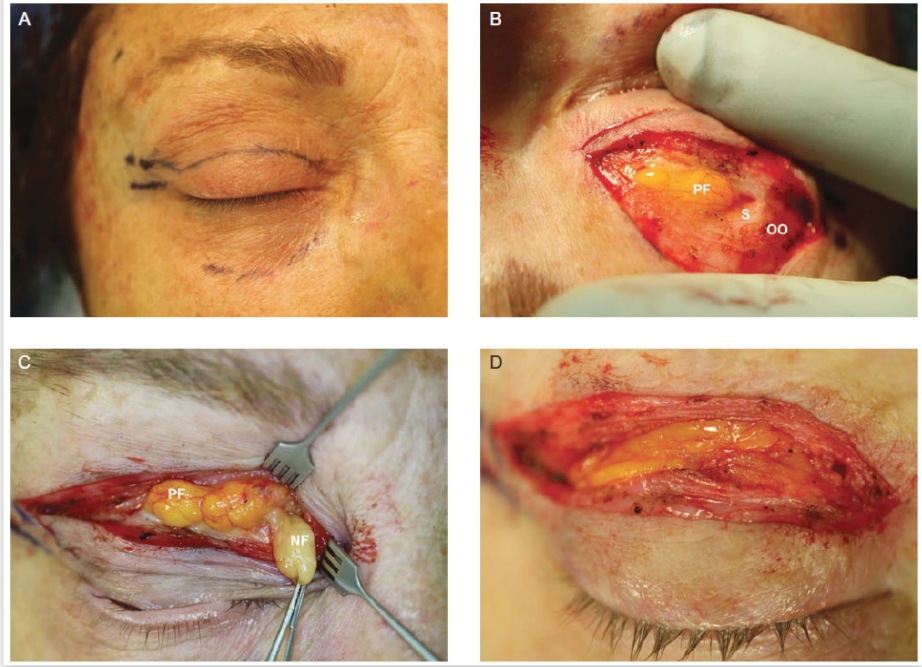
deformitesinin varlığı, inferior skleral görünüm, kuru göz muayenesi, yatay kapak gevşekliği, kantal tendon gevşekliği, yanak projeksiyonu, malar ve orbital kenar ile alt göz kapağı arasındaki ilişkiyi tanımlayan negatif vektör hesaplaması yapılmalıdır. Hastadan yazılı bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası koşulların fotoğraflı olarak belgelenmesi tavsiye edilir (15).

4. Blefaroplasti Ameliyat Teknikleri

Alt göz kapağı blefaroplasti için transkütanöz ve trans konjonktival olmak üzere iki ana cerrahi yaklaşım bulunmaktadır. Daha önce, alt göz kapağı blefaroplastisi için ana yaklaşım trans kutanözdür ancak trans konjonktival yaklaşımın endikasyonlarının izsiz cerrahi ve cilt fazlalığının olmadığı genç hastalar seçilmektedir. Bununla birlikte, cerrahi yaklaşımlarla ilgili tercihleri etkileyen faktörleri belirleyen ABD merkezli bir çalışma, alt göz kapağı blefaroplastisinde trans konjonktival yaklaşımlara tercihi bir kayma olduğunu göstermiştir (16).

Her iki yaklaşım da orta yüzdeki fitiklaşmış orbital yağ ve hacim kaybını ele alsa da sarkan üç orbital yağ dokusunun tamamının çıkarılması alt göz kapağında içi boş bir görünüm oluşturur. Orbital yağın yer değiştirmesi ve yeniden konumlandırılması ile korunması, malar eminense kademeli bir geçiş yarattığı ve üst yüzün pürüzsüz bir konturu ile sonuçlandığı için daha uygundur. Atrofik septum veya septorrafi için güçlendirme ve orbikularis kasının, lateral kantal tendonun ve cildin gerilmesi ile birlikte bu yaklaşımların bir kombinasyonu olumlu sonuçlar elde edilir (16).

İnferior skleral görünüme neden olan skarlar, cerrahları transkütanöz yaklaşımdan kaçınma konusunda en yaygın caydırıcı faktördür. Appling ve arkadaşları tarafından iki yaklaşımın karşılaştırmalı bir çalışmada trans konjonktival yaklaşımın skleral görünümün %3, trans kutanözde ise oranın %28'e çıktığını göstermiştir (17). Alt göz kapağı blefaroplasti ameliyatı, hastanın ve/veya cerrahın tercihine, adjuvan ameliyat ihtiyacına ve cerrahi planlamaya göre lokal veya genel anestezi altında yapılabilir. Üst göz kapağı blefaroplasti ameliyatı Şekil-2 de belirtilmiştir (Çekimler tarafıma aittir).



Şekil 2: (A) 73 yaşında bir kadında üst blefaroplastinin cilt izleri, alt blefaroplasti lateral kantil insizyonuna paralel olarak işaretlenmiş elipsin yanıl uzantısını ve kıvrımını. İdeal olarak ikisi arasındaki mesafe 10 mm olmalıdır, ancak çoğu zaman bu mesafe kısalır. (B) Yağ yastığını açığa çıkaran üst insizyonu, orbicularis oculi kası (OO) ve septumu (S) diseksiyonu tekniği. (C) Pre-aponevrotik (merkezi) yağ yastığını (PF) ve soluk nazal yağ yastığını (NF) gösteren üst kapak orbital yağ. (D) Harekete geçirildikten ve hacim artışı için üst kapak kıvrımına örtüldükten sonra pre-aponörotik yağ.

4.1. Transkonjonktival Alt Kapak Blefaroplasti

Hastaya anestezi olarak 1:100.000 epinefrin içeren yaklaşık %1 lidokain alt fornikse ve üç yağ yastığının tümüne yaklaşık 0.2 mL'lik ek bir lokal anestezi takviyesi ile göz kapağı derisine enjekte edilir. Konjonktiva yoluyla tarsusun yaklaşık 4 – 6 mm aşağısından pre-septal veya retro-septal insizyon yapılır. Radyofrekans monopolar koter, makasla keskin diseksiyona göre daha iyi hemostaz sağlar. Göz küresi üzerindeki hafif basınç, yağ dokusunun medial, merkezi ve yanıl bölmelerini sarkıtır. Yağ dokusu kazanır ve radyofrekans monopolar veya bipolar koter ile koruyucu yağ diseksiyonu yapılır. Medial ve santral arasında uzanan alt oblik kas yağ cepleri dikkatli diseksiyonla korunur.

Göz küresi üzerindeki hafif basıncın da desteğiyle orbita kenarını düzelterek yağ eksizyonu için son noktaya ulaşılır. Orbital yağa erişildikten sonra eksize edilebilir veya yeniden konumlandırılabilir (18).

Kossler ve arkadaşlarının ABD’li oküloplastik cerrahlar arasında yaptığı bir çalışmada, alt göz kapağı blefaroplastisi sırasında cerrahların %99’u orbital yağların bir kısmını eksize ederken, %80’i ise yağın yeniden konumlandırılmasını tercih etmiştir (16). Medial, santral ve lateral yağ yastıkçıları, yeniden konumlandırılan veya infraorbital kenarın ötesinde SOOF alanına taşınan üç yağ pedikülüne dönüştürülür. Orbiküler kasın altındaki sarkan yağın, infraorbital kenarın ötesine transpozisyonunu sağlamak için orbito-malar bağın daha fazla serbest bırakılması yapılır. Yağ dokusu, subperiosteal veya supra-periosteal düzlemde yeniden konumlandırılabilir. Bu teknikte alt orbital rim anatomisi maskelenir, böylece orta yüzün daha pürüzsüz ve canlanmış bir konturu elde edilir (19).

Yağ pedikülleri subperiosteal düzlem boyunca transpoze edildiğinde, inferior orbital kenarın altından arkus marjinalis boyunca bir insizyon yapılır. Periosteum, altta yatan alt yörünge kemiğinden kaldırılır ve diseksiyon, yağ transpozisyonu için bir cep oluşturmak üzere aşağı doğru yaklaşık 15 mm taşınır. Infraorbital nörovasküler sinir demetine zarar vermemeye özen gösterilmelidir. Supraperiosteal yağ transpozisyonunda, diseksiyon düzlemi suborbikularis düzlemi boyuncadır. Subperiosteal veya supra-periosteal düzlemde yağ transpozisyonu benzer sonuçlar verse de Massry ve arkadaşları, yağ supra-periosteal düzleme transpoze edildiğinde daha fazla morarma, şişme ve kontur anormallikleri olduğunu ifade etmiştir (20). Konjonktival insizyon dikilmez ancak konjonktival epitelin alt ve üst kenarları üst üste binmeyi önlemek için yan yana getirilir. Bununla birlikte, bazı hekimler konjonktival insizyonu dikmeyi tercih eder. Kesi genellikle istenen sonucu vermek için bir hafta içinde iyileşir (21).

4.2. Transkutanöz Alt Kapak Blefaroplasti

Yağ eksizyonu ile trans kutanöz alt göz kapağı blefaroplasti, yaşlanmanın göz üzerindeki hoş olmayan etkilerini düzeltmeye yönelik çok eski bir tekniktir. Alt göz kapağı konturu için güvenli ve etkili bir yöntemdir (22).

Deri işaretleri tercihen lokal anestezi solüsyon enjeksiyonundan önce oturur pozisyonda yapılır. “Skin pinch” tekniği yağ sarkması söz konusu olmadığında cilt gevşekliliğinin belirlenmesinde etkilidir. Derinin orbicularis’ten yukarı kaldırıldığı subsilier bir insizyon ideal yaklaşımdır. Forsepsler arasındaki

cilt kıştırma miktarı, rezeksiyonun bir ölçüsüdür. Fazlalık derinin konservatif eksizyonu, altta yatan orbikularis korunarak gerçekleştirilir. Cilt insizyonunun ardından OS tanımlanır ve üç orbital yağ yastığını ortaya çıkarmak için bir kesi yapılır. Orbito-malar ligamanının serbest bırakılmasının ardından SOOF bölgesine transfer edilmeden önce yağ yastıklarına erişilir veya rezeke edilir ya da üç yağ pedikülü haline getirilir. Trans kutan yaklaşımın avantajı, kantal gevşekliğin şiddetine göre orta yüz germe ve lateral kantopeksi veya kantoplasti ile kombine edilebilmesidir (23).

Lateral kantal sütür kantopeksi, 1–2 mm’lik minimal lateral kantus gevşekliği durumunda tercih edilirken, lateral retinaküler kantopeksi, 3–6 mm’lik orta kantal gevşeklik için daha uygundur. Bununla birlikte, şiddetli gevşeklik (>6 mm) için kantolizli kantoplasti veya lateral tarsal şerit prosedürü uygulanır (22).

Daha az konservatif bir “deri-kas flebi” yöntemi de subsilyer bir insizyonla yapılabilir. Pretarsal orbicularis liflerine dokunulmazken cilt ve pre-septal orbicularis tek flep gibi kaldırılır. OS boyunca yörünge kenarına kadar diseksiyon gerçekleştirilir. Septum kesildikten sonra periorbital yağ düzenlenir. Fazla deri eksize edilir; ancak denervasyonuna neden olan orbikularis hasarı alt göz kapağı gevşekliğine yol açabilir. Başlangıçta fazlalık pretarsal orbicularis kası eksize edilmiş olsa da günümüzde fazlalık pre-septal orbicularis kasının kesilmesi birçok cerrah tarafından tercih edilmektedir. Her iki kapaktan eksize edilen yağ miktarı karşılaştırılmalı ve üniform eksizyonu sağlamak için ölçülebilir. Gerekirse minimum cilt eksizyonu ile cilt monofilament 6 “O”/7 “O” naylon veya polipropilen sütürle kapatılır (24).

Hipoplastik malar bölgeleri olan hastalarda alt kapak blefaroplastisinin bir başka modifikasyonu, orta yüz için standart kantopeksi ve yanak kaldırma ile birlikte orbital yağın ve SOOF pedinin çift göğüslenmesi ve alt orbital marjın kaldırılmasını birleştirir. Bu teknikte, septal sonrası yağ tek tip bir tabaka oluşturacak şekilde inceltir ve hipoplastik malar bölge üzerinde SOOF’a kadar yeniden kaplama yapılır ve pürüzsüz bir göz kapağı-yanak geçişi oluşturulur (25).

Bu yağ apronu periosta ve SOOF’a sabitlenir, böylece SOOF’u yağ önlüğü üzerinde yeniden sarar ve yanak hacmini artırırken kruvaze bir SOOF kaldırması oluşturur. Bu modifiye edilmiş alt kapak blefaroplastisi, düz malar çıkıntısı olan hastalarda güvenli ve etkili bir seçenektir (25).

Yakın tarihte, gözyaşı oluşu deformitesini kamufle etmek için KPF, OS ve orbital yağ kompleksinin subsilyer bir insizyon yoluyla aşağı doğru döndürülmesi mükemmel sonuçlar gösterilmiştir. Bu teknikte, titiz diseksiyon ve

KPF, septum ve yağ kompleksinin bir flebi oluşturulduktan sonra, doku gerilimi serbest bırakıldıktan sonra flep arkus marjinalisin 5 – 6 mm altına kadar uzatılır. Yalpaze şeklindeki vaskülarize flep, kesintili emilebilir sütürler kullanılarak supra-periosteal dokulara yerleştirilir (22). Lateral kantoplasti ameliyatı Şekil 3’te belirtilmektedir (Çekimler tarafıma aittir).



Şekil 3: 73 yaşında bir kadında adım adım lateral kantoplasti. (A) Yanal kantotomi. (B) Alt kantoliz. (C) Kısalma ve sıkma derecesinin tahmin edilmesi. (D) Çift kollu sütür ile tarsal plakanın kesik ucundan dikey ısırıklar. (E) Whitnall tüberkülünün bulunduğu yere yakın lateral orbital kenarda derin periosteal ısırık, beyaz ok Eisler’in yağ yastığını gösteriyor ve (F) gri çizgili bir dikişle lateral kantal açısını yeniden oluşturuyor.

5. Komplikasyonlar

Alt kapak blefaroplastisini takiben en endişe verici komplikasyon postoperatif retro-orbital kanamadır. Bu, nadir fakat potansiyel olarak görmeyi tehdit eden bir komplikasyondur ve acil müdahale gerektirir. Yağ eksizyonu ve manipülasyonu sırasında kanamaların titiz bir şekilde koterize edilmesi büyük önem taşımaktadır (26).

Ayrıca transkütanöz yaklaşımda orbikularis kasında oluşan ödem ve kanama görme keskinliğini etkileyebilir. Rancati ve arkadaşları transkütanöz yaklaşımdan sonra skleral durum, lagofalmi, yetersiz deri çıkarılması, alt göz kapağında sikatrizasyon, retraksiyon, cilt skarı ve ektropiyon gibi komplikasyonların ortaya çıktığını ve trans konjonktival yaklaşımla önlenebileceğini göstermişlerdir (27).

Alt çenenin hem trans konjonktival hem de transkütanöz yaklaşımlarında sık karşılaşılan diğer komplikasyonlar göz kapağı blefaroplasti morarma, yüzeysel hematoma veya ekimoz, kuru gözler, ameliyat sırasında kornea travması, enfeksiyonlar, yetersiz lipektomi, diplopiye neden olan alt oblik hasarı, ameliyat sonrası peri oküler pigmentasyon ve göz kapağı asimetrisidir. Güvenlik ve etkinlik açısından, Garcia ve arkadaşlarına göre, trans kütanöz alt göz kapağı blefaroplastisinde zaman içinde değerlendirme operasyonunun etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve yağ eksizyonu ile trans kütanöz alt göz kapağı blefaroplastisinin istenmeyen sekellerin ele alınması için en iyi yöntemdir (28).

Guo ve arkadaşları transkonjonktival blefaroplastiyi, minimum komplikasyona sahip olduğu için izole göz kapağı torbaları için birincil seçenek olarak savundu ve aşırı cilt ile ilişkili senil kapak değişiklikleri için transkütanöz yaklaşımı savunmuştur. Ayrıca, alt blefaroplasti sırasında gözyaşı oluşu deformitesinde ve belirgin olan yağ değiştirme veya iskelet kenarı transpozisyon tekniğini öne çıkarmıştır (29).

Alt blefaroplastinin her iki yaklaşımında da orbital yağın transpozisyonu veya otolog yağ grefti birçok hekim tarafından tercih edilmekle birlikte toplaklara veya kontur sorunlarına neden olabilir. Alt blefaroplasti sonrası yağ dolgusu uygulanan hastalarda yağ rezorpsiyon miktarında, sıvı retansiyonu, vasküler yetmezlik ve rezorpsiyon veya hacim tutma yüzdesinde önemli bir değişiklik olmadığını bildirilmiştir. Komplikasyonlardan kaçınma büyük öneme sahip olmakla birlikte, cerrahi karar verme klinik bulguların dengesine ve risk/fayda profiline dayanmalıdır (30).

Bu nedenle, alt kapak blefaroplastisindeki estetik eğilimler, alt göz kapağı yağ çıkıntılarının azaltılmasıyla birlikte göz kapağı-yanak birleşiminin

silinmesine odaklanır. Cerrahların çoğunluğu (%80) yağ relokasyonu ve alt göz kapağında yeniden konumlandırma gerçekleştirdiğinden bu eğilimleri desteklemektedir. Buna karşın yaklaşık %17'si, daha hızlı ve teknik olarak daha az zahmetli bir prosedür olduğu için supra-periosteal yağ naklini tercih etmektedir. Yağın yeniden konumlandırılması hem transkonjonktival hem de transkutanöz yaklaşımda yapılırsa da SOOF'a transpozisyon için optimum pedikül fleplerini oluşturmak üzere her iki yaklaşımda da bir miktar yağ eksize edilmektedir (31).

6. Sonuç

Sonuç olarak, transkutanöz veya transkonjonktival alt blefaroplastide intraorbital yağın konservatif eksizyonunun, alt göz kapağının gençleştirilmesi için öngörülebilir ve estetik açıdan kabul edilebilir bir prosedür olduğu kanıtlanmıştır ve orbital yağın optimum şekilde korunması, sarkmış orbital yağın tamamen çıkarılmasından daha iyi bir alternatiftir.

Transkonjonktival yaklaşım sıklıkla tercih edilse de bazı aşırı deri fazlalığı vakalarında trans kutanöz alt kapak blefaroplasti tekniği zorunludur. En az postoperatif komplikasyon ile yüksek hasta memnuniyeti her cerrahın hedefidir.

Uygun hasta seçimi, yeterli cerrahi eğitim ve titiz diseksiyon ile alt blefaroplasti sonrası yüz gençleştirmede tutarlı bir şekilde tekrarlanabilir estetik sonuç ve uyum başarılabilir. Bu nedenle alt göz kapağı blefaroplasti ameliyatı için en iyi ve en doğru yaklaşım yoktur. Hastanın gereksinimleri ve cerrahi trendler hakkında doğru bilgi, herhangi bir estetik cerrah için olmazsa olmazdır. Bu nedenle, alt kapak blefaroplastisine ideal yaklaşım açısından önerilen bilgilerin çoğu en iyi ihtimalle anekdot niteliğindedir ve eğilimler devam etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yu P, Chen S, Gu T, Zhao M, Teng L, Lu J. Small-Incisional Techniques for Double-Eyelid Blepharoplasty: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Nov 8.

2. Nishioka H, Yuzuriha S, Yanagisawa D. "Predicting Facial Changes After Blepharoplasty". *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2022 Sep; 75(9):3499-3505.

3. Charles WN, Lim HK, Charles RC, Basta M, Khajuria A. Evidence-Based Blepharoplasty: An Analysis of Highly Cited Research Papers. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2022 Jul-Aug 01; 38(4):325-329.

4. Ilhan C, Aydemir GA, Aydemir E. Changes in Intraocular Pressure and Ocular Biometry After Blepharoplasty. *Aesthetic Plast Surg.* 2022 Oct; 46(5):2295-2300.
5. Abdolalizadeh P, Kashkouli MB, Maleki M, Karimi N, Jafarpour S, Zarastvand F. Prevalence of Masked versus Unmasked Blepharoptosis in Subjects Seeking for Blepharoplasty and or Eyebrow Lift. *Semin Ophthalmol.* 2022 Jul 4; 37(5):651-656.
6. Hwang K, Lee DK, Lee EJ, Chung IH, Lee SI. Innervation of the lower eyelid in relation to blepharoplasty and midface lift: Clinical observation and cadaveric study. *Ann Plast Surg* 2001; 47:1-5.
7. Kikkawa DO, Lemke BN, Dortzbach RK. Relations of the superficial musculoaponeurotic system to the orbit and characterization of the orbitomalar ligament. *Ophth Plast Reconstr Surg* 1996; 12:77-88.
8. Pessa JE, Zadoo VP, Adrian EK, Woodward R, Garza JR. Anatomy of a “black eye”: A newly described fascial system of the lower eyelid. *Clin Anat* 1998; 11:157-61.
9. Goldberg Robert A. The Three periorbital hollows: A paradigm for periorbital rejuvenation. *Plast Reconstr Surg* 2005; 116:1796-804.
10. Codner MA, Hanna MK. Applied anatomy of the eyelids and orbit. In: Nahai F, editor. *The Art of Aesthetic Surgery: Principles and Techniques.* St Louis: Quality Medical Publishing; 2005. p. 634–8.
11. Dutton JJ. *Atlas of Clinical and Surgical Anatomy.* Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 95-6.
12. Shah M, Lee G, Levebvre DR, Pasquale LR. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One* 2013.
13. Hwang J, Park TH. A novel preoperative analysis method of upper blepharoplasty: Movable pulley concept. *J Cosmet Dermatol.* 2022 Oct; 21(10):4714-4721.
14. Bernardini F, Staiger T, Moellhoff N, Giunta RE, Braig D, Ehrl D, Woodward J, Cotofana S, Kohler LH, Frank K. Facial Recognition Pattern before and after Lower Eyelid Blepharoplasty: An Eye Tracking Analysis. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2022 May; 30(2):271-276.
15. Hollander MHJ, Delli K, Vissink A, Schepers RH, Jansma J. Patient-reported aesthetic outcomes of upper blepharoplasty: a randomized controlled trial comparing two surgical techniques. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2022 Sep; 51(9):1161-1169.

16. Kossler AL, Peng GL, Yoo DB, Azizzadeh B, Massry GG. Current trends in upper and lower eyelid blepharoplasty among American Society of ophthalmic plastic and reconstructive surgery members. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 2018; 34:37-42.

17. Appling WD, Patrinely JR, Salzer TA. Transconjunctival approach vs subciliary skin-muscle ap approach for orbital fracture repair. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1993; 119:1000-7.

18. Raggio BS, Winters R. Lower Lid Transconjunctival Blepharoplasty. 2022 Jul 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.

19. Rao V, Sullivan PK, Lower Lid Blepharoplasty in Men. *Clin Plast Surg*. 2022 Apr; 49(2):213-220.

20. Yoo DB, Peng GL, Massry GG. Transconjunctival lower blepharoplasty with fat repositioning: A retrospective comparison of transposing fat to the subperiosteal vs supraperiosteal planes. *JAMA Facial Plast Surg* 2013; 15:176-81.

21. Blanch A, Zingarello V, Young K, Rodriguez-Baeza A, Vaianti L, Riccardi F. Single access upper blepharoplasty and lower lid lateral fat pad removal: A proven technique with low recurrence rate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2022 Nov; 75(11):4297-4303.

22. Hu XG, Zhou Y, Ji K. Prevention of eyelid malposition by three-step supporting technique in the transcutaneous lower blepharoplasty. *J Chin Med Assoc*. 2021 Feb 1; 84(2):191-196.

23. Patel A, Wang Y, Massry GG. Management of Postblepharoplasty Lower Eyelid Retraction. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Nov; 27(4):425-434.

24. Jacono AA. Transcutaneous Blepharoplasty with Volume Preservation: Indications, Advantages, Technique, Contraindications, and Alternatives. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2021 May; 29(2):209-228.

25. Nural H. Vertical Space Lift: Transcutaneous Lower Blepharoplasty, Subperiosteal Midface Lift, and Lower Face Lift: A Novel Technique of Buccal Fat Suspension to Medial Infraorbital Rim. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2021 Dec 15; 4(1): ojab038.

26. Faris C. Lower Eyelid Blepharoplasty – Reducing Complications. *Facial Plast Surg*. 2023 Feb; 39(1):1.

27. Rancati A, Jacovella P, Zampieri AE. Lower blepharoplasty review, transconjunctival vs. transcutaneous approach. *Modern Plast Surg* 2015; 5:1-8.

28. Garcia RE, McCollough EG. Transcutaneous lower eyelid blepharoplasty with fat excision: A shift-resisting paradigm. *Arch Facial Plast Surg* 2006; 8:374-80.

29. Guo L, Bi H, Xue C. Comprehensive considerations in blepharoplasty in an Asian population: A 10-year experience. *Aesthetic Plast Surg* 2010; 34:466-74.

30. Maamari RN, Massry GG, Holds JB. Complications Associated with Fat Grafting to the Lower Eyelid. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2019 Nov; 27(4):435-441.

31. Wang Y, Zhang Y, Tian N. Cause and Management of Suture-related Ocular Complications after Buried-suture Double-eyelid Blepharoplasty. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2021 Dec; 74(12):3431-3436.

BÖLÜM 2

PREOPERATİF PULMONER RİSKLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülhan Ayhan Albayrak

1. Giriş

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar, majör cerrahi geçiren hastalarda en sık görülen morbiditeler arasındadır. Yine de bu komplikasyonların sıklığına ve potansiyel ciddiyetine rağmen, ameliyat öncesi hasta değerlendirmeleri sıklıkla pulmoner risklerden çok kardiyak risklere odaklanma eğilimindedir. Klinisyenlerin uygun preoperatif değerlendirme ve müdahale yoluyla önlemeye çalıştıkları başlıca pulmoner komplikasyonlar arasında pnömoni, uzamış mekanik ventilasyon veya solunum yetmezliği, atelektazi, bronkospazm ve kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA) alevlenmeleri yer alır. Bu komplikasyonlar genellikle sanılandan daha yaygındır. Gözden Geçirilmiş Kardiyak Risk İndeksi kohortunda, non-kardiyak majör cerrahi geçiren 3.970 hastadan elde edilen veriler, solunum yetmezliği (%2) ve pnömoni (%1), gibi pulmoner komplikasyonların en yaygın iki kardiyovasküler komplikasyon olan pulmoner ödem (%1) ve miyokard enfarktüsü (%1) ile karşılaştırılabilir veya biraz daha yüksek oranlarda olduğunu göstermiştir (1).

Literatürde yayınlanan diğer çalışmalar incelendiğinde postoperatif pulmoner komplikasyon gelişen hastaların, postoperatif kardiyovasküler komplikasyon gelişen hastalardan daha uzun hastanede kalış süreleri olduğunu ifade edilmiştir. Örneğin, yoğun bakım ünitesinde pnömoni geliştiren bir hasta, uzun süreli ventilasyona ihtiyaç duyabilir ve hastanede uzun ve maliyetli bir kalış süresine sahip olabilir. KOA, genel sağlık durumu ve yaş, artmış riskle en açık şekilde ilişkili faktörlerdir ve ameliyat öncesi değerlendirme sırasında göz önünde bulundurulmalıdır (2).

Ameliyat öncesi pulmoner değerlendirme, önceden var olan solunum yolu hastalıklarının kapsamlı bir değerlendirilmesi ve solunum komplikasyonlarının perioperatif riskinin tahminini içerir. Amaç, perioperatif riski prognostik olarak belirlemek, pulmoner hastalığı cerrahiden önce optimize etmek ve

komplikasyonları en aza indirmek için perioperatif bakımı planlamaktır. Preoperatif pulmoner komplikasyonların (PPK), hem torasik hem de torasik olmayan cerrahi hastalarda perioperatif morbidite ve mortaliteye önemli katkıları olduğu uzun zamandır kabul edilmektedir. PPK'lerin tanımı literatürde farklılık göstermekle birlikte genellikle atelektazi, solunum yolu enfeksiyonları, altta yatan akciğer hastalığının alevlenmesi, hipoksemi ve invaziv veya invaziv olmayan mekanik ventilasyon ihtiyacını içerir (3).

İnsidansı ayrıca çalışılan popülasyona ve perioperatif ve cerrahi uygulamaya bağlıdır, ancak genellikle %3 –6 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Bazı çalışmalar, uzun vadeli mortalite ile anlamlı bir ilişki ile kardiyak komplikasyonlara benzer veya daha yüksek insidanslar bildirmektedir. Hastanın komorbiditeleri ve anestezi ve cerrahinin etkileri, bu komplikasyonların çoğunda paylaşılan ortak bir patofizyolojik yola neden olabilir. İntravenöz ve volatil anesteziklerin, nöromusküler bloke edici ilaçların, opioidlerin ve diğer solunum depresanlarının rezidüel etkileri, cerrahi travmanın neden olduğu ağrı, yaralanma ve diyafragma disfonksiyonu ile birleştiğinde, akciğer hacminde (fonksiyonel rezidüel kapasite, vital kapasite ve tidal) azalmaya yol açar. Sonuçta atelektazi, ventilasyon/perfüzyon (V/Q) uyumsuzluğu, hipoksemi ve artmış solunum yolu enfeksiyonu riski ile sonuçlanır (3).

Bu süreç özellikle göğüs ve üst abdominal bölge ameliyatlarında rol oynar. Diğer perioperatif olaylar da mikro aspirasyonlar, aşırı sıvı uygulaması, kan ürünü ile ilgili komplikasyonlar gibi olumsuz solunum olaylarına katkıda bulunabilir (4).

Preoperatif pulmoner komplikasyonlarla ilişkili birçok risk faktörü tanımlanmıştır. Komorbid hastalıklar, ameliyatın tipi ve anestezi bakımı bunlar arasında en temel nedenlerdir. Pulmoner ve kardiyak komplikasyonların yanı sıra perioperatif mortalitede önemli ölçüde artmış risk taşıyan diğer bir popülasyon pulmoner hipertansiyonu olan hastalardır (2).

Preoperatif pulmoner komplikasyonlar riskinin nicel bir tahmini, daha kesin bir prognoz belirlemeye olanak tanır ve güvenli bir yönetim planının hazırlanmasına yardımcı olabilir (örneğin, anestezi seçimi, invazivlik ve postoperatif izleme gibi). Bu amaçla çoklu risk sınıflandırma endeksleri geliştirilmiştir. Bunlardan ARISCAT ve Gupta risk hesaplayıcılarının klinik uygulamada kullanımı nispeten basittir ve ileriye dönük olarak doğrulanmıştır (4).

ARISCAT skoru yedi hasta ve ameliyatla ilişkili risk faktörünü hesaba katar ve solunum yolu enfeksiyonu veya yetmezliği, bronkospazm, atelektazi,

plevral efüzyon, pnömotoraks veya aspirasyon pnömonisi olarak tanımlanan preoperatif pulmoner komplikasyonlara ilişkin genel riski tahmin etmeyi amaçlar. Hastalar düşük (skor <26 puan), orta (26 ila 44 puan) ve yüksek risk (puan \geq 45 puan) olarak sınıflandırılır (4).

Gupta cerrahi risk hesaplayıcısı, Amerikan Cerrahi Derneği'nin (ACS), Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP) verilerinden türetilen ve doğrulanan çoklu risk faktörlerini kullanır. 48 saatten fazla mekanik ventilasyon gerektirme riski ameliyattan sonraki 30 gün içinde cerrahi veya planlanmamış entübasyon bunlar arasında sayılabilir. Algoritma, ameliyat yerini, Amerikan Anestezi Uzmanları Derneğinin Fiziksel Durum sınıfını, ameliyatın acil olup olmadığını, hastanın fonksiyonel durumunu ve ameliyat öncesi sepsis varlığını dikkate alır. Her hasta için perioperatif risk, cerrahinin potansiyel faydalarına karşı dengelenmelidir. Çok ciddi pulmoner hastalığı olan veya yüksek risk olarak kabul edilen hastalarda bile, hiçbir düzeyde solunum fonksiyon bozukluğu cerrahi için mutlak bir kontrendikasyon olarak görülmemelidir (5). Perioperatif pulmoner komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri Tablo 1' de belirtilmiştir (6).

Tablo 1: Perioperatif pulmoner komplikasyonlarla ilişkili risk faktörleri (6)

Yaş (> 50 yaş)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı Sigara içmek (özellikle halen sigara içmek)
Obstrüktif uyku apnesi
Kalp yetmezliği
Amerikan Anestezi Derneği Fiziksel Durum sınıfı \geq 2
İşlevsel bağımlılık
Serum albümini < 3,5 mg/dL
Ameliyatla ilişkili risk faktörleri
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Yüksek riskli cerrahi bölge (intratorasik, intraabdominal, baş ve boyun, beyin cerrahisi) ▪ Ameliyat süresi > 3 saat Acil ameliyat Anestezi ile ilişkili risk faktörleri ▪ Genel anestezi
Uzun etkili nöromusküler blokerler ve rezidüel nöromusküler blokaj
Postoperatif epidural analjezi

2. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH)

KOAH postoperatif pulmoner komplikasyon riskini iki katına çıkarır. Klinik uygulamada, KOAH şiddetinin postoperatif pulmoner komplikasyon oranlarını etkilediğini tespit edilmiştir. Fizik muayene bulguları risk büyüklüğünü değerlendirmede yardımcı olabilir; azalan solunum sesleri, uzamış ekspirasyon, raller, hırıltılar ve ronküslerin her biri, bu bulgulardan herhangi birinin olmaması ile karşılaştırıldığında pulmoner komplikasyonlarda altı kat artışa neden olmaktadır (7).

KOAH yaygın, önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Küresel Girişimi tarafından tanımlandığı gibi, genellikle zararlı partiküllere veya gazlara önemli ölçüde maruz kalmanın neden olduğu hava yolu ve/veya alveolar anormalliklere bağlı olan kalıcı solunum semptomları ve hava akımı kısıtlamasına neden olacağı tanımlanmıştır. Şimdiye kadar, KOAH ile ilişkili en önemli risk faktörü sigara içme miktarı ve süresidir. Diğer risk faktörleri arasında çevresel veya mesleki maruziyetler, genetik nedenler (α -1 anti-tripsin eksikliği) ve çocukluk hastalıkları (neonatal bronkopulmoner displazi, astım) yer alır (7).

KOAH, kronik inflamasyon, parankimal yıkım ve tam olarak geri döndürülemez olan gelişmiş hava yolu reaktivitesi ile ilişkilidir. Bu, kronik bronşit, amfizem ve astımlı özellikler gibi klinik belirtilere yol açar. Uygun klinik bağlamda, tanının doğrulanması, bronkodilatör sonrası zorlu ekspiratuar hacmin 1 sn'de (FEV_1)/zorlu vital kapasite (FVC) oranının 0.7'den düşük olduğunu gösteren ve geriye dönüşsüz hava akımı sınırlamasını doğrulayan spirometri testi gerektirir (7).

Hastalığın ciddiyeti daha sonra bronkodilatör tedavisi sonrası FEV_1 'e dayanır. Tıbbi yönetim, farmakolojik olmayan müdahaleler (sigarayı bırakma, aşılama, pulmoner rehabilitasyon ve uzun süreli oksijen tedavisi) ve farmakoterapi (inhale ve/veya oral bronkodilatörler, inhale glukokortikoidler ve fosfodiesteraz-4 inhibitörleri) bir kombinasyonunu içerir. KOAH hastalarının ameliyat öncesi değerlendirmesi, hastanın temel semptomlarını ve fonksiyonel kapasitesini değerlendirmek ve aktif KOAH alevlenmesini veya solunum yolu enfeksiyonunu ekarte etmek için kapsamlı bir klinik öykü ve fizik muayeneyi içerir (7).

Yeni veya kötüleşen nefes darlığı, öksürük ve balgam miktarı ve kıvamında değişiklikler, başlangıçtan daha düşük oksijen saturasyonu, sistemik enfeksiyon belirtileri, aktif hırıltı veya solunum sıkıntısı raporları daha fazla araştırma

gerektirir. Bu durumlarda, elektif cerrahiye ertelemek, hastayı göğüs hastalıkları uzmanına yönlendirmek gereklidir. Ameliyat öncesi laboratuvar incelemeleri hastalığın ciddiyetine, mevcut solunum durumuna ve planlanan ameliyata dayalıdır (8).

Başlangıçtaki semptomlarda değişiklik olan hastalarda ve akciğer rezeksiyonu ameliyatı geçiren hastalarda yeni solunum fonksiyon testi (SFT) yapılmalıdır. KOAH hastalarının çoğunda, preoperatif arteriyel kan gazı (AKG) analizi, perioperatif yönetimi önemli ölçüde değiştirmeyecektir.

Bununla birlikte, hipoksemi veya hiperkapni olduğu bilinen veya şüphelenilen hastalarda ve preoperatif pulmoner komplikasyonlarla riski yüksek olan veya postoperatif mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda yararlı olabilir. Bu, yeterli postoperatif izleme, mekanik ventilasyon sırasında PaCO₂ seviyelerinin taban çizgisine yakın tutulması ve hedeflenen oksijen tedavisi dahil olmak üzere güvenli bir perioperatif yönetim planının oluşturulmasına yardımcı olur. Diğer laboratuvar araştırmaları, komorbiditeler, ilaçlar ve planlanan cerrahi prosedürle ilgili spesifik endikasyonlara dayanmaktadır (8).

Ameliyat öncesi akciğer graflerinin potansiyel değeri, perioperatif planın iptal edilmesini veya değiştirilmesini gerektirecek anormallikleri belirlemek ve ameliyat sonrası anormalliklerle karşılaştırma için bir temel oluşturmaktır. Bununla birlikte, perioperatif bakımı nadiren etkilediğinden, mevcut kanıtlar ameliyat öncesi göğüs röntgenlerinin rutin kullanımını desteklememektedir. Yine de başlangıç durumuna göre değişiklik gösteren KOAH hastalarında, bilinen diğer kardiyorespiratuar komorbiditeleri olanlarda ve intratorasik veya majör intraabdominal cerrahi geçiren 50 yaşın üzerindeki hastalarda göğüs röntgeni çekilmesi mantıklıdır (8).

Hem stabil KOAH'lı preoperatif hastalar hem de alevlenmelerle başvuran hastalar, en son klinik kılavuzlara göre optimal şekilde değerlendirilmelidir. Yakın zamanda veya uzamış bir glukokortikoid kürü olan hastalar için, perioperatif takviye endike olabilir (8).

3. Genel Sağlık Durumu

Genel sağlık durumu, değerlendirmenin önemli bir belirleyicisidir. Mevcut sağlık durumunu tanımlamak için Amerikan Anestezi Uzmanları Derneği (ASA) fiziksel durum sınıflandırması kullanılabilir. ASA sınıflandırması, ameliyat geçiren hastalarda genel mortalite riskini tahmin etmek için tasarlanmıştır, ancak bir dizi çalışma, kardiyovasküler ve pulmoner komplikasyonları da tahmin ettiğini göstermiştir (9).

Beş sınıflı ASA sisteminde sınıf 2'den yüksek derecelendirilen hastalarda, sınıf 2 veya daha düşük derecelendirilenlere kıyasla postoperatif pulmoner komplikasyon riski iki ila üç kat daha fazladır (10). Bu nedenle entegre bir risk indeksi olarak ASA sınıflandırması, yalnızca anestezi uzmanının hastanın genel fiziksel durumunu değerlendirmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda postoperatif pulmoner komplikasyon olasılığını da tahmin eder.

Postoperatif pulmoner komplikasyonlar için bir risk faktörü olarak hasta yaşıdır. İleri yaş, bu komplikasyonların riskinde artış ile ilişkili olsa da bu risk artışının yaşla mı yoksa artan yaşla ilişkili komorbiditelerle mi ilgili olduğu açık değildir (9,10). Tablo 2'de ARISCAT skorlama sistemi belirtilmiştir (6)

Tablo 2: ARISCAT Skorlama Sistemi (6)

Risk faktörleri	Puanlama
Yaş	
≤ 50	0
51–80	3
> 80	16
Ameliyat öncesi nabız oksimetre doygunluğu	
≥ 96%	0
91–95%	8
≤ 90%	24
Son bir ayda solunum yolu enfeksiyonu	
Yok	0
Var	17
Preoperative hemoglobin ≤ 10 g/dL	
Yok	0
Var	11
Cerrahi insizyon bölgesi	
Periferik	0
Üst abdominal bölge	15
Intratorasik bölge	24
Cerrahi süresi (saat)	
<2	0
2–3	16
>3	23
Acil Cerrahi	
Yok	0
Var	8

4. Obezite

Ameliyattan sonra azalan akciğer hacmi, postoperatif pulmoner komplikasyonların gelişimine katkıda bulunan mekanizmalardan biri olduğundan, kısıtlayıcı bir ventilasyon paterni olan obez hastalarda pulmoner komplikasyon riskin artması beklenebilir. Obez kişilerde, obezite ve diğer yaygın risk faktörleri arasında ayırım yapmak zor olsa da çok değişkenli analiz kullanan araştırmalar, obez cerrahi hastalarında, hatta morbid obez hastalarda veya bariatrik cerrahi geçirenlerde bile pulmoner komplikasyonlarda genel olarak bir artış bulmamıştır (11).

Bununla birlikte, obezitenin yaygın bir komplikasyonu olan obstrüktif uyku apnesi, artmış postoperatif pulmoner komplikasyon riski ile ilişkili olabilir. Bu öneri, Mayo Clinic tarafından yapılan ve obstrüktif uyku apnesi olan kalça veya diz protezi ameliyatı geçiren hastalarda plansız yoğun bakım ünitesi transferlerinin ve hastanede kalış süresinin arttığını tespit eden tek bir çalışmadan gelmektedir. Bununla birlikte, genel çalışmada pulmoner komplikasyonlar, obstrüktif uyku apnesi ile herhangi bir potansiyel ilişkinin saptanmasına izin verecek kadar sık değildi. Böyle bir ilişkinin var olup olmadığını belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (11).

5. Astım

Astım, bronşlarda aşırı duyarlılığı ve hava akımı obstrüksiyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır. Hastalık en sık 20 yaşından önce kendini aralıklı bronkokonstriksiyon semptomları (öksürük, hırıltı ve dispne) ve patolojik olarak kronik hava yolu inflamasyonu, bronşiyal düz kas hipertrofisi, artmış sekresyonlar ve lümen daralması ile karakterizedir. Egzersiz, duygusal stres, tahriş edici maddeler de etiyolojisinde rol oynar (12).

Tanı öncelikle spirometri ile doğrulanır ve genellikle değişken ekspiratuvar hava akımı obstrüksiyonu ve bronkodilatörlerle anlamlı FEV₁ gösterir. Ancak normal spirometri astım tanısını dışlamaz ve bronkoprovokasyon testi (örneğin metakolin yüklemesi) gerekebilir. Astım tedavisinin uzun vadeli hedefleri, iyi bir kronik semptom kontrolü sağlamak ve hem farmakolojik olmayan (örneğin, sigarayı bırakma, tetikten kaçınma, immünoterapi ve aşılama) hem de farmakolojik seçenekler yoluyla alevlenme riskini ve acil bakım ihtiyacını en aza indirmektir (12).

Astımın farmakolojik yönetimi, kısa etkili β_2 agonistlerle başlayan ve gerektiğinde inhale ve oral kortikosteroidler, uzun etkili β_2 agonistler, oral

bronkodilatörler (alerjik duyarlılığı olan hastalar için anti-IgE tedavisini) ve eozinofilik astımı olan hastalar için anti-IL-5 antikorlarını içerir (12).

Çoğu çalışma, astımlı hastalarda düşük perioperatif pulmoner komplikasyon riski bildirmiştir. Bu gözlem kısmen, bu hasta popülasyonunda daha genç yaş ve azalmış komorbiditelerin karıştırıcı etkisi ile ilişkili olabilir. Yine de perianestetik dönem, özellikle hava yolu manipülasyonu ve endotrakeal entübasyon sırasında hayatı tehdit eden bronkospazm ve status astmatikus ile ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, preoperatif değerlendirme esastır ve ideal olarak tıbbi optimizasyon için yeterli zaman sağlamak üzere elektif cerrahiden birkaç hafta önce planlanmalıdır (12).

Şiddetli astımı olan hastalar bile preoperatif kliniğe başvuru anında asemptomatik olabilir. Perioperatif advers olaylara, spesifik tetikleyici faktörlere, önceki alevlenmelere, hastaneye yatış ihtiyacına ve mekanik ventilasyona özellikle dikkat edilerek, hastalığın ayrıntılı bir öyküsünün ortaya çıkarılması esastır (12).

Sistemik veya yüksek doz inhale glukokortikoidlerin kullanımı ve kısa etkili kurtarıcı bronkodilatörlere ihtiyaç dahil olmak üzere hastanın mevcut farmakoterapisi gözden geçirilir. Astım kontrolü değerlendirilmelidir ve kötü kontrol edilen hastalığa dair ipuçları arasında gündüz semptomlarının haftada ikiden fazla olması, gece uyanmaları, semptomların giderilmesi için haftada ikiden fazla kısa etkili bronkodilatörlerin kullanılması ve aktivitede kısıtlılık yer alır. Diğer kronik solunum yolu hastalıklarında olduğu gibi, yakın zamanda solunum yolu enfeksiyonu kanıtı (ateş, öksürükte değişiklik veya balgam) ameliyattan önce daha fazla değerlendirme yapılmasını garanti eder. Fizik muayene, aktif bronkokonstriksiyon veya solunum yolu enfeksiyonu belirtilerine odaklanır. Pulmoner oskültasyon, uzamış ekspiratuar fazı, hırıltıyı veya devam eden ekspiratuar hava akımı obstrüksiyonunu gösteren azalmış/yok solunum seslerini ekarte etmek için yapılır. Uzun süredir devam eden solunum yolu hastalığı ve hipoksemi ile pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği bulguları mevcut olabilir. SFT'ler genellikle astım atakları arasında normaldir, ancak astım kontrolünün derecesi veya akciğer rezeksiyon cerrahisi hakkında şüphe varsa endikedir. Bir akciğer grafisi, pulmoner enfeksiyon veya diğer komorbiditelerle ilgili endişeler göstermediği sürece genellikle perioperatif yönetimi değiştirmez. Benzer şekilde, ABG analizi asemptomatik hastalarda tipik olarak normaldir. Yüksek dozda $\beta 2$ agonist kullanımı hipokalemi ve hipomagnezemi ile sonuçlanabilir ve gerekirse bu parametreler test edilmelidir. Daha ileri araştırmalar öykü ve fizik muayene tarafından yönlendirilir. Elektif

cerrahi için, aktif hışıltılı solunumu olan veya zayıf kontrollü astım belirtileri olan astımlı hastaların optimize edilmesi gerekir ve bir astım uzmanına sevk edilmesi faydalı olabilir. KOAH'ın aksine, iyi kontrol edilen astım, cerrahi sonrası pulmoner komplikasyonlar için bir risk faktörü değildir. Mayo Clinic'in retrospektif bir analizi, çeşitli genel ameliyatlara geçiren 706 astımlı hasta arasında düşük bir pulmoner komplikasyon insidansı raporlamıştır (13).

Pulmoner komplikasyonlar ve insidansları değerlendirildiğinde (13):

- Bronkospazm, %1,7
- Solunum yetmezliği, %0,1
- Laringospazm, %0,3 olarak ifade edilmiştir.

Çalışma örnekleminin tamamında hiçbir ölüm ve klinik açıdan önemli olan tek bir postoperatif komplikasyon olmamıştır. Astımı iyi kontrol edilmeyen hasta alt grubunda (yakın zamanda inhaler kullanımına veya yakın zamanda bir acil servis başvurusuna dayalı olarak), iyi kontrol edilen astımı olan benzerlerine göre önemli ölçüde daha yüksek pulmoner komplikasyon oranları bulunmuştur. Ek olarak sigara içmek, KOAH'ı olmayan hastalarda bile pulmoner komplikasyon oranlarında orta düzeyde bir artış sağlar (9).

Hastalığı iyi kontrol edilen hastalarda, mevcut tedavi ameliyat anına kadar sürdürülür. Bazı klinisyenler çeşitli ilaç etkileşimleri ve özellikle halotan uygulaması sırasında ventriküler aritmi riski nedeniyle teofilin gibi ksantin türevlerinin perioperatif kullanımına ilişkin endişelerini dile getirmektedir. Bununla birlikte, bu, daha yeni ve daha az aritmojenik inhalasyon anestezi ajanları tercih edilir. Oral veya yüksek dozda inhale steroid alan astımlılar hipotalamo-hipofiz-adrenal supresyon riski altında olabilir ve perioperatif stres dozları düşünülmelidir (14).

Anestezi indüksiyonundan önceki ağırlı prosedürler bronkospazmı tetikleme potansiyeline sahip olduğundan, ameliyat günü makul bir anksiyolitik premedikasyon faydalı olabilir. Ek olarak, hava yolu manipülasyonunun gerekli olabileceği durumlarda, anestezi indüksiyonundan önce rutin olarak 2 ila 4 puf kısa etkili β_2 agonist uygulanabilir (14).

6. Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OUAS)

OUAS, uyku sırasında üst solunum yolu obstrüksiyonundan kaynaklanan tekrarlayan apne veya hipopne atakları ile karakterizedir. Çalışma popülasyonuna

ve tanı yöntemlerine bağlı olarak hastalığın rapor edilen prevalansında geniş farklılıklar vardır, ancak popülasyonun %10–25’ini etkileyen uykuda solunum bozukluğunun en yaygın türüdür. Hastalık, sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, koroner ve serebrovasküler hastalık, aritmiler ve kalp yetmezliği dahil olmak üzere çoklu komorbiditelerle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Perioperatif dönem için özel bir endişe kaynağı olarak, ameliyat için başvuran hastaların önemli bir bölümünde teşhis edilmemiş OUAS bulunabilir. Çok sayıda çalışma, OUAS’ın artmış perioperatif risk ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (15).

OUAS’nın genel yönetimi, uyku kalitesini, gece oksijen saturasyonunu ve uzun vadeli kardiyovasküler riski iyileştirmek amacıyla eğitim, kilo kaybı, alkol yoksunluğu ve pozitif hava yolu basıncı (PAP) tedavisini içerir. OUAS’nın ameliyattan önce tanımlanması bu nedenle önemlidir ve tüm hastalarda tarama yapılmalıdır. OUSA tanısı için altın standart, Amerikan Uyku Tıbbi Akademisi’ne göre apne-hipopne indeksinin (uyku saati başına anormal solunum olaylarının sayısı) belirlenmesiyle gecelik polisomnografidir. Bununla birlikte, bu tanı tekniği, zaman alıcı, maliyetli ve genellikle zor erişilebilir olduğundan, onu ameliyat öncesi ortamda elverişsiz hale getirir. Sonuç olarak, çoklu tarama araçları geliştirilmiş ve doğrulanmıştır. Cerrahi hastalarda en çok çalışılan ve klinik olarak kullanılan tarama araçlarından biri STOP-Bang anketidir. Risk faktörleri ile ilgili sorulara verilen 8 adet “evet” veya “hayır” yanıtından oluşur: horlama, yorgunluk, apne, yüksek kan basıncı değeri, VKİ > 35 kg/m², yaş > 50, boyun çevresi (Erkekler için, gömlek yakası 17 inç/43 cm veya daha geniş mi? Kadınlar için, gömlek yakası 16 inç/41 cm veya daha geniş mi?). Teşhis edilmemiş ve tedavi edilmemiş OUSA’lı hastalarda, cerrahiye erteleme ve hastayı resmi tanı ve tedaviye yönlendirme kararı, planlanan prosedürün aciliyeti ve genel riskinin yanı sıra şüpheli OUSA’nın ve ilişkili komorbiditelerin algılanan risk ve ciddiyetini dikkate almalıdır. En son Anestezi ve Uyku Tıbbi Derneği Kılavuzlarına göre, mevcut literatür, hasta kontrolsüz sistemik hastalık kanıtı veya ventilasyon veya gaz değişimi ile ilgili ek sorunlar göstermedikçe, ameliyatın iptal edilmesini veya ertelenmesini destekleyecek kanıt sağlamaz (15).

Obezite-hipoventilasyon sendromu (hipersomnolans, istirahat hipoksemisi ve yüksek serum bikarbonat) veya pulmoner hipertansiyon (efor dispnesi, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğu belirtileri) belirti ve semptomları gösteren hastalar özellikle endişe vericidir. Bu durumlarda, ameliyat öncesi kardiyopulmoner değerlendirme (AKG analizi, resmi uyku çalışması ve ekokardiyografi) ve optimizasyon kuvvetle düşünülmelidir. Daha genel olarak, tanının doğrulanması

ve ameliyattan önce tedaviye başlanmasının gerekçesi, çoğunlukla, uzun vadeli kardiyovasküler fayda hala devam etse de CPAP ile tedavi edilen hastalarda sistemik kan basıncında, gece oksijen satürasyonunda ve AHİ'de iyileşme gösteren cerrahi olmayan çalışmalardan gelmektedir (16).

Ek bir değerlendirme yapılmadan ameliyata geçilme kararı verildiğinde, ameliyat sonrası komplikasyonları en aza indirecek bir strateji uygulanmalıdır. Perioperatif bakım ekibi, yüksek OUAS olasılığının perioperatif riski artırdığı konusunda bilgilendirilmelidir. Yararlı yönetim seçenekleri arasında bölgesel anestezi ve analjezi, kısa etkili anestetiklerin kullanımı, opioid koruyucu analjezik yöntemler ve dikkatli postoperatif izleme yer alır. Hasta, ameliyattan sonra uykuda solunum bozukluğunun daha ileri değerlendirilmesi için yönlendirilmelidir. Doğrulanmış OUAS'sı olan hastaların ameliyat öncesi değerlendirmesi, hastalığın ciddiyetinin ve tedavinin yeterliliğinin değerlendirilmesini içerir. OUAS'nin şiddeti, PAP cihazının ayarları, tedaviye uyumdaki sorunlar ve rezidüel semptomlar belgelenmelidir. Ek olarak, hava yolu anormallikleri, obezite, kardiyovasküler hastalık ve gastroözofageal reflü gibi özellikle perioperatif kaygı uyandıran OUAS ile ilişkili durumlar değerlendirilmelidir (15).

OUAS tanısı konan hastalara kişisel PAP cihazlarını ameliyat günü hastaneye getirmeleri ve perioperatif dönemde uygun zamanlarda takmaları söylenmelidir. Bilinen veya şüphelenilen OUAS'li hastalarda ayaktan cerrahinin uygunluğu tartışmalıdır. Ayakta cerrahi planlama kararı, hastanın komorbiditeleri, planlanan prosedür ve anestezi, OUAS'ın ciddiyeti ve postoperatif opioid ve sedatif gereksinimleri göz önünde bulundurularak vaka bazında verilir. Ayaktan cerrahi, taburcu olduktan sonra PAP'larını uygun şekilde kullanabilen ve önemli miktarda opioid gerektirmeyen, optimize edilmiş komorbiditeleri olan OUAS hastalarında genellikle güvenli kabul edilir (17).

7. Perioperatif Pulmoner Komplikasyonları En Aza İndirmek İçin Preoperatif Yönetim

Yüksek riskli hastalarda kapsamlı bir pulmoner değerlendirme yapıldıktan sonra, perioperatif pulmoner komplikasyonları azaltmak için net bir perioperatif strateji belirlenmelidir. Hastanın altta yatan solunum hastalığı, zaman elverdikçe optimize edilmelidir. Solunum yolu enfeksiyonları tedavi edilmeli ve elektif cerrahinin ertelenmesi (ideal olarak 6 hafta) gerekir. Bunun nedeni hava yolu reaktivitesinin enfeksiyöz patojen ortadan kalktıktan sonra da devam etme ihtimalidir (18).

Ameliyat öncesi konsültasyon, sigarayı bırakmayı teşvik etmek için mükemmel bir fırsat sunar. Mevcut literatür, ameliyat öncesi kısa süreli sigarayı bırakmayla ilgili zarar kanıtı sağlamamaktadır. Meta-analizlerde sigara bırakma stratejisinin pulmoner ve yara iyileşmesi komplikasyonlarını azalttığı ve uzun süreli yoksunluğu iyileştirdiği gösterilmiştir. Ameliyat öncesi göğüs fizik tedavisi ve inspiratuar kas eğitimi de yüksek riskli hastalarda pulmoner komplikasyonları azaltabilir. Pulmoner komplikasyonları en aza indirmek için özel anestezi yönetim stratejileri düşünülmelidir. Hem genel anestezi hem de bölgesel/nöroksiyel anestezi uygun ve güvenli olduğunda, genel anesteziklerin, nöromusküler blokerlerin ve hava yolu manipülasyonlarının olumsuz solunum etkilerinden kaçınmak için ikincisi tercih edilir. Ulusal Cerrahi Kalite İyileştirme Programı (NSQIP) veri tabanına dayanan yakın tarihli büyük bir retrospektif çalışma, genel anesteziye kıyasla bölgesel anestezi alan KOAH hastalarında postoperatif pnömoni, ventilatör bağımlılığı ve plansız postoperatif entübasyon oranlarında azalma olduğunu göstermiştir. Genel anestezi uygulandığında, kısa veya orta etkili nöromusküler blokerlerin akıllıca titrasyonu ve ameliyatın sonunda nöromusküler blokajın tamamen tersine çevrilmesi çok önemlidir (19 – 21).

Düşük tidal hacimli, orta düzeyde pozitif ekspirasyon sonu basınç ve işe alım manevraları içeren bir akciğer koruyucu ventilasyon stratejisinin, abdominal cerrahi geçiren orta ila yüksek riskli hastalarda pulmoner komplikasyonları ve hastanede kalış süresini azalttığı gösterilmiştir. Özellikle perioperatif akciğer hasarı ve pulmoner ödem riski taşıyan hastalarda verilen sıvı miktarını en aza indirmek de ihtiyatlı olacaktır. Minimal invaziv cerrahi teknikler (açık cerrahiye karşı laparoskopik veya video yardımcı), daha önce tartışılan bazı olumsuz patofizyolojik süreçleri en aza indirir ve cerrahi olarak uygunsuz dikkate alınmalıdır. Postoperatif dönemde, erken hasta mobilizasyonuna, derin nefes almaya ve solunum sekresyonlarının temizlenmesine izin vermek için yeterli ağrı kontrolü esastır (21).

Potansiyel opioid koruyucu etkileri olan bölgesel anestezi teknikleri, güvenli ve uygun olduğunda kullanılabilir. Göğüs fizyoterapisi, derin nefes egzersizleri ve teşvik edici spirometri, minimum yan etki ve maliyetle solunum yararları sağlayabilir. Karın cerrahisinden sonra nazogastrik tüplerin rutin kullanımı, atelettazi ve pnömoni riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir ve yalnızca bunun için spesifik bir endikasyon geliştiren hastalarda kullanılmalıdır (ameliyat sonrası bulantı ve kusma, oral alımı tolere edememe ve abdominal distansiyon) (19, 21).

8. Literatürün Gözden Geçirilmesi ve Sonuç

En yaygın postoperatif pulmoner komplikasyon, solunum yetmezliğidir. Ayrıca solunum yetmezliği, uzamış mekanik ventilasyon, uzamış yoğun bakıma bağlı komplikasyonlar ve artmış mortalite ile ilişkilidir.

Canet ve arkadaşları (22) yayınladıkları çalışmada %2,6 hastada postoperatif solunum yetmezliği, %1,8 hastada bronkospazm, %1,7 hastada pleval efüzyon, %1,6 hastada solunum yolu enfeksiyonu, %1,4 hastada atelektazi, aspirasyon geliştiğini bildirmişlerdir. PERISCOPE çalışmasında en sık görülen komplikasyon solunum yetmezliği olarak bildirilmiş (%4,7), bunu pleval efüzyon (%3,1), atelektazi (%2,4), pulmoner enfeksiyon (%2,4) ve bronkospazm (%0,8) izlemiştir (2). Sigara içme öyküsünün postoperatif pulmoner komplikasyon için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. KOAH, cerrahi sırasında artan bronkospazm ve hiperreaktivite nedeniyle hafifletilebilir. KOAH, postoperatif pulmoner komplikasyon gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür (23).

KOAH'lı hastalarda solunum yetmezliği, pleval efüzyon ve atelektazi en yaygın postoperatif pulmoner komplikasyondur. Gupta ve arkadaşları (13) KOAH'ın postoperatif pnömoni ve solunum yetmezliği ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Birçok çalışma, genel anestezi alan hastalarda postoperatif pnömoni ve uzamış mekanik ventilasyon gibi postoperatif pulmoner komplikasyonların daha yaygın olduğunu göstermiştir. Genel anestezi alan hastaların birçok mekanizma yoluyla daha fazla postoperatif pulmoner komplikasyon geliştirme riskine sahip olması beklenir. Çoğu çalışmada olduğu gibi, abdominal cerrahi geçiren hastalarda postoperatif pulmoner komplikasyon daha fazla gözlenmiştir. Kardiyak cerrahi sonrası bildirilen pulmoner komplikasyonların meydana gelme oranlarındaki farklılıklar %8 ile %79 arasında değişmektedir. Göğüs cerrahisini takiben genel postoperatif pulmoner komplikasyon insidansı %15 ila %37,5 arasında değişmektedir. Postoperatif pulmoner komplikasyon hastaların %2'sinde mortalite gözlenmiştir. Canet ve arkadaşları 30 günlük mortalitenin POPC'li hastaların %19'unda görüldüğünü bildirmiş, hastanede kalış süresinin komplikasyon olan hastalarda ortalama 12 gün, olmayan hastalarda ise 3 gün olduğunu ortaya koymuştur (1, 24).

2000 yılından bu yana, preoperatif dönemde riskler tanımlanarak postoperatif pulmoner komplikasyon gelişimine yönelik çoklu değerlendirme skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Öksürüğü ve nefes darlığı olan hastalar dikkatle değerlendirilmelidir. Postoperatif pulmoner komplikasyon için risk

faktörleri kalp yetmezliği, fonksiyonel kısıtlama, KOAH, mevcut sigara içme durumu, ASA düzeyi ve yaş olarak bildirilmiştir. ASA sınıflandırması, yararlı ve yaygın olarak kabul edilen bir risk değerlendirme aracı olarak kullanılmaktadır. OUAS hastalarının çoğu ameliyat öncesi dönemde teşhis edilmez. Uyku apnesi olan hastalarda hipoksemi, pnömoni, zor entübasyon, miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, atelektazi ve aritmi gibi yüksek perioperatif komplikasyon riski vardır. Cerrahi olarak uygulanacak yetişkin hastaların yaklaşık %22'sinde OUAS mevcuttur ancak bunların yaklaşık %70'ine ameliyat öncesi değerlendirmede tanı konulmamıştır (14, 16, 25, 26).

KAYNAKLAR

1. Fleischmann KE, Goldman L, Young B, Lee TH. Association between cardiac and noncardiac complications in patients undergoing noncardiac surgery: outcomes and effects on length of stay. *Am J Med* 2003; 115:515–520.

2. Bartels K, Frenzl G, Sprung J, Weingarten TN, Subramaniam B, Martinez Ruiz R, Lee JW, Henderson WG, Moss A, Sodickson A, Giquel J, Vidal Melo MF, Fernandez-Bustamante A; Perioperative Research Network (PRN) investigators. Postoperative pulmonary complications with adjuvant regional anesthesia versus general anesthesia alone: a sub-analysis of the Perioperative Research Network study. *BMC Anesthesiol*. 2022 May 3; 22(1):136.

3. Okada S, Shimomura M, Ishihara S, Ikebe S, Furuya T, Inoue M. Clinical significance of postoperative pulmonary complications in elderly patients with lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 Jul 9;35(2): ivac153.

4. Ülger G, Sazak H, Baldemir R, Zengin M, Kaybal O, İncekara F, Alagöz A. The effectiveness of ARISCAT Risk Index, other scoring systems, and parameters in predicting pulmonary complications after thoracic surgery. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jul 29; 101(30): e29723.

5. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:897–905.

6. Costescu, F., Slinger, P. Preoperative Pulmonary Evaluation. *Curr Anesthesiol Rep* 2018;8, 52–58

7. Machino R, Shimoyama K, Nagayasu T, Tagawa T. Preoperative inhalation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing lung surgery: a retrospective study. *J Cardiothorac Surg*. 2022 Nov 24; 17(1):294.

8. Hou R, Miao F, Jin D, Duan Q, Yin C, Feng Q, Wang T. General Anesthesia for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Postoperative Respiratory Failure: A Retrospective Analysis of 120 Patients. *Front Physiol.* 2022 May 30; 13:842784.

9. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996; 85:460–467.

10. Smetana GW. Preoperative pulmonary evaluation. *N Engl J Med* 1999; 340:937–944.

11. Hora AF, Napolis LM, Villaça DS, Santos RD, Galvão TD, Togeiro SMG, Bittencourt LR, Nery LE. Risk prediction for Obstructive Sleep Apnea prognostic in Obese patients referred for bariatric surgery. *J Bras Pneumol.* 2022 Dec 5; 48(6): e20210360.

12. Ge W, Wang D, Chuang CC, Li Y, Rout R, Siddiqui S, Kamat S. Real-World Cost of Nasal Polyps Surgery and Risk of Major Complications in the United States: A Descriptive Retrospective Database Analysis. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2022 Nov 7; 14:691-697.

13. Gupta H, Gupta PK, Fang X, Miller WJ, Cemaj S, Forse RA, Development and validation of a risk calculator predicting postoperative respiratory failure. *Chest* 2011; 140:1207-15.

14. Kamassai JD, Aina T, Hauser JM. Asthma Anesthesia. 2022 Oct 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–.

15. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013; 177:1006–14.

16. SinghM, Liao P, Kobah S,Wijeysundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of surgical patients with undiagnosed obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2013;110(4):629–36.

17. Kaw R, Pasupuleti V, Walker E, Ramaswamy A, Foldvary-Schafer N. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 141:436-41.

18. Hausman MS Jr., Jewell ES, Engoren M. Regional versus general anesthesia in surgical patients with chronic obstructive pulmonary disease: Does avoiding general anesthesia reduce the risk of postoperative complications? *Anesth Analg* 2015; 120:1405-12.

19. Lawrence VA, Cornell JE, Smetana GW; American College of Physicians. Strategies to reduce postoperative pulmonary complications after

noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:596-608.

20. Qaseem A, Snow V, Fitterman N, Hornbake ER, Lawrence VA, Smetana GW, Risk assessment for and strategies to reduce perioperative pulmonary complications for patients undergoing noncardiothoracic surgery: A guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:575-80.

21. Staehr-Rye AK, Eikermann M. Eliminate postoperative respiratory complications: Preoperative screening opens the door to clinical pathways that individualise perioperative treatment. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:455-7.

22. Smetana GW, Lawrence VA, Cornell JE; American College of Physicians. Preoperative pulmonary risk stratification for noncardiothoracic surgery: Systematic review for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2006; 144:581-95.

23. Canet J, Sabaté S, Mazo V, Gallart L, de Abreu MG, Belda J, Development and validation of a score to predict postoperative respiratory failure in a multicentre European cohort: A prospective, observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32:458-70.

24. Canet J, Gallart L, Gomar C, Paluzie G, Vallès J, Castillo J, Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. *Anesthesiology* 2010; 113:1338-50.

25. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108:812-21.

26. Douville NJ, McMurry TL, Ma JZ, Naik BI, Mathis MR, Colquhoun D, Kheterpal S, Pace NL, Hedrick TL, Blank RS; Multicenter Perioperative Outcomes Group (MPOG) Perioperative Clinical Research Committee. Airway driving pressure is associated with postoperative pulmonary complications after major abdominal surgery: a multicentre retrospective observational cohort study. *BJA Open*. 2022 Dec; 4:100099.

BÖLÜM 3

BENİGN (İYİ HUYLU) MEME HASTALIKLARI

Cüneyt Akyüz

Güney Cem Bülbüloğlu

Bülent Ünal

Benign meme lezyonlarının patolojik sınıflandırılması Tablo 1’de belirtilmiştir (1)

1. Benign Proliferatif lezyonlar-Kanser Riski Olmayanlar

1.1. Atipisiz Hiperplazi

Hiperplazi; atipi olmayan hiperplaziden atipik hiperplaziye, duktal veya lobüler olabilen in situ karsinomaya kadar geniş bir spektrumda incelenir. Atipi olmayan hiperplazi vakalarında, birçok çalışmada ileride görülebilecek meme kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Orta veya şiddetli duktal hiperplazi ile göreceli risk 1,5 ila 2 arasında değişir ve bu risk, aile öyküsü gibi diğer risk faktörlerinden bağımsızdır. Bu hastalar yüksek risk altında olsalar bile, kemoterapi ve gelişmiş tarama gereksinimi desteklenmemiştir. Ayrıca, ek bir hastalık olmadığı veya patoloji ile klinik tablo arasında bir uyumsuzluk olmadığı sürece, kalın iğne biyopsisinden sonra cerrahi eksizyon gerekli değildir (2).

Tablo 1. Benign meme lezyonlarının patolojik sınıflandırılması (1)		
	İnvaziv meme kanseri için risk	Patolojik tip
1	Risk yok	Adenozis Duktal ektazi Fibroadenom Fibrozis Mastit Atipisiz hafif hiperplazi Basit kist Basit apokrin metaplazi Skuamöz metaplazi
2	Düşük risk	Kompleks Fibroadenom Atipisiz orta hiperplazi Sklerozan adenozis Atipik hiperplazi olmayan soliter papilloma
3	Orta risk	Atipik duktal hiperplazi Atipik lobüler hiperplazi
4	Yüksek risk	Duktal karsinoma in situ Lobüler karsinoma in situ

1.2. Fibrokistik Değişiklik

Fibrokistik değişiklikler memede sıklıkla görülen bir durumdur. Bu durum için çeşitli terimler kullanılmıştır; meme displazisi, fibrokistik hastalık, kistik mastopati ve kistik hiperplazi. Fibrokistik değişiklik terimi, mikroskop altında görülen patolojik değişiklikleri tanımlar; klinik bulguları tanımlamak için kullanmak uygun değildir. Histolojik değişiklikler, değişen miktarlarda fibrozis ve kist boyutlarını içerir. Biyopsi mikrokistleri, adenozisi, apokrin metaplaziyi veya büyük kistleri ortaya çıkarır. Baskın süreç fibrozis ise, durum fibröz mastopati olarak adlandırılabilir. Fibrokistik değişikliklerle birlikte kalsifikasyon görülebilir. Fibrokistik değişiklik, atipili ya da atipisiz olsun, orta ya da şiddetli hiperplazi olmadıkça meme kanseri riskini arttırmaz. Tanı sonrası fibrokistik meme hastalığı için olağan takip önerilir (2).

1.3. Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu, genellikle travma kaynaklı bir kanamanın bir sonucudur. Meme içinde gelişen kanama iğne biyopsisi, ameliyattan sonra veya künt

bir travmanın sonucu olarak ortaya çıkabilir. Kalın iğne biyopsisi kadınların yaklaşık %50'sinde ekimoz veya hematoma ile sonuçlanır. Bunların çoğu kendiliğinden düzelir. Cerrahi eksplorasyon gerektirecek kadar hızlı genişleyen bir hematoma nadir görülür. Lumpektomi yapılan hastada intraoperatif gelişen kan kaybı genellikle önemli değildir; ancak postoperatif kanama hastaların yaklaşık %2'sinde görülür ve tipik olarak ilk 24 saat içinde gelişir; eğer hasta antikoagülan alıyorsa postoperatif kanama günler sonra da karşımıza çıkabilir. Lumpektomi sonrası oluşan kavitede önemli miktarda kan birikebilir ve bu hastaların çoğunda cerrahi eksplorasyon ve hematoma drenajı gerekir (2).

Emniyet kemeri yaralanmasında olduğu gibi memede meydana gelen künt travma da önemli miktarda kan kaybına neden olabilir. Lumpektomi sonrası kanamanın aksine, künt travma hemen her zaman cerrahi olarak tedavi edilemeyen yaygın kanamaya neden olur. Meme parankiminde önemli miktarda kan kaybı gelişir, hastada hipotansiyon gelişmesine neden olabilir ve bu da tedavi gerektirir. Yaralanmayı takip eden günlerde hematoma çözülürken cilt altında geniş ekimozlar gelişebilir. Aylar sonra, yağ nekrozu sonucu bir kitle gelişebilir ve bu lezyon maligniteyi taklit edebilir; ancak yağ nekrozu tipik bir mamografik görünüme sahiptir. Bazı durumlarda maligniteyi dışlamak için mikroskopik inceleme gereklidir. İnflamatuvar ve malign prosesler aynı memede bazen yan yana olabilir. Spesifik olmayan mastalji için yapılan cerrahinin aksine, ağırlı bir yağ nekrozu bölgesinin cerrahi olarak çıkarılması genellikle terapötik olur (2).

2. Fibroepitelyal Lezyonlar

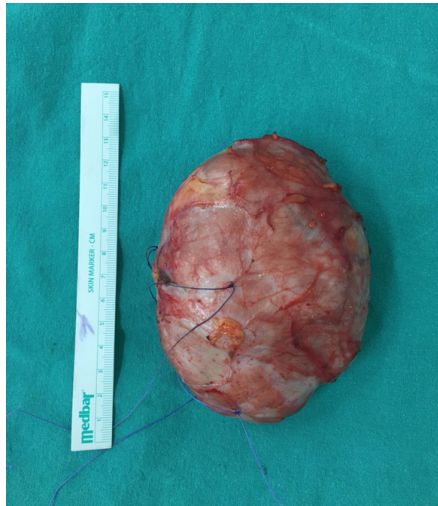
2.1. Fibroadenom

Fibroadenom toplumda yaygın ve genellikle tek bir lezyon olarak görülen bir hastalıktır. Tipik olarak 20 ila 40 yaş arasındaki hastalarda rastlanır. Bu lezyon hamilelik esnasında büyüyebilir, ancak yaş ilerledikçe genellikle küçülme eğilimindedir. Fibroadenomlar klinik olarak genellikle düzgün kenarlı ve keskin sınırlıdır. Ağırlı olabilirler. Yaşlı hastalarda fibroadenom, farklı derecelerde fibrozise sahip olabilir ve bu da onları daha sıkı hale getirir; bununla beraber genç hastalarda yapısı lastik gibidir. Ele gelen bir kitle radyografik olarak görülmebilir, maligniteyi dışlamak için kalın iğne biyopsisi yapmak gerekebilir. Patolojik tanısı olan bir fibroadenom klinik olarak takip edilebilir ve eğer büyürse çıkarılabilir. Hastalar 6 ayda bir fizik muayene ve ultrasonografi ile kontrol edilir; iki ardışık stabil ultrasonografi sonucu görüldüğü zaman yıllık takibe geçilebilir (2).

Fibroadenomun tedavi yönetiminde dikkat edilmesi gereken durum; fibroadenomun kendi stroma ve epitel dokusunun malign transformasyon gösterebileceğidir. Özellikle kompleks fibroadenomlar yakın takip edilmelidir. Bu nedenle özellikle 35-40 yaş öncesi, 4 cm ve üzeri boyutlardaki fibroadenomun eksize edilmesi epitelyal progresyon riskini ortadan kaldırabilir (Şekil 1). Biyopsi ile fibroadenom-filloides tümör ayrımı yapılamadığı zaman kitlenin tamamen çıkarılması uygun olacaktır. Multiple kitlesi olan hastalarda kitlenin herhangi birinden alınan biyopsi sonucu fibroadenom olarak raporlandıysa ve diğer kitlerden klinik olarak şüphelenilmiyorsa, diğer lezyonlar klinik takibe alınabilir. Dev fibroadenomlar hızlı şekilde büyüyebilir ve memenin şeklini bozabilir (Şekil 2). Büyüme eğilimi gösteren bir fibroadenom cerrahi olarak çıkarılmalıdır (2).



Şekil 1. Multilobüle bir fibroadenomun makroskopik piyes görüntüsü



Şekil 2. Dev fibroadenom eksizyon sonrası

2.2. Filloides Tümör

Filloides tümör makroskopik görünümünün sarkoma benzemesinden dolayı daha önceleri ‘sistosarkoma filloides’ olarak anılmaktaydı. Bu gruptaki tümörler 1982 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından patolojik olarak yeniden sınıflandırılmış ve ‘filloid tümör’ olarak değiştirilmiştir. Genellikle 40-50 yaş arası kadınlarda sık görülmekle beraber nadiren de olsa daha genç yaşlarda da karşımıza çıkabilmektedir. Tümörün ortalama boyutu 4-8 cm’dir; ancak filloides tümörlerin %20’si 10 cm’den büyüktür (dev filloides tümör) (3).

Klinik pratikte filloides tümöre tanı koymak zor olabilir; radyolojik ve histopatolojik bulguları fibroadenomla benzerlik göstermektedir. Bu nedenle tanı için klinik şüphe önemlidir. Hastalar genellikle memede ağrısız, ele gelen kitle ile başvururlar ve hastanın anamnezi derinleştirildiğinde kitlenin birkaç ay içinde hızlı bir şekilde büyümüş olduğu öğrenilebilir. Fizik muayene esnasında kitle kolaylıkla fark edilebilir. Kitle üzerindeki meme cildi, özellikle 8-10 cm’den büyük tümörlerde gergin ve variköz venlerle kaplı olabilir (3).

Filloides tümör mamografide ve ultrasonografide fibroadenoma benzer özellikler gösterir. Mamografide oval ya da yuvarlak, lobule kitleler olarak görülürler; ultrasonografide ise düzgün sınırlı kitlelerdir. Manyetik rezonans görüntüleme, filloides tümör tanısı almış hastada meme koruyucu cerrahi tedavi planlamasına katkıda bulunur.

Patolojik tanı için tercih edilen yöntem kalın iğne biyopsidir. Kalın iğne biyopsi ile filloides tümör-fibroadenom ayırıcı tanısı açısından; stromada aşırı genişleme, stromal pleomorfizm, spesimende yağ dokusu tespit edilmesi ve mitoz sayısında artış filloides tümör lehine bulgulardır (4).

Filloides tümörlerin tedavisi cerrahi eksizyondur. Tümörün negatif cerrahi sınırlarla çıkarılması gerekmektedir. Tümörsüz cerrahi sınır 1 cm olarak önerilmektedir. Benign filloides tümörlerde postoperatif cerrahi sınırlar pozitif ise hemen reeksizyon gerekmebilir; ancak borderline ve malign tümörlerde lokal nüks oranı %20’nin üzerinde olabileceği için reeksizyon mutlaka gerekir. Filloides tümörlü hastaların %20’sinde aksiller lenfadenopati mevcuttur ancak bunların %5’inden daha azında metastaz saptanabilmektedir. Özellikle tanı aşamasında evreleme açısından şüpheli aksiller lenf nodları ameliyat öncesinde ince iğne aspirasyon biyopsi (İİAB) ile örneklenmelidir. Radyoterapi, lokal nüks eden seçilmiş olgularda uygulanabilir. Uzak metastaz yapan filloides tümörler sarkom benzeri davranış gösterebileceği için yine seçilmiş olgularda kemoterapi uygulanabilir. Hormonoterapi yararsızdır (5).

2.3. Hamartom

Meme hamartomları, nadir görülen, iyi huylu, yavaş büyüyen meme lezyonlarıdır. Kadınlardaki benign meme tümörlerinin %0,7'sini oluşturur. Bu düşük oran tümörün genellikle palpe edilememesi ve spesifik histolojik özelliklerinin bulunmaması nedeniyle daha az tanınmasına bağlanmıştır (6,7).

Hastalar memede ağrısız kitle, memede asimetri şikayetleri ile başvururlar. Bazen de tarama mamografilerinde tesadüfen kitle saptanır. Bazı çalışmalarda hastaların %8'inde mamografik tarama ile tanı konulduğu bildirilmiştir (8). Fizik muayenede ise cilde veya kasa invaze olmayan, ağrısız, mobil, ele gelen kitleler olarak karşımıza çıkar. Ancak iyi sınırlı, yumuşak, mobil, normal meme dokusu ile aynı kıvamda olduğu için fizik muayenede ele gelmeyebilir (9-11). Pek çok seride hamartomlara rastlama yaşı 13-88 arasında, ortalama 45 olarak bildirilmiştir (8,9).

Hamartomlar mamografide karakteristik olarak değişik derecelerde opasite gösteren, yuvarlak veya ovoid, keskin sınırlı ve düzgün konturlu, nonhomojen, normal meme dokusundan kolaylıkla ayırt edilebilen, stromal meme lezyonları olarak görülür ve BIRADS kategorisinde 2-3 olarak sınıflandırılırlar. Ultrasonografide ise kenarları düzgün, içerdiği yağ komponentine göre değişik eko paternlerde görülebilir (12,13). Ultrasonografi ve mammografinin yetersiz kaldığı durumlarda manyetik rezonans görüntüleme ayırıcı tanıda kullanılabilir. Manyetik rezonans görüntüleme lezyon genelde meme dokusu ile yoğun ve iyi sınırlı düzgün bir kapsülle çevrelenmiş olarak görülür (14). Radyolojik olarak karakteristik bulgulara sahip olmayan olgulara tanı için kalın iğne biyopsisi yapılabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (8,15-17).

Karakteristik radyolojik görünüm içermekle birlikte patolojik özellikleri ayırt edici değildir. Makroskopik olarak iyi sınırlı fibröz stroma ve değişik oranlarda yağ içeren, bazen pseudo-kapsüler görünümde olan kitlelerdir (18).

Hamartomlar, sitolojik ve histolojik olarak normal meme dokusu yapısı gösterdiği için kalın iğne biyopsi ile kesin tanı alamayabilirler. Kesin tanı ancak eksizyonel biyopsi ile konulabilir (19,20). Hamartomların sitolojik ve yapısal özelliklerinin eksikliği sebebi ile klinik tanı ancak fizik muayene, görüntüleme teknikleri ve histolojinin birbiri ile korele edilmesi ile konulabilir (6). Hamartomlar premalign lezyon değildir; ancak glandüler dokusu malign transformasyon gösterebilir. Literatürde çekilen mamografilerinde düzensiz mikrokalsifikasyonlar ve doku değişiklikleri görülerek malignite şüphesi uyandıran vakalarda yapılan eksizyonel biyopsi sonucunda lobüler karsinoma insitu ve invaziv karsinomlara rastlandığı bildirilmiştir (15).

3. İnfiltratif Psödomalign Lezyonlar

3.1. Radyal Skar

Radyal skar, genellikle yağ içeren santral bir çekirdekten periferde doğru ışınsal yayılımlar gösteren doku bağlantıları olan; santral skleroz, papillom formasyonu ve apokrin metaplazi ile karakterize non-neoplastik bir meme hastalığıdır. Bu lezyon mamografide görülen spiküler (ışınsal) uzantıları nedeniyle invaziv meme kanseri ile çok karışır. Radyal skarlar genellikle 1 cm'den küçüktür. 1 cm'den büyük olan lezyonlar sıklıkla kompleks sklerozan lezyon adını alır. Radyal skar etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (21).

Radyal skarın mamografi ve ultrasonografik görüntülerinin malignite ile karışabilmesi ve bu olgulara malignite eşlik edebilmesi nedeniyle histopatolojik örnekleme gerekmektedir. Tercih edilen yöntem genelde kalın iğne biopsisi ya da eksizyonel biopsidir (22).

Radyal skarın meme kanseri görülme riskini yaklaşık 2 kat arttırdığı görülmüştür. Atipi bulunması ve lezyonun boyutunun artma eğiliminde olması riski daha da artırır (21). Histopatolojik inceleme sonrası radyal skar olarak raporlanan lezyonun takibi ve tedavisinde tam bir uzlaşma sağlanamamıştır. Görüntüleme ile işaretlenip eksizyonel meme biopsisi şeklinde lezyonu çıkarmak iyi bir seçenek olabilir.

3.2. Sklerozan Adenozis

Adenozis artmış süt kanalları anlamına gelir. En iyi bilinen ve klinik olarak da en belirgin olanı sklerozan adenozistir. Hastalığın olmadığı lobülde bulunan asini sayısının en az iki katı sayıda artmış olmasıdır. Normal lobüller yapı bozulmamıştır. Miyopepitel hücre baskınlığı mevcuttur. Stromal fibrozis nedeniyle lumenin neredeyse tamamı sıkıştırıldığından histolojik görünümü invazif karsinomaya benzeyebilir. Sklerozan adenozis patolojik bir tanıdır ve invaziv kanser ile karışabilir. Bazen düzensiz olsa da genellikle nispeten düzgün sınırlara sahiptir. Histopatolojik incelemede kanser şüphesi varsa immünohistokimyasal boyalar ile myoepitelyal hücrelere bakılır. İntakt bir myoepitelyal hücre tabakası benign lezyona işaret eder.

Sklerozan adenozis mamografi incelemelerinde genellikle mikrokalsifikasyonlar tespit edilmesi üzerine yapılan tetkikler sonucunda tanı alır. Kanserde bulunan opak santral alanın aksine, radyal skarda olduğu gibi santralinde radyolüsent bir alan olabilir. Sklerozan adenozis tanısında kalın iğne biyopsisinin doğruluğu genelde yeterlidir. Meme kanseri riski açısından, sklerozan adenozisin invazif kansere dönüşme riski 1,5-3,7 kez artmıştır (2).

4. Kistik Lezyonlar

Kistik meme lezyonları, en sık görülen basit kistlerden nadir görülen intrakistik meme tümörlerine kadar geniş yelpazedeki meme hastalıklarını kapsar. Kist, genel olarak terminal duktusların lobüler ünitelerinden kaynaklanan ve zamanla duktusların birleşerek dilatasyon gösterdiği durumdur. Memenin kistik lezyonları için kistik ya da fibrokistik hastalık terimleri kullanılmıştır; ancak daha sonra ‘memenin fibrokistik değişikliği’ olarak değiştirilmiştir (23).

Kistler ultrasonografik görüntülerine göre basit, komplike ve kompleks kistler olarak üç şekilde sınıflandırılırlar. Basit kistler düzgün kenarlı, duvarı ince ve anekoik lezyonlardır. İnternal eko ve septa içermezler. Asemptomatik basit kistler BI-RADS 2 (benign bulgular) olarak değerlendirilir. Basit kistleri olan hasta asemptomatik ise rutin takip programına almak yeterli olacaktır. Eğer ağrı, gerginlik gibi şikayetler tarif ediyorsa ultrasonografi eşliğinde aspire edilebilir. Kist içeriği klasik kist sıvısı ise ek incelemeye gerek yoktur; ancak aspirasyon içeriği kanlı ise sitolojik inceleme ve ek görüntülemeye gerek vardır. Aspirasyon sonrası hasta 4-6 hafta sonrası için kontrole çağırılır. İki den fazla aspirasyona rağmen sebat eden kistler ve aspirasyon sonrası rezidü solid kitlesi olan hastalarda biyopsi akla getirilmelidir (24).

Komplike kistler daha yoğun bir sıvı içeriğine sahiptir ve bu yoğunluk kanamaya, enfeksiyona ya da proteinöz bir materyale bağlı olabilir. Ultrasonografik incelemede oval ya da yuvarlak, posterior akustik gölgeleme gösteren lezyonlar olup hastanın pozisyonu ile değişen homojen düşük seviyeli internal ekolar veya sıvı-debris seviyelenmesi içerirler. Mamografide ise basit kistlere benzer şekilde soliter veya multiple, düzgün sınırlı yuvarlak kitleler şeklinde görülürler. Bilateral multiple basit kistleri olan hastada saptanan komplike kistler BI-RADS 2 olarak değerlendirilir. İlk ultrasonografik incelemede saptanan tek komplike kist ise BI-RADS 3 (olası benign) olarak değerlendirilir. Komplike kisti olan hastalarda eğer enfeksiyon bulgusu varsa antibiyoterapi ve aspirasyon için değerlendirilmelidir. Hastalara 2 yıl boyunca 6 aylık aralıklarla ultrasonografi kontrolü önerilir. Takipler esnasında boyut artışı veya solid kitle şüphesi gelişirse görüntüleme eşliğinde biyopsi önerilmelidir (24).

Kompleks kistler solid komponent içeren, kalın ve düzensiz duvarlı, kalın septalı kistlerdir. Solid lezyon içerisinde bulunan kistik odaklar invaziv duktal karsinomda olduğu gibi malign nekroz odakları açısından yüksek şüphelidir. Kompleks kistler BI-RADS 4 (malignite şüpheli) olarak değerlendirilirler

ve biyopsi gereklidir. Tercih edilen yöntem görüntüleme eşliğinde kalın iğne biyopsisidir. Histopatolojik inceleme sonucu benign ise takip programına alınır, malign ise cerrahi planlaması yapılır; şüpheli klinik ve radyolojik bulgular olmasına rağmen histopatolojik inceleme uyumlu değilse eksizyonel biyopsi akla getirilmelidir (24).

5. Hiperplastik Epitelyal Lezyonlar

İntraduktal Papillom

Benign papiller neoplaziler, memede biyopsi yapılan tüm lezyonların %1-5'ini ve tüm benign meme lezyonlarının da %10'dan azını oluşturmaktadır (25). Özellikle areloya yakın yani major süt kanallarında lokalize olan soliter papillomlarda esas semptom, patolojik meme başı akıntısıdır. Palpasyon bulgusu genellikle saptanmaz. Tek memede, tek bir kanal sisteminden gelen, spontan nitelikte, çoğunlukla da seröz, seröz-anjinöz veya hemorajik akıntılar patolojik olarak kabul edilmektedir (26,27)

Soliter papillomlar, genellikle konvansiyonel mamografi incelemede bulgu vermezler. Ultrasonografi, palpabl kitle varlığında oldukça yararlıdır. İntrakistik kitle ya da intraduktal solid kitle şeklinde bulgu yaygındır. Lezyonlara, duktal dilatasyonlar ve kalsifikasyonlar eşlik edebilir (28,29). Özellikle lezyonların çokluğunu, derinliğini belirlemekte ve fizik muayenede farklı lokalizasyonlardan patolojik akıntı gözleendiğinde galaktrografi yararlı görüntüleme bilgileri sağlayan bir yöntemdir (30). Günümüzde meme başı akıntılarında papillomların tespitinde ultrasonografi ve mamografinin yetersiz kaldığı durumlarda en çok meme manyetik rezonans görüntüleme tercih edilmektedir. Makroskopik olarak, sıklıkla santralde yerleşim gösteren soliter intraduktal papillomlar birkaç milimetreden 2-3 cm'e kadar değişen büyüklüklerde olabilir. Periferik yerleşimli, multipl papillomlardan oluşan tümörler ise tipik olarak 2 cm'in üzerindedir. Özellikle büyük lezyonlarda fokal hemoraji ve nekroz odakları görülebilir (31).

Genişlemiş duktuslarda büyüme ile kendini gösterir. Sıklıkla epitel hiperplazisi ve apokrin metaplazi ile beraberdir. Büyük duktus papillomları genellikle tektir ve meme başına yakındır. Küçük duktus papillomları ise sıklıkla multipl olup duktal sistemin derinlerinde bulunurlar. Büyük papillomların %80'den fazlası meme başı akıntısına neden olur. Büyük papillomlar sapının dönmesi sonucunda kanlı meme başı akıntısına neden olabilir. Kansız akıntılar papillomun duktusu irrite etmesi sonucu oluşur. Bazı büyük papillomlar da palpe

edilen kitleler veya mamografide görülen dansiteler olarak klinisyenin dikkatini çekebilir. Kor biyopsi ile papiller lezyon tanısı alan lezyonların cerrahi eksizyonu sonrasında kanser raporu gelme olasılığı mevcuttur. Atipisiz papillomlarda tanıda hata payı olma olasılığı %28- 40 arasındadır. Bu oranlar atipili papiller lezyonlarda daha yüksek olduğundan son zamanlarda yazarların çoğu tüm papiller lezyonların cerrahi olarak tamamen çıkarılmasını önermektedir. Atipi içeren papiller lezyonlarda kanser riski 7,5 kat artmıştır (31-33).

Patolojik meme başı akıntısı varlığında, akıntıya neden olan lezyonun tamamen çıkarılması hem tanıya gidilmesini hem de hastanın semptomlarının giderilmesini sağlar. Bu tedavi öncesinde dikkatli bir inceleme ile akıntıya neden olan duktal sistemi tespit etmek çok önemlidir. Akıntı, palpasyon bulgusu veren ve radyolojik değerlendirmelerde de doğrulanan soliter bir oluşumdan kaynaklanıyor ise klasik cerrahi eksizyon yeterli olacaktır. Memede palpabl kitle saptanamadığı durumlarda etkilenen duktal sistem, duktusun izole eksizyonu, ana kanal eksizyonu ya da özellikle papillomatozis öngörülen olgularda segment eksizyonu yöntemleriyle çıkarılır. Amaç, genişlemiş ve lezyon içeren duktal ağacı, geride lezyon kalmayacak şekilde, dikkatli bir diseksiyonla tamamen çıkarmaktır. Akıntı semptomu olmayan olgularda, radyolojik kuşku varlığında görüntüleme eşliğinde stereotaktik biyopsi, vakumlu biyopsi ya da ROLL (radioguided occult lesion localization) alternatifleri düşünülebilir (32,33).

6. İnflamatuvar Hastalıklar

Meme; anatomik yerleşimi, süt sekresyonu esnasında mikroorganizmalar için mükemmel bir besiyeri olması ve emzirme sırasında sürekli travmaya maruz kalması nedeniyle inflamatuvar hastalıkların sık görüldüğü bir organdır. Memenin inflamatuvar hastalıkları bazen maligniteyi taklit edebilseler de genellikle benign durumlardır (Tablo 2) (34).

Tablo 2. Memede sık görülen inflamatuvar hastalıklar (34)

Laktasyonel mastit	Akut başlar ve sıklıkla emziren kadınlarda görülür.
Granülatöz mastit	Genellikle produktif çağdaki kadınların emzirme dönemi dışında görülür. Ayırıcı tanı için histopatolojik ve mikrobiyolojik inceleme gereklidir.
Yağ nekrozu	Genellikle travma sonrası görülür.
Subareolar meme apsesi	Premenepozal genç kadınlarda emzirme dönemleri dışında görülür. Tekrarlama eğilimindedir.
Dermatit	Kırmızı renklidir, kaşıntılıdır. Paget hastalığı ile karışabilir.
Paget hastalığı	Meme başında pullu bir görünüme neden olur.

6.1. Periduktal Mastit

Benign meme hastalıkları içinde nadir görülen bir hastalık olmasına karşın laktasyonel olmayan mastitlerin büyük bir kısmından sorumludur. Laktasyonel olmayan mastitler santral (periareolar) yerleşimli olabileceği gibi periferik yerleşimli de olabilirler. Klinik olarak periareolar inflamasyon ve apse gelişimi ile karakterizedir. Ortalama tanı yaşı 18-50'dir ve etkilenen hastalar doğurganlık çağında olan kadınlardır. Etiyolojide sigara ve bakteriyel enfeksiyonlar en çok suçlanan iki faktördür (34).

Periareolar inflamasyona bağlı olarak (ele gelen kitle ile birlikte veya kitle olmadan) areola etrafında hissedilen ağrı en sık şikayettir ve hastaların büyük çoğunluğunda vardır. Meme başından pürülan akıntı sık karşılaşılan diğer bir şikayettir. Akıntının miktarı fazla olduğu zaman içerik kanlı olabilir. Meme başı çekilmesi, apse, ciltte fistüller, periareolar hiperemi diğer bulgulardır (35).

Tanı ve ayırıcı tanı için görüntüleme yöntemi olarak hastanın yaşına göre ultrasonografi, mammografi ve manyetik rezonans görüntüleme kullanılabilir. Ultrasonografi parankimal inflamasyonu ve apse kavitesini yorumlamada mamografiye göre daha üstündür. Maligniteyi dışlamak için kalın iğne biopsisi alınarak histopatolojik inceleme yapılabilir. Periduktal mastit histolojik olarak dilate olmayan subareolar duktusların etrafında aktif inflamasyon ile karakterizedir (35).

Tedavi şekli inflamasyonun yaygınlığı, apse varlığı ve nüks hastalık olup olmasına göre değişir. İnflamasyon ön planda ise antibiyoterapi ve antiinflamatuvar tedavi ilk seçenek olabilir. Apsenin varlığında ise drenaj ön planda düşünülmelidir. Drenaj, açık cerrahi drenaj veya görüntüleme eşliğinde perkütan

drenaj şeklinde olabilir. Genelde uygulanan bu tedaviler yeterli olmaktadır; eğer klinik durumda düzelme olmuyorsa altta yatan başka patolojiler (ör. malignite) akla getirilmelidir. Medikal tedavi ve drenaj etkilenmiş olan duktuslardaki patolojiyi tam olarak ortadan kaldırmadığı için hastaların 1/3'ünde hastalık apse veya duktus fistülizasyonu nedeniyle cilt lezyonu şeklinde tekrarlayabilir. Nüks hastalık durumunda eksizyon veya subareolar diseksiyon gibi cerrahi seçenekler akla getirilmelidir (35).

6.2. Duktal Ektazi (Plazma Hücreli Mastit)

Duktusların genişlemesi sonucu oluşur. Daha çok 50 yaş sonrası görülür. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. Fibrokistik hastalıkla ilişkilidir ve periduktal mastit eklenebilir. Çoğunlukla asemptomatik olmakla birlikte meme başı akıntısı, ciltte çekilme, periareolar palpabl kitle gibi bulgu ve şikayetler olabilir. Akıntı krem gibi veya yeşil renkli olabilir. Patolojik meme başı akıntısı olan hastaların %15-20'sinde duktal ektazi mevcuttur (36). Genellikle tedaviye ihtiyaç yoktur; analjezik ve antienflamatuvar tedaviler verilebilir.

6.3. Laktasyonel Mastit

Mastitlerin en sık görülen şeklidir. Laktasyonel mastitin iki ana nedeni süt stazı ve enfeksiyondur (37,38). Primer neden süt stazıdır, takiben IL-8 gibi sitokinlerin de etkisiyle inflamasyon gelişir ve mastitin klinik bulguları ortaya çıkar, bakterilerin gelişebileceği uygun ortam oluşursa enfeksiyon da eklenir. Enfeksiyonun memeye hangi yoldan ulaştığı belirsizdir, ancak meme başı çatlağı majör risk faktörüdür (39). En sık etken *Stafilokokus aureustur* (MRSA dahil); streptokoklar ve stafilokokus epidermidis de sıkça ortaya çıkan etkenlerdendir (40).

Laktasyonel mastit %3-33 sıklıkta görülür (41,42). Olguların büyük bir çoğunluğu ilk 2-3 hafta içinde ortaya çıkmakla birlikte tüm mastit ataklarının %75-95'i ilk 3 ay içerisinde görülür. Genellikle emzirmede güçlük, yetersiz emme öyküsü vardır (43). Klasik triadı; memede ağrı, eritem ve ateştir. Meme başı çatlağı izlenebilir. Apseye ilerleyebilir. İnflamasyon ile apse ayırımında şüphede kalınırsa ultrasonografi yardımcı olur, malignite şüphesi yoksa mammografi gerekmez (44).

Tedavide doğru emzirme desteği verilmeli, süt akışı sağlanmalıdır. Laktasyonel mastitin en sık görülen komplikasyonu emzirmenin erken bırakılmasıdır. Emzirme bebek için zararlı değildir ve sütü boşaltmanın ideal yoludur (44). Bu nedenle annelere emzirmenin faydaları iyi anlatılmalı ve

emzirmeye devam etmeleri konusunda teşvik edilmelidirler. Sıcak kompres ve analjezikler uygulanabilir. Medikal tedavi hızlı semptomatik rahatlama sağlar, %95 etkilidir. Dünya Sağlık Örgütü, 24 saatlik yeterli süt boşalımının sağlanmasına rağmen semptomlarda düzelme olmazsa, başlangıçtan itibaren ciddi mastit bulguları varsa, belirgin meme başı çatlağı varsa veya kültür enfeksiyöz mastiti gösteriyorsa antibiyoterapi önermektedir (45). Ancak, kültür rutin olarak önerilmemektedir. En sık görülen etken stafilokokus aureus'tur. Oral antibiyotik olarak Amoksisilin+Klavulonat ya da Ampisilin+Sulbaktam (2x1gr/gün) kullanılır. Sefalekssin, dikloksasilin veya kloksasilin (4x500mg/gün) ya da penisilin allerjisi varsa makrolid antibiyotik (eritromisin, klaritromisin) tercih edilebilir. 10-14 günlük tedavi uygundur. Nadiren septik bulguları olanlarda IV antibiyotik ve hospitalizasyon gerekebilir. MRSA'nın etken olduğu vakalarda ilk basamak olarak klindamisin veya trimethoprim+sulfamethoxazole önerilmektedir (40).

Laktasyonel mastitin diğer bir potansiyel komplikasyonu ise apse gelişmesidir. Etkilenen memede üzeri eritemli ve üzerinde fluktuasyon alınabilen bir alan olarak ortaya çıkar. Apse ultrasonografi ile teyit edilmeli ve drene edilmelidir. Cerrahi drenaj veya görüntüleme eşliğinde aspirasyon tercih edilebilir. Drene edilen içeriğin mikrobiyolojik çalışması yapıp uygun antibiotik tedavisine başlanmalıdır. Drenaj için açılan cilt kısmı bebeğin emme alanı içine girmiyorsa emzirmeye devam edilebilir (34).

6.4. Granülomatöz Mastit

Memenin granülomatöz lezyonları; sarkoidoz, histoplazmozis, wegener granülomatozu gibi sistemik hastalıklar; tüberküloz, tifo, bruselloz, fungus yada parazitler gibi enfeksiyöz nedenler; silikon, parafin ve narkotikler gibi yabancı cisim reaksiyonları sonucu gelişebilir. Ancak en sık görülen şekli idyopatik granülomatöz mastittir (İGM).

İGM sıklıkla 3. ve 4. dekatta görülür. Genelde yakın zamanda geçirilmiş gebelik ve laktasyon öyküsü vardır (46). Patogenezi tam net olmamakla beraber, lobüllerden extravaze olan sekresyona otoimmün cevap geliştiği düşünülmektedir (47). Diğer otoimmün hastalıklarla beraber veya tek başına olabilir. Oral kontraseptif kullanımına (%8-77) eşlik edebilir (48). Tipik kliniği ağrılı, hızlı büyüyen meme kitlesidir. İnfeksiyon bulguları ve apse gelişebilir, bazen meme başında çekilme ve peau d'orange görünümü ile kanseri taklit edebilir. Vakaların %50'sinde öncelikle inflamuar meme kanseri düşünülebilir. Karşı memenin tutulumu pek görülmez. Meme ultrasonografisinde hipoekoik

nodül imajı, mamografide nodüler opasite görülür. Tanı histopatolojik inceleme ile konur (49). Kalın iğne biyopsisinde; nonkazeifiye granülom, dev hücreler, kronik inflamasyon, mikroapseler ve yağ nekrozu görülür (49).

İGM'in tedavisinde ortak bir görüş yoktur. Konservatif yaklaşım, cerrahi veya tıbbi tedavi (steroid ve immünsüpresifler) uygulanabilir. Konservatif tedaviyle spontan rezolüsyon görülebilir. Kanser dışlandığı takdirde asemptomatik kitlelerde eksizyon şart değildir. Cerrahi tedavi olarak; drenaj, sınırlı ya da geniş cerrahi eksizyon ve mastektomi uygulanabilir (50). Geleneksel ve en sık uygulanan tedavi geniş cerrahi eksizyondur. Kitle çok ağırlıysa ve büyüklüğü çıkarılmaya uygunsu ya da biyopsi tanıda yetersizse eksizyonel biyopsi uygulanabilir (49). Apse varsa drene edilmelidir. Öncelikle steroid tedavisini uygulayan yaklaşımların yanı sıra cerrahi tedaviye yanıt alınamayan dirençli olgularda ve yinelemelerde steroidi tercih edenler veya cerrahi ve steroid tedavisini birlikte kullananlar da vardır (48-50). Eksizyon yapılanlarda %5-50 nüks, %30 fistül ya da apse gelişimi olabilir. Steroid tedavisi özellikle apse veya fistülle komplike vakalarda ve yineleyen olgularda önerilmektedir. Steroid tedavisi başlanmadan önce vücudun başka bir yerinde enfeksiyon olmadığı ekarte edilmeli, özellikle tüberküloz dışlanmalıdır.

7. Takip:

Tüm meme lezyonları İİAB, vakum biyopsi ve kor biyopsileri üçlü test bulgularına göre değerlendirilmelidir. Atipili proliferatif lezyonlar erken cerrahi biyopsi ile kesin tanı için yeniden değerlendirilmelidir. Atipisiz proliferatif lezyonlara daha konservatif yaklaşılabilir. Klinik, görüntüleme ve patoloji bulgularına göre proliferatif lezyon tanısı alan vakaların 6 aylık kontrollerle ve gereğinde tekrar İİAB ile takibinin uygun olacağı belirtilmiştir. Fakat üçlü testin herhangi bir bileşeninde malignite şüphesi varlığında genellikle erken cerrahi girişim ile biyopsi sonucu değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Wang J, Costantino JP, Tan-Chiu E, Wickerham DL, Paik S, Wolmark N. Lower category benign breast disease and the risk of invasive breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96:616 20.

2. Bartlett D, Thirunavukarasu P, Neal M. Surgical Oncology: Fundamentals, Evidence-based Approaches and New Technology. First Edition 2011; 233-238.

3. Belkacemi Y, Bousquet G, Marsiglia H, et al. Phyllodes tumor of the breast. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2008; 70:492-500.
4. Tse GM, Tan PH. Diagnosing breast lesions by fine needle aspiration cytology or core biopsy: which is better? *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123:1-8.
5. Gullet NP, Rizzo M, Johnstone PAS. National surgical patterns of care for primary surgery and axillary staging of phyllodes tumors. *Breast J* 2009; 15:41-4.
6. Altermatt HJ, Gebbers JO, Laissue JA. Multiple hamartomas of the breast. *Appl Pathol.* 1989; 7(2):145-8.
7. Herbert M, Sandbank J, Liokumovich P. Breast hamartomas: clinicopathological and immunohistochemical studies of 24 cases. *Histopathology* 2002; 41:30-34.
8. Wahner-Roedler DL, Sebo T, Gisvold J. Hamartomas of the breast: clinical, radiologic, and pathologic manifestations. *The Breast Journal* 2001; 7(2): 101-105.
9. Weinzweig N, Botts J, Marcus E. Giant hamartoma of the breast. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2001; 107(5):1216-20.
10. Tse GM, Law BK, Ma TK. Hamartoma of the breast: a clinicopathological review. *J of Clinical Pathology* 2002; 55(12): 951-54.
11. Pui MH, Movson IJ. Fatty tissue breast lesions. *Journal of Clinical Imaging* 2003; 27:150-55.
12. Paraskevopoulos JA, Hosking SW, Stephenson T: Breast within a breast: A review of breast hamartomas. *Br J Clin Pract.* 1990; 44:30.
13. Sanal H, Ersöz N, Altinel Ö. Giant hamartoma of the breast. *The Breast Journal* 2006; 12(1): 84-5.
14. Tovar JR, Callejas M, Alaez A. infiltrating ductal carcinoma and ductal carcinoma insitu associated with mammary hamartoma. *The Breast Journal* 2006; 12(4):368-70.
15. Silva B, Rodrigues JS, Borges US. Large mammary hamartoma of axillary supernumerary breast tissue. *The Breast* 2006; 15:135-136.
16. Gatti G, Mazzarol G, Simsek S. Breast hamartoma: a case report. *Breast cancer research and Treatment* 2005; 89: 145-47.
17. Kuroda N, Goishi K, Ohara M. Bilateral hamartoma arising in axillary accessory mammary glands. *APMIS* 2006; 114:77-8.
18. Tse GM, Law BK, Pang LM, Cheung HS. Ductal carcinoma in situ arising in mammary hamartoma. *J Clin Pathol* 2002; 55(7):541-2.

19. Park YM, Kim EK, Lee JH, et al. Palpable breast masses with probably benign morphology at sonography: can biopsy be deferred? *Acta Radiologica* 2008; 49(10): 1104-11.

20. Berna JD, Nieves FJ, Romero T, Arcas I. A multimodality approach to the diagnosis of breast hamartomas with atypical mammographic appearance. *The Breast Journal* 2001; 7(1):2-7.

21. Babu ED, Power DM, Powis SJ. Radial scar. *Breast* 2000; 9:66-71

22. Egyed Z, Pentek Z, Jaray B, et al. Radial scar-significant diagnostic challenge. *Pathol Oncol Res* 2008; 14:123-9

23. Drukker BH, deMendonca WC. Fibrocystic change and fibrocystic disease of the breast. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1987; 14:685-702

24. Rinaldi P, Ierardi C, Costantini M, et al. Cystic breast lesions: sonographic findings and clinical management. *J Ultrasound Med.* 2010; 29:1617-26

25. Mulligan AM, O'Malley FP. Papillary lesions of the breast. *Adv Anat Pathol* 2007; 14(2):108-119

26. Cabioglu N, Hunt KK, Singletary SA, et al. Surgical decision making and factors determining a diagnosis of breast carcinoma in women presenting with nipple discharge. *J Am Coll Surg* 2003; 196:354-364

27. Hussain AN, Policarpio C, Vincent MT. Evaluating nipple discharge. *Obstet Gynecol Surg* 2006; 61: 278-283

28. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, et al. The digital mammographic imaging screening trial (DMIST) investigators group: Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast cancer. *N Engl J Med* 2005

29. Ganesan S, Karthik G, Joshi M, Damodaran V. Ultrasound spectrum in intraductal papillary neoplasms of breast. *Brit J Radiol* 2006; 79:843-849

30. Kocdor MA, Sevinc AI, Canda T, et al. Pathologic nipple discharge in patients with radiologically invisible mass: Review of 28 consecutive sub-areolar explorations. *Breast J* 2009; 15(3):230-235

31. Rosen PP, ed. Papilloma and related benign tumors. In: *Rosen's Breast Pathology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.85-100

32. Abe R. The operative management of intraductal papilloma of the breast. *Japanese J Surg* 1990; 20(2): 240-245

33. Dennis MA, Parker S, Kaske TI, et al. Incidental treatment of nipple discharge caused by benign intraductal papilloma through diagnostic mammotome biopsy. *Am J Roentgenol* 2000; 174(5):1263-1268

34. Uras C, Güllüoğlu B, Aydoğan F. Selim Meme Hastalıkları. 2015; 23-32
35. Ammari FF, Yaghan RJ, Omari AK. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcome. Saudi Med J 2002; 23:819-22
36. Dixon JM. Periductal mastitis/duct ectasia. World J Surg. 1989; 715-20.
37. Kvist LJ. Toward a clarification of the concept of mastitis as used in empirical studies of breast inflammation during lactation. J Hum Lact 2010; 26:53-59.
38. Novy MJ. Disorders of lactation. In: Benson RC, ed. Obstetric and gynecologic diagnosis and treatment Los Altos, Lange Medical Publications 1984; 864-867.
39. Inch S, Fisher C. Mastitis: infection or inflammation? Practitioner 1995; 239:472-476.
40. Schoenfeld EM, McKay MP. Mastitis and methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): the calm before the storm? J Emerg Med 2010; 38:31-34.
41. Dixon JM, Khan LR. Treatment of breast infection. BMJ 2011; 11:342:396.
42. Rosa M. "Inflammatory" changes in breast: how to provide a better care to our patients. Arch Gynecol Obstet 2010; 281:901-905.
43. Berens PD. Prenatal, intrapartum, and postpartum support of the lactating mother. Pediatr Clin North Am 2001; 48:365-375.
44. Spencer JP. Management of mastitis in breastfeeding women. Am Fam Physician 2008; 78:727-731.
45. Mastitis: Causes and Management [http://www.who.int/childadolescent-health/New_Publications/NUTRITION/WHO_FCH_CAH_00_13.PDF]
46. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W Jr, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. J Gen Intern Med 2010; 25:270-273.
47. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. Breast J 2005; 11:108-114.
48. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat 2010; 123:447-452. (PMID:20625813)

49. Kok KY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon* 2010; 8:197-201.

50. Kuba S, Yamaguchi J, Ohtani H, Shimokawa I, Maeda S, Kanematsu T. Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. *Surg Today* 2009; 39:695-699.

BÖLÜM 4

BASIC AND PRACTICAL DIGESTIVE SYSTEM ENDOSCOPY KNOWLEDGE FOR BEGINNERS

Evren BESLER

1. Introduction

Colorectal (CRC) and gastric cancers (GC) are the most common digestive tract cancers with a high incidence rate worldwide (1). Colonoscopy and esophagogastroduodenoscopy (EGD) are the gold standard methods for the early diagnosis and prevention of gastrointestinal cancers (2,3). EGD and colonoscopy enables to bring out greater diagnostic specificity and sensitivity compared with other types of examinations of gastrointestinal lumen. Screening EGD and colonoscopy have become a standard procedure to detect anomalies of the gastrointestinal tract with the developing technology over the years. The aim of diagnostic digestive endoscopic procedures is to view the mucosal abnormalities of oropharynx, esophagus, and the first two parts of the duodenum, the entire colon (and the terminal ileum in some cases) in the possible shortest time without harming the patient, the device or operator himself/herself and to report the results in a simple language.

2. Brief History of Endoscopy Training

In previous years, devices and equipment without expert instruction were used for gastrointestinal endoscopy training. In this way, many endoscopists have had the opportunity to develop themselves to a great extent (4). However, this method is no longer preferred due to the current availability of sufficient trainers and supervision. Simulators have been suggested from the early days of endoscopy training as a way of facilitating training. A colonoscopy training model that provides a realistic feeling is seen in Figure-1 and a system that provides hand-eye coordination is seen in Figure-2.

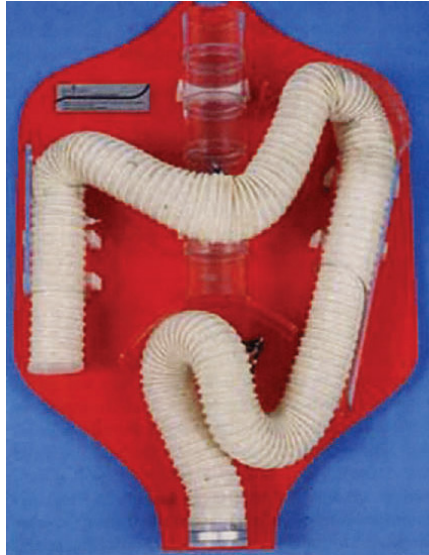


Figure-1: St Mark's / Key Med model (1975): Commercially available with semirealistic feel. (Courtesy: Dr. Christopher Williams)



Figure-2: Endoscopic Pong Game (1977): Tested hand-eye coordination. (Courtesy: Dr. Christopher Williams)

Ex vivo artificial tissue models, ex vivo animal tissue simulators, live animal courses, computer simulators (Figure-3), e-learning and live video courses have been used in endoscopy education over the years. But to date, no researchers have demonstrated that a certain level of performance measured on a computer or any other simulator predicts adequate performance at subsequent true endoscopy.

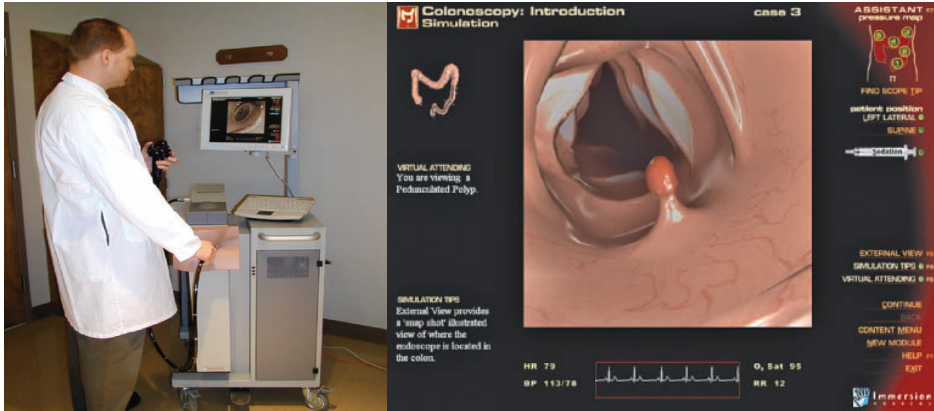


Figure-3: Immersion AccuTouch™ colonoscopy simulator

Despite what various training models offer, the development of practical skills is currently acquired by performing procedures on real patients under the supervision of a senior endoscopist (5). In most training programs, polypectomy, hemostasis, endoscopic ultrasonography (EUS), endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) training follows routine screening endoscopy (Figure-4) (5,6).

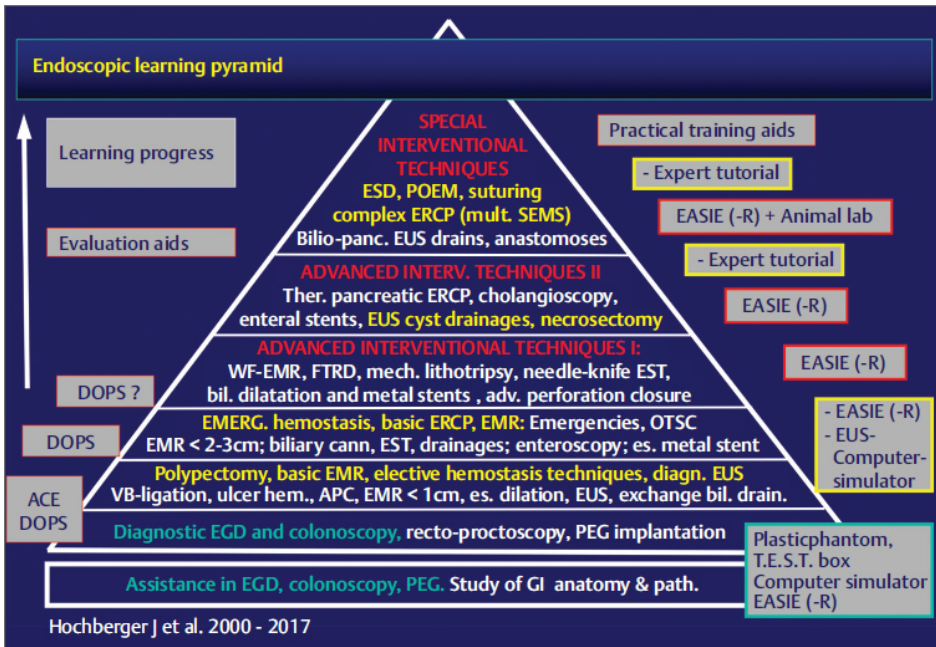


Figure-4: The “learning pyramid” as an example of stepwise clinical training in interventional endoscopy.

3. Nonprocedural Aspects

The first stage of being a high quality endoscopist begins with providing a certain standardization of non-procedural aspects (7). These are divided into three parts as pre-procedure, intra-procedure and post-procedure periods. Recalling the medicolegal responsibilities, it should be concluded that this stage in the learning curve is fully completed.

3.1. Pre-Procedure Period

The indication of the requested procedure should be checked, if there is a non-routine indication, this should be documented. Proper informed consent should be taken from the patient. It should include all the benefits, risks, limitations, diagnostic alternatives, and situations that the operator is authorized to do in an emergency. The patient's history and physical examination should be provided. The pre-procedural risk (ASA classification) should be determined. Necessary antibiotic or other drug use should be provided and if there is anticoagulant drug use, its regulation should not be forgotten. The depth of anesthesia to be given to the patient should be determined before the procedure.

3.2. Intra-Procedure Period

This period consists of anesthesia-sedation application and scope insertion-removal phases. During this period the most two important issues are the sedation records and photo/video documentation of the process. Vital signs (*pulse, oxygenation and blood pressure*) of the patient should be recorded at appropriate intervals. All medication data should be recorded. Cecal base and/or the duodenum should be photo/video documented to confirm the maximal scope insertion range. Also, mucosal abnormalities should be photo/video documented.

3.3. Post-Procedure Period

From scope removal to reporting of the pathology this period is as important as the recent two periods. The most important parts of this period are; management of complications, optimization of unusual situations if any, instant notification of the physician who requested the examination if necessary. If you didn't write it, you didn't do it. A detailed written documentation/report of the procedure should be created. This should contain; time, date of the

procedure, patient name and identifier, endoscopists and assistant(s), indication and informed consent, documentation of relevant history and physical findings, type of instrument, medication used, anatomic extent of procedure, findings, limitations or complications of procedure and interventions, tissue acquisition, use of instruments, diagnostic impression, results of therapeutic intervention, disposition, recommendations for subsequent care and follow-up.

4. Optimal Endoscopy Facility

The design of an appropriate endoscopy procedure area will vary with the estimated number and type of endoscopic procedures per year, their complexity and the need for fluoroscopy or radiography (8). An example of an optimal procedure room plans containing parts of procedure, processing, decontamination, storage, treatment bay and emergency equipment is shown in figure-5 (9).

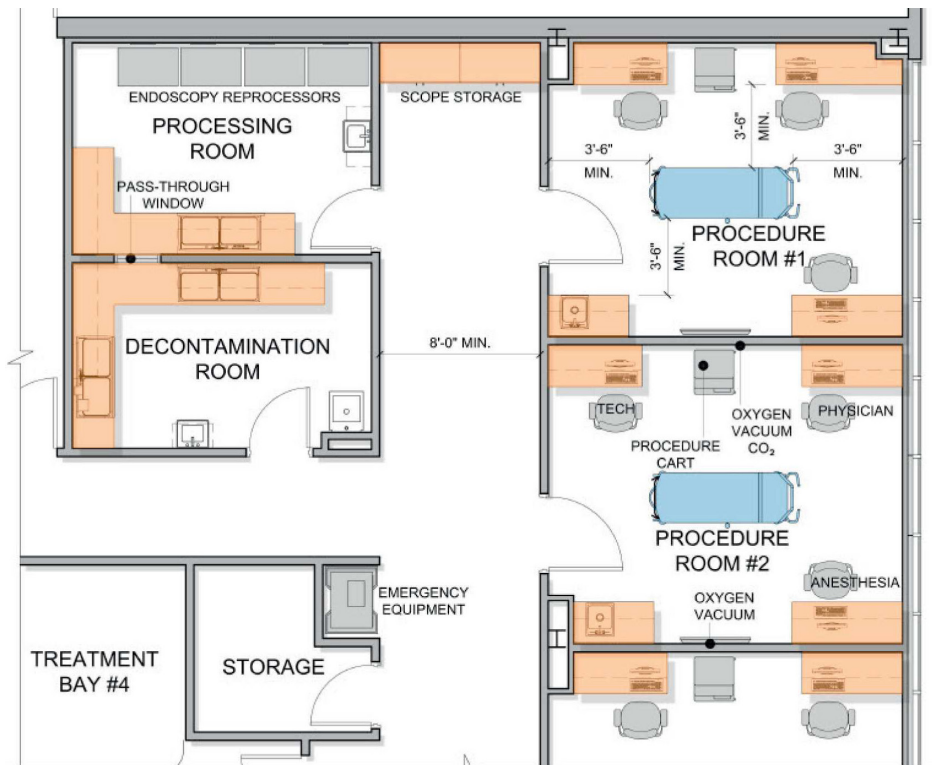


Figure-5: Example of an optimal endoscopy room plan

Additionally, a safe, efficient and high-quality digestive endoscopy depends on the completeness of the following parameters (9):

- A suitably qualified endoscopist who can also perform specific GI procedures as needed
 - Trained nurses and ancillary staff
 - Sufficient and fully maintained equipment
 - Properly designed space for patient preparation, performing procedures and patient recovery
 - Cleaning areas for endoscopes and accessories
 - Necessary equipment and adequately trained anesthesia-reanimation team for cardiopulmonary resuscitation

5. Working Technique of an Endoscope and The Tower

Endoscopes, which are widely used in medical science are instruments consisting of a combination of mechanical, fiber optic and electronic parts used to visualize the inside of hollow organs or inaccessible areas (10). The most commonly used endoscopes are gastroscope and colonoscope. A conventional endoscope consists of three main components: a control handle, insertion tube and tip (Figure-6) (10).

The choice of endoscope diameter and length depends on the part of the digestive tract being evaluated, the patient's underlying anatomy, the purpose of the intervention and the personal preferences of the operator. Current endoscopes are video endoscopes that contain a fiber optic bundle to transmit light and a special microchip called a charge-coupled device (CCD) that creates a digital image on the tip of the scope.

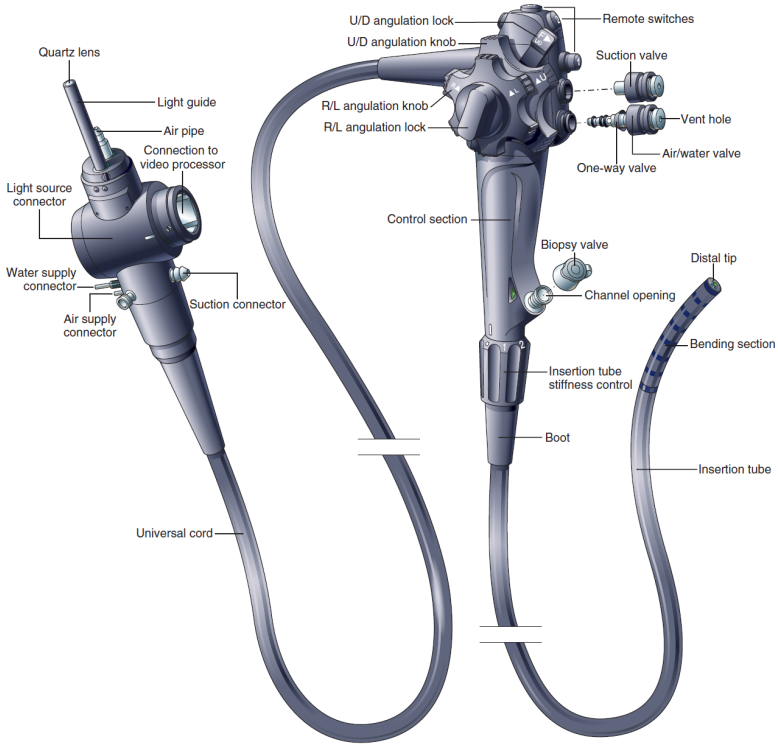


Figure-6: Components of the endoscope. *D*, down; *L*, left; *R*, right; *U*, up.

5.1.1 Using the Endoscope Correctly

Large wheel is used to deflect the tip up and down, the smaller wheel is used to deflect the tip left and right. The locking switches allow to free up the operator’s fingers for additional / alternative movements (Figure-7) (11).



Figure-7: Directing the tip of the scope (Up, down, left, right respectively)

There are two main buttons on the control handle. Pushing the upper button (suction) would aspirate fluid, gas and small particles. Closing the down button would insufflate the luminal organ. Full pushing the down button would jet a little water on the tip of the scope (Figure-8) (11).



Figure-8: Two main buttons on the control handle and their functions.

The remaining buttons on the control handle are for programmable options like capturing images or changing the type of light source. Endoscopes provide working channel(s) for biopsy and additional suction/irrigation. These channels are capped to prevent air leak and/or fluid leak.

5.1.2. Additional/Advanced Scope Control Techniques

In addition to the basic wheel movements, the operator may apply clockwise or counterclockwise torque to the shaft of the endoscope to help point the tip of the scope in a different direction. Torquing and some additional advanced maneuvers are required especially in colonoscopy. Some of these are; jiggling and shaking, right turn/left turn shortening, hooking, slide-by technique etc. (Figure-8) (11). The endoscopy student will reinforce him/herself by applying the appropriate maneuvers in the learning curve.

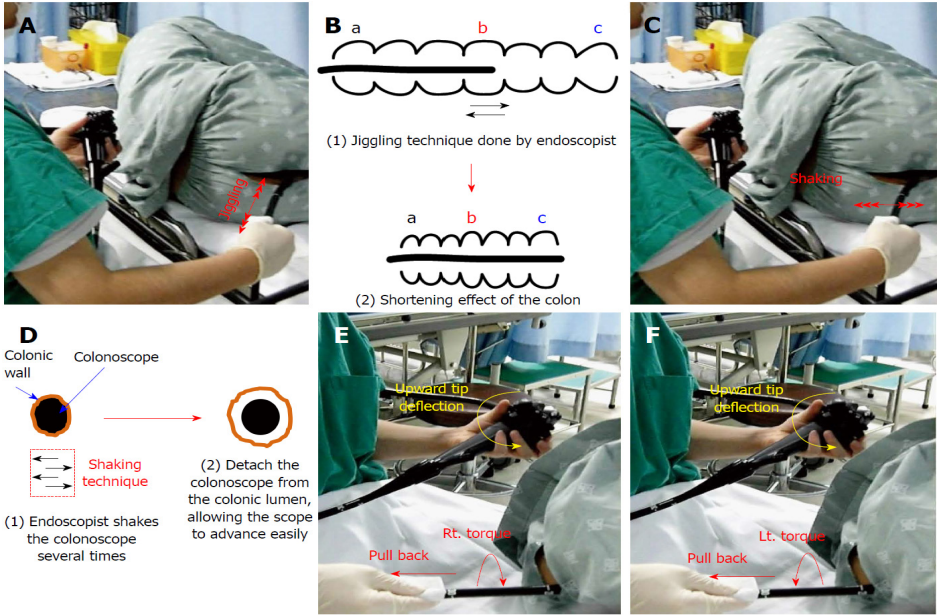


Figure-8: Advanced Techniques. A: Jigging; B: Effect of jigging; C: Shaking; D: Effect of shaking; E: Right turn shortening; F: Left turn shortening.

5.2. Endoscopy Tower and Setting It Up

Endoscopy tower; including an image processor, a monitor, an insufflator and a light source is the hub that stores and powers all the functions that are necessary for performing an endoscopic procedure. Additional components of the tower are carbon dioxide insufflation, image capturing devices, energy sources and power irrigation systems (Figure-9) (12).

The first step in setting up the endoscopy tower is to power on all pieces of equipment. Prior to starting any procedure, the insufflation, water irrigation, and suction should be tested to assure that they are functioning properly. Following that, white balance should be maintained.



Figure-9: A travel endoscopy tower including components of an image processor (short arrow) and light source (long arrow) (Olympus, Tokyo, Japan). Other frequently used components include a CO2 insufflator (Olympus, Tokyo, Japan), water pump (Medivators, Minneapolis, MN, USA), as well as an energy source

A thorough understanding and troubleshoot of each part of the components listed above is required for a successful procedure. Possible problems and troubleshooting options are presented in Table-1 (12).

Table-1: Endoscopy Setup Troubleshooting

<i>Problem</i>	<i>Possible explanations</i>
<i>No insufflation</i>	<i>Power is off</i>
	<i>Insufflation valve stuck or broken</i>
	<i>Biopsy channel cap missing</i>
	<i>Insufflation level low</i>
<i>No irrigation</i>	
	<i>Water bottle not connected or lid loose</i>
	<i>Water level too low or high</i>
	<i>Gasket missing on water bottle</i>
<i>No suction</i>	<i>Irrigation valve stuck or broken</i>
	<i>Suction not connected</i>
	<i>Debris clogging biopsy channel</i>
<i>No scope light</i>	<i>Instrument in biopsy channel</i>
	<i>Power is off</i>
	<i>Lamp on standby</i>
<i>Abnormal image</i>	<i>Light bulb burnt out</i>
	<i>Light plug not fully inserted</i>
	<i>Distal tip of scope is dirty</i>
	<i>White balance not performed</i>
	<i>Video cable not setup properly</i>
	<i>Monitor adjustment</i>

6. Diagnostic/Screening EGD

EGD is difficult to describe verbally and in writing as standards for endoscopy procedural skill assessment are relatively subjective. It is very helpful to acquire endoscopy procedural skills from texts and photos before application on live human. A standard EGD examination includes observation of the oral cavity, larynx, vocal cords, esophagus, stomach, duodenal bulb and second portion (descending part) of duodenum. Ampulla of Vater should be fully observed only with side-viewing scopes while standard screening scopes are forward-viewing scopes (13).

6.1. Postures for EGD

6.1.1. Patient

Except for cases such as hemiplegia, quadriplegia or tracheotomy, the basic posture that examinees often take during EGD is the left lateral decubitus position. EGD could be performed in a supine posture within the above mentioned extremely rare conditions (Figure-10) (13).



Figure-10: EGD patient postures

6.1.2. Endoscopist

One-man standing method is usually preferred style for EGD because of being faster. EGD can be performed sitting down in rare cases such as pregnancy, musculoskeletal disability, back pain etc. (Figure-11) (13).



Figure-11: EGD endoscopist postures

6.2. EGD Intubation and Examining the Esophagus

There is no definitive way of scope intubation. Every experienced endoscopist performs intubation with a variety of combined maneuvers.

Mouthpiece should be properly placed in the mouth of the patient. In some cases, it may be necessary to press the tongue with a finger if the tongue prevents entry of scope into the oral cavity. The part from the oral cavity to the pharynx is one of the most difficult parts of upper GI endoscopy. For beginners, careful observation of an advanced endoscopist performing EGD is important. Figure-12 shows the way from oral cavity to hypopharynx, Figure-13 shows the wrong way (bronchus) of insertion. When an examinee suffers a coughing reflex together with severe dyspnea, the scope must be immediately withdrawn (13).

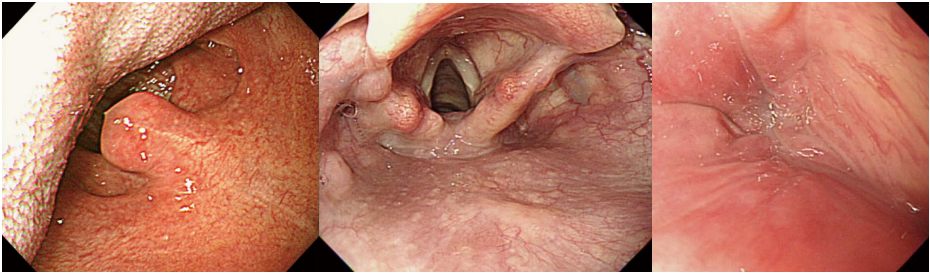


Figure-12: EGD vision of oral cavity, larynx and hypopharynx. Uvula is shown in left photo. Epiglottis, arytenoid cartilage, vocal folds and other larynx components are shown in second photo. Pyriform fossa is seen beside the aryepiglottic folds. Third photo shows the cricopharyngeal hollow of which the tip of the scope should be inserted to.

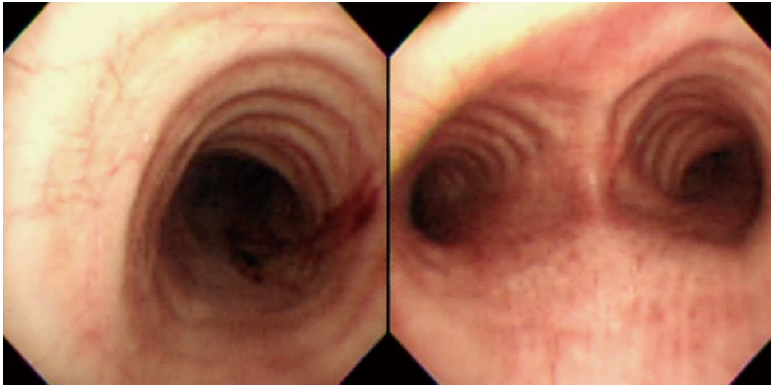


Figure-13: Bronchus. If the scope is mistakenly inserted into the vocal cord, the circular cricoid cartilage, which belongs to the main bronchus (left), is observed. If the scope is passed further without noticing that it has been placed in a wrong position, the scope will enter the area (right) where it bifurcates into the left and right sides.

The overall perforation risk of EGD is minimal. The risk of perforation is highest between the pyriform sinus and hypopharynx. However, it is also essential to pay attention to possible esophageal diverticula, webs, and lower esophageal varices as the scope moves through the esophagus. Each of these are dangerous conditions with potential high mortality and morbidity. An example of these three cases is given in figure-14 (13).

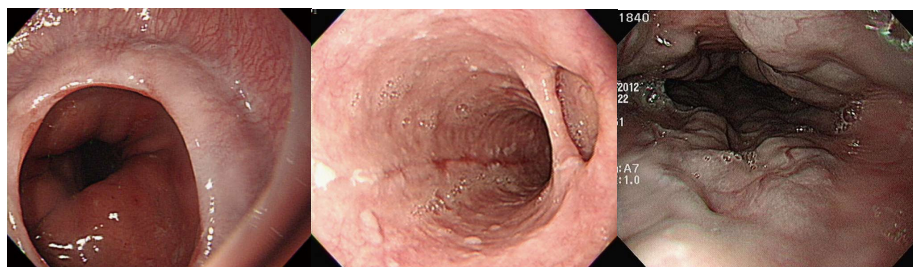


Figure-14: From left to right; esophageal web, diverticula and lower varices

6.3. Examining the Stomach

After the esophageal evaluation, the endoscope is advanced into the stomach. It is easy to examine the stomach in the patient's left-lateral decubitus position. Rugal folds indicate that the scope is in the stomach. After sufficient inflation, the scope is directed to the pylorus. The antrum-pylorus should be carefully observed for any mucosal abnormalities. Then, the tip of the scope is turned up and the incisura angularis is examined. The examination of the stomach is completed by looking at the upper stomach (cardia-fundus) with retroflexion. Several parts of the stomach-duodenum are shown in figure-15 (14).

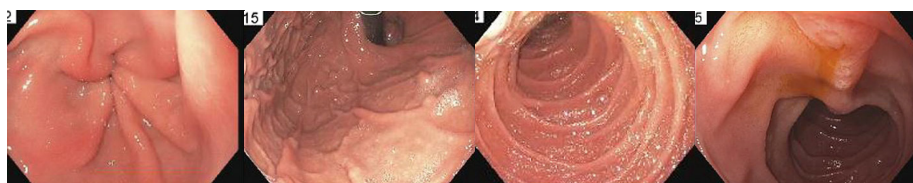


Figure-15: From left to right; Pylorus, upper stomach in retroflexion view, second part of duodenum, limited view of ampulla Vater

6.4. Examining the Duodenal Bulb / Second Part of Duodenum

When the pylorus is intubated, the bulb is visible. This part should be carefully examined. In order to pass from the bulb to the second part of the

duodenum, the tip of the scope is turned up and the scope is torqued clockwise. The withdrawal of duodenum should be done slowly in order the scope would not quickly retract and the examination would not be incomplete. Also, when inside the duodenum, attention should be paid to the movements of the scope against the relatively thin wall of the duodenum and the risk of perforation (14). In an ideal EGD, which area the scope should look is shown schematically in Figure-16.

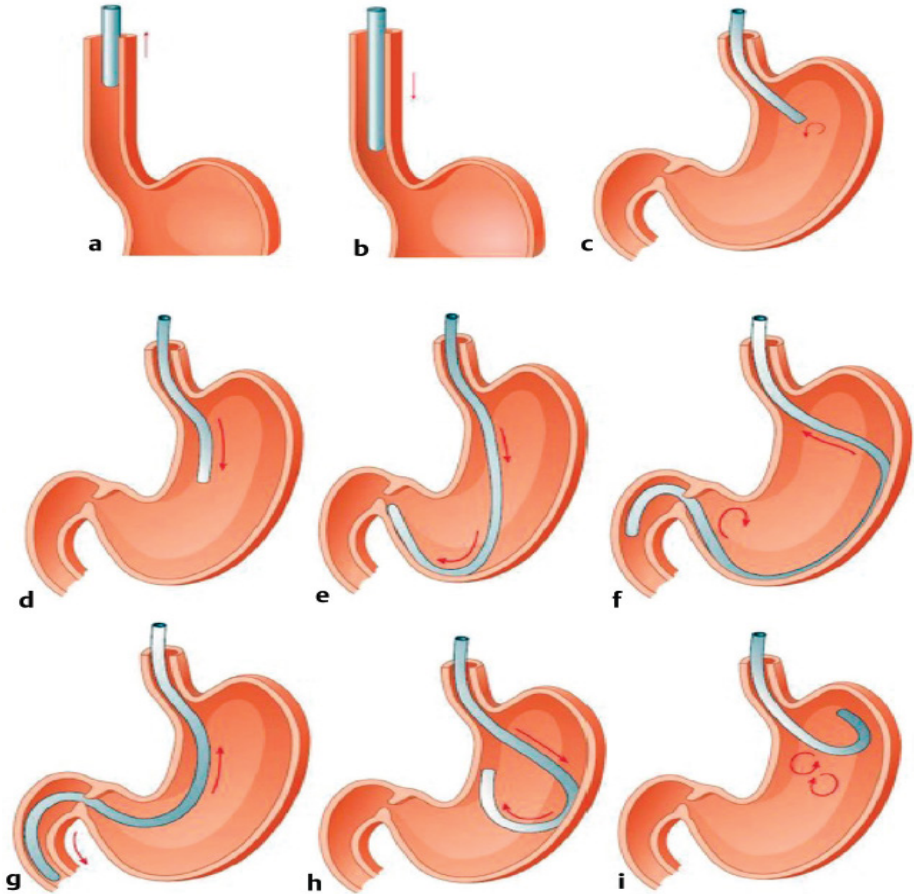


Figure-16: Ideal viewing areas of the scope in EGD

6.5. Some Abnormal Lesions Encountered in EGD

Understanding the normal anatomy of esophagus, stomach and duodenum is essential to identify the abnormalities of these organs. Novice endoscopists are advised to perform the procedure with an atlas to become familiar with the

common appearance of various endoscopic findings. Recognizing the normal and the abnormal is a process that takes time and experience. Some abnormal conditions encountered in EGD are listed in Table-2 (14).

Table-2: Some of the abnormal lesions to be familiarized in EGD

Esophagus	Zenker's diverticulum
	Inlet patch
	Esophagitis—Peptic, infectious, eosinophilic, pill induced
	Schatzki ring
	Esophageal stricture
	Extrinsic compression of the esophagus
	Esophageal tumors
	Mallory Weiss tear
	Esophageal varices
	Hiatal hernia
	Cameron lesion
	Zenker's diverticulum
	Inlet patch
	Esophagitis—Peptic, infectious, eosinophilic, pill induced
	Schatzki ring
	Esophageal stricture
Stomach	Erythema versus gastritis
	Gastric cancer
	MALToma
	Dieulafoy lesion
	Ulcers, erosions
	Gastric antral vascular ectasia
	Gastropathy
	Gastric varices
	Arteriovenous malformation
	Submucosal lesions—GIST, Pancreatic rest, lipoma, pseudocyst
Duodenum	Ulcer
	Ampullary adenoma or mass
	Duodenal polyp(s)
	Brenner's glands
	Peri-ampullary diverticulum
	Celiac villous atrophy

7. Diagnostic/Screening Colonoscopy

Colonoscopy is a slightly more technical procedure than EGD. Performing a colonoscopy can be thought of as a serious parry and counter-off (insertion and withdrawal) with a defensive device. Diagnostic colonoscopy can be performed in a variable patient profile from the patient with normal anatomy and good general condition to the patient with a critical general and difficult anatomical condition. All parts of the procedure preparation (patient preparation, assistants, anesthesia, cardiopulmonary resuscitation, additional medication requirement, etc.) need to be adjusted accordingly. Understanding and anticipating the potentially unusual pathophysiology will enable the endoscopist to properly respond to these situations. Taking biopsies from multiple locations from a patient with a colitis history, being prepared for possible dangers when starting the screening of a patient with a history of colorectal surgery etc. can be given as examples (15).

7.1. Preparation of the Patient

The contribution of patient preparation before colonoscopy to the success of the procedure should not be underestimated as even the most experienced endoscopist will be helpless in the face of inadequate bowel cleansing. Inadequate bowel cleansing results in longer procedure time, incomplete procedures, reduced polyp and adenoma detection, increased procedure time and repetitions, increased side effects, altered patient examination intervals and higher medical costs (16). The ideal colon preparation method should reliably evacuate fecal material from the colon, have no effect on the gross or microscopic appearance of the colon, require a short time to swallow and empty, should not cause discomfort and should not produce significant fluid or electrolyte shifts (17). In colonoscopy, the American Heart Association and the American Society for Gastrointestinal Endoscopy do not recommend routine antibiotic prophylaxis for the majority of patients. There are very little number of specific circumstances in which antibiotics should be considered or given for reasons not related to colonoscopy (18).

7.1.1. Diet

Dietary modifications have proven to be effective when conducted together with mechanical cleansing (19). The patient can drink clear broth or bouillon, coffee without cream, tea, fruit juices without pulp, carbonated and still gelatin drinks, popsicle sticks, clear liquids containing water 48-72 hours before the

procedure. Drinking liquids such as milk, dairy products, red fruit juices, jelly should be avoided (20). Additionally, high-fiber foods such as brown rice, whole grains, raw and dried fruits, seeds, nuts and multigrain bread should not be consumed until four days before the procedure (21).

7.1.2. Bowel Cleansing

Iso-osmotic regimes (polyethylene glycol electrolyte lavage solution with or without ascorbic acid) largely rely on a cathartic effect for bowel cleansing. Hyperosmolar regimes (sodium sulfate, sodium phosphate, magnesium citrate, and sodium picosulfate/magnesium citrate) have lower volumes but they should be avoided in patients with renal insufficiency. Hypoosmotic regimens primarily combine low-volume polyethylene glycol electrolyte with a sports drink, but with less satisfactory bowel preparation than conventional polyethylene glycol (16).

7.2. Postures for Colonoscopy

Optimal patient and operator postures are very important for a quality colonoscopic procedure. Each colonoscopy session can be thought of as a wrestling session with each different patient.

7.2.1. Patient

As in EGD, the standard initial patient position in colonoscopy is left lateral decubitus either. Depending on the patient's current anatomical disability (prosthetic leg, musculoskeletal disorder, etc.), supine, right lateral decubitus or prone positions can rarely be chosen as the starting position (Figure-17). In addition, in cases where it is difficult to advance the scope during the procedure (loose abdomen, obese patient, upwardly located splenic corner, redundant sigmoid colon, etc.), these other three positions can be switched to per operatively (11).



Figure-17: Several patient positions for colonoscopy

7.2.2. Endoscopist

The optimal method of colonoscopy application is an application that each operator chooses and performs by self-maturing the most appropriate one over the years. There are three different postures available to perform the colonoscopic examination: (1) one-man standing method; (2) one-man sitting method; and (3) two-man standing method (Figure-18) (11).



Figure-18: Colonoscopy endoscopist postures and styles

7.3. Examining the Perianal Area and Colonoscope Intubation

Many disorders such as hemorrhoids, anal fissures, fistula openings, neurological examination of the sacral nerve, manual assessment of sphincter tone, compression pressure, pelvic floor function, anorectal masses, and prostatic hypertrophy or nodules can be noticed in the pre-entry anorectal examination (22) (Figure-19).

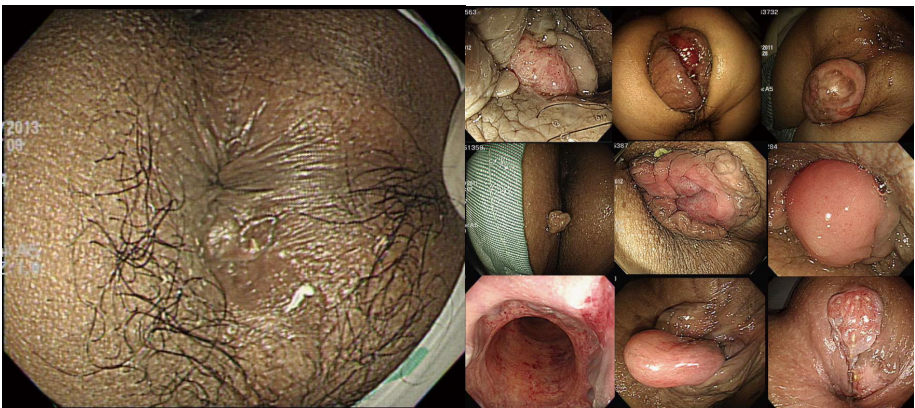


Figure-19: Inspection of perianal region and various anal lesions (11)

The general principles to achieve technical success in diagnostic colonoscopy include; full coordination of both hands, preferring torquing rather than tip steering for advancement of the scope, correct resolving the loops, abdominal hand manipulation / patient position changes when necessary, full endoscopist patience, full attention to tactile feeling of response from scope movements and patient pain (16). Some warnings are given in Figure-20 before the scope is placed in the anal canal (23).

Attention

- ▶ Precise knowledge of anatomy is essential for the management of colonoscopy, correct description of pathological findings, and understanding the clinical features of intestinal diseases.

Five basic rules of colonoscopy

1. Do not advance the endoscope without a clear view of the lumen.
2. Do not advance the endoscope if there is any resistance.
3. When in doubt, pull back.
4. Use as little air as possible and as much air as necessary.
5. Pay attention to patient's pain reaction.

Figure-20: Warnings before inserting the scope to colon

Before scope insertion, digital rectal examination with topical anesthetic jelly or lubricating gel would prelubricate the anal canal and relax the sphincters. In addition, it would be appropriate to use plenty of gel during the whole procedure to reduce the possibility of the scope getting stuck in the corners and to minimize other mucosal friction forces.

7.3. Loops and Loop Flattening Techniques

Especially the sigmoid colon is very prone to looping. More rarely, the transverse colon may also be looped due to the loose phrenicocolic ligament/ loose transverse colon mesocolon. Various methods (torquing, hooking and pulling, abdominal hand assisting, applying abdominal pressure etc.) are available to prevent/dissolve looping in the colonic lumen after it enters the anus (24). The need for application of these maneuvers varies depending on whether the patient's abdomen is saggy or not and on the anatomical structure of the colon. Figure-21 shows some unlooping maneuvers (25).

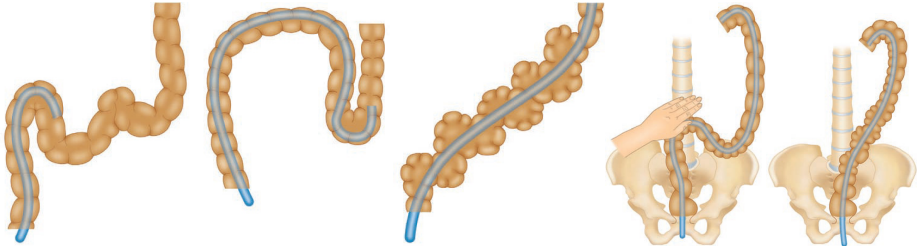


Figure-21: Sigmoid colon looping and unlooping

7.4. Scope Withdrawal

When withdrawing the scope it is essential to clean the bile remaining in the mucosa, to inflate the colon for preventing folds and evaluating the colon as a complete tube, to pay attention to the mucosal color, surface and other changes and to define the standardized endoscopic findings (16). In particular, flat polyps in the right colon, polyps inside the corners and polyps behind the haustra may be overlooked. Second-look colonoscopy is recommended for the ascending colon and cecum when the endoscopist has low confidence in the quality of the first examination and/or polyps are detected in the first examination (26).

7.5. Examining the Entire Colon

While advancing the scope in the colon, it is necessary to be very careful to position the tip of the scope in the middle of the lumen as fully as possible so that it does not get stuck on any intestinal wall/corner and force these areas. The scopic view parts of the column are given in figure-22,23 respectively (25).

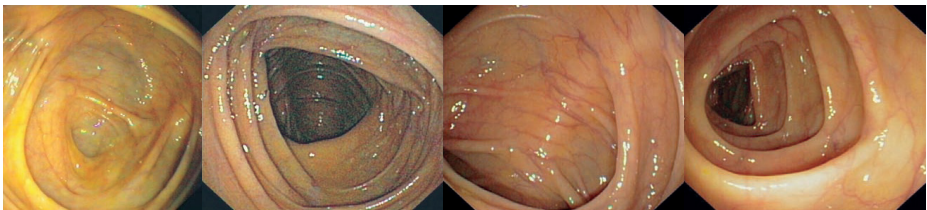


Figure-22: From left to right: Cecum, ascending colon, hepatic flexure, transverse colon

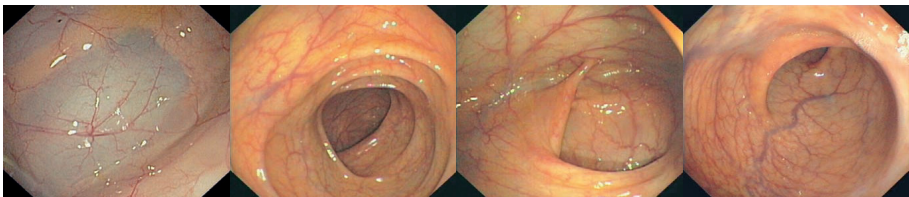


Figure-23: From left to right: Splenic flexure, descending colon, sigmoid colon, rectum

7.5.1. Retroflexion in the Rectum

With proper retroflexion, it is possible to see the anorectal area and the dentate line directly. Rotating the scope in this position can allow the entire circumference of the anorectal region to be examined. However, when performing this maneuver, one should be very careful against the risk of perforation and the maneuver should be stopped if the patient shows any signs of resistance or discomfort. It should be noted that the rectosigmoid corner is the most dangerous area during this maneuver. Figure-24 shows examples of retroflexion images of the perianal region (25).

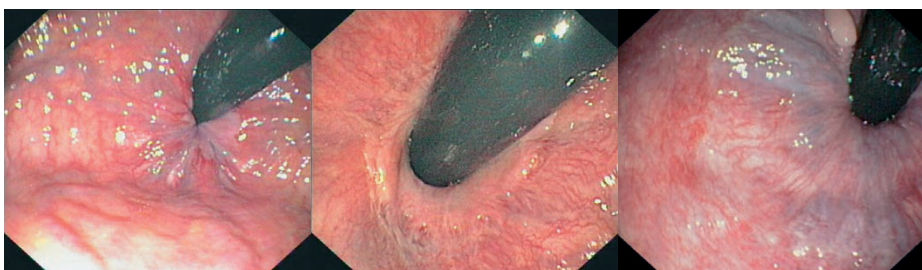


Figure-24: Anorectal area in retroflexion position of the scope

7.5.2. What to See in Colonoscopy

Regardless of the screening, diagnostic or therapeutic purpose, some examples of lesions that can be seen during colonoscopy are; diverticula, diverticular bleeding, polyps/adenomas, colonic/rectal neoplasia, inflammatory bowel disease, arteriovenous malformation, ischemic colitis, infectious colitis, proctitis, hemorrhoids etc. (15).

8. Conclusion

In this chapter, it is aimed to address the definition of endoscopy, general principles and initial information about gastroscopy/colonoscopy for general surgery/endoscopy residents. Advanced/interventional endoscopic methods/ various maneuvers, therapeutic procedures, etc. are the subject of another chapter.

REFERENCES

1. Michalkova R, Kello M, Cizmarikova M, Bardelcikova A, Mirossay L, Mojzis J. Chalcones and Gastrointestinal Cancers: Experimental Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6):5964.
2. Núñez Rodríguez M^aH, Díez Redondo P, Riu Pons F, Cimavilla M, Loza A, Perez-Miranda M. Findings in the distal and proximal colon in colonoscopy screening after positive FIT and related pre-procedure factors. *Rev Esp Enferm Dig.* 2022; 114(12):719-724.
3. Geraci G, Palumbo VD, Fazzotta S, Raia V, Damiano G, Di Vita G et al. LumevisTM: a new medical device to prepare patients for esophagogastroduodenoscopy. Experimental clinical study. *Clin Ter.* 2021; 171(1): e16-e22.
4. Cohen, J. and Greenwald, DA. Training in Endoscopy: A Historical Background. In *Successful Training in Gastrointestinal Endoscopy*, J. Cohen (Ed.). Wiley-Blackwell, 2011: p3 -15.
5. Wallace, MB. et al. Section I Introduction to Endoscopy Editor(s): Wallace MB, Fockens P, Sung JJY, *Gastroenterological Endoscopy (Third Edition)*, Thieme, Stuttgart 2018: p57-82.
6. Hochberger J, Maiss J, Matthes K et al. Training and Education in Endoscopy. In: Classen M, Tytgat GNJ, Lightdale C, eds. *Gastroenterological Endoscopy*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2010: 92–105.
7. Ghassemi S. and Faigel D.O. Training to Become a High-Quality Endoscopist: Mastering the Nonprocedural Aspects. In *Successful Training in Gastrointestinal Endoscopy*, J. Cohen (Ed.). Wiley-Blackwell, 2011: p22-27.
8. Allescher HD, Design of the Endoscopy Suite. Editor(s): Wallace MB, Fockens P, Sung JJY, *Gastroenterological Endoscopy (Third Edition)*, Thieme, Stuttgart 2018: p122-142.
9. Mergener K. and Tanner B. Setting Up an Endoscopy Facility. *Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Third Edition)*, Editor(s): Chandrasekhara V, Elmunzer BJ, Khashab MA, Muthusamy VR, Elsevier, Germany; 2019: 12-23. e1.
10. Kohli DR, Baillie J How Endoscopes Work, *Clinical Gastrointestinal Endoscopy (Third Edition)*, Editor(s): Chandrasekhara V, Elmunzer BJ, Khashab MA, Muthusamy VR, Elsevier, Germany; 2019: 24-31.
11. Lee SH, Park YK, Lee DJ, Kim KM. Colonoscopy procedural skills and training for new beginners. *World J Gastroenterol* 2014; 20(45): 16984-16995.

12. Lambour, A.J., Billmeier, S.E. Endoscopy Tower Setup and Troubleshooting. In: Nau, P., Pauli, E., Sandler, B., Trus, T. (eds) *The SAGES Manual of Flexible Endoscopy*. Springer, Cham. 2020: p101-112.

13. Lee SH, Park YK, Cho SM, Kang JK, Lee DJ. Technical skills and training of upper gastrointestinal endoscopy for new beginners. *World J Gastroenterol* 2015; 21(3): 759-785.

14. Muniraj T., Adler D.G. How to Perform a High-Yield Esophagogastroduodenoscopy. In: Adler, D. (eds) *Upper Endoscopy for GI Fellows*. Springer, Cham. 2017: p1-10.

15. Huang, E., Husain, S.G. Masters Program Flexible Endoscopy Pathway: Diagnostic Colonoscopy. In: Nau, P., Pauli, E., Sandler, B., Trus, T. (eds) *The SAGES Manual of Flexible Endoscopy*. Springer, Cham. 2020: p29-50.

16. Wong CT, Sung JJY, Colonoscopy: Preparation, Instrumentation, and Technique. Editor(s): Wallace MB, Fockens P, Sung JJY, *Gastroenterological Endoscopy (Third Edition)*, Thieme, Stuttgart 2018: p327-354.

17. Kim, B. Preparation for Therapeutic Colonoscopy. In: Sohn, D. (eds) *Practice and Principles in Therapeutic Colonoscopy*. Springer, Berlin, Heidelberg. 2018: p1-15.

18. Zuccaro G. Antibiotic Prophylaxis for Colonoscopy. In *Colonoscopy: Principles and Practice (2nd edition)*, Editors: Jerome D. Waye, Douglas K. Rex and Christopher B. Williams). Wiley-Blackwell 2009: p90-93.

19. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest Endosc.* 2006; 63(7):894–909.

20. Di Palma, J.A. Preparation for Colonoscopy. In *Colonoscopy* (eds J.D. Waye, D.K. Rex and C.B. Williams). Blackwell, 2009: p123-133.

21. Wu KL, Rayner CK, Chuah SK, Chiu KW, Lu CC, Chiu YC. Impact of low-residue diet on bowel preparation for colonoscopy. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54(1):107–12.

22. Talley NJ. How to do and interpret a rectal examination in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103(4):820–822.

23. Jechart G. General Information Regarding Examination. Messmann H. (Ed) *Atlas of Colonoscopy*. Thieme, Stuttgart 2006: p2-6.

24. Williams, C.B. Insertion Technique. In *Colonoscopy: Principles and Practice* (2nd edition), Editors: Jerome D. Waye, Douglas K. Rex and Christopher B. Williams). Wiley-Blackwell 2009: p537-559.
25. Probst A. Inserting the Endoscope and Advancing It in the Colon. Messmann H. (Ed) *Atlas of Colonoscopy*. Thieme, Stuttgart 2006: p25-39.
26. Kushnir VM, Oh YS, Hollander T, et al. Impact of retroflexion vs. second forward view examination of the right colon on adenoma detection: a comparison study. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(3):415–422

BÖLÜM 5

AKUT ABDOMİNAL AĞRININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Fatih Gün

1. Tanım

Karın ağrısı acil servislerde oldukça sık karşılaşılan semptomlardan birisidir. Tüm gastrointestinal sistemin ve diğer sistemlerin ağrılarının yansması sonucu karın ağrısı olarak karşımıza çıkabilir. Karın ağrısını tanımlarken sinir iletimine göre üç çeşit ağrı ile karakterize edilebilir. Bunlar viseral ağrı, pariyetal ağrı ve yansıyan ağrı olarak tanımlanır.

2. Ağrı Çeşitleri

2.1. *Viseral Ağrı*

Organları saran viseral periton otonom sinir sistemi tarafından inerve edilmektedir. Viseral ağrı daha çok kramp, künt ve acı şeklinde tariflenebilmektedir. Özellikle tıkanma, iskemi ve inflamasyon gibi organ zarlarının ve dolayısıyla viseral plevranın gerilmesine bağlı olarak meydana gelmektedir. Tek bir sinir lifiyle lokalize inerve edilmediğinden dolayı viseral ağrı tam olarak lokalize edilemez. Embriyolojik gelişimde köken aldığı bölgenin karşılık geldiği alanda ağrı hissedilir.

2.2. *Parietal Ağrı*

Parietal periton karın ön duvarını saran ve somatik sinir lifleriyle inerve edilmektedir. Parietal somatik aferent lifler bir noktadan çıktığından bu ağrı lokalize edilebilmektedir. Parietal ağrı daha keskin, şiddetli ve ciddi ağrı olarak tanımlanabilir. Hastalığın durumuna ve klinik tablonun oturmasına eş olarak periton irritasyonu netleşir ve ağrı lokalize olur. Daha da ilerlediğinde ise peritonit tablosu ağırlaşarak rebound bulgusu vermeye başlar. Her titreşim hareketinde dahi ağrı hissedilir duruma gelir ve hareketsizlik ağrısını hafifletir.

2.3. Yansıyan Ağrı

Yansıyan ağrı hastalıklı bölgeden uzakta ağrının hissedilmesi durumudur. Bunun sebebi ise aynı embriyolojik kökenden gelişirken dokuların aynı sinir segmentiyle inerve oluyor olmalarıdır. Üreter ve testislerin aynı anatomik embriyolojik odaktan gelişmesi buna örnek verilebilir.

3. Karakterlerine Göre Karın Ağrısının Sınıflandırılması

3.1. Kolik Ağrı

Kolik ağrı da üç formda karşımıza çıkmaktadır. Barsak obstrüksiyonuna bağlı gelişen peristaltizmin ortaya çıkardığı barsak koliği saniyeler sürer arada rahatlama dönemi olur ve tekrar aynı döngülerle devam eder. Bıçak saplanır tarzında orta karın bölgesinde yoğunlukta hissedilir. Sistik kanalın tıkanması sonucu ortaya çıkan ve genelde yavaş olarak şiddetlenerek artan künt vasıfta ve yağlı yemek sonrasında ortaya çıkabilen safra koliği ise sağ üst kadranda ve sırta doğru yayılım gösterebilir. Son olarak renal kolik ise flank bölgede yoğunlukla olmakla birlikte üreter trasesi boyunca ve lomber bölgede hissedilir. Üreter taş obstrüksiyonu sonucu künt vasıfta oluşur birkaç dakika sürer ve geçer. Sonrasında aynı şekilde sıklıkla tekrar ederek devam eder.

3.2. Yanma Tarzında Ağrı

Özellikle gastroözofageal reflüde ve peptik ülser varlığında mide asidinin irritasyonu sonucu üst abdomenden başlayıp göğüs ön duvarına doğru yayılabilen ağrı tipidir.

3.3. Perforasyon Ağrısı

İçi boş organların bütünlüğün bozulması sonucu periton irritasyonuna bağlı çok şiddetli ani başlangıçlı tüm karın bölgelerine yayılan ağrı ile karakterizedir.

3.4. İskemik Ağrı

Genellikle mezenter arter oklüzyonu sonucu oluşan barsak iskemisine sekonder gelişen çok şiddetli bir ağrıdır. Ancak muayene bulguları silik seyredebilir.

3.5. İnflamatuvar Ağrı

Organların enfeksiyonu sonucu oluşan ilk etapta viseral peritonu etkilediğinden orta karın bölgelerinde hissedilebilen ardından pariyetal peritonun

da irritasyonu sonucu daha lokalize hissedilebilen ağrı ile karakterizedir. En güzel örneği akut apandisitte göbek çevresinde başlayan ağrının sağ alt kadrana lokalize olmasıdır.

Yine karın ağrısıyla başvuran hastada ağrının lokalizasyonuna göre bazı ayırıcı tanılara yönelebilmekteyiz. Karın dört ana kadrana ayrılır ve bunlar sağ üst, sağ alt, sol üst, sol alt kadranslardır. Sağ üst kadrana ağrısında klinisyenin gözden geçirmesi gereken kolesistit, kolanjit, biliyer kolik, hepatit, hepatik apse, duodenal ülser perforasyonu, alt lob pnömonisi, miyokart infarktüsü gibi tanılardır.

Sağ alt kadrana ağrısında akut apandisit, üreter taşı, testis torsiyonu, inguinal herni, çekal divertikülit, chron hastalığına bağlı terminal ileit, over torsiyonu, ektopek gebelik, psoas apsesi gibi tanılar akla gelmeli ve gözden geçirilmelidir.

Sol üst kadrana bölgesinde ortaya çıkan ağrılarda gastrik ülser, pankreatit, miyokard infarktüsü, sol alt lob pnömonisi, dalak rüptürü gibi tanılar öncelikle gözden geçirilmelidir.

Sol alt kadrana ağrısıyla başvuran hastada divertikülit, ektopek gebelik, over torsiyonu, over kist rüptürü, testis torsiyonu, üreter taşları gibi ayırıcı tanılar akla gelmelidir.

Son olarak herhangi bir kadrana lokalize olmamış yaygın karın ağrılarında ise aort anevrizması, aort diseksiyonu, akut apandisit erken dönemi, mezenter iskemi, herhangi bir seviyede barsak obstrüksiyonu, pankreatit, gastroenterit, ailesel akdeniz ateşi, diyabetik ketoasidoz gibi metabolik hastalıklar da ayırıcı tanıda gözden geçirilmesi gereken önemli hastalıklardır.

4. Karın Ağrısında Anamnez

Karın ağrısı ile başvuran hastada doğru tanı konulması açısından değerlendirilirken iyi bir hikaye alınması, batın içi ve batın dışı ağrı nedenlerinin dikkatlice gözden geçirilmesi son derece önemlidir(1). Akut karın ağrısı acil servis başvurularının yaklaşık olarak %10 unu oluşturmaktadır(2). Bu hastaların ise yaklaşık %31-51 oranında akut patoloji saptanmazken %24-47 oranında ise hastane yatışı gerektiren cerrahi patoloji saptanmaktadır(3). Ağrının başlama zamanı, vasfı, şiddeti ve eşlik eden semptomlarıyla birlikte kapsamlı bir değerlendirme yapmak gereklidir. Özellikle acil servislerde karın ağrısına yaklaşımda en önemli husus ağrının akut olup olmadığının saptanmasıdır. Akut başlangıçlı ağrılarda hızlıca değerlendirme ve tanıya gitmek morbidite ve mortalite açısından önem arz etmektedir. Hastanın cinsiyeti, yaşadığı bölgeye göre endemik genetik hastalıkların varlığı, ağrının tekrarlaması, önceki

ağrılarında farkı veya benzerliği öykü alınırken önemli hususlardandır. Akut batın, karın bölgesinde, aniden başlayan ve acil cerrahi girişim gerektirebilecek travmayla ilişkisiz durum olarak tanımlanır. Literatürde de bir haftadan kısa süreli olan karın ağrısı olarak ifade edilmektedir(4). Akut karın ağrısının sebepleri acil ve acil olmayan karın ağrıları olarak sınıflandırılabilir. Acil karın ağrısı nedenlerinde komplikasyonları önlemek açısından 24 saat içinde tedavi gerektirmekteyken, acil olmayan nedenlerde çoğu zaman tedavi gerektirmediği ortaya konmuştur(2). Akut karın ağrısı başlangıçta nonspesifik bulgularla ortaya çıkabilir. Ancak zamanla semptomlar hastalığa özgü hale gelebilir. Bu durum akut ağrının nedenini ortaya koymada zorluk yaşatabilir(5). Tüm bu sebeplerden dolayı doğru anamnez, tekrarlayan doğru fizik muayene, gerekli laboratuvar tetkikleri, gerekli görüntüleme yöntemleri ve bunların değerlendirilmesi oldukça önemlidir.

5.Karın Ağrısında Fizik Muayene

Karın ağrısı ile başvuran hastada doğru ve etkin anamnez sonrasında doğru fizik muayene tanıya yönlendirmede çok önemli bulgular vermektedir. İnspeksiyonla başlayan fizik muayenede, hastanın genel görünümü, cilt renginde solgunluk, ikter varlığı, takipneik solunumu, batın distansiyonu gibi önemli bulgular elde edilebilir. Devamında oskültasyonda barsak seslerinin artması veya azalması farklı tanımlara yönlendirebilir. Sonrasında yapılan perküsyonda batın distansiyonunun sebebi, dalak ve karaciğer boyutu gibi önemli bulgular elde edilebilir. Son olarak palpasyonda ise nedene yönelik muayene sonucunda gerekli veriler elde edilir. Kadranlara yönelik muayene tanıya yönlendirmede oldukça etkilidir. Palpasyona batında ağrısız bölgeden başlamak önemlidir. Palpasyon esnasında ele gelen kitle, dalak ve karaciğer boyutu değerlendirme, defans ve rebound olarak adlandırılan muayene bulguları sonucunda periton irritasyonunun derecesi elde edilebilir. Özellikle ağrı olan bölgede rebound varlığı periton irritasyonunun olduğunu doğrulamaktadır.

6.Karın Ağrısında Laboratuvar

Hiçbir laboratuvar testi dikkatli bir anamnez ve fizik muayenenin yerini tutamaz. Bu testler ayırıcı tanıyı desteklemeye, tedaviyi yönlendirmede faydalı olabilir. Özellikle sık karşılaşılan tanılardan akut apandisitte en çok bakılan testlerden biri olan tam kan sayımında beyaz kan hücresi sayısıdır. Bu testin 12000 mm³ üstünde olduğu hasta popülasyonu %65 olarak tespit edilmiştir(6).

Bu sebeple tek başına beyaz kan hücre sayısı cerrahi bir patoloji tanısını dışlayamaz. Ancak lipaz testinin akut pankreatit açısından oldukça duyarlı ve spesifik olduğu söylenebilir. Akut pankreatitle acil servise başvuran hastalarda yapılan çalışmalarda serum lipazının %90 oranında duyarlılığı, %93 oranında ise spesifikliğı ortaya konulmuştur(7).

7.Karın Ağrısında Görüntüleme

Tanısal görüntüleme de laboratuvar tetkikleri gibi dikkatli öykü ve fizik muayenenin yerini tutamaz. Akut abdominal ağrı başvurularında öncelik sıralamasına göre düz karın grafileri, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi sıklıkla tercih edilir. Düz grafilerde özellikle erken dönemde belirtiler oluşmadan ince barsak obstrüksiyonu bulgu verebilir. Ancak bu hastaların yarısından fazlasında ise her hangi bir belirti de olmayabilir(8,9). Özellikle ileus, sigmoid volvulus gibi tanılarda oldukça etkilidir. Yine perforasyon tanısında diyafragma altı serbest hava bulgusuyla oldukça etkilidir. Ultrasonografi safra kesesi, pankreas, böbrekler, ureterler, mesane gibi organların patolojisi için oldukça etkili olabilmektedir. Ancak kullanıcı bağımlı olduğundan dolayı ve barsak gazı fazlalığında çekimler optimal şartlarda olamayabilmektedir(10). Özellikle safra yolları hastalıklarında tanısal olarak oldukça etkilidir.

Bilgisayarlı tomografi birçok akut abdominal ağrının değerlendirilmesinde oldukça hassas ve spesifik bir tanı yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Her ne kadar radyasyon dozu fazla, acil servis kalış süresini uzatsa da klinik faydası bu dezavantajlara oranla daha fazladır(11). Akut apandisit tanısında sıklıkla kontrastlı bilgisayarlı tomografi taraması tercih edilse de kontrastsız bilgisayarlı tomografi taramasının özgüllüğü %97 oranındadır(12). Özellikle oral kontrast kullanımında hastanın kusması, distal kolona geçiş süresi ve buna bağlı olarak cerrahiye alınma ve acil serviste kalış süresinin uzaması gibi dezavantajlar gözlenmektedir(12). Ancak her şeye rağmen perforasyon, fistül gibi tanılarda oral kontrastlı tarama en tercih edilen yöntem olarak geçerliliğini korumaktadır. IV kontrast ise barsak mukozasını obstrüksiyonun bölgesini tanımlama da ve damarsal patolojileri görüntülemeye ilk tercih edilen yöntemdir. Tüm bunların yanında kontrast maddenin alerjik reaksiyon ve nefrotoksisite riskleri de bulunmaktadır. Hayatı tehdit eden patolojiler dışında serum kreatinin düzeyi 1,5'ten büyük, GFR 60'ın altında olan hastalarda kontrast kullanımı önerilmemektedir. Ayrıca kontrast kullanılan hastalar herhangi bir kontrendikasyon yoksa en az 1-2 litre serum fizyolojik ile hidrate edilmelidir.

İyot alerjisi olan ve daha önce kontrast maddeye karşı alerjik reaksiyon geçiren hastalarda kontrast madde kullanımı kontrendikedir.

8.Karın Ağrısı ile Başvurularda En Sık Karşılaşılan Tanılar

8.1.Akut Apendisit

Akut apandisit acil servise karın ağrısıyla başvuruların en sık sebeplerindedir. Her yıl Amerika'da 250000 ile 300000 arasında apandisit cerrahisi gerçekleştirilmektedir(13). Yine Amerika'da yaşam boyu apandisit olma ihtimali kadınlarda %25 erkeklerde ise %12'dir. Tanım olarak apandisit apendiks vermiformisin inflamasyonu sonucu gelişen çocuk ve genç erişkinlerde daha sık oranda görülen akut cerrahi batındır(14). Patofizyolojisinde ise herhangi bir nedenle lümenin tıkanması sonucu drenaj sağlanamayıp inflamasyon oluşması yer almaktadır. Tipik olarak hastalar göbek çevresinde başlayan rahatsız edici bir ağrı sonrası, iştahsızlık, bulantı, kusmayla birlikte ağrının sağ alt kadrana lokalize olması şeklinde prezente olurlar. Ateş yine inflamasyonun artması sonucu görülebilir. Fizik muayenede özellikle sağ alt kadranda defans ve rebound alınması tanıyı önemli ölçüde destekleyicidir. Anamnez ve fizik muayene sonrası laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile tanı desteklenir. Özellikle laboratuvarında inflamasyonu gösteren belirteçlerde artış yine tanıyı desteklemek açısından önemlidir. Ultrasonografi tecrübeli kişilerce yapıldığında, inflame apendiksin, apendikolit varlığının veya çevresinde oluşan inflamasyona sekonder sıvının varlığı gibi bulgular gösterilerek apandisit gösterilebilmektedir. Daha ileri görüntüleme tekniği olan bilgisayarlı tomografinin apandisit tanısı için oldukça sensitif ve spesifik olduğu söylenebilir. Apendiksin ödemli, inflame görüntüsünün yanında çevre yağ planlarında kirlenmeleri de göstererek tanıyı destekler. Perforasyon, apse gibi komplikasyonları göstermede de oldukça faydalıdır(15). Günümüzde tedavide basit komplike olamayan apandisitte antibiyoterapi rejimleri uygulanabilirken, komplike olması muhtemel durumlarda ise sıklıkla cerrahi apendektomi tedavisi uygulanmaktadır(16).

8.2.Akut Divertikülit

Divertiküller vasa rectanın kolonda sirküler kas tabakası içine doğru hernileşmesi sonucu oluşur. Buralarda enflamasyon geliştiğinde bakteri translokasyonu arttığında, mikroperforasyonlar veya apse oluşumu sonrasında divertikülit tablosu ortaya çıkmaktadır(17). Çoğu hastada rastlantısal tanı konulmaktadır ve iyi huylu seyretmektedir. Yapılan bir çalışmada hastaların

%86'sında ikinci kez nüks ve yatarak tedavi gerekmeyp, nüks olan %4 lük hasta diliminde ise cerrahi gerekmemiştir(18). Klasik olarak acil servise başvuruları esnasında sol alt kadranda ağrısı, ateş ve laboratuvarında lökositoz ile karşımıza çıkmaktadır.

8.3. Barsak Obstrüksiyonları (İleus)

Mekanik olarak barsak pasajının tıkanması sonucu oluşan geçişe izin verilmeyen durum olarak tanımlanabilir. Acil servise başvuran karın ağrılarının %15'i ileus tanısı almaktadır(19). Barsağın normalde içeriğinde mide sıvıları ve yiyeceklerin dışında gaz da bulunur. Tıkanıklık geliştiğinde barsak içeriği emilemez duruma gelir. Devamında kusma başlar ve emilim azlığına bağlı elektrolit dengesizlikleri ve böbrek yetmezliğine kadar ilerleyici tablo karşımıza çıkabilir. Tıkanıklığa bağlı barsak içi basınç arttıkça venöz ve lenfatik drenaj da bozularak barsak iskemisine yol açar. Bunun sonucunda septisemi ve şok tablosu kaçınılmaz hale gelir. Bu aşamadaki obstrüksiyonlarda mortalite ciddi oranda artmaktadır. Hastalar genel olarak kusma, kabızlık, gaz çıkaramama ve karında şişlik şikayetleriyle başvururlar. Muayenede batının distansiyonu dikkat çeker. Çoğunlukla direkt grafide hava-sıvı seviyelerinin görünümüyle ve anamnez fizik muayene eşliğinde tanı konulabilmektedir. Ancak obstrüksiyonun lokalizasyonunu belirlemek mukozal canlılığı gösterebilmek adına kontrastlı bilgisayarlı tomografi taraması en güvenilir yöntemdir(20). İnce barsak obstrüksiyonu genel olarak cerrahi gerekmeden tedavi olabilmekteyken kolon obstrüksiyonlarında sıklıkla cerrahi gerekebilmektedir(21). Nazogastrik tüp uygulaması aşırı distansiyon ve kusma varlığında düşünülebilir. Ciddi dehidratasyonu önlemek adına şiddetli IV hidrasyon başlanması oldukça önemlidir. Kapalı loop obstrüksiyonu, barsak nekrozu ve çekal volvulus acil cerrahi gerektirir.

8.4. Kolesistit ve Pankreatit

Kolesistit safra kesesinin tıkayan genellikle safra taşının sebep olduğu kesenin enflamasyonu olarak tanımlanabilir. Amerika'da safra taşı prevalansı BMI arttıkça artmakla birlikte erkeklerde %8 kadınlarda ise %17'dir(22). Tıkayıcı safra taşı tıkanıklığa devam ettikçe enflamasyon artarak akut kolesistite yol açar. Laboratuvarında enfektif parametrelerde artış tanıyı destekler. Ultrasonografi değerlendirmesi bilgisayarlı tomografiye oranla daha sensitiftir(23). Ultrasonografide hidropik kese, duvar kalınlık artışı, safra çamuru veya taşın gösterilmesi, perikolesistik mayi varlığı gibi bulgular yine tanıyı desteklemekte

faydalıdır. Ultrasonografi probuyla kese üzerine bastırıldığında ağrı hissederek bu bulgu ultrasonografik murphy olarak adlandırılır. Kolesistitte ağrı biliyer kolikten farklı olarak kısa süreli değil 6 saatten uzun sürer(24).

Pankreatit tanısı alan hastalar genellikle akut ve şiddetli epigastrik bölgede başlayan kuşak tarzında sırta yayılabilen bulantı kusmanın da eşlik ettiği semptomlarla acil servislere başvurlar. En sık nedeni safra taşları olup kronik alkol kullanımı ve hiperlipidemi de önemli nedenlerindedir. Pankreasta üretilen ve sindirim enzimi olan aktif tripsinin artması ve bunun yeterince elimine edilememesi enflamasyonla sonuçlanmakta ve pankreatit tablosu oluştuğu düşünülmektedir(25,26). Tanı üç kriterden ikisinin varlığında konulmaktadır. Bunlar; klinik olarak pankreatitle uyumlu karın ağrısı, normalden 2-3 kat artmış serum amilaz veya lipaz değerleri ve görüntülemelerde pankreatit bulgularının gösterilmesidir. Lipaz değeri amilaza göre pankreasa daha spesifiktir. İki değer birlikte yükselmesi tanıda özgüllüğü artırırken duyarlılığı azaltır. Yine tek başına lipaz yüksekliğine amilaz yüksekliği de eşlik ettiğinde tanısız doğruluğun arttığı da tam olarak gösterilememiştir(27). Ultrasonografi ile safra taşlarını gösterebilmek, pankreas dokusunu değerlendirmek mümkün olmakla birlikte erken dönemde kontrastlı veya kontrastsız bilgisayarlı tomografi çekimi önerilmemektedir(28-30). Spesifik bir tedavisi yoktur. Destek ve semptomatik tedavi uygulanabilir. Erken dönemde hızlı şekilde sıvı resüsitasyonu morbidite ve mortaliteyi azaltmaktadır(31-33). Ağrının ve kusmanın kontrol altına alınması önemlidir. Hastaların %80'inden fazlası gibi önemli bir kısmı komplike olmayan hastalık tablosundadır. Destekleyici tedaviyle düzeler mortalitesi %1'in altındadır.

KAYNAKLAR

1. Kaya E, Kuvandık G, Karakuş A. Management to the abdominal pain in emergency department. *tjtfp*. 2018;9(2):59-67. doi:10.15511/tjtfp.18.00259
2. Lameris W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study. *BMJ*. 2009;338(jun26 2):b2431-b2431. doi:10.1136/bmj.b2431
3. Chanana L, Jegaraj MAK, Kalyaniwala K, Yadav B, Abilash K. Clinical profile of non-traumatic acute abdominal pain presenting to an adult emergency department. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(3):422-425. doi:10.4103/2249-4863.161344
4. ÇIKMAN M, KANDİŞ H, Kara I. Birinci Basamakta Akut Karın Hastalarına Yaklaşım Approach to Acute Abdomen Disease in Primary Care.

Türkiye Klinikleri Aile Hekimliği Özel Dergisi-Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics. 2015;6:83-89.

5. Gans SL, Pols MA, Stoker J, Boermeester MA, on behalf of the expert steering group. Guideline for the Diagnostic Pathway in Patients with Acute Abdominal Pain. *Dig Surg*. 2015;32(1):23-31. doi:10.1159/000371583

6. Lee SL, Ho HS. Acute Appendicitis: Is There a Difference between Children and Adults? *The American Surgeon*. 2006;72(5):409-413. doi:10.1177/000313480607200509

7. Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. SHOULD SERUM PANCREATIC LIPASE REPLACE SERUM AMYLASE AS A BIOMARKER OF ACUTE PANCREATITIS? *ANZ J Surg*. 2005;75(6):399-404. doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03391.x

8. Ahn SH, Mayo-Smith WW, Murphy BL, Reinert SE, Cronan JJ. Acute Nontraumatic Abdominal Pain in Adult Patients: Abdominal Radiography Compared with CT Evaluation. *Radiology*. 2002;225(1):159-164. doi:10.1148/radiol.2251011282

9. Musson RE, Bickle I, Vijay RKP. Gas patterns on plain abdominal radiographs: a pictorial review. *Postgraduate Medical Journal*. 2011;87(1026):274-287. doi:10.1136/pgmj.2009.082396

10. Gee P. Shifting Gas Artefact Sign: Early sonographic detection of pneumoperitoneum: Ultrasound for early detection of pneumoperitoneum. *Emergency Medicine Australasia*. 2011;23(5):647-650. doi:10.1111/j.1742-6723.2011.01452.x

11. Bhargavan M. TRENDS IN THE UTILIZATION OF MEDICAL PROCEDURES THAT USE IONIZING RADIATION. *Health Physics*. 2008;95(5):612-627. doi:10.1097/01.HP.0000327659.42618.c1

12. Anderson SW, Soto JA. Multi-Detector Row CT of Acute Non-traumatic Abdominal Pain: Contrast and Protocol Considerations. *Radiologic Clinics of North America*. 2012;50(1):137-147. doi:10.1016/j.rcl.2011.08.009

13. Mason RJ. Surgery for Appendicitis: Is It Necessary? *Surgical Infections*. 2008;9(4):481-488. doi:10.1089/sur.2007.079

14. Weissleder R, wittenberg j, harisinghani mg. Primer-of-Diagnostic-Imaging,-5th-Edition.pdf. Accessed April 6, 2023. <http://www.osumcradiology.org/resources/Supplemental-Books/Primer-of-Diagnostic-Imaging,-5th-Edition.pdf>

15. Hirji S, Askari R. The Acute Abdomen. In: Doherty GM, ed. *Current Diagnosis & Treatment: Surgery, 15e*. McGraw Hill LLC; 2020. Accessed April 6, 2023. accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?aid=1171277985

16. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020;15:27. doi:10.1186/s13017-020-00306-3

17. Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid Diverticulitis: A Systematic Review. *JAMA.* 2014;311(3):287. doi:10.1001/jama.2013.282025

18. Broderick-Villa G. Hospitalization for Acute Diverticulitis Does Not Mandate Routine Elective Colectomy. *Arch Surg.* 2005;140(6):576. doi:10.1001/archsurg.140.6.576

19. Hucl T. Acute GI obstruction. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2013;27(5):691-707. doi:10.1016/j.bpg.2013.09.001

20. Tsai WC, Chuang TY, Chen MC, Chen JC, Tsao YT. Ogilvie syndrome: a potentially life-threatening phenotype of immobilization hypercalcemia. *The American Journal of Emergency Medicine.* 2014;32(7):816.e1-816.e3. doi:10.1016/j.ajem.2013.12.056

21. Frago R, Ramirez E, Millan M, Kreisler E, del Valle E, Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: a systematic review. *The American Journal of Surgery.* 2014;207(1):127-138. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.07.027

22. Everhart JE, Khare M, Hill M, Maurer KR. Prevalence and ethnic differences in gallbladder disease in the United States. *Gastroenterology.* 1999;117(3):632-639. doi:10.1016/S0016-5085(99)70456-7

23. Worthen N, Uszler J, Funamura J. Cholecystitis: prospective evaluation of sonography and 99mTc-HIDA cholescintigraphy. *American Journal of Roentgenology.* 1981;137(5):973-978. doi:10.2214/ajr.137.5.973

24. Hizal M, Akpınar E. Akut Abdomen. *Trd Sem.* 2016;4(2):286-298. doi:10.5152/trs.2016.385

25. Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute pancreatitis: Etiology and common pathogenesis. *WJG.* 2009;15(12):1427. doi:10.3748/wjg.15.1427

26. Sah RP, Dawra RK, Saluja AK. New insights into the pathogenesis of pancreatitis: *Current Opinion in Gastroenterology.* 2013;29(5):523-530. doi:10.1097/MOG.0b013e328363e399

27. Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *The Journal of Emergency Medicine.* 1999;17(6):1027-1037. doi:10.1016/S0736-4679(99)00136-5

28. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4):e1-e15. doi:10.1016/j.pan.2013.07.063
29. Fleszler F, Braitman LE, FriedenberG F, Krevsky B, Friedel D. Abdominal Computed Tomography Prolongs Length of Stay and Is Frequently Unnecessary in the Evaluation of Acute Pancreatitis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2003;325(5):251-255. doi:10.1097/00000441-200305000-00001
30. Mortele KJ, Ip IK, Wu BU, Conwell DL, Banks PA, Khorasani R. Acute Pancreatitis: Imaging Utilization Practices in an Urban Teaching Hospital—Analysis of Trends with Assessment of Independent Predictors in Correlation with Patient Outcomes. *Radiology*. 2011;258(1):174-181. doi:10.1148/radiol.10100320
31. Banks PA, Freeman ML, the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis. *Am J Gastroenterology*. 2006;101(10):2379-2400. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00856.x
32. Wall I, Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li JJ, Tenner S. Decreased Mortality in Acute Pancreatitis Related to Early Aggressive Hydration. *Pancreas*. 2011;40(4):547-550. doi:10.1097/MPA.0b013e318215368d
33. Warndorf MG, Kurtzman JT, Bartel MJ, et al. Early Fluid Resuscitation Reduces Morbidity Among Patients With Acute Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(8):705-709. doi:10.1016/j.cgh.2011.03.032
34. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al. An Assessment of the Severity of Interstitial Pancreatitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011;9(12):1098-1103. doi:10.1016/j.cgh.2011.08.026
35. Peery AF, Dellon ES, Lund J, et al. Burden of Gastrointestinal Disease in the United States: 2012 Update. *Gastroenterology*. 2012;143(5):1179-1187. e3. doi:10.1053/j.gastro.2012.08.002

BÖLÜM 6

EMERGENCY MANAGEMENT OF ACUTE PANCREATITIS

Halil Emre Koyuncuoğlu

Fuat Kulaksız

Batu Başaran

1. Introduction

Acute pancreatitis is a condition of the pancreas that causes significant morbidity and mortality. Pancreatic ductal obstruction that develops secondarily to gallstones, alcohol, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and various drugs are some of the well-known causes of acute pancreatitis (1). Acute pancreatitis is one of the most common gastrointestinal diseases resulting with hospital admissions in the United States. The emergency department incidence of acute pancreatitis is more than 300,000 per year in the United States (2).

Causes of acute pancreatitis include: Gallstones (21-33%), Alcohol (16-27%), Triglyceridemia (2-5%), Iatrogenic (ERCP/EUS), Hypercalcemia, Infection, Various hereditary conditions, Autoimmune diseases, Drugs, Structural causes, Pancreatic divisum, Tumours and cystic lesions (2).

2. Pathophysiology

Acute pancreatitis involves a complex sequence of events initiated within pancreatic acinar cells. The exact mechanisms of acute pancreatitis have been still a matter of debate. The prevailing theory is that it develops due to injury or dysfunction of pancreatic acinar cells that enable pancreatic enzymes (trypsin, chymotrypsin and elastase) to leak into pancreatic tissue. The leaking enzymes are activated in the tissue and initiate self-digestion which leads to acute pancreatitis. Activated proteases (trypsin and elastase) break down adipose tissue and cell membranes, thereby causing edema, vascular damage, hemorrhage and necrosis (3).

Late events of the course of the disease involve the synthesis and release of pro-inflammatory mediators, which transforms a local inflammatory event into a systemic one. Injury to the pancreas and surrounding organs results from the release of pro-inflammatory mediators such as IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-alpha by activated inflammatory cells such as neutrophils and macrophages (3,4).

The ratio of apoptosis to necrosis is an important factor and treatments that promote the induction of apoptosis are effective in reducing severity. Furthermore, the severity of pancreatitis depends on the balance between pro- and anti-inflammatory mediators, necrosis and apoptosis (4).

3. Clinical Manifestation

3.1. Symptoms

Typically, patients with pancreatitis present with abdominal pain, nausea and vomiting. Symptoms correlate with the severity of the pancreatitis; a patient with mild acute pancreatitis may experience only minimal tenderness on abdominal examination with palpation. However, the pain is constant, usually located in the epigastrium and is often described as stabbing and radiating to the upper abdominal region. Patients are restless and may bend forwards, drawing their knees to their chest to ease the pain (5,6).

Fever, tachypnea, hypoxemia and hypotension also may develop in patients with severe acute pancreatitis. Tachycardia and mild hypotension may be caused by hypovolemia resulting from peripancreatic fluid accumulation. Studies have revealed that approximately 60% of patients may develop fever due to peripancreatic inflammation without an obvious infection (5).

Changes in mental status have especially been reported in acute pancreatitis caused by exposure to ethanol or other drugs. In these cases, although fever may be associated with ethanol or drug exposure, it can also result from hypotension, hypoxemia or release of large amounts of toxic substances from the inflamed pancreas (5,6).

3.2. Physical Examination

The magnitude of the physical examination findings corresponds to the severity of the pancreatitis attack. Mild disease is usually manifested by only mild abdominal tenderness. Severe disease on the other hand usually presents with severe abdominal tenderness and defense, usually being located in the

upper abdomen. However, the finding of rebound is observed rather rarely. Hypoactive bowel sounds along with epigastric distention may be detected on abdominal examination as well. Patients may develop tachypnea due to diaphragmatic irritation, pleural effusions and respiratory failure. Unilateral dullness on thoracic percussion and decreased breath sounds at the lung base on auscultation are indicative of pleural effusion. Subcutaneous fat necrosis or panniculitis typically presents as tender, palpable, subcutaneous, red nodules 0.5 to 2 cm in diameter and commonly occurs along the distal extremities. In 3% of patients with severe acute pancreatitis, a flank ecchymosis (Grey Turner sign) or a periumbilical ecchymosis (Cullen sign) develops, suggesting primarily retroperitoneal hemorrhage. Jaundice is usually observed due to choledochal obstruction related with gallstone pancreatitis (5,6).

4. Diagnosis

Acute pancreatitis is recognized when two of the three Atlanta criteria are met. These criteria are the presence of characteristic pain, the presence of classic acute pancreatitis findings confirmed by imaging, and amylase and/or lipase levels more than three times normal (7).

4.1. Laboratory

4.1.1. Amylase

Amylase is a glycoside hydrolase produced primarily by the pancreas and salivary glands and to a lesser extent by other tissues. In acute pancreatitis, the blood level of amylase spikes rapidly within six hours of the onset of the disease and has a half-life of 10-12 hours on average. It is also measured at elevated levels in the blood for 3-5 days and is eventually excreted by the kidneys. After reaching its peak level, the return of serum amylase to its basal level is not considered to be in association with improvement of clinical outcome. Moreover, the presence of hyperamylasemia does not demonstrate a significant statistical correlation with disease severity and prognosis. Elevated serum amylase can also be noted in many other intra-abdominal inflammatory conditions, salivary gland disorders and in patients with reduced renal clearance. The sensitivity and specificity of amylase as a diagnostic test for acute pancreatitis depends on its threshold value. At a threshold level of 1000 IU/L, it has a sensitivity of approximately 55-84% and a specificity of up to 95% (7,8).

4.1.2. Lipase

The sensitivity and specificity of the lipase assay are 80% and 60%, respectively. Serum lipase concentration increases 3-6 hours after the onset of the disease and reaches a level within 24 hours. The increased serum lipase level remains elevated in the blood for a period of 7-14 days until it returns to basal level. In contrary to amylase, lipase is reabsorbed in the renal tubules and remains at a higher concentration for a longer time, so it is thought to be more relevant in the patient population that presents with delayed onset. Pancreatic lipase is four times more potent than amylase and is less affected by exocrine pancreatic deficiency, which tends to occur in patients with chronic pancreatitis. Elevated serum lipase levels can also be demonstrated in many intra-abdominal pathologies such as acute cholecystitis, appendicitis, inflammatory bowel disease, intestinal ischemia, obstruction, perforation and renal failure. According to the current guidelines issued in the UK, serum lipase should be substituted for serum amylase wherever possible in the diagnosis of acute pancreatitis. At a lipase threshold level of 600 IU/L, in most studies over 95% specificity has been reported; however, the sensitivity of the serum lipase level is limited to 55-100%. Like amylase levels, most studies show a poor correlation between lipase activity and disease prognosis (7-9).

4.1.3. Trypsinogen

In physiological conditions, trypsinogen (trypsinogen-1 and trypsinogen-2) is secreted by acinar cells into the pancreatic juice. However, a small amount of which enters into the circulation and is excreted in urine. In pancreatitis, large amounts of this enzyme may enter the systemic circulation due to increased vascular permeability, resulting with increased clearance in the urine. This forms the basis for the use of trypsinogen in the diagnosis and severity assessment of acute pancreatitis. Both serum and urine concentrations rise within a few hours of the onset of the disease and drop to baseline within 3-5 days. A dipstick method measuring urinary trypsinogen-2 has been developed to allow rapid recognition of acute pancreatitis. Due to its low sensitivity and inconvenience, this test is rarely used in daily clinical practice. The major limitation of trypsinogen as a diagnostic marker is its rapid clearance, which means that it can only be used in the early stages of cases. It is thought that trypsinogen may be a useful test especially for ERCP-induced pancreatitis screening (5,7,9).

4.2. Imaging

Ultrasonography is recommended in all patients to evaluate the biliary tract, particularly to determine whether the patient has gallstones in the bile duct (10,11).

Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) is recommended only in patients with elevated liver enzymes and in whom the biliary tract cannot be adequately imaged, or no pathology can be revealed by ultrasound (10).

Computed tomography (CT) should be performed selectively in order to establish a differential diagnosis, especially in patients who need a wider spectrum of evaluation or suspected local complications of acute pancreatitis (e.g., peritonitis, signs of shock, suggestive ultrasound findings). CT is most useful 48-72 hours after the onset of symptoms rather than at the admission for the evaluation of local complications. Intravenous contrast should be used to evaluate pancreatic necrosis unless contraindicated (10-12).

5. Complications

Acute respiratory distress syndrome (ARDS), renal failure, shock, encephalopathy, intraabdominal haemorrhage appear in the first few days, while infective complications may be observed between 5-15 days. Abscess may occur 15 days after onset (13).

Pancreatic necrosis, pancreatic fluid collection, pancreatic abscess, pancreatic pseudocyst, pleural effusion and fistula, pancreatic ascites, intestinal ischaemia, biliary obstruction with jaundice, thrombosis-splenic vein, portal vein-haemorrhage-pseudo aneurysm, pancreatic pseudocyst can be counted as local complications.

Systemic complications include; hypotension, hypovolemia, myocardial depression, pericardial effusion, hypoxaemia, atelectasis, pleural effusion, pulmonary infiltrates, acute respiratory distress syndrome, respiratory failure, disseminated intravascular haemorrhage, peptic ulcer disease, perforation, bleeding, duodenal obstruction, splenic infarction, oliguria, azotemia, acute renal failure, renal artery and/or vein thrombosis, hyperglycemia, hypocalcemia, hypertriglyceridemia.

6. Differentiation of Severe Acute Pancreatitis

The Atlanta classification is widely used to assess the severity of acute pancreatitis. Pancreatitis in the absence of parenchymal necrosis is referred to as

interstitial or edematous pancreatitis and has generally been observed to have a clinically mild course. Patients with pancreatitis are classified as having severe acute pancreatitis if they meet any of the following 4 criteria.

- 1) Organ failure accompanied by 1 or more of the following:
 - Shock (systolic blood pressure <90 mm Hg),
 - Pulmonary failure (PaO₂ ≤60 mm Hg),
 - Renal impairment (serum creatinine level >2 mg/dL) and
 - Gastrointestinal bleeding (>500 mL in 24 hours).
- 2) Local complications such as necrosis, pseudocyst or abscess.
- 3) At least 3 of the Ranson criteria; or
- 4) At least 8 of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) criteria (13-16,17).

Three local complications of severe acute pancreatitis are pancreatic necrosis, pseudocyst and abscess. Pancreatic necrosis is described as a diffuse or localized non-viable pancreatic parenchyma, usually associated with peripancreatic necrosis. Severe acute pancreatitis with pancreatic or peripancreatic necrosis is also called necrotizing pancreatitis. The necrosis is typically sterile at the beginning (mortality, 10%) however, it usually became infected with bacteria of intestinal origin in 40% to 70% of cases and is later referred as infected necrosis (mortality, 25%). A pancreatic pseudocyst is a collection of pancreatic fluid surrounded by a wall of fibrous or granulation tissue that develops because of persistent leakage of pancreatic fluid from the pancreatic duct. A pancreatic abscess is a limited collection of intra-abdominal inflammation, sometimes containing gas. It follows infection of a limited area of pancreatic or peripancreatic necrosis and usually takes 4 to 6 weeks to develop (13-16,17).

The Balthazar CT severity index assigns points according to the changes in the pancreas seen on CT. A normal pancreas is worth 0 points, an enlarged pancreas is worth 1 point, signs of inflammation in and around the pancreas are worth 2 points, fluid collection or phlegmon in one region is worth 3 points, and fluid or phlegmon in two or more regions is worth 4 points. The second score is given for the degree of necrosis in the pancreas. Absence of necrosis is worth 0 points, presence of necrosis in 1/3 of the pancreas is worth 2 points, necrosis in half of the pancreas is worth 4 points and necrosis in more than half

of the pancreas is worth 6 points. The sum of these two scores is used to assess mortality and complications. (12,16-20)

Various indexes are used to define the severity of acute pancreatitis. These indexes can be used to predict the mortality of acute pancreatitis and the likelihood of complications. The CT severity index developed by Balthazar et al. in 1994 was an important breakthrough as it helped clinicians to differentiate between mild, moderate and severe forms of pancreatitis. The index mainly focuses on the presence and degree of pancreatic inflammation and necrosis. On a 10-point grading scale, points are given according to the presence or absence of fluid collection, together with an assessment of the presence and extent of pancreatic necrosis (20).

7. Treatment

Aggressive fluid replacement, pain management, close monitoring of hemodynamic and volume status, fulfillment of dietary requirements and monitoring of complications are essential in patients with acute pancreatitis (13,19,21,22).

Since oral intake tends to be closed in patients with acute pancreatitis, difficulties are observed in nutritional management. However, studies have shown significant benefits of enteral nutrition versus parenteral nutrition in severe acute pancreatitis cases. In a meta-analysis, enteral nutrition was compared with parenteral nutrition; it has been observed that the result is equal or even superior. In other randomized studies, it was stated that nasojejunal nutrition is effective in reducing mortality and morbidity by preventing bacterial translocation and the development of infected necrosis. (13,19,21,22).

Pancreatic necrosis, which is one of the late complications of severe acute pancreatitis, is mortal. Although antibiotics are used, surgical debridement may be required. (13,19,21,22).

If sterile necrosis has developed, surgery may be required in case of clinical worsening. Possible surgery should be performed within a 2-week period that develops after the presence of symptoms. It has been shown that this waiting reduces mortality compared to the operation performed under emergency conditions. (13,19,21,22).

Table 1. Treatment of Acute Pancreatitis (13,19,21,22)

Vital Signs	2-4 measurements in first 24 hours
Parenteral Narcotic Analgesics	Pain management
Fluid Replacement	Hypovolemia should be avoided. It may further reduce pancreatic blood flow. In the absence of renal failure, urine output should be 0.5 ml/kg.
Treatment of blood parameters	In case of suspected hypocalcemia, measurement and treatment the of ionized calcium should be carried out. Blood glucose regulation is crucial. Erythrocyte suspension may be given when indicated for hematocrit level maintenance. Consider giving albumin if albumin level is <2 g/dl.
Antiemetics	It can be administered to control nausea and vomiting.
Antibiotics	Imipenem-cilastatin, meropenem or combined fluoroquinolone and metronidazole may be given for abscess, infected pseudocyst, infected peripancreatic fluid.

8. Conclusion

Acute pancreatitis is an important clinical entity frequently encountered in daily medical practice. Since it is a major cause of mortality and morbidity, it has been the subject of frequent research and study. There are various criteria systems established to standardize patient care and provide more uniform management. In the treatment of acute pancreatitis, determining the severity of the clinical picture and estimating the possible complications plays an important role in the decision of treatment.

REFERENCES

1. Lee PJ, Papachristou GI. New insights into acute pancreatitis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2019; 16(8):479-496.
2. Mederos MA, Reber HA, Girgis MD. Acute pancreatitis: a review. *Jama*. 2021; 325(4):382-390.
3. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005; 5(2-3):132-144.

4. Frossard J-L, Pastor CM. Experimental acute pancreatitis: new insights into the pathophysiology. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2002; 7(4):275-287.
5. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Medical Clinics of North America*. 2008; 92(4):889-923.
6. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner Journal*. 2015; 15(1):45-51.
7. Meher S, Mishra TS, Sasmal PK, et al. Role of biomarkers in diagnosis and prognostic evaluation of acute pancreatitis. *Journal of biomarkers*. 2015; 2015:519534.
8. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clinical biochemistry*. 2017; 50(18):1275-1280.
9. Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management. *Journal of inflammation research*. 2018; 11:77.
10. Chatila AT, Bilal M, Guturu P. Evaluation and management of acute pancreatitis. *World journal of clinical cases*. 2019; 7(9):1006.
11. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian journal of surgery*. 2016; 59(2):128.
12. Foster BR, Jensen KK, Bakis G, Shaaban AM, Coakley FV. Revised Atlanta classification for acute pancreatitis: a pictorial essay. *Radiographics*. 2016; 36(3):675-687.
13. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014; 20(38):13879.
14. Hines OJ, Pandol SJ. Management of severe acute pancreatitis. *Bmj*. 2019;367: 16227.
15. Kes P, VučićEvić Ž, Ratković-Gusić I, Fotivec A. Acute renal failure complicating severe acute pancreatitis. *Renal failure*. 1996; 18(4):621-628.
16. Swaroop VS, Chari ST, Clain JE. Severe acute pancreatitis. *Jama*. 2004; 291(23):2865-2868.
17. Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. *World journal of emergency surgery*. 2019; 14(1):1-20.
18. Yousaf M, McCallion K, Diamond T. Management of severe acute pancreatitis. *Journal of British Surgery*. 2003; 90(4):407-420.
19. Wada K, Takada T, Hirata K, et al. Treatment strategy for acute pancreatitis. *Journal of hepato-biliary-pancreatic sciences*. 2010; 17(1):79-86.

20. Mortelet KJ, Wiesner W, Intriere L, Shanker S, Zou KH, Kalantari BN. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004; 183:1261-5.

21. Heinrich S, Schäfer M, Rousson V, Clavien P-A. Evidence-based treatment of acute pancreatitis: a look at established paradigms. *Annals of surgery.* 2006; 243(2):154.

22. Banks PA, Freeman ML, Gastroenterology PPCotACo. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Official journal of the American College of Gastroenterology| ACG.* 2006; 101(10):2379-2400.

BÖLÜM 7

AKUT PANKREATİTTE CERRAHİ YÖNETİM

Mehmet Ali Melik

1. Tanım, Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

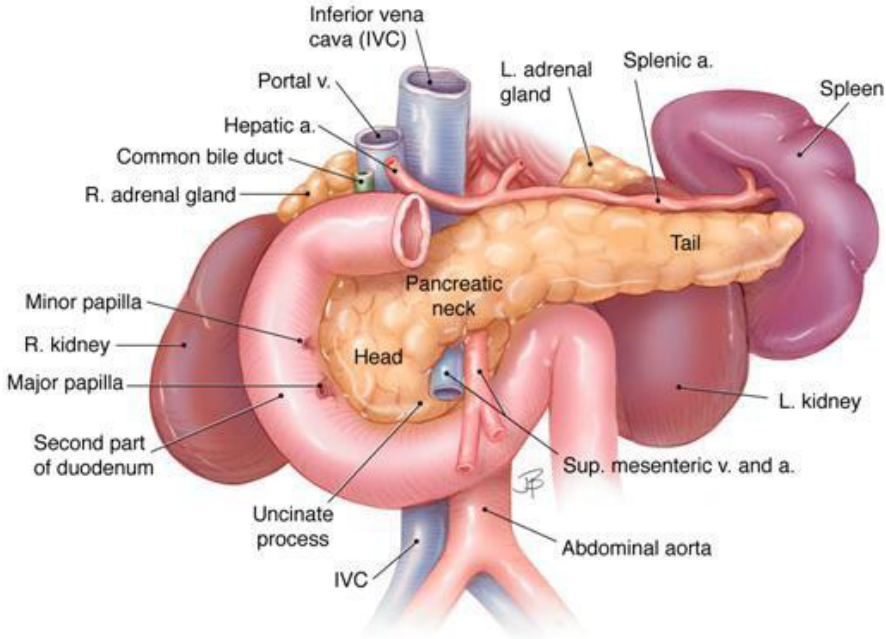
1.1. Pankreas Anatomi ve Fizyolojisi

Pankreas, vücudun sindirim sisteminin bir parçasıdır ve hem endokrin hem de ekzokrin fonksiyonlara sahiptir. Pankreas, göğüs kafesi ve pelvis arasında, mide, duodenum ve dalak arasında yer alır (Şekil 1). Baş, gövde ve kuyruk olmak üzere üç bölümden oluşur. Baş kısmı duodenuma komşudur ve duodenal ampul adı verilen bir açıklığı vardır. Pankreasın gövdesi, mide posteriorunda ve kuyruk ise dalakla hilusu ile temas halindedir (1).

Pankreasın en önemli fonksiyonu, pankreatik sıvı salgılamaktır. Pankreatik özsuyu, sindirime yardımcı olan birçok enzim içerir. Ekzokrin hücreler, bu enzimleri salgılamak için pankreatik özsuyu üretir. Bu enzimler, proteini parçalayan tripsin ve kimotripsin, nişastayı parçalayan amilaz, yağları parçalayan lipaz, nükleik asitleri parçalayan nükleaz ve diğer enzimlerdir (2).

Pankreasın endokrin fonksiyonu, hormonlar üretmek ve salgılamakla ilgilidir. Langerhans adacıkları olarak adlandırılan özel hücreler, glukagon, insülin ve somatostatin gibi hormonları salgılar. İnsülin, kan şekerini düşürmek için kullanılırken, glukagon ise kan şekerini yükseltmek için kullanılır. Somatostatin, sindirim sırasında hormonların salınımını inhibe eder (2).

Pankreas, ayrıca safra kesesi ile birlikte çalışarak yağların sindirimi için gerekli olan safra üretimine yardımcı olur. Pankreas, kan şekerini düzenlemek ve metabolizmayı kontrol etmek için önemli bir rol oynayan hormonlar salgılar.



Şekil 1- Pankreas Anatomisi (3)

1.2. Akut Pankreatit Nedir?

Akut pankreatit, pankreasın akut enflamasyonudur ve genellikle şiddetli karın ağrısı, bulantı, kusma, karın şişkinliği gibi semptomlarla kendini gösterir. Enflamasyon, pankreasın kendi enzimlerinin, özellikle de tripsin ve kimotripsin gibi sindirim enzimlerinin erken ve aşırı serbest bırakılmasından kaynaklanır. Bu enzimler, pankreasın dokusunu sindirmeye başlar ve kan damarlarına sızarak kan dolaşımı yoluyla diğer organlara yayılır (4).

Sonuç olarak, akut pankreatit ciddi komplikasyonlara neden olabilir, özellikle de pankreas nekrozu, pankreatik enfeksiyon ve multi-organ yetmezliği gibi komplikasyonlarla karşılaşılabilir (5).

1.3. Etiyoloji

En sık nedenler arasında safra taşı, aşırı alkol tüketimi ve yüksek trigliserid seviyeleri yer alır (Tablo1).

Safra taşı, safra kesesinde oluşan ve safra yolunu tıkayabilen küçük taşlardır. Safra taşları, safra kanallarını tıkayarak pankreatik özusunun geri akmasına neden olabilir. Bu geri akış, pankreatik özusunun pankreas dokusunu tahrip etmesine neden olur ve akut pankreatitin ortaya çıkmasına yol açar (6).

Aşırı alkol tüketimi de akut pankreatitin bir başka yaygın nedenidir. Alkol, pankreastaki hücrelerin hasar görmesine ve enzimlerin serbest bırakılmasına neden olabilir. Bu durumda, pankreatik enzimlerin hücrelere salınması, pankreasın kendisine zarar vermesine neden olabilir ve akut pankreatite yol açabilir (7).

Yüksek trigliserid seviyeleri de akut pankreatitin nadir nedenleri arasındadır. Yüksek trigliserid seviyeleri, pankreatik enzimlerin serbest bırakılmasına ve pankreas dokusunun inflamasyonuna neden olabilir (8).

Diğer nedenler arasında, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, endoskopik retrograd kolanjiyo pankreatografi (ERCP) gibi bazı tıbbi işlemler ve genetik faktörler de yer almaktadır. Akut pankreatitin nedeni, vakaların yaklaşık %15-20'sinde belirlenemese de, genellikle safra taşı, aşırı alkol tüketimi ve yüksek trigliserid seviyeleri gibi faktörlerden biri ile ilişkilidir (9).

Tablo-1 Akut Pankreatitlerin Etyolojisi (10)

<i>Obstrüktif</i>	Safra taşları Neoplazmlar Pankreas divisiumu Duodenal divertikül Anüler pankreas Koledokosel Askariasis
<i>Toksik/ Metabolik</i>	Alkol Hiperlipidemi Hiperkalsemi İlaçlar Zehirler
<i>Travmatik</i>	Batın yaralanması Cerrahiye bağlı ERCP
<i>İnfeksiyonlar</i>	Kabakulak, Coxakie, EBV, CMV vb.
<i>Vasküler</i>	Hipoperfüzyon Ateroemboli Vaskülit
<i>Kalıtımsal</i>	Hereditör pankreatit
<i>İdiopatik</i>	

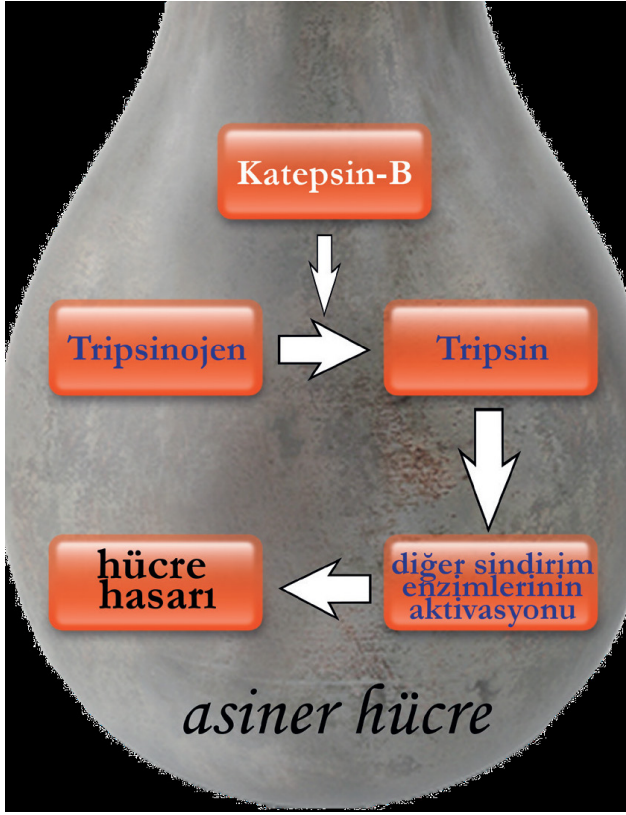
1.4. Akut Pankreatitin Patofizyolojisi

Akut pankreatitin inflamasyon süreci bir dizi patofizyolojik olaya yol açar. İlk olarak, pankreatik enzimlerin hücrelere salınması ile başlayan bir olay zinciri meydana gelir. Normalde, pankreatik enzimler pankreasın içindeki kanallarda depolanır ve buradan duodenuma salgılanır. Ancak, akut pankreatit durumunda, pankreatik enzimlerin normal kanallardan salgılanması engellenir ve bunun yerine, enzimler pankreas dokusunu doğrudan tahrip edebilen bir enflamasyon yanıtı oluşturacak şekilde kana karışır (Şekil 2) (10,11).

Bu durumda, pankreas dokusunun inflamasyonu ve ödemi meydana gelir. Pankreasın normal dokusu, inflamasyon nedeniyle büyür ve kan damarlarına baskı yapar. Böylece, pankreasın normal kan akışı azalır ve pankreas dokusu hipoksi ile karşı karşıya kalır. Bu durumda, hipoksi pankreas hücrelerinin ölümüne neden olur ve pankreasın dışarıya enzim salması için koruyucu mekanizmalarını ortadan kaldırır (12)

Pankreasın dışarıya enzim salması, daha sonra, karaciğerde ve akciğerlerde enzimlerin birikmesine neden olabilir. Bu durumda, sistemik inflamasyon yanıt sendromu (SIRS) gelişebilir. SIRS, bir enfeksiyonla veya diğer ciddi stres durumları ile birlikte de görülebilir. SIRS, vücudun iltihaplanma yanıtının aşırı bir şekilde uyarılmasına neden olur ve sonuçta organ fonksiyonlarının bozulmasına, çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir (12)

Akut pankreatitin patofizyolojisi oldukça karmaşık bir süreçtir ve birçok olay zinciri ile ilişkilidir. Ancak, temel olarak, pankreatik enzimlerin hücrelere salınması, pankreas dokusunun iltihaplanması ve ödemi, hipoksi, dışarıya enzim salınması ve son olarak da sistemik inflamasyon yanıt sendromu meydana gelir. Bu olay zincirleri, akut pankreatitin ciddiyetini artıran ve zamanında müdahale edilmediği takdirde ölümcül sonuçlar doğurabilen bir dizi patofizyolojik süreci ortaya çıkarır (12)



Şekil 2. Asiner hücrede pankreatik enzimlerin aktivasyonu ve hücre hasarı mekanizmasının şematik görünümü (Tasarım: Tamer Akça) (10)

2. Klinik ve Tanı

2.1. Akut Pankreatitin Klinik Özellikleri

Akut pankreatit, şiddetli karın ağrısı, kusma, bulantı ve iştah kaybı gibi semptomlara neden olabilen bir durumdur. Bu semptomlar genellikle ani bir başlangıç gösterir.

Hastaların çoğu hastaneye başvurma nedeni olarak şiddetli karın ağrısından bahseder. Karın ağrısı genellikle sürekli dir. Bu ağrı, göğüs kemiği altında ve sırtın üst bölgesinde yoğun bir şekilde hissedilir. Sırtta ağrıya da neden olabilir. Bu ağrı, yemekten sonra veya yatarken daha da artar. Bazı hastalarda, ağrı omuza veya göğse yayılabilir (13).

Akut pankreatitin diğer önemli semptomları arasında iştah kaybı, bulantı, kusma, halsizlik ve ateş yer alır. Beraberinde karaciğere ve safra kesesine bağlı

problemler de görülebilir. Bu durumda sarılık, koyu idrar, açık renkli dışkı gibi semptomlar ortaya çıkabilir.

Akut pankreatitin ciddiyeti, semptomların şiddeti ve süresi gibi faktörlere bağlıdır. Bazı hastalarda semptomlar hafif veya orta derecede olabilir ve tedavi ile birlikte çabuk iyileşebilirler. Ancak, diğer hastalarda semptomlar ciddi bir şekilde kötüleşebilir ve komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Özellikle, akut pankreatitin neden olduğu enflamasyon ve ödem, pankreasın kan akışını bozarak, pankreas dokusunun hasar görmesine ve hatta nekroza neden olabilir. Bu durum, hastaların bir yoğun bakım ünitesinde takip edilmesini gerektirebilir.

Akut pankreatit vakalarının bir kısmında, pankreasın dışarıya enzim salması, karaciğer ve akciğerlerde enzim birikmesine neden olabilir. Bu durumda, sistemik inflamasyon yanıt sendromu (SIRS) gelişebilir. SIRS, bir enfeksiyonla veya diğer ciddi stres durumları ile birlikte de görülebilir. SIRS, vücudun iltihaplanma yanıtının aşırı bir şekilde uyarılmasına neden olur ve sonuçta organ fonksiyonlarının bozulmasına, çoklu organ yetmezliğine ve hatta ölüme yol açabilir (14).

2.2. Tanı

Akut pankreatitin tanısı, hastanın semptomlarına, fizik muayenesine, kan testlerine, radyolojik görüntüleme yöntemlerine bakılır.

Pankreatit tanısı için şu 3 bulgudan;

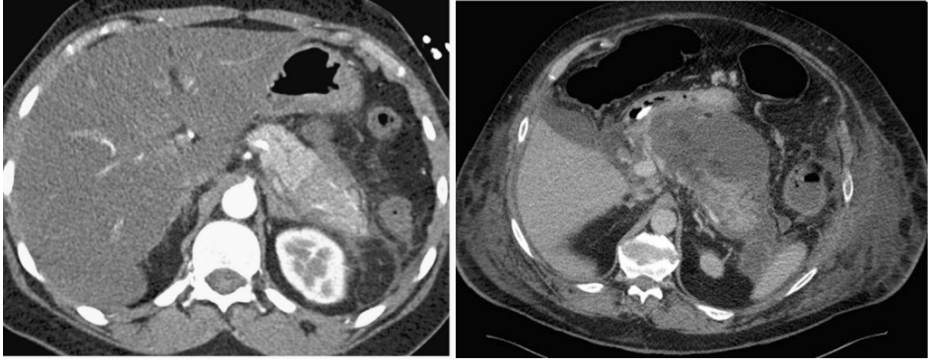
- Tipik karın ağrısı
- Serum amilaz / lipaz değerinin 3 katından fazla yükselmesi
- Abdominal görüntülemelerde karakteristik bulgu

ikisinin saptanması ile konulur (15).

Hastalar genellikle semptomların başlangıcından sonraki ilk birkaç saat içinde acil servise başvururlar.

Kan testleri arasında lipaz ve amilaz düzeyleri ölçülebilir. Bu enzimlerin seviyelerindeki yükselme, pankreatitin bir işareti olabilir. Ancak, amilaz seviyeleri bazen normal kalabilir ve lipaz seviyeleri daha doğru sonuçlar verir.

Radyolojik görüntüleme yöntemleri arasında ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yer alır. BT ve MRG, pankreasın boyutunu ve yapısını gösterirken, USG ise pankreatik inflamasyon, sıvı birikimi ve diğer anormallikleri göstermek için kullanılabilir (Şekil 3) (16, 17).



Şekil 3. Abdominal BT 'de Akut Pankreatit Görünümü Erken ve Geç Dönem (17)

Diğer tanı testleri arasında endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP), transabdominal veya endoskopik ultrasonografi (EUS) ile pankreatik nekrozun tanısı için biyopsi yer alabilir. Bu testlerin her biri, pankreatit tanısında farklı bir rol oynar.

Akut pankreatit tanısı, semptomların ve test sonuçlarının bir bütün olarak değerlendirilmesiyle konulur. Tedavinin planlanması ve uygulanması için doğru tanıya sahip olmak, hastanın iyileşme sürecinde kritik öneme sahiptir.

2.3. Skolama

Akut pankreatit, tedavi ve izlem sürecinde kriterlerin kullanımını gerektiren bir hastalıktır. Akut pankreatitin şiddetini belirlemek için bir çok farklı kriterler geliştirilmiştir. Ranson Kriterleri, en sık kullanılan kriterlerdendir. Ranson Kriterleri, 1970'lerde geliştirilen bir skolama sistemidir (Tablo 2). Bu skolama sistemi, akut pankreatitin ciddiyetini ve prognozunu belirlemek için kullanılır. Bu kriterler arasında, yaş, lökosit sayısı, kan şekeri, kan üre nitrojeni, serum laktat dehidrogenaz seviyeleri, arteriyel oksijen basıncı ve bazal arteriyel pH gibi klinik ve biyokimyasal parametreler yer almaktadır.

Tablo.2 Ranson Kriterleri (15)

	Kriter	Diğer	Biliyer
<i>İlk Başyuru</i>	Yaş	>55	>70
	Lökosit x 10 ³ /ml	>16	>18
	Glukoz (mg/dL)	>200	>220
	LDH (IU/L)	>350	>400
	AST (IU/L)	>250	>250
<i>48 saat sonrası</i>	Hemotokrit Düşüşü Puan	>10	
	BUN Artışı (mg/dL)	>5	>2
	Ca (mg/dL)	<8	
	Arteriyel PO ₂ (mmHg)	<60	
	Baz Açığı (mEq/L)	>4	>5
	Tahmini Sıvı Sekestrasyonu (L)	>4	>6

Ancak, son yıllarda, Ranson Kriterleri'nin yanı sıra, APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II) ve BISAP (Bedside Index for Severity in Acute Pancreatitis) gibi diğer skorlama sistemleri de kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemleri, özellikle hastanede yatış süresi, yoğun bakım süresi, invaziv tedavi gereksinimi ve ölüm riski gibi klinik sonuçların öngörülmesinde daha hassas olabilir (18).

Ayrıca 2012 yılında güncellenmiş Atlanta Kriterleri olarak bilinen ve Akut Pankreatit Ciddiyetinin Tanıma Dayalı Klasifikasyonu (Determinat-based Classification of Acute Pancreatitis Severity) skorlama sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 3,4) (15, 18).

Tablo.3 Akut Pankreatit için Atlanta Kriterleri (15)

Hastalık Şiddeti	Kriter
Hafif	Organ Yetmezliği yok, Lokal/Sistemik Komplikasyon Yok Peripankreatik Akut İnflamasyon Bulguları
Orta	Geçici Organ Yetmezliği Var ve/veya Lokal Komplikasyon Var Doku Nekrozu Saptanabilir
Ağır	Tek veya Çoklu Organ Yetmezliği Bulguları var Doku Nekrozu Var

**Tablo.4 Akut Pankreatit Ciddiyetinin Tanıma Dayalı Klasifikasyonu
(Determinant-based Classification of Acute Pancreatitis Severity (15))**

Belirleyiciler	Lokal Komplikasyon Yok	Steril Komplikasyon Var	Enfekte Lokal Komplikasyon Var
<i>Organ Yetmezliği Yok</i>	Hafif	Orta	Şiddetli
<i>Geçici Organ yetmezliği Var</i>	Orta	Orta	Şiddetli
<i>Sürekli Organ Yetmezliği Var</i>	Şiddetli	Şiddetli	Kritik

Atlanta Kriterleri, akut pankreatit tanısı için gereken klinik ve laboratuvar kriterlerin bir kombinasyonunu kullanarak, hastalığın şiddetini sınıflandırmak için tasarlanmıştır. Hastalığın hafif, orta veya şiddetli olarak sınıflandırılmasına olanak tanır. Ayrıca, skorum sistemi, akut pankreatitin komplikasyonları için risk faktörlerini de hesaba katar. Bu faktörler arasında yaş, yüksek kan şekeri, enfeksiyonlar, cinsiyet ve diğer tıbbi durumlar yer almaktadır. Atlanta Kriterleri, akut pankreatitin şiddetini doğru bir şekilde sınıflandırmak için daha güncel ve etkili bir yöntemdir (16).

2.4. Ayırıcı Tanı

Akut pankreatitin ayırıcı tanısında hem klinik olarak hem de kimyasal olarak bazı hastalıklar ile benzerlik gösterebilir. Akut apandisit, safra kesesi hastalıkları, ülser perforasyonları, gastroenterit ve aşırı alkol tüketiminden kaynaklanan diğer karaciğer hastalıkları gibi diğer karın ağrısı nedenleri akla gelmelidir.

Akut apandisit, akut pankreatitle benzer semptomlar gösterir, ancak ağrı genellikle sağ alt kadranda daha yoğun bir bölgede hissedilir.

Ülser perforasyonları da benzer semptomlar gösterir, ancak ağrı genellikle özellikle yemeklerden sonra artar ve ülserin perforasyonu veya kanama gibi daha ciddi komplikasyonlar eşlik edebilir.

Safra kesesi hastalıkları da benzer semptomlar gösterir ve safra kesesi taşları nedeniyle bölgesel ağrıya neden olabilir. Ancak, safra kesesi hastalıkları genellikle ciddi ağrı ile birlikte iştah kaybı, halsizlik ve sarılık gibi diğer semptomlar da gösterir.

Alkol kaynaklı karaciğer hastalıkları da akut pankreatitle benzer semptomlar gösterir ve aşırı alkol tüketimi de akut pankreatitin önde gelen

nedenlerinden biridir. Ancak, alkol kaynaklı karaciğer hastalıkları genellikle karaciğerde biriken yağ nedeniyle hepatomegali ve karaciğer fonksiyon testlerinde anormallikler gibi ek semptomlarla birlikte seyreder.

Akut pankreatitin ayırıcı tanısı, hastanın semptomlarına, fizik muayenesine, kan testlerine ve görüntüleme yöntemlerine dayanarak yapılır. Doğru bir tanıya sahip olmak, hastanın doğru tedaviyi almasını ve iyileşme sürecinde olumsuz sonuçların azaltılmasını sağlar (19).

3. Tedavi

3.1. Genel Prensipler

Akut pankreatit tedavisi, hastanın semptomlarının şiddeti, komplikasyonların varlığı ve altta yatan nedenlere bağlı olarak değişebilir (Tablo 5). Genellikle, hastanın acil servise başvurması sonrası semptomların yönetimi için hastaneye yatırılması gerekebilir (20).

Akut pankreatitin başlıca semptomlarından biri olan şiddetli karın ağrısı, intravenöz ağrı kesicileri ve antispazmodiklerle yönetilir. Antiemetikler, bulantı ve kusma semptomlarını kontrol etmek için kullanılır. Ayrıca, hastaların sıvı ve elektrolit dengesini korumak için intravenöz sıvı tedavisi alması gerekebilir (21). Akut pankreatit atakları sırasında hastaların sindirim sistemi dinlendirilmelidir. Açlık ve sıvı desteği ile birlikte enteral beslenme tercih edilir. Bununla birlikte, ciddi vakalarda, parenteral beslenme, yani intravenöz beslenme gerekebilir (22). Akut pankreatitin nedenleri, safra taşı, alkol kullanımı, hipertrigliseridemi veya ilaçlar gibi birçok farklı faktöre bağlı olabilir. Bu nedenlerin tedavisi, hastalığın tekrarlamasını önlemek için gereklidir. Örneğin, safra taşı nedeniyle akut pankreatit vakalarında, safra kesesi cerrahisi önerilebilir (23). Akut pankreatit, bir dizi komplikasyona neden olabilir. Bu komplikasyonlar arasında pankreatik nekroz, pankreatik psödokistler, pankreatik apse, pankreatik enfeksiyonlar ve organ yetmezliği yer alır. Tedavi, özellikle septik komplikasyonların mevcut olduğu durumlarda cerrahi müdahaleyi gerektirebilir. Bazı durumlarda, özellikle safra taşı veya alkol kullanımına bağlı olarak, akut pankreatit riski yüksek olan hastalarda proflaksi önerilebilir. Örneğin, safra taşları olan hastalarda, safra kesesi cerrahisi önerilebilir. Alkol kullanımına bağlı olarak, alkol kullanımını azaltmak veya tamamen bırakmak önerilebilir.

Tablo.5 Akut Pankreatit Tedavisi Temel Noktalar (15)

- *Agresif Sıvı Tedavisi*
- *Analjezi*
- *Antibiyoterapi*
- *Nutrisyonel Destek (erken enteral beslenme)*
- *Yoğun Bakım Şartlarında Tedavi*

3.2. Önlenmesi

Akut pankreatitin önlenmesi için birçok strateji uygulanabilir. Bunlar arasında primordial, primer ve sekonder önleyici stratejiler yer alır. Primordial önleme stratejileri, sağlıklı bir yaşam tarzı sürdürülmesi, düzenli egzersiz yapılması ve sağlıklı beslenme alışkanlıklarının benimsenmesi ile ilgilidir. Primer önleme stratejileri, pankreatit risk faktörlerinin azaltılması ve tedavisiyle ilgilidir. Sekonder önleme stratejileri ise, daha önce pankreatit geçiren bireylerde tekrarlayıcı atakların önlenmesi ile ilgilidir (24).

Pankreatitin tekrarlayıcı ataklarını önlemek için kullanılan yöntemler arasında, safra taşına bağlı ise kolesistektomi, alkol tüketiminin sınırlandırılması, pankreatit nedeniyle önceki hastane yatışlarının izlenmesi, pankreatit nedeniyle oluşan komplikasyonların tedavisi, yüksek yağlı diyetlerden kaçınılması ve düzenli egzersiz yapılması gibi faktörler yer alır. Bu yöntemlerin uygulanması, tekrarlayıcı pankreatit atakları riskini azaltabilir (25).

Akut pankreatit önlenmesi ve tekrarlayıcı atakların önlenmesi için birçok yöntem mevcuttur. Bu önleyici stratejilerin uygulanması, pankreatitin önlenebilmesi ve tekrarlayıcı atakların önlenmesi açısından oldukça önemlidir (25).

3.3. İyileşme Sonrası

Akut pankreatit sonrası iyileşme ve takip aşaması oldukça önemlidir. Bu süreçte, hastanın durumunun izlenmesi, uzun dönem sonuçların takibi, hastanın eğitimi ve öz bakımı, sağlıklı yaşam tarzı önerileri yapılması gibi önemli konular ele alınır (26).

Akut pankreatit tanısı konan hastaların tedavisi sonrası izlem protokolleri uygulanır. Bu izlem protokolleri, hastanın yaşına, hastalığın şiddetine, komplikasyonlara, tedavi yöntemlerine ve diğer faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilir. İzlem sırasında, hastanın durumu, semptomları, vital bulguları,

laboratuvar sonuçları düzenli olarak takip edilir ve herhangi bir komplikasyon veya gerileme olması durumunda gerekli müdahaleler yapılır.

Akut pankreatit sonrası hastaların uzun dönem sonuçları da takip edilir. Kronik pankreatit, pankreatik nekroz, enfeksiyon, pankreatik psödokist gibi komplikasyonlar, hastaların uzun dönem sağlık durumunu olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle, hastaların düzenli olarak kontrolleri yapılmalı ve gerekli tedbirler alınmalıdır (22).

Hastaların eğitimi ve öz bakımları da iyileşme ve takip sürecinde önemli bir yer tutar. Hastaların diyet, egzersiz, ilaç kullanımı ve diğer tedavi yöntemleri hakkında bilgilendirilmeleri, bilinçlendirilmeleri gerekir. Bu şekilde, hastaların tedaviye uyumları artar ve komplikasyonların önlenmesi sağlanır.

Son olarak, sağlıklı yaşam tarzı önerileri de önemlidir. Alkol ve sigara gibi risk faktörlerinden uzak durulması, sağlıklı beslenme, düzenli egzersiz, stres yönetimi gibi faktörler, hastaların iyileşme sürecini olumlu etkileyebilir. Bu nedenle, hastaların bu konularda bilinçlendirilmeleri ve desteklenmeleri gerekir.

KAYNAKLAR

1. Talathi SS, Zimmerman R, Young M. Anatomy, abdomen and pelvis, pancreas. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.

2. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Jr Z. The physiology and pathophysiology of pancreatic ductal secretion: the background for clinicians. *Pancreas*. 2015;44(8):1211-33.

3. Longnecker DS. Anatomy and Histology of the Pancreas (version 1.0). *Pancreapedia: The Exocrine Pancreas Knowledge Base*. 2014.

4. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W, Huang W, Mukherjee R, Halloran C, et al. Acute pancreatitis: Diagnosis and treatment. *Drugs*. 2022;82(12):1251-76.

5. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *American family physician*. 2007;75(10):1513-20.

6. Lauret E, Rodríguez-Peláez M, Rodrigo Sáez L. Etiology of pancreatitis and risk factors. *Acute and chronic pancreatitis: IntechOpen*; 2015.

7. Clemens DL, Schneider KJ, Arkfeld CK, Grode JR, Wells MA, Singh S. Alcoholic pancreatitis: New insights into the pathogenesis and treatment. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*. 2016;7(1):48.

8. Kiss L, Fűr G, Mátrai P, Hegyi P, Ivány E, Cazacu IM, et al. The effect of serum triglyceride concentration on the outcome of acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*. 2018;8(1):14096.
9. Bálint ER, Fűr G, Kiss L, Németh DI, Soós A, Hegyi P, et al. Assessment of the course of acute pancreatitis in the light of aetiology: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2020;10(1):17936.
10. Gül M TA. Akut Pankreatitler. In: T A, editor. Genel Cerrahi. Bizim Dijital Matbaa: Akademisyen; 2019.
11. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2017;8(1):10.
12. Raraty MG, Connor S, Criddle DN, Sutton R, Neoptolemos JP. Acute pancreatitis and organ failure: pathophysiology, natural history, and management strategies. *Current gastroenterology reports*. 2004;6:99-103.
13. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Canadian journal of surgery*. 2016;59(2):128.
14. Zerem E. Treatment of severe acute pancreatitis and its complications. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(38):13879.
15. Kılıçturgay S TP. Akut Pankreatitler. In: O A, editor. Türk HPB Derneği Karaciğer, Safra Yolları ve Pankreas Cerrahisi: Dünya Tıp Kitabevi; 2019.
16. Morales CO, Baena EG, Muñoz JO, de Andrés EP, Corbalán JL. Radiology of acute pancreatitis today: the Atlanta classification and the current role of imaging in its diagnosis and treatment. *Radiología (English Edition)*. 2019;61(6):453-66.
17. Fung C, Svystun O, Fouladi DF, Kawamoto S. CT imaging, classification, and complications of acute pancreatitis. *Abdominal Radiology*. 2020;45:1243-52.
18. Harshit Kumar A, Singh Griwan M. A comparison of APACHE II, BISAP, Ranson's score and modified CTSI in predicting the severity of acute pancreatitis based on the 2012 revised Atlanta Classification. *Gastroenterology report*. 2018;6(2):127-31.
19. Azevedo BRdMS, Fagundes DJ. Differential diagnosis between biliary and nonbiliary acute pancreatitis: what is the importance of laboratory tests? *ABCD Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*. 2022;35.
20. James TW, Crockett SD. Management of acute pancreatitis in the first 72 hours. *Current opinion in gastroenterology*. 2018;34(5):330.

21. Besselink M, van Santvoort H, Freeman M, Gardner T, Mayerle J, Vege SS, et al. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2013;13(4, suppl 2):E1-E15.

22. Arvanitakis M, Gkolfakis P, Viesca MFY. Nutrition in acute pancreatitis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2021;24(5):428-32.

23. Yang AL, McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2020;20(5):795-800.

24. Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2009;15(12):1427.

25. Gupta M, Liti B, Barrett C, Thompson PD, Fernandez AB. Prevention and management of hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis during pregnancy: a systematic review. *The American Journal of Medicine*. 2022;135(6):709-14.

26. Al-Omran M, AlBalawi ZH, Tashkandi MF, Al-Ansary LA. Enteral versus parenteral nutrition for acute pancreatitis. *Cochrane database of systematic reviews*. 2010(1).

BÖLÜM 8

PERİTONİT TANI VE TEDAVİSİ

Bülent Kaya

Giriş

Periton karın içindeki tüm organları sarar. Peritonit, karın bölgesinde bulunan içi boş organın-peritonun iltihaplanmasıdır. Genellikle bir enfeksiyon etkeni mikroorganizma ile bazen de iritan olan vücut sıvıları ile meydana gelir. Mikroorganizmalara bağlı gelişen peritonit komşuluk yolu ile diğer organlarda da enfeksiyon ve abselere neden olabilir. Yüksek mortalite ile seyreden abdominal sepsis ve septik şok ile sonuçlanabilir (1). Cerrahi servislerde abdominal sepsis sıklığı daha fazladır (2).

Periton steril olup gastrointestinal sistem (GİS) ve genito-üriner sistem (GÜS) ile yakın komşuluk halindedir. Bu sistemler ile periton arasında koruyucu bir doğal bariyer bulunmaktadır. Peritonitin oluşması için bu bariyerin koruyucu özelliğinin bir sebepten dolayı ortadan kalkması gerekmektedir. Mikroorganizmalar özellikle GİS'ten komşuluk yolu ya da hematojen yol ile peritonite neden olurlar.

Çoğu peritonit apandisit, divertikülit ve peptik ülser perforasyonları sonucu meydana gelir. Perforasyon; spontan, post-operatif veya post-travmatik nedenlerle oluşabilir. En sık alt GİS kaynaklı perforasyon sonucu oluşur. Akut organ disfonksiyonu ve peritonda başlayan enfeksiyona şiddetli sistemik inflamatuvar yanıtın eklenmesi ile şiddetli sepsise ilerler (3).

Komplike bir intraabdominal enfeksiyon olan peritonite sekonder gelişen kan dolaşım enfeksiyonu hastanın yoğun bakımda takip endikasyonunun oluşmasına, morbidite ve mortalitede artışa neden olur. Peritonit, yoğun bakım ünitelerinde ağır sepsisin ikinci büyük nedenidir ve ciddi mortalite ile yakından ilişkilidir (3).

Peritonit erken tanı konulmazsa mortal seyrederek. Tanı düşünüldüğünde ampirik antibiyotik tedavisinin hızlı başlanması hayat kurtarıcı olabilir. Genellikle polimikrobiyal olup sıklıkla Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Enterococcus spp., Streptococcus spp., Bacterioides fragilis gibi bakteriler neden

olur (4). Bu etkenler dışında kimyasallar (aseptik), tüberküloz, Clamidyalara, ilaca bağlı ve diğer nadir sebepler de peritonite neden olabilirler (5).

Hasta ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında hassasiyet, susuzluk hissi, gaz ve gaita çıkaramama gibi semptomlar gösterebilir. Yoğun bakım ünitelerinde entübe takip edilen hastalarda gelişen peritonitlerde belirtilerin fark edilmesi daha zordur. Bu durumda hastanın tanı ve tedavisi gecikebilir, prognoz daha kötü seyredebilir (3,6,7,8).

İntraabdominal enfeksiyonlar (İAE) komplike olan ve komplike olmayan enfeksiyonlar şeklinde sınıflandırılırlar. Divertikülit, apandisit, kolesistit gibi komplike olmayan İAE'ler major bir travma olmadan GİS'te intramural inflamasyon ile başlar. Tedavisi yüz güldürücü olup, tanısız gecikmeler, uygun olmayan başlangıç tedavisi ya da hastane kaynaklı bakteriyel etkenlerle enfekte olması ile komplike İAE'lere ilerlerler. Komplike enfeksiyonların tedavisi daha zor ve daha mortal seyreder (3).

Peritonitler komplike İAE'ler olup komplike olmayan İAE'lerin ilerlemesi ya da travma, cerrahi gibi nedenlerle meydana gelir. Lokal peritonit, sıklıkla fibröz bir kapsül içinde bakteriler, nötrofiller, makrofajlar ve eksüdatif sıvı ihtiva eden abseden ibarettir (3). Diffüz peritonitler primer, sekonder ve tersiyer peritonit olarak adlandırılırlar.

Primer peritonit, spontan bakteriyel peritonit olarak da bilinir. Bağırsak duvarında herhangi bir hasar olmadan peritona bakteriyel translokasyon olduğu düşünülmektedir, genellikle monomikrobiyaldir (8). Sirotik hastalarda Gram negatif bakteriler ve Enterokoklar daha sık görülürken, periton diyalizi alan hastalarda cilt florası kaynaklı Stafilokoklar ön plandadır (3). Periton sıvısında beyaz kan hücreleri (WBC) $>500/\text{mm}^3$, laktat seviyesi artmış, glukoz düzeyi azalmıştır. Altın standart yöntem mikrobiyolojik kültürlerinde mikroorganizmanın üretilmesidir. GİS'te olası kaynak seviyesine göre etken olabilecek mikroorganizmalar Tablo 1'de özetlenmiştir (3).

Sekonder peritonit GİS'de perforasyon ve laserasyon sonucu bakteriyel floranın peritonu infekte etmesi sonucu gelişir, genellikle polimikrobiyaldir (9). Kesin tanı anamnez, fizik muayene ve radyolojik görüntülemelerle konulur. Diğer İAE'lerde olduğu gibi ultrasondan sonra kontrastlı bilgisayarlı tomografi çekilmesi standart yöntemdir (3,10).

Tersiyer peritonit ise primer veya sekonder peritonitin görünüşte yeterli tedavisi verildikten sonra devam eden ya da tekrarlayan peritonittir. Kritik veya bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülür. Enterococcus spp., Candida spp., Enterobacter spp. ve Staphylococcus epidermidis sık görülen etkenlerdir.

Mikrobiyal florası sekonder peritonitten farklıdır, uygun cerrahi ve antibiyotik tedavisine cevap vermez. Eşlik eden nozokomial pnömoniler ise bu durumun bir sonucu değil, yansıması gibi görülmektedir (11).

Tablo 1. Kaynağına Göre Beklenen Mikroorganizmalar (3)

	Kaynak	Beklenen Mikroorganizmalar
Primer Peritonit	Genç sağlıklı kadın	Streptococcus spp.
	Sirotik	Gram negatif enterik basiller, Enterococcus spp.
	Periton diyalizi	<i>Staphylococcus aureus</i>
Sekonder Peritonit	Mide ve duodenum	Streptococcus spp., Lactobacillus
	Safra yolları	<i>E.coli</i> , Enterokoklar, Klebsiella spp.
	İnce bağırsaklar	<i>E.coli</i> , Klebsiella spp., Lactobacillus, Streptococcus spp, Difteroidler, Enterokoklar
	Distal İleum ve Kolon	<i>Bacterioides fragilis</i> , Clostridium spp., <i>E.coli</i> , Enterobacter spp., Klebsiella spp., Enterokoklar, Peptostreptokoklar
Tersiyer Peritonit		Enterokoklar, Candida spp., <i>Staphylococcus epidermidis</i> , Enterobacter spp.

Patofizyoloji

Mezotelyum tabakasının abdomene uzantısı olan periton abdominal kaviteyi retroperitoneumdan ayırır. Yarı geçirgen bir zardır. Somatik sinirlerce innervasyonu iyi olduğu için hastada oluşacak periton inflamasyonu ve hasarında ağrı iyi lokalize edilir. Peritoneal kavitede yaklaşık olarak 100 cc sıvı bulunur ve yaklaşık olarak 1 m² alana sahiptir (12).

Spontan bakteriyel peritonitte, periton bakterilerin migrasyonu ile zarda geçirgenliği artıracak bir travma olmadan enfekte olur. Genellikle monomikrobiyal olup, bağırsak florasında bulunan Gram negatif Enterobacteriaceae'lar ve anaerobik bir etken olan *Bacterioides fragilis* etkindir. Sekonder peritonitten de genellikle bu mikroorganizmalar sorumlu olup, periton zarında yarı geçirgenliği bozan bir inflamasyon ya da travma söz konusudur (12).

Perforasyon ve ardından gelen bakteriyel inokülasyon, enfeksiyonu kontrol altına almak için lokal olarak hareket eden bir inflamatuvar cevaba neden olur. Doku hasarı mast hücre degranülasyonuna neden olarak histamin, kininler, lökotrienler, prostaglandinler ve serbest radikaller salınır. Bu faktörler vasküler ve peritoneal permeabiliteyi artırır (3). IL-8, IL-17 ve TNF-alfa gibi sitokinlerin

etkisi ile nötrofillerin kemotaksisi indüklenir ve migratuar özellikleri ile periton boşluğuna açılırlar. Nötrofiller üç yol ile bakterileri elimine etmeye çalışırlar. İlkinde salgıladıkları sitokinler ile inflamatar cevabı provake ederler. İkincisi, fagositoz ile bakterileri kendi içlerine alarak parçalama yoluna giderler. Üçüncü yol ise dışa saldıkları serin ve kromatin proteazlar ile bakteri ölümüne sebep olurlar (13).

İlk 48-72 saat bakteriyel invazyonunun kontrol altına alınması çok önemlidir. Doku yaralanması ile açığa çıkan doku faktörü pıhtılaşma kaskadını aktifler, üretilen fibrin ürünleri abseleşme yoluyla bakterileri elimine etmeye çalışır. Mast hücrelerinden salınan mediatörler sistemik etkiye de neden olabilirler. Artan damar geçirgenliğine ek olarak düz kaslarda gevşemeye ve periferik vasküler kollapsa yol açarlar. Serbest radikaller hücre zarında lipid peroksidasyonuna yol açar, bu da toksik granülasyonu artırır. İnfeksiyon nötrofiller ile kontrol altına alınamazsa makrofajların olay mahalline migrasyonu gerçekleşir. Bu da sistemik bir yanıt oluşmasını provake eder. Makrofajlarca salınan TNF-alfa, IL-1 ve IL-6 gibi sitokinler ile ateş yükselir, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanları artar. Makrofajlardan salınan IL-12, IL-15 ve IL-18 ile T lenfositlerinin migrasyonu olur, Th2 lenfositler ve B lenfositler antikor aracılı immun mekanizma ile savunmaya katkı sağlarken, Th1 lenfositler sitotoksikite yoluyla bakterilerin elimasyonunu yapar. Antikor aracılı mekanizma kompleman sistemini de uyararak C3a ve C5a gibi kemotaktik ve anaflatoksik ajanlar ile inflamatar reaksiyonların daha da kompleks bir hal almasına neden olur (3,14). Bu durum sistemik inflamatar cevap sendromu (SIRS) olarak bilinir. SIRS aşağıdakilerden ikisinin varlığı ile tanımlanır.

- 1- Vücut sıcaklığı $>38^{\circ}\text{C}$, $<36^{\circ}\text{C}$
- 2- Kalp Tepe Atımı $>90/\text{dakika}$
- 3- Soluk sayısı $>20/\text{dakika}$ ya da $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$
- 4- Lökosit sayısı <4000 , >12000 ya da $>10\%$ 'dan fazla band formu

Yanıklar, cerrahi travma, akut pankreatit, akut iskemi, akut aspirasyon, intestinal perforasyon, hematolojik maligniteler ve çeşitli infeksiyonlar SIRS'a neden olabilir. Bakteriyel infeksiyonlar, influenzae gibi viral hastalıklar, immunsupresif hastalarda gelişen yaygın fungal enfeksiyonlar ve endotoksin ve eksotoksinlerden kaynaklanan toksik şok sendromu infeksiyon nedenli SIRS sebepleri olabilirler. Etken bakteriyel bir ajan ise sepsis, beraberinde organ yetersizliği de varsa ağır sepsis olarak adlandırılır (15). Peritonit İAE'ye ilerlemiş olur.

Tedavi

İAİ yönetimi resüsitasyon, kaynak kontrolü ve antibiyotik tedavisini kapsar. Kaynak kontrolü en etkin yöntem olup debritleme ve drenajı çok önemlidir (15). Seçilecek olan antibiyotikler olası etkenlere yönelik olmalıdır ve Tablo 2’de belirtilmektedir (16).

Bağırsak rüptürü ve perforasyonundan sonra gelişen peritonitte bağırsak florasına yönelik tedavi verilmesi düşünülmelidir. E.coli ve Klebsiella spp. başta olmak üzere Gram negatif enterik basiller etken olur. Hastaların hastaneye yatırılarak tedavi edilmeleri gerekir (16). Bağırsak florasında bulunan Bacterioides spp.’nin de akılda tutulması gerekmektedir. Hafif ve orta şiddette peritonitlerde piperasilin-tazobaktam, ertapenem ve moksifloksasin kullanılır. Şiddetli peritonit ya da septik şok varsa meropenem ve imipenem gibi karbapenemlere öncelik tanınmalıdır (Tablo 2). Siprofloksasin, levofloksasin, sefepim ve seftazidim-avibaktam gibi antibiyotikler metronidazol ile kombine edilebileceği gibi ampisilin, metronidazol ve gentamisin kombinasyonu da kullanılabilir. Perforasyon ile peritona fekal bulaşın olduğu ya da düşünüldüğü durumlarda Candida spp. için tedaviye antifungal ajanlar da eklenmelidir. Anaerob Gram pozitif bir basil olan *Eggerthella lenta* mortalite ile yakından ilişkili bulunmuş olup, piperasilin-tazobaktama invitro dirençli, metronidazol ve karbapenemlere hassastır (17).

Periton diyalizi alan hastalarda gelişen peritonitlerde Gram pozitif etkenler ön plandadır. İntraperitoneal uygulama için diyaliz sıvısı ile vankomisin tercih edilir. Gram negatif etkenlerde sefepim ve gentamisin diyaliz sıvısı ile uygulanabilir. Karbapenemler ve siprofloksasin de gentamisin ile kombine edilerek sistemik olarak kullanılırlar (16).

Spontan bakteriyel peritonitte Gram negatif basiller ve Gram pozitifler birbirine yakın oranda etken olsa da Gram negatifler daha fazla etken olurlar. Tedavide seftriakson, sefotaksim, piperasilin-tazobaktam, ertapenem ve meropenem kullanılır. Eğer beta-laktam alerjisi varsa siprofloksasin verilir. Gram pozitif etkenlerde ise doripenem tercih edilmelidir. Başlangıç tedavisinde ilk üç gün intravenöz albümin de olmalıdır (16).

Candida peritonitinde en sık C.albicans etken olur, diğer türler de sorumlu olabilirler. Tedavide caspofungin, micafungin ve amfoterisin B kullanılır. Hassas suşlarda flukonazol verilebilir. Diyaliz alan hastalarda kateter değişimi tedavinin bir parçasıdır (16).

Actinomyces türleri nadiren etken olmakla birlikte kültürlerde en sık A.israelli ürer. Diğer türler de etken olabilir (Tablo 2). Tedavide ampisilin,

penisilin G, penisilin V, amoksisilin gibi ajanlar öncelikle tercih edilir. Doksisisiklin, klindamisin ve seftriakson da kullanılabilir (16).

Tablo 2. Etkenlere yönelik tedavi (16)

	Etkenler	Tedavi	
		Primer	Alternatif
Rüptür, perforasyon, abse	E.coli, Klebsiella spp. Bacterioides spp. (Anaerop Gram negatif basil) Eggerthella lenta (Anaerop Gram pozitif basil) Enterococcus faecalis Enterococcus faecium Pseudomonas aeruginosa Actinomyces spp. Candida spp.	Piperasilin-tazobaktam Ertapenem Moksifloksasin Meropenem İmipenem	Siprofloksasin ya da Levofloksasin + Metronidazol Sefepim + Metronidazol Seftazidim-avibactam + Metronidazol Ampisilin + Metronidazol + Gentamisin
Periton Diyalizi	Gram pozitif kok (%45) Gram negatif basil (%15) Mikst üreme (%1) Funguslar (%2) Mycobacterium tuberculosis (%0,1)	Vankomisin Sefepim Seftazidim Karbapenemler Siprofloksasin + Gentamisin	
Spontan bakteriyel (primer) peritonit	Gram negatif basiller (%55) 1- E.coli (%33) 2- Diğer enterobakterler (%11) 3- P.aeruginosa (%1) Gram pozitif koklar (%43) 1- Streptococcus spp. (%15) 2- Staphylococcus spp. (%13) 3- S.pneumonia (%3) 4- Enterococcus spp. (%9) Anaerop bakteriler, funguslar (%2)	Sefotaksim Piperasilin-tazobaktam Seftriakson Ertapenem Siprofloksasin	Meropenem Daptomisin
Candida peritoniti	Candida albicans Non-albicans candidalar	Casporfungin Micafungin Flukonazol	Amfoterisin B
Actinomyces spp.	A.israelli, A.meyeri, A.turicensis, A.europaeus, diğer türler	Ampisilin Penisilin G Penisilin V Amoksisilin	Doksisisiklin Seftriakson Klindamisin

Sonuç

Sirotik ve asitli hastalar, periton diyalizi alan hastalar, bağırsak perforasyonu, batına yönelik cerrahi girişimler sonrası peritonit oluşabileceği her zaman akılda tutulmalıdır. Özellikle yoğun bakım ünitelerinde tanı ve tedavide gecikmeler olabilir. Erken tanı ve hızlı başlanacak etkin tedavi ile morbidite ve mortalite önlenir.

KAYNAKLAR

- 1- Tellor B, Skrupky LP, Symons W, High E, Micek ST, Mazuski JE. Inadequate source control and inappropriate antibiotics are key determinants of mortality in patients with intra-abdominal sepsis and associated bacteremia. *Surg Infect (Larchmt)* 2015; 16 (06) 785-793
- 2- Mahmutaj, Dafina, et al. "The Role of Biomarkers and Intra-Abdominal Pressure in Diagnosing and Predicting Mortality of Intra-Abdominal Infections." *Journal of International Dental and Medical Research* 12.4. 2019: 1389-1396.
- 3- Lopez N, Kobayashi L, Coimbra R. A Comprehensive review of abdominal infections. *World J Emerg Surg.* 2011; 6:7. Published 2011 Feb 23.
- 4- Scott, L. J. Eravacycline: a review in complicated intra-abdominal infections. *Drugs*, 2019;79(3), 315-324.
- 5- Skipworth, R. J. E., & Fearon, K. C. H. Acute abdomen: peritonitis. *Surgery (Oxford)*, 2018; 26(3), 98-101.
- 6- Montravers, P., Mira, J. P., Gangneux, J. P., Leroy, O., Lortholary, O., & AmarCand Study Group. A multicentre study of antifungal strategies and outcome of *Candida* spp. peritonitis in intensive-care units. *Clinical microbiology and infection* 2011; 17(7), 1061-1067.
- 7- Di Franco, S., Alfieri, A., Fiore, M., Fittipaldi, C., Pota, V., Coppolino, F., ... & Passavanti, M. B. A Literature Overview of Secondary Peritonitis Due to Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) in Intensive Care Unit (ICU) Patients. *Antibiotics*. 2022; 11(10), 1347.
- 8- Sola R, Soriano G: Why do bacteria reach ascitic fluid? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(4):351-354.
- 9- Marshall JC, Innes M: Intensive care unit management of intra-abdominal infection. *Crit Care Med* 2003; 31(8):2228-2237.
- 10- Crandall M, West MA: Evaluation of the abdomen in the critically ill patient: opening the black box. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12(4):333-339

11- Nathens AB, Rotstein OD, Marshall JC: Tertiary peritonitis: clinical features of a complex nosocomial infection. *World J Surg* 1998; 22(2):158-163.

12- Heemken R, Gandawidjaja L, Hau T: Peritonitis: pathophysiology and local defense mechanisms. *Hepatogastroenterology* 1997; 44(16):927-936

13- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 2004; 303(5663):1532-1535.

14- Dr Gene Mayer: Microbiology and Immunoloji On-line University of South Carolina School of Medicine. Cytocins and Immunoregulation, last changed March 31, 2016.

15- Chakraborty RK, Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. [Updated 2022 May 30]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-.

16- Sanford Guideline, Updated February 12, 2021

17- Torres A U et al. *Eggerthella lenta* Bloomstream Infections Are Associated With Increased Mortality Following Empiric Piperacillin-Tazobactam (TZP) Monotherapy: A Population-based Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2018; 67:221

BÖLÜM 9

PRIMARY MALIGNANT LIVER TUMORS

Erman Sobutay

Preface

Primarily liver cancers are multifaceted neoplastic diseases with numerous causes. The liver is a complex organ that includes hepatocytes, cholangiocytes, neuroendocrine cells, hepatic progenitor cells, myofibroblastic mesenchymal cells, Ito Cells, Kupffer Cells, and vascular endothelial cells. Primary malignant liver tumors originating from all of these cells are described in this chapter. Primary liver cancer is the sixth most commonly diagnosed cancer and the third leading cause of cancer death worldwide in 2020, with approximately 906,000 new cases and 830,000 deaths (1). Rates of both incidence and mortality are 2 to 3 times higher among men than among women in most regions (1). Furthermore, the incidence of liver cancer has been rising in many countries and is expected to rise further over the next decade (2). Despite several research programs and clinical trials targeting various molecules, hepatocellular carcinoma (HCC), the most common form of liver cancer, remains difficult to cure. In this chapter, all tumors, especially HCC and intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA), the most common primary liver tumors, will be discussed from a surgical point of view.

1. Hepatocellular Carcinoma

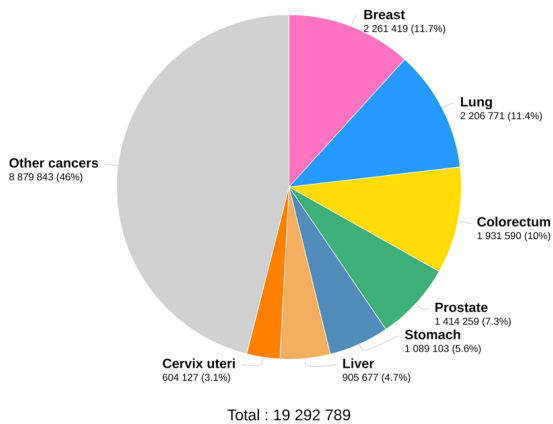
Hepatocellular carcinomas are malignant tumors that arise from hepatocytes and can metastasize and cause death. HCC is the most common primary liver tumor in adults (approximately 85%) and represents a major global healthcare challenge (1). The most common sites of metastases are the lungs, abdominal lymph nodes, and bones. HCC usually develops in the setting of chronic liver disease, particularly in patients with cirrhosis (1). Patients with HCC have a variety of therapeutic choices, including liver transplantation, surgical resection, percutaneous ablation, and radiation, as well as transarterial and systemic therapies. The treatment strategy should be decided with a multidisciplinary

approach according to the tumor stage, liver function, and patient performance status.

1.1.Epidemiology

Worldwide, primary liver cancer and its most common form HCC is the sixth most commonly occurring cancer and the third largest contributor to cancer-related mortality (1) (Fig-1a,1b). Rates of incidence and mortality are 2 to 3 times higher among men than among women in most regions, and its ranks fifth in global incidence and second in terms of mortality for men (1). Although most liver cancer risk factors are more prevalent in males than females, the gender gap is poorly understood. It has also been proposed that the rate disparities could be explained by changes in sex steroid hormones, immunological responses, and epigenetics (3). The incidence of HCC varies widely according to ethnic groups and regions, with a clear association with exposure to hepatitis viruses and environmental pathogens. The incidence rate is over 20/100,000 in China, Southeast Asia, Japan, and sub-Saharan Africa, 10–20/100,000 in Southern Europe, Western Africa, and Northern America, and less than 10/100,000 in Central-South America, Scandinavia, and Northern-Eastern Europe (1) (Fig-2).

Estimated number of new cases in 2020, World, both sexes, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer
Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health
Organization

Figure-1a: Worldwide Incidence of Cancer.

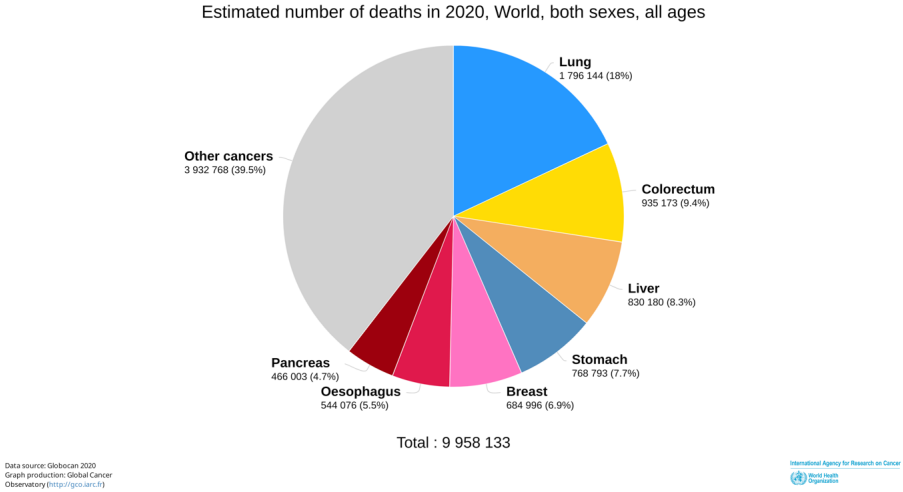


Figure-1b: Worldwide Incidence and Mortality of Cancer.

Data are from the Globocan 2020(1) (accessed on April 6, 2023).

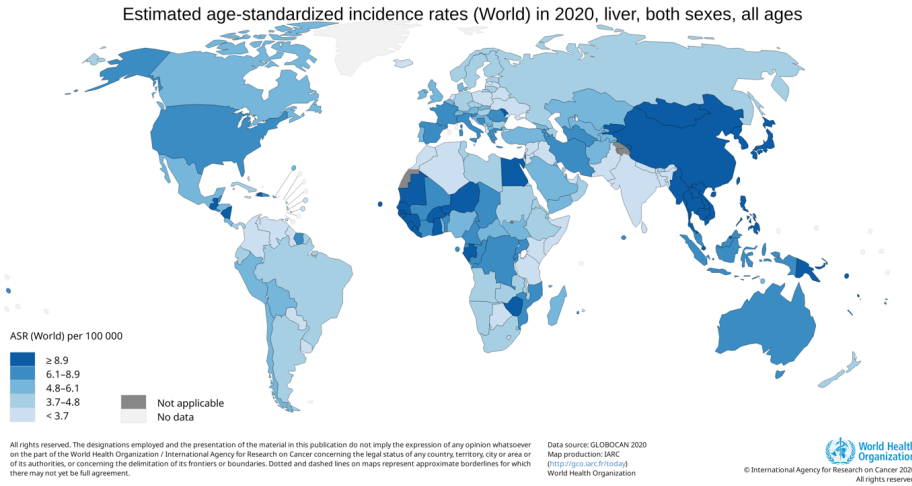


Figure-2 Worldwide Epidemiology of Liver Cancer.

Data are from the Globocan 2020(1) (accessed on April 6, 2023), data are expressed as the age-standardized rate (ASR) per 100,000 population.

However, incidence rates in some high-risk populations have been declining, while rates in low-risk populations have been increasing, reflecting changes in underlying etiology. In the “National Cancer Institute’s Surveillance,

Epidemiology, and Results” (SEER) database data, it is reported that the incidence of HCC increased by 3.1% every year from 2008 to 2012 (4).

1.2. Risk factors, Etiology and Prevention

Multiple risk factors have been identified for the development of HCC, and the common feature among most is a chronic injury to the liver parenchyma resulting in cirrhosis (5). Although the underlying etiology influences the disease mechanism, the typical sequence is liver injury, chronic inflammation, fibrosis, cirrhosis, and HCC. Hepatocellular carcinoma can also develop in patients with chronic liver disease without established cirrhosis or marked inflammation (5). Patients who have cirrhosis of any cause are at risk of developing HCC. Based on long-term follow-up studies, it is anticipated that up to one-third of cirrhotic patients will develop HCC during their lifetime, with an annual incidence rate of 1 to 8% (6). Chronic hepatitis B and C infections are the most important cause of HCC and account for 80% of HCC cases globally, followed by alcoholic liver disease and nonalcoholic steatohepatitis (5). The risk factors identified for HCC are detailed below.

1.2.1. Hepatitis B Virus

Hepatitis B virus (HBV) is a double-stranded DNA virus belonging to the family of hepadnaviruses. The virus is most commonly transmitted from mother to child during birth and delivery, as well as through contact with blood or other body fluids during sex with an infected partner, unsafe injections, or exposures to sharp instruments (7). HBV infection is a global public health problem that can cause acute and chronic diseases. WHO estimates that 296 million people were living with chronic hepatitis B infection in 2019, with 1.5 million new infections yearly (7).

Chronic HBV infection is the leading cause of HCC in Eastern Asian countries and most African countries, except for Northern Africa, where the prevalence of HCV is highest (8). If infection occurs before the age of one, there is an 80-90% chance of chronic infection, which declines to 30-50% between the ages of one and six, and fewer than 5% in adulthood. In addition, HBV-associated HCC frequently occurs without cirrhotic liver disease, accounting for 30–50% of HCC in HBV-endemic areas (9). However, in cohort studies from the USA, where HBV is not endemic, >90% of patients with HBV-associated HCC have cirrhotic liver disease (10). Differences in the mode of HBV transmission, onset and duration of infection, and environmental exposures may explain

the higher frequency of HCC in patients with HBV without cirrhosis in HBV-endemic areas.

The diagnosis of chronic HBV infection is based upon the persistence of hepatitis B surface antigen (HBsAg) for greater than six months. While HCC can develop in patients with chronic HBV but without cirrhosis, most patients with HBV who develop HCC will have cirrhosis (11). Similarly, the annual incidence of HCC among those with HBV infection is higher in patients with cirrhosis compared with no cirrhosis (3.2 versus 0.1 cases per 100 person-years) (11). In addition to cirrhosis, other HBV-related factors that were associated with HCC risk include; high viral load (HBV DNA levels >106 copies /mL), HBeAg positivity, HBsAg levels >1000 IU/mL in patients with HBeAg negative chronic HBV with low viral load (inactive chronic HBV), HBV genotype C, male sex, and viral coinfection (HCV or hepatitis D virus) (12, 13).

HBV cure is challenging due to the highly stable viral replication intermediate, covalently closed circular DNA, as a non-integrated episome in the nucleus of infected patients (14). In response to HBV infection, innate and adaptive immune responses are elicited. However, HBV remains dormant for a few weeks after infection, resulting in a lack of powerful early innate immune responses. The main actor in eradicating HBV infection is adaptive immunity, which involves HBV-specific antigens and T cells (15). Inadequate T-cell memory maturation results in a shortage of HBV antigen-specific T cells and a failure to develop an immunological response (16). This can result in chronic infection, recurrent liver inflammation, fibrosis, cirrhosis, and HCC.

1.2.2. Hepatitis C Virus

Hepatitis C virus (HCV) is a single-stranded RNA virus transmitted through the blood. Most infections occur through exposure to blood from unsafe injection practices, unsafe health care, unscreened blood transfusions, injection drug use, and sexual practices that lead to exposure to blood (17). Globally, an estimated 58 million people have chronic HCV infection, with about 1.5 million new infections occurring yearly (17). In addition, an estimated 3.2 million adolescents and children have chronic HCV infection (17). WHO estimated that in 2019, approximately 290 000 people died from hepatitis C, mostly cirrhosis and HCC.

HCV is the leading virus-related cause of HCC in North America, Europe, Japan, and parts of Central Asia, including Mongolia, Northern Africa, and the Middle East, particularly Egypt (9). According to the generally accepted

view, the chronic inflammatory state created by HCV in the liver and rapid cell turnover in hepatocytes is thought to predispose to the formation of HCC. It has been reported that the imbalance between the cytokines secreted by HCV-infected hepatocytes and the hepatocyte microenvironment leads to chronic inflammation and rapid hepatocyte transformation, which causes cirrhosis (18). HCC develops almost exclusively in HCV-infected patients with advanced stages of hepatic fibrosis or cirrhosis. Estimates of the risk of developing HCC once cirrhosis has developed have ranged from 1 to 4 percent per year (19).

1.2.3. Environmental Toxins

Environmental toxins may contribute to the pathogenesis of HCC; however, toxins are probably not independent risk factors but may act synergistically with other more common risk factors like HBV and HCV. Aflatoxins, produced by fungi of the *Aspergillus* species, contaminate maize, ground nuts, tree nuts, and other food staples in warm, humid environments worldwide. Chemically, furanocoumarin compounds composed of a furan ring fused with coumarin are synthesized by secondary metabolic pathways in fungi. Most contaminations occur during their harvest, transport, or storage. Aflatoxin contamination is widespread in areas with a high incidence of HCC. For example, >90% of the general population of several West African countries are exposed to aflatoxins due to inappropriate postharvest processing, whereas exposure is minimal in Western countries (20). Mutations of the p53 tumor suppressor gene have been demonstrated in patients with HCC who have chronically been exposed to aflatoxin B1 (20).

Betel nut chewing, a special walnut species found especially in Asia, has been determined as a risk factor for cirrhosis and HCC. In addition, this type of walnut is known to cause squamous cell esophageal and head and neck cancers (21).

1.2.4. Alcohol

Excessive alcohol consumption and resulting cirrhosis have been linked to HCC in many reports. The relationship between alcohol and HCC could be a direct or indirect toxic effect since alcohol represents an important risk factor for cirrhosis, a predisposing factor for HCC (22). In the United States and Europe, alcoholic cirrhosis is the second most common risk factor for HCC (8). The risk of developing cancer is proportional to the amount of alcohol intake.

Compared to non-drinkers, consumption of 50g of ethanol per day increases the risk of liver cancer by 46%, and 100g per day increases the risk by 66% (22). However, it currently appears likely that, while there is a significant increase in HCC among patients with a history of heavy alcohol consumption, some of this is related to associated factors such as coexisting HBV and HCV infection and the increasing recognition that alcohol likely act in a synergistic manner to encourage HCC in patients with other underlying causes.

1.2.5. Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) refers to a group of disorders that includes non-alcoholic fatty liver (NAFL) or simple steatosis, which has a more benign course, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), which can progress to cirrhosis and HCC. Growing data suggest that NAFLD leads to the development of HCC and represents an increasingly common risk factor for HCC in Western countries (23). The incidence and prevalence of NAFLD are rapidly rising worldwide. The expected annual incidence rate of HCC in patients with NASH cirrhosis is 1 to 2% (23). NASH prevalence is expected to increase by up to 56% between 2016 and 2030 in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, the United Kingdom, and the United States (24). NAFLD is driven by metabolic syndrome and is associated with obesity, insulin resistance, and hyperlipidemia.

A growing body of evidence has shown that HCC develops in patients with NASH, even without cirrhosis. A systematic review with a meta-analysis of 168,571 individuals with NASH showed that the prevalence of NAFLD-related HCC in patients with NASH but without cirrhosis is approximately 38%, compared to 14% in patients with liver diseases of other aetiologies without cirrhosis (25).

Optimizing strategies for HCC screening in NAFLD is critical. Estimating the risk of HCC in patients with or without cirrhosis using NAFLD-specific HCC risk factors and markers, stratifying patients, and developing rational, cost-effective strategies for different HCC risk categories will be required.

1.2.6. Obesity and Diabetes Mellitus

Obesity is a growing issue for liver cancer prevention efforts, as obesity prevalence has nearly tripled since 1975. In a meta-analysis of 11 cohort studies, the risk of liver cancer was greater in patients with obesity compared with those

of normal weight (RR 1.89, 95% CI 1.51-2.36) (26). The mechanisms behind the obesity-liver cancer association are not completely known. Excess adiposity contributes to metabolic dysregulation and the progression of NAFLD to non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and liver cancer by causing low-grade systemic inflammation (27). Another possible mechanism involves the gut microbiome and its related metabolites.

Multiple systematic reviews and meta-analyses have established a relationship between diabetes mellitus (DM) and HCC (28). Insulin resistance and the subsequent generation of reactive oxygen species that cause hepatic inflammation are hypothesized to have a role in hepatocarcinogenesis. However, connections between DM and HCC should be regarded with caution. Because the start of glucose intolerance often follows the development of cirrhosis, the diagnosis of DM in this setting may be a surrogate for cirrhosis, which raises the risk of HCC. Furthermore, many diabetes patients have NAFLD, which has been linked to an increased risk of HCC.

1.2.7. Genetic Factors

In addition to environmental variables, certain genetic factors contribute to an increased risk of HCC. These genetic variables are also predisposing, and interaction with a secondary risk factor is often required to develop HCC. Among these factors, alpha 1-antitrypsin deficiency (A1ATD), autoimmune hepatitis (AIH), hereditary hemochromatosis (HH), porphyria, and tyrosinemia type 1 can be shown.

Alpha-1 antitrypsin (AAT) is a serine protease inhibitor produced in hepatocytes. AAT deficiency is characterized by autosomal co-dominant inheritance of mutations in the alpha-1 antitrypsin gene (29). Low serum A1AT characterizes A1ATD and affects 1:1800 to 1:2000 live births (29). It is the most common genetic cause of liver disease in children and increases the risk for cirrhosis and HCC.

Autoimmune hepatitis is a chronic liver disease in which the body's immune system attacks liver cells in genetically predisposed individuals. It is a polygenic, multifactorial disease that does not follow a typical inheritance pattern (30). A meta-analysis of 11 studies indicates that the percentage of cirrhosis in AIH patients varies from 12% to 83%, and 5–6% of AIH patients develop HCC (30).

Hereditary hemochromatosis is an iron overload disorder characterized by iron accumulation in organs such as the liver, heart, pancreas, and joints. Iron overload can promote tumor growth by increasing cellular proliferation,

causing DNA damage, and causing peroxidative damage to the cell membranes of subcellular organelles (31). The incidence of cirrhosis in HH patients is 10–25%, and the incidence of HCC in HH patients is 8–10% (32). The risk for HCC development in HH patients has been reported to be 20-fold that of healthy individuals (31).

Acute intermittent porphyria, a disorder caused by a deficiency in the enzyme responsible for heme biosynthesis, has been linked to an elevated risk of HCC (33).

Hereditary Tyrosinemia type 1 (HT1) is an autosomal recessive genetic disorder; 25 to 75% of HT1-positive individuals developed HCC (33).

1.2.8. Other Factors

Porphyria cutanea tarda (PCT) is a disorder with cutaneous and hepatic manifestations caused by altered enzyme activity in the heme biosynthetic pathway (34). PCT has been linked to an increased risk of HCC; however, underlying liver disease is prevalent among patients with PCT and likely contributes to this risk (34).

Occasionally, HCC can be discovered during routine imaging examination. These tumors are considered sporadic and are caused by gene mutations that occur during the lifetime of an individual.

1.2.9. Preventive Factors and Surveillance

Epidemiological studies have identified the major relevant risk factors for targeting preventative strategies. Vaccination against HBV infection can protect against HBV-associated HCC by preventing active infection. It appears that pharmacological suppression of HBV or elimination of HCV by highly potent antiviral therapy reduces the risk of HCC in infected individuals by 50–80 percent (18).

Alcohol consumption should be the focus of community health campaigns, and aflatoxin contamination of food can be prevented by avoiding grain storage in humid conditions. Furthermore, health education is required to combat the obesity epidemic.

Multiple observational studies have demonstrated that caffeine, statins, metformin, and aspirin are protective against the development of HCC (18). Even though none of these protective associations have been confirmed in randomized controlled trials, the European Association for the Study of the Liver's (EASL) 2018 clinical practice guidelines for HCC now recommend coffee consumption.

Other than treating the underlying cause of liver disease, no medications are known to reduce the incidence of HCC.

HCC surveillance is a secondary prevention strategy that reduces the burden of HCC through early tumor detection and management. Patients with liver cirrhosis or chronic HBV infection with high-risk features should undergo HCC surveillance.

The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), the EASL, and the Asia Pacific Association for the Study of the Liver all endorse liver ultrasonography as the standard HCC surveillance test (35). The optimal interval for surveillance is six months.

The detection of elevated serum alpha-fetoprotein (AFP) levels is a common blood-based surveillance test used in conjunction with hepatic ultrasonography. However, due to its modest sensitivity of 40–60% and specificity of 80–90% at a 20 ng/ml cut-off, its use as a surveillance test for HCC remains controversial (35).

1.3. Pathology

Macroscopically, hepatocellular carcinomas are nodular, massive, or diffusely infiltrating. The nodular form is the most common and is associated with cirrhosis. It consists of nodules of differing size, shape, and tendency to coalesce that are scattered throughout the liver. Massive tumors have a large appearance and frequently contain small satellite nodules. This type is more prevalent among youthful individuals without cirrhosis of the liver and has the potential to rupture. Tumors of the diffuse infiltrating type infiltrate a significant portion of the liver uniformly and cannot be distinguished from regenerative nodules. In approximately 70% of these cases, the portal vein and its branches are infiltrated, while hepatic vein and bile duct invasion is observed at a lower frequency.

Tumor vascularization is an important parameter in differentiating HCC from regeneration nodules. During progression, there are fewer macro regenerative nodules and highly dysplastic nodules, followed by new arterial HCC with portal system loss. Angiogenesis is one of the essential characteristics of HCC. The potential for HCC to disseminate locally and invade blood vessels exists. Microscopic vascular invasion is seen in 20% of tumors less than 2 cm, 30–60% with a diameter of 2–5 cm, and 60–90% in tumors over 5 cm (36). Portal venous invasion is one of the most important prognostic factors for recurrence. In addition, the tumor's extension into the portal venous system and the primary

portal vein may result in portal hypertension. The risk of lung metastasis is high in thrombus to the hepatic venous system. Infrequently, hepatocellular carcinomas may invade the biliary system and result in jaundice and hemobilia.

In numerous studies, the sensitivity of biopsies was discovered to range from 90 to 100 percent (37). The sensitivity of biopsy was found to be 90-100% in many series. However, the false-negative rate with biopsy is reported to be 20-38%, and this high false-negative rate is seen in tumors less than 2 cm (37). There is a risk of tumor spread along the biopsy line, and the risk of spread is reported as 2.7% (37).

1.4. Clinical Presentation

There is a spectrum of clinical presentations for patients with HCC, from asymptomatic (as in cases diagnosed in screening programs) to severe symptoms. The majority of HCC cases occur in the setting of chronic liver disease. Among patients with more advanced liver disease, symptoms, and physical findings are often due to underlying cirrhosis rather than the tumor itself.

Symptoms because of cirrhosis are ascites, jaundice, abdominal collateral circulation, upper digestive bleeding, and hepatic encephalopathy, and because of tumor growth and spread are abdominal pain, weight loss, palpable abdominal mass, dyspnea, and bone pain. In addition, paraneoplastic syndromes such as diarrhea, hypoglycemia, erythrocytosis, and hypercalcemia may also be present and are generally associated with poor prognosis.

1.5. Diagnosis

Traditionally, the diagnosis of HCC has been established based on cytology or histology. However, following advances in understanding HCC-specific radiological features during phasic vascular perfusion of contrast during cross-sectional imaging with CT and MRI, the diagnosis of HCC in patients with cirrhosis who are under surveillance can now be made reliably without biopsy (35).

In 2011, the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) was introduced to standardize the reporting and data collection of CT and MRI for HCC (38). LI-RADS classifies new hepatic lesions into five classes based on their size, extent of interval growth, and patterns of enhancement. Of note, lesions with a low LI-RADS class 1–2 should also be followed carefully, as the system has low specificity for the prediction of benign lesions.

The AASLD and EASL guidelines state that the diagnosis of HCC can be made radiologically if a new mass measuring ≥ 1 cm demonstrates arterial hyper-enhancement and venous washout in a cirrhotic liver using either multiphase contrast CT or MRI (35). However, if the diagnosis is not certain but suspicious for a malignancy and the results will affect the patient's management, a lesion biopsy may be indicated. The decision to biopsy should be arrived at in the context of multidisciplinary discussion considering patient preferences, co-morbidities, and other relevant factors.

The lesions measuring < 1 cm in diameter are too small to be definitively diagnosed by further imaging or biopsy. They should be monitored at short intervals for one to two years (35). If the lesion disappears or remains 1 cm, the patient may return to routine surveillance at six-month intervals. If the lesion grows beyond 1 cm, a new ≥ 1 cm lesion develops, or if the alpha-fetoprotein (AFP) level is rising, dynamic contrast-enhanced CT or MRI of the liver tailored for liver lesion characterization must be done.

Serum alpha-fetoprotein concentration is the most commonly used serum marker for HCC. In clinical practice, an AFP level of 20 ng/mL is commonly used to initiate an evaluation for HCC (39). Due to its limited sensitivity and specificity, however, AFP is not used as the primary surveillance test for HCC; less than 20% of patients with early HCCs have abnormal AFP levels (40). In addition, elevated AFP levels may indicate viral hepatitis or decompensated liver disease rather than HCC.

AFP levels are typically greater in advanced HCC than in early HCC, but AFP levels do not correlate well with the clinical characteristics of the tumor (40). If the imaging characteristics are consistent with HCC and the AFP is > 400 ng/mL, a biopsy may not be necessary for all patients, especially if the lesion appears to be resectable (40).

1.6. Staging and Prognostic Evaluation

Liver cancer staging is classifying liver cancer based on various factors. After diagnosis, it helps determine the disease's severity, prospective prognosis, and optimal treatment plan. There are more than 18 staging systems, each with a different purpose and with advantages and disadvantages (41). Okuda and Cancer of the Liver Italian program (CLIP), for instance, are score-based staging systems that predict survival, whereas Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) directs treatment decisions (42-44). In addition to staging systems for

liver carcinoma, scoring systems such as Child-Pugh and Model for End-stage Liver Disease (MELD) are used to evaluate liver function.

1.6.1. Tumor, Node, Metastasis (TNM) Staging

The current version of the combined American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC) TNM staging system from 2017 contains some significant changes in the primary tumor (T) classification relative to the 2010 version (45).

T1 has been subdivided into two subcategories: T1a (solitary tumors ≤ 2 cm) and T1b (solitary tumors without vascular invasion > 2 cm). T2 now includes a solitary tumor with vascular invasion > 2 cm or multiple tumors, none > 5 cm. The previous T3a category (patients with multiple tumors, any of which are > 5 cm) is now recategorized as T3, while tumors that were previously considered T3b (single or multiple tumors of any size that involve a major portal vein or hepatic vein) are now T4, as are tumors with direct invasion of adjacent organs other than the gallbladder or with perforation of the visceral peritoneum.

The TNM staging system is the only one validated in patients treated with either hepatic resection or transplantation for HCC. However, underlying liver function dominates the prognosis for patients with severe underlying liver disease. Therefore, especially in cirrhotic patients, the Okuda and CLIP systems will be more useful than the TNM system in determining the prognosis (42, 43).

1.6.2. Okuda System

In contrast to the TNM classification, Okuda's prognostic scoring system includes tumor size and three measures of cirrhosis severity (ascites volume and serum albumin and bilirubin levels) (Table-1)(42). In addition, the Okuda system does not stratify patients based on the presence or absence of vascular invasion or lymph node metastases. Because the majority of patients staged according to this system are not candidates for resection, this scoring system is entirely clinical.

Table-1 Okuda Staging System for HCC

Variable	Points	
	0	1
Size of tumor	<50% of liver	>50% of liver
Ascites	No	Yes
Albumin	≥3 g/dl	<3 g/dl
Bilirubin	<3 mg/dl	≥3 mg/dl
Stage I	0 points	
Stage II	1-2 points	
Stage III	3-4 points	

1.6.3 Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Score

Another prognostic assessment system for HCC is the CLIP score (43). It integrates tumor-related characteristics (macroscopic tumor morphology, serum AFP levels, and the presence or absence of portal vein thrombosis) with an index of cirrhosis severity to generate a prognostic score ranging from 0 to 6. (Table-2)(43). Multiple studies from diverse geographic regions indicate that CLIP performed better at predicting survival than the earlier versions of the TNM, Okuda, and Child-Pugh systems, particularly among patients receiving nonsurgical treatment. However, the CLIP score is no longer widely used.

Table-2 CLIP Scoring System

Variable	Score		
	0	1	2
Child-Pugh Class	A	B	C
Tumor Morphology	Uninodular extension ≤50%	Multinodular extension ≤50%	Massive or extension ≥50%
AFP	<400 ng/ml	≥400 ng/ml	
Portal Vein Thrombosis	Absent	Present	

1.6.4. The Barcelona Staging Classification (BCLC)

The BCLC staging classification includes five stages based on the primary lesion size, performance status, vascular invasion, and extrahepatic metastasis (Figure-3) (44). This classification was revised in 2022.

Early stage (A) patients have preserved liver function and tumors smaller than 2 cm that are appropriate for radical therapies; intermediate stage (B) patients have preserved liver function, and no more than three HCC, all 3 cm; and advanced stage (C) patients have multinodular tumors but preserved liver function. Patients with stage D disease have an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 3 or 4 or decompensated end-stage liver dysfunction.

Stage B and C patients are not good candidates for resection but may be candidates for liver transplantation, chemoembolization, palliative systemic therapy, or new agents in the setting of phase II investigations or randomized controlled trials. Patients with stage D tumors have an extremely poor prognosis, and treatment should be geared toward supportive care.

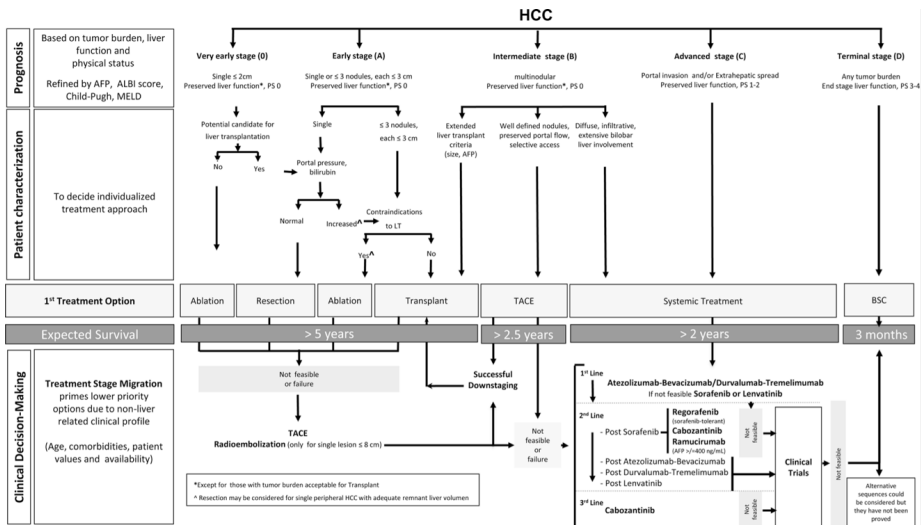


Figure-3 BCLC staging and treatment strategy in 2022.

(Source: Reig, M et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol, 76(3), 681-693. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.11.018>)

AFP, alpha-fetoprotein; ALBI, albumin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, best supportive care; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performance status; LT, liver transplantation; MELD, model of end-stage liver disease; TACE, transarterial chemoembolisation.

1.7. Treatment

Despite all the advances in treatment methods, HCC is still not a fully curable cancer type, and the 5-year overall survival is around 15% (46). While treating HCC, factors such as tumor burden, presence of metastases, liver function status, and patient performance status should be considered. Although the best long-term survival is observed after surgical therapies, most patients are not eligible because of tumor extent or underlying liver dysfunction. Surgical resection is a potentially curative therapy for patients without cirrhosis or for those patients with cirrhosis who lack portal hypertension, and liver transplantation is a potentially curative therapy for select patients who are not candidates for resection. There are many treatment options for HCC. Nonsurgical therapies, some of which may provide long-term disease control, are radiofrequency ablation (RFA), microwave ablation (MWA), percutaneous ethanol injection (PEI), cryoablation, irreversible electroporation, transarterial embolization, which includes bland embolization, chemoembolization, and radioembolization, radiation therapy, and systemic therapy). Locoregional liver-directed therapies are preferable to systemic therapy for most patients with HCC limited to the liver who are not candidates for surgical resection or liver transplantation. A multidisciplinary evaluation should be made when deciding on the treatment modality. Staging systems and guidelines can help in the decision of treatment.

1.7.1 Surgical Resection

Partial hepatectomy is the optimal treatment for HCC that is amenable to resection. Patients with a solitary tumor at an early stage (BCLC stage 0 or A), regardless of tumor size, who have an excellent performance status, well-preserved liver function, and no clinically significant portal hypertension are the ideal candidates for resection (44). For these patients, resection is associated with a five-year survival rate greater than 60% and a low postoperative mortality rate (3%); however, as many as 70% of these patients will experience tumor recurrence within five years (47).

An advantage of surgical resection is the availability of the surgical histopathological specimen, which can assist in predicting the risk of HCC recurrence. The BCLC group has proposed and validated salvage transplant approaches for patients with high-risk histological markers, including microvascular invasion and satellite lesions, following surgical resection (48).

In low-resource settings, palliative surgery can be an important option for extremely symptomatic patients with relatively preserved liver function, who can obtain substantial symptom relief, enhanced quality of life, and increased survival with noncurative surgery.

Curative hepatectomy for HCC is possible with anatomic resection, but nonanatomic resection may be required to mitigate the loss of functional parenchyma in patients with cirrhosis. Up to two-thirds of functional parenchyma can be successfully removed in noncirrhotic patients, whereas resection is generally limited to 25% of functional parenchyma in cirrhotic patients. Advances in laparoscopic-robotic surgery permit minimally invasive surgical procedures with comparable survival rates, less perioperative morbidity, and shortened hospital stays (49).

There is no evidence of the efficacy of any adjuvant therapy in preventing recurrence; therefore, none should be recommended (50).

1.7.2 Liver Transplantation

The only potentially curative treatment options are resection and liver transplantation. Some patients with cirrhosis and HCC who are not candidates for liver resection are candidates for potentially curative liver transplantation. However, despite having a liver-isolated disease, most patients are ineligible for resection or transplantation due to tumor extent, underlying liver dysfunction, and lack of donor organs.

Liver transplantation for treating HCC is attractive because resection of the malignant tumor can be achieved while replacing the cirrhotic liver at risk for developing new lesions (51).

Orthotopic liver transplantation is an appropriate strategy for patients with localized HCC who are not candidates for resection and who have a single lesion ≤ 5 cm, up to three separate lesions, none larger than 3 cm, no evidence of gross vascular invasion, and no regional nodal or extrahepatic distant metastases (51). When these criteria are strictly applied, five-year survival rates of 75 percent or higher can be achieved (51).

These results are comparable to the survival rates anticipated for patients undergoing transplantation for cirrhosis without HCC. Therefore, these criteria have come to be known as the Milan criteria and are extensively used worldwide to select HCC patients for liver transplantation (51).

In addition to the Milan criteria, expanded HCC selection criteria have been proposed to offer liver transplantation to patients without aggressive

tumor biology who are ineligible for other potentially curative treatments. The University of California San Francisco criteria for liver transplantation (a single nodule up to 6.5 cm or up to three lesions, the largest of which is ≤ 4.5 cm, with the sum of the diameters ≤ 8 cm) are the most widely accepted and have been associated with excellent post-transplant outcomes (52).

To be eligible for liver transplantation, patients who meet the University of California San Francisco's criteria must undergo local or locoregional therapies to reduce the tumors' stages to meet the Milan criteria(52). Excellent long-term outcomes are achieved after liver transplantation in patients with tumors of suitable biology that are successfully downstaged (52).

1.7.3. Ablative Therapies

Patients with liver-only disease (BCLC stage 0 or A tumors) who are not candidates for surgery or transplantation are proposed to undergo percutaneous treatment (40).

Radiofrequency and microwave ablation are the most common techniques, but ethanol injection may be used in certain circumstances, such as when a tumor is located subcapsularly or near the gallbladder, blood vessels, or heart. The extent of tumor necrosis correlates negatively with tumor size and decreases considerably in tumors with a diameter greater than 3 cm. Ablation has fewer complications than resection but provides inferior local control for larger tumors. These techniques may accomplish complete necrosis and comparable recurrence rates to those of resection in the case of solitary tumors less than 2 cm in size (53).

1.7.4 Intra-arterial Therapy

Transarterial therapies ought to be investigated for patients with intermediate-stage tumors (BCLC stage B) (44). The primary technique of treatment is transarterial chemoembolization (TACE), which involves intraarterial infusion of a cytotoxic agent, followed by immediate embolization of the tumor-feeding vessels. In general, nontumorous liver tissue adjacent to a tumor is resistant to TACE because, unlike the tumor, its blood supply is primarily derived from the portal vein.

Randomized trials and metanalysis confirmed that TACE improves survival in cases not suitable for curative treatment (54). Absolute contraindications to TACE include decompensated cirrhosis or severely reduced portal vein flow.

1.7.5. Radiotherapy

Radiotherapy is a non-invasive local treatment that induces direct and indirect DNA double-strand breaks via ionizing radiation. Liver malignancies are radiosensitive, ranging from moderate to high radiosensitivity (55). The normal liver has a robust capacity for regeneration, and the spared normal tissue can compensate for radiation-induced focal liver injury through hepatic cell proliferation.

Over the past several decades, radiotherapy for HCC has witnessed a number of technical advancements, from whole-liver wide field low-dose irradiation to local field irradiation, moving strip radiotherapy, and hyperfractionation radiotherapy that can now be administered quite conformally around focal liver tumors (55).

The optimal role of radiotherapy, the precise radiotherapy strategy, and the optimal sequencing are largely unknown; factors to consider in multidisciplinary decision-making include tumor number, volume, location, and whether portal venous tumor invasion affects liver function and patient performance status (55).

1.7.5. Systemic Treatment

HCC is considered a relatively chemoresistant tumor, partly due to the high rate of drug resistance gene expression. Systemic therapies are advised for patients with advanced disease (BCLC stage C) or intermediate-stage disease (BCLC stage B) and transarterial therapy progression (44). Patients with significant underlying hepatic dysfunction generally do not tolerate systemic chemotherapy well. With the advent of immunotherapy and molecularly targeted therapy approaches, which demonstrated greater efficacy and tolerability, the function of cytotoxic chemotherapy, which has, at best modest efficacy for HCC, has decreased (56).

Sorafenib and regorafenib are molecularly targeted drugs that enhance survival over best supportive care alone. Compared to sorafenib, combined therapy with atezolizumab and bevacizumab (tremelimumab and durvalumab) improves survival (56). Immunotherapy-based combinations are now the preferred first-line treatment over sorafenib and other molecularly targeted agents due to their more favorable toxicity profile and increased efficacy.

2. Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma

Fibrolamellar carcinoma (FLC) was historically considered a variant of primary HCC. It accounts for approximately 1-9% of all instances of HCC. FLC affects younger individuals 5 to 35 years of age (57). However, there appear to be two incidence peaks: one between the ages of 10 and 30 and another between the ages of 70 and 79 (57).

FLC, unlike conventional HCC, has a female predominance in some series (57). There are no known risk factors associated with FLC (58). The clinical symptoms are usually nonspecific and may include nausea, abdominal discomfort or fullness, weight loss, and night sweats.

FLC is typically diagnosed based on clinical presentation and imaging studies; negative serum tumor markers such as AFP may also support the diagnosis. The gold standard for confirming a diagnosis is pathology. A percutaneous core biopsy guided by ultrasound or CT may corroborate the diagnosis if diagnostic uncertainty persists following cross-sectional imaging or in metastatic disease.

On CT scans, FLC typically appears as a large, sharply defined, heterogeneously enhancing mass within a noncirrhotic liver; a central scar and calcifications may also be present (59).

FLCs are frequently misdiagnosed as HCCs despite their distinct clinical, imaging, and pathologic characteristics. Additionally, FLC can mimic benign liver masses, including adenomas, focal nodular hyperplasia, mesenchymal hamartoma, and hemangiomas, as well as malignant lesions, including hepatoblastoma and fibrotic metastatic tumors.

Disease stage and resectability are the most influential prognostic factors. Consistently, patients whose disease cannot be completely resected and those with the extrahepatic disease, including positive regional lymph nodes, have worse prognoses (60).

Although patients often have advanced disease at diagnosis, 70 to 75 percent are amenable to complete resection, albeit often by extensive resection (60). Forty to seventy percent are still surviving five or even ten years later (60).

The role of liver transplantation in FLC is controversial. Certain patients without extrahepatic metastases may be candidates for liver transplantation if partial hepatectomy is not technically practicable due to tumor size, local extension, and adhesion to other organs.

Although data are limited, hepatic artery chemoembolization has been utilized as an alternative treatment for patients without extrahepatic metastases

who are ineligible for resection or liver transplantation and do not respond to chemotherapy.

There is no consistently effective systemic therapy, and no trials support the superiority of one regimen over another; therefore, the choice of regimen is based on empirical evidence. However, multimodality therapy may be an option for nonmetastatic relapsed or initially unresectable disease and may allow some patients to be downstaged to a point where resectability is possible (61).

3. Intrahepatic Cholangiocarcinoma

Cholangiocarcinoma is anatomically categorized into three groups: intrahepatic CCA (iCCA), arising from the periphery of the second-order bile ducts; perihilar CCA, located at the right and/or left hepatic duct, and/or at their junction; and distal CCA involving the common bile duct (62). After HCC, iCCA is the second most prevalent primary hepatic malignancy, comprising 10% to 20% of newly diagnosed liver malignancies (63). In the United States, there was a 5.9% annual increase in the incidence of iCCA between 2003 and 2009 (64). It is unclear whether the observed increase in incidence is a result of the prevalence of cirrhosis and associated risk factors or an increase in the diagnosis rate as a result of enhanced screening programs and increased use of cross-sectional imaging for other reasons. Intrahepatic cholangiocarcinoma is an aggressive cancer with survival rates of approximately 30% and 18% at 1 and 5 years, respectively (65). Complete surgical resection comprising a formal liver resection and portal lymphadenectomy offers the best chance of long-term survival for patients with iCCA. Unfortunately, most patients are diagnosed with locally advanced or metastatic disease. Nonetheless, as more improved chemotherapeutic and targeted agents become available, a multidisciplinary approach, including surgical, systemic, locoregional, and radiotherapy, is essential for the optimal treatment of patients with iCCA.

3.1. Epidemiology

The incidence of cholangiocarcinoma varies significantly worldwide. While the incidence is low in high-income countries (from 0.35 to 2 cases per 100,000 population per year), the incidence is up to 40-fold higher in the endemic regions of Thailand and China (66).

Most iCCAs develop without an identifiable risk factor. In Western countries, primary sclerosing cholangitis (PSC) confers the highest risk for developing iCCA, with an estimated cumulative lifetime risk of 9 to 18 percent

in this patient population (67). Approximately fifty percent of iCCAs are detected in PSC patients within the first year of diagnosis and almost exclusively in patients with dominant strictures (67). Other risk factors for developing iCCA include infection with the hepatobiliary fluke worms *Opusthorchus viverrini* and *Clonorchis sinensis*, which are prevalent in Southeast Asia. Areas where these parasites are endemic, have the highest prevalence of iCCA (>100 cases per 100,000 population) worldwide (67).

Cirrhosis of any etiology is also strongly associated with the development of iCCA. Additional risk factors for the development of iCCA include inflammatory bowel disease, drugs and toxins (Thorotrast), primary biliary cholangitis, bile duct adenoma, and biliary papillomatosis (67). Although chronic liver disease and cirrhosis have been found to be associated with iCCA, iCCA most commonly arises in the noncirrhotic liver, unlike HCC which usually arises in cirrhotic livers.

3.2. Pathology

Intrahepatic cholangiocarcinomas comprise 10% of all cholangiocarcinoma. There are multiple histopathological subtypes of iCCA, with well-differentiated adenocarcinoma (> 95%) being the most prevalent (68). iCCAs can also be classified based on macroscopic growth characteristics (68). The majority of iCAs (78%) are mass-forming with central fibrotic alterations. These malignancies infiltrate neighboring vessels, resulting in multicentricity. 16% of iCCAs are tumors with periductal infiltration, making them the second most prevalent type of iCCA. Periductal iCCA causes a thickening of the bile duct walls, which results in stenosis and dilation of the proximal biliary system. The intraductal growing variety is the rarest, accounting for roughly 6% of cases.

3.3. Clinical Presentation

The majority of patients with iCCA lack specific symptoms and a liver mass is frequently discovered during evaluation for unrelated reasons. Abdominal discomfort is the most commonly reported symptom among patients with symptoms. Frequently, weight loss and malaise are signs of more advanced disease. Early jaundice is uncommon but can occur when a centrally located liver tumor obstructs the confluence of the hepatic ducts by intrinsic compression or by directly extending into the biliary tree. Consequently, the majority of patients present with advanced tumors unless discovered by chance or in a surveillance

program: an analysis of the SEER database between 1983 and 2010 revealed that only 15% of patients with iCCA underwent resection (69).

3.4. Diagnosis

Recommended imaging studies for a patient with iCCA is a triple-phase CT scan of the liver or MRI (70). A multiphase CT scan permits the evaluation of the arterial and venous phases and is useful for surgical planning. Typical CT appearance for iCCA is a hypodense, irregular lesion in the unenhanced phase, peripheral rim enhancement in the arterial phase, and progressive hyperattenuating in the venous phase (70). MRI of the liver can also be helpful because iCCA appears hypodense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images. Utilizing MRI in conjunction with cholangiopancreatography can provide additional insight into the involvement of the biliary system and the extent of tumor invasion.

Alkaline phosphatase levels are typically abnormal in patients with iCCA, whereas bilirubin levels are typically normal or only mildly elevated. The elevated levels of 5'-nucleotidase and gamma-glutamyl transpeptidase confirm that the excess alkaline phosphatase is hepatobiliary in origin (68). Additionally, iCCAs may express the tumor marker CA19-9. A CA19-9 level of 100 U/mL has a specificity and sensitivity of 86% and 89%, respectively, for identifying an intrahepatic lesion as iCCA (68).

The role of biopsy in iCCA before surgery is unclear (66). If the surgeon intended a curative resection for an iCCA, a biopsy is unnecessary. Patients with locally advanced, nonresectable metastatic disease or those contemplating neoadjuvant therapy may benefit from a biopsy to confirm the diagnosis.

3.5. Treatment

Surgical resection provides the only possibility for a cure. Multifocal disease and metastatic disease are contraindications to resection and are associated with poorer overall survival, so it is crucial to rule them out. Conventional surgical objectives for liver resection should include complete tumor resection with free margins and preservation of an adequate future liver remnant to prevent post-operative liver failure (70). In addition to resection, a lymphadenectomy of the regional lymph nodes should be performed. Due to the fact that the majority of patients are referred to surgery at a locally advanced stage and/or with an extrahepatic disease, only 12–40% of all patients with iCCA are surgical

resection candidates at the time of diagnosis (70). These procedures typically necessitate a major hepatectomy with or without biliary reconstruction. An embolization of the portal vein may be required to ensure an adequate liver remnant in the future.

Intrahepatic cholangiocarcinoma has long been recognized as a contraindication for liver transplantation. However, it is still controversial today, and only a limited number of case series are available. Recent studies have shown that liver transplantation might be a treatment option for patients with unresectable very-early iCCA with survival outcomes comparable to HCC (71).

Transarterial chemoembolization (TACE), transarterial radioembolization with Yttrium-90 (TARE), and hepatic arterial infusion therapy can be applied to increase the surgical resection rate or for treatment in unresectable cases that are limited to the liver.

In some selected cases, 40-70% regression and survival time of up to 29 months can be achieved with TACE (72). Prolongation of survival can also be achieved with TARE performed using Yttrium-90 microspheres in unresectable iCCA cases. In addition, in patients that cannot be resected or recurred, stereotactic body radiotherapy (SBRT) achieves a reduction of 42% and a 1-year survival rate of up to 45% (73).

Post-operative chemotherapy is not a standardized practice in iCCA. The recent BILCAP trial was the first prospective trial to report a survival benefit for patients who have undergone resection with adjuvant capecitabine versus observation alone (74). However, due to the rarity of the disease, other cancers of the biliary tract were included in the research, and iCCA comprised only 8% of the study group. For nonresectable and metastatic iCCA, gemcitabine and cisplatin combination has an overall and progression-free survival benefit (75).

4. Combined Hepatocellular-Cholangiocarcinoma

The first case of combined hepatocellular cholangiocarcinoma (cHCC-CCA) was reported in 1903 by H Gideon Wells (76). It is now widely accepted that a subset of liver neoplasms may exhibit both hepatocytic and biliary differentiation among primary liver malignancies. Since 2000, the World Health Organization (WHO) classification has defined cHCC-CCA as a tumor containing certain elements of both HCC and iCCA elements that are intimately admixed.

These tumors are much rarer than HCC and iCCA, accounting for less than 5% of all liver cancers (77). In a large series of over 60,000 patients with liver

cancer from the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute) database, cHCC-CCA accounted for 0.77% of cases (78). However, the true incidence of cHCC-CCA, on the other hand, is likely to be underestimated. Because the majority of patients do not undergo surgical resection, they may have been misdiagnosed with HCC or iCCA.

An international group of pathologists, radiologists, and clinicians with experience in liver tumors, particularly cHCC-CCA, proposed consensus terminology for these tumors in 2018 (40). They suggested that cHCC-CCA be diagnosed using routine histopathology with H&E, with supportive immunostains but not necessary for diagnosis. Stem-cell phenotypes/features may exist within cHCC-CCA and, if so, should be noted in the descriptive report rather than being classified as a specific subtype.

Due to the rarity of the disease, it is not known what the specific risk factors are, but classical risk factors for HCC also apply to this disease. Clinical symptoms such as fatigue, obstructive jaundice, weight loss, or abdominal discomfort are usually seen in advanced diseases. Unfortunately, the preoperative diagnosis of cHCC-CCA is very complex due to the lack of specific non-invasive imaging features (79). Radiologically, contrast-enhanced CT and MRI show prominence in the arterial phase and a heterogeneous enhancement. Because of significant intratumoral heterogeneity, biopsies can be misdiagnosed as HCC. For this reason, it is important to biopsy different components of a radiologically heterogeneous tumor. Given that neoplastic cells can produce AFP and CA 19-9, a simultaneous increase in serum levels of both markers may suggest a diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. However, such increases in both serum markers are detected in only a small proportion of patients (79).

The only curative option for patients with cHCC-CCA is liver resection, if possible. Some researchers recommend adding regional lymphadenectomy to the resection. Long-term results are controversial in the literature, and 5-year survival in patients with resected tumors has been reported between 7.9% and 36.4% (80, 81). However, Tang et al. showed a 5-year survival of over 50% in early-stage patients (82). These controversial results were likely due to the small number of patients included and changes in classification criteria used over time.

The role of liver transplantation has been investigated in several retrospective studies. In the presence of decompensated cirrhosis, liver transplantation can be applied similarly to the criteria for HCC. However, long-term survival outcomes and recurrence rates are poorer than those of patients with HCC. Locoregional

therapies and systemic chemotherapy are options for patients with advanced diseases that cannot be resected.

5. Biliary Cystadenocarcinoma

Biliary Cystadenocarcinoma (BCAC) is a very rare epithelioid primary liver tumor. BCAC is thought to develop from the intrahepatic bile ducts or biliary cystadenomas (BCA) (83).

While BCA occurs predominantly in females (90%), BCAC is more evenly distributed between men and women (83). Many patients with BCAC will be asymptomatic; others with BCAC can present with non-specific symptoms, most commonly abdominal pain and distention. They are frequently seen incidentally during radiological examinations. On contrast-enhanced radiological examinations, they appear as peripherally enhanced, irregular, and thick-walled tumors (83). Analysis of cyst fluid rarely provides a differential diagnosis. The treatment for these tumors is liver resection with a negative surgical margin.

6. Squamous Cell Carcinoma

They are extremely rare tumors of the liver. Since squamous cell carcinoma of the liver is usually seen in liver metastases originating from the skin, oropharynx, and anus, all these tumors should be investigated thoroughly when diagnosing primary liver squamous cell carcinoma (84). Median survival is less than one year in cases where liver resection cannot be performed (84).

7. Primary Hepatic Sarcoma

Primary sarcomas of the liver are aggressive tumors originating from mesenchymal tissues with a significant potential for metastasis, constituting less than 1% of primary liver malignant tumors (85). These tumors are frequently seen in childhood. Angiosarcoma, embryonal sarcoma, leiomyosarcoma, epithelioid hemangioendothelioma, fibrosarcoma, and malignant fibrous histiocytoma are some of the more common hepatic sarcomas.

Except for angiosarcoma, most of these neoplasms are of idiopathic cause(86). The main signs and symptoms are nonspecific, including abdominal pain, palpable mass, fever, bleeding/rupture, and weight loss (87). Due to the rarity and non-specific symptoms, diagnosing primary liver sarcoma is difficult, usually occurring in advanced stages.

Imaging large masses that are not compatible with HCC or iCCA is what raises suspicion about this diagnosis. It must be demonstrated that this tumor does not originate from gastrointestinal, gynecological, retroperitoneal, or extremity sarcomas. They appear hypervascular in contrast-enhanced radiological examinations. In immunohistochemical studies, these tumors contain vimentin, a mesenchymal marker. No known serum tumor marker rises, making identifying these neoplasms difficult (87). The preoperative biopsy may be associated with serious complications such as massive bleeding and death in angiosarcomas and fibrous histiocytomas.

The main treatment is liver resection. The prognosis of patients with primary hepatic sarcoma is primarily determined by tumor histology and complete tumor resection. In cases where resection cannot be performed, transarterial chemoembolization and TARE with Yttrium-90 can be applied. However, the success of these treatments is quite limited.

8. Angiosarcoma

Angiosarcoma is a high-grade malignant vascular neoplasm and the most prevalent liver sarcoma. It affects older patients and is more prevalent in males(88). Exposure to vinyl chloride, arsenic, anabolic steroids, radiation, and thorium dioxide can induce it (88). Patients present with abdominal pain, fatigue, jaundice, ascites, and weight loss. In the spleen, lymph nodes, lungs, bone, and adrenals, metastases occur frequently and rapidly. Common causes of mortality include liver failure and intraabdominal bleeding due to liver rupture. CT angiography is the preferred imaging technique.

Hepatic resection is the most efficient mode of treatment. However, liver transplants are not recommended due to the disease's high recurrence rate and swift progression (88).

9. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma

They constitute less than 1% of primary malignant tumors of the liver. They are usually seen in middle-aged women, and patients often do not have a liver disease that can cause this tumor. Although the etiology is not known exactly, it is thought that there is a close connection between vinyl chloride exposure and oral contraceptive use and this tumor (89). They are seen multifocally in more than 90% of patients. One-third of these tumors see regional lymph node, peritoneum, lung, and spleen involvement.

Hepatic epithelioid hemangioendothelioma may be confused with cholangiocarcinoma, metastatic carcinomas, sclerosing angioma, and inflammatory pseudotumor in imaging modalities (89). The main diagnostic method is biopsy and histopathological examination.

Liver resection should be performed in tumors confined to the liver if possible. Due to the diffuse involvement of these tumors in the liver, liver resection is performed in limited cases, and the survival results are poor. Survival results close to liver resection can be achieved with transarterial chemoembolization. Although there is not yet a standard chemotherapy regimen for these tumors, studies are continuing on the use of mTOR inhibitor sirolimus and VEGF antibodies (89).

10. Primary Hepatic Lymphoma

Although malignant lymphomas frequently involve the liver, primary liver lymphomas are extremely rare tumors. They usually occur as a single large mass. The treatment is chemotherapy. However, chemotherapy can be given even if the diagnosis is made after liver resections.

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology.* 2018;67(2):600-11.
3. Dorak MT, Karpuzoglu E. Gender differences in cancer susceptibility: an inadequately addressed issue. *Front Genet.* 2012;3:268.
4. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer.* 2016;122(9):1312-37.
5. Brar TS, Hilgenfeldt E, Soldevila-Pico C. Etiology and pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *Precision molecular pathology of liver Cancer.* 2018:1-15.
6. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology.* 2006;43(6):1303-10.

7. Organization WH. Hepatitis B 2023 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>].
8. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int.* 2015;35(9):2155-66.
9. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AO, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017;2(2):103-11.
10. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2017;66(2):355-62.
11. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61(10):1942-56.
12. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama.* 2006;295(1):65-73.
13. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. Serum hepatitis B surface antigen levels help predict disease progression in patients with low hepatitis B virus loads. *Hepatology.* 2013;57(2):441-50.
14. Zoulim F. New insight on hepatitis B virus persistence from the study of intrahepatic viral cccDNA. *J Hepatol.* 2005;42(3):302-8.
15. Tan A, Koh S, Bertoletti A. Immune Response in Hepatitis B Virus Infection. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(8):a021428.
16. Lumley SF, McNaughton AL, Klenerman P, Lythgoe KA, Matthews PC. Hepatitis B Virus Adaptation to the CD8+ T Cell Response: Consequences for Host and Pathogen. *Front Immunol.* 2018;9:1561.
17. Organization WH. Hepatitis C 2023 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>].
18. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;16(10):589-604.
19. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264-73.e1.
20. Gouas D, Shi H, Hainaut P. The aflatoxin-induced TP53 mutation at codon 249 (R249S): biomarker of exposure, early detection and target for therapy. *Cancer Lett.* 2009;286(1):29-37.

21. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, Ho MS, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Br J Cancer*. 2001;84(5):709-13.
22. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1526-35.
23. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. 2020;72(2):250-61.
24. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*. 2018;69(4):896-904.
25. Stine JG, Wentworth BJ, Zimmet A, Rinella ME, Loomba R, Caldwell SH, et al. Systematic review with meta-analysis: risk of hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis without cirrhosis compared to other liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(7):696-703.
26. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1005-8.
27. Alzahrani B, Iseli TJ, Hebbard LW. Non-viral causes of liver cancer: does obesity led inflammation play a role? *Cancer Lett*. 2014;345(2):223-9.
28. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(2):109-22.
29. Perlmutter DH. Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res*. 2006;60(2):233-8.
30. Valean S, Acalovschi M, Dumitrascu DL, Ciobanu L, Nagy G, Chira R. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis - a systematic review of the literature published between 1989-2016. *Med Pharm Rep*. 2019;92(2):99-105.
31. ElMBERG M, Hultcrantz R, EkBOM A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1733-41.
32. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer*. 2014;3(1):31-40.
33. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res*. 2021;149:1-61.

34. Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Tollånes MC. Porphyria cutanea tarda increases risk of hepatocellular carcinoma and premature death: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):77.
35. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018;68(2):723-50.
36. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol.* 2008;48 Suppl 1:S20-37.
37. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53(3):1020-2.
38. Tang A, Bashir MR, Corwin MT, Cruite I, Dietrich CF, Do RKG, et al. Evidence Supporting LI-RADS Major Features for CT- and MR Imaging-based Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Radiology.* 2018;286(1):29-48.
39. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology.* 2019;157(1):54-64.
40. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018;69(1):182-236.
41. Tellapuri S, Sutphin PD, Beg MS, Singal AG, Kalva SP. Staging systems of hepatocellular carcinoma: A review. *Indian J Gastroenterol.* 2018;37(6):481-91.
42. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56(4):918-28.
43. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology.* 2000;31(4):840-5.
44. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
45. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC cancer staging manual*: Springer; 2017.
46. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1157.
47. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2008;134(7):1908-16.

48. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Liccioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63(3):839-49.

49. Soubrane O, Goumard C, Laurent A, Tranchart H, Truant S, Gayet B, et al. Laparoscopic resection of hepatocellular carcinoma: a French survey in 351 patients. *HPB (Oxford)*. 2014;16(4):357-65.

50. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1344-54.

51. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-9.

52. Yao FY, Xiao L, Bass NM, Kerlan R, Ascher NL, Roberts JP. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007;7(11):2587-96.

53. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013;59(2):300-7.

54. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429-42.

55. Chen W, Chiang CL, Dawson LA. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer. *Chin Clin Oncol*. 2021;10(1):9.

56. Griffiths CD, Zhang B, Tywonek K, Meyers BM, Serrano PE. Toxicity Profiles of Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(7):e2222721.

57. Eggert T, McGlynn KA, Duffy A, Manns MP, Greten TF, Altekruse SF. Epidemiology of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in the USA, 2000-10. *Gut*. 2013;62(11):1667-8.

58. El-Serag HB, Davila JA. Is fibrolamellar carcinoma different from hepatocellular carcinoma? A US population-based study. *Hepatology*. 2004;39(3):798-803.

59. Do RK, McErlean A, Ang CS, DeMatteo RP, Abou-Alfa GK. CT and MRI of primary and metastatic fibrolamellar carcinoma: a case series of 37 patients. *Br J Radiol*. 2014;87(1040):20140024.

60. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Cosgrove DP, Chou JF, Klimstra D, et al. Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res.* 2013;6(1):3-9.

61. Maniaci V, Davidson BR, Rolles K, Dhillon AP, Hackshaw A, Begent RH, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma: prolonged survival with multimodality therapy. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(6):617-21.

62. Komuta M. Intrahepatic cholangiocarcinoma: Tumour heterogeneity and its clinical relevance. *Clin Mol Hepatol.* 2022;28(3):396-407.

63. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control.* 2017;24(3):1073274817729245.

64. Altekruse SF, Petrick JL, Rolin AI, Cuccinelli JE, Zou Z, Tatalovich Z, et al. Geographic variation of intrahepatic cholangiocarcinoma, extrahepatic cholangiocarcinoma, and hepatocellular carcinoma in the United States. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120574.

65. Brown KM, Parmar AD, Geller DA. Intrahepatic cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014;23(2):231-46.

66. Valle JW, Kelley RK, Nervi B, Oh DY, Zhu AX. Biliary tract cancer. *Lancet.* 2021;397(10272):428-44.

67. El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2019;28(4):587-99.

68. Saleh M, Virarkar M, Bura V, Valenzuela R, Javadi S, Szklaruk J, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma: pathogenesis, current staging, and radiological findings. *Abdom Radiol (NY).* 2020;45(11):3662-80.

69. Amini N, Ejaz A, Spolverato G, Kim Y, Herman JM, Pawlik TM. Temporal trends in liver-directed therapy of patients with intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based analysis. *J Surg Oncol.* 2014;110(2):163-70.

70. Mejia JC, Pasko J. Primary Liver Cancers: Intrahepatic Cholangiocarcinoma and Hepatocellular Carcinoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(3):535-49.

71. Mazzaferro V, Gorgen A, Roayaie S, Droz Dit Busset M, Sapisochin G. Liver resection and transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2020;72(2):364-77.

72. Cantore M, Mambrini A, Fiorentini G, Rabbi C, Zamagni D, Caudana R, et al. Phase II study of hepatic intraarterial epirubicin and cisplatin, with

systemic 5-fluorouracil in patients with unresectable biliary tract tumors. *Cancer*. 2005;103(7):1402-7.

73. Weiner AA, Olsen J, Ma D, Dyk P, DeWees T, Myerson RJ, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatic malignancies - Report of a phase I/II institutional study. *Radiother Oncol*. 2016;121(1):79-85.

74. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, et al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):663-73.

75. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthoney A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(14):1273-81.

76. Sciarra A, Park YN, Sempoux C. Updates in the diagnosis of combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. *Hum Pathol*. 2020;96:48-55.

77. Brunt E, Aishima S, Clavien PA, Fowler K, Goodman Z, Gores G, et al. cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatology*. 2018;68(1):113-26.

78. Garancini M, Goffredo P, Pagni F, Romano F, Roman S, Sosa JA, et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: a population-level analysis of an uncommon primary liver tumor. *Liver Transpl*. 2014;20(8):952-9.

79. Li R, Yang D, Tang CL, Cai P, Ma KS, Ding SY, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma (biphenotypic) tumors: clinical characteristics, imaging features of contrast-enhanced ultrasound and computed tomography. *BMC Cancer*. 2016;16:158.

80. Yin X, Zhang BH, Qiu SJ, Ren ZG, Zhou J, Chen XH, et al. Combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma: clinical features, treatment modalities, and prognosis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(9):2869-76.

81. Zuo HQ, Yan LN, Zeng Y, Yang JY, Luo HZ, Liu JW, et al. Clinicopathological characteristics of 15 patients with combined hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(2):161-5.

82. Tang D, Nagano H, Nakamura M, Wada H, Marubashi S, Miyamoto A, et al. Clinical and pathological features of Allen's type C classification of resected combined hepatocellular and cholangiocarcinoma: a comparative study with hepatocellular carcinoma and cholangiocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(7):987-98.

83. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, Adams RB, Bauer TW, et al. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *J Am Coll Surg.* 2014;218(1):119-28.
84. Naik S, Waris W, Carmosino L, Mehrishi A, Saif MW. Primary squamous cell carcinoma of the liver. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2009;18(4):487-9.
85. Putra J, Ornvold K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review. *Arch Pathol Lab Med.* 2015;139(2):269-73.
86. Molina E, Hernandez A. Clinical manifestations of primary hepatic angiosarcoma. *Dig Dis Sci.* 2003;48(4):677-82.
87. Martins ACA, Costa Neto DCD, Silva J, Moraes YM, Leão CS, Martins C. Adult primary liver sarcoma: systematic review. *Rev Col Bras Cir.* 2020;47:e20202647.
88. Chaudhary P, Bhadana U, Singh RA, Ahuja A. Primary hepatic angiosarcoma. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(9):1137-43.
89. Studer LL, Selby DM. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142(2):263-7.

BÖLÜM 10

KOLON OBSTRUKSİYONLARI

Adem Şentürk

Giriş

Kolon obstrüksiyonu, çekumdan anüse kadar olan barsak segmentinde, gaz ve dışkının lümen içerisinde hareketin fizyolojik veya mekanik nedenlerle engellenmesidir. Bu tıkanıklık herhangi bir segmentte meydana gelebileceği gibi perforasyona veya hayatı tehdit eden bir enfeksiyona da neden olabilir.

1. Epidemiyoloji

İntestinal tıkanıklıklar sıklıkla ince barsak seviyesinde ortaya çıkmakla birlikte tüm intestinal tıkanıklıkların dörtte biri kalın barsak da meydana gelmektedir (1). Kalın bağırsak tıkanıklıklarının yüzde 75'inden fazlası ise barsak lümeninin sağ kolona göre daha dar olduğu transvers kolonda veya distalinde görülmektedir (2). Kolon obstrüksiyonları sıklıkla 70 yaş üzerinde ortaya çıkmaktadır.

2. Etiyoloji

Kolon obstrüksiyonları barsak fizyolojisindeki patoloji nedeniyle veya mekanik nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir. Mekanik tıkanık benign durumlara bağlı oluşabileceği gibi malign nedenlerle de ortaya çıkabilir (3).

2. 1. Benign Nedenler

2.1.1. Volvulus

Volvulus barsak segmentinin kendi mezenteri etrafında dönerek mekanik tıkanıklığa yol açmasıdır. Mekanik kalın barsak tıkanıklığının en sık nedenidir. Latin Amerika, Afrika, Doğu Avrupa, İskandinavya, Rusya, Orta Doğu, Pakistan ve Hindistan gibi gelişmekte olan bölgelerde daha yüksek

oranda saptanmakta olup bu bölgeler bazen ‘volvulus kuşakları’ olarak adlandırılmaktadır (4). Volvulus gelişiminde beslenme alışkanlıklarının da rol oynadığı düşünülmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla daha az görülmektedir. Kadın pelvisinin daha geniş olması ve karın duvarının kadınlarda erkeklere göre daha gevşek olması nedeni ile volvulusa neden olabilecek kolon torsiyonun daha başlangıç aşamasında, kadınlarda detorsiyone olabildiğince kadınlarda daha az sıklıkta görülmesinin nedeni olduğu düşünülmektedir (5). Kalın barsakta en sık sigmoid kolonda karşımıza çıkmaktadır (%50-90) (6). Dar bir mezenterik sahip uzun bir sigmoid kolon, volvulus oluşumunu kolaylaştırır. Bu uzun ve dar mezenterli sigmoid kolonun konjenital mi yoksa edinsel mi olduğu hakkında literatürde görüş ayrılıkları mevcuttur (7). Ancak kronik kabızlığın volvulus gelişiminde önemli bir rol oynadığı hakkında görüş birliği mevcuttur. Sıklıkla kabız olan yaşlı nöropsikiyatrik hastalarda sporadik sigmoid volvulus görülme insidansının yüksek olması bu hipotezi desteklemektedir (4). Kolonun kendi aksı etrafında 180 derece ve daha az dönmesi fizyolojik volvulus olarak kabul edilirken, torsiyon 180 dereceyi aştığında lümen obstrüksiyonu (obstrüktif volvulus), 360 dereceyi aştığında ise strangule volvulus ortaya çıkar (5,8). Hastaların %70’inde bilinmeyen nedenlerle saat yönünün tersine torsiyon oluşur. Volvulusun ilk aşamalarında sigmoid kolon tıkanıklığa bağlı olarak genişlediğinde anti mezenterik kenar mezenterik kenardan daha fazla uzar çünkü mezenter ve damarları mezenterik kenarın genişlemesini sınırlandırır. Devam eden distansiyon ile barsak bu eşitsiz genişlemeyi telafi etmek için bükülür (9). Proksimal kolonun tıkanıklığa bağlı olarak peristaltizminde artış, obstrüksiyon olan kısmın proksimalinde kalan kolon segmentinin daha da genişlemesine neden olur. Dilate sigmoidin karın duvarı içinde hapsolmesi spontan redüksiyonu engeller. Bakteriyel fermantasyon gaz birikimine neden olarak, kapalı loop içeriğinin gaz ile daha da dilate olmasına neden olur (10). Artan intralümenal basınç kapiller perfüzyonu bozar. Mezenterik damarların tıkanmasına bağlı mekanik obstrüksiyon ve mezosigmoid venlerin trombozu iskemiye katkıda bulunur. Mukozada diğer kolonik katmanlardan daha erken meydana gelen iskemik hasar, bakteriyel translokasyonu ve toksemiye kolaylaştırır (11). Tüm bu olaylar sonucu karın içi basınç artar ve abdominal kompartman sendromu ortaya çıkar. Sigmoid volvulus erken dönemde redüksiyon ile düzeltilebilirse kolonda meydana gelen iskemi düzelebilir ve kompartman sendromuna yol açacak tüm bu patofizyolojik kısır döngü önlenir. Volvulus erken tanı konulmadığı takdirde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır (12). Sigmoid volvulusun kliniği kolonun torsiyon derecesinden daha çok kolonda volvulus gelişime süresine bağlıdır (13). Hastalar genellikle sigmoid volvulusun

başlangıcından sonraki 3-4 gün içerisinde hastaneye başvurmaktadır. Genç hastalar yaşlı hastalara göre daha erken hastaneye başvururlar (14). Volvulus tanısının konulmasında gecikme prognozu kötüleştirir. Abdominal distansiyon, ağrı ve kabızlık, sıklıkla sigmoid volvulus ile acil servise başvuran hastalarda başlıca şikayetler olmakla birlikte kesin tanı için yeterli değildir (15). Tam olmayan obstrüksiyon sıvı dışkı geçişine izin verebileceği klinisyen tarafından göz önünde bulundurulmalı, sıvı dışkılama tarifleyen hastada volvulus ayırıcı tanıda dışlanmamalıdır (7). Kusma kolonik obstrüksiyonların erken döneminde sıklıkla saptanmasa da sigmoid volvulusta sıklıkla saptanmaktadır. Fizik muayene bulguları çoğunlukla nonspesifiktir. Muayenede distal kolonik obstrüksiyon bulguları saptanır. Ancak fizik muayenede sol iliak fossadaki boşluğun saptanması sigmoid volvulusun patognomonik bir belirtisidir (16). Kolonda strangulasyon gelişimi diğer bulguları maskeler. Kendiliğinden düzelen, tekrarlayıcı sigmoid volvulusda görülen aralıklı diyare, oktreetid tedavisine bile yanıt verebileceğinden, sıklıkla aylarca tanıyı saptırır (17). Tekrarlayan karın ağrısı ve pediatrik sigmoid volvulusda görülen kanlı dışkılama iskemik kolit veya irritabl barsak sendromu ile karıştırılabilir (18). Sigmoid volvulusu olan hastaların %1-5'inde tanı konmadan önce beklenmeyen ani ölüm meydana gelebilmektedir (19). Sigmoid volvulusun ayırıcı tanısında kolonik psödo-obstrüksiyon, kolorektal tümörler, toksik megakolon, paralitik ileus, Hirschsprung hastalığı, çekal volvulus, dev kolonik divertikül yer almaktadır (7,16). Ayakta direkt batin grafisi hastaların %57-90'unda tanı koydurucu olup kahve çekirdeği belirtisi vakaların büyük çoğunluğunda saptanmaktadır (20). Direkt grafilerde kolonda kuş gagası görünümü veya tirbuşon mukozal baryum lavman paterni sigmoid volvulus tanısının konulmasında yardımcı olan diğer görüntüleme bulgularıdır (6). Ancak kesin tanı bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme ile kendi eksenine etrafında dönmüş olan barsak segmentinin saptanmasıdır (21). Bilgisayarlı tomografi ile elde edilen görüntülerin akciğer penceresinde değerlendirilmesi ile sigmoid volvulusu komplike hale getiren pnömatozu etkili bir şekilde saptar (22). Her ne kadar bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile sigmoid volvulusun kesin tanısı konulabilmekte ise de bu görüntüleme yöntemlerinin yüksek maliyetli olması ve sigmoid volvulusun gelişmekte olan ülkelerde daha sık görülmesi gerçeği dikkate alındığında direkt grafiler gibi konvansiyonel radyolojik yöntemler halen sigmoid volvulus tanısının konulmasında en sık kullanılan yöntemler olmaya devam etmektedir (7). Tüm bu görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra doku iskemisini saptamak için doppler ultrasonografi, lazer Doppler Flowmetri ve kolonoskopi kullanılabilir (8,14). Kolonoskopi veya

rektosigmoidoskopi terapötik amaçla da kullanılmaktadır. Modern teknolojiye rağmen, tanı hala hastaların %10-15 'inde sadece laparotomi veya otopside konmaktadır (7).

Sigmoid volvulus tedavisinin başlıca iki hedefi obstruksiyonun komplikasyonlar gelişmeden bir an önce ortadan kaldırılması ve hastalığın nüksünün önlenmesidir (23). Hastalara diz-dirsek veya kafa üzerinde durma pozisyonları verilerek takip edilmeleri hastaların %2'sinde spontan redüksiyonu sağlar ancak bu faydası sınırlı olan ve başarısı öngörülemeyen yöntemlere çok fazla zaman harcanmamalıdır (7). Endoskopik dekompresyon Bruusgaard tarafından 1947 yılında tanımlandığından beri komplike olmayan sigmoid volvuluslarda tercih edilen acil durum yönetimidir (5). Muhtemelen endemik volvulusun fulminan doğası nedeniyle endoskopik redüksiyon (%40-60) sporadik volvulusa (%70-90) göre daha az başarılıdır (7). Endoskopik redüksiyondan önce kendi eksenini etrafında dönmüş olan kolon segmenti içerisindeki havanın perkütan iğne ile boşaltılmasının, işlemin başarı oranını arttırdığı Salim AS ve arkadaşları tarafından iddia edilmektedir, ancak dilate kolonun yüksek basınç altında delinmesi kolon içeriğinin peritona dökülmesine ve fekal peritonite neden olabilir (24). Endoskopik redüksiyon sonrası vakaların %18-90'ında nüks ve %5-35'inde mortalite ile karşılaşılabilir (25). Endoskopik redüksiyon, acil bir durumu elektif bir duruma dönüştürerek definitif cerrahiden önce hastanın resüstasyonunu sağlayabilmek için klinisyene zaman kazandırır, kolon rezeksiyonu planlanıyorsa barsak temizliğinin yapılabilmesini sağlar. Böylece mortalite ve morbiditelerin azaltılabilmemesine ve olası bir barsak rezeksiyonundan sonra ostomi yerine anastomoz yapılabilmesine olanak sağlar. Proksimal kolon içeriğinin kolonoskopi sırasında aspirasyonu, bakteriyel toksinleri uzaklaştırarak iyileşmeyi hızlandırır (7). Resüstasyonu tamamlanmamış, olası bir cerrahinin yüksek mortalite ile seyredebileceği hastalar dışında kolonoskop veya rektoskop ile yapılan ilk detorsiyon ve dekompresyondan sonraki ilk iki gün içinde definitif cerrahi yapılmalıdır (26). İlk iki gün içerisinde bile volvulusun tekrarlama nadir değildir çünkü etkili bir endoskopik dekompresyon, volvulusun definitif detorsiyonu demek değildir. Endoskopik detorsiyon sonrası detorsiyone edilen segmentin proksimaline ilerletilecek bir tüp ile deşarjın devamını sağlamak, erken nüksleri önleyebilmektedir. İlk aşamada detorsiyon ve dekompresyon sağlandıktan sonra, etkili bir barsak temizliği yapılmalı, sonrasında elektif sigmoid kolon rezeksiyonu ve anastomoz gerçekleştirilmelidir. Bu prosedürün %13-26 morbidite, %8 mortalite, %1,2 nüks ile seyredebileceği bilinmelidir (27). Ancak çeşitli nedenlerle kolon rezeksiyonu yapılması planlanmıyorsa

randomize kontrollü çalışmalarla başarı oranları desteklenmemekle birlikte laparoskopik veya konvansiyonel sigmoidopeksi, tüp sigmoidostomi, kolonun ekstrapéritonealizasyonu, mezokoloplasti, sigmoid plikasyon, Ladd prosedürü, kolostomi açılması düşünülebilir (7). Sigmoid volvulusun tedavisinde laparoskopik yaklaşımlar düşünülebilmektedir. Ancak sigmoid kolonda volvulusun gerçekleştiği bölgenin proksimalindeki kolon segmentinde ortaya çıkan ileri derecede dilatasyon laparoskopik cerrahi gerçekleştirmek için gerekli yeterli genişlikte intraabdominal alanın elde edilebilmesini engelleyebilir. Bu nedenle, laparoskopinin sigmoid volvulusun tedavisindeki yeri elektif cerrahi ile sınırlıdır (28). Endoskopik redüksiyon sırasında iskemik barsak anısı saptandığında acil laparotomi yapılması gerekir.

Güncel gelişmelerle sigmoid kolon volvulusun mortalitesi %10'un altına düşmekle beraber paradoksal olarak gelişmiş olan ülkelerde mortalite oranları gelişmekte olan ülkelere göre daha yüksek olarak seyretmektedir (15). Sigmoid volvulus gelişen hastalarda majör komorbiditelerin olması, detorsiyon yapılmasında gecikme mortalite artışa yol açmaktadır (7).

2.1.2. İntraabdominal yapışıklıklar

Peritoneal adezyonlar, batın ve pelvik operasyonlar sonrası peritonda meydana gelen yaralanmaya vücudun verdiği sekonder enflamatuar cevap sonrası gelişir. Doğal bir iyileşme yanıtı olmasına rağmen bazen ince bağırsak tıkanıklığı, kadın infertilitesi, kronik batın ağrısı ve ikincil cerrahi girişimlerinde zorluğa neden olabilmektedir (29). Gelişmiş toplumlarda ince bağırsak obstrüksiyonunun en sık nedeni geçirilmiş operasyonlara sekonder gelişen peritoneal adezyonlardır (30). Saptanma sıklığı; yapılan birincil cerrahiye ve operasyonun üzerinden geçen süreye bağlıdır (31). Bir tür kısır döngü olarak postoperatif adezyonlar nedeniyle yapılan her operasyon tedavi edici olduğu kadar yeni adezyonların oluşmasına da yol açmaktadır (32).

Adezyonlara bağlı cerrahi yapılan hastaların yüzde 95'inde normal anatominin değişmesi ya da yok olması nedeniyle batına girişte ciddi zorluklar yaşanabilir. Ayrıca batın içi organlarda (ince bağırsak, üreter, mesane gibi) yaralanma riski artar. Laparoskopik cerrahi imkanı ve peritoneal diyaliz ya da batın içi ilaç uygulama imkanı azalır. Ameliyat süresi uzar ve anestezi süresi de artar (33). Artan kan kaybı da tüm genel cerrahi operasyonlarının yüzde biri ve tüm laparotomilerin yüzde üçünden adezyonlar sorumludur. Gerek kan ihtiyacı gerek ameliyathane ve hastane imkanlarının ve de cerrahi iş yükünün artışı

ciddi bir mali külfet olarak karşımıza çıkmaktadır (34). İngiltere’de yapılan bir araştırmada malpraktis iddialarına da neden olduğu gösterilmiştir (35).

Patogenezinde: sitokinler, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri, nöropeptidler ve travma bölgesinde salgılanan pek çok faktörün kompleks etkisi ile oluşmaktadır (36).

Fibrin birikimi ve fibrinoliz arasındaki erken denge adezyon oluşumunda kritik öneme sahiptir (37).

Deri de emflamatuar iyileşme süreci uçtan uça olurken peritonda yüzey olarak iyileşme söz konusudur. Peritoneal yüzeylerde yaralanmaya enflamatuar cevap hücrel elemanlar, doku ve pıhtılaşma faktörlerinin indüklenmesi ile gerçekleşir (38).

Travmadan üç saat sonra peritoneal yüzeyde fibrin birikimi başlar ve bu 4-5. günde zirveye ulaşır. İlk olarak hücrel elemanlardan lökositler (polimorf nüveli nötrofil ve makrofajlar) ve mezotelyal hücreler gelirler. 5. gün lökositlerin baskın hücreleri makrofajlardır. Makrofajlar alana yeni mezotelyal hücreleri çekerler. Beş ile yedi gün sonra tüm yüzeyi epiteline eden bir tabaka oluşur. Adezyonların orjini fibrin oluşumu bozulması ve bunun fibronektin etkileşimi ile fibrin jel matriksi oluşur. Enflamatuar sürecin en önemli belirleyicisi iki hasarlı yüzeyin karşıtlığı ve fibrinoliz mekanizması arasındaki ilişkidir (38). Fibrinoliz; termal hasar, iskemi, kan, bakteriler, ilaçlar ve yabancı içsiner gibi faktörlerden etkilenir. Genetik özellikler de enflamatuar yanıtı etkiler.

Adezyonların çoğu belirti vermez. Semptomatik adezyonların yüzde 75’inde geçirilmiş operasyon öyküsü vardır. Geri kalanların çoğunda karın içi ya da pelvik enflamatuar süreçler vardır.

Adezyonların tanısı klinik şüpheye dayanır. Klinik olarak karın ağrısı, bulantı, kusma, gaz gaita deşarjının olmaması, karın şişkinliği gibi semptomlarına yol açar. Ayakta direk batın grafisi ve laboratuvar değerleri ile desteklenir. Kesin tanı laparotomi ya da laparoskopik tanısal operasyon ile anlaşılır. Ultrason, oral kontrastlı BT ve MR gibi görüntüleme yöntemleri de kısıtlı da olsa tanıya yardımcı yöntemlerdir.

Minimal doku hasarına neden olacak şekilde dikkatli cerrahi yapılması, titiz hemostaz gibi faktörler başlangıçtaki peritoneal hasarı ve adezyon gelişimini önleyici adımlardır (39).

Peritoneal boşlukta operasyon sırasında talk içeren eldivenler kullanmamak, ipek gibi yabancı cisim reaksiyonuna neden olabilecek materyal kullanmamak, poliglaktin gibi daha az reaksiyona neden olan sütür materyallerinin tercih edilmesi, nekroze doku ve gereksiz enflamatuar yanıtı engellemek için bol

irrigasyon yapılması adezyon gelişimini önleyici basit ancak dikkat edilmesi gereken noktalardır.

Laparoskopik girişim açık laparatomik girişimlere göre daha minimal doku hasarına neden olmakla birlikte uzun süren ameliyatlara ve CO₂ insuflasyonu nedeniyle adezyon gelişimine katkı da sağlayabilir (40).

Fiziksel bariyerler; adezyon gelişimini önlemek için batın içine konan maddeler ve vizkozitesi olan solüsyonları içerir. Fiziksel bariyer kullanımındaki temel amaç epitelizeasyonun geliştiği ilk 5-7 gün içerisinde Peritoneal yüzeylerin birbirinden ayrı tutulmasını hedefler. Ancak adezyonu sınırlıyor gibi görünseler de etkileri net olarak kanıtlanmış değildir. Ayrıca ek maliyet ve enfeksiyon kaynağı olma ihtimalleri de göz önünde bulundurulmalıdır. Fiziksel bariyerler araştırmalar için popüler bir konu olup bilimsel açıdan gündemde olmaya devam etmektedir (41).

2.1.3. Fıtıklar

Fıtıklar bilinen en eski hastalıklardan biridir. Bir organın tümünün ya da bir kısmının onu çevreleyen vücut duvarının dışına çıkması nedeniyle oluşurlar. İnguinal ve femoral bölgede gelişen fıtıklar genel olarak inguinal herni olarak isimlendirilirler. Erkeklerde görülme sıklığı yüzde 27-43 kadınlarda ise yüzde 3-6 prevalansa sahiptir. Klinisyenlerin en sık karşılaştığı cerrahi sorundur. Dünyada tahmini yılda 20 milyon ameliyat gerçekleştirilmektedir. Bu yapılan fıtık ameliyatlarının büyük çoğunluğunu da inguinal herniler oluşturmaktadır (42).

Risk faktörleri arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş, aile öyküsü, kollajen metabolizma bozukluğu ve prostat operasyonu öyküsü yer almaktadır (43).

Femoral herni kadınlarda daha sık görülmekte ve acil başvurularında da öne çıkmaktadır (44). İnguinal herniler etyolojisine göre konjenital ve edinsel olarak sınıflandırılırlar. Konjenital hernilerde gelişim bozukluğu vardır (genelde processus vajinalisin kapanmaması). Edinsel hernilerde ise doğal gelişim vardır ancak dokuların zayıflaması veya bozulması söz konusudur (45).

İnguinal bölge herniler anatomik yerleşimine göre de indirekt, direkt ve femoral herniler olarak sınıflandırılırlar. Yüzde 96'sı inguinal yüzde 4'ü femoral hernilerdir (46).

Herniler komplike olabilirler. Bu komplikasyonlar arasında inkanserasyon, strangulasyon (boğulma) sayılabilir. İnkanserasyon, herni içeriğinin batın içine itilememesi anlamında kullanılır. Boğulma ise fıtık kesesi içerisinde sıkışan doku ve organların önce venöz ve lenfatik drenajının bozulması ile şişmesi ve

sonrasında devam eden süreç ile birlikte arteriyel dolaşımın da sekteye uğraması ile iskemi ve nekroz gelişimini ifade eder. İnkarserasyon ve boğulma riski yüzde 0,3 ile 3 arasındadır (47). Boğulma nedeniyle acil ameliyat gereksinimi için risk faktörleri; femoral herni, kadın cinsiyet ve daha önce herni ameliyatı olmak en öne çıkan nedenlerdir (48). Herniler klinik olarak inguinal bölgede şişlikten, hayatı tehdit eden semptomlara kadar geniş bir yelpazede bulgu verirler. Özellikle karın içi basıncı artıran; yoğun fiziksel aktivite, kronik kabızlık, öksürük gibi durumlarda daha belirgin şikayetlere neden olurlar (49). Hastalık ilerledikçe lokal semptomlar da sistemik belirtilere doğru değişkenlik gösterir. Fizik muayene hasta ayakta iken yapılması daha doğru tanı koymayı sağlar. Hastaların üçte ikisinde sağ tarafta inguinal herni saptanır (50).

Tanı için öykü ve fizik muayene genelde yeterli olmaktadır. Ancak net tanı konulamayan (özellikle kadın ve obez hastalarda) ultrason başta olmak üzere görüntüleme yöntemlerine başvurmak faydalı olacaktır (51).

Ultrason ile tanı konulamayan ya da ayırıcı tanı için MR ve BT kullanılabilir (52). Ayırıcı tanı için; lenfoid patolojiler, kemik ve testiküler patolojiler başta olmak üzere bölgesel organ ve dokulardan kaynaklanan patolojiler akla gelmelidir. Özellikle ağrı inguinal bölge şişliklerinde akla inkarsere inguinal herniler gelmelidir. Sistemik belirtiler (ateş, yaygın karın ağrısı) geliştiğinde de iskemi, nekroz ya da perforasyondan şüphelenilmeli ve daha hızlı hareket edilmelidir.

2.2. Kolon Maligniteleri

Kolorektal kanserler Amerika Birleşik Devletleri'nde hem erkekleri hem de kadınları etkileyen en yaygın üçüncü kanser olmakla birlikte, tüm dünyada erkeklerde en sık teşhis edilen üçüncü, kadınlarda ise ikinci kanser türüdür (53). Tedavi öncesi klinik evreleme yapılması gerekir. Fizik muayene (özellikle asit, hepatomegali ve lenfadenopatiye dikkat edilerek), karın, pelvis ve akciğerin bilgisayarlı tomografi ile taranması gerekir. Kolorektal kanserlerin yüzde 8 ila 29'unda obstrüksiyon gelişmekte olup kolorektal kanserin acil başvurularının yüzde 80'ini oluşturur (54). Primer kolon kanseri dışında da pankreas kanseri, over kanseri ve lenfoma gibi ekstrakolonik neoplazmlar, maligniteye bağlı kolon obstrüksiyonlarının %10'unu oluşturmaktadır (55).

3. Ayırıcı Tanı

Sigmoid volvulus klinik tablosu ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda ince barsak tıkanıklığı, toksik megakolon, Ogilvie sendromu, paralitik ileus düşünülmelidir.

4. Sonuç

Kolon içeriğinin ileriye doğru olan hareketinin çeşitli nedenlerle kesintiye uğraması kolon obstrüksiyonu olarak adlandırılır. Kalın bağırsak tıkanıklığı tüm bağırsak tıkanıklıklarının yaklaşık yüzde 25'ini oluşturur. Kalın bağırsak tıkanıklığı ile acile başvuran hastalar, tıkanıklığın gelişim zamanına bağlı olarak akut karın ağrısı, bulantı, kusma veya daha kronik olarak bağırsak alışkanlıklarında ilerleyici bir değişiklik ile başvurabilir. Radyolojik görüntüleme yöntemleri tanı konulmasında etkilidir. Bilgisayarlı tomografi düz karın filmlerine göre daha sensitif ve spesifiktir. Tıkanıklık malignitelerle ilgili olarak gelişmişse, bilgisayarlı tomografi ile metastatik ve veya bölgesel invazyon da değerlendirilebilir. Akut dönemde hastalar hastaneye yatırılarak elektrolit anormalliklerinin düzeltilmeli, intravenöz sıvı tedavisi verilmeli, bulantı veya kusması olanlar için gastrointestinal dekompresyon yapılmalıdır. Perforasyon veya malign kolorektal obstrüksiyon saptanan hastalarda loop diverting ostomi veya lezyonun rezeksiyonu gibi acil cerrahi girişimler gerekebilir. Sol kolon malign neoplazmlarına bağlı tıkanıklarda endoskopik stentleme denenebilir. Kolorektal maligniteler için acil ameliyat geçiren hastaların yaşam beklentileri, geçirmeyen hastalara göre önemli ölçüde daha kötüdür.

KAYNAKLAR

1. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, Pararas N, Tzertzemelis D, Giannopoulos P, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(3):432-437.
2. Aslar AK, Ozdemir S, Mahmoudi H, Kuzu MA. Analysis of 230 cases of emergent surgery for obstructing colon cancer--lessons learned. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(1):110-119.
3. Catena F, De Simone B, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg.* 2019; 14:20.
4. Halabi WJ, Jafari MD, Kang CY, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills S, et al. Colonic volvulus in the United States: trends, outcomes, and predictors of mortality. *Ann Surg.* 2014; 259(2):293-301.
5. Bruusgaard C. Volvulus of the sigmoid colon and its treatment. *Surgery.* 1947; 22(3):466-478.
6. Ballantyne GH, Brandner MD, Beart RW Jr, Ilstrup DM. Volvulus of the colon. Incidence and mortality. *Ann Surg.* 1985; 202(1):83-92.

7. Raveenthiran V, Madiba TE, Atamanalp SS, De U. Volvulus of the sigmoid colon. *Colorectal Dis.* 2010;12(7 Online): e1-e17.

8. Arigbabu AO, Badejo OA, Akinola DO. Colonoscopy in the emergency treatment of colonic volvulus in Nigeria. *Dis Colon Rectum.* 1985; 28(11):795-798.

9. Altarac S, Glavas M, Drazinić I, Kovac D, Celović R, Matosević E, et al. Experimental and clinical study in the treatment of sigmoid volvulus. *Acta Med Croatica.* 2001; 55(2):67-71.

10. Sinha RS. A clinical appraisal of volvulus of the pelvic colon with special reference to aetiology and treatment. *Br J Surg.* 1969; 56(11):838-840.

11. Gibney EJ, Mock CN. Ileosigmoid knotting. *Dis Colon Rectum.* 1993; 36(9):855-857.

12. Bauman ZM, Evans CH. Volvulus. *Surg Clin North Am.* 2018; 98(5):973-993.

13. Hinshaw DB, Carter R. Surgical management of acute volvulus of the sigmoid colon; a study of 55 cases. *Ann Surg.* 1957; 146(1):52-60.

14. Turan M, Sen M, Karadayi K, Koyuncu A, Topcu O, Yildirim C, et al. Our sigmoid colon volvulus experience and benefits of colonoscopy in detortion process. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96(1):32-35.

15. Lal SK, Morgenstern R, Vinjirayer EP, Matin A. Sigmoid volvulus an update. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2006; 16(1):175-187.

16. Raveenthiran V. Emptiness of the left iliac fossa: a new clinical sign of sigmoid volvulus. *Postgrad Med J.* 2000; 76(900):638-641.

17. Almog Y, Dranitzki-Elhalel M, Lax E, Zimmerman J, Glaser B. Sigmoid volvulus presenting as chronic secretory diarrhea responsive to octreotide. *Am J Gastroenterol.* 1992; 87(1):148-150.

18. Ton MN, Ruzal-Shapiro C, Stolar C, Kazlow PG. Recurrent sigmoid volvulus in a sixteen-year-old boy: case report and review of the literature. *J Pediatr Surg.* 2004; 39(9):1434-1436.

19. Pannell M, Byard RW. Sigmoid volvulus and unexpected death in the elderly. *J Clin Forensic Med.* 2001; 8(4):228-230.

20. Burrell HC, Baker DM, Wardrop P, Evans AJ. Significant plain film findings in sigmoid volvulus. *Clin Radiol.* 1994; 49(5):317-319.

21. Levsky JM, Den EI, DuBrow RA, Wolf EL, Rozenblit AM. CT findings of sigmoid volvulus. *AJR Am J Roentgenol.* 2010; 194(1):136-143.

22. Yamada CY, Sacknoff R, Novelline RA. Pneumatosis intestinalis in association with sigmoid volvulus: Value of lung windows during abdominal computed tomography. *Emerg Radiol.* 1996; 3(4):198-201.

23. Madiba TE, Thomson SR. The management of sigmoid volvulus. *J R Coll Surg Edinb.* 2000;45(2):74-80.

24. Salim AS. Management of acute volvulus of the sigmoid colon: a new approach by percutaneous deflation and colopexy. *World J Surg.* 1991; 15(1):68-72; discussion 73.

25. Larkin JO, Thekiso TB, Waldron R, Barry K, Eustace PW. Recurrent sigmoid volvulus - early resection may obviate later emergency surgery and reduce morbidity and mortality. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009; 91(3):205-209.

26. Atamanalp SS. Sigmoid volvulus: the first one thousand-case single center series in the world. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(1):175-176.

27. Atamanalp SS, Ören D, Aydinli B, Öztürk G, Polat KY, Başoğlu M, et al. Elective treatment of detorsioned sigmoid volvulus. *Turkish Journal of Medical Sciences.* 2008; 38(3):227-234.

28. Hellinger MD, Steinhagen RM. Colonic volvulus. *The ASCRS textbook of colon and rectal surgery.* Published online 2009: 286-298.

29. Ten Broek RPG, Stommel MWJ, Strik C, van Laarhoven CJHM, Keus F, van Goor H. Benefits and harms of adhesion barriers for abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2014; 383(9911):48-59.

30. Barmparas G, Branco BC, Schnüriger B, Lam L, Inaba K, Demetriades D. The incidence and risk factors of post-laparotomy adhesive small bowel obstruction. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14(10):1619-1628.

31. Schnüriger B, Barmparas G, Branco BC, Lustenberger T, Inaba K, Demetriades D. Prevention of postoperative peritoneal adhesions: a review of the literature. *Am J Surg.* 2011; 201(1):111-121.

32. Ellis H, Moran BJ, Thompson JN, Parker MC, Wilson MS, Menzies D, et al. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study. *Lancet.* 1999; 353(9163):1476-1480.

33. ten Broek RPG, Schreinemacher MHF, Jilesen APJ, Bouvy N, Bleichrodt RP, van Goor H. Enterotomy risk in abdominal wall repair: a prospective study. *Ann Surg.* 2012; 256(2):280-287.

34. Brüggmann D, Tchertchian G, Wallwiener M, Münstedt K, Tinneberg HR, Hackethal A. Intra-abdominal adhesions: definition, origin, significance in surgical practice, and treatment options. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107(44):769-775.

35. Reed KL, Fruin AB, Bishop-Bartolomei KK, Gower AC, Nicolaou M, Stucchi AF, et al. Neurokinin-1 receptor and substance P messenger RNA levels increase during intraabdominal adhesion formation. *J Surg Res.* 2002; 108(1):165-172.

36. Ellis H. Medicolegal consequences of postoperative intra-abdominal adhesions. *J R Soc Med.* 2001; 94(7):331-332.

37. diZerega GS. Biochemical events in peritoneal tissue repair. *Eur J Surg Suppl.* 1997; (577):10-16.

38. Diamond MP, El-Hammady E, Wang R, Kruger M, Saed G. Regulation of expression of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 by dichloroacetic acid in human fibroblasts from normal peritoneum and adhesions. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(4):926-934.

39. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery. *Fertil Steril.* 2007; 88(1):21-26.

40. Levrant SG, Bieber EJ, Barnes RB. Anterior abdominal wall adhesions after laparotomy or laparoscopy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1997; 4(3):353-356.

41. Ahmad G, O'Flynn H, Hindocha A, Watson A. Barrier agents for adhesion prevention after gynaecological surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2015(4):CD000475.

42. Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet.* 2003; 362(9395):1561-1571.

43. Burcharth J, Pedersen M, Bisgaard T, Pedersen C, Rosenberg J. Nationwide prevalence of groin hernia repair. *PLoS One.* 2013; 8(1): e54367.

44. Dahlstrand U, Wollert S, Nordin P, Sandblom G, Gunnarsson U. Emergency femoral hernia repair: a study based on a national register. *Ann Surg.* 2009; 249(4):672-676.

45. De Meulder F, Wojciechowski M, Hubens G, Ramet J. Female hydrocele of the canal of Nuck: a case report. *Eur J Pediatr.* 2006; 165(3):193-194.

46. Miserez M, Alexandre JH, Campanelli G, Corcione F, Cuccurullo D, Pascual MH, et al. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember. *Hernia.* 2007; 11(2):113-116.

47. Neutra R, Velez A, Ferrada R, Galan R. Risk of incarceration of inguinal hernia in Cell Colombia. *J Chronic Dis.* 1981;34(11):561-564.

48. Ge BJ, Huang Q, Liu LM, Bian HP, Fan YZ. Risk factors for bowel resection and outcome in patients with incarcerated groin hernias. *Hernia.* 2010; 14(3):259-264.

49. Gram-Hanssen A, Jessen ML, Christophersen C, Zetner D, Rosenberg J. Trends in the use of patient-reported outcome measures for inguinal hernia repair: a quantitative systematic review. *Hernia.* 2021; 25(5):1111-1120.

50. Ajmani ML, Ajmani K. The anatomical basis for the inguinal hernia. *Anat Anz.* 1983; 153(3):245-248.
51. Robinson A, Light D, Nice C. Meta-analysis of sonography in the diagnosis of inguinal hernias. *J Ultrasound Med.* 2013; 32(2):339-346.
52. Drew MK, Osmotherly PG, Chiarelli PE. Imaging and clinical tests for the diagnosis of long-standing groin pain in athletes. A systematic review. *Phys Ther Sport.* 2014; 15(2):124-129.
53. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(1):17-48.
54. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, Cimbanassi S, Poiasina E, Ceresoli M, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg.* 2018; 13:36.
55. Ullery BW, Wachtel H, Raper SE. Sister Mary Joseph's nodule presenting as large bowel obstruction: a case report and brief review of the literature. *J Gastrointest Surg.* 2013; 17(10):1832-1835.

BÖLÜM 11

KALIN BAĞIRSAK OBSTRÜKSİYONU

İbrahim H. Özata

Mekselina Kalender

Kalın bağırsak obstrüksiyonu, bağırsaktaki intraluminal akışın kesintiye uğramasıdır. Çoğunlukla kısmi veya tam bir mekanik tıkanıklıktan kaynaklanır, ancak işlevsel de olabilir (örn. akut psödo-tıkanmalar gibi). Kalın bağırsak tıkanıklığı, bağırsak tıkanıklıklarının yaklaşık %25'ini oluşturur ve sıklıkla kolorektal kansere sekonder olarak geliştiğinden en az ince bağırsak obstrüksiyonu kadar endişe vericidir. Kalın bağırsak tıkanıklığının %75'inden fazlası splenik fleksura distalinde meydana gelir. Bu tıkanıklar mekanik ya da fonksiyonel olabilir (1).

Mekanik obstrüksiyonun patofizyolojisinde; intraluminal ya da ekstraluminal bir obstrüksiyonun, hava ve sıvının distale geçişine izin vermemesi sebebiyle bağırsakta artan dilatasyona neden olması yatar. Distansiyon arttıkça bağırsak içi basınç da artış gösterir. Bu basınç artışı duvar sağlamlığının bütünlüğünün kaybolması nedeniyle tedavi edilmediği takdirde perforasyona yol açabilir. Aynı zamanda artan bu basınç bağırsağa giren damarlardaki basıncın üstüne çıkarsa bağırsaklara giden kan akışı zayıflar. Azalan kan akışı iskemiye neden olur ve bağırsak duvarının kalınlaşmasına ve hatta nekroza yol açabilir. Aynı zamanda ileusa bağlı olarak giden artan bakteri translokasyonu sepsise yol açabilir (2). Mekanik tıkanıklar arasında en yaygın neden kolorektal kanserdir. Bunu volvulus ve divertikülit takip eder. Daha az yaygın nedenler arasında invajinasyon, fıtık, inflamatuvar bağırsak hastalığı, kitleden kaynaklanan dış bası (apse, hematoma), fekal impaksiyon ve intraluminal yabancı cisim yer almaktadır (3).

Fonksiyonel tıkanıklıklar ise mekanik bir tıkanıklık olmadan bağırsak geçişinin yavaşlaması veya durması ile karakterize bir durumdur. Bu tanıma uyan çeşitli klinik durumlar adinamik ileus (paralitik ileus) ve psödoobstrüksiyon gibi isimler almıştır. Bu terimlerin tümü uzun yıllardır eş anlamlı olarak

kullanılsa da günümüzde psödo-obstrüksiyonlar başlı başına ayrı bir hastalık grubu olarak kabul edilmektedir. Paralitik ileus terimi genellikle geçici veya en azından potansiyel olarak geri dönüşlü akut ileusu tanımlamak için kullanılırken; psödoobstrüksiyonlar daha kalıcı olan patolojilerdir. (4) Kolonik psödoobstrüksiyon Ogilvie sendromu olarak da adlandırılır ve daha çok yaşlı hastalarda ve geçirilmiş pelvik ameliyatlar sonrası görülmektedir. Ek olarak, fonksiyonel tıkanıkların ayırıcı tanısında kolondaki peristaltizmi etkileyen nöromusküler hastalıklar ve arterial venöz tıkanıklıklarla giden vasküler hastalıklar da yer almaktadır (5).

Bu kadar çeşitli etiyojoloji olmasına rağmen hastalar karın ağrısı, abdominal distansiyon ya da bağırsak hareketlerinin durması gibi nonspesifik semptomlarla başvurur. İleri evrelerde kusma ortaya çıkabilir. Bu semptomların sıklığı, onları akut veya kronik olarak ayırmamıza imkân tanıyabilir ve bizi ayırıcı tanıya götürmeye yardımcı olur. Eğer bu semptomlar 3 ila 5 gün içinde ani bir şekilde başlamışsa akut obstrüksiyon adını alır. Eğer semptomlar daha yavaş bir şekilde ortaya çıkarsa kronik obstrüksiyon adını alır ve burada kolorektal kanserden (KRK) şüphelenilir (6). Fizik muayenede bağırsak obstrüksiyonu ile uyumlu bulgular arasında abdominal distansiyon ve perküsyonla timpani gösterilebilir. Ayrıca dijital rektal muayenede fekal impaksiyon, kan veya rektal kitle palpe edilebilir. Eğer tıkanmaya bağlı perforasyon oluşmuşsa ateş, tansiyon, nabız gibi yaşamsal belirtilerde bozukluklar karşımıza çıkar (7). Kalın bağırsak obstrüksiyonu ile başvuran tüm hastalarda laboratuvar tetkikleri olarak tam kan sayımı ve laktat değerlerine bakılmalıdır. Tam kan sayımı anemi veya yüksek beyaz küre sayısını gösterebilir; laktat değeri eğer iskemi olmuşsa bize iskeminin derecesi hakkında fikir verebilir. Aynı zamanda bu hastaların elektrolit ve asit baz değerleri gibi biyokimyasal testlere de bakılmalıdır (8). Görüntüleme teknikleri olarak ilk yapılan tetkik ayakta direkt batın grafisidir. Kontrast enema eskiden en iyi görüntüleme yöntemi olarak kabul edilirken günümüzde BT altın standart olarak yerini almıştır. Hemodinamik olarak stabil olan ve perforasyonu, inkarasyonu ya da strangülasyonu olmayan tüm hastalara kontrastlı abdominal BT çekilmelidir. Abdominal BT de çekumun çapının 9 cm'den geniş olması ve geri kalan kolon bölümlerinin 6 cm'den geniş olması kalın bağırsak obstrüksiyonunu desteklemektedir. Eğer çekumun çapı 12 cm'in üstüne çıkarsa iskemi ve perforasyon riski artmıştır. Tedavide ise hastanın genel sağlık durumu, hemodinamik stabilite ve fizik muayene bulguları dikkate alınır. Eğer hasta hemodinamik olarak instabil ise veya perforasyonu düşündüren bulguları var ise acil olarak ameliyata alınır (9).

1. Mekanik Tıkanıklar

1.1. Kolorektal Kanser

1.1.1. Epidemiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

Kolorektal kanser, ileoçekal valv ile anal kanal arasında yer alan farklı biyolojiye sahip geniş bir kanser grubunu tanımlar. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre erkeklerde en sık görülen üçüncü, kadınlarda en sık görülen ikinci kanserdir. Dünya genelinde sağ taraflı proksimal kolon kanserlerinin oranında bir artış görülmüştür. Özellikle de çekum kanserlerinin insidansında göreceli artış gözlenmiştir. KRK'lerin anatomik dağılımındaki bu değişiklik, tanı ve tedavideki gelişmeler ve kolondaki adenomatöz poliplerin çıkarılması ile artan tarama oranları ile ilgili olabilir. (10) Kolonoskopi sol taraflı KRK'leri önlemede sağ taraflı KRK'lerden daha etkilidir. Farkın bir kısmının kolonoskopinin teknik yönlerinden kaynaklanmış olması muhtemeldir (Sağ kolonda bağırsak temizliğinin daha az optimal olması, tam olmayan kolonoskopi, görülme zorlaştıran anatomik konfigürasyonlar). Ancak biyoloji sağ ve sol kolonun KRK'leri arasında da farklılık gösterebilir. Örneğin daha düz ve endoskopik olarak görülmesi daha zor olan tırtıklı lezyonlar sağ tarafta yer almaktadır (11). Kolorektal kanser sporadik ya da kalıtsal olarak ortaya çıkabilmektedir. Her ikisinin de ortaya çıkması için ortak olduğu kadar birçok farklı risk faktörü vardır. Kolorektal kanserlerle bağlantılı en yaygın kalıtsal sendromlar Lynch sendromu (kalıtsal polipsiz kolorektal kanser veya HNPCC) ve ailesel adenomatöz polipozistir (FAP). Bununla birlikte, Peutz-Jeghers sendromu (PJS) ve MUTYH ile ilişkili polipozis (MAP) gibi diğer nadir sendromlar da kolorektal kanser riskini artırır. Tüm bunların yanı sıra inflamatuvar bağırsak hastalıklarının, kistik fibrozisin ve abdominopelvik bölgeye radyasyon almanın ve sigara içmenin de kolorektal kanser riskini arttırdığı bilinmektedir. Alkol ve sigara tüketimi, hayvansal kaynaklı yüksek yağlı diyet, riski arttırmaktadır. Kanser tedavisi için özellikle abdominopelvik bölgeye radyoterapi tedavisi almak kolorektal kanser riskini arttırmaktadır. Diyabetin de riski arttırdığı bilinmektedir (12).

1.1.2. Klinik Prezantasyon, Tanı ve Tedavi

Sporadik vakalar ve kalıtsal sendromların etiyolojisi ve patogenezi birbirinden farklı olmakla birlikte hastalar kliniğe benzer şikayetlerle başvurur. Klinik prezantasyon kolorektal kanserin konumuna bağlıdır. Bağırsak alışkanlıklarındaki değişiklik tipik olarak sol kolonu etkileyen kanserde görülür.

Makattan kanama tipik olarak yine sol taraflı kanserlerde görülür. Açıklanamayan demir eksikliği anemisi genellikle sağ taraflı kanserlerde meydana gelen gizli kanamaya bağlı olarak oluşur. Anemiye sekonder olarak ise hastalarda halsizlik, halsizlik, istemsiz kilo kaybı, taşikardi, hipotansiyon da görülebilir (13). Bu hastalara yapılan ilk tetkiklerden birisi abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) tetkikidir. Görüntüleme sonucu proksimal kolon dilatasyonu ve distalindeki kolonun kollabe olması (geçiş noktası) görülür. Asimetrik ve kısa segmentli (<10 cm) kalınlaşma veya kolon duvarında kalınlaşma, ya da tümör kolon içinde ve kontrast tutan kitle halinde direkt olarak görülebilir (14). Kolonoskopi, kolon mukozasını görüntülemek ve histopatolojik bir tanı koymak için yapılır, ve kolorektal kanseri değerlendirmek için altın standart olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra tarama yöntemi olarak da kullanılır. Tarama, düşük riskli hastalar için 50 yaşında başlar ve her 10 yılda bir yapılmaya devam eder. Günümüzde tarama yaşının 45'e çekilmesi gündemdedir. Yüksek riskli hastalarda veya birinci derece akrabalarında kolon kanseri olan kişilerin taraması ise 40 yaşında veya akrabasının prezentasyon yaşından 10 yıl önce yapılmalıdır. Kolonoskopi yaptırmak istemeyen hastalar için diğer tarama seçenekleri arasında dışkıda gizli kan testi yer alır (15). Esas tedavi cerrahi rezeksiyondur. Metastatik olmayan lokalize hastalarda adjuvan kemoterapi patoloji sonucundaki evreye göre verilir.

Kolorektal kanserlerde geniş kapsamlı tarama programları, tedavi ve takiplere rağmen acil başvurular halen yüksektir. Kolorektal kanser hastalarının %15'i acil servislere tıkanıklık ve tıkanıklığa bağlı semptomlarla başvurmaktadır. Kolorektal kansere bağlı tıkanıklıklar kolorektal acillerin yaklaşık %80'ini oluşturur. Obstrüktif semptomlar, bağırsağı çevreleyen kanserlerde daha yaygındır. Ancak baryumlu röntgen artık tanıda yaygın olarak kullanılmamaktadır. Kolonoskopi hastaların tanısında altın standart olarak yer almaktadır ancak obstrüktif lezyon nedeniyle tam bir kolonoskopi yapmak çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Günümüzde obstrüktif sağ kolon kanserlerinin acil cerrahi tedavisi için bir uzlaşma oluşmuştur (16). Bu durum için genel kabul gören cerrahi tedavi, medikal durumu çok kötü olan hastalar dışındaki tüm hastalarda sağ hemikolektomi ve ileokolik anastomozdur. Bu ameliyat, aynı anda hem obstrüksiyon problemini çözer hem de kanserin cerrahi tedavisini oluşturur. Ancak sol kolonun obstrüktif kanserlerinin optimal tedavisi halen tartışmalıdır. Yapılan klinik çalışmalar sonucunda obstrüktif sol kolon kanserlerinde, seçilmiş vakalarda genellikle rezeksiyon ve primer anastomozun da mümkün olduğu gösterilmiştir. Ancak obstrüktif kolon kanseri nedeniyle acil cerrahi gerektiren hastalarda elektif cerrahi uygulanan hastalara göre morbidite ve mortalite

oranları yüksektir. Kolonoskopik tekniklerin ve ekipmanların gelişmesiyle birlikte, obstrüktif semptomları hafifletmek için kendiliğinden genişleyebilen metal stent (SEMS) kullanılmaya başlanmış, bu da hastanın genel durumunun düzelmesine ve elektif cerrahiye alınmasına olanak sağlamıştır. Ancak bu konuda tartışmalar halen devam etmektedir ve giderek artmaktadır (17).

1.2. Volvulus

Bağırsak tıkanıklığının bir diğer ana nedenlerinden biri, bağırsağın mezenteri etrafında düğümlenmesi olarak ifade edilen volvulus'tur. Volvulus, en sık sigmoid kolonda ve daha az sıklıkla çekumda görülür. Tıkanmanın yanı sıra mezenter o kadar sıkı düğümlenir ki kan akışı kesilerek iskemik bağırsak oluşur ve bu iki mekanizma klinik tablonun temelini oluşturur.

1.2.1. Epidemiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

Sigmoid volvulus genellikle yaşlı hastalarda görülürken, çekum volvulusu her yaşta görülebilirken sıklıkla 30-50 yaşlarında görülür. Volvulus için risk faktörleri, intestinal malrotasyon, Hirschsprung hastalığı gibi doğuştan veya genişlemiş kolon, gebelik ve abdominal adezyonlar gibi sonradan edinilmiş olabilir. Parkinson hastalığı, multipl skleroz gibi nöropsikiyatrik rahatsızlıkları olan hastalarda ve hastanede yatan hastalarda daha sık görülür. Tüm etiolojiler sonunda kronik kabızlık altında toplanmaktadır ve volvulusa neden olan ana patolojinin de bu olduğu düşünülmektedir (18).

1.2.2. Klinik Prezantasyon, Tanı ve Tedavi

Hastalar kliniğe genelde ani başlangıçlı karın ağrısıyla başvururlar ancak hastaların yaklaşık $\frac{1}{3}$ 'ü daha uzun süreli subakut semptomlarla başvurmaktadır. Volvulus'un klinik belirtileri karın ağrısı, şişkinlik, kusma, kabızlık, kabızlık, hematokezya, ateş olarak sayılabilir. Eğer hastaların semptomlarının başlangıcından hastaneye başvuruları arasında geçen süre uzunsa, yaygın hassasiyet, sertlik gibi perforasyon peritonitini düşündüren bulgular da görülebilir. Şiddetli abdominal distansiyon varlığında, hastalarda sıklıkla hemodinamik instabilite ve solunum yetmezliği de gelişebilir. Bunlardan farklı olarak, midgut volvulusu ani başlangıçlı safralı kusma, üst abdomende distansiyon, hematokezya, sürekli durdurulamayan ağlama vb. semptomlarla yenidoğan hastalarda ortaya çıkmaktadır. (19) Bu semptomlar hastalara tanı konulması için çoğu zaman yardımcı olsa da asıl tanının konulması ve doğrulanması için radyolojik

görüntülemeler oldukça yararlıdır. Bunlar arasından ilk yapılması gereken tetkik direkt abdominal grafidir. Bu grafideki özel bulgular, tanı koymada hatta sigmoid ya da çekal volvulus ayırımı yapmakta oldukça yararlı olabilmektedir (Tablo 1). Sigmoid kolonun transvers kolonun üstünde görülmesi, sigmoid kolon proksimalinin dilatasyonu ve distalinin kollabe olması sigmoid volvulus açısından anlamlıdır ancak bazen sigmoid volvulus ile çekal volvulus birbiri ile karıştırılabilmektedir. Birbirlerinden farklı olarak çekal volvulusta tek hava seviyesi görülür, sigmoid volvulusta ise birden fazla hava-sıvı seviyesi görülür (20). Volvulusa bağlı obstrüksiyonun kesin tedavisi cerrahidir ancak hangi cerrahi tedavinin hangi hastalara uygulanacağı klinik prezentasyona ve cerrahin seçimine bağlıdır. Eğer hastalarda ateş, bulantı kusma ve karında yaygın hassasiyet gibi peritonit bulguları varsa, acil cerrahi endikedir. Peritonit bulguları olmayan hastalarda tedavi, sigmoid volvulusun detorsiyonu ile başlar. Bu, sigmoidoskopi veya kolonoskopi ve eşlik eden rektal tüp yerleştirme yoluyla gerçekleştirilir. Sonrasında akut tablo geriledikten sonra aynı hastane yatışı sırasında elektif olarak ameliyat yapılır. Eğer, sigmoid volvulusun endoskopik olarak detorsiyonu sağlanamıyorsa acil cerrahi müdahale gerekmektedir. Bu cerrahi prosedürler, sigmoid rezeksiyon ve primer anastomoz ya da rezeksiyon ve Hartmann prosedürünü içerir. Eğer bağırsak uçları iyi kanlanıyorsa, peritoneal kontaminasyon belirgin değilse ve hasta hemodinamik olarak stabil ise primer anastomoz yapılır. Eğer peritoneal kontaminasyona dair kanıt gözlenirse veya hasta hemodinamik olarak stabil değilse, Hartmann prosedürü daha güvenlidir. Çekal volvulus için ise endoskopik dekompresyonun başarı oranı sadece %15-20'dir ve bu nedenle acil cerrahi müdahale zorunludur. Genel durumu kötü olan hastalarda çekostomi kabul edilebilir bir seçenektir; ancak belirli bir nüks oranı ile ilişkili olduğunu unutmamak gerekir. Hastanın genel durumu daha iyiye, sağ hemikolektomi ile ileokolik anastomoz tercih edilen prosedürdür (21).

Tablo 1. Çekal volvulus ve sigmoid volvulus için görüntülemelerde görülen bulgular

Kahve Çekirdeği İşareti (Coffee Bean Sign):	Sigmoid volvulusun klasik direkt grafi bulgusudur
Dönüş, burğu, burulma (Whirl Sign):	Mezenterin dönmesi
Kuş Gagası İşareti (Bird's Beak Sign)	Rektal kontrast uygulandığında görülür

1.3.Divertikülit

1.3.1.Epidemiyoloji, Patogenez ve Risk Faktörleri

Divertikülit, bir veya birden fazla divertikülün genellikle tıkanmasına bağlı gelişen enfeksiyöz bir durumdur. Divertikülit, divertikülozisi olan hastaların yaklaşık %10 ila %25'inde ortaya çıkabilir. Divertikülit basit veya komplike olabilir. Komplike divertikülit, apse, fistül, bağırsak obstrüksiyonu veya bariz perforasyon oluşumu ile ilişkilidir. Divertikül oluşumunun patogenezinde; artan lümen basıncının neden olduğu, kolon duvarının kendisini delen damar yapılarının etrafından dışarıya doğru fitikleşmesi yer alır. Bunun yanında kolonik motilite, genetik faktörler, düşük lif alımı, obezite, düşük fiziksel aktivite gibi nedenler de yer almaktadır. Cep olarak tanımlayabileceğimiz divertiküller fekal tıkaçlara bağlı iltihaplanırsa divertikülit adını alır. Ayrıca günlük hayatta sıklıkla kullanılan NSAİİ, steroid gibi bazı ilaçların da bu klinik prezentasyon riskini artırdığı düşünülmektedir.

1.3.2.Klinik Prezentasyon, Tanı ve Tedavi

Hastalar kliniğe ateş, tipik olarak sol alt kadranda olan karın ağrısı, bulantı-kusma, kabızlık, gaz ve şişkinlik ile başvurmaktadır. Fizik muayenede lokalize abdominal hassasiyet, abdominal distansiyon, bağırsak seslerinde hipo ya da hiperaktivite görülür. Eğer hastada perforasyon varsa bağırsak seslerinin olmaması, rebound hassasiyeti ve defans ile jeneralize karın ağrısı görülmesi mümkündür. Akut divertikülit tanısı klinik olarak sadece öykü ve fizik muayeneye dayalı olarak konulabilir. Bununla birlikte tablo başka akut karın hastalıkları ile karışabilir. Bu nedenle akut divertikülitin tanısında laboratuvar ve radyolojik görüntüleme tetkikleri önemli rol oynamaktadır. Laboratuvardaki tanı testleri lökositoz ve artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve yine artmış C-reaktif protein (CRP) düzeylerini gösterebilir (22). Akut divertikülit için tercih edilen radyolojik test, oral veya rektal ve intravenöz kontrastlı karın tomografisidir. Tomografide görülen bulgular segmental veya simetrik bağırsak duvarı kalınlaşmasıdır ancak bu kalınlaşma kolorektal karsinomdan farklı olarak daha uzun segmentler halinde görülmektedir. Perikolik yağ inflamasyonu veya perikolik sıvı toplanması da görülebilir. Bunun yanı sıra kolon duvarına sınırlı küçük apseler veya perforasyon nedeniyle kontrast madde ekstraluminasyonu görülebilir. Akut divertikülit döneminde inflamasyona bağlı artmış perforasyon riski nedeniyle kolonoskopiden kaçınılmalıdır. Genelde kolonoskopi semptomlar düzeldikten yaklaşık altı ila sekiz hafta

sonra malignite veya inflamatuvar bağırsak hastalığını ekarte etmek için yapılır (23). Oral alımı tolere edemeyen veya sürekli kusan, peritonit belirtileri gibi perforasyon bulguları olan, bağışıklığı baskılanmış veya ileri yaştaki bir hasta, hastaneye yatırılmalı ve yatarak tedavi edilmelidir. Medikal tedavinin temelini antibiyotikler ve ağrı kontrolü oluştururken yatan hastalara ek olarak intravenöz sıvı replasmanı ve bağırsak istirahati de eklenebilir. Eğer tedaviye rağmen düzelmeyen bir klinik durum varsa ya da perforasyon, fistül oluşumu gibi komplikasyonlardan şüpheleniliyorsa cerrahi müdahale gerekmektedir. Multipl divertikülit ataklarında elektif sigmoid rezeksiyon ve primer anastomoz en uygun yaklaşımdır. 2 cm'den büyük perikolik apse veya pelvik apse varsa en uygun tedavi perkütan drenajdır. Drenaj sonrası tek aşamalı cerrahi (sigmoid rezeksiyon ve primer anastomoz) yapılabilir. Geçmiş yıllarda, peritonit bulgusu olan hastalarda laparotomi ve buna ek olarak Hartman prosedürü en uygun tedavi seçeneği olarak anılmaktaydı. Sonrasında kolostomi kapatılması gerektiren bu cerrahi seçeneği iki zor aşamalı adımdan oluşur (24). Bu nedenle, günümüzde peritonit ve perforasyon durumunda dahi, batın çok kirli değil ise ve hasta açısından risk faktörleri yüksek değil ise primer kolorektal anastomoz ve saptırıcı ileostomi önerilmektedir. İkinci aşamayı içeren saptırıcı ileostomi kapatılması, uç kolostomi kapatılmasına göre daha kolay bir aşamadır.

2. Fonksiyonel Tıkanıklar

Fonksiyonel tıkanıklıklar, obstrüksiyonda görülen klinik belirti ve semptomların mekanik bir obstrüksiyon durumu olmadan görülmesidir. Bu durumun klinikte en sık görülen nedenlerinden birisi adinamik ileus ya da paralitik ileus olarak adlandırılan, bağırsağın itici motor hareketleri yani peristaltizminin bozulması ile karakterize olan bir durumdur. Etiyolojisinde geçirilmiş gastrointestinal cerrahi öyküsü, elektrolit bozuklukları (hipokalemi ve hiperkalsemi), hormonal bozukluklar (hipotiroidizm), omurilik hasarı, opioidler ve antimuskarinikler gibi ilaçlar sayılabilir. Bu durum generalize peritonite sekonder bir inflamasyonun sonucunda da olabilir bu nedenle paralitik ileusun perforasyon sonucu da olabileceğini unutmamak gerekir.

Hastalar kliniğe karın ağrısı, kabızlık, mide bulantısı ve kusma gibi obstrüktif semptomlarla gelirler. Mekanik bağırsak tıkanıklığının oskültasyonda çıkardığı tiz çınlama seslerinin aksine bağırsak seslerinin olmaması ve karında hassasiyetin olmaması mekanikten çok fonksiyonel bir nedeni düşünmemizi sağlayacak durumlardır. (25) İlk yapılması gereken ve en önemli görüntüleme

tetkiki ayakta karın grafisidir. Pozitif bulgular, geçiş bölgesi olmayan genişlemiş bağırsak anslarını, hava-sıvı seviyelerini ve kolon ve rektumda havayı gösterebilir; aynı zamanda diyafram altında hava olup olmamasını göstererek perforasyonu ekarte ettirebilir. Alternatif olarak, direkt abdominal film ileusu gösteriyorsa, nedenini belirlemek için genellikle tomografi gerekebilir. Tomografide herhangi bir anormal bağırsak ansı olmayan bir ileus, güçlü bir şekilde parolitik bir nedeni düşündürür (26). Bu hastaların tedavisinde ilk olarak yapılması gereken diyet kısıtaması ile IV sıvı yüklemesi yapmaktır. Bunlara ek olarak eğer nazogastrik drenaj ve sürecin uzaması durumunda parenteral nütrisyon ile devam edilebilir. Ancak en önemli ve kesin tedavi altta yatan nedenin tedavi edilmesidir, etiolojide suçlanabilecek ilaçlar kesilmeli ve eksik olan elektrolitler replase edilmelidir. Bazı hastalarda eritromisin ya da laktüloz gibi bağırsak hareketlerini artıracak prokinetik ajanlar eklenebilir. (27)

2.1. Ogilvie Sendromu (Kolonik Psödoobstrüksiyon)

Kolonik psödoobstrüksiyon (Ogilvie Sendromu), akut kolonik psödoobstrüksiyon olarak da adlandırılır. Kolonun mekanik olarak tıkanmamasına rağmen kolonun aşırı dilatasyonu ile karakterize olan fonksiyonel bir hastalıktır. Genellikle hastanede yatan, herhangi bir cerrahi sonrası ya da travmaya bağlı yatarak tedavi edilen hastalarda, kırılğan ve yaşlı hastalarda görülür. Akut kolonik psödoobstrüksiyonu olan hastalarda kolonik dilatasyonun meydana geldiği kesin mekanizma bilinmemektedir. Travma, spinal anestezi ve farmakolojik ajanlar ile ilişki, otonom sinir sisteminde bir bozulma olduğunu düşündürür. Parasempatik sinirlerin bariz tutulumu olmayan hastalarda kolonik dilatasyonu açıklamak için önerilen bir mekanizma yoktur. Hastalar kliniğe bulantı kusma, distansiyon ve karında şişkinlik ile gelirler. Fizik muayenede karında hafif hassasiyet vardır ve perküsyon sonucu karın timpaniktir, ancak bağırsak sesleri yaklaşık %90 hastada alınabilmektedir. Görüntüleme ayakta karın grafisinde genişlemiş kolon görülür. Mekanik obstrüksiyonu dışlamak için abdomen tomografisinden yararlanılır. Tedaviyi basamaklar halinde düşünecek olursak ilk tedavi basamağı konservatif olarak yaklaşmaktır. Kolon motilitesini bozan hastalıkların tedavisi yapılır ya da buna neden olan ilaçlar varsa kesilir. Nazogastrik drenaj sağlanır ve IV sıvı verilir ve hastaların elektrolit değerleri yakından takip edilerek replasman tedavisi uygulanır. Eğer yeterli olmazsa kısa etkili bir asetilkolinesteraz inhibitörü olan neostigmin, Ogilvie sendromu tedavisi için tercih edilen ilaçtır ve komplike olmayan hastalıklarda kullanımına yönelik kanıtları hızla artmaktadır, aritmi açısından dikkatli olunmalıdır. Eğer hala

sonuç yoksa endoskopik dekompresyon denenebilir. Endoskopik dekompresyon yapılamayacak hastalarda ya da tüm bunlara cevap vermeyen hastalarda cerrahi tedavi uygulanır. Perforasyon ya da kolon iskemisi varsa rezeksiyon yapılır. (28, 29)

KAYNAKLAR

1. Catena F, De Simone B, Coccolini F, Di Saverio S, Sartelli M, Ansaloni L. Bowel obstruction: a narrative review for all physicians. *World J Emerg Surg.* 2019; 14:20. Published 2019 Apr 29. doi:10.1186/s13017-019-0240-7
2. Markogiannakis H, Messaris E, Dardamanis D, et al. Acute mechanical bowel obstruction: clinical presentation, etiology, management and outcome. *World J Gastroenterol.* 2007;13(3):432-437.
3. Aslar AK, Ozdemir S, Mahmoudi H, Kuzu MA. Analysis of 230 cases of emergent surgery for obstructing colon cancer--lessons learned. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(1):110-119.
4. Khan MW, Ghauri SK, Shamim S. Ogilvie's Syndrome. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2016; 26(12):989-991.
5. Gabbard SL, Lacy BE. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Nutr Clin Pract.* 2013; 28(3):307-316.
6. Miller G, Boman J, Shrier I, Gordon PH. Etiology of small bowel obstruction. *Am J Surg.* 2000; 180(1):33-36.
7. Johnson WR, Hawkins AT. Large Bowel Obstruction. *Clin Colon Rectal Surg.* 2021; 34(4):233-241.
8. Pujahari AK. Decision Making in Bowel Obstruction: A Review. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(11):PE07-PE12.
9. Verheyden C, Orliac C, Millet I, Taourel P. Large-bowel obstruction: CT findings, pitfalls, tips and tricks [published correction appears in *Eur J Radiol.* 2020 Nov; 132:109284]. *Eur J Radiol.* 2020; 130:109155.
10. Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg.* 1984; 147(3):330-333.
11. Wolf AMD, Fonham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(4):250-281.
12. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection.

Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(3):262-274. doi:10.1016/S2468-1253(21)00426-X

13. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67-73

14. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology*. 2010; 257(3):674-684.

15. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, et al. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians [published correction appears in *Ann Intern Med*. 2020 Apr 7;172(7):512]. *Ann Intern Med*. 2019; 171(9):643-654.

16. Yoo RN, Cho HM, Kye BH. Management of obstructive colon cancer: Current status, obstacles, and future directions. *World J Gastrointest Oncol*. 2021; 13(12):1850-1862.

17. A. Kısaoğlu et al. Obstrüktif kolorektal kanserlerde cerrahi tedavi. *Dicle Medical Journal*, 2013; 40 (3): 401-405

18. Ballantyne GH, Brandner MD, Beart RW Jr, Ilstrup DM. Volvulus of the colon. Incidence and mortality. *Ann Surg*. 1985; 202(1):83-92.

19. Bauman ZM, Evans CH. Volvulus. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(5):973-993.

20. Tarhan ÖR. Sigmoid volvulus. turkcerrahi.com | Genel & Laparoskopik Cerrahi. <https://www.turkcerrahi.com/makaleler/kolon-rektum-ve-anus/sigmoid-volvulus/>. Published October 14, 2021. Accessed April 1, 2023.

21. Alavi K, Poylin V, Davids JS, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colonic Volvulus and Acute Colonic Pseudo-Obstruction. *Dis Colon Rectum*. 2021; 64(9):1046-1057.

22. Rege RV, Nahrwold DL. Diverticular disease. *Curr Probl Surg*. 1989; 26(3):133-189.

23. You H, Sweeny A, Cooper ML, Von Papen M, Innes J. The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *Med J Aust*. 2019; 211(9):421-427.

24. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, Pathophysiology, and Treatment of Diverticulitis. *Gastroenterology*. 2019; 156(5):1282-1298.e1.

25. Smith DA, Kashyap S, Nehring SM. Bowel Obstruction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 1, 2022.

26. McKnight ST, Myers A, Canon CL, Hawn M. A functional colonic obstruction: Cannon's point. *Radiol Case Rep.* 2015; 6(4):557. Published 2015 Nov 6.

27. Vazquez-Sandoval A, Ghamande S, Surani S. Critically ill patients and gut motility: Are we addressing it?. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017; 8(3):174-179.

28. Haj M, Haj M, Rockey DC. Ogilvie's syndrome: management and outcomes. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(27):e11187.

29. Pereira P, Djeudji F, Leduc P, Fanget F, Barth X. Ogilvie's syndrome-acute colonic pseudo-obstruction. *J Visc Surg.* 2015; 152(2):99-105.

BÖLÜM 12

YETİŞKİNLERDE KARIN DUVARI FITIKLARINA GENEL YAKLAŞIM

Vural ARGİN

1. Giriş

Fıtık, bir organın tamamının veya bir kısmının normalde onu içeren vücut kısmından çıkıntı yapmasıdır. Karın duvarı fitikleri lokalizasyona veya etiyojolojiye göre sınıflandırılır. Karın duvarı fitiklerinin tedavisi cerrahidir. Onarımın şekli fitiğin büyüklüğüne ve yerine bağlıdır. Yazımızda karın duvarı fitiklerinin sınıflandırılması, klinik özellikleri ve tedavi seçenekleri hakkında genel bir bilgi verilecektir (1).

2. Anatomi

Karın duvarı, kas ve bağ dokusu katmanlarından oluşan bir yapıdır (1). Karın duvarı kasları, üstte ksifoid çıkıntı ile kosta kenarları; altta simfizis pubis ile iliak kanatlarla sınırlanan silindirik bir boşluk oluşturur. Önde her iki rektus abdominis kası orta hatta birleşerek linea albayı oluşturur. Rektus abdominis kası yanlarda eksternal oblik, internal oblik ve transversus abdominis olmak üzere üçlü bir kas tabakası ile bağlanır. Her iki rektus kası, oblik kaslar ve transvers kasların aponevrozundan gelen liflerden oluşan rektus kılıfı ile sarılır. Karın duvarının kasları, interkostal, lomber ve iliak arterin derin sirkumfleks dalı tarafından beslenirken; transversus abdominis ile internal oblik kaslar arasında karın duvarına giren interkostal ve lomber sinirler tarafından innerve edilir (2).

3. Sınıflandırma

Karın duvarı fitikleri sıklıkla yerleşim yerine göre sınıflandırılır (Resim 1) (3,4):

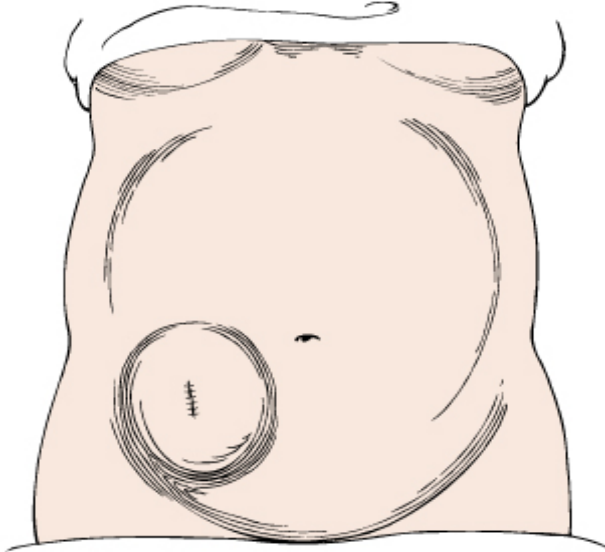
- **Ventral fitik** – Ventral fitikler karın ön duvarında meydana gelir. Bu fitikler sırasıyla; Birincil ventral herniler (epigastrik, göbek, spigelian), parastomal herniler ve insizyonel hernilerden oluşur.

çevrili bir silindirdir. Pascal ilkesine göre, boşluk içinde oluşan herhangi bir basınç o boşluğun duvarlarına eşit olarak iletilir. Karın içi basınç arttığında karın duvarı kasları buna yanıt olarak kasılır. Artmış karın içi basıncı karın duvarı basıncını aşarsa, karın duvarındaki en zayıf noktadan fitikleşme izlenir. Bir fitik oluşuktan sonra, Laplace yasasına göre (duvar gerilimi büyük yarıçaplı ve ince duvarlı bölgede fazladır) o bölgedeki duvar geriliminin artması nedeniyle karın duvarındaki zayıf bölge boyut olarak genişlemeye devam edecektir (7).

6. Klinik Özellikler

6.1. Hikaye

Karın duvarı fitiklarından oluşan şikayetler fitiğin yerine ve hacmine göre değişiklik gösterir. Küçük boyuttaki fitiklar çoğunlukla semptom vermezler. Bazen fitik içeriği defektten dışarı doğru çıktıkça değişen derecelerde ağrı ve rahatsızlık hissi ortaya çıkarabilir. Genellikle hastalar karın duvarında hissedilen şişlik şikayetiyle başvururlar (Resim 2). Öksürme sonrası ağrı veya rahatsızlık hissi olabilir. Geniş çaplı fitiklar üstteki deriye fazla basınç uygulayarak eritem, iskemi veya ülserasyon alanlarına yol açabilir. Femoral, obturator ve siyatik fitiklar inkanserasyona bağlı ileus semptomları oluşturmadan tanı koyulması çok zordur (7).



Resim 2. İnsizyonel herni

6.2. Fizik Muayane

Karın duvarı ayakta ve yatarken detaylı incelenmelidir. Genellikle muayane sırasında herni kolaylıkla saptanır ve fasyadaki defekt çapı belirlenir. Sırtüstü muayenede fitik içeriği azaldığı için fasiyal defekt çapı daha rahat ortaya koyulur. Tüm karın duvarı, özellikle insizyon var ise tüm insizyon hattı boyunca dikkatlice palpe edilmelidir (7).

7. Tanı

Karın duvarı hernilerinin tanısında en önemli aşama fizik muayanedir. Bununla birlikte çok küçük fitiklar, obez hastalardaki fitiklar ve belirli fitik türlerini (örn. pelvik fitiklar) tespit etmek için görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir (8).

7.1. Görüntüleme Yöntemi

Büyük boyutlu (>10 cm genişliğinde) veya organ boşluk kaybı olan karmaşık ventral fitiklar için preoperatif BT görüntüleme önerilir. Bu tür fitikların onarımı genellikle bileşenlerin ayrılması gibi gelişmiş karın duvarı rekonstrüktif teknikleri gerektirir. Ameliyat öncesi BT taraması fitik morfolojisini, içeriğini, karın kaslarının kalitesini ve onarımı zorlaştırabilecek herhangi bir ilişkili durumu (örn. fistül) tanımlayabilir. Cerrahlar, fitiğin tam yerini ve boyutunu belirleyerek nasıl bir onarım yapacağını belirler. Fitik hacmi ile rezidüel abdominopelvik hacmi arasındaki radyografik ilişki, organ boşluk kayıp derecesinin iyi bir göstergesidir. Fitik kesesi hacminin rezidüel abdominopelvik kavite hacmine oranı, 0.25'in üzerinde olması preoperatif abdominal kaviteyi genişletici işlemlerin (aralıklı pnömoperitoneum, botox) yapılması gerektiğini düşündürür (8,9).

8. Ayırıcı Tanı

Karın duvarı fitiklarıyla karıştırılabilecek durumlar aşağıda belirtilmektedir.

- **Rektus abdominis diyastazi (RAD)**; iki rektus kası arasında anormal derecede geniş bir mesafenin olması ve kasların laterala doğru kaymasıdır. RAD'lı bir hasta sırtüstü yatarken başını kaldırıp oturmaya başladığında, iki rektus kasının kasılmasıyla karın içi basınç artar ve karın içeriği orta hatta diffüz fuziform bir şişkinliğe neden olur. Fasiyal bütünlük korunmuş olduğunda bir fitik varlığından söz edilemez. Ventral herni, RAD ile birlikte bulunabilir.

Edinilmiş RAD'lı hastalar tipik olarak şu profillerden birine sahiptir: santral obezitesi olan orta yaşlı hastalar, yaşlı erkekler, büyük fetüs ya da ikizleri taşıyan zayıf kadınlardır (10).

- **Rektus kılıfı hematomu;** travma, kas gerilmesi veya antikoagülan kullanımı gibi sebeplerden dolayı rektus kılıfı içinde hematoma olmasından kaynaklanan nadir bir klinik durumdur. Rektus kılıf hematomu, yeni başlayan karın ağrısı ve elle hissedilen karında kitle ile kendini gösterir. Rektus kaslarına arteriyel kan akım paterni nedeniyle hematomların çoğu karın alt kadranda meydana gelir. Rektus kılıf hematomu tanısında tomografi önemli yer tutar. Ayrıca fizik muayenede fasya defektinin olmaması ventral herni ayırıcı tanısında yardımcı olur (10).

- **Skar endometriozisi,** sezaryen insizyonunda karın duvarında ele gelen bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Hastalarda adet sırasında ağrı olur (10).

- **Desmoid tümörler** abdominal müsküler aponevrozdan kaynaklanabilen, iyi huylu, yavaş büyüyen fibroblastik neoplazmalardır. Desmoid tümörler, yavaş büyüme ve minimal ağrı ile karakterizedir. Metastaz potansiyeli yoktur. Tam cerrahi rezeksiyondan sonra bile lokal nüks gelişebilir. Desmoid tümürlü olgularda anamnez ailesel adenomatöz polipoz (FAP) açısından ayrıntılandırılmalıdır. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak (US, CT veya MRI) karın duvarı fitiklarından ayırt edilebilirler (10).

9. Özel Fıtık Türleri

9.1. Primer Ventral Herni

Birincil ventral fitiklar arasında epigastrik, umbilikal ve spigelian fitiklardır. Epigastrik ve umbilikal herniler çok sık görülürken, spigelian herniler ise nadirdir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda opere edilen 350.000'den fazla ventral fitik hastasının %75'i göbek veya epigastrik fitiklardır. Primer ventral herni defekt çapı 1 cm'den büyükse yama ile onarım, 1 cm'den küçük ise sütür ile onarım önerilmektedir. 2014 tarihli bir meta-analizde; yama ile onarımlarda, dikiş onarımlarına kıyasla nüks oranı biraz daha az bulunmuştur. Ancak yama ile onarım, seroma ve cerrahi alan enfeksiyonu riskini arttırmaktadır (11).

9.2. Epigastrik Herni

Epigastrik herniler, göbek deliği ile ksifoid çıkıntı arasındaki karın orta hattında görülen hernilerdir. Epigastrik herniler karın duvarı fitiklarının %1,6-%3,6'sını oluşturur. Operate edilen tüm karın duvarı hernilerinin %0,5-%5'ini epigastrik herniler oluşturur (12).

Epigastrik herninin patogeneğinde iki durum suçlanmaktadır. Birincisi; orta hat liflerinin yokluğundan kaynaklanan konjenital olarak zayıflamış linea albanın olmasıdır. İkincisi; orta hat karın duvarına tendinöz girişlerle iletilen güçlü diyafragmatik kasılma sonrası linea albanın vasküler lakünler tarafından perforasyonuna bağlanmışdır (13). Yoğun fiziksel aktivite, öksürük (akciğer hastalıklarından), obezite, sigara, kronik steroid kullanımı, diyabet, yaşlılık ve erkek cinsiyet risk faktörüdür. Epigastrik fıtıklar erkeklerde kadınlara göre 2-3 kat fazla görülür. Bu fıtıklar sıklıkla 20-50 yaş arasında görülür (13). Epigastrik fıtıklar genellikle şikayet oluşturmazlar. Hastalar genellikle göbek deliği ile ksifoid arasında ele gelen kitle nedeniyle başvurur. Defektin çapı genellikle 1 cm'den küçüktür. Epigastrik fıtıkların %20'ye kadarı orta hatta çok sayıda bulunurlar. İnkanserasyon pek gözlenmez. Peritoneal kese içeren epigastrik fıtıklar (gerçek fıtıklar) genellikle omentum ve nadiren ince bağırsak içerirler. Epigastrik fıtıklar, peritoneal kese olmadan sadece ekstraperitoneal yağlı dokunun linea albadan dışarı çıkmasıyla da oluşabilir (sahte fıtık). Bu tür fıtıkların laparoskopik olarak saptanması zor olabilir [12].

Epigastrik fıtıklar defekt çapına göre: küçük (<1 cm), orta (1-4 cm) veya büyük (>4 cm) olmak üzere üçe ayrılır. Epigastrik fıtıklar lokal anestezi ile onarılabilir. Açık onarımlarda fıtık üzerinde küçük bir orta hat veya enine kesi yapılır. Fıtık içeriği redükte edildikten sonra ya sütür ya da mesh ile onarım yapılır. Tüm ventral fıtıklarda olduğu gibi defekt çapı 1 cm'den büyükse mesh ile onarım, 1 cm'den küçükse dikiş ile onarım önerilir. Onarım sonrası nüks pek gözlenmez (2,14).

9.3. Umblikal Herni

Göbek fıtığı, göbek halkasının merkezinde yer alan primer ventral hernidir (14). Yetişkinlerde, göbek fıtığı en sık santral obezite, karın içi asit, hamilelik durumlarında olur. Bir prevelans çalışmasında fizik muayene veya ultrason ile taranan bireylerin %23 ile % 50'sinde umblikal herni gözlenmiştir (15). Kadınlarda erkeklere göre 3:1 oranında daha sık görülürler. Erkeklerde, göbek fıtıkları çoğunlukla inkansere olarak ortaya çıkar. Kadınlarda ise inkanserasyon pek gözlenmez. Fıtık kesesi içerisinde genellikle omentum veya preperitoneal yağ bulunur. Göbek fıtıkları içindeki omental boğulma, kronik karın duvarı ağrısına neden olabilir. Göbek fıtığı tanısı genellikle umblikus bölgesinde yumuşak bir kitlenin palpasyonu ile konur. Basınç ve palpasyonla hassasiyet ortaya çıkarılabilirken herhangi bir provakasyon olmazsa ağrı olmaz. Daha büyük göbek fıtıklarında basınca bağlı ciltte eritem, ülserasyon oluşabilir. Küçük

çaplı ve asemptomatik olan göbek fitikleri onarım gerektirmez. Bir çalışmada 5 yıl boyunca izlenen göbek/epigastrik fitiği olan 789 hastanın %16'sı elektif onarım gerekirken sadece %4'ünde acil cerrahi yapıldı. (16).

Umbilikal herniler fasya defekt çapına göre; küçük (<1 cm), orta (1-4 cm) veya büyük (>4 cm) olarak sınıflandırılır. Semptomatik göbek fitiklerinin tedavisi cerrahidir. Fitiğin boyutuna ve hasta özelliklerine bağlı olarak açık veya laparoskopik olarak onarım yapılabilir. Tüm karın fitiklerinde olduğu gibi 1 cm'den büyük olan primer fitikler için mesh ile onarım, 1 cm'den küçük fitiklerde dikiş ile onarım önerilmektedir (14).

Açık onarım için fitik kesesinin üzerine veya yanına dikey veya eğrisel bir kesi yapılır. Fitik kesesi ortaya koyularak fasiyal kenarlara kadar disseke edilir. Disseksiyon tamamlandıktan sonra fitik kesesi ya redükte edilir ya da eksize edilir. Ardından fasyal defekt emilemeyen dikişle kapatılır. Büyük defektlerde ve fasyal kenarın gerilimli olarak yanıştırıldığı hasta gruplarında mesh kullanılmalıdır. Mesh, fasyanın altına (sublay, intraperitoneal) veya fasya üzerine (onlay) yerleştirilebilir. Migrasyonu önlemek için mesh tespit edilmelidir. Kozmetik bir göbek deliği oluşturmak için göbek deliği derisi fasyaya tespit edilmelidir (17).

Umbilikal herniler sıklıkla rektus abdominis diyastazı (RAD) ile birlikte bulunurlar. Göbek fitiği için hastaları değerlendiren cerrahlar, RAD varlığına ve derecesine dikkat etmelidir. İnceltilmiş bir linea alba'yı birbirine dikmek yüksek nüks oranlarına yol açacağından, RAD'ın içinde veya ucunda olan primer ventral hernilerde mesh ile onarım önerilmektedir (17).

9.4. Spigelian Hernisi

Spigelian hernisi, lateralde linea semilunaris ve medialde rektus kasının lateral kenarı tarafından sınırlanan enine karın kasının aponevrozu olan spigelian aponevrozundaki bir kusur nedeniyle oluşur. Tipik yerleşim yeri, arkuat çizgi seviyesi etrafında 6 cm genişliğinde enine bir bölgeyi kapsamaktadır (18). Fitik geliştikçe, preperitoneal yağ defektten çıkar ve onunla birlikte spigelian fasyası yoluyla peritonun bir uzantısını getirir. Fitik kesesi önünde yapısı bozulmamış eksternal oblik kas aponevrozu vardır. Bu nedenle, hemen hemen tüm spigelian fitikleri doğaları gereği interpariyetaldir. Fitik kesesinin, eksternal oblik fasyanın önünde deri altı dokularda yer alması çok nadirdir. Büyük bir spigelian hernisi sıklıkla eksternal oblik kasın hemen arkasındaki boşlukta defektin yan tarafında ve aşağısında bulunur. Sağlam rektus kası ve kılıfı nedeniyle fitik medial olarak gelişemez. Hastalar sıklıkla alt karın orta bölgesi rektus kası lateralinde olan

şişlik şikayetiyle kliniğe başvururlar. Bzen bu bölgede keskin ağrı ve hassasiyet de olabilir. Spigelian herni tanısında bilgisayarlı tomografi ya da ultrasondan yararlanılabilir. Cerrahi onarım gereklidir. Operasyonda açık ya da minimal invaziv tekniklerle yapılabilir (19,20).

9.5. İnsizyonel Herni

İnsizyonel herni, geçirilmiş karın cerrahisi öyküsü olan hastaların yaklaşık %10 ile 15'inde görülür (21). Orta hat, paramedian, subkostal, McBurney, Pfannenstiel ve flank insizyonları dahil her türlü insizyondan sonra gelişebilir. İnsidans, insizyonların yeri ve boyutuna göre değişir (22,23). Orta hat insizyonları en yüksek insizyon fıtığı insidansına sahip olan türdür (%3-%20) (24,25). Bir çalışmada; insizyonel herni riski orta hat kesilerinde enine kesilerden (göreceli risk [RR] 1,77, %95 GA 1,09-2,87) ve paramedian kesilerden (RR 3,41, %95 GA 1,02-11,45) daha yüksek bulunmuştur (26). İnsizyonel herniler fasiyal kapanmanın bozulmasından kaynaklanır. İnsizyonel fıtığın gelişme mekanizması hem hasta hem de teknik faktörlerin katkılarıyla oluşur (27):

Hasta faktörleri: Yaşlılık, obezite, sigara içme, yetersiz beslenme, immünoşüpresif tedavi ve bağ dokusu bozuklukları gibi komorbid durumlar normal yara iyileşmesini engelleyebilir ve kesi fıtığı riskini artırabilir (28,29)

Teknik faktörler: Abdominal cerrahi ile ilgili faktörler de insizyonel fıtık oluşumuna zemin hazırlayabilir. Postoperatif erken dönemde kesi fıtığının gelişmesinde yara enfeksiyonu, fasya kapamada gerginlik, fasya kapamada teknik hata gibi bir veya daha fazlasının sorumlu olduğunu düşündürür (29).

- **Yara enfeksiyonu:** Yara enfeksiyonu, normal yara iyileşme sürecini sekteye uğratar. Cerrahi alan enfeksiyonu olan hastalarda %25'e varan oranlarda kesi yeri fıtığı gelişir (24).

- **Suboptimal fasya kapanması** da kesi fıtığı gelişimine katkıda bulunur. Örnek olarak, aşırı yara gerilimi ve 4:1'lik bir sütür-yara uzunluğu oranına ulaşamamanın her ikisi de kesi fıtığı oluşumu ile ilişkilendirilmiştir (24).

- **Fasyal ayrışma** dikişlerin yırtılmasına veya karın fasyasının bütünlüğünün kaybolmasına bağlı olarak düzeltilmediği takdirde kesi fıtığına yol açar. Yara ayrılması gelişimi için risk faktörleri arasında >70 yaş, erkek cinsiyet, kronik akciğer hastalığı, asit, sarılık, anemi, acil cerrahi, öksürük, cerrahi tipi ve yara enfeksiyonu yer alır (30).

● **Karın ameliyatı türü:** Bazı karın ameliyatı türleri (örneğin, açık abdominal aort anevrizması onarımı veya açık bariatrik cerrahi) kesi fitiği oluşumu için risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (29).

İnsizyonel fitik, obezitesi olmayan çoğu hastada fizik muayene ile kolaylıkla teşhis edilebilir. Tanı önceki bir karın kesisinin yerinde veya yakınında bir şişkinliğin palpasyonu ya da karın duvarı kaslarını gevşeten hastada fasiyal defektin palpasyonu ile doğrulanabilir. İnsizyonel herni onarımı standart mesh ile yapılır. Bu onarımlar açık ya da kapalı olabilir (3).

9.6. *Inguinal Herni*

Kasık fitiğinin yaşam boyu prevalansının erkeklerde %27 ile %43 ve kadınlarda %3 ile %6 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Amerika'da yılda 1.6 milyon hastaya kasık fitiği tanısı koyulmakta olup 500 bin üzerinde hasta opere edilmektedir. Dünya çapında yılda 20 milyon kasık fitiği onarımı yapılmaktadır (1). Kasık fitiği için risk faktörleri sırasıyla (31):

- Erkek cinsiyet (riski 8 ile 10 kat artırır)
- Yaş (en yüksek insidans 0 ile 5 ve 75 ile 80 yaşları arasında)
- Birinci derece akrabalarda kasık fitiği öyküsü
- Bozuk kollajen metabolizması
- Prostatektomi öyküsü, özellikle açık cerrahi (riski dört kat artırır)

Kasık fitikleri etiyolojiye göre sınıflandırılabilir (doğuştan veya edinilmiş). Konjenital fitik, bozuk kollajen metabolizması sonucu gelişir. Edinilmiş fitik ise, normal gelişmiş dokuların zayıflamasına veya bozulmasına neden olan değişikliklerinden kaynaklanır (1).

Kasık fitikleri karın duvarı defektinin anatomik yerleşimine göre de sınıflandırılabilir. Kasık fitikleri için birkaç sınıflandırma şeması mevcuttur. En basit ve kullanışlı sistem kasık fitiklerini indirekt, direkt ve femoral fitikler olarak ayırır. Kasık fitiklerinin yaklaşık %96'sı direkt ve indirekt herni iken; %4'ü femoral fitiklerdir (32).

Vakaların çoğuna öykü ve fizik muayeneye dayanarak tanı konulabilir. Veriler sınırlı olmasına rağmen, bir çalışmada cerrahlar tarafından yapılan fizik muayenede kasık fitiği tanısı için %75 duyarlılık ve % 96 özgüllük bildirilmiştir. Kadınlarda ve obezitesi olanlarda teşhis daha zor olabilir. Tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri bu hasta gruplarında tanıya yardımcı olabilir.

Kasık fitiği onarımı standart mesh ile yapılır. Operasyon açık ya da kapalı yapılabilir (33).

9.7. *Obturator Herni*

Obturator fitiklar, abdominal içeriğin obturator foramen yoluyla dışarı çıkmasıdır. Obturator foramen, pelvik duvarın anterolateral yüzünde yer alır. Oval şekildedir ve çoğunlukla fibro-kemikli bir zarla kaplıdır. Bu açıklık, obturator sinirin, arterin ve venin uyluğun obturator veya addüktör bölgesini (uyluğun medial üst üçte biri) beslemek/inerve etmek için obturator kanalına girmek üzere geçtiği anterosuperiordaki küçük bir alandır (34).

Obturator membranın zayıflığı, obturator kanalın genellikle obturator nörovasküler demetin önünde ve medialinde bir defektle genişlemesine neden olur (34). Obturator kanaldaki preperitoneal yağ ve lenfatik doku yastıkçık görevi yaparak obturator kanaldan herniasyonu engeller. Bu nedenle obturator herni genellikle kaşektik, ve aşırı kilo kaybı olan hastalarda (vücut kitle indeksi 13 ve 19 kg/m² arasında) ortaya çıkar. Ek olarak, kalça veya omurga eklemlerinde artrit, femur boyun kırığı ve spinal deformiteler de obturator herni oluşumu için risk faktörüdür (35).

Sağ taraftaki obturator herniler, sol obturator foramen sigmoid kolon tarafından örtülebildiğinden, sol taraftakilere göre iki kat daha sıktır (36).

Bazı hastalarda obturator sinirin sıkışması nedeniyle obturator nevralji (diz medialine yayılan kasık ağrısı) gelişebilir. Obturator nevraljide aşağıda belirtilen iki durum sıklıkla olur (36).

- **Howship-Romberg belirtisi**, kasık kıvrımından karşı taraf uyluğun anteromedial yönüne ağrı, hiper/hipoestezi veya kramplarla karakterizedir. Ağrı; öksürme, uyluğun adduksiyonu ve medial rotasyonu ile şiddetlenirken uyluğun fleksiyonu ile hafifler. Obturator sinirin kutanöz dalının obturator kanalda bir fitik tarafından sıkıştırılmasından kaynaklanabilir (35).

- **Hannington-Kiff işareti**, pozitif bir patellar refleks varlığında uyluk addüktör refleksinin kaybı ile karakterizedir. Obturator sinir sıkışmasında dolayı addüktör kas atrofisine neden olur. Addüktör refleksi, medial femoral kondilin 5 cm yukarısındaki addüktör tendona, işaret parmağı addüktörlerin karşısına gelecek şekilde bastırılarak ortaya çıkarılır. Addüktör refleksinin kaybı karşı tarafla karşılaştırıldığında az veya hiç kas kontraksiyonu olmaması ile ortaya koyulur (35).

Obturator herni, pektineus ve adductor longus kasları arasında palpe edilebilen proksimal uyluk kitlesi veya uylukta ekimoz (bağırsak nekrozu oluşmuşsa) olarak da ortaya çıkabilir. Tanı genellikle tomografi, ultrason veya manyetik rezonans görüntülemeyle biriyile koyulur (35).

Obturator herniler cerrahi onarım gerektirir. İncebarsak obstrüksiyonuna neden olan inkansere obturator hernisi olan hastalarda bağırsak gangreninden kaçınmak için acil cerrahi onarım gerekir (35).

Obturator herniler açık yada minimal invaziv yöntemlerle onarılabılır. Durumun nadirliği göz önüne alındığında, optimal yaklaşım bilinmemektedir (35).

9.8. Perineal Herni

Perineal herniler, intraperitoneal veya ekstraperitoneal içeriğin pelvik tabandaki konjenital veya edinilmiş bir defekt yoluyla perineye herniye olması durumudur. Primer (konjenital) herniler pek nadir görülür. Primer perineal herniler genellikle yaşlı, multipar kadınlarda görülür. Sekonder perineal fitikler ise sırasıyla: Abdominoperineal rezeksiyon (APR), pelvik ekzenterasyon, radikal prostatektomi ve radikal sistektomili hastalarda görülür. Daha çok sıklıkla APR' den sonra görülür (37).

Hastalar genellikle perineal veya gluteal bölgede tek taraflı oluşan bir yumru ile kliniğe başvururlar. Transvers perine kası komşuluğuna göre anterior veya posterior olarak adlandırılır. Perineal fitik rektal-vajinal muayenede saptanabilir. Tanıda ultrason veya pelvik tomografi kullanılabilir. Perineal bölgede ağrı, bağırsak obstrüksiyonu, topikal deri erozyonu ve idrar yapmada zorluk gibi klinik şikayetler yaratabilir. Perineal fitiğin tedavisi cerrahi onarımdır (37).

Perineal herniler transabdominal, perineal veya kombine abdominoperineal yaklaşımlarla onarılabılır. Fıtık defekti primer olarak direkt sütür ile kapatılabileceği gibi otojen dokular (örneğin: uterus) veya prostetik materyaller ile takviye edilebilir. 2023 tarihli sistematik bir derlemede, sentetik mesh ile onarımın, özellikle abdominal yaklaşım yoluyla diğer tekniklere göre daha düşük nüks oranıyla ilişkili olduğu görüldü (38).

9.9. Siyatik Herni

Siyatik fitikler, karın içeriğinin büyük veya küçük siyatik foramenlerinden herniye olması durumudur. Büyük siyatik foramenden piriformis kasının

üzerinden geçen fitiklar suprapiriform herni, piriformis kasının altından geçen fitiklara infrapiriform herni ve küçük siyatik açıklığından geçenlere spinotuberosus herni denir. Suprapiriform herniler, superior gluteal arter ve sinire paralel bir yol izler. Siyatik herni oluşumuna predispozisyon oluşturabilecek durumlar sırasıyla (7) :

- Malignite
- Pelvik anormallikler (örneğin, konjenital, post-travmatik)
- Geçirilmiş pelvik cerrahi

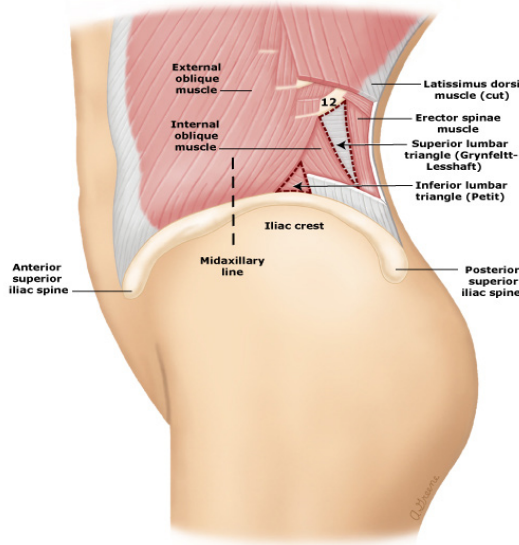
Fitik kesesinin içeriği (sıklık sırasına göre) yumurtalık, üreter, ince bağırsak, kolon, omentum veya mesane olabilir (39). Klinik olarak, kalçada kitle, karın ağrısı ile hastaneye başvurabilirler. Bu fitiklarda nadir de olsa ileus, üreterin herniasyonuna bağlı üriner sepsis ve gluteal sepsis bildirilmiştir. Bir çalışmada, 1100 kadının %1,8'inde kronik pelvik ağrının nedeni siyatik herniler olduğu bildirilmiştir [40]. Pelvik tomografi veya manerik rezonans görüntüleme ile kesin tanı konulabilir. Prostetik materyal ya da primer sütür ile onarım yapılabilir. Siyatik fitikların cerrahisinde abdominal yaklaşım (laparoskopik), transgluteal yaklaşım veya kombine bir yaklaşımlar kullanılabilir.

9.10. Lomber Herni

Lomber fitiklar, intraperitoneal veya ekstraperitoneal içeriğin posterior-lateral karın duvarındaki fasiyal defektler yoluyla herniasyon yapması durumudur. Lomber bölge sırasıyla: Üstte 12. kaburga, medialde erektor spinae kası, aşağıda iliak kemiğin tepesi ve lateralde eksternal oblik kasın posterior sınırı ile sınırlıdır. Primer fitiklar, lomber bölgedeki olası iki üçgenden birinde ortaya çıkar (1).

Üst lomber üçgeni (Grynfeltt) (Resim 3): Üstte 12. kaburga, yanda iç oblik (önde) ve ortada (arkada) quadratus lumborum ile sınırlanan ters çevrilmiş bir üçgendir. Zemini transversalis fasya ve transversus abdominis kasının aponevrozundan oluşur. Çatısı dış oblik ve latissimus dorsi kaslarıdır (1).

Alt lomber üçgen (Petit) (Resim 3): Dış oblik kasın arka sınırı lateralde (önde), latissimus dorsi kasının lateral sınırı medialde (posteriorda) ve iliak krest arasında yer alan daha küçük dik bir üçgendir. Bu üçgenin tabanı internal oblik ve transversus abdominis kaslarının aponevrozu ile devam eden lumbodorsal fasyadan oluşur (1).



Resim 3. Lomber bölge anatomisi ve olası fitik alanları

Lomber fitikların %20'si konjenital, %80'i edinilmiştir. Sekonder lomber fitiklar genellikle cerrahi sonrası (nefrektomi, adrenaektomi, hepatik rezeksiyon ve abdominal aort anevrizması onarımı) meydana gelir. Travma ve insizyon sonrası lomber fitiklar, primer lomber fitiklarına göre fazla görülmektedir. Hastalar genellikle öksürme ve yorucu aktivite ile boyutu artan, palpabl bir posterolateral kitleden şikayet ederler. Fıtık genellikle redükte olmaktadır. Hasta dekübit pozisyonunu aldıktan sonra şişlik kaybolur. Fıtık ağzı geniş olması ve fitiğin karın duvarı içindeki yerleşimi nedeniyle inkanserasyon oranı düşüktür (%10). Lomber fitiklar nadir de olsa üriner obstrüksiyon, pelvik kitle, retroperitoneal veya gluteal apseye denen olabilirler. Tanıda bilgisayarlı tomografi kullanılabilir. Açık veya minimal invaziv yollarla onarım yapılabilir. Onarımlar prostetik materyal ile yapılır (41,42).

9.11. Parastomal Herni

Parastomal herni, kolostomi veya ileostomi ile ilişkili sık görülen komplikasyondur. Hastaların yaklaşık %50'sinde meydana gelir. Parastomal herni, karın içeriğinin ostomi oluşumu sırasında oluşan karın duvarı defektinden dışarı çıkmasıyla oluşan insizyonel herni türüdür. Parastomal herninin oluşmasında hastaya özgü risk faktörler arasında ileri yaş, yara enfeksiyonu, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite, ostomi açıldıktan sonra kilo alımı,

malnütrisyon, glukokortikoid kullanımı, immüsupresyon, malignite ve inflamatuvar barsak hastalığı yer alır (43).

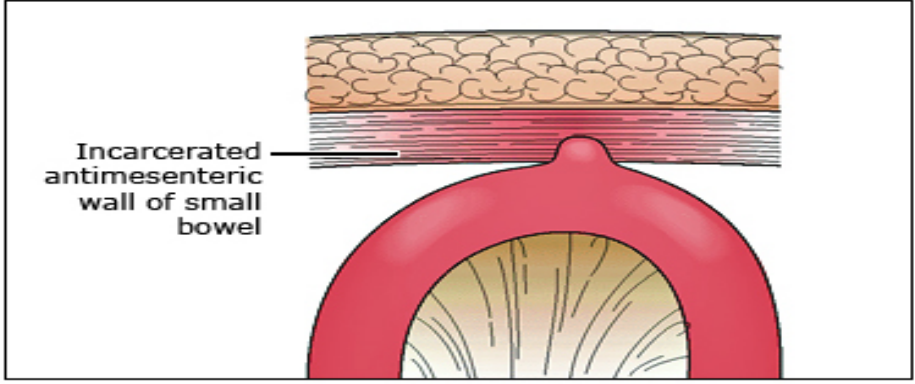
Parastomal herni tanısı genellikle fizik muayene ile koyulur. Klasik parastomal herni semptomları olan, karın duvarı ve stoma muayenesi normal olan hastalarda genellikle herhangi bir görüntüleme gerekmez. Akut parastomal herni komplikasyonları gelişen hastalarda ve yaşam kalitesini bozan kronik semptomları olan hastalarda cerrahi onarım önerilir (44).

Parastomal herni onarımı açık ya da minimal invaziv yöntemler kullanılarak yapılabilir. Primer sütürasyon ya da mesh ile onarım yapılabilir. Sütür ile onarımlarda fasyal gerilim yüksek olduğundan nüks oranları yüksektir. En yaygın onarım türü olan protetik mesh ile onarımdır (45).

9.12. Richter Hernisi

Richter hernisi, barsak duvarının sadece bir kısmının fitik defekti içinde inkansere olması durumudur (Resim 4). Richter hernisi en yaygın femoral kanalda olur (%36 ile %88). Bu bölgede oluşan fitiklar kolaylıkla genişlemiş bir lenf noduyla karıştırılabilir. Richter fitiğin görüldüğü yerler: İnguinal kanalda %12 ile 36, laparoskopik giriş yerlerinde %0,23 ile %3,5, insizyonel herni defektlerinde %4 ile 25 oranında görülür (46). Richter hernisinde en yaygın olarak distal ileum inkansere olur. Ancak tüm bağırsak segmentinin herhangi bir kısmı tutulabilir. Hastalar başlangıçta sadece fitik bölgesinde lokal inflamasyon ile başvurabilir.

Bağırsak duvarının bir kısmının inkansere olması bağırsak ansında iskemi ve gangren oluşturabilir. Diğer boğulmuş fitiklarla karşılaştırıldığında, Richter fitiklarında tutulan bağırsak gangrene daha hızlı ilerler. Çünkü inkansere bağırsağın antimezenterik tarafı en zayıf kan akımına sahiptir. Fitikların yaklaşık %5 ile 15'i Richter fitiklarıdır. Richter tipi bir fitik perfore olduğunda enterokutanöz fistül olarak ortaya çıkabilir. Bir Richter hernisinin teşhisi zor olabilir. Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) ile tanı koyulabilir. Teşhis konulduktan sonra, inkansere bağırsağın viabilitesi tespit edilmeden önce manuel redüksiyon girişimlerinden kaçınılmalıdır. Kasıktaki (femoral, inguinal) Richter fitikleri için preperitoneal meshli onarım tercih edilir. Bağırsak nekrozu nedeniyle rezeksiyonunun gerekli olduğu durumlarda, küçük bir richter herni defektinden bağırsak rezeksiyonu yapmak zor olduğundan transperitoneal yaklaşıma geçiş tercih edilir (46).



Resim 4. Richter hernisi görünümü

KAYNAKÇA

- 1- Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet* 2003; 362:1561.
- 2- Earle DB, McLellan JA. Repair of umbilical and epigastric hernias. *Surg Clin North Am* 2013; 93:1057.
- 3- Muysoms FE, Miserez M, Berrevoet F, et al. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia* 2009; 13:407.
- 4- Miserez M, Alexandre JH, Campanelli G, et al. The European hernia society groin hernia classification: simple and easy to remember. *Hernia* 2007; 11:113.
- 5- Rutkow IM. Demographic and socioeconomic aspects of hernia repair in the United States in 2003. *Surg Clin North Am* 2003; 83:1045.
- 6- Franz MG. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia* 2006; 10:462.
- 7- Park AE, Roth JS, Kavic SM. Abdominal wall hernia. *Curr Probl Surg* 2006; 43:326.
- 8- Halligan S, Parker SG, Plumb AA, Windsor ACJ. Imaging complex ventral hernias, their surgical repair, and their complications. *Eur Radiol* 2018; 28:3560.
- 9- Tanaka EY, Yoo JH, Rodrigues AJ Jr, et al. A computerized tomography scan method for calculating the hernia sac and abdominal cavity volume in complex large incisional hernia with loss of domain. *Hernia* 2010; 14:63.
- 10- Davis BS, Dunn DP, Hostetler VC. Beyond hernias: a multimodality review of abdominal wall pathology. *Br J Radiol* 2017; 90:20160719.

11- Nguyen MT, Berger RL, Hicks SC, et al. Comparison of outcomes of synthetic mesh vs suture repair of elective primary ventral herniorrhaphy: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Surg* 2014; 149:415.

12- Lang B, Lau H, Lee F. Epigastric hernia and its etiology. *Hernia* 2002; 6:148.

13- Ponten JE, Somers KY, Nienhuijs SW. Pathogenesis of the epigastric hernia. *Hernia* 2012; 16:627.

14- Henriksen NA, Montgomery A, Kaufmann R, et al. Guidelines for treatment of umbilical and epigastric hernias from the European Hernia Society and Americas Hernia Society. *Br J Surg* 2020; 107:171.

15- Bedewi MA, El-Sharkawy MS, Al Boukai AA, Al-Nakshabandi N. Prevalence of adult paraumbilical hernia. Assessment by high-resolution sonography: a hospital-based study. *Hernia* 2012; 16:59.

16- Kokotovic D, Sjølander H, Gögenur I, Helgstrand F. Watchful waiting as a treatment strategy for patients with a ventral hernia appears to be safe. *Hernia* 2016; 20:281.

17- Halm JA, Heisterkamp J, Veen HF, Weidema WF. Long-term follow-up after umbilical hernia repair: are there risk factors for recurrence after simple and mesh repair. *Hernia* 2005; 9:334.

18- Skandalakis PN, Zoras O, Skandalakis JE, Mirilas P. Spigelian hernia: surgical anatomy, embryology, and technique of repair. *Am Surg* 2006; 72:42.

19- Mufid MM, Abu-Yousef MM, Kakish ME, et al. Spigelian hernia: diagnosis by high-resolution real-time sonography. *J Ultrasound Med* 1997; 16:183.

20- Shenouda NF, Hyams BB, Rosenbloom MB. Evaluation of Spigelian hernia by CT. *J Comput Assist Tomogr* 1990; 14:777.

21- Nachiappan S, Markar S, Karthikesalingam A, et al. Prophylactic mesh placement in high-risk patients undergoing elective laparotomy: a systematic review. *World J Surg* 2013; 37:1861.

22- Mudge M, Hughes LE. Incisional hernia: a 10 year prospective study of incidence and attitudes. *Br J Surg*. 1985 Jan;72(1):70-1.

23- Kingsnorth A, LeBlanc K. Hernias: inguinal and incisional. *Lancet* 2003; 362:1561. attitudes. *Br J Surg* 1985; 72:70.

24- Bucknall TE, Cox PJ, Ellis H. Burst abdomen and incisional hernia: a prospective study of 1129 major laparotomies. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284:931.

25- Sanders DL, Kingsnorth AN. The modern management of incisional hernias. *BMJ* 2012; 344: e2843.

26- Bickenbach KA, Karanicolas PJ, Ammori JB, et al. Up and down or side to side? A systematic review and meta-analysis examining the impact of incision on outcomes after abdominal surgery. *Am J Surg* 2013; 206:400.

27- Itatsu K, Yokoyama Y, Sugawara G, et al. Incidence of and risk factors for incisional hernia after abdominal surgery. *Br J Surg* 2014; 101:1439.

28- George CD, Ellis H. The results of incisional hernia repair: a twelve year review. *Ann R Coll Surg Engl* 1986; 68:185.

29- Bosanquet DC, Ansell J, Abdelrahman T, et al. Systematic Review and Meta-Regression of Factors Affecting Midline Incisional Hernia Rates: Analysis of 14,618 Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0138745.

30- van Ramshorst GH, Nieuwenhuizen J, Hop WC, et al. Abdominal wound dehiscence in adults: development and validation of a risk model. *World J Surg* 2010; 34:20.

31- HerniaSurge Group. International guidelines for groin hernia management. *Hernia* 2018; 22:1.

32- Zollinger RM Jr. An updated traditional classification of inguinal hernias. *Hernia* 2004; 8:318.

33- van den Berg JC, de Valois JC, Go PM, Rosenbusch G. Detection of groin hernia with physical examination, ultrasound, and MRI compared with laparoscopic findings. *Invest Radiol* 1999; 34:739.

34- Salameh JR. Primary and unusual abdominal wall hernias. *Surg Clin North Am* 2008; 88:45.

35- Stamatiou D, Skandalakis LJ, Zoras O, Mirilas P. Obturator hernia revisited: surgical anatomy, embryology, diagnosis, and technique of repair. *Am Surg* 2011; 77:1147.

36- Mandarray MT, Zeng SB, Wei ZQ, et al. Obturator hernia--a condition seldom thought of and hence seldom sought. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:133.

37- Jurkeviciute D, Dulskas A. Diagnosis and Management of Perineal Hernias. *Dis Colon Rectum* 2022; 65:143.

38- Maspero M, Heilman J, Otero Piñeiro A, et al. Techniques of perineal hernia repair: A systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2023; 173:312.

39- Losanoff JE, Basson MD, Gruber SA, Weaver DW. Sciatic hernia: a comprehensive review of the world literature (1900-2008). *Am J Surg* 2010; 199:52.

40- Miklos JR, O'Reilly MJ, Saye WB. Sciatic hernia as a cause of chronic pelvic pain in women. *Obstet Gynecol* 1998; 91:998.

41- Stamatiou D, Skandalakis JE, Skandalakis LJ, Mirilas P. Lumbar hernia: surgical anatomy, embryology, and technique of repair. *Am Surg* 2009; 75:202.

42- Teo KA, Burns E, Garcea G, et al. Incarcerated small bowel within a spontaneous lumbar hernia. *Hernia* 2010; 14:539.

43- Arumugam PJ, Bevan L, Macdonald L, et al. A prospective audit of stomas--analysis of risk factors and complications and their management. *Colorectal Dis* 2003; 5:49.

44- Shah NR, Craft RO, Harold KL. Parastomal hernia repair. *Surg Clin North Am* 2013; 93:1185.

45- Marimuthu K, Vijayasekar C, Ghosh D, Mathew G. Prevention of parastomal hernia using preperitoneal mesh: a prospective observational study. *Colorectal Dis* 2006; 8:672.

46- Bose KS, Sarma RH. Delineation of the intimate details of the backbone conformation of pyridine nucleotide coenzymes in aqueous solution. *Biochem Biophys Res Commun* 1975; 66:1173.

BÖLÜM 13

ANAL BÖLGE KANSERLERİ

Uğraş DABAN

1. Giriş

Anal kanal kanserleri nadiren gözlenir ve tüm anorektal malignitelerin %4'ünü ve gastrointestinal malignitelerin %1.5'ini oluşturur. Bununla birlikte, son yıllarda anal kanser insidansı küresel olarak artan bir eğilim göstermiştir. Ancak aynı zamanda, bu hastalığın patofizyolojisinin anlaşılmasında, etkili tedavi yöntemlerinin gelişmesine yol açan, gözle görülür şekilde bir ilerleme kaydedilmiştir (1).

Küresel olarak kültürel değişiklikler, çeşitli tanımlanabilir risk faktörlerini ortaya çıkarmış ve hastalığın insidansının zamanla artmasından endişe duyulmasına neden olmuştur. Erken tanı ve tarama kavramları hastalığın önlenmesi için önemli faktörler olarak görülmektedir (1).

Amerikan Kanser Ortak Komitesi (*AJCC*) ve Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (*UICC*) anal kanal kanserlerinin tanımında rektum kanserinden ayırmak amacıyla, merkezi anal sınır ve dentat çizginin 2 cm'den az veya eşit üzerinde yer alan tümörler olarak tanımlamıştır (1).

Anal kanserin birçok çeşidi bulunmaktadır. Bunlardan en sık görüleni skuamöz hücreli karsinomdur (*SHK*) ve %90'luk bölümü meydana getirmektedir. Diğer %10'luk kısmı oluşturan türler ise; bazal hücreli karsinom, melanom, lenfoma, adenokarsinom ve küçük hücreli ve farklılaşmamış kanserler gibi diğer epidermoid olmayan kanserlerdir (1, 2).

Mortalite oranları, 75 yaşın üzerindeki kişilerde %43 olmakla birlikte 90 yaşın üzerindeki kişilerde daha yüksektir (3).

Anal adenokarsinomun tedavisi için medikal ve cerrahi tedavi seçeneklerinin bir kombinasyonu mevcuttur. Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (*NCCN*) Klinik Uygulama Yönergelerine göre onkolojide, anal adenokarsinom tedavisi, rektal kanser tedavisine benzer şekilde neo-adjuvan tedaviden ve ardından abdominoperineal rezeksiyondan (*APR*) oluşur (4, 5).

Anal adenokarsinom nadir görülmesi ve veri eksikliği nedeniyle, tedavisi ve yönetimi konusunda tedavi yaklaşımı konusunda konsensus eksiklikleri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar daha çok küçük çapta retrospektif çalışmalar ya da vaka serileri olarak izlenmektedir. Daha büyük retrospektif çalışmalar daha doğru ve farklı tedavilerin ve bunların kombinasyonlarının sonuçlarının ve etkinliğinin veya eksikliğinin giderilmesi için katkı sağlamaktadır. Anüs adenokarsinomu, skuamöz hücre tipine kıyasla daha agresif davranış sergiler. Uzak metastaz görülme, lokal nüks ve mortalite oranları yüksektir (6).

Wang ve arkadaşları (2019) tarafından yakın zamanda yapılan bir çalışmada anüs adenokarsinomunun rektal adenokarsinomdan daha kötü prognoza sahip olduğunu gösterilmiş ve ayrıca anal karsinom için T evreleme kriterlerinin anal adenokarsinom evrelemesi için geçerli olmayabileceğini belirtmiştir (7).

Rektal adenokarsinom genellikle neo-adjuvan kemo-radyoterapi (KRT) ve ardından lokal veya radikal olabilen cerrahi rezeksiyon kullanılarak tedavi edilir. Tedavide öncelik cerrahi olmakla birlikte tek başına uygulanacak KRT'nin de etkili sonuçlar verebildiği belirtilmiştir. Radyasyonun tedavinin bir parçası olup olmadığına bakılmaksızın, APER uygulanan hastalarda sağkalımda ek bir fayda olduğu gösterilmiştir (8).

Anal kanserlerin erken döneminde ortaya çıkan belirtiler iyi huylu lezyonları taklit eder ve hastaların hekime başvurması için farkındalığın artırılmasına ihtiyaç vardır. Doktorlar, tüm kalıcı anal lezyonlardan biyopsi yapmayı ihmal etmemelidir, erken tanı ve uygun müdahale, hastaların prognozunu ve yaşam kalitesini iyileştirebilir. Anal kanserlerin optimum yönetimi için bir multidisipliner yaklaşımı esastır. Anal kanserde faz III çalışmaların sonuçlarına rağmen, 30 yıl önce geliştirilen eş zamanlı 5FU ve mitomisin ile radyasyon tedavisi paradigması hala bakım standardı olmaya devam etmektedir. Anal kanser nadir görülen bir tümör olduğu için, araştırmacılar bu alanda yapılacak klinik araştırmalara katılmalarının tüm hastaların yararına olacağına kuvvetle inanmaktadır (9).

2. Anal Kanserlerin Epidemiyolojisi

Anal kanser, tüm yeni kanser tanılarının $\lt;1\%$ini ve gastrointestinal tümörlerin $\lt;3\%$ünü oluşturan nadir bir hastalıktır. En yaygın histolojik alt tip, 0.5 – 2/100.000 yıllık insidans ile anüsün skuamöz hücreli karsinomasıdır. Ancak, anal kanser insidansı artmaktadır. Beş yıllık genel sağkalım (SK), 1980'de ortalama %64 olan [%95 güvenilirlik aralığı (GA) %58'den %71'e] tahminden 2010'da %75'e (%95 GA %70'ten %79'a) yükselmiştir (P<0.046) (10).

3. Anal Kanserlerin Etyolojisi

Skuamöz hücreli karsinom ve öncü lezyonu, anal intra-epitelyal neoplazi (AIN), gözlenen hastaların %80 –85’inde (özellikle HPV16 ve HPV18 alt tipleri) human papilloma virüsü (HPV) enfeksiyonuna rastlanmıştır. HPV enfeksiyon riskini artıran sebeplerin tümör epidemiyolojisinde etkisi olduğu gözlenmiştir. Kadın ve erkek bireylerde kalıcı HPV enfeksiyon riskin, arttıran etmenler arasında çoklu cinsel partner seçimi, anal ilişki bulunmaktadır (11).

Rahim ağzı kanseri öyküsü olan kadınlarda anal kanser riskinde artış saptanmıştır. Human papilloma virüsleri (HPV) bir skuamöz epitel enfeksiyonuna neden olan çift sarmallı, küçük DNA virüsleri ailesindedir. Bazı HPV alt tipleri papillomlara (siğil, kondiloma aküminatum) neden olur. Virüsün yaklaşık 100 alt tipi vardır, ancak anal kanserle güçlü bir şekilde ilişkili olanın adı HPV16’dır. HPV16’nın yanı sıra, HPV18, HPV31, HPV33 ve HPV45’i içeren diğer bazı suşlar da anal kanserle bağlantılıdır. Ek olarak kadınlarda vulval, vajinal ve servikal karsinomlar ve erkeklerde penis kanserine neden olabilir (12).

Vücudun enfekte bir bölgesi ile cilt-cilt teması varsa HPV bir kişiden diğerine yayılır. HPV, vajinal ilişki, anal ilişki ve oral seks dahil olmak üzere cinsel ilişki sırasında geçebilir, ancak virüs bulaşması için seks zorunlu değildir. HPV enfeksiyonunun tamamen önlenmesi için en etkili tek yöntem, enfekte kişinin ano-genital bölgelerle temasından kesinlikle kaçınmaktır. HPV enfeksiyonu yaygın olarak görülür ve vücut kendi başına bu enfeksiyonların çoğunu temizler, ancak bazı durumlarda enfeksiyon kronikleşme eğilimindedir. Bu kronik enfeksiyonlar, özellikle yüksek riskli HPV alt tipleri ile, anal kanseri içeren bazı kanserlerin nedeni olabilir (11, 12).

Diğer önemli risk faktörleri, human immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, ano-genital siğil öyküsü, alt genital sistem maligniteleri, transplant alıcılarında immün supresyon, HPV ile ilişkili diğer kanserler öyküsü, otoimmün bozukluklar ve sigara içmeyi içerir (13, 14).

Anal kanserin kadınlar ve erkeklerde görülme olasılığı 5:1’dir. Bu kısmen kadınlarda HPV enfeksiyonunun yüksek prevalansından kaynaklanmaktadır. Kadınlar için, bazı faktörler genital HPV enfeksiyonu ve dolayısıyla anal kanser riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Örneğin: erken yaşta cinsel ilişkiye başlamak, birden fazla cinsel partnere sahip olmak, birçok başka partneri olan bir cinsel partnere sahip olmak ve sünnetsiz cinsel ilişkiye girmek (14).

4. Anal Kanser Tanısı

Tanıda biopsi ile alınmış histolojik tanı değerlidir. Küçük, erken kanserler bazen tesadüfen anal etiketlerin çıkarılmasının ardından teşhis edilir. Distal anal kanaldaki daha ilerlemiş lezyonlar, anal sınırdaki cilde yayılabilir. Nadiren hastalar inguinal lenfadenopati ile başvurur (15).

İlerlemiş lezyonlar kitle, iyileşmeyen ülserler, ağrı, rektal kanama, kaşıntı, akıntı ve dışkı kaçırma şeklinde kendini gösterir. Semptomları ve predispozan faktörleri ortaya çıkarmak için hastanın detaylı öyküsü alınmalıdır. Anestezi altında proktoskopi ve muayene biyopsiyi kolaylaştırır. Tanı histolojik doğrulama gerektirir (15).

Hemoroidle karışabileceği ve tanıda gecikme izlenmemesi için skuamöz hücreli karsinomun sıklıkla kanama ile prezente olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca kitle, iyileşmeyen ülser, ağrı, kanama, kaşıntı, akıntı, fekal inkontinans ve fistülün herhangi bir kombinasyonu ile de ortaya çıkabilir. Lezyonlar hasta tarafından nadiren palpe edilir (16).

5. Anal Kanserlerin Histolojik Bulguları

Adenokarsinom, melanom, gastrointestinal stromal tümörler, kötü diferansiye nöroendokrin tümörler ve lenfoma dahil olmak üzere diğer histolojiler mümkün olduğundan histolojik doğrulama zorunludur.

Anal sınır tümörleri genellikle iyi diferansiyedir ve normalde az diferansiye olan ve kadınlarda daha yaygın olan kanal tümörlerinin aksine erkeklerde sıklıkla görülür. Histolojik evreleme, değişkenliğe gösterebilir ve daha büyük tümörlerde önemli ölçüde heterojenite görülür (15).

Anal kanalın keratinize ve keratinize olmayan tümörlerinin biyolojisi ve prognozu da benzer görünmektedir. Verruköz karsinomlar bir varyanttır ve bazen dev kondilomlar veya Buschke-Lowenstein tümörleri olarak tanımlanır; bunlar, bazılarının cerrahi en iyi seçenek olarak gördüğü skuamöz hücreli karsinomdan daha iyi bir prognoza sahip olabilir (16).

5.1. Skuamöz Hücreli Karsinomun Histolojisi

Mevcut Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırması, anal kanalın tüm skuamöz maligniteleri için genel SHK teriminin kullanılmasını önermektedir. Anal kanalda yer alan tümörler ağırlıklı olarak anal kanalın skuamöz ve kolumnar epitel arasındaki dönüşüm bölgesinde gelişir ve çoğu tümör, çoklu özelliklerden oluşur.

Hücreler, keratinizasyon alanları olan veya olmayan büyük soluk eozinofilik skuamöz hücrelere sahip olabilir. Hücreler tümör yuvaları oluşturabilir ve farklılaşmış tümörler, merkezi keratinizasyon veya periferik palizatlaşma gösterebilir (17).

Geçmişte, kloakojenik karsinom olarak da adlandırılan bazaloid alt tip, DSÖ sınıflandırmasına dahil edildi. Müsin, bazaloid özelliklerin varlığı ve keratinizasyon derecesi gibi bir farklılaşma derecesi olarak her numunenin özelliklerini detaylandıran bir yorumla birlikte ana tanıyı tanımlamak için SHK'nin kullanılması tavsiye edilmektedir (17).

Anal kanal bölgesinde iki çeşit kategorilendirme bulunmaktadır. Bunlar anal kanal tümörleri olarak adlandırılan mukozadan gelişenler ve perianal kanserler olarak adlandırılan skuamöz mukokutanöz bileşkede veya distalinde deri içinde ortaya çıkan tümörlerdir. Perianal kanserler cilt kanseri olarak evrelendirilir ve tedavi edilir. Anal karsinomların evrelemesi AJCC kriterlerine uygun olarak belirlenmelidir. Çoğu anal kanser vakası cerrahi olmayan prosedürler kullanılarak tedavi edildiğinden, histopatolojik değerlendirmeye dayalı evrelemenin rolü, erken evrede rezeksiyon, kurtarıcı cerrahi tedavi veya sentinel lenf nodu prosedürü vakalarıyla sınırlıdır (17, 18).

5.2. Adenokarsinomun Histolojik Bulguları

Adenokarsinom; mukozadan, anal bezlerden veya anal kanal fistüllerinden kaynaklanabilir ve anal kanalın yakınında küçük saplı veya ülsere bir lezyon olarak görünebilir veya submukozal bir kitle oluşturabilir. Crohn ve Paget hastalıkları ile ilgisi olduğu tariflenmektedir. Genelde edinilmiş veya konjenital fistüllerle ilişkili adenokarsinomlar müsin üretmektedir (6).

Adenokarsinom, melanom, stromal tümörler, az diferansiye nöroendokrin tümörler ve gastrointestinal lenfoma dahil olmak üzere skuamöz hücreli karsinomlar dışındaki histopatolojik oluşumlar farklılıklar arasında olduğundan histolojik doğrulama zorunludur. Skuamöz hücreli karsinomlar çeşitli kalıpları barındırabilir örnekleri inceleyen patoloğlar arasında yorum farklılıklarına neden olabilir. Sküamöz hücreli karsinomlar histolojik alt-iyi huylu tümörler olarak kabul edilir ve histolojik olarak iki antite arasında ayırım yapmak zor olabilir ancak koilositoz gibi özellikler kondilomayı destekler (6, 8).

Skuamöz hücreli karsinomlar nadiren, dev kondilomlar içinde ortaya çıkar. Anal intra-epitelyal neoplazi, anal kanser, skuamöz AIN olarak da bilinen prekürsör bir displastik lezyondan kaynaklanabilir. Amerikan Kanser Ortak Komitesi, bu lezyonların, düşük evreye karşılık gelen AIN evre I ve ilerlemiş

evreye karşılık gelen AIN evre II – III olacak şekilde ‘düşük dereceli’ ve ‘yüksek dereceli’ skuamöz intra-epitelyal lezyonlara bölünmesini önerir (16).

6. Anal Kanalın Anatomisi

Anal kanal, anorektal bileşkedan anal kenara kadar uzanmakta ve genelde 3-6 cm uzunlukta bir alanda yer almaktadır. Anüsü çevreleyen kıvrımlı pigmentli derinin dairesel kenarı anal sınır olarak kabul edilmektedir. Anal kanal yapısında iç ve dış sfinkter birleşiminden oluşmaktadır. Dış sfinkter kompleksi levator ani kasının, pubo-rektalis askısının ve derin, deri altı, yüzeysel dış sfinkter kaslarının birleşmesini içerir. İç sfinkter ise iç dairesel rektal kas tabakasının distal devamıdır. İki sfinkter arasında inter sfinkterik boşluk yer almaktadır.

Anal kanalın önemli bir belirteci, geçiş bölgesi veya rektal glandüler mukoza ile kaplı üst kısmı ve keratinize olmayan skuamöz epitel ile kaplı alt kısmı ayıran dentat çizgidir. Dentat hat altında yer alan tümörler femoral ve inguinal lenf düğümlerine; dentat hattın üzerinde yerleşen tümörler internal iliak ve peri-rektal lenf düğümlerine drene olmaktadır. Dentat çizgi manyetik rezonans görüntüleme (MRG) görülmez. Fakat anal kanalın üstte yer alan üçte birlik kısmı ile altta yer alan üçte ikilik kısmı arasında olacak şekilde tarif edilir. Dünya Sağlık Örgütü invaziv tümörleri; epitelyal olmayan tümörler (leiomyom, gastrointestinal tümör, miyofibroma), epitelyal tümörler (skuamöz hücreli karsinom, adenokarsinom, müsinöz adenokarsinom, küçük hücreli karsinom, farklılaşmamış karsinom), karsinoid tümörler ve melanomlar olarak ayırmıştır. Hemen hemen tüm anal kanal kanserleri, benzer biyolojik davranışa sahip olmalarına rağmen dentat çizginin altında veya üstünde kökenlerine göre keratinize olan veya olmayan skuamözdür (16 – 18).

Anorektal bileşkeye yakın tümörler söz konusu olduğunda, AJCC, dentat çizgiden 2 cm’den daha yüksek bir merkez üssü olan tümörlerin alt rektal karsinomlar olarak evrelendirilmesini önerirken, diğer tümörler evrelendirilmelidir. Bununla birlikte, pratikte, kesin menşе noktası teşhis sırasında genellikle belirsizdir (18).

7. Anal Kanserde Tanı Süreci

Anal kanser tanısı için detaylı bir anamnez alınması çok önemlidir. Komorbid hastalıklar, kullanılan ilaçlar ve predispozan faktörleri ortaya çıkarmak gereklidir. Muayene, anal lezyonu ve herhangi bir peri-rektal nodal tutulumu değerlendirmek için rektal tuşeyi ve kadınlarda (özellikle ön

yerleşimli düşük tümörlerde), birincil tümörün, vajinal/vajinal septumun yerini ve boyutunu belirlemek için vajinal muayeneyi içermelidir. İlişkili dışkı inkontinansı olan tümör, tıkanmaya yakın semptomları olan büyük bir kitlenin varlığı veya mukozal tutulum ve ekzofitik veya ülseratif tümör veya fistül varlığı ile karakterizedir. Kadınlarda vajinal tutulum ano-rektal vajinal fistül riski nedeniyle profilaktik stoma gerektirebilir. Bununla birlikte, ilk kolostomilerin çoğu geri çevrilmediğinden, bu karar dikkatle değerlendirilmelidir. İnguinal lenf nodlarının, özellikle medial ve pubise yakın yüzeysel inguinal lenf nodlarının palpasyonu önemlidir. İnce iğne aspirasyonu (İİA) veya şüpheli nodlardan biyopsi düşünülebilir. Proksimal bağırsaktaki patolojiyi değerlendirmek için kolonoskopi gerekli değildir, çünkü skuamöz hücreli karsinom için eşzamanlı kolonik lezyonlar bildirilmemiştir. HIV durumu bilinmeyen hastalarda HIV testi düşünülmelidir (19).

MRG'de, tümör, anal kanaldaki iç ve dış sfinkteri ve rektal duvarın muskularis propriasını oluşturan kas tabakalarının düşük sinyal yoğunluğuna kıyasla nispeten yüksek bir sinyal yoğunluğu olarak gösterilir. Geleneksel olarak, radyoloji raporu tümörün alt sınırlarının anal sınırla ilişkisini, anal kanal veya rektumun kadran tutulumunun derecesini, tümörün kranio-kaudal uzunluğunu ve invazyon derinliğini belirtmelidir. Vajina, prostat, üretra veya mesane duvarı gibi bitişik T4 organ infiltrasyonuna dair herhangi bir kanıt da kaydedilmelidir (20).

Ek olarak, tümör/lenflerin sakral segment seviyeleri ile olan ilişkisini not etmek de yararlı olabilir, bu da RT planlamasına yardımcı olur. MRG tarama tekniği, sağlanan anatomik ve tümör tasvirinden yararlanarak, rektal kanser evrelemesi için onaylanmış aynı dizileri ve parametreleri kullanır (20).

Taramalar ayrıca her iki kasık bölgesini, pelvik yan duvar kompartmanlarını ve mezo-rektumun tepesini L5 seviyesine kadar kapsamaludur, böylece primer tümörün yanı sıra drene olan nodal hastalık bölgeleri de görüntülenebilir. Ek olarak, anal sınır tümörlerinin değerlendirilmesini sağlamak için taramaların alt sınırı kutanöz anal sınırı kapsamaludur. Lenf nodu değerlendirmesini tahmin etmek herkesin bildiği gibi zordur. Görüntüleme modalitelerinin kullanılması ve histo-patoloji korelasyonu için cerrahi örneklerin azlığı nedeniyle nodal değerlendirme kriterlerinin doğrulanması mümkün olmamıştır. Büyümüş inguinal lenf nodları sıklıkla reaktiftir ve iyi huylu veya kötü huylu lenf nodlarının boyutu pelvik RT'yi takiben küçülecektir (19, 20).

Genel olarak, karışık sinyal yoğunluğu sergileyen lenflerin kötü huylu olma olasılığı daha yüksektir; Tümör sinyal yoğunluğu tarafından lenf

düğümü kapsülünün ihlali gözlenirse, malign olmaları da muhtemeldir. Bu özellikler en iyi şekilde yüksek çözünürlüklü T2 ağırlıklı MRG kullanılarak değerlendirilir (20).

Primer tümör değerlendirmesi artık MRG kullanılmaktadır. Bununla birlikte, tanı ve takipte potansiyel metastatik hastalık bölgelerini değerlendirmek için tüm hastalarda toraks, karın ve pelvisin kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) taraması bir gerekliliktir (20).

Raporlar, 18F 2-floro-2-deoksi-D-glikoz pozitron emisyon tomografisinin (FDG-PET-CT) kasık lenf düğümlerini karakterize edebildiğini göstermiştir. PET-CT için. 2017’de yayınlanan bir meta-analiz, PET-CT’nin T2-4 hastalığı olan hastaların ilk evrelemede geleneksel görüntülemeye değer kattığı sonucuna vardı, ancak bunu doğrulamak için daha fazla yüksek kaliteli araştırmaya ihtiyaç duyuldu, çünkü geleneksel görüntüleme karşılaştırıcıları son derece incelenen çalışmalarda heterojendi. Bununla birlikte, tedavi yanıtı veya takibin değerlendirilmesinde PET – CT’nin rutin kullanımını önermek için yeterli kanıt yoktur. PET-CT, MRG’de görülen şüpheli özelliklerin doğrulanmasına yardımcı olmak için kullanılabilir, özellikle bu tür bilgiler RT planını değiştirecekse, örneğin MRG’de malignite kriterlerini karşılamayan düz kenarlı homojen sinyal yoğunluğu genişlemiş düğümleri karakterize etmektedir. Radyasyondan kaynaklanan potansiyel ek morbidite nedeniyle inguinal reaktif lenfadenopatisinin yüksek prevalansı, ultrason (USG) kılavuzluğunda İİAB ile büyümüş lenf nodlarının daha fazla karakterizasyonu, MRG veya PET – CT taramasında malignitenin doğrulayıcı özellikleri belirgin olmadığında yardımcı olur (19, 20).

8. Anal Kanserlerde Tedavi Sürecinin Yönetimi

Tedavinin birincil amacı, lokal ve bölgesel kontrol, anal fonksiyonun korunması ve mümkün olan en iyi yaşam kalitesi ile kür elde etmektir. Anal kanserin tedavisi, alt rektumdaki adenokarsinomlardan önemli ölçüde farklıdır. Mitomisin C (MMC) ve 5-fluorourasil (5-FU) bazlı KRT kombinasyonları, bakım standardı olarak belirlenmiştir ve hastaların %80 – 90’ında tam tümör gerilemesine yol açar. Klinik olarak endike ise diğer sitotoksik ajanlar (esas olarak sisplatin) düşünülebilir. Radyasyon onkologları, tıbbi onkologlar, cerrahlar, radyologlar ve patoloğları içeren multidisipliner bir yaklaşım zorunludur. Kurtarma tedavisi olarak cerrahinin rolü kabul edilmektedir (21).

8.1. Kemoterapi

RT ile birlikte 5-FU ve MMC genellikle önerilir. Diğer seçenekler arasında 5-FU ve sisplatin yer alabilir ve bazı durumlarda diğer kemoterapi kombinasyonları kullanılabilir. Kemo-radyoterapi çalışmalarına nispeten az sayıda evre I hastalığı olan hasta dahil edildi ve bu nedenle genel verilerin T1 tümörlere uygulanması sınırlıdır. Bununla birlikte, küçük tümörler için (T1), bazı araştırmacılar tek başına harici ışın RT'yi ve ardından küçük bir hacim artışı kullanmışlardır. Buna karşılık, ilk araştırmacılar, 5-FU'ya MMC ilavesiyle kemo-radyoterapinin küçük tümörlerde (<4 cm) etkin bir lokal kontrol gösterdiğini bildirmiştir (21, 22).

Kemo-radyoterapi ile ardışık faz II çalışmaları, 5-FU ve MMC ile kombinasyon halinde nispeten düşük RT dozlarının (30 – 50 Gy) etkinliğini göstermiştir. Genel olarak, KRT önerilir, ancak optimal RT dozu bilinmemektedir. Erken randomize kontrollü Avrupa çalışmaları, birincil modalite olarak 5-FU ve MMC ile senkron KRT'nin tek başına RT'den daha üstün olduğunu göstermiştir (22).

İkinci nesil randomize çalışmalar, sisplatinin MMC'nin kombinasyonunu 5-FU ve RT ile değiştirmedeki rolünü araştırmıştır. Bu çalışmalarda, sisplatin ve 5-FU sırasıyla KRT'den önce veya sonra neo-adjuvan veya idame tedavisi olarak kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, infüze edilen 5-FU ve RT ile kombinasyon halinde sisplatinin, MMC ile karşılaştırıldığında tam yanıt oranlarını veya hastaliksız sağ kalımı iyileştirmedeğini bulmuştur (22).

8.2. Radyoterapi

RT veya brakiterapinin 50 Gy'den sonra dozu hakkında kesin bir öneride bulunmak (tedavi aralığı olan veya olmayan farklı doz fraksiyonlarının çalışmalara dayalı olarak incelenmesi) mümkün değildir. Farklı hedef hacimler ve hastalık evreleri için optimal RT dozları bilinmemektedir ve randomize klinik çalışmalarda belirlenmelidir. Tedavi alanları başlangıçta primer tümörü, anal kanalı, nodal bölgeleri ve inguinal nodları kapsamalıdır. Primer tümörü ve yüksek doz hacmi içinde muhtemel nodal tutulum bölgelerini tedavi etmek için alan azaltma önerilir. Alternatif olarak, hastalar eş zamanlı entegre boost ile tedavi edilebilir. Anal kanserde RT'nin verilmesi, hedef hacmin değişen boyutu ve şekli ve ince bağırsak, rektum, mesane, femur başları, perine ve dış genital organlar gibi doza duyarlı kritik yapılara yakınlığı nedeniyle karmaşıktır (23).

RT riskli organları korur, toksisiteyi azaltır. Kanser başlangıçta KRT ile tedavi edilir. Anal kanserli hastaların yaklaşık %10–20'sinde tedavi öncesi kolostomi gerekecektir. İki ana endikasyon, KRT sırasında anorektal ağrı ve fekal inkontinans veya beklenen fekal inkontinanstır. Üst rektal kanserlerin aksine, bir anal kanser için kalın barsak tıkanıklığı nadirdir. Literatürde kolostominin kapatılması veya tersine çevrilmesi belgelenmiş olmasına rağmen, istisna olarak düşünülmelidir. Daha yaygın olarak, anal sfinkterlere uygulanan yüksek RT dozu nedeniyle fekal inkontinans veya anal stenoz devam eder ve bu nedenle hastalara, tedavi öncesi kolostomilerinin kalıcı olma olasılığının yüksek olduğu söylenmelidir (23,24).

Cerrahi teknik için, yüksek parastomal herni ve prolapsus oranları nedeniyle loop kolostomi önerilmez. Tercih edilen teknik, açık cerrahi veya laparoskopik olarak gerçekleştirilen bir uç kolostomidir. Bu ameliyattan 2 hafta sonra KRT başlanabilir. Anal kanser teşhisi sırasında hastaların dörtte birine kadar bir perianal fistül olabilir. Fistül, malignite ile ilişkili olmayan anokriptal bir fistül olarak devam ediyor olabilir veya malign bir fistül olabilir. Bu tür fistüller, CRT sırasında >5 günlük bir tedavi aralığını gerektirebilecek lokal sepsis açısından yüksek risk altındadır. Fistülotomiden önce RT değişikliklerinin tamamen yerleşmesine izin vermek için setonun 18 aya kadar yerinde (6 aylık değişikliklerle) kalması gerekebilir. Hastalar bu potansiyel yol hakkında tam olarak bilgilendirilmelidir (24).

8.3. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Rektal tuşe ile muayene, tedaviden sonra tümör ve/veya ülserasyonun olup olmadığını tanımlamak ve tam yanıtı belirlemenin dayanak noktası olmuştur. Ağrı devam ederse veya yanıtı ölçmek zorsa, muayene genel anestezi altında yapıldığında daha bilgilendirici olabilir. Radyografik değerlendirmeye (pelvik MRG ve CT taramaları ile) ek olarak inguinal bölgelerinin klinik muayenesi de gereklidir. Ödem, rezidüel fibroz veya skar dokusunun kalıcı aktif hastalıktan ayırt edilmesi zor olabilir. Bununla birlikte, biyopsi KRT'den 8 – 12 hafta sonra kalıcı, klinik olarak şüpheli lezyonlar tamamlanması rutin olarak önerilmez. Israrlı/tekrarlayan tümörlerin çoğu KRT'nin tamamlanmasını takip eden ilk 24 ay içinde nüks eder. 3. Ayda elde edilen yanıt çok belirleyici olmayabilir ancak 6. ayda yeniden değerlendirmede klinik yanıt gözlenmezse cerrahinin gereklidir (22, 24).

Bugüne kadar, birkaç FDG PET-CT çalışması tedavi yanıtını değerlendirmiştir ve değerlendirmenin zamanlaması tartışmalıdır. Hastalık

ilerlemesi meydana gelirse, kurtarma cerrahisi önerilir. Rezidüel veya “tekrarlayan” tümör, radikal cerrahiye geçilmeden önce histolojik olarak doğrulanmalıdır. Kurtarmanın temel dayanağı, ekstra-levator bir APR’dır (25).

9. Sonuç

Küçük iyi diferansiye anal kenar karsinomları (T1 N0) yani çapı <2 cm, sfinkter tutulumu ve nodal yayılım olmayan hastalarda lokal eksizyon düşünülebilir. Diğer tüm vakalar için birinci basamak tedavi olarak kombine kemo-radyoterapi önerilir, kurtarma cerrahisi bu rejimde başarısız olanlar için ayrılmıştır. Kesintisiz tedavi, en etkili tedavidir. Aralıksız en az 45 – 50 Gy’lik dozlar veya planlı bir ara verme planlanıyorsa daha yüksek dozlar önerilir. 5-FU ve mitomisin C ile birlikte radyoterapi, tek ilaç veya üç ilaç yerine önerilir. Neo-adjüvan kemoterapi, lokal veya uzak kontrolü iyileştirmemiştir ve klinik çalışmalar dışında verilmemelidir.

Uzun vadeli yaşam kalitesi ve fonksiyonel sonuçlara ilişkin veriler nispeten azdır ve oldukça yavaş bir şekilde ilerlemektedir. Hastalık ve tedavi anorektal ve cinsel işlevi etkiler. Ek olarak, kontinans ve ‘aciliyet’ birçok hastada bozulmuş görünmektedir. RT’ye bağlı ortaya çıkan akut ve geç dönem yan etkiler, ince bağırsak ve ön pelvik içeriklere verilen dozlarla ilişkilidir. Pelvik RT genellikle kadınlarda menopoza ve doğurganlık kaybına neden olur ve ayrıca erkek doğurganlığını da etkileyebilir. Tedaviye bağlı yan etkilere ilişkin bilgiler, özellikle anorektal ve cinsel işlevsellik konusunda net bir şekilde verilmelidir. Buradaki zorluk, tedavi yoğunluğu (RT dozu ve hacmi) ile uzun vadeli yan etkiler arasındaki dengeye ince ayar yapmaktır; bu, lokal ve bölgesel aşamada anal kanserin yüksek iyileşme oranı göz önüne alındığındadır.

KAYNAKLAR

1. Leon O, Guren M, Hagberg O. Anal carcinoma survival and recurrence in a large cohort of patients treated according to Nordic guidelines. *Radiother Oncol.* 2014; 113(3):352-358.
2. Muirhead R, Partridge M, Hawkins MA. A tumor control probability model for anal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol.* 2015; 116(2):192-196.
3. Johnsson A, Leon O, Gunnlaugsson A. Determinants for local tumour control probability after radiotherapy of anal cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 128(2):380-386.

4. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol.* 2017; 46(3):924-938.

5. Sekhar H, Zwahlen M, Trelle S. Nodal stage migration and prognosis in anal cancer: a systematic review, meta-regression, and simulation study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(10):1348-1359.

6. Chatani, P.D.; Dominguez, D.A.; Aversa, J.G.; Davis, J.L.; Hernandez, J.M.; Lai, L.L.; Blakely, A.M. Local excision and chemoradiation for clinical node-negative anal adenocarcinoma. *Surg. Oncol.* 2021; 37, 101551.

7. Wang, Q.; Fu, J.; Chen, X.; Cai, C.; Ruan, H.; Du, J. What factors are associated with the poor prognosis of anal adenocarcinoma compared with low-lying rectal adenocarcinoma based on a population analysis: A propensity score matching study. *PLoS ONE* 2019; 14, e0219937.

8. Li R, Shinde A, Fakih, M, Sentovich S, Melstrom K, Nelson R, Amini A. Impact of Surgical Resection on Survival Outcomes After Chemoradiotherapy in Anal Adenocarcinoma. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2019; 17, 1203–1210.

9. Digestive system tumours. In: WHO Classification of Tumours, Editorial Board, ed. WHO Classification of Tumours. Vol 1, 5th ed. World Health Organization, 2019.

10. Zidar N, Langner C, Odar K, Anal verrucous carcinoma is not related to infection with human papillomaviruses and should be distinguished from giant condyloma (Buschke-Lowenstein tumour). *Histopathology.* 2017; 70(6):938-945.

11. Baricevic I, He X, Chakrabarty B, High-sensitivity human papilloma virus genotyping reveals near universal positivity in anal squamous cell carcinoma: different implications for vaccine prevention and prognosis. *Eur J Cancer.* 2015; 51(6):776-785.

12. De Martel C, Plummer M, Vignat J, Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* 2017; 141(4):664-670.

13. Martin D, Balermipas P, Fokas E, Are there HIV-specific differences for anal cancer patients treated with standard chemoradiotherapy in the era of combined antiretroviral therapy? *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2017; 29(4):248-255.

14. Cvejic E, Poynten IM, Kelly PJ, Psychological and utility-based quality of life impact of screening test results for anal precancerous lesions in gay and bisexual men: baseline findings from the Study of the Prevention of Anal Cancer. *Sex Transm Infect.* 2020; 96(3):177- 183.

15. Kochhar R, Renehan AG, Mullan D, The assessment of local response using magnetic resonance imaging at 3- and 6-month post chemoradiotherapy in patients with anal cancer. *Eur Radiol.* 2017; 27(2):607-617.
16. Mahmud A, Poon R, Jonker D. PET imaging in anal canal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2017; 90(1080):20170370.
17. Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Platinum-fluoropyrimidine and paclitaxel-based chemotherapy in the treatment of advanced anal cancer patients. *Oncologist.* 2017; 22(4):402-408.
18. Kim S, Francois E, Andre T, Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19(8):1094-1106.
19. Rao S, Sclafani F, Eng C, International Rare Cancers Initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT. *J Clin Oncol.* 2020; 38(22):2510-2518.
20. Ott PA, Elez E, Hirt S, Pembrolizumab in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol.* 2017; 35(34):3823-3829.
21. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017; 18(4):446-453.
22. Sclafani F, Rao S. Systemic therapies for advanced squamous cell anal cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(7):53.
23. Renehan AG, Muirhead R, Sebag-Montefiore D. Limitations of the national cancer data base to evaluate early-stage anal cancer treatment outcomes. *JAMA Surgery.* 2018; 153(7):691.
24. Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, Meadows HM, Best time to assess complete clinical response after chemoradiotherapy in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II): a post-hoc analysis of randomized controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18(3):347- 356.
25. Benson, A.B.; Venook, A.P.; Al-Hawary, M.M.; Cederquist, L.; Chen, Y.J.; Ciombor, K.K.; Freedman-Cass, D.A. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J. Natl. Compr. Cancer Netw. JNCCN* 2018; 16, 852–871.

BÖLÜM 14

NEUROGENIC BLADDER DISEASE

Elif Banu SÖKER

1. Introduction

Neurogenic bladder refers to urinary bladder problems due to disease or injury of the central nervous system or peripheral nerves involved in urination control. There are many types of neurogenic bladder, depending on the underlying cause and symptoms. Neurogenic bladder leads loss of control over the ability to urinate. It damages the urinary system day by day with results such as too much urinary incontinence or not being able to empty the urine enough. If this situation is not taken under control, it can cause much more serious permanent damage (1 – 3).

Neurogenic bladder symptoms include: dribbling of urine while urinating, inability to empty the bladder completely, trying to urinate by squeezing (in the form of straining), loss of bladder control, increased urinary tract infections, persistent leakage of urine, inability to feel whether the bladder is full, small amounts urinating more than usual (4).

Neurogenic bladder is a condition caused by the nerves not working properly along the path between the bladder and the brain. Neurogenic bladder can occur mostly at birth and after labor. Birth defects that can cause neurogenic bladder include: Spina bifida (myelomeningocele) in case the fetus' spine is not fully developed during the first month of pregnancy. Babies born with myelomeningocele often have problems with the functioning of the bladder. Sacral agenesis refers to the absence of one or more sacral vertebrae (5). Cerebral palsy is a group of chronic (long-term) disorders that impair a person's ability to control body movement and posture. These disorders; caused by injuries in the motor areas of the brain. The problem that creates cerebral palsy can occur while the baby is still in the womb or after birth. Anal atresia can be elaborated as patient group who do not have an anus hole has congenital sacral nerve disorder and neurogenic bladder may accompany (6, 7).

Neurogenic bladder can also be caused by a brain injury or bladder nerve damage in any time of life. Examples of brain injuries that can cause neurogenic bladder are: Alzheimer's disease, brain or spinal cord tumors, Multiple sclerosis, Parkinson's disease, spinal cord injury and stroke. In addition, conditions that affect the bladder muscles can be elaborated as: diabetes (which can cause nerve damage), long-term alcohol use, pelvic surgery and spinal nerve damage (8).

Since the neurogenic bladder reduces the feeling of urination or causes loss, the bladder may leak urine. Accordingly, it may cause less bladder capacity than the required bladder capacity. The bladder may not empty completely even after urinating. This is called urinary retention. Remaining urine in the bladder increases the risk of urinary tract infection. Infection can occur when urine stays in the bladder or kidneys for too long. Frequent urinary tract and kidney infections can cause greater damage over time. This can lead to kidney failure, which can be fatal in the long term (9).

Clean intermittent catheterization (CAC) can be inserted through the urethra and into the bladder to drain urine. Patients who have urine remaining in their bladder after voiding and cannot empty their bladder at all should perform CIC at certain intervals. Otherwise, the urine remaining in the bladder will cause greater damage (10). Additionally, anticholinergic drugs (oxybutynin, tolterodine, and others) can be utilized according to the patient's needs. Botulinum A toxin injections is another alternative to prevent unnecessary contraction of the bladder. Bladder augmentation (augmentation cystoplasty) is a surgery in which portions of the bowel (sigmoid colon) are removed and attached to the walls of the bladder. This reduces the internal pressure of the bladder and increases its ability to store urine (11). Lifestyle changes that involve avoiding certain foods or drinks that can irritate the bladder. These include beverages such as coffee, sodas, spicy foods, and citrus fruits. Losing weight can reduce stress on the bladder. Since the intestines are full will disturb the bladder, the intestines should also be under constant control. Intestines should be kept clean at all times. The patient should never be constipated (12 – 15).

If neurogenic bladder is not treated and more importantly, the patient is not follow-up, repeated urinary tract infections can cause greater damage to the bladder and kidney. Urine remaining in the bladder can back up to the kidneys thus causing permanent damage to the kidneys. This damage can also lead to renal failure over time (16).

The complete treatment may not be achieved since there is a nerve damage however, with certain daily lifestyle changes and pelvic floor rehabilitation,

patients can regulate intestinal motility. If there is poop incontinence, their incontinence may decrease or even disappear. The feeling of bladder fullness may increase as the amount of urination increases (17).

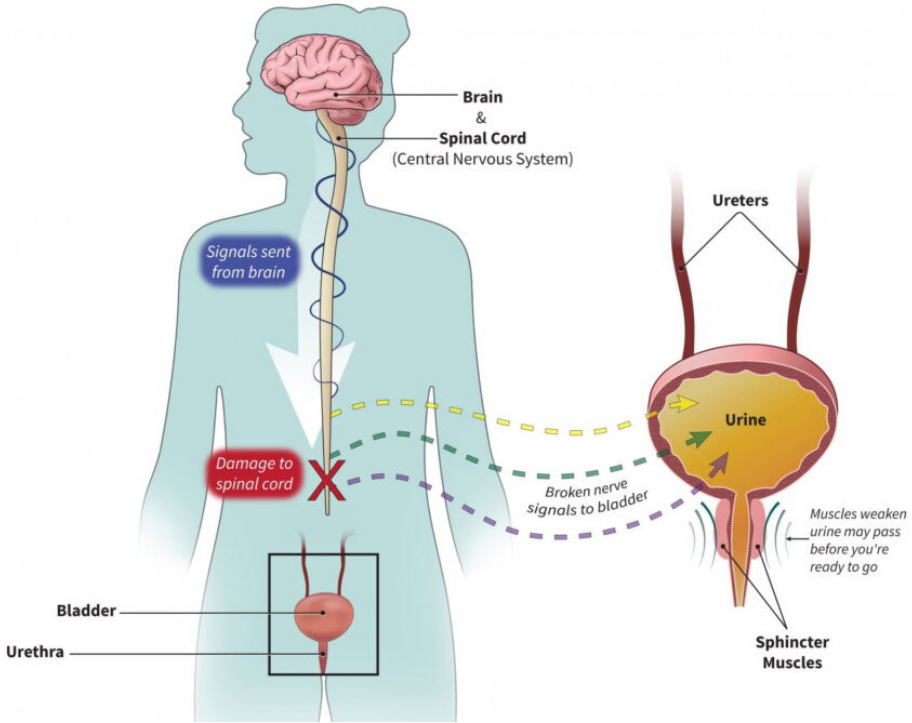


Figure 1: Frequent causes of neurogenic bladder

2. Patient History and Examination

A complete patient history, elaborating neurological diagnosis, cognitive deficits and coexisting medical condition is required to reveal problems. The urological history should focus related to the patient's complaints about urination. Symptoms associated with urinary retention indicate decreased flow, intermittent urine flow, incomplete emptying of the bladder. Urinary incontinence symptoms may be in the form of frequent urination, urgency and urge incontinence. It should be investigated whether the onset of existing symptoms is new, or whether they have worsened or changed since the neurological event. It has been found that the symptoms generally show a weak correlation with the actual micturition problem (18, 19).

Treatment should not be initiated based on symptoms alone. Additional medical problems that may contribute to current problems such as diabetes mellitus, previous cerebro-vascular events, hypertension and diuretic use should be investigated. It should be noted that, patient history should be taken regarding procedures that may affect voiding, such as previous transurethral resection of the prostate, previous surgical operations for stress incontinence, or pelvic surgery. Factors such as skills, patient's hand function, dressing, sitting balance and independence in ambulation also affect incontinence (20).

Urogenital evaluation should not be omitted and contribution of prostate-induced obstruction in men, degree of pelvic support in women should be considered. The patient's mental status is another important topic. Disorientation of the patient, unable to fulfill micturition desire may worsen the situation (21).

Sensory examination should focus on determining the level of injury in patients with spinal cord injury. Especially if the lesion level is above T6, it is important to determine this in terms of autonomic dysreflexia risk. Sacral sensory examination evaluates the afferent branch of the sacral micturition center (pudendal nerve)(Fig. 2) (22).

Pain and loss of superficial sensation in the hands and feet suggest peripheral neuropathy. In motor evaluation, the level of injury and whether it is complete are determined in patients with spinal cord injury (23). Hand function, upper and lower extremity spasticity, sitting, standing and ambulation status should be evaluated. Determination of anal sphincter tone can guide the physician about the localization of the lesion. Decreased or absent anal sphincter tone suggests a sacral or peripheral nerve lesion, and an increase suggests a suprasacral lesion. Presence of voluntary anal contraction indicates the presence of sacral innervation and the suprasacral continuity of this innervation (24).

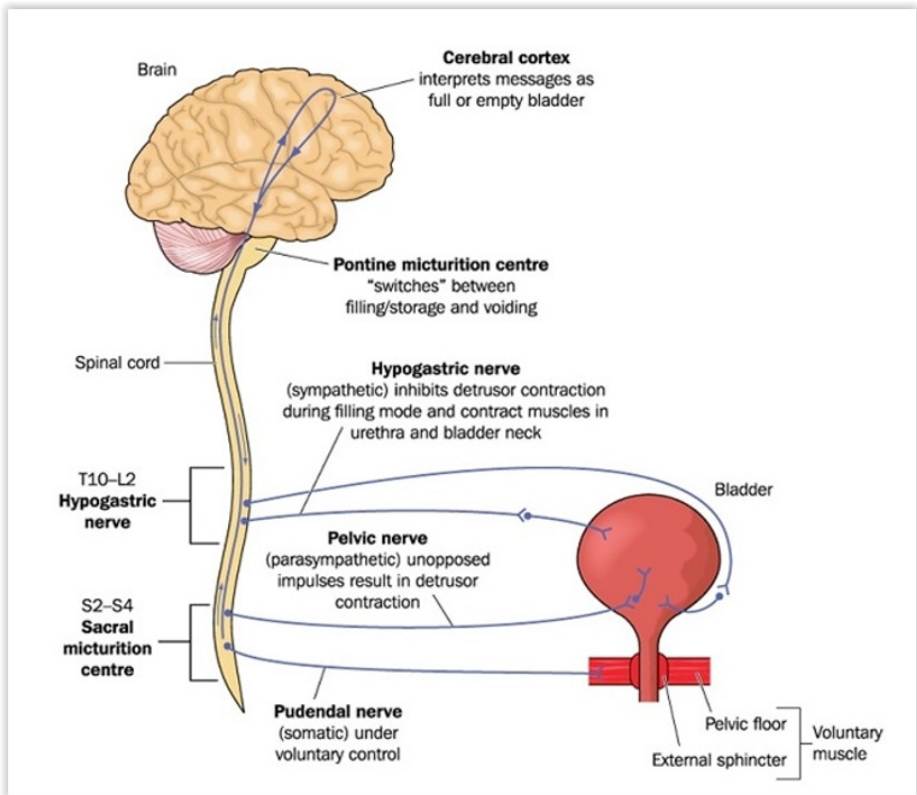


Figure 2: Diagnostic approach to neurogenic bladder

Cutaneous reflexes are helpful in neurourological evaluation of cremasteric reflex (L1 – L2), bulbocavernous reflex (BCR) (S2 – S4) and anal reflex (S2 – S4). The absence of these cutaneous reflexes suggests a pyramidal tract lesion or a peripheral lesion (25 – 28).

3. Evaluation of Upper and Lower Urinary Tracts

The type of tests to be used and the follow-up depend on the disease process, the clinical course of the patient, and pre-existing urological problems that require follow-up. If the disease process is a condition such as a stroke, which is known not to affect the upper urinary tract generally, the evaluation should be directed to the lower urinary tract (29).

In diseases such as multiple sclerosis, which are known to sometimes affect the upper urinary tracts, initial evaluations of the upper tract and periodic scans should be performed thereafter. Apart from this, investigations should lead

to the lower tract with urine analysis, culture and culture antibiogram, amount of post-void residue and urodynamic evaluations (29).

Evaluations are usually made annually, but may be done more frequently or more intermittently depending on the clinical course of the patient. Patients with spinal cord injury, especially those with potentially high intravesical micturition pressure, require continuous monitoring of the upper as well as the lower tract. There is no study investigating how often the tests should be performed. In general, the approach is to perform an annual evaluation for the first 5 – 10 years for spinal cord injury patients and to perform evaluations every 2 years if their upper tracts are stable. However, those with permanent suprapubic or Foley catheters are usually taken for cystoscopic evaluation once a year to rule out stones and bladder tumors (29 – 32).

3.1. Test Used in the Evaluation of the Upper Urinary Tract

Although intra-venous pyelography (IVP) has traditionally been used to image the kidneys and ureters, USG and renal scintigraphy have largely replaced IVP. The reasons why IVP is not used to screen patients are potential allergic reactions, exposure to radiation, and inconvenience to the patient, especially with regard to administering a laxative the night before. IVP provides good anatomical details when possible renal or ureteral tumors, possible ureteral stones are suspected (32).

Renal USG is helpful in detecting hydronephrosis and kidney stones. The disadvantage is that its outcomes depend on the person conducting the evaluation and does not show renal function. While some institutions use renal USG for initial screening, most prefer direct urinary system radiography (DUSR), IVP, or as an adjunct examination from renal USG if there is a possible anatomical defect or stone observed on renal scintigraphy. CT should be considered if further anatomical examination is required.

Quantitative renal scintigraphy (QRS) is an excellent way to monitor renal function and drainage. Many institutions use it as a primary modality for assessing renal function. Attempts should be made to obtain glomerular filtration rate (GFR) and effective renal plasma flow (ERPA) (33).

If the institution is unable to obtain GFR or ERPA, renal scintigraphy and 24-hour urinary creatinine clearance can be used annually to quantitatively monitor renal function. Measurement of creatinine clearance in 24-hour urine is a practical and acceptable method for determining GFR in patients with spinal cord injury. Serum creatinine is not helpful in monitoring renal function because it can remain normal despite moderate or severe renal damage (34).

Tests used in the Evaluation of the Upper Urinary Tract:

- *Ultrasoundography (USG)*
- *Direct urinary tract radiography (DUTR)*
- *Computerized tomography (CT)*
- *Intravenous pyelography (IVP)*
- *Creatinine clearance*
- *Renal scintigraphy*

3.2. Tests Used in the Evaluation of the Lower Urinary Tract

The tests used to evaluate the lower tract are cystogram, cystoscopy and urodynamic applications. Since each of these requires instrumentation, culture and antibiogram are done beforehand and if the result is positive, giving antibiotics before the test is the most appropriate way to follow (34).

Some indications for cystoscopy in patients with micturition disorder can be elaborated as hematuria, recurrent symptomatic urinary tract infection (UTI), recurrent asymptomatic bacteriuria with stone-forming microorganism (*Proteus mirabilis*), episode of genitourinary sepsis, urinary retention or incontinence, eggshell stone fragments that come out while irrigating the catheter and long-term continuous catheterization. Cystoscopy is also indicated when removing a Foley catheter that has been left for 4 – 6 weeks or when switching to a different type of treatment such as clean intermittent catheterization (CAC). Cystoscopy may show pubic hair or eggshell stones that can be missed on the radiograph and serve as a focus for bladder stones (35).

3.2.1. Urodynamic Applications

The purpose of urodynamic applications is to provide objective information about micturition dysfunction and dysfunctions of the lower urinary tract. Urodynamic covers dynamic studies related to storage and discharging and transport of urine from the urinary tract. For this reason, urodynamic studies are used to create the patient's symptomatic complaints and to provide a pathophysiological explanation for their current complaints (36).

Bladder and urethra function and evacuation phases of micturition in the diagnosis and treatment of micturition-related disorders should be considered separately during the storage. In normal micturition, during the storage phase, the bladder relaxes, the urethra contracts, and during the evacuation phase, the bladder contracts and the urethra relaxes. Therefore, the disorder in the

individual may be caused by the behavior of the bladder or urethra during the storage or emptying phase (37).

Urodynamic studies:

- *Cystometry-sphincter electromyography (EMG)*
- *Uroflowmetry*
- *Urethral pressure studies*
- *Pressure-current studies*
- *Video-urodynamic evaluation*
- *Ambulatory urodynamics.*

In the evaluation of neurogenic bladder dysfunctions, cystometry with sphincter EMG or, if available, video-urodynamic examination should be performed. The procedure should be explained to the patient before urodynamic studies are performed. Adequate history should be taken, physical examination should be performed, and a 3 – day micturition diary should be requested if possible. Before the urodynamic examination, the person's bowels should be emptied as rectal contractions due to feces can be recorded. However, in the presence of UTE, it should not be performed immediately after an intervention such as a recent cystoscopy. Many pharmacological agents can affect detrusor or sphincter function. Patients should discontinue these drugs or their effect on urodynamic examination results should be considered (38).

Par-enteral antibiotic prophylaxis should be applied to patients with heart valve prosthesis, mitral valve prolapse, and joint prosthesis. Routine oral prophylactic antibacterial drugs do not necessarily need to be administered prior to urodynamic examination, but those at risk for UTE are usually treated 24 – 48 hours after the examination (37).

The risk of autonomic dysreflexia, a life-threatening condition, should be considered in patients with neurological lesions above T6. If the patient develops autonomic dysreflexia during the urodynamic examination, the bladder should be emptied immediately, and if there is no rapid improvement, an anti-hypertensive such as nifedipine should be administered to the patient. Patients known to develop autonomic dysreflexia can be treated with nifedipine or an alpha-blocker agent or both before the examination (37).

In the urodynamic evaluation of neurogenic bladder dysfunctions, cystometry with sphincter EMG and, if available, video-urodynamic evaluation are the most valuable methods (38).

Tests Used in the Evaluation of the Lower Urinary Tract:

- *Urine analysis, culture and sensitivity tests*
- *Residue after micturition*
- *Cystoscopy*
- *Cystogram*
- *Urodynamic examinations*

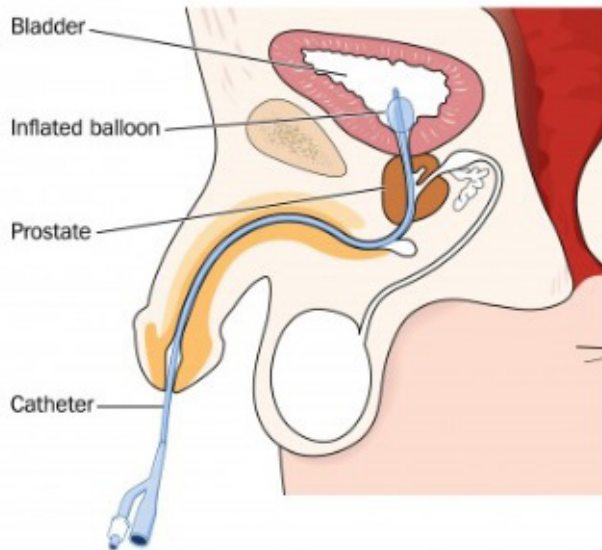


Figure 3: Bladder management in neurogenic disease

3.2.2. Cystometrography (CMG)

CMG forms the basis of urodynamic studies. CMG is performed to examine the function of the bladder and urethra during both the storage and evacuation phases of micturition. The term cystometry is commonly used to describe the urodynamic examination of the filling phase of the micturition cycle. Filling cystometry is the method in which the pressure/volume relationship of the bladder is measured during the filling of the bladder (39).

During CMG, the patient should be awake, not in sedation, and should not take any medication that may affect the function of the lower urinary tract. CO₂ as gas or water, saline or radiographic contrast agent as liquid can be used

to fill the bladder. The advantage of liquid CMG is the physiological filling of the bladder. The fluid also allows the detection of urinary incontinence and allows the continuation of cystometry with micturition examination. If contrast material is used, video-urodynamic examination can be performed. CMG can be performed in the laboratory or in the ambulatory setting with the patient in the supine position, sitting or standing. The International Continence Society (ICS) no longer recommends separating filling rates into slow, medium and fast. In practice, almost all examinations are performed with a medium filling speed. It may be more important to consider whether the filling rate used during the examination can be counted as physiological (39).

3.3.3 Uroflowmetry

Urine flow studies are the only noninvasive urodynamic tests. It reflects the final result of micturition activity. It is affected by the efficiency of detrusor contraction and the completeness of sphincter relaxation as it is affected by these variables, uroflowmetry cannot be used as a diagnostic examination, but it gives an idea about the efficiency of micturition activity together with the measurement of residual urine, and is a fast and economical screening method (39, 40).

3.3.4. Pressure-Flow Studies

Pressure-flow studies during bladder emptying the relationship between the pressure in the bladder and the urine flow rate is measured. The voiding phase begins when voiding is permitted or uncontrollable voiding occurs (39, 40).

3.3.5. Videourodynamic Studies

Fluoroscopic examination of the lower urinary tract of urodynamic parameters is a technique in which it is displayed simultaneously with its display. While urodynamic studies can adequately assess detrusor function and adequately describe decreased bladder compliance and detrusor overactivity. Video-urodynamics examinations facilitated the diagnosis of proximal and distal sphincter dyssynergia indicates the presence of reflux and bladder diverticula (39, 40).

4. Classification of Neurogenic Bladder

The classification system of neurogenic bladder can be applied to any type of voiding dysfunction (41):

It is suitable for dysfunctions and 3 factors are taken into account:

1. *Anatomical localization of the lesion,*
2. *Neurological complete-incomplete formation of the lesion,*
3. *Whether the lower urinary tract function is balanced or not. (defined by residual urine amount according to bladder capacity)*

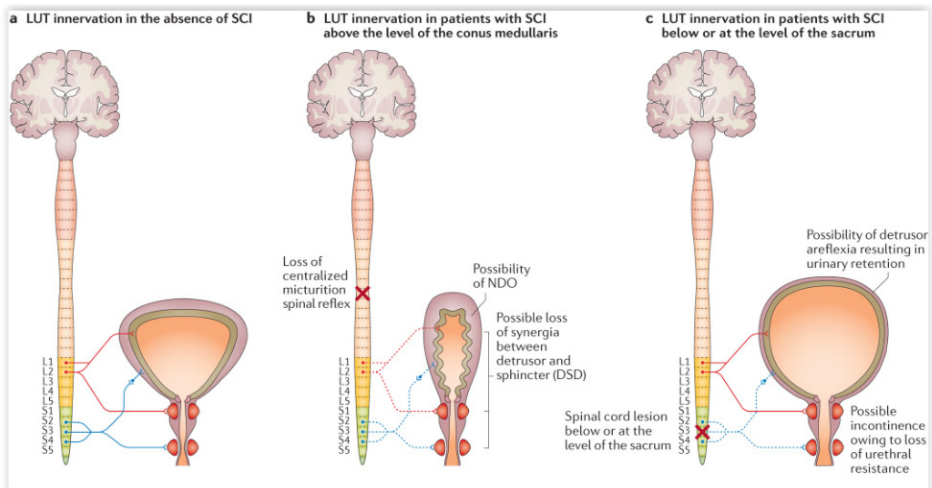


Figure 4: Classification of Neurogenic Bladder after spinal cord injury

Initial functional classification was based on cystometric findings and 5 main groups were defined:

1. *Sensory neurogenic bladder*
2. *Motor paralytic bladder*
3. *Uninhibited neurogenic bladder*
4. *Reflex neurogenic bladder*
5. *Autonomic neurogenic bladder.*

Table 1: Neurogenic bladder classification developed by ICS.

Retention Phase	Voiding Phase
Bladder function Detrusor activity: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal or stable</i> ▪ <i>overactive</i> ▪ <i>unstable</i> ▪ <i>hyperreflexic</i> 	Detrusor activity: <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal</i> ▪ <i>hypoactive</i> ▪ <i>acontractile</i>
Bladder sensation <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal</i> ▪ <i>increased</i> ▪ <i>decreased</i> ▪ <i>none</i> 	Urethral function <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal</i> ▪ <i>obstructive</i> ▪ <i>overactive</i> ▪ <i>mechanical</i>
Bladder capacity <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal,</i> ▪ <i>increased,</i> ▪ <i>decreased</i> 	
Compliance <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal,</i> ▪ <i>increased,</i> ▪ <i>decreased</i> 	
Urethral Function <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>normal,</i> ▪ <i>insufficient</i> 	

The ICS classification is an extension of the urodynamic classification system.(Table 1). The storage and voiding phases of micturition are defined separately, and various indicators are used in each to describe bladder and urethral function. In practice, it is common to use a combination of both anatomical and functional classifications with any known neurologic lesion defined in anatomical terms (such as supraspinal, suprasacral). Neurological causes of incontinence can best be classified as suprapontine, pontine, spinal, and subsacral based on the level of the pathological event (23). Here, neurogenic bladder dysfunctions encountered at these levels will be discussed on the basis of the most common neurological events, cerebrovascular events (CVE) and spinal cord injury (42).

5. Treatment

Goals of treatment (40 – 45)

- *Protecting the upper urinary system*

To prevent renal failure and to reduce deaths due to urological causes in this patient group, especially by maintaining the intravesical pressure within safe limits during both storage and evacuation phases.

- *Prevention of urinary incontinence*

In this way, to provide social rehabilitation of the patient and to prevent urinary infections.

- *Increasing the patient's quality of life*

Helping the patient's social adaptation

- *Returning lower urinary system functions to normal*

Types of bladder, sphincters, and urethral dysfunctions improvement according to:

- *Non invasive conservative treatment*
 - ✓ Techniques for emptying the bladder with support:
 - Crede maneuver
 - Valsalva maneuver
- *Treatment of lower urinary system disorders*
 - ✓ Behavioral treatment
 - ✓ Pelvic floor exercises
 - ✓ Biofeedback
- Drug treatment:
 - ✓ Detrusor overactivity:
 - Oxybutynin
 - Trospium chloride
 - Tolterodine
 - Propiverine
 - Solifenacin
 - Darifenacin
 - ✓ Detrusor under activity:
 - Bethanechol

- ✓ Reducing bladder outlet resistance:
 - Alpha-blockers
- *Electrical neuromodulation*
 - ✓ Pudental nerve stimulation
- *External tools*
 - Condom catheters
 - Pads

Guidelines for non-invasive conservative treatment (42):

1. *The first goal in any treatment is the protection of upper urinary system.*
2. *Anticholinergic should be first choice drugs in the treatment of overactive detrusor*
3. *Rehabilitation and neuro-modulation are effective in selected cases.*
4. *Condom catheters and pads can tolerate the patient's incontinence.*
5. *The techniques of emptying the bladder with support should be applied very carefully.*

Minimally invasive treatment (40):

1. *Catheterization*
 - i. *Clean intermittent catheterization- Gold standard*
 - ii. *Suprapubic cystostomy – At a lower rate*
 - iii. *Indwelling urethral catheters – Last choice*

Guidelines for Catheterization (43):

1. *Clean intermittent catheterization is the gold standard treatment.*
2. *Catheterization should be taught very well to the patients and its risks should be explained.*
3. *A catheter diameter of 12 – 14 F should be preferred.*
4. *It is appropriate to perform catheterization 4 – 6 times a day.*
5. *The bladder volume should remain below 400 ml and catheterization should be performed, no residue should be left at the end.*
6. *Indwelling urethral or suprapubic silicone catheters should be preferred.*

Intra-vesical drug therapy:

- *Anticholinergic drugs*
- *Capsaicin and resiniferatoxin*
- *Botulinum toxin*

Intravesical electrostimulation

Procedures for bladder neck and urethra:

- *Botulinum toxin injection into the sphincter*
- *Balloon dilatation*
- *Sphincterotomy*
- *Bladder neck incision*
- *Stents*

Treatments aimed at increasing the bladder outlet resistance:

- *Periurethral injections*
- *Urethral plugs, valves*
- *Pumped urethra prosthesis*

Guidelines for minimally invasive treatment (44, 45):

1. *Botulinum toxin injections into the bladder are the most promising intravesical drug administration for overactive bladders.*
2. *In some selected patients, intravesical electrostimulation may be useful.*
3. *Laser Sphincterotomy is the standard treatment for DSD. Botulinum toxin injection into the sphincter should be the first choice in patients who are not suitable for surgical procedures. A bladder neck incision will be effective in patients with a fibrotic bladder neck.*

Surgical treatment

- *Urethral slings*
- *Artificial sphincter*
- *Bladder neck and urethra reconstruction*
- *Auto-augmentation (Detrusor myectomy)*
- *Denervation, deafferentation, neurostimulation, neuromodulation*
- *Covering of the bladder with striated muscle*
- *Bladder augmentation or substitution*
- *Urinary diversion*

Guidelines for surgical treatment (44):

1. *Detrusor overactive*
 - *Detrusor myemectomy conservative approaches fail. It is a method that can be tried in cases where it is possible.*

- *Sacral root stimulation in some patients with complete lesions. Sacral neuromodulation can be effective in some patients with sacral rhizotomy and incomplete lesions.*

- *Augmentation may be a viable option when a severely thickened wall cannot achieve sustainable results with less invasive procedures.*

2. Underactive

- *Sacral root stimulation together with sacral rhizotomy and sacral neuromodulation are highly effective in selected patients.*

REFERENCES

1. Panicker JN, Fowler CJ, Kessler TM. Lower urinary tract dysfunction in the neurological patient: clinical assessment and management. *Lancet Neurol* 2015;14(07):720–732

2. de Groat WC. A neurologic basis for the overactive bladder. *Urology* 1997;50(6A, Suppl): discussion 53–5636–52

3. Panicker JN, Seth JH. C-fibre sensory nerves - not so silent as we think? *BJU Int* 2013;112(01):129–130

4. Martinez-Martin P, Schapira AH, Stocchi F, et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. *Mov Disord* 2007;22(11):1623–1629

5. Balash Y, Peretz C, Leibovich G, Herman T, Hausdorff JM, Giladi N. Falls in outpatients with Parkinson's disease: frequency, impact and identifying factors. *J Neurol* 2005;252(11):1310–1315

6. Smith M, Seth J, Batla A, Hofereiter J, Bhatia KP, Panicker JN. Nocturia in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Clin Pract (Hoboken)* 2015;3(02):168–172

7. Sakakibara R, Panicker J, Finazzi-Agro E, Iacovelli V, Bruschini HParkinson's Disease Subcommittee, The Neurourology Promotion Committee in The International Continence Society. A guideline for the management of bladder dysfunction in Parkinson's disease and other gait disorders. *Neurorol Urodyn* 2016;35(05):551–563

8. Sakakibara R, Panicker J, Simeoni S, et al. Bladder dysfunction as the initial presentation of multiple system atrophy: a prospective cohort study. *Clin Auton Res* 2019;29(06):627–631

9. Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Kishi M. Genitourinary dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(01):2–12

10. Sakakibara R, Hattori T, Uchiyama T, Yamanishi T. Videourodynamic and sphincter motor unit potential analyses in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(05):600–606
11. Sakakibara R, Kanda T, Sekido T, et al. Mechanism of bladder dysfunction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Neurourol Urodyn* 2008;27(06):507–510
12. Ransmayr GN, Holliger S, Schletterer K, et al. Lower urinary tract symptoms in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease, and Alzheimer disease. *Neurology* 2008;70(04):299–303
13. Sink KM, Thomas J III, Xu H, Craig B, Kritchevsky S, Sands LP. Dual use of bladder anticholinergics and cholinesterase inhibitors: long-term functional and cognitive outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2008;56(05):847–853
14. Han KS, Heo SH, Lee SJ, Jeon SH, Yoo KH. Comparison of urodynamics between ischemic and hemorrhagic stroke patients; can we suggest the category of urinary dysfunction in patients with cerebrovascular accident according to type of stroke? *Neurourol Urodyn* 2010;29(03):387–390
15. Kuchel GA, Moscufo N, Guttmann CR, et al. Localization of brain white matter hyperintensities and urinary incontinence in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009; 64(08):902–909
16. Tadic SD, Griffiths D, Murrin A, Schaefer W, Aizenstein HJ, Resnick NM. Brain activity during bladder filling is related to white matter structural changes in older women with urinary incontinence. *Neuroimage* 2010;51(04):1294–1302
17. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph PA, Perrouin-Verbe BGENULF. The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler* 2007;13(07):915–928
18. Mahajan ST, Patel PB, Marrie RA. Under treatment of overactive bladder symptoms in patients with multiple sclerosis: an ancillary analysis of the NARCOMS Patient Registry. *J Urol* 2010;183 (04):1432–1437
19. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol* 2016;13 (05):275–288
20. Smith MD, Seth JH, Fowler CJ, Miller RF, Panicker JN. Urinary retention for the neurologist. *Pract Neurol* 2013;13(05):288–291
21. Panicker JN, Game X, Khan S, et al. The possible role of opiates in women with chronic urinary retention: observations from a prospective clinical study. *J Urol* 2012;188(02):480–484

22. Datta SN, Chaliha C, Singh A, et al. Sacral neurostimulation for urinary retention: 10-year experience from one UK centre. *BJU Int* 2008;101(02):192–196
23. Panicker JN, Seth JH, Khan S, Open-label study evaluating outpatient urethral sphincter injections of onabotulinumtoxinA to treat women with urinary retention due to a primary disorder of sphincter relaxation (Fowler's syndrome). *BJU Int* 2016;117 (05):809–813
24. Lawrenson R, Wyndaele JJ, Vlachonikolis I, Farmer C, Glickman S. Renal failure in patients with neurogenic lower urinary tract dysfunction. *Neuroepidemiology* 2001;20(02):138–143
25. Castel-Lacanal E, Gamé X, Clanet M, et al. Urinary complications and risk factors in symptomatic multiple sclerosis patients. Study of a cohort of 328 patients. *Neurourol Urodyn* 2015;34(01):32–36
26. Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012;50(07):558–562
27. Kessler TM. Diagnosis of urinary incontinence. *JAMA* 2008;300 (03):283, author reply 283
28. Fowler CJ, Panicker JN, Drake M, et al. A UK consensus on the management of the bladder in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80(05):470–477
29. Podnar S, Trsinar B, Vodusek DB Bladder dysfunction in patients with cauda equina lesions. *Neurourol Urodyn* 2006;25(01):23–31
30. Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2018; 33(03):372–390
31. Stöhrer M, Mürtz G, Kramer G, Schnabel F, Arnold EP, Wyndaele JJPropiverine Investigator Group. Propiverine compared to oxybutynin in neurogenic detrusor overactivity—results of a randomized, double-blind, multicenter clinical study. *Eur Urol* 2007;51 (01):235–242
32. Ethans KD, Nance PW, Bard RJ, Casey AR, Schryvers OI. Efficacy and safety of tolterodine in people with neurogenic detrusor overactivity. *J Spinal Cord Med* 2004;27(03):214–218
33. van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol* 2011; 2011:834753
34. Madhuvrata P, Singh M, Hasafa Z, Abdel-Fattah M. Anticholinergic drugs for adult neurogenic detrusor overactivity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012;62(05):816–830

35. Buser N, Ivic S, Kessler TM, Kessels AG, Bachmann LM. Efficacy and adverse events of antimuscarinics for treating overactive bladder: network meta-analyses. *Eur Urol* 2012;62(06):1040–1060
36. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, et al. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* 2015;175(03):401–407
37. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association between anticholinergic medication use and cognition, brain metabolism, and brain atrophy in cognitively normal older adults. *JAMA Neurol* 2016;73(06): 721–732
38. Fox C, Smith T, Maidment I, et al. Effect of medications with anticholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing* 2014;43 (05):604–615
39. Davis TP, Sanchez-Covarubias L, Tome ME. P-glycoprotein trafficking as a therapeutic target to optimize CNS drug delivery. *Adv Pharmacol* 2014;71:25–44
40. Chancellor MB, Staskin DR, Kay GG, Sandage BW, Oefelein MG, Tsao JW. Blood-brain barrier permeation and efflux exclusion of anticholinergics used in the treatment of overactive bladder. *Drugs Aging* 2012;29(04):259–273
41. Wagg A, Verdejo C, Molander U. Review of cognitive impairment with antimuscarinic agents in elderly patients with overactive bladder. *Int J Clin Pract* 2010;64(09):1279–1286
42. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Porena M. Six-year follow-up of botulinum toxin A intradetrusorial injections in patients with refractory neurogenic detrusor overactivity: clinical and urodynamic results. *Eur Urol* 2009;55(03):705–711
43. Kennelly M, Dmochowski R, Ethans K, Long-term efficacy and safety of onabotulinumtoxinA in patients with urinary incontinence due to neurogenic detrusor overactivity: an interim analysis. *Urology* 2013;81(03):491–497
44. Peters KM, Carrico DJ, Perez-Marrero RA, et al. Randomized trial of percutaneous tibial nerve stimulation versus Sham efficacy in the treatment of overactive bladder syndrome: results from the SUmiT trial. *J Urol* 2010;183(04):1438–1443
45. Kabay SC, Kabay S, Yucel M, Ozden H. Acute urodynamic effects of percutaneous posterior tibial nerve stimulation on neurogenic detrusor overactivity. *Neurourol Urodyn* 2009;28(01):62–67

BÖLÜM 15

LAPAROSKOPIK CERRAHİ KOMPLİKASYONLARI

İbrahim H. Özata

Esra Çelik

Giriş

Laparoskopinin tanı amaçlı kullanılmasından majör ameliyata evrilmesi, son otuz yılda gerçekleşen, cerrahi için oldukça hızlı ve önemli bir gelişmedir (1,2). Günümüz tanımıyla laparoskopi abdomen duvarına bir veya birden fazla küçük insizyon yoluyla gerçekleştirilen bir cerrahi tekniktir. Özellikle genel cerrahi, jinekoloji ve üroloji alanlarında abdominal ve retroperitoneal işlemler için sıklıkla tercih edilmektedir. Laparotomiye kıyasla daha küçük skar dokusuna sebep olması, daha az analjezi ihtiyacına bağlı daha hızlı iyileşme, normal bağırsak fonksiyonlarına daha kısa sürede dönülmesi, adhezyon oluşum riskinin azalması ve bunlara bağlı daha kısa süre hastanede yatış gibi birçok avantaja sahiptir (2-4). Ayrıca bazı durumlarda laparoskopik cerrahi tercih etmenin daha az kanamaya ve komplikasyona yol açtığı, ameliyat süresini kısaltma gibi kolaylıklar sağladığı bilinmektedir (5). Buna karşın bazı vakalarda, pulmoner emboli, fistül oluşumu, transfüzyon, önceden planlanmamış ek cerrahilere gereksinim duyma gibi majör komplikasyon risklerinin laparoskopik ve açık cerrahiler için benzer olabileceği gözlenmiştir.

Laparoskopik cerrahi, enstrümanları ve kendine özgü teknik konuları ile birçok deneyimli cerrahi dahi zorlayabilmektedir. Örneğin bunlardan ilki iki boyutlu görüntü sonucu derinlik algısının kaybolmasıdır. İkinci olarak ameliyat süresince çeşitli anatomik yapılar manipüle edilirken endoskopun cerrahi alanda sabit kalmamasına bağlı görüşü kısıtlaması örnek verilebilir. Üçüncüsü birçok laparoskopik enstrümanın aynı anda ameliyat alanına girmesi sonucu dar bir çalışma alanına sahip olunmasıdır. Port yerleştirilecek alanın konfigürasyonunun hasta anatomisine bağlı belirlenmesi de ek bir zorluk oluşturabilmektedir. Dördüncü olarak vücut sıvıları, kan ve irrigasyonun endoskop ucunda veya port

bölgelerinde birikmesi görüşü engelleyebilmektedir. Diseksiyon enstrümanları da (örnek olarak monopolar koter, Cavitron Ultrasonik Cerrahi Aspiratör [CUSA] sıvı içine batırıldığında yeterli performansta kullanılamazlar ve kullanılmaya devam edilmesi durumunda sıvıların etrafa sıçramasına sebep olabilirler. Böyle bir süreçte deneyimli dahi olsa cerrahın kanama miktarını tespit etmesi oldukça zordur ve açık cerrahiye geçip geçmeme kararı kanama hacmine ve cerrahın tecrübesine bağlıdır. Ayrıca ışık absorpsiyonundaki değişimler de çeşitli zorluklara yol açabilmektedir. Kanlı dokular ışığı boyanmamış dokulara kıyasla daha az yansıtır. Bu da anatomik yapılar ve diseksiyon planlarının ayrımını güçleştirmektedir. Görüntüleme güçlüğe yol açan diğer bir faktör ise diseksiyon ve hemostaz için kullanılan elektro-cerrahi aletlerinin karın içinde oluşturduğu duman ve buhardır. Abdominal portların düzenli olarak açılıp dumanın boşaltılması intraabdominal basınç ve pnömoperitoneumda kayba yol açarak hem operasyon alanının hem de enstrüman yerleşimlerinin bozulmasına neden olmaktadır. Bu duruma çözüm olarak üretilen duman tahliyesi ve filtre sistemleri ise görüntüyü iyileştirirken operasyona yüksek bir ekstra mali yük eklemektedir. Ek olarak ameliyatın erken evresinde, özellikle endoskop sıcaklığının vücut sıcaklığına ulaşmasına kadar geçen sürede kamera sıklıkla buğulanma eğilimindedir. Buna çözüm olarak da bazı cerrahlar teleskop ısıtıcı ve buğulanma karşıtı solüsyonlar (antifog solutions) kullanmaktadır. Son olarak görüntülemeye bağlı yarı-paradoksal el hareketleri ile işlem yapmak yani solun sağ, sağın sol, altın üst, üstün alt olması cerrah için güçlü bir beyin jimnastiği olmaktadır. Tüm bu güçlükler, laparoskopik cerrahinin komplikasyon riskini arttıracak faktörlerdendir.

Laparoskopik komplikasyonlar genelde en kapsamlı şekilde jinekolojik cerrahi araştırmalarda değerlendirilmiştir ve bu bulguların diğer abdominal ve retroperitoneal cerrahiler için de geçerli olacağı düşünülmektedir (6). Çünkü insan anatomisi bazı varyasyonlar olsa da genel olarak benzerdir. Buna ek olarak cerrahi materyaller ve metotların gelişiminin bir ürünü olan laparoskopiye özgü ciddi komplikasyonların riski totalde oldukça düşüktür. Ancak bunların bilinmesi ve öngörülebilmesi, cerrahın ameliyat sürecindeki başarısında oldukça etkilidir.

Çalışmalara göre laparoskopik cerrahi komplikasyonların neredeyse yarısı kamera ile abdomene giriş ve port yerleştirme sırasında görülmektedir (7). Çünkü bu ilk girişte görüntüleme tekniği kullanılmadan kör bir şekilde cerrahi enstrümanlar abdomen içine yerleştirilir (8). Bu sebeple laparoskopik cerrahi aday hastalar; riskler, kısa dönemli ve uzun dönemli olası komplikasyonlar hakkında detaylı şekilde bilgilendirilmelidir. Ek olarak hastanın kişisel

risk faktörleri de danışmanlık sürecinde göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörlere hastanın vücut kütle indeksi, obezite durumu veya belirgin düşük kilosu, immün supresyon altında olması, geçirdiği cerrahiler ve bunlara bağlı olmuş anatomik değişiklikler, anatomik malformasyonlar, peritonit veya inflamatuvar bağırsak hastalıkları öyküsü dahil edilebilir (8). Divertikülit, pelvik inflamatuvar hastalık gibi cerrahi gerektirecek intraabdominal veya pelvik bir hastalık, laparoskopik cerrahi sonrası adhezyon riskini arttırmaktadır. Buna ek olarak büyük abdominal veya pelvik kitleler ve aşırı bağırsak distansiyonu da laparoskopik cerrahi için önemli birer risk faktörüdür. Kardiyopulmoner hastalıklara bağlı solunum ve dolaşım rezervlerinin yetersizliği de laparoskopik cerrahide komplikasyon riskini arttırmaktadır. Çünkü pnömoperitoneumun getirdiği fizyolojik değişiklikler hasta tarafından kompanse edilemeyebilir ve bu, detaylı bir risk değerlendirmesi, uygun laparoskopik yaklaşım veya dikkatli planlanmış bir açık cerrahi gerektirebilir (9).

Yukarıda bahsedilen risk faktörleri hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar cerrahlar için aydınlatıcı bilgiler içermekle birlikte bazen de analizler konusunda kafa karıştırıcı olabilmektedir. Örneğin See vd. tarafından ABD’de destekleyici bir laparoskopi kursu sonrası 181 üroloji cerrahi ile yapılan çalışma göstermiştir ki kurs almayan cerrahların, kursa katılan cerrah arkadaşlarına kıyasla kursun 3. ve 12. ayında en az bir komplikasyonla sonuçlanan ameliyat yapma riski 3 ila 5 kat daha fazladır (10). Bu da bize cerrah tecrübesinin önemli bir prediktör olduğunu göstermektedir. Ancak 4 cerrah tarafından gerçekleştirilen 512 adet açık ve 112 adet laparoskopik bağırsak rezeksiyonu operasyonunu karşılaştıran bir çalışmada ise komplikasyon insidansı ile cerrahlara verilen laparoskopik eğitimin hiçbir ilişkisi olmadığı gözlenmiştir. Laparoskopide gözlenebilecek teknik komplikasyonlarda, asıl inflamatuvar nedenli cerrahi endikasyonlarının güçlü bir prediktör olduğu tespit edilmiştir (11).

Laparoskopiye bağlı komplikasyonlar ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında gözlemlenebilir. Bunlar abdomene girişe ilişkin komplikasyonlar, pnömoperitoneuma ilişkin komplikasyonlar, doku diseksiyonu ve hemostaza ilişkin komplikasyonlar ve diğer komplikasyonlar olmak üzere dört ana gruba ayrılabilir. Abdomene girişe dair komplikasyonlar altında ise minör ve majör vasküler hasarlar, kanama kontrolü, çeşitli organ hasarları, sinir hasarı, herniasyon ve cerrahi alan enfeksiyonları bulunmaktadır. Ameliyat sonrası dönemde ise özellikle vasküler ve bağırsak ilişkili komplikasyonlar gözlenmektedir ve başlıklar altında bu konulara değinilmiştir. Bölümün ilerleyen kısmında başlıklar sırasıyla tartışılmaktadır.

1. Abdomene Girişe Dair Komplikasyonlar

Abdomen insuflasyonu ile pnömoperitoneum oluşturmak ve abdomene giriş yolu açmak laparoskopik cerrahi için gerekli ön koşuldur ve abdomene ilk girişin zorlu bir işlem olmasına bağlı potansiyel bir komplikasyon sebebidir. Bunun için de vasküler hasar, gastrointestinal perforasyon, solid organ hasarı, sinir hasarı, plevral hasar, port bölgesinden herni, cerrahi alan enfeksiyonu bulunmaktadır. USA Food and Drug Administration (FDA)'ın çalışmasına göre laparoskopik cerrahi sonrası fatalitenin en sık sebepleri abdomene girişe bağlı vasküler ve gastrointestinal hasarlardır (12).

Abdomene girişe dair komplikasyonlar genelde jinekolojik araştırmalarda paylaşılmıştır ve bir çalışmaya göre jinekolojik laparoskopilerdeki komplikasyonların yüzde 50'den fazlası abdomene giriş sırasında gözlenmektedir (13). Laparoskopik tekniklerde komplikasyon oranı ne kadar düşük olsa da gün geçtikçe kullanımının artmasına bağlı mortalite ve morbidite ilişkili komplikasyonları içeren bildiriler artmaktadır ve Chandler vd.'nin yaptığı bir çalışmaya göre bu komplikasyonlardan ortaya çıkabilecek mortalite oranları yüzde 13'lere kadar çıkabilmektedir (6,14). Laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında en sık mortalite ve morbidite sebebinin abdomene girişe dair ve abdominal insuflasyona dair komplikasyonlar olduğu bulunmuştur ve FDA'nın kullanıcı cihaz deneyimi (Food and Drug administration [FDA] Manufacturer and User Facility Device Experience [MAUDE]) datalarıyla yapılmış 2005 çalışmasına göre trokar ilişkili hasar ve ölümler diğer laparoskopik cerrahilere kıyasla kolesistektomi cerrahilerinde daha yüksek oranlarda görülmüştür (12). Bunun sebebi bu operasyonun ABD'de en sık laparoskopik yapılan cerrahilerden biri olması olabilir. Bu çalışmaya göre komplikasyonların büyük çoğunluğu kullanıcı tekniğine bağlıdır ve rapor edilen komplikasyonların sadece yüzde 8'i cihaz kaynaklıdır ancak bu düşük oranın sebebi cihazların yaklaşık sadece üçte birinin üreticiye geri gönderilip incelenmesi olabilir.

Bunun yanında uygun giriş tekniğini seçmek de komplikasyon riskini azaltmak için oldukça önemlidir. Ancak bazı araştırmalara göre deneyimli cerrahların abdominal insuflasyon için açık veya kapalı teknik tercih etmesi arasında istatistiksel bir fark görülmemiştir (15). En ciddi hasarların giriş aletlerinin kör insersiyonla (blind insertion) yerleştirilmesine bağlı olduğu gözlemlenmiştir (16,17). Buna karşın birçok cerrah ilk trokarı yerleştirmek için görsel giriş tekniğini (visual entry technique) kullanırken ikinci trokar veya portu da direk laparoskopik görüntü altında yerleştirmeyi tercih etmektedir.

Abdomene giriş sırasında yaşanan bazı komplikasyonlarla başa çıkabilmek için açık cerrahiye dönüş yapmak gerekli olabilmektedir ve Yamamoto vd. tarafından yayınlanan bir meta-analiz, laparoskopiden açık cerrahiye dönüşlerin yüzde 15'inin bağırsak hasar veya kanama gibi abdomene giriş kaynaklı komplikasyonlar sebebi ile gerçekleştiğini göstermektedir (18).

2. Vasküler Hasar

Arteriyel ve venöz hasarlar dahil olmak üzere, laparoskopik cerrahilerdeki vasküler hasar insidansı yüzde 1-2 arasındadır (19). Genelde minör vasküler hasarlar görülürken, raporlama yetersizliğine bağlı tam oranlar bilinmemektedir. Yapılan çalışmalara göre vasküler hasarlara bağlı ölümlerin en sık abdomene giriş kaynaklı olduğu görülmektedir ve Simforoosh vd. yaptığı bir çalışmaya göre vasküler hasar komplikasyonu yaşayan hastalarda mortalite oranı yüzde 17'lere varmaktadır. Vasküler hasarların, en sık Veress gibi pnömoperitoneum iğneleri veya primer trokarın yerleştirilmesi sırasında gerçekleştiği görülmektedir (20). Ancak laparoskopik cerrahi sırasında kullanılan her aletin açık veya kapalı teknik dahi olsa vasküler hasar yapma riski olduğu akılda tutulmalıdır.

Bu bölümde vasküler hasarlar minör ve majör damarlar olarak iki alt gruba ayrılıp incelenmiştir. Minör damarlar abdomen duvarındaki, mezenterdeki ve diğer organlardaki damarları içerirken, majör damarlar ise aort, inferiyör vena kava, iliak damarları kapsamaktadır.

2.1. Minör Vasküler Hasar:

Birçok vasküler komplikasyon minör damarların laserasyonu sonucu görülmektedir ve bu hasarları erken fark etmek oldukça önemlidir çünkü küçük alanlar olsa dahi kan transfüzyonu ve açık cerrahiye dönüş gibi işlemler yapılmasını gerektirebilir. Bu yüzeysel kanamaları tanıma, irrigasyon-aspirasyon cihazları veya diğer prob cihazlar ile mümkündür.

Bölümün başında bahsedildiği gibi adhezyonlar laparoskopik cerrahide komplikasyon riskini artırmaktadır. Adhezyon görülen hastalarda pnömoperitoneum için abdomene giriş yapıldığında en sık omental ve mesenterik damarlarda hasarlanma gözlenirken, laparoskopik cerrahide genel olarak en sık görülen vasküler hasar ise lateral trokarlar yerleştirilirken yaşanan inferior epigastrik arter laserasyonudur.

Makai vd.'nin çalışmasında da bahsettiği gibi keskin bıçaklı trokarların vasküler hasara sebep olma riski; yüzeysel damarları iten, konik uçlu ve düz

trokarlara göre çok daha yüksektir (21). Buna ek olarak trokarlar, özellikle de ikinci trokar, direk görüntüleme veya abdominal duvar translüminasyonu altında yerleştirilmezse vasküler hasar riski artmaktadır.

Minör vasküler komplikasyonlar ile çeşitli baş etme yöntemleri mevcuttur. Örneğin birkaç dakika kanama bölgesine bası uygulamak yeterli olabilmektedir veya fibrin yapıştırıcı (fibrin glue) ve okside rejenere selüloz gibi kanama durdurucu ürünler alana uygulanabilir. Kanama bu yöntemlerle çözülemeyecek kadar fazla ise koterizasyon ve damar kliplenmesi de kanama kontrolü açısından alternatif yöntemler arasındadır (22). Laparoskopinin sonlandırılması aşamasında pnömoperitoneum basıncı düşürülerek port yerleri kanama açısından kontrol edilmelidir.

2.2. Majör Vasküler Hasar:

Majör damar komplikasyonları konusunda yapılan çalışmalara göre majör retroperitoneal damarlarda laparoskopiye bağlı hasar oldukça nadir görülmektedir. Buna karşın inferior vena kava, iliak venler gibi majör venöz yapılarda yaralanma ve hava embolisi, pnömoperitoneumun ven içine yerleştirilerek gaz insuflasyonu yapılmasına bağlı olarak görülebilmektedir (23,24).

Laparoskopide kamera kullanımına bağlı iki boyutlu görüntü elde edilmesi derinlik algısının kaybolmasına sebep olmaktadır ve bu durum majör arterler ile abdomen ön duvarı arasındaki mesafeyi algılamayı zorlaştırmaktadır. Bununla birlikte zayıf hastalarda abdomen ön duvarı ve aort arası mesafe 2 santimetreye kadar düşebilmektedir (25). Ayrıca distal aortanın umbilikusun direk altında konumlanması ve sağ ana iliak arterin orta hattan geçmesi de de anatomik olarak operasyonlarda ekstra dikkat edilmesi gereken noktalar. Bu damarların konumları sebebiyle hasara yatkınlığından dolayı cerrahi teknik seçilirken dikkatli olunmalıdır.

Abdomene giriş sırasında aort ve iliak arterlere verilen hasarlar hızlı bir kan kaybıyla ölüme sebep olabilmektedir (23,26). Bu tarz kanamalar abdominal boşluğa serbest kan dolması ile fark edilebilmektedir. Ancak mezenterik arterler ve retroperitoneal damarlarda bu durum daha karmaşıktır ve fark edildiği an damar cerrahisi uzmanlarına konsülte edilmelidir. Ayrıca bu süreçte anestezi ekibi de oldukça dikkatli davranıp erken dönemde kanamayı tespit açısından uyanık olmalıdır. Ek olarak hasta pozisyonunu değiştirmek hipotansiyonu azaltmaya yardımcı olabilir. Örneğin litotomi pozisyonundaki hastanın

ekstremitelerini yüksekte tutmak veya ters Trandelenburg pozisyonundaki hastayı düz ve Trandelenburg pozisyonuna almak faydalı olacaktır.

2.3. Ameliyat Sonrası Gözlemlenen Vasküler Hasar:

Bazı hasarlar ise operasyon sürecinde gözden kaçabilmektedir. Örneğin port bölgesinde oluşan vasküler hasarlar, bölgeye yerleştirilen kanüller ve abdomen insuflasyonuna bağlı oluşan kompresyon sebebiyle fark edilemeyebilir. Bu geç tanı organın parsiyel veya total nekrozuna yol açabilmektedir. Örneğin Singh ve Gill'in çalışmalarında bahsettiği gibi laparoskopik parsiyel nefrektomi operasyonunda açık cerrahiye göre renal arter psödoanevrizması oluşma riski çok daha yüksektir (27).

Ameliyat sonrası dönemde geç vasküler hasarların tespiti zordur çünkü genelde halsizlik, karın ve yan ağrısı, bayılma, hipotansiyon, taşikardi, düşük hemoglobin ve hematokrit, mide bulantısı, kusma, cerrahi alandan kanlı drenaj, hematüri gibi spesifik olmayan semptomlar görülmektedir ve tespit edebilmek için durumdan şüphelenmek gereklidir. Böyle bulguları olan hastalarda en doğru ilk yöntem bilgisayarlı tomografi (BT) ile incelemedir. Kanama hala durmamışsa ikinci basamak görüntüleme aracı hem görüntü hem terapötik fayda sağlaması sebebiyle anjiyografidir (3).

Ameliyat sonrası BT görüntülerinde hematoma görülmesi durumunda kan transfüzyonu gibi konservatif tedavi yöntemleri yeterli olabilmektedir. Ancak hastanın hemodinamik instabilitesi varsa veya hematoma büyüyorsa farklı tedavi yöntemleri tercih edilmelidir. Örneğin anjiyografi ve kanayan damarın embolizasyonu olabilecek en minimal invazif yöntemlerdendir. Ancak bu yöntemler başarılı olmazsa, hematoma çok hızlı büyümeye başlarsa veya hematoma enfekte olursa cerrahi müdahale gereklidir. Bunun için laparoskopik ve açık yöntem kullanılabilir ancak laparoskopi ile başarılı olunamayacağı düşünülürse cerrahın direk laparotomi yapması hastanın güvenliği açısından önemlidir. Gerekli durumlarda organ rezeksiyonu veya revaskularizasyonu vaka bazında değerlendirilmelidir.

2.4. Kanamayı Kontrol Altına Almak:

Diseksiyon sırasında hemostazı dikkatli bir şekilde sağlamak laparoskopik cerrahide kanamayı önlemek için oldukça önemlidir. Kanama başlayınca anestezi ekibiyle uyum içinde çalışarak sıvı resüsitasyonu ve gerekirse transfüzyonu başlatmak da ikinci önemli konudur.

Laparoskopik cerrahide belli bir miktarın üzerinde görülen kanamalar genelde yanlış büyüklükte stapler kullanımı, alanda yanlış bölgeyi koterize etmek veya önemli vasküler yapıları gözden kaçırmak gibi teknik hatalardan kaynaklanmaktadır.

Laparoskopik cerrahide kullanılan malzemeler operasyonun başarısında oldukça önemlidir. Örneğin büyük damarlarda kanama kontrolü sağlayan endovasküler stapler oldukça büyük rol oynamaktadır. Bu ürünlerin yanlış kullanımı ise birçok komplikasyona yol açabilmektedir. Bu yüzden cerrahın cihazın çalışma mekaniği konusunda bilgili olması çok değerlidir. Örneğin stapler kullanırken yapılan en sık hata vasküler klip konulan bölgenin üzerini zımbalamaya çalışırken görülmektedir (3). Bu durumda zımbanın yanlış yere sabitlenmesi oldukça mümkündür ve kanamayı engellemek için stapleri çıkarmadan önce ek ligasyonlar yapılmalıdır. Fonksiyonel olmayan bir zımbada kanamayı önlemenin yolu ise proksimale ikinci bir zımba veya klip yerleştirilerek ligasyonu sağlamaktır.

Orta şiddette kanama için uygulanabilecek yöntemlerden biri kompresyondur. Kanama bölgesine laparoskopik cerrahi süresince kompresyon uygulayabilmek için 1 santimetrelilik ufak bir orta hat insizyonu yaparak laparoskopik araçlarla abdomene girmek ve gazlı bez ile kompresyon uygulamak bir seçenektir. Bu lokal kompresyonda dilüe edilmiş epinefrinli karışıma batırılmış gazlı bez veya sponge kullanmanın kanama kontrolünü sağlamada pozitif etkisi olduğu görülmüştür (28).

Kompresyon dışında Surgicel, Gelfoam gibi kuru hemostatik ajanlar ve fibrin yapıştırıcı (fibrin glue) da laparoskopik enstrümanlar aracı ile kanama alanına uygulanan başarılı ürünlerdir (21,29).

Kanama yukarıdaki yöntemler kullanılarak yavaşlatıldığında veya durduğunda sütür, klip, koterizasyon ve çeşitli yöntemlerle kontrol altına alınıp cerrahi alan serum fizyolojik ile dikkatli bir şekilde irriga edilmelidir.

2.5. Açık Cerrahiye Dönüş:

Her laparoskopik cerrahide açık cerrahiye dönülmesi gibi bir durum söz konusu değildir, ancak bazı komplikasyonlar açısından önlem olarak operasyon sırasında laparotomi ekipmanlarının set olarak ameliyathanede hazır tutulması önemlidir.

Açık cerrahiye dönüş kararı birçok faktörden etkilenmektedir. Hastanın klinik durumu yani vital bulguları ve komorbiditeleri, kanama hızı ve kaybedilen kan miktarı, kanama bölgesinin laparoskopisi sırasında belirlenebilmesi ve kontrol

edilebilmesi, cerrahın laparoskopide bu komplikasyonlarla başa çıkabilme becerisi bunlar arasındadır. Bu faktörler değerlendirilirken ciddi kan kaybına yol açacak, hemostazı bozacak kadar vakit kaybedilmemesi de dikkat edilmesi gereken bir diğer konudur.

Vasküler hasarda açık cerrahiye geçiş kararı alınması durumunda daha önce de bahsedildiği gibi ilk yapılması gereken bölgeye küçük bir gazlı bez ile kompresyon yapmaktır. Daha ağır kanamalarda, örneğin majör arterlerin yaralanmasında, daha hızlı ve etkili bir yöntem olan klemlenme kullanılabilir. Ancak bu süreçte anatomik yapılara hasar verme riski göz önünde bulundurulmalıdır. Örneğin laparoskopik kolesistektomi operasyonlarında kanamaya bağlı cerrahi alanın tam görüntülenememesi durumunda ana safra kanalı veya sağ hepatik arterler klemlenebilmektedir ve bu durum ameliyat sonrası safra kanalı hasarına bağlı safra kaçağına veya operasyon sırasında daha büyük kanamalara yol açabilmektedir (13). Buna ek olarak tampon ve diğer enstrümanları açık cerrahiye geçiş tamamlanana kadar abdomen içinde bırakmak kan kaybını minimum düzeyde tutmayı ve hasarlı olan dokunun tespitini kolaylaştırmaktadır. Ayrıca orta hat portu ile karın duvarını yukarı itmek ve kesiyi bu port gövdesi boyunca yapmak olası yöntemlerdendir (30). Periton açıldıktan sonra hasarlı damar tamir edilmelidir.

Vasküler hasarlar laparoskopik cerrahi başarısındaki en büyük engellerden biridir, bu yüzden önlenmesi oldukça önemlidir. Bunun için de genel vasküler anatomiye hakim olmanın yanında hastanın vasküler anatomisine de hakim olmak oldukça kritiktir. Bu sebeple operasyon öncesinde radyolojik görüntüler, özellikle de cerrahi bölgenin vasküler yapısını gösteren radyolojik görüntüler, dikkatli şekilde incelenmelidir. Laparoskopinin iki boyutlu görüntüsü ve dokulardan dokunsal bir geri bildirim alınmamasına bağlı düzgün bir şekilde diseksiyon ile tanımlanmayan yapılar asla kesilmemelidir.

3. Sinir Yaralanmaları

Portların yerleştirileceği lokasyonlara dikkat etmek abdominal duvardaki sinirlere hasar vermemek adına oldukça önemlidir. Bu yüzden uygulanacak ameliyata özgü prosedüre özgün anatomik komşuluklara dikkat edilmelidir. Sinir hasarları genelde operasyon sırasında fark edilemediği için ameliyat sonrası kalıcı ağrıya sebep olabilmektedir.

4. Herniasyon

4.1. Port Bölgesinden Herniasyon

Açık cerrahide insizyon bölgesinden oluşan herniasyonlara kıyasla port bölgesinden çok daha az herniasyon gözlemlendiğini gösteren birçok çalışma vardır (31).

Herniasyon oluşumunda trokarın veya portun çapı ile girişte kullanılan teknik etkili olmaktadır. Çapı geniş enstrümanlar kullanmak herniasyon riskini arttırmaktadır. Ek olarak çok portlu operasyona kıyasla tek insizyonlu operasyonlarda çapı daha büyük bir porta ihtiyaç duyulduğu için herniasyon riski daha fazladır (19). Portlar insuflasyonun bozulmasını önlerken aynı zamanda insizyon genişliğini de arttırmaktadır. Bu yüzden fasyaya zarar vererek port bölgesinden herniasyon riskini artırmaktadır. Buna ek olarak yaş, yüksek vücut kitle indeksi, birden çok operasyon geçmişi de fasya zayıflamasına bağlı herniasyon riskini artıran faktörler arasındadır.

Port bölgesindeki yarada akıntı oluşumu, Valsalva veya egzersizle gözlemlenen şişkinlik herniasyon düşündürmelidir. Bunun yanında persistan ve ağrılı port bölgesindeki şişkinlikler bağırsak veya omentumun inkarserasyonuna işaret ettiği için oldukça dikkatli olunmalıdır.

Laparoskopi sonrası port bölgesinde herniasyon oluşursa strangülasyon veya obstrüksiyon gibi komplikasyonların önüne geçmek için alanın onarılması gereklidir.

4.2. Örnek Çıkarma (Extraction) Bölgesinde Herniasyon

Bazı karmaşık laparoskopik gastrointestinal ve jinekolojik operasyonlarda, örneğin çıkarılması için daha geniş insizyonlar gerekli olmaktadır ve herniasyonlar bu bölgelerde de görülebilmektedir. Bunun için infraumbilikal bölgede orta hat, sağ ve sol alt kadrantlarda stoma yerleri, periumbilikal seviyede orta hat, Pfannenstiel insizyonu kullanılabilir.

Bu bölgelerden en sık herniasyon; periumbilikal orta hatta ve laparoskopiden açığa dönülen vakaların orta hat insizyonunda görülmektedir (32). Bu yüzden mümkün olduğunca orta hat dışındaki bölgeler tercih edilmelidir.

Örnek çıkarılan bölgenin seçimi dışında obezite, ameliyat sonrası ameliyat bölgesi enfeksiyonları, eşlik eden port bölgesi herniasyonları da diğer risk faktörleridir.

5. Cerrahi Bölge Enfeksiyonu

Açık cerrahiye kıyasla laparoskopik cerrahilerde yara yeri enfeksiyonları daha az görülmektedir. Ancak nekrotizan fasiit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (33). Bu yüzden yara yerinde eritema, akıntı veya ateş görülmesi durumunda acil müdahalede bulunulmalıdır. Umbilikal bölgede diğer bölgelere kıyasla cerrahi alan enfeksiyonu daha sık görülmektedir.

Profilaktik antibiyotik ve steril teknik konusunda hassasiyet ile yara enfeksiyonları minimal düzeye indirilebilir. Oluşması durumunda ise drenaj, kültür alınması ve uygun antibiyotiklerle müdahale gereklidir.

6. Pnömoeritoneuma İlişkin Komplikasyonlar

Pnömoeritoneum için yapılan insuflasyon sırasında subkütan veya mediastinal amfizem, pnömotoraks, kardiyak aritmi, karbondioksit artışı, hava embolisi veya içeride kalan intraabdominal gaza bağlı ameliyat sonrası ağrı gibi komplikasyonlar gözlenebilir.

Amfizemler özellikle pnömoeritoneum iğnelerinin yanlış yerleştirilmesine bağlı oluşmaktadır ve cerrahlar bu konuda oldukça dikkatli olmalıdır.

Yukarıda sayılan diğer komplikasyonlar ise insuflasyonun fizyolojik etkilerine bağlı görülen komplikasyonlar olduğundan kardiyopulmoner durumu uygun olmayan hastalara direkt olarak laparoskopi önerilmemektedir. Bu sayede de bu tip komplikasyonlar çok daha az görülür.

Ek olarak karbondioksit gazına bağlı, abdomende veya omuzda, irrite olan diyaframdan yansıyan ağrı şeklinde çeşitli ağrılar gözlenebilir.

COVID-19 pandemisinin ortaya çıkması sonucu cerrahların operasyonlarını yürütürken kendi güvenliklerini sağlamaları konusunda bu bölüm içinde bilgi vermek sağlık çalışanları için oldukça kritiktir. Bu sebeple bölümün bu kısmında COVID-19'a ilişkin laparoskopik cerrahi sırasında oluşan riskler ve alınması gereken önlemler konuşulacaktır.

Açık ve minimal invazif cerrahilerin aerosole partiküller ürettiği bilinmektedir. Birçok çalışma laparoskopik cerrahide ortaya çıkan aerosollerin cerrah ve tüm diğer ameliyat personelini birçok kan yoluyla bulaşan virüse karşı tehdit ettiğini göstermiştir (34,35). Bunların arasında en bilinenleri HIV (Human immunodeficiency virus), Hepatit B ve Human Papilloma virüs bulunmaktadır.

COVID-19'a sebep olan Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) virüsü, enfekte hastaların kan, gaita ve operasyon sırasında ortaya çıkan duman, aerosol gibi partiküllerde tespit edilmiştir (34,36). Ayrıca

ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) ile analiz edildiğinde hastaların abdomen içi sıvılarındaki viral yükün, üst solunum yolu materyaline kıyasla daha yüksek olduğu fark edilmiştir ve bu da riskin ne kadar yüksek olduğunun ayrı bir kanıtıdır (37).

Amerikan Laparoskopik Cerrahi Birliği SARS-CoV-2 enfeksiyonu olan semptomatik hastalarda elektrokoterizasyon ile minimum duman çıkışını sağlamayı, karbondioksit çıkışında aerosol partikülleri toplayacak filtreler kullanmayı, ameliyathanede bulunacak personellerin minimum N95 maske ve siperlik takmasını önermektedir. Tüm bunların yanında eğer mümkünse hastanın SARS-CoV-2 enfeksiyonu tamamen geçene kadar ameliyatı ertelemeyi uygun bulmaktadır (38).

7. Doku Diseksiyonu ve Hemostaza İlişkin Komplikasyonlar

7.1. Gastrointestinal Yaralanmalar

Bağırsak hasarları, anestezi ve majör damar hasarlarından sonra laparoskopideki en sık mortalite sebeplerinden biridir (39). Bu süreçte en sık ince bağırsak hasarı görülürken kolon, mide, karaciğer hasarları da görülmektedir.

Bu yaralanmalar abdomene giriş sırasında oluşabileceği gibi, doku diseksiyonu sırasında veya elektro-koterizasyon sırasında termal hasara bağlı da görülmektedir. Chapron vd. tarafından yapılan jinekolojik retrospektif bir çalışmaya göre gastrointestinal hasarların yaklaşık üçte biri abdomene giriş sırasında görülürken kalan kısmı ise elektro-koterizasyon, dokuları tutma ve diseke etme sırasında oluşmaktadır (40). Keskin veya künt uçlu ameliyat enstrümanları, laparoskopinin getirdiği kısıtlı görüş alanına bağlı kolayca gastro-intestinal yaralanmalara yol açmaktadır.

Özellikle bağırsak yaralanmalarının erken fark edilmesi oldukça önemlidir. Çünkü ameliyat sonrası dönemde nekroz, perforasyon gibi hayatı ciddi şekilde tehdit edebilecek senaryolara evrilebilmektedir. Ancak laparoskopi sürecinde bu durumun fark edilmesi her zaman kolay olmayabilir. Yaralanma ameliyat sonrası 12-36. saatlerde, hatta 5-7. günlerde dahi fark edilebilir. Ameliyat sonrası dönemde kademeli şekilde iyileşemeyen karın ağrısı, devam eden taşikardi veya ateş gibi peritonit bulguları olan hastalarda intestinal yaralanma düşünülmelidir. Ancak peritonit bulgularının gözlenmemesi de gastrointestinal yaralanmayı dışlamamaktadır. Buna ek olarak batında serbest hava gözlenmesi de her zaman gastrointestinal yaralanmayı göstermemektedir. Çünkü bağırsak perforasyonu olmayan hastalarda dahi ameliyat sonrası ilk 24 saatte 2cm

hava görüntülenmelerde tespit edilmektedir (41). Ancak ameliyat sonrası birinci haftada batındaki serbest hava miktarında düşüş olmaması aklımıza gastrointestinal yaralanmayı getirmelidir (42). Serbest bağırsak içeriğinin gözlemlenmesi, fekal kokunun porttan yayılması gibi ipuçları oldukça bilgi vericidir ve tüm bağırsağın hızlı bir şekilde gözlemlenmesini gerektirmektedir çünkü omentum, intestinal lezyonları örterek bu tip yaralanmaların teşhisine engel olabilmekte veya geciktirebilmektedir. Buna ek olarak koterizasyon sırasında termal hasarla oluşan yaralanmalar intestinal duvarın geç yıkımına bağlı gecikmiş tanı alabilmektedir; bu durumun elektrokoterin sıcaklık ayarının uygun yapılmaması veya diğer cihazlarla simultane kullanılması gibi çeşitli sebepleri vardır (3). Örneğin metal kanül ile monopolar koterin kullanılması elektrostatik bir alan yaratarak elektrotta oluşan akım kanülünü de uyarıp intestinal hasarlara yol açabilmektedir.

Gastrointestinal hasar operasyon sırasında tespit edilir ise derecelendirilip uygun müdahalede bulunulmalıdır. Örneğin Amerikan Travma Cerrahisi Birliği (AAST)'nin derecelendirmesi (Injury Scoring Scale) sıklıkla kullanılmaktadır. Bu müdahale genelde laparoskopik şekilde ve güvenle yaralanmanın üstesinden gelmektedir. Radyoterapi geçmişi ve buna benzer risk faktörleri olan hastalarda veya yaralanma alanının bütünlüğünden emin olunamadığı durumlarda açık şekilde yaralanmaya müdahale ihtiyacı doğabilmektedir. Trokar ilişkili yaralanmalarda sıklıkla hasarlı bağırsak duvarı rezeksiyonunu gerektirmeyen, basit primer kapatma yeterli olurken geniş bağırsak yaralanmalarında nadiren de olsa stoma gerekli olabilmektedir. Bipolar koterizasyonuna bağlı termal hasarlarda ise yaralanan dokuda küçük bir rezeksiyon yapılarak sağlıklı bir doku elde edilmelidir. Eğer bağırsak çevresinin yüzde elliden fazlası hasar görmüşse bu bölgenin rezeke edilip uç-uca anastomoz yapılması daha uygun bir yaklaşımdır (20,43). Aynı zamanda monopolar koterizasyon sonucu oluşan yaralanmalarda segmentin rezeke edilip uç-uca anastomoz yapılması uygun metottur. Çünkü bu tip termal yaralanmalarda hasarlı doku miktarı gözümüzle görebildiğimizden daha fazladır ve komplikasyonları önlemek için geride kalan dokunun sağlıklı doku sınırları içermesi oldukça önemlidir.

Bu komplikasyonların önüne geçebilmek için ameliyat öncesi ve sırasında çeşitli önlemler almak gereklidir. Örnek olarak mideyi nasogastrik ve orogastrik tüple boşaltmak, elektrokoter cihazlarının ısı izolasyonunu doğru yapmak (metal kanülle kullanım ve benzeri durumların önüne geçmek) verilebilir.

Ameliyat sırasında ise kullanılmayan enstrümanların cerrahi alandan çıkarılıp alanın rahatlatılması, bağırsaklara yakın alanlarda olabildiğince

elektrokoterizasyon yapılmaması, elektrokoterizasyonun olabilecek minimum güç seviyesinde tutulması ve sadece cihazın tüm çalışan kısmı görüş alanında olduktan sonra aktive edilerek hedef dokuya temas ettirilmesi gibi konulara dikkat edilmelidir. Bunun yanında radyoterapi, abdomen cerrahisi öyküsü olan hastalarda daha yüksek bir ihtimam gereklidir, bu yüzden laparoskopik cerrahi ilk tercih olmayabilir.

7.2. İdrar Yolları Yaralanması

Mesane hasarları daha nadir görülse de önceden geçirilmiş pelvik cerrahilerin laparoskopide mesane hasarı riskini artırdığı bilinmektedir (44,45). Ayrıca genelde trokar insersiyonu sırasında görülmektedir. Özellikle orta hat, suprapubik trokarlar distandü mesanesi olan hastaya yerleştirilirken oluşmaktadır. Buna ek olarak diseksiyon sırasında termal hasar da görülebilmektedir. Genelde jinekolojik, ürolojik ameliyatlarda, genel cerrahi pratiğinde ise herniyorafi veya apendektomi sırasında oluşmaktadır.

Önlem olarak yapılacak en uygun hamlelerden biri, laparoskopik ameliyatlardan öncesi mesaneyi boşaltmak için üriner katater kullanmaktır. Ayrıca bu katater yoluyla olası komplikasyonlar erken fark edilebilecektir. Çünkü idrar torbasında kanlı idrar veya hava gözlenebilecektir. Diğer bir yöntem ise mesane hasarı şüphesi varsa mesane içine metilen mavisi veya indigo karmin boya enjekte ederek kontrol etmektir. Ayrıca üretral kataterden irrigasyon yapılarak mesanedeki hasarın yerini tespit etmek de alternatif bir yöntemdir.

Hasar tespit edildikten sonra 3-5 mm gibi küçük yaralanmalar kendiliğinden veya sütür ile onarılabilmektedir. Ancak yaralanma ciddiyetine göre laparotomiye kadar ilerleyebilir. Mesane tamiri yapılan hastalarda ameliyat sonrası 10 güne kadar üriner katater kullanmak, onarılan mesanenin iyileşmesi için oldukça önemlidir.

Üreteral yaralanmalarda göreceli daha nadir görülen komplikasyonlardır. Sıklıkla pelvik diseksiyon sırasında yüksek enerjili elektro-koterler kullanımına bağlı oluşan termal hasarlardır. Ek olarak ligasyon, transeksiyon ve üreter kanlanması bozulmasına bağlı çeşitli yaralanmalar olmaktadır. Örneğin klemplemeye bağlı mekanik hasarlar oluşabilir ve bunun ameliyat sırasında tespiti oldukça önemlidir.

Üreter hasarını ameliyat süresince fark etmek oldukça güçtür, bu sebeple cerrah özellikle dikkat etmelidir. İntravenöz metilen mavisi veya indigo karmin boyası enjekte etmek mesane hasarında olduğu gibi burada da tespit

işle yaramaktadır. Diğer bir yöntem de anterograd veya retrograd pyelografi çekmektir.

Tespit edildikten sonra yaralanmış segment eksize edilip uygun görülecek tamir yöntemi uygulanmalıdır. Sonrasında da üretere stent yerleştirilip 2-6 hafta beklenmelidir.

Stent yalnızca tamir sırasında ihtiyaç duyulan bir araç değildir. Üreter hasarlarını önlemek için de kullanılmaktadır. Bu sayede üreter konumunu tespit etmek kolaylaşmaktadır. Ancak profilaktik stent yerleşimi sırasında da yaralanma olabileceği riski göz önünde bulundurulmalıdır. Bu yüzden en iyi yöntemlerden biri anatomik referans noktalarına dikkat etmek ve peristaltizmi gözlemlemektir. Diğer bir önemli nokta da monopolar koterin üretere yakın alanlarda kullanılmamasıdır. Üreter diseke edilirken de onu besleyen damarlara zarar verilmeden işlem ilerletilmelidir. Son olarak ilgili her ameliyatın sonunda cerrah üreterlerin bütünlüğünü kontrol etmeli ve belgelemelidir.

8. Diğer Komplikasyonlar

8.1. Port Bölgesi Metastazları

İntraperitoneal tümörlerde laparoskopik rezeksiyon sonrası port insizyon bölgelerinde metastatik kanserler görülebilmektedir. Bu metastazlar ilk 10 gün gibi kısa süreler içinde ortaya çıkarlar ve çalışmalar laparotomideki yara metastazı ile benzer oranlarda oluştuklarını göstermiştir. Port bölgesi metastazlarının direk tümör hücresi ile temasa bağlı kontaminasyon, kan yoluyla yayılım, pnömoperitoneuma sekonder veya cerrahi tekniğe bağlı bir mekanizma ile çalıştığı düşünülmektedir (40).

Bunların nasıl önleneceği tam olarak bilinmese de bu tür vakalarda yara bölgesinde koruyucular kullanmak, örnek çıkartma torbaları kullanmak ve port bölgesini eksize etmek gibi önerilerde bulunmaktadır.

KAYNAKLAR:

1. Chapron C, Pierre F, Querleu D, Dubuisson JB. Complications de la coelioscopie en gynécologie [Complications of laparoscopy in gynecology]. *Gynecol Obstet Fertil.* 2001 Sep;29(9):605-12. French.
2. Worley MJ, Slomovitz BM, Ramirez PT. Complications of laparoscopy in benign and oncologic gynecological surgery. *Reviews in obstetrics & gynecology.* 2009; 2(3):169-175. Accessed March 1, 2023.

3. Muntener M, Romero F, Kavoussi L. Complications in Laparoscopic Surgery. *Emergencies in Urology*. 31.12.2006; 349-363. SN: 978-3-540-48603-9.

4. Pismensky SV, Kalzhanov ZR, Eliseeva MY, Kosmas IP, Mynbaev OA. Severe inflammatory reaction induced by peritoneal trauma is the key driving mechanism of postoperative adhesion formation. *BMC Surg*. 2011 Nov 14; 11:30.

5. Hutter MM, Randall S, Khuri SF, Henderson WG, Abbott WM, Warshaw AL. Laparoscopic versus open gastric bypass for morbid obesity: a multicenter, prospective, risk-adjusted analysis from the National Surgical Quality Improvement Program. *Ann Surg*. 2006 May; 243(5):657-62; discussion 662-6.

6. Philips PA, Amaral JF. Abdominal access complications in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg*. 2001 Apr; 192(4):525-36.

7. Magrina JF. Complications of laparoscopic surgery. *Clin Obstet Gynecol*. 2002 Jun; 45(2):469-80.

8. Ibrahim Alkatout. Complications of Laparoscopy in Connection with Entry Techniques. *Journal of Gynecologic Surgery*. Jun 2017; 81-91.

9. Tang, B., Cuschieri, A. Conversions during laparoscopic cholecystectomy: Risk factors and effects on patient outcome. *J Gastrointest Surg* 2016; 10, 1081–1091

10. See WA, Cooper CS, Fisher RJ. Predictors of laparoscopic complications after formal training in laparoscopic surgery. *JAMA*. 1993 Dec 8; 270(22):2689-92.

11. Hyman N, Borrazzo E, Trevisani G, Osler T, Shackford S. Credentialing for laparoscopic bowel operation: there is no substitute for knowing the outcomes. *J Am Coll Surg*. 2007 Oct; 205(4):576-80.

12. Fuller J, Ashar BS, Carey-Corrado J. Trocar-associated injuries and fatalities: an analysis of 1399 reports to the FDA. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005 Jul-Aug; 12(4):302-7.

13. MAKAI, GRETCHEN MD; ISAACSON, KEITH MD. Complications of Gynecologic Laparoscopy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 52(3): p 401-411, September 2009. |

14. Chandler JG, Corson SL, Way LW. Three spectra of laparoscopic entry access injuries. *J Am Coll Surg* 2001; 192:478; discussion 490

15. Chapron C, Cravello L, Chopin N, Kreiker G, Blanc B, Dubuisson JB. Complications during set-up procedures for laparoscopy in gynecology: open laparoscopy does not reduce the risk of major complications. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2003; 82(12):1125-1129.

16. Ahmad G, Duffy JM, Phillips K, Watson A. Laparoscopic entry techniques. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD006583.
17. McKernan JB, Champion JK. Access techniques: Veress needle--initial blind trocar insertion versus open laparoscopy with the Hasson trocar. *Endosc Surg Allied Technol*. 1995 Feb;3(1):35-8.
18. Yamamoto R, Cestero RF, Kameyama N, Sasaki J. Characteristics of Laparoscopic Surgery for Trauma Patients and Risks of Conversion to Open Laparotomy. *World J Surg*. 2022 Nov;46(11):2616-2624. doi: 10.1007/s00268-022-06714-7. Epub 2022 Sep 4. PMID: 36059039.
19. Alptekin H, Yilmaz H, Acar F, Kafali ME, Sahin M. Incisional hernia rate may increase after single-port cholecystectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2012 Oct; 22(8):731-7.
20. Endler GC, Moghissi KS. Gastric perforation during pelvic laparoscopy. *Obstet Gynecol*. 1976 Jan; 47(1):40S-42S.
21. Klingler CH, Remzi M, Marberger M, Janetschek G. Haemostasis in laparoscopy. *Eur Urol*. 2006 Nov; 50(5):948-56; discussion 956-7.
22. Quilici PJ, Greaney EM, Quilici J, Anderson S. Transabdominal preperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy: results of 509 repairs. *Am Surg*. 1996 Oct; 62(10):849-52.
23. Pickett SD, Rodewald KJ, Billow MR, Giannios NM, Hurd WW. Avoiding major vessel injury during laparoscopic instrument insertion. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2010 Sep; 37(3):387-97.
24. Sandadi S, Johannigman JA, Wong VL, Blebea J, Altose MD, Hurd WW. Recognition and management of major vessel injury during laparoscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010 Nov-Dec;17(6):692-702.
25. Shawki, O. Laparoscopy and the anterior abdominal wall: a guide to vascular mapping for safe entry. *Gynecol Surg*. 2004; (1): 27–30.
26. Bhojyul S, Vierra MA, Nezhat CR, Krummel TM, Way LW. Trocar injuries in laparoscopic surgery. *J Am Coll Surg*. 2001 Jun; 192(6):677-83.
27. Singh D, Gill IS. Renal artery pseudoaneurysm following laparoscopic partial nephrectomy. *J Urol* 2005; 174:2256
28. Kuster GG, Fischer B. Pharmacologic hemostasis in laparoscopy: topical epinephrine facilitates cholecystectomy. *Am Surg*. 1993 May; 59(5):281-4.
29. Emir S, Bali İ, Sözen S, Yazar FM, Kanat BH, Gürdal SÖ, Özkan Z. The efficacy of fibrin glue to control hemorrhage from the gallbladder bed during laparoscopic cholecystectomy. *Ulus Cerrahi Derg*. 2013 Dec 1; 29(4):158-61.

30. Gill IS, Kerbl K, Meraney AM, Clayman RV (2002) Basic principles techniques, and equipment of laparoscopic surgery. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) Campbell's urology. Saunders, Philadelphia, p 3455

31. Phillips EH, Arregui M, Carroll BJ, Corbitt J, Crafton WB, Fallas MJ, Filipi C, Fitzgibbons RJ, Franklin MJ, McKernan B, et al. Incidence of complications following laparoscopic hernioplasty. *Surg Endosc.* 1995 Jan; 9(1):16-21

32. Benlice C, Stocchi L, Costedio MM, Gorgun E, Kessler H. Impact of the Specific Extraction-Site Location on the Risk of Incisional Hernia After Laparoscopic Colorectal Resection. *Dis Colon Rectum.* 2016 Aug; 59(8):743-50.

33. Golash V. Necrotizing fasciitis following laparoscopic total extra peritoneal repair of left inguinal hernia. *J Minim Access Surg.* 2007 Jan; 3(1):26-8.

34. de Leeuw RA, Burger NB, Ceccaroni M, Zhang J, Tuynman J, Mabrouk M, Barri Soldevila P, Bonjer HJ, Ankum P, Huirne J. COVID-19 and Laparoscopic Surgery: Scoping Review of Current Literature and Local Expertise. *JMIR Public Health Surveill.* 2020 Jun 23; 6(2):e18928.

35. Pavan N, Crestani A, Abrate A, De Nunzio C, Esperto F, Giannarini G, Galfano A, Gregori A, Liguori G, Bartoletti R, Porpiglia F, Simonato A, Trombetta C, Tubaro A, Ficarra V, Novara G; Research Urology Network (RUN). Risk of Virus Contamination Through Surgical Smoke During Minimally Invasive Surgery: A Systematic Review of the Literature on a Neglected Issue Revived in the COVID-19 Pandemic Era. *Eur Urol Focus.* 2020 Sep 15; 6(5):1058-1069.

36. Bogani G, Ditto A, De Cecco L, Lopez S, Guerrisi R, Piccioni F, Micali A, Daidone MG, Raspagliesi F. Transmission of SARS-CoV-2 in Surgical Smoke during Laparoscopy: A Prospective, Proof-of-concept Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2021 Aug; 28(8):1519-1525.

37. Coccolini F, Tartaglia D, Puglisi A, Giordano C, Pistello M, Lodato M, Chiarugi M. SARS-CoV-2 Is Present in Peritoneal Fluid in COVID-19 Patients. *Ann Surg.* 2020 Sep 1; 272(3): e240-e242.

38. Pryor A. SAGES and EAES Recommendations Regarding Surgical Response to COVID-19 Crisis- SAGES. SAGES. Published March 29, 2020. Accessed April 11, 2023. <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>

39. Nordestgaard AG, Bodily KC, Osborne RW Jr, Buttorff JD. Major vascular injuries during laparoscopic procedures. *Am J Surg.* 1995 May; 169(5):543-5.
40. Chapron C, Pierre F, Harchaoui Y, Lacroix S, Béguin S, Querleu D, Lansac J, Dubuisson JB. Gastrointestinal injuries during gynaecological laparoscopy. *Hum Reprod.* 1999 Feb; 14(2):333-7.
41. Farooqui MO, Bazzoli JM. Significance of radiologic evidence of free air following laparoscopy. *J Reprod Med.* 1976 Mar; 16(3):119-25.
42. Toub DB, Zubernis J, Champion MJ, Sedlacek TV. Resolution of Free Intraperitoneal Air after Laparoscopy: Utility of Abdominal Radiography in the Diagnosis of Bowel Injury. *J Am Assoc Gynecol Laparosc.* 1994 Aug;1(4, Part 2): S37.
43. Abdel-Meguid TA, Gomella LG. Prevention and management of complications. In: Smith AD, Badlani GH, Bagley DH, Clayman RV, Jordan GH, Kavoussi LR, Lingeman JE, Preminger GM, Segura JW (eds) *Smith's textbook of endourology.* Quality Medical, St. Louis, 1996; p 851
44. Quilici PJ, Greaney EM, Quilici J, Anderson S. Transabdominal preperitoneal laparoscopic inguinal herniorrhaphy: results of 509 repairs. *Am Surg.* 1996 Oct; 62(10):849-52.
45. Bai SW, Huh EH, Jung DJ, Park JH, Rha KH, Kim SK, Park KH. Urinary tract injuries during pelvic surgery: incidence rates and predisposing factors. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 Jun; 17(4):360-4.

BÖLÜM 16

ANESTHESIA MANAGEMENT IN LAPAROSCOPIC SURGERY

Özlem Ateşal

Laparoscopic surgery, used in many surgical procedures today, is being used more and more frequently every day as it reduces postoperative pain by minimizing surgical trauma, reduces intraoperative bleeding, has better cosmetic results, improves return to normal activities with faster recovery, shortens hospital stay, reduces postoperative wound infections, improves perioperative metabolic stability and results in less postoperative pulmonary complications. In order to better visualize the operation area technically, the abdominal cavity should be inflated with gas. Intra-abdominal pressure (IAP) 10-15 mmHg is used. For this purpose, carbon dioxide (CO₂) is used because it is not flammable and explosive, and it is rapidly absorbed due to its high blood solubility and is therefore cleared faster than other gases. However, hypercapnia and respiratory acidosis may be observed, especially when there is subcutaneous emphysema or if the duration of surgery is prolonged (1,2).

1. Effects of Laparoscopy on Physiological Systems

1.1. *Physiological Effects of Pneumoperitoneum*

In abdominal laparoscopy surgeries, hemodynamic and respiratory changes are associated with increased intra-abdominal pressure with gas influx and insufflation gas absorbed from vascular structures. When the abdominal pressure increases, the diaphragm rises and arterial and venous vascular structures remain under pressure (3), and hence, the secretion of neurohumoral hormones such as vasopressin is stimulated and the renin-angiotensin-aldosterone system is activated, resulting in a further increase in systemic vascular resistance. In general, when intra-abdominal pressure is less than 15 mmHg venous return increases increasing cardiac output and blood pressure increase, while at

pressures higher than 15 mmHg, venous return decreases due to inferior vena cava compression, and stroke volume decreases, and ultimately cardiac output and blood pressure decreases (4).

In laparoscopic surgery, which is usually easily tolerated at pressures of 10-15 mmHg, increased intra-abdominal pressure and the pneumoperitoneum push the diaphragm towards the thorax, as a result of which lung volumes decrease, atelectasis develops, and problems such as increased intrapulmonary shunt, increased peak and mean airway pressures occur (5).

Prolonged intra-abdominal pressure of the pneumoperitoneum above 20 mm Hg impairs the perfusion of the intra-abdominal organs, and decreased cardiac output, and direct compression of the renal vascular structures, ureters and kidneys may lead to a decrease in urine output with a decrease in glomerular filtration rate, while it also increases the risk of acute kidney injury in patients with chronic kidney disease (6,7).

1.2. Effects on the Respiratory System

During laparoscopic surgery, while there is a decrease in lung volumes and in pulmonary compliance, an increase in peak airway pressure occurs (1,8). Increased IAP causes displacement of the diaphragm towards the thorax, which leads to premature closure of smaller airways, decreased functional residual capacity, and to concomitant atelectasis. Displacement of the diaphragm towards the thorax may cause ventilation-perfusion (V/Q) mismatch and increase the degree of intrapulmonary shunt. Oxygenation is minimally affected by this situation. Higher IAP decreases thoracic compliance, may cause pneumothorax and pneumomediastinum by increasing the pressure in the alveoli (8).

Table 1. Effects of laparoscopy on the respiratory system

Lung compliance	↓
Alveolar arterial oxygen gradient	-
First second forced expiratory volume (FEV1)	↓
Peak airway pressure	↑
Functional residual capacity	↓
Atelectasis	↑
Forced Vital Capacity (FVC)	↓
PaCO ₂	↑

↓ decrease, - no change ↑ increase

1.3. Effects On The Cardiovascular System

The cardiovascular effects of intra-abdominal insufflation are clinically insignificant in healthy and normovolemic individuals. The most important effect of pneumoperitoneum on the cardiovascular system (CVS) is due to the increase in IAP. The cardiac effects of hypercapnia are indirect. During laparoscopic surgery, various hemodynamic changes can be seen, ranging from changes in arterial blood pressure, arrhythmias, and even cardiac arrest, due to factors such as patient position, pressure changes in body cavities, neuroendocrine changes, cardiorespiratory status of the patient, and intravascular volume. While systemic vascular resistance increases heart rate just a little, it increases mean arterial blood pressure. Increased preload and afterload are associated with CO₂ pneumoperitoneum in patients undergoing laparoscopic surgery. CO₂ pneumoperitoneum causes a decrease in cardiac performance, but does not affect cardiac output much (9).

While patients with normal cardiovascular function can tolerate these hemodynamic changes well, at IAP levels higher than 15 mmHg, venous return is reduced, resulting in decreased cardiac output and hypotension (10).

Embolization-induced bradyarrhythmias may occur during vagal stimulation, peritoneal stretching, and fallopian tube stimulation tied to needle or trocar insertion, electrocauterization, or carbon dioxide insufflation (4), while increased CO₂ concentrations and catecholamines can produce tachyarrhythmias. Related cases of paroxysmal tachycardia and hypertension, followed by ventricular fibrillation have been reported (11).

Table 2. Effects of laparoscopy on the cardiovascular system

Stroke Volume	↓
Central Venous pPressure	↑
Cardiac Output	↓ or -
Hearth Rate	↑
Systemic Vascular Resistance	↑

↓ decrease, - no change, ↑ increase

1.4. Effects On Other Systems

The increase in IAP not only affects the overall hemodynamics of the patient, but also affects the perfusion of the organs. Increases in IAP and changes in CO₂ concentration can alter intracranial pressure (ICP) and cerebral

perfusion. Pneumoperitoneum decreases creatinine clearance and urine output by decreasing renal cortical and medullary blood flow (1,2).

The blood flow of the portal vein, hepatic artery and superior mesenteric artery decreases due to the increase in IAP (12). With the increase IAP, the blood flow of the inferior vena cava, iliac vein, and femoral vein is disturbed, and accordingly, the blood flow of the lower extremities is disturbed. As a result of these, transient elevations in liver enzymes may occur. Due to less tissue trauma in laparoscopic operations, C-reactive protein and interleukin-6 levels increase less, suggesting that the inflammatory response is less (13).

Depending on patient positions, cardiac and respiratory functions may be affected, the risk of regurgitation may increase, and peripheral nerve injuries may occur (4).

2. Anesthesia Management

2.1. Preoperative Evaluation

There is no difference between laparoscopy and open surgery with respect to preoperative evaluation. Each patient should be evaluated with a careful physical examination and history, and the classification system of the American Society of Anesthesiologists (ASA) can be used to assist in risk assessment. For those cases with cardiovascular and respiratory disease, it may be necessary to make additional evaluations with relevant consultations.

2.2. Premedication

The characteristics of the patient should be taken into account when deciding on premedication and choosing the drug. A short-acting benzodiazepine such as midazolam may be a good choice. Use of intravenous midazolam shortly before induction reduces the dose of hypnotic needed to reach depth of anesthesia (14).

2.3. Monitoring

Patient-specific choices other than standard monitoring should be made in special patients to detect and reduce complications that may occur. As a standard, non-invasive blood pressure, electrocardiogram, pulse oximetry, end tidal carbon dioxide (ETCO₂) monitoring is performed in operations. Due to the risk of hypothermia, it is recommended to monitor body temperature of patients. Additional invasive monitoring may be required in patients with cardiac and respiratory dysfunction and hemodynamically unstable patients (1,2).

2.4. Selection of Anesthesia Technique

Many anesthetic techniques can be used for laparoscopic surgery, but since it protects the patient's airway and prevents aspiration pneumonia, controlled ventilation under general anesthesia by endotracheal intubation is the most commonly used anesthesia technique. A supraglottic airway device can be used alternatively for short procedures such as hernia repair and extraperitoneal procedures. Supraglottic airway device has advantages such as less cough and sore throat (15).

2.4.1. General Anesthesia

Generally preferred general anesthesia is balanced anesthesia in which inhalation agents, intravenous drugs and neuromuscular blockers are used. Balanced anesthesia performed in this way not only shortens the recovery time, but also reduces the negative effects associated with the use of inhalation agents. In addition to volatile anesthetics such as sevoflurane and desflurane, rapid and short-acting intravenous drugs such as propofol, remifentanyl, fentanyl, vecuronium and rocuronium are frequently used. Propofol can be used safely even in children and elderly patients (16-20). While minute ventilation is adjusted to keep ETCO₂ at 30-35 mmHg (1), multimodal analgesia into the wound site including local anesthetic infiltration, intraperitoneal local anesthetics and nonsteroidal anti-inflammatory agents is often preferred for pain control.

2.4.2. Regional Anesthesia

While general anesthesia is mostly preferred in laparoscopic surgeries, combined spinal-epidural anesthesia or spinal anesthesia can also be preferred in appropriate cases. The most important problem encountered in laparoscopic surgeries performed with regional anesthesia is the lack of adequate anesthesia level and muscle relaxation. In general, sensory block at the level of T3-T4 dermatome has been shown in various sources to provide adequate anesthetic conditions for laparoscopic surgeries (21-25).

Abdominal discomfort-pain, the most common side effect seen in laparoscopic surgeries performed under regional anesthesia, is due to increased intra-abdominal pressure occurring due to intraperitoneal carbon dioxide gas insufflation and positions such as Trendelenburg. Abdominal discomfort-pain, which is the most common side effect seen in laparoscopic surgeries performed under regional anesthesia, is due to intraperitoneal carbon dioxide

gas insufflation and increased intra-abdominal pressure due to positions such as Trendelenburg. This side effect is less common observed in surgeries where carbon dioxide gas insufflation is performed not into the peritoneal space but into the extraperitoneal space (21,26,27). Shoulder pain, which is a side effect due to pneumoperitoneum, may be severe enough to require general anesthesia, and the higher the pneumoperitoneum pressure, the higher the incidence of shoulder pain would be (21,22,28,29). Postoperative nausea and vomiting is less common in regional anesthesia compared to general anesthesia (30). There are studies showing that regional anesthesia provides better postoperative pain control and less analgesic need compared to general anesthesia (22,26,31). Considering all these, regional anesthesia may be an alternative to general anesthesia in suitable patients because of less postoperative nausea and vomiting, better postoperative pain control and absence of intubation-related complications.

3. Laparoscopic Surgery in Special Cases

3.1. Laparoscopic Surgery in Pediatric Patients

Although the principles of laparoscopic surgery are the same for every patient group, it is crucial to plan the perioperative process carefully, taking into account the physiology of the pediatric age group and the changes that laparoscopy will make on this physiology, in order to prevent problems that may arise. Due to better wound healing, better cosmetic appearance, less postoperative pulmonary problems, less pain, faster mobilization, less morbidity and less hospitalization in adults, the laparoscopic technique has also attracted pediatric surgeons and found application in pediatric patients. (32). Since laparoscopic procedures are performed less frequently in the pediatric age group, the time required for experience is longer. In addition, the difficulty and cost of surgical materials suitable for use in children are high. These could be accounted as the disadvantages of laparoscopic surgery in pediatric age groups.

As young children are at certain risk, more attention should be paid to insufflation pressure and position changes of the child (33-35). If the insufflation pressure is high, it can increase peripheral vascular resistance and peak airway pressures, decrease the return from the inferior vena cava, and consequently decrease cardiac output and contractility. Infants younger than six months are more severely affected by this condition. Pressure limits in the pediatric age group are not exactly clear. It is recommended to keep the insufflation pressure in the range of 10-12 mmHg in older children and 5-10 mmHg in infants (36).

Laparoscopic surgery is used in many procedures such as primarily appendectomy and also such as achalasia, diaphragm hernia, gastrostomy, gastroesophageal reflux, infantile hypertrophic pyloric stenosis, splenectomy, biliary tract surgery, small intestine surgery, large intestine surgery, anorectal malformations, oncological laparoscopy, abdominal peritoneal dialysis, abdominal cyst and mass laparoscopy, urological and gonadal pathologies, inguinal hernia surgery and diagnostic laparoscopy (37,38).

During laparoscopic procedures, it may be necessary to use positions such as Trendelenburg, reverse Trendelenburg, lateral decubitus, semiprone, semisupin. First of all, the airway should be protected, the patient should be fixed avoiding fall down, and the patient should be supported with a pillow to prevent pressure sores. Considering respiratory and cardiac functions may be adversely affected due to the effect of anesthesia, the pressure effect due to CO₂ insufflation, and the effect of some positions such as reverse Trendelenburg, it is necessary to be careful throughout the intraoperative process.

3.2. Laparoscopic Surgery in Pregnant Patients

Laparoscopic surgical procedures carry similar advantages and disadvantages for pregnant and non-pregnant women. Laparoscopic procedures are avoided due to concerns that increased intra-abdominal pressure during pneumoperitoneum may cause fetal hypoxia by reducing utero-placental blood flow, fetal acidosis may occur as a result of carbon dioxide (CO₂) resorption, the fetus may be injured by trocar or veres needle, and it may cause preterm labor. Today, although there are many studies on the safety of laparoscopic procedures in pregnant women, there are still some contradictions (39-41). Many different surgical procedures such as appendicitis, gallbladder disease, adnexal masses/torsions, radical nephrectomy, splenectomy and adrenalectomy can be performed laparoscopically in pregnant women (42-45).

Laparoscopic surgery can be performed in all three trimesters (41) but since the first trimester is the period of organogenesis and the third trimester will restrict the laparoscopic view area of the growing uterus, the most appropriate one is the early second trimester. In order to minimize the negative effects on cardiac and respiratory physiology in pregnant women, intra-abdominal pressure should be maintained between 8 and 12 mmHg and should never exceed 15 mmHg (46,47). Fetus should be monitored with fetal Doppler during the procedure, and uterine contractions and fetus should be monitored in the postoperative period.

As a result, although the best time is the second trimester, laparoscopic surgical procedures can be safely performed in the first and third trimesters.

4. Complications

Respiratory complications, hypotension, hypertension, tachycardia, bradycardia, arrhythmias, hypercapnia, hypoxemia, atelectasis and barotrauma, vascular injuries by trocar or needle, solid organ injuries, intestinal injuries, and urinary tract injuries can occur during laparoscopic surgical procedures. In addition, gas embolism, which can lead to fatal results, can be seen as a result of accidental insufflation into the vein(48). Furthermore, pneumothorax can occur when the airway pressure becomes too high. Pneumothorax not only may be asymptomatic, but also it may cause hemodynamic disturbances that may lead to decreased oxygen saturation, hypotension, and even cardiac arrest (1,48).

5. Postoperative Analgesia and Nausea-Vomiting

Although laparoscopic surgery causes less postoperative pain than open surgery, the pain should be prevented. For this purpose, multimodal analgesia including local anesthesia, opioids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs should be preferred intraoperatively (49).

Postoperative nausea and vomiting may occur after laparoscopic surgery. While reducing opioid doses with multimodal analgesia and propofol-based anesthesia reduces nausea and vomiting, ondansetron can be used in patients who need prophylaxis and treatment (50).

In conclusion, laparoscopic surgical procedures are preferred due to minimal tissue trauma, less postoperative pain, shorter recovery period, and shorter hospital stay, and are being used more and more. Appropriate patient selection and careful perioperative anesthesia management should be performed considering the pathophysiological changes made by the pneumoperitoneum on the intraoperative cardiac and respiratory system.

REFERENCES

1. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth.* 2006; 18: 67-78.
2. Amornyotin S (2013) Anesthetic management for laparoscopic cholecystectomy. *Endoscopy*, Amornyotin S, editor, ISBN: 978-953- 51-1071-2, InTech, 39-48. Available from: <http://www.intechopen.com/books/endoscopy/>

3. Martín-Cancho MF, Celdrán D, Lima JR, Carrasco-Jimenez MS, Sanchez-Margallo FM, Usón-Gargallo J. Anaesthetic considerations during laparoscopic surgery. In: Darwish A, ed. *Advanced Gynecologic Endoscopy* [Internet]. London: IntechOpen; 2011. Cited February 5, 2022. Available from: <https://www.intechopen.com/chapters/18348>
4. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, Schemmer P, Kashfi A, Kraus T, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg*. 2004; 21(2):95-105.
5. Bures E, Fusciardi J, Lanquetot H, Dhoste K, Richer JP, Lacoste L. Ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthe siol Scand*. 1996; 40(5):566-73.
6. Hayden P, Cowman C. Anaesthesia for laparoscopic surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2011; 11(5):177-80.
7. de Seigneux S, Klopfenstein CE, Iselin C, Martin PY. The risk of acute kidney injury following laparoscopic surgery in a chronic kidney disease patient. *NDT Plus*. 2011; 4(5):339-41.
8. Rauh R, Hemmerling TM, Rist M, Jacobi KE. Influence of pneumoperitoneum and patient positioning on respiratory system compliance. *J Clin Anesth*. 2001; 13: 361-365.
9. Larsen JF, Svendsen FM, Pedersen V. Randomized clinical trial of the effect of pneumoperitoneum on cardiac function and hemodynamics during laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg*. 2004; 91: 848-854.
10. Zuckerman RS, Heneghan S. The duration of hemodynamic depression during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc*. 2002; 16: 1233-1236.
11. Cheong MA, Kim YC, Park HK, et al. Paroxysmal tachycardia and hypertension with or without ventricular fibrillation during laparoscopic adrenalectomy: two case reports in patients with non-catecholamine-secreting adrenocortical adenomas. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 1999; 9: 277-281.
12. Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ristkari S, Lindgren L. Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anesth Analg*. 1997; 85:886-891.
13. Grabowski JE, Talamini MA. Physiological effects of pneumoperitoneum. *J Gastrointest Surg*. 2009; 13: 1009-1016.
14. Djaiani G, Ribes-Pastor MP. Propofol auto-co-induction as an alternative to midazolam co-induction for ambulatory surgery. *Anaesthesia*. 1999; 54: 63-67.

15. Cook TM, Lee G, Nolan JP. The ProSeal laryngeal mask airway: a review of the literature. *Can J Anesth.* 2005; 52: 739-760.

16. Amornyotin S, Chalayonnavin W, Kongphlay S. Assisted sedation for percutaneous endoscopic gastrostomy in sick patients in a developing country. *Gastroenterol Insights.* 2010; 2:17-20.

17. Amornyotin S, Prakanrattana U, Chalayonnavin W, Kongphlay S, Kachintorn U. Propofol based sedation does not increase perforation rate during colonoscopic procedure. *Gastroenterol Insights.* 2010; 2: 13-16.

18. Amornyotin S, Chalayonnawin W, Kongphlay S. Propofolbased sedation does not increase rate of complication during percutaneous endoscopic gastrostomy procedure. *Gastroenterol Res Prac.* 2011.

19. Amornyotin S, Srikureja W, Pausawasdi N, Prakanrattana U, Kachintorn U. Intravenous sedation for gastrointestinal endoscopy in very elderly patients of Thailand. *Asian Biomed.* 2011; 5: 485-491.

20. Amornyotin S, Kachintorn U, Chalayonnawin W, Kongphlay S. Propofol-based deep sedation for endoscopic retrograde cholangiopancreatography procedure in sick elderly patients in a developing country. *Ther Clin Risk Manage.* 2011; 7: 251-255.

21. Jun GW, Kim MS, Yang HJ, et al. Laparoscopic appendectomy under spinal anesthesia with dexmedetomidine infusion. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67:246-51.

22. Tiwari S, Chauhan A, Chaterjee P, Alam MT. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anaesthesia: A prospective, randomised study. *J Minim Access Surg* 2013; 9:65-71.

23. Imbelloni LE. Spinal anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: Thoracic vs. Lumbar Technique. *Saudi J Anaesth* 2014; 8:477-83.

24. Donmez T, Erdem VM, Sunamak O, Erdem DA, Avaroglu HI. Laparoscopic total extraperitoneal repair under spinal anesthesia versus general anesthesia: a randomized prospective study. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12:1599-608.

25. Mehta N, Dar MR, Sharma S, Mehta KS. Thoracic combined spinal epidural anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: A feasibility study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016; 32:224- 8.

26. Tzovaras G, Fafoulakis F, Pratsas K, Georgopoulou S, Stamatiou G, Hatzitheofilou C. Spinal vs general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: interim analysis of a controlled randomized trial. *Arch Surg* 2008; 143:497-501.

27. Van Zundert AA, Stultiens G, Jakimowicz JJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy under segmental thoracic spinal anaesthesia: a feasibility study. *Br J Anaesth* 2007; 98:682-6.

28. Kar M, Kar JK, Debnath B. Experience of laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia with low-pressure pneumoperitoneum-prospective study of 300 cases. *Saudi J Gastroenterol* 2011; 17:203-7

29. Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009: CD006930.

30. Wang XX, Zhou Q, Pan DB, et al. Comparison of postoperative events between spinal anesthesia and general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2016; 2016:9480539.

31. Yu G, Wen Q, Qiu L, Bo L, Yu J. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia vs. general anesthesia: a metaanalysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2015; 15:176.

32. Tander B. Laparoskopik cerrahi ve laparoskopik cerrahide anestezi yaklaşımları. İç: Özcengiz D, Barış S. *Pediyatrik Anestezi*. Ankara: Akademisyen Tıp Kitapevi 2014: 689-700

33. Henny C.P., Hofland J. Laparoscopic surgery: pitfalls due to anesthesia, positioning, and pneumoperitoneum. *Surg Endosc*, 2005; 19(9):1163-1171.

34. Wedgewood J., Doyle E. Anesthesia and laparoscopic surgery in children. *Paediatr Anaesth*. 2001; 11(4):391-399.

35. Bannister C.F., Brosius K.K., Wulkan M. Effects of insufflation pressures on pulmonary mechanics in infants during laparoscopic surgical procedures. *Paediatr Anaesth*. 2003; 13(9):785-789.

36. Gentili A., Iannettone C.M., Pagna A. Cardiocirculatory changes during videolaparoscopy in children: an echocardiographic study. *Paediatr Anaesth* 2000; 10: 399-406.

37. Ateş U., Gurbanov A., Bahadır G. Laparoscopic Gastrostomy in Children: 10 Years of Experience. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*, 2018; 52(3):169-172.

38. Bahadır G.G. Yenidoğan ve bebeklerde gastroözofageal reflü cerrahisi. *Çocuk Cerrahisi Derg*. 2016; 30(3):181-5.

39. Cox TC, Huntington CR, Blair LJ, Prasad T, Lincourt AE, Augenstein VA, et al. Laparoscopic appendectomy and cholecystectomy versus open: a study in 1999 pregnant patients. *Surg Endosc* 2016; 30(2): 593-602.

40. Liu YX, Zhang Y, Huang JF, Li Wang. Metaanalysis comparing the safety of laparoscopic and open surgical approaches for suspected adnexal mass during the second trimester. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016 Nov 25.

41. Pearl J, Price R, Richardson W, Fanelli R; Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons. Guidelines for diagnosis, treatment, and use of laparoscopy for surgical problems during pregnancy. *Surg Endosc* 2011; 25(11): 3479-3492.

42. Lee D, Abraham N. Laparoscopic radical nephrectomy during pregnancy: case report and review of the literature. *J Endourol* 2008; 22(3): 517-518.

43. Felbinger TW, Posner M, Eltzschig HK, Kodali BS. Laparoscopic splenectomy in a pregnant patient with immune thrombocytopenic purpura. *Int J Obstet Anesth* 2007; 16(3): 281- 283.

44. Kim EY, Jun KH, Jung JH, Jo YS, Chin HM. Laparoscopic Gastrectomy Followed by Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Diagnosed During Pregnancy: A Case Report. *Anticancer Res* 2016; 36(9): 4813-4816.

45. Wai PY, Ruby JA, Davis KA, Roberts AC, Roberts KE. Laparoscopic ventral hernia repair during pregnancy. *Hernia* 2009; 13(5): 559-563.

46. Levy T, Dicker D, Shalev J, Dekel A, Farhi J, Peleg D, et al. Laparoscopic unwinding of hyperstimulated ischaemic ovaries during the second trimester of pregnancy. *Hum Reprod* 1995; 10(6): 1478-1480.

47. Reedy MB, Galan HL, Richards WE, Preece CK, Wetter PA, Kuehl TJ. Laparoscopy during pregnancy. A survey of laparoendoscopic surgeons. *J Reprod Med* 1997; 42(1): 33-38.

48. Joshi GP. Complications of laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001; 19: 89-105.

49. Amornyotin S, Chalayonnawin W, Kongphlay S. A randomized controlled trial of preprocedure administration of parecoxib for therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *J Pain Res.* 2012; 5: 251-256.

50. Wu SJ, Xiong XZ, Cheng TY, Lin YX, Cheng NS. Efficacy of ondansetron vs metoclopramide in prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *Hepatogastroenterology* 2012; 59.

BÖLÜM 17

SELECTION OF ANESTHETIC AGENTS IN SPECIAL SURGERIES

Abdurrahman Tünay

The type and duration of the surgical procedure affect the type of anesthesia chosen and may also limit the choice of anesthetic agent as well. Choice of the anesthetic agent is affected by

- The type and location of surgical procedure
- Patient's
 - Airway difficulties
 - Genetic characteristics
 - Comorbidities
- History of anesthesia complications
- Duration of the operation
- Economical factors

Neuromuscular blockers are needed for adequate muscle relaxation in intra-abdominal, intrathoracic invasive procedures and long-lasting procedures, and therefore general anesthesia is used, on the other hand, extremity surgery, superficial surgical procedures, and out-patient surgery procedures can be performed with local, regional anesthesia or fast trach anesthesia.

1. Anesthetic Agent Selection in Neurosurgical Interventions

Neurosurgical surgery is applied in many cases including tumors, trauma and vascular pathologies of the brain. High technology used in the field of medicine, multidisciplinary approaches and improved intensive care conditions have provided better results in neuroanesthesia(1).

Table 1. Effects of Anesthetic Agents on Cerebral Physiology

Anesthetic Agents	Brain Metabolic Rate	Brain Blood Flow	Intracranial Pressure
Isoflurane	↓↓↓	↑	↑
Desflurane	↓↓↓	↑	↑↑
Sevoflurane	↓↓↓	↑	↑↑
Nitrous Oxide	↓	↑	↑
Barbiturates	↓↓↓↓	↓↓↓	↓↓↓
Etomidate	↓↓↓	↓↓	↓↓
Propofol	↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓
Benzodiazepines	↓↓	↓	↓
Ketamine	±	↑↑	↑↑

↓- reduction; ↑- increase; ± minimal or no change

Anesthetic agent to be used in intracranial mass surgery; It should not increase intracranial pressure, should not disrupt hemodynamic stability, be anticonvulsant, allow electrophysiological monitoring, allow early postoperative neurological examination, and provide early recovery. Effects of anesthetic agents on cerebral physiology may be seen at Table 1. The systemic effects of anesthetic agents should be considered because hemodynamic stability in induction and maintenance should be sustained, and the perfusion of cerebral tissues should be balanced with changes in intracranial pressure (2). This allows us to meet the metabolic properties of the cerebral organs, while also helping us to prevent damage to these organs. Most anesthetic agents other than ketamine decrease the global oxygen metabolism of the brain. Cerebral blood flow is increased by volatile anesthetics, nitrous oxide and ketamine and is decreased by other intravenous agents (2).

While inhalation agents decrease cerebral metabolic rate, they increase cerebral blood flow and intracranial pressure, thus cerebral perfusion does not change much (2). Considering all these, thiopental and propofol for induction of anesthesia, maintenance with inhalation anesthesia with sevoflurane, or remifentanyl/fentanyl together with propofol for total intravenous anesthesia will be suitable options. Remifentanyl, fentanyl, and dexmedetomidine may be preferred along with inhalation agents since they are insufficient to suppress the reflex sympathetic response that occurs with pain during intubation and incision (3).

There is no specific anesthesia method recommended for the surgical and endovascular treatment of cerebral aneurysms (4). Midazolam can be used

as an anxiolytic in induction, while short-acting beta-blockers, lidocaine and opioids can be used to prevent adrenergic response (5). Thiopental, propofol or ketamine-propofol can be used as hypnotic, and rocuronium can be used for neuromuscular blockade. Induction anesthetic agents should be administered by titration without increasing intracranial pressure, avoiding hypotension and perfusion disorder (4).

During maintenance, the goal is to avoid increased intracranial pressure and to maintain the perfusion pressure (SPB)(4). In maintenance; for total intravenous anesthesia (TIVA) technique, propofol is preferred because it reduces intracranial pressure (ICP), does not impair autoregulation, does not affect cerebral vascular resistance and cerebral arteriovenous oxygen difference, and provides rapid recovery even after long-term infusions. Also, inhalation anesthesia with sevoflurane or one of the balance anesthesia options can be preferred. (6).

2. Anesthetic Agent Selection in Cardiac Surgery

The goal in cardiac anesthesia is to minimize myocardial damage, and hence anesthesiologists aim to provide hemodynamically stable conditions in the perioperative period (7). In adult patients who will receive anesthesia for cardiac surgery, co-morbidities and the drugs used in relation to these should be questioned and recorded in the preoperative period, because regulated blood pressure values and blood sugar levels provide benefits for wound healing (8,9).

Table 2. Cardiac Effects of Anesthetic Agents

Anestezik ajan	<i>Heart Rae</i>	<i>Blood Pressure</i>	<i>Cardiac Output</i>
Desflurane	↑	↓	-/↓
Sevoflurane	-	↓↓	↓/-
Isoflurane	↑	↓↓	↓
Thiopental	↑	↓	↑
Ketamine	↑↑	↑↑	↑↑
Propofol	-/↓	↓↓	↓
Fentanyl	-/↓	-	-
Morphine	-/↓	-/↓	-
Midazolam	-	-	-
Meperidine	↑↑	-/↓	-/↑

-No change, ↑ Increase, ↑↑ Increase dramatically, ↓ Reduction, ↓↓ Reduction dramatically

The choice of anesthetic agent may vary depending on the experience of the anesthetist. Etomidate may be preferred as an induction in patients who have received premedication with benzodiazepines, as well as pentothal, propofol and opioids can be preferred (Table 2). As a neuromuscular blocker, vecuronium or rocuronium can be used (10,11). Anesthesia can be maintained with sevoflurane or propofol-based TIVA, and opioid and neuromuscular blocking agents should be administered at intervals of no more than 30 minutes (12). No difference is observed between TIVA and Sevoflurane anesthesia in high-risk cardiac patients (13).

3. Anesthetic Agent Selection in Bariatric Surgery

World Health Organization (WHO) classifies obesity using body mass index (BMI) as; 30.00 – 34.99 kg/m² *I. degree obese*, 35.00-39.99 kg/m² *II. degree obese*, between ≥ 40.00 kg/m² *III. degree extremely obese*. Surgical treatment of obesity, which is defined as excess fat tissue in the body (14), is recommended for adults with a BMI > 40 kg/m² or those with serious comorbidities such as type 2 diabetes mellitus, heart disease or severe sleep apnea with a BMI > 35 kg/m² (15). Changes in the volume of distribution of lipophilic drugs, which have a larger volume of distribution than hydrophilic drugs, are drug-specific in obese individuals (16). For many anesthetic drugs, it is stated that it would be more accurate to use lean body weight (LBW) or Adjusted Body Weight (ABW) instead of Total Body Weight (TBW) when calculating the doses of anesthetic agents, since dosing according to is risky due to the possibility of overdose(17).

Calculations are done as follows (17,18):

Total body weight (TBW): Actual weight of the patient

Ideal body weight (IBW) (kg): height (cm) – x (x= 105 for women / 100 for men)

Men Lean body weight (LBW) (kg): $9270 \times TBW (kg) / 6680 + (216 \times BMI \langle (kg\ m^{-2}) \rangle)$

Women Lean body weight (LBW) (kg): $9270 \times TBW (kg) / 8780 + (244 \times BMI \langle (kg\ m^{-2}) \rangle)$

Adjusted Body Weight (ABW) (kg): $IBW (kg) + 0.4 (TBW (kg) - IBW (kg))$

Propofol (induction LBW/maintenance TBW) thiopental, fentanyl, remifentanyl, rocuronium, vecuronium, atracurium, paracetamol, bupivacaine, lidocaine, morphine are recommended to be calculated according to lean body weight, while, antibiotics, low molecular weight heparin, alfentanil, neostigmine (maximum 5mg) and suggamadex are recommended to be calculated according to corrected body weight(17,18). Since there is a risk of respiratory depression due to obstructive sleep-apnea syndrome in obese patients, it is recommended not to premedicate with opioids and high-dose sedatives during the preoperative period (19,20).

Although thiopental is lipophilic, it is disadvantageous due to its fat accumulation and long elimination half-life (21), while propofol provides an advantage in obesity anesthesia due to its high lipophilicity, rapid onset effect and rapid recovery (22).

Although there are literature stating that propofol is used in induction according to LBW and in maintenance according to TBW(23), there is also literature that recommend dose adjustment according to ideal body weight in induction and TBW in maintenance (24). Although propofol-based total intravenous anesthesia (TIVA) can be used to maintain anesthesia, desflurane and sevoflurane are more recommended due to the advantages of early wakeup (24, 25).

4. Anesthetic Agent Selection in Otorhinolaryngology Surgery

A wide variety of otorhinolaryngology surgical operations are performed such as tympanoplasty, myringoplasty, ventilation tube placement and cochlear implantation, deep neck dissection, septoplasty, septorhinoplasty, uvuloplasty, stapedectomy, mastoidectomy, adenoidectomy, and tonsillectomy(26,27). In otorhinolaryngology a good surgical field of vision requires bloodless surgical field for which controlled hypotension is required. Hence, vasodilators such as nitroglycerin, beta-blockers and opioids may be needed (28).

Induction with propofol has a risk of laryngospasm compared to induction with inhalation (29). In long-term surgeries such as radical neck dissection and sinus surgeries, controlled hypotension with propofol and remifentanyl-based TIVA or inhalation anesthetic and remifentanyl will be a good option. In short-term surgeries such as laryngoscopy, inhalation anesthetic together with propofol, fentanyl and short-acting neuromuscular blocker will be the appropriate option(30).

5. Anesthetic Agent Selection in Eye Surgery

Eye operations were performed without anesthesia, until the instillation of cocaine into the eye in the 1880s (31). The appropriate anesthesia method in eye operations should be determined by the anesthetist and the surgeon working together by considering factors such as the type of operation, the age of the patient, and comorbidities. There are many options such as general anesthesia, regional anesthesia, topical and sedation or combinations of these.

Except Ketamine and Succinylcholine, most inhalation and intravenous anesthetic agents reduce intraocular pressure (IOP) (32). The aim of anesthesia in eye surgery is to ensure patient safety, to provide motional stability, to avoid pain, to suppress the oculocardiac reflex, and to prevent an increase in intraocular pressure(33). Operations that require eye surgery to be performed under general anesthesia can be summarized as the patient's refusal of regional anesthesia, cases in which cooperation cannot be achieved as in children or mentally retarded patients, and large and long-lasting surgeries (34). Propofol will be a good choice in induction because not only it reduces intraocular pressure but also reduces nausea and vomiting. Desflurane and sevoflurane, which are volatile anesthetics, can be used safely in maintenance, and sevoflurane can also be used as an induction agent in children (35,36).

In case muscle relaxation is needed, taking into account the duration of the procedure and the patient's comorbidities, nondepolarizing neuromuscular blockers can be used. Nitrous oxide should not be used because it can change the pressure of the intravitreal gas used in vitreous surgery (37).

6. Anesthetic Agent Selection in Urological Surgery

In urological surgery, anesthetic technique and anesthetic agent selection should be made, taking into account the patient's age, comorbidities, type of surgical procedure, duration of surgery and renal functions (Table 3). Anesthetic agents and surgery can change renal function, and renal dysfunction can also cause changes in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of anesthetic agents and other drugs. Since the active metabolites of morphine and meperidine are renally excreted, caution should be exercised in patients with renal impairment. Patients with renal insufficiency are sensitive to barbiturates and benzodiazepines due to protein depletion, and hence dose reduction is required, on the other hand propofol does not adversely affect renal function. Fentanyl and remifentanyl are not metabolized renally, so they can be used safely in patients

with renal failure. Desflurane and sevoflurane can be used safely in patients with renal failure (38,39).

The effect of nondepolarizing muscle relaxants may be prolonged in patients with renal insufficiency. Therefore, maintenance doses should be reduced, dose intervals should be extended and neuromuscular monitoring should be performed. The excretion of cholinesterase inhibitors in renal failure is prolonged like neuromuscular blockers or slightly more. Atracurium is inactivated by enzymatic ester hydrolysis and nonenzymatic Hofmann elimination, and no prolonged effect is seen in patients with impaired renal function, as the termination of action is not dependent on renal excretion. Succinylcholine can be used in patients with reduced renal functions or renal failure, but its use is not recommended if the potassium level is unknown (40).

Table 3. Anesthesia Techniques in Urological and Renal Surgery Procedure Samples

Surgical Procedure	Anesthesia Type
Arteriovenous fistula	Local Anesthesia / General Anesthesia / Peripheral Block / Sedation
Bladder tumor transurethral resection	General/ Neuraxial Block Anesthesia
Radical Prostatectomy	General+ Neuraxial Block+ Rectus Sheath Block
Nephrectomy/Heminephrectomy	General Anesthesia + Epidural Anesthesia
Cystectomy	General Anesthesia + Epidural Anesthesia
Laparoscopic renal interventions	General Anesthesia
Percutaneous renal interventions	General Anesthesia
Renal transplantation	General Anesthesia

7. Anesthetic Agent Selection in Liver Diseases

The liver has a very important role for physiological systems. While acute and chronic liver dysfunctions may impair the response to anesthesia and surgery, some anesthetic agents and hemodynamic deterioration such as hypotension may also lead to hepatic dysfunction in the postoperative period. In patients with asymptomatic or chronic liver dysfunction, the main goal is to prevent acute failure or worsening of the existing condition. Some of the liver patients undergo surgery in the last period of their lives (41,42). Therefore,

hepatotoxic agents should be avoided and hepatic oxygen delivery should be kept at maximum.

In perioperative anesthesia planning, the type of surgery, type and severity of liver disease and hepatic perfusion and oxygen delivery which occur due to changes in hepatic blood flow after anesthesia, are extremely important (43). As in minimally invasive procedures, fewer perioperative complications are observed in laparoscopic operations compared to laparotomy (44).

While general anesthesia can be used in liver diseases, spinal and epidural anesthesia can be used in patients without coagulation disorders. While inhalation agents, narcotics, and intravenous anesthetic drugs are well tolerated in compensated hepatic diseases, their effects may be prolonged in decompensated hepatic diseases, resulting in coma, encephalopathy, and hemodynamic problems (45).

The opioid to be preferred in patients with hepatic failure is fentanyl, which does not reduce hepatic blood flow, however, other opioids can also be used, but it should be considered that their half-life may be prolonged (46,47). Since the half-life of lidocaine and benzodiazepines is prolonged and the volume of distribution of sodium pentothal will decrease, their doses should be reduced. Despite its short half-life, propofol can be used safely in compensated cirrhosis (46-48). As a general principle, in patients with cirrhosis, instead of long-acting narcotics and sedatives, short-acting narcotics fentanyl, remifentanyl, sufentanil can be used together with intravenous propofol or with volatile anesthetics isoflurane and sevoflurane. Neuromuscular blockers such as rocuronium, vecuronium, and atracurium, whose metabolism is independent of the liver, can be used (46-50).

REFERENCES

1. Chibbaro S, Di Rocco F, Makiese O, et al. Neurosurgery and elderly: analysis through the years. *Neurosurg Rev.* 2010; 34:229-34

1. Slupe, A.M.; Kirsch, J.R. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2018, 38, 2192–2208. <https://doi.org/10.1177/0271678X18789273>.

2. Tanskanen, P. E., Kytä, J. V., Randell, T. T., & Aantaa, R. E. (2006). Dexmedetomidine as an anaesthetic adjuvant in patients undergoing intracranial tumour surgery: a double-blind, randomized and placebo-controlled study. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 97(5), 658-665

3. Esmaeeli S, Valencia J, Buhl LK et al. Anesthetic management of unruptured intracranial aneurysms: a qualitative systematic review. *Neurosurg Rev*. Berlin: Springer. 2021; 44(5):2477-92
4. Song J, Lee CY, Kim HW. Feasibility, safety, and periprocedural complications associated with endo-vascular treatment of ruptured intracranial aneurysms according to the depth of anesthesia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018; 39(9):1676-81
5. Bebawy JF, Pasternak JJ. Anesthesia for neurosurgery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK et al., eds., authors. 8th ed. Philadelphia, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins, 2017:1003-28.
6. Kanbak M. Anesthesia in Cardiac Surgery. Narin C. Perioperative Considerations in Cardiac Surgery. Janeza Trdine 9, 51000, Rijeka, Croatia. 2012, 16-54
7. Hamulu A, Özbaran M, Atay Y, Posacıoğlu H, Aras İ, Büket S, et al. Koroner Bypass Ameliyatında Mortalite ve Morbiditeye Etki Eden Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi *TGKD* 1995;3:245-252
8. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Eng J Med* 2009; 360:1283-1297.
9. Kaushal RP, Vatal A, Pathak R. Effect of etomidate and propofol induction on hemodynamic and endocrine response in patients undergoing coronary artery bypass grafting/mitral valve and aortic valve replacement surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth* 2015; 18:172-8.
10. Gursoy S, Bagcivan I, Durmus N, Kaygusuz K, Kol IO, Duger C, et al. Investigation of the cardiac effects of pancuronium, rocuronium, vecuronium, and mivacurium on the isolated rat atrium. *Curr Ther Res Clin Exp*. 2011;72: 195-203.
11. . Pagel PS. Myocardial protection by volatile anesthetics in patients undergoing cardiac surgery: a critical review of the laboratory and clinical evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013;27: 972-82.
12. G.Landoni,F.Guarracino,C.Cariello et al.Volatile compared with total intravenous anaesthesia in patients undergoing high-risk cardiac surgery: a randomized multicentre study. *Br J Anaesth*. 2014 Dec;113(6):955-63. doi: 10.1093/bja/aeu290.
13. Kabalak T.“Endokrinoloji El Kitabı 4. Basım”, Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, İzmir, 759-780 (2004).

14. NIH conference Consensus Development Conference Panel Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; 115(12): 956-961.

15. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical Pharmacokinetics* 2010; 49: 71-87.

16. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, et al. Peri-operative management of the obese surgical patient 2015. Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Society for Obesity and Bariatric Anaesthesia. *Anaesthesia* 2015; 70: 859-876.

17. Kılıç, Y., Bilir, A., & Badak, B. (2020). Anesthesia management in laparoscopic sleeve gastrectomy: Outcomes of 81 patients. *International Journal of Surgery and Medicine*, 5(3), 131-131

18. Zengin ÜT, Salihoğlu Z. Obezite Ve Metabolik Hastalıklar Cerrahisi İçin Anestezi. *Türkiye Klinikleri Journal Of General Surgery Special Topics*.2012; 5(2):9-12.

19. Jayaraman L, Sinha A, Punhani D. A comparative study to evaluate the effect of intranasal dexmedetomidine versus oral alprazolam as a premedication agent in morbidly obese patients undergoing bariatrics surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29(2), 179.

20. Jung D, Mayersohn M, Perrier D, et al. Thiopental disposition in lean and obese undergoing surgery. *Anesthesiology* 1982; 56:269-274

21. Ingrande J, Lemmens H. Dose. Adjustment of Anaesthetics in the Morbidly Obese. *Br J Anaest*. 2010;105(1):16–23.

22. Domi R, Laho H. Anesthetic challenges in the obese patient. *J Anesth*. 2012; 26:758-765

23. Casati A, Putzu M. Anesthesia in the Obese Patient: Pharmacokinetic Consideration. *J Clin Anesth*. 2005;17(2):134-45

24. La Colla L, Albertin A, La Colla G, Mangano A. Faster Wash-out and Recovery for Desflurane vs Sevoflurane in Morbidly Obese Patients when no Premedication is Used. *Br J Anaesth*. 2007; 99(3): 353-358

25. Morgan GE Jr, Mikhail MS, Murray MJ, Larson CP Jr. Anesthesia for otorhinolaryngologic surgery. In: Morgan GE Jr, edi-tor. *Clinical Anesthesiology*. 3th ed. Los Angeles: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2002.p.771-81.

26. Ferrari LR, Gotta AW. Anesthesia for otolaryngologic surgery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors. *Clinical Anesthesia*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.p.997-1012.

27. Liang S, Irwin MG. Review of Anesthesia for Middle Ear Surgery. *Anesthesiol Clin* 2010;28(3):519-528.
28. Von Ungern-Sternberg BS, Boda K, Chambers NA, Rebmann C, Johnson C, Sly PD et al. Risk assessment for respiratory complications in paediatric anaesthesia: a prospective cohort study. *Lancet* 2010;376(9743):773-83.
29. Lerman J. TIVA, TCI, and pediatrics: where are we and where are we going? *Paediatr Anaesth* 2010;20(3):273-8.
30. Altman AJ, Albert DM, Fournier GA. Cocaine's use in ophthalmology: our 100-year heritage. *Surv Ophthalmol* 1985; 29(4): 300-6.
31. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Anesthesia for ophthalmic surgery. In: *Clinical Anesthesiology*. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (eds). 4th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2008:826-36.
32. Wolf G, Lynch S, Berlin I. Intraocular surgery with general anesthesia. *Arch Ophthalmol* 1975; 93: 323-26.
33. Wang Y, Zhu Y, Jiang H, Huang Y. Propofol and dexmedetomidine for monitored anesthesia care during laser in situ keratomileusis. *Eye Contact Lens* 2014;40(1):12-6.
34. Schäfer R, Klett J, Auffarth G, et al. Intraocular pressure more reduced during anesthesia with propofol than with sevoflurane: Both combined with remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46(6):703-6.
35. Blumberg D, Congdon N, Jampel H, Gilbert D, Elliott R, Rivers R, et al. The effects of sevoflurane and ketamine on intraocular pressure in children during examination under anesthesia. *Am J Ophthalmol* 2007;143(3):494-9.
36. McCarthy D. The effect of nitrous oxide on intra-ocular pressure. *Anaesthesia* 2012;67(6):680-1.
37. Wagner BK, O'Hara DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of sedatives and analgesics in the treatment of agitated critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 1997;33: 426-53.
38. Liu LL, Gropper MA. Postoperative analgesia and sedation in the adult intensive care unit: a guide to drug selection. *Drugs* 2003;63: 755-67.
39. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* 2009;64(Suppl 1):55-65.
40. Hanje AJ, PPatel T. Preoperative evaluation of patients with liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007; 4: 266-76.
41. Garrison RN, Cryer HM, Howard DA, Polk HC. Clarification of risk factors for abdominal operations in patients with hepatic cirrhosis. *Ann Surg* 1984; 199: 648-54

42. Remchuk SL, Levine WC, Specific considerations with liver disease. In: Dunn PF, Ed. *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital*. 7th ed. Massachusetts: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p.64-75.
43. Keegan MT, Plevak DJ. Preoperative assessment of the patient with liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2116-27.
44. Rahimzadeh P, Safari S, Faiz SH ,Alavian SM. Anesthesia for patients with liver disease . *Hepat Mon* 2014;14(7):e19881.
45. Hoetzel A, Ryan H, Schmidt R. Anesthetic considerations for the patient with liver disease. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(3):340–7.
46. .WuJ, Huang SO, Chen QL, Zheng SS. The influence of the severity of chronic virus-related liver disease on propofol requirements during propofol-remifentanil anesthesia. *Yonsei Med J*. 2013;54(1):231-7.
47. Kiamanesh D, Rumley J, Moitra VK. Monitoring and managing hepatic disease in anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2013;111 Suppl 1:i50–61.
48. Simon Gelman. Anesthesia for patients with liver disease. *Revista Mexicana de Anesthesiologia* 2008;31(1):p45–47.
49. Keegan MT, Plevak DJ. Preoperative assessment of the patient with liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(9):2116–27.

BÖLÜM 18

ANESTHETIC AGENTS USED IN SURGERY

Rabia Edibe Parlar Köprülü

1. Anesthesia Overview

The purpose of general anesthesia applied is to eliminate pain and consciousness during the surgical operation and to prevent cardiovascular, autonomic and motor responses. In cases where these cannot be prevented, awareness may occur as a result of mild anesthesia(1).

Surgical and anesthetic techniques are advancing rapidly today, with reductions in mortality and morbidity. Despite all these developments, the preoperative period is difficult and stressful for the patients and they are prone to psychological distress (Khalili)(2). The prevalence of preoperative anxiety ranges from 11% to 82%(3).

The anesthesia method to be applied is selected according to the procedure and its duration, the degree of injury, intraoperative blood loss and the degree of pain that may occur after the operation. The stress response that may occur after the application of anesthesia may cause some negativities; hemodynamic and metabolic effects. Minimizing this stress response that occurs during and after the operation results in rapid recovery, shortening of hospitalization time and, consequently, lower overall costs.

Various factors, such as previous experience, degree of knowledge of the upcoming surgical procedure or anesthesia, as well as one's own personality traits, can have an impact on pre-operative anxiety(4). This preoperative anxiety stimulates the autonomic system as well as the endocrine system, resulting in an impaired hemodynamic picture. Studies have shown that this high level of anxiety causes immunosuppression, tachycardia and decreased concentration(5,6). In addition, increased anxiety reduces the success rate by reducing the introduction of anesthetic and analgesic drugs(7,8). Another problem caused by all these negative results is the increase in discharge and wound healing times, complications such as nausea and vomiting. Along with it, the economic burden for both the patient and the hospital intensifies(9).

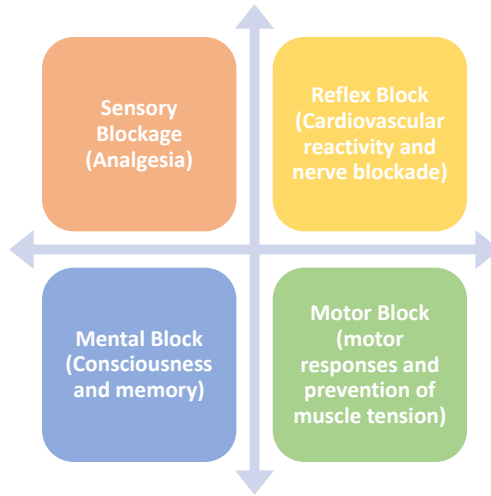
1.1. Types of Anesthesia

1.1.1. General anesthesia

General anesthesia is an economical, safe and widespread method that anesthetists are familiar with and has a short recovery time(4). Optimizing the depth of anesthesia is possible to a limited extent.

General anesthesia occurs as a result of 4 different blockades (Table 1) is reversible(10).

Table 1: Results of different blockades



There are no fixed measurement and reference intervals in general anesthesia. Therefore, dosages can be selected according to:(1).

- 1- Monitoring the threshold value in inhaled anesthetics.
- 2- Comparison of gas concentrations in the ventilation system with the standards(11).
- 3- Systems based on drug kinetics (EEG monitoring and patient follow-up in relation to the depth of narcosis)(12).
- 4- Intravenous anesthesia methods are lacking in concentration monitoring. Considering this, support should be obtained from computer-aided systems(12).

Desflurane, sevoflurane, propofol use of new generation anesthetics; It is one of the preferred ones in terms of early awakening, easy titration and short post-operative discharge time(4). In addition, opioids should be added to the treatment because they do not provide analgesia in the postoperative period(13) can be minimized by generous use of prophylactics drugs(14). When sevoflurane

and desflurane were compared, it was reported that there was a rapid recovery from anesthesia in the use of desflurane (15), however, there was no significant difference in the late phase (16). Propofol is given intravenously, its metabolism is fast and as a result, it brings with it a rapid recovery period with few side effects. It is frequently used in the induction and maintenance of anesthesia due to its low frequency of vomiting and nausea(4).

Remifentanyl is a short-acting anesthetic agent; it is frequently preferred in ambulatory surgery in terms of rapid onset and rapid termination of its effect. The rapid ending of the effect also means the rapid ending of the analgesic effect. For this reason, long-acting opioid use is recommended for postoperative pain management in the use of remifentanyl. It is also undesirable to cause acute tolerance and hyperalgesia after repeated administration(17). In a study, it was determined that the use of remifentanyl in high doses (0.3-0.5 µg/kg/min) intraoperatively increased postoperative pain and morphine consumption (18). In another study, remifentanyl did not increase the use of any analgesic(19).

Sugammadex, which has recently been put on the market, binds directly to fat-soluble steroid muscle relaxants such as vecuronium and rocuronium, thereby inactivating the drugs and eliminating their muscle relaxant effects(20). Sugammadex is much more potent and faster acting than anticholinesterases, which increase acetylcholine concentrations and thereby inhibit muscle relaxation(21). Due to these properties, sugammadex is widely used in anesthesia because it can cause rocuronium-induced neuromuscular blockade at any step and is safe (22).

1.1.2. Local anesthesia

Regional anesthesia is mainly divided into two; neuraxial blockade and peripheral nerve blockade. General anesthesia causes side effects such as dizziness, aspiration pneumonia, nausea and vomiting, and residual muscle relaxation. Regional anesthesia is preferred when it is desired to avoid these side effects of general anesthesia. In this type of anaesthesia, the effect of anaesthesia begins late and manifests itself in a long time, but the analgesic effects may begin in the early period(23). If anesthesia becomes ineffective as a result of the late-onset effect, it can be converted to general anesthesia(24). In addition, the use of postoperative analgesic effects obtained with peripheral neuronal block supplementation in addition to general anesthesia is more common than the use of regional anaesthesia (25). If an axonal block is used, local anesthesia is appropriate and analgesic supplements should be used. Appropriate doses should be administered to avoid delays in the patient's discharge process (4).

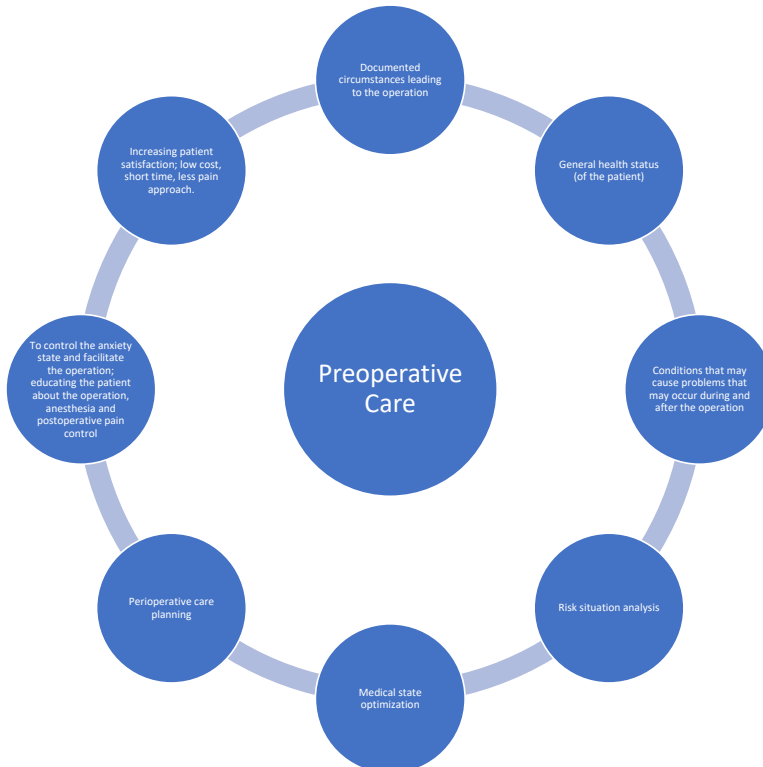
1.1.3. Monitored anesthesia care

It is the method in which sedative drugs and analgesics are injected intravenously. It is generally used together with local infiltration anesthesia and peripheral nerve block. Compared to neuraxial block and general anesthesia, patient satisfaction is high and recovery times are shorter(26). Reducing the incidence of respiratory depression, i.v. The use of anesthetics that can be administered, such as dexmedetomidine, low-dose ketamine and propofol, is increasing(27,28). Respiratory depression resulting from excessive sedation should be followed carefully and the anesthetist should be very careful to avoid this possibility (Han Lee).

1.2.Preoperative Care

Efficient and safe anesthesia application passes through the optimized patient. Studies have shown that mortality rates increase when preoperative preparation is low. There are primary objectives in this assessment (Table 2)

Table 2: Preoperative care



In ambulatory surgery, preoperative preparations prevent surgery cancellations and delays, and this not only improves the temporal and financial benefits, but also improves the patient's pain condition. In addition, plans are made for the postoperative period and a road map for discharge is drawn for the patient. Thus, with effective evaluation, the process is accelerated and time is saved(29,30)

1.2.1. Anamnesis

One of the most important steps of preoperative evaluation is anamnesis. The present and past history of the patient; alcohol and drug use, family history, surgical history, and allergy history. At the same time, it should be learned whether any complications or reactions have developed with anesthetics in the previous periods(31). In pediatric patients, this history should also include the birth history in order not to miss risk factors such as perinatal complications, congenital chromosomal malformation, and prematurity(32). In surgery and anesthesia, respiratory and cardiovascular system diseases are most associated.

1.2.2. Physical examination

Physical examination made in line with the information received; covers the evaluation of the airway, heart, and lungs(33).

Abnormal outputs that are not expected to be physical examination should be examined in detail for elective surgery.

1.2.3. Laboratory work

Anamnesis and physical examination are generally sufficient and good screening methods. In addition to these, since the laboratory tests to be performed are high cost and time for the patient, the benefit/risk ratios of the tests planned to be performed should be determined and decided accordingly. If, after the physical examination and the patient's history, testing is required, considering the operation and the patient's condition; the following tests should definitely be examined(33).

1. Complete Blood Count
2. INR, aPTT
3. Electrolytes, Creatinine
5. Fasting Blood Sugar
6. Electrocardiographic
7. Chest Radiography

1.2.4. Drug history

A drug history should be taken from all patients in all categories; it should be considered that especially geriatric patients consume much more systemic drugs compared to other patient groups; Be alert for drug interactions and complications(34). Since insulin and antihypertensive drugs used in metabolic diseases continue until the morning of the operation, dose adjustment should be made accordingly. Possible drug interactions that may occur during anesthesia should be evaluated and some drug groups should be discontinued before the operation. For example, oral contraceptives should be discontinued at least 6 weeks and monoamine oxidase inhibitors should be discontinued at least 2 weeks in advance due to the increased risk of venous thrombosis. In addition, herbal supplements, the use of which has increased in recent years, may also cause drug interactions, so it is requested to leave these supplements for a minimum of 2 weeks. For drugs that increase bleeding, which is important during the operation, each drug should be evaluated with its own risks and pharmacodynamics should be taken into account and a decision should be made(35). In order to prevent blood loss, aspirin should be discontinued one week before the operation, and thienopyridine groups such as clodogrel two weeks before the operation. Selective cyclooxygenase-2 (COX-2) does not cause hemorrhage and can be continued. In addition to aspirin, oral anticoagulants should be discontinued at least 4 days before the operation to ensure that the INR reaches 1.5 levels(33).

1.3. Postoperative Period

Among the most common postoperative complications; Surgical methods and anesthesia techniques should be carefully selected to minimize nausea, vomiting and pain. Patients should be educated about emergency interventions and care guidelines along with their caregivers at discharge. In the continuation of the process, the patient-doctor relationship should be close and frequent control appointments should be made. To summarize, safe and useful methods should be chosen for the patient to return to his normal life and normalize his life functions.

1.3.1. Postoperative Anesthesia Management

Postoperative pain, dizziness, vomiting, nausea and intestinal bladder obstruction should be minimized in order to accelerate the discharge and recovery processes of patients in a successful surgical operation. The main complications that are frequently seen after anesthesia application and surgical

procedures are pain, nausea and vomiting. Pain itself is a risk factor for nausea and vomiting. If excessive opioid is used to control postoperative pain, this can cause nausea and vomiting. Therefore, perioperative treatment is necessary to prevent complications. 98% of patients who come for outpatient surgery are planned (36). The major causes of unplanned instantaneous hospitalizations are unexpected bleeding and accompanying pain, requiring more extensive application than planned surgical intervention (37).

1.3.2. Postoperative pain management

Successful postoperative pain management; It is possible with correct analgesia application and local nerve block. As a result of the leakage of the applied local anesthetics, the desired nerve block is formed in the surgical area and analgesia is provided. In this way, the postoperative analgesic dose can be reduced(38). Pain relieved also reduces anxiety and excitement levels. In this way, the recovery time is reduced and the return to life activities is accelerated(39). Although narcotic analgesics play an important role in postoperative pain control, the use of opioids alone causes side effects such as constipation, dizziness, nausea and vomiting. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs alone is not sufficient for severe pain management. Therefore, a multimodal approach to pain management has been standardized(40). Operations associated with severe pain, such as shoulder and knee reconstruction, nephrectomy, and prostatectomy, prolong hospital stay(41). Perioperative use of multimodal analgesia treatments with both narcotic and non-narcotic analgesics can increase the patient's rapid recovery rate and improve satisfaction rates.

The concomitant use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with ketamine, gabapentin, acetaminophen, and alpha-2 agonists in multimodal analgesia treatments is increasing (42). There is an abolition of opioid use by combining non-narcotic analgesics for targeted pain control. In this way, postoperative pain is minimized, organ damage due to opioids is reduced and the re-awakening process is accelerated.

1.3.3. Postoperative nausea and vomiting

The incidence of post-operative nausea and vomiting varies, with an average of 40% of patients suffering from these symptoms (43,44). Even if other possible problems are alleviated by operation or anesthesia, nausea and vomiting seen in the patient prolongs the period of discharge and may lead to hospitalization again. Although new generation anti-emetics have been

developed in the developing pharmaceutical industry, the incidence of nausea and vomiting due to anesthesia and operation reaches 30%(45). High-risk groups for post-operative nausea and vomiting; motion sickness, non-smoker female gender, previous anesthesia users (4). Administration of antiemetics such as dexamethasone and droperidol is recommended in adults with two or more of the risk factors. In the treatment of postoperative nausea and vomiting, 5-hydroxytryptamine receptor antagonists are recommended in addition to prophylactic drugs, unless an antiemetic drug from a different pharmacological class is selected and there is no prophylactic indication. Fluid replacement therapy, propofol use, and reduction of opioid use are important to reduce the risks of nausea and vomiting in the preoperative period(46).

1.3.4.Healing process

The stages of recovery from anesthesia after the operation are three-stage; early, middle and late (36). Early recovery includes the period between recovery of motor function and protective reflex after awakening. Until this stage, the patient's vital functions and oxygen saturation are monitored and, if necessary, oxygen, antiemetics and/or analgesics can be administered. Most hospitals that offer ambulatory surgery have cascading and/or surgical units for patients with moderate improvement in discharge procedures. During this period, they remain in these units. If the patient starts walking, urinating and drinking, he/she is ready to be discharged. In this process, the Aldrete scoring system⁴ or White's rapid follow-up criteria are used and the results are evaluated. follow the assessments. While considering the expected disappearance of common effects in Aldrete scoring(47), this method is not ideal for determining rapid-track bypass for individuals undergoing regional anaesthesia (4). As a result of the use of short-acting anesthetics such as sevoflurane and propofol in simple operations, there are many cases where the patient regains consciousness, improves breathing and stabilizes vital functions before leaving the operating room.

The use of a bispectral index, a cerebral monitoring device, is advantageous in the healing process (48). Transporting the patient directly to the unit is one of the rapid follow-up methods in order to reduce the medical expenses of the patient in early recovery cases, in order to reduce the medical expenses in early recovery cases. White's rapid tracking criteria can be used for this (47). The WAKE score method, which has been used in the new periods, adopts the zero tolerance principle to evaluate not only the Aldrete score, but also the conditions such as nausea and vomiting, itching and dizziness(49). In terms of inclusivity,

WAKE scoring is a convenient and standard method for rapid follow-up of status assessments of patients undergoing general and regional anesthesia or monitor monitoring anesthesia (23). The period when the patient returns to his daily life, including going to work, and all other functions improve after discharge is called the late recovery period. For the patient's health and safety, vital functions must be stable. The patient, who is fully oriented to life, has minimal pain, can walk without support without dizziness, and has little or no nausea and vomiting. The Post-Anesthesia Discharge Scoring System is used for discharge status after the patient has completed two of the recovery phases. In Canada and the United States, all patients taking analgesic and sedative drugs are required to have a companion on their way home (36). Directions and precautions to be made in an emergency should be given to this designated companion in printed form, and the contact information of the medical personnel to be reached should be communicated (50). As in all stages, the patient's communication with the health personnel should be strong during the recovery phase and their appointments should be arranged as necessary(1).

REFERENCES

1. Bischoff P, Rundshagen I. Unerwünschte wachheit während der narkose. Dtsch Arztebl. 2011;108(1-2):1-7. doi:10.3238/arztebl.2011.0001
2. Khalili N, Karvandian K, Ardebili HE, Eftekhar N, Nabavian O. Predictive Factors of Preoperative Anxiety in the Anesthesia Clinic: A Survey of 231 Surgical Candidates Background: Despite the Growing Advancements of Surgical and Anesthetic Techniques Resulting In. Vol 5.; 2019. <http://aacc.tums.ac.ir>
3. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45:298-307.
4. Lee JH. Anesthesia for ambulatory surgery. Korean J Anesthesiol. 2017;70(4):398-406. doi:10.4097/kjae.2017.70.4.398
5. Williams JGL, Jones JR. Read before the Section on Anesthesiology at the 116th Annual Convention of the American Medical Association.; 1967. <http://jama.jamanetwork.com/>
6. Hughes BM, Howard S, James JE, Higgins NM. Individual differences in adaptation of cardiovascular responses to stress. Biol Psychol. 2011;86(2):129-136. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.03.015
7. Osborn TM, Sandler NA. The Effects of Preoperative Anxiety on Intravenous Sedation.

8. Kim WS, Byeon GJ, Song BJ, Lee HJ. Availability of preoperative anxiety scale as a predictive factor for hemodynamic changes during induction of anesthesia. *Korean J Anesthesiol.* 2010;58(4):328-333. doi:10.4097/kjae.2010.58.4.328

9. Vileikyte L. Stress and wound healing. *Clin Dermatol.* 2007;25(1):49-55. doi:10.1016/j.clindermatol.2006.09.005

10. Xu L, Wu AS, Yue Y. The incidence of intra-operative awareness during general anesthesia in China: A multi-center observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):873-882. doi:10.1111/j.1399-6576.2009.02016.x

11. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting. Vol 98.; 2003. www.anesthesiology.org.

12. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, et al. Cognitive Dysfunction after Minor Surgery in the Elderly.

13. Apfelbaum JL, Walawander CA, Grasela TH, et al. Eliminating Intensive Postoperative Care in Same-Day Surgery Patients Using Short-Acting Anesthetics. Vol 97.; 2002. www.anesthesiology.org.

14. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2014;118(1):85-113. doi:10.1213/ANE.0000000000000002

15. Dexter F, Bayman EO, Epstein RH. Statistical modeling of average and variability of time to extubation for meta-analysis comparing desflurane to sevoflurane. *Anesth Analg.* 2010;110(2):570-580. doi:10.1213/ANE.0b013e3181b5dcb7

16. White PF, Tang J, Wender RH, et al. Desflurane versus sevoflurane for maintenance of outpatient anesthesia: The effect on early versus late recovery and perioperative coughing. *Anesth Analg.* 2009;109(2):387-393. doi:10.1213/ane.0b013e3181adc21a

17. Guignard B, Bossard AE, Coste C, et al. Acute Opioid Tolerance Intraoperative Remifentanil Increases Postoperative Pain and Morphine Requirement. Vol 93.; 2000. www.anesthesiology.org

18. Lenz H, Raeder J, Hoymork SC. Administration of fentanyl before remifentanil-based anaesthesia has no influence on post-operative pain or analgesic consumption. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52(1):149-154. doi:10.1111/j.1399-6576.2007.01471.x

19. Hara R, Hirota K, Sato M, et al. The impact of remifentanil on incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in a university hospital-

based ambulatory surgery center: A retrospective observation study. *Korean J Anesthesiol.* 2013;65(2):142-146. doi:10.4097/kjae.2013.65.2.142

20. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: A new pharmacological concept for anaesthetists. *Br J Anaesth.* 2006;97(2):123-126. doi:10.1093/bja/ael158

21. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg.* 2007;104(3):569-574. doi:10.1213/01.ane.0000248224.42707.48

22. Schreiber JU. Management of neuromuscular blockade in ambulatory patients. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(6):583-588. doi:10.1097/ACO.0000000000000134

23. Caggiano NM, Avery DM, Matullo KS. The effect of anesthesia type on nonsurgical operating room time. *Journal of Hand Surgery.* 2015;40(6):1202-1209.e1. doi:10.1016/j.jhssa.2015.01.037

24. Head SJ, Seib R, Osborn JA, Schwarz SKW. A “swing room” model based on regional anesthesia reduces turnover time and increases case throughput. *Canadian Journal of Anesthesia.* 2011;58(8):725-732. doi:10.1007/s12630-011-9518-2

25. Kehlet H, White PF. Optimizing Anesthesia for Inguinal Herniorrhaphy: General, Regional, or Local Anesthesia?

26. Bang YS, Park C, Lee SY, Kim M, Lee J, Lee T. Comparison between monitored anesthesia care with remifentanyl under ilioinguinal hypogastric nerve block and spinal anesthesia for herniorrhaphy. *Korean J Anesthesiol.* 2013;64(5):414-419. doi:10.4097/kjae.2013.64.5.414

27. White PF, Badrinath S, Avramov MN, Shadrack M, Witt TR, Ivankovich AD. Ambulatory Anesthesia Society For Ambulatory Anesthesia Section Editor The Use of a Ketamine-Propofol Combination During Monitored Anesthesia Care.

28. Arain SR, Ebert TJ. The Efficacy, Side Effects, and Recovery Characteristics of Dexmedetomidine Versus Propofol When Used for Intraoperative Sedation. *Anesth Analg.* 2002;95:461-467. doi:10.1213/01.ANE.0000019085.69108.A3

29. Smith I, Cooke T, Jackson I, Fitzpatrick R. Rising to the challenges of achieving day surgery targets. *Anaesthesia.* 2006;61(12):1191-1199. doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04875.x

30. Pollard JB, Zboray AL, Mazze RI. Economic Benefits Attributed to Opening a Preoperative Evaluation Clinic for Outpatients.

31. Pedersen T, Eliassen K, Henriksen E. A Prospective Study of Mortality Associated with Anaesthesia and Surgery: Risk Indicators of Mortality in Hospital. Vol 34.; 1990.

32. Kitts JB. The Preoperative Assessment: Who Is Responsible?

33. Zambouri A. Preoperative Evaluation and Preparation for Anesthesia and Surgery. Vol 11.; 2007.

34. Hernández-Martín A, Arias-Palomo D, Barahona E, Hidalgo C, Muñoz C, García-Higuera I. Analysis of Surgical Treatment for Nonmelanoma Skin Cancer Performed by Dermatologists in a Public Hospital: Clinical-Pathological Correlation, Use of Hospital Resources, and Waiting List Time from Diagnosis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2007;98(10):694-701. doi:10.1016/s1578-2190(07)70542-5

35. Crowe S. Herbal Medicine Use by Children Presenting for Ambulatory Anesthesia and Surgery.

36. Imad T. Awad. Factors Affecting Recovery and Discharge Following Ambulatory Surgery.; 2006.

37. Fortier J, Chung F, Jun , Md f S. Reports of Investigation Unanticipated Admission after Ambulatory Surgery-a Prospective Study.

38. Jafra A, Mitra S. Pain relief after ambulatory surgery: Progress over the last decade. *Saudi J Anaesth*. 2018;12(4):618-625. doi:10.4103/sja.SJA_232_18

39. Liu SS, Strodbeck WM, Richman JM, Wu CL. A comparison of regional versus general anesthesia for ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2005;101(6):1634-1642. doi:10.1213/01.ANE.0000180829.70036.4F

40. Phillip E. Scuderi. Predicting Hypotension during Spinal Anesthesia.; 2005. <http://www.asahq.org/>

41. White PF. Ambulatory Anesthesia Advances into the New Millennium.

42. White PF. The Changing Role of Non-Opioid Analgesic Techniques in the Management of Postoperative Pain.

43. Gan TJ. Postoperative Nausea and Vomiting-Can It Be Eliminated? <http://jama.jamanetwork.com/>

44. Golembiewski J, Chernin E, Chopra T. CLINICAL REVIEWS Postoperative Nausea and Vomiting Prevention and Treatment of Postoperative Nausea and Vomiting. Vol 62.; 2005. <http://ce.ashp.org>

45. Merhernoor Watcha, Paul W. Postoperative Nausea and Vomiting. Its Etiology, Treatment and Prevention. 1992;77(4):162-184.
46. Scuderi PE, James RL, Harris L, Mims GR. Multimodal Antiemetic Management Prevents Early Postoperative Vomiting After Outpatient Laparoscopy. Vol 91.; 2000.
47. White PF, Song D. New Criteria for Fast-Tracking After Outpatient Anesthesia: A Comparison with the Modified Aldrete's Scoring System.
48. Avidan MS, Zhang L, Burnside BA, et al. Anesthesia Awareness and the Bispectral Index. Vol 358.; 2008. www.nejm.org
49. White PF, Ma H, Tang J, Wender RH, Sloninsky A, Kariger R. Does the Use of Electroencephalographic Bispectral Index or Auditory Evoked Potential Index Monitoring Facilitate Recovery after Desflurane Anesthesia in the Ambulatory Setting? Vol 100.; 2004. <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/100/4/811/354764/0000542-200404000-00010.pdf>
50. Raxmatov KNZ, Giyosov FI. Texas Journal of Medical Science Optimization Of Anesthesia During Simultaneous Operations. <https://zienjournals.com>

BÖLÜM 19

AKUT APANDİSİT OLGULARINDA LABORATUVAR TESTLERİNİN YERİ

Tevfik Honca

Haydar Celasin

Sepsis kelimesi, “çürüme” anlamına gelen eski Yunanca kelimedenden türemiştir. Bugün bu yaygın olarak inflamatuvar yanıtlarla ortaya çıkan enfeksiyöz sebeplere organizmanın sistemik yanıtını tanımlamak için kullanılmaktadır (1).

Sepsis, hastaneye başvuran hastalarda halen en sık ölüm nedenlerinden biridir (2). Tedaviye yanıtı maalesef yeterli düzeyde değildir. Ancak son iki dekatta yapılan bilimsel araştırma makalelerinde, birkaç spesifik tedavinin anlamlı sonuç verdiği gösterilmiştir. Gündelik pratik uygulamalardaki tedavi çözümlerinde, klinisyenler zaman zaman ikileme karşılı karşıya kalmaktadır: hastanın gerçekten bir enfeksiyon ajanıyla enfekte olup sepsis kadar ağır bir tabloya yol açıp açmayacağı ve verilen antibiyotik tedavisinin etkili olup olmayacağı. Enfeksiyon ve sepsis arasındaki ayrımı yapmak genellikle zordur. Süreç lokalize kalırsa sepsisin olmadığı enfeksiyon meydana gelebilir. Enfeksiyon meydana gelmeden de çoklu travma, major cerrahi girişimler, etiyojisinde enfeksiyon ajanı olmayan pankreatit gibi durumlarda da sepsis sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (3). Klinisyenin dikkati, enfeksiyonun erken teşhisine yönlendirilmelidir (4). Ancak mikrobiyolojik olarak kültür sonuçları anlamsız ve negatif olabilir bu enfeksiyon varlığını göz ardı etmemiz gerekeceği anlamına gelmemelidir. Bununla beraber, ateş, lökositoz ve taşikardi gibi sepsis belirtileri ne enfeksiyona özgüdür ne de duyarlıdır ve tedaviye yanıtın izlenmesine yönelik değildir (5). Çeşitli inflamatuvar kaskad mekanizmalarının anlaşılmasının artması, klinisyene yeni ufuklar sağlamıştır ve sepsisin diğer belirtileriyle birlikte enfeksiyon göstergeleri olarak yararlı olabilecek çeşitli belirteçler ile karşımıza çıkmıştır. Biyokimyasal parametreler içerisinde ölçümü

yapılabilen, C-reaktif protein (CRP), klinisyene tanı ve tedavi esnasında rehber olabilecek, akut faz reaktanı olan bir belirteçtir.

C-reaktif protein, sepsisin köklü bir belirteçidir. 1930'da Tillet ve Francis, pnömonili hastaların serumlarında, *Streptococcus pneumoniae*'den C fraksiyonu olarak adlandırılan polisakkarit fraksiyonlarını çöktürme kapasitesini tanımlamışlar (6). Hastalar iyileştikçe bu özelliğin hızlıca ortadan kalktığı gözlenmiştir ve sağlıklı gönüllülerde tespit edilememiştir. Bu reaksiyonun nedeninin bir protein olduğu belirlendiğinde buna CRP adı verilmiştir. Esasen burada yaygın olarak kullanılan akut faz ibaresi, serumlarında C-Reaktif Proteinini yüksek olan akut enfeksiyonlu hastaları ifade etmek için kullanılmıştır. 1900'lerin başından beri, birçok başka akut faz proteini de keşfedilmiş ve tanımlanmıştır.

C-reaktif protein, pentraksin halka yapısına sahip, protein soyağacına bağlı bir proteindir. Bunlar, kovalent olmayan bağlar ile bağlı ve çok amaçlı diskoid benzeri yapı olarak inşa edilmiş, glikozile olmayan, beş tane birbirine benzeyen alt birimlerden oluşan halkasal bir pentamer oluşturdukları için bu şekilde isimlendirilmişlerdir. (7). Tekrarlayan her bir monomer yapının toplam ağırlığı 23027 dalton ağırlığındadır ve proteolizise karşı bağ yapısı ve diziliminden dolayı oldukça dayanıklıdır (8). Bu ailenin diğer önemli üyesi ise değişik yerlerde yerleşim gösterebilen serum amiloid proteinleridir. Bu halka yapısı ile korunan proteinler, CRP'nin olumsuz tepkisinde merkezi bir role sahip olduğunu düşündürmüştür (9,10).

C-reaktif protein, ortamda bulunan kalsiyum ile kimyasal etkileşim göstererek bakteri, mantar gibi mikroorganizmalarda bulunan birkaç peptidoglikanlara bağlanır. Bu kompleksler, opsoninler gibi hareket ederek ve fagositozu teşvik ederek C1 komplemin ile birlikte klasik kompleman yolunu aktive eder (11). CRP, ortamda bulunan diğer tamamlayıcı kompleman ve kompleman aktivatörleri ile birlikte mikroorganizmaların yok edilmesinde doğrudan yer alan en önemli akut faz proteindir.

C-reaktif protein, nötrofillerin ve diğer immün sistemin aktivasyonu yoluyla, hücrel immünite ve sitotoksisiteyi uyarır, trombosit içeriğinin ortama salınmasını aktive eder (7,9). Fizyolojik koşullarda, yani canlı organizmalarda CRP, ribonükleoproteinlere bağlanır ve nekroz ile oluşan nekrotik dokunun uzaklaştırılmasında etkin ve etkileyici bir rol oynar (12).

C-reaktif proteininin bakterileri yok etmedeki etkin ve etkileyici rolü, son yıllarda sıklıkla yapılan hayvan çalışmaları ile gösterilmiştir. Mikroorganizmalardan salınan endotoksine cevap olarak, serumda yüksek

seviyelerdeki insan C-reaktif protein’i verilen ratlarda, Streptococcus pneumoniae’nin neden olduğu şiddetli ve öldürücü enfeksiyona karşı ratların kısmen korunduğu gözlenmiştir (13). Bu koruyucu etkiye CRP’nin Streptococcus pneumoniae’nin hücre duvarında bulunan lipit kısımlarına bağlanma yeteneği aracılık eder. Ayrıca; C-reaktif protein ratlarda öldürücü enfeksiyonlara karşı, artmış direnç göstermelerine yardım eder (14).

İstatistiki olarak normal insanların C-reaktif protein konsantrasyonunun ortalaması 0,8 mg/l’dir ve normal olan değerlerin %99’unda C-reaktif protein değeri 10 mg/l’nin altındadır (7,10). C-reaktif protein değeri 10 mg/l’nin üzerindeki seviyeler klinisyene hastalık sürecinin başlamış olduğunu ve tedaviye yanıtın düzeyini gösterir.

C-reaktif protein birçok akut faz proteininde olduğu gibi çoğunlukla karaciğer tarafından ve esas olarak interlökin 6 salınımına reaksiyon olarak sentezlenip salgılanmaktadır (5).

İnterlökin 6 ve C-reaktif protein seviyeleri arasında salınım ve sentez açısından çok iyi bir bağ vardır (15). İnterlökin 6 gibi Tümör nekroz faktörü α ve İnterlökin-1 β gibi daha pek çok enflamasyonda rol oynayan ajan da C-reaktif protein sentezini regüle etmektedir (5). C-reaktif protein sentezlenip salgılanması patojen veya hadisenin organizma üzerindeki etkisinden yaklaşık, 4-5 saat içerisinde başlar, 30-50 saatte en yüksek tepe noktasına ulaşır ve neredeyse her 5-10 saatte bir iki katına çıkar.

Uyarı veren patojen veya duruma bağlı olarak; çok yoğun bir maruziyet, C-reaktif protein konsantrasyonunu referans değerinin 500-1000 katından fazlasına çıkabilir (7,10,16,17). Uyarı veren patojen veya durum sonrası C-reaktif protein konsantrasyonu, hızla düşer. Çünkü 19 saatlik bir yarı ömre sahiptir (10).

Uyarı veren patojen veya durum devam ettiği müddetçe, C-reaktif protein uzun süre boyunca yüksek kalabilir (7,10). Karaciğerin şiddetli yetmezlikleri ile karakterize durumların dışında, bir inflamatuvar süreç mevcut olduğunda C-reaktif protein tablonun şiddetine bağlı olarak değişik oranlarda yükselir, düşebilir; bu cümleden de anlaşıldığı üzere serum konsantrasyonu sadece uyarının yoğunluğuna ve sentez hızına bağlıdır (7,10). C-reaktif protein düzeyi altta yatan hemodinamik tablodan bağımsızdır ve renal replasman tedavisi gibi tedavi yaklaşımları ile değiştirilemez (10,18). Yaygın pek çok enfeksiyonda serumda CRP’de yükselmeler görülür (17,19). Eğer CRP seviyesini değiştirmek istiyorsak, bu ancak akut faz reaksiyonundan sorumlu ajanın ortaya çıkardığı inflamatuvar süreci etkileyen müdahaleler ile gerçekleştirilebilir. İmmün yetmezliği

olan hastalarda durum daha dramatiktir tabloya eklenen herhangi bir enfeksiyon ajanı bile belirgin CRP artışlarına neden olur.

Çoğu akut viral enfeksiyonda CRP konsantrasyonları daha düşük olma eğilimindedir ancak günümüzde yaygın pandemiye yol açan COVID-19 etkeni ve influenza gibi virüslerin oluşturduğu hastalık tablolarında takip ve tedavi durumlarının kontrolü için yeniden CRP seviyelerine başvurulmuştur. Viral etkene bağlı patojenlerle olan enfeksiyonlarda CRP yükselmez diye bir durum söz konusu da değildir, bununla birlikte, bu kural mutlak değildir ve adenovirüs, kızamık, kabakulak, HSV ve CMV gibi basit yaygın enfeksiyonlar bile bazen yüksek CRP seviyeleri ile ilişkilidir. Parazitlere bağlı enfeksiyonlarda CRP davranışına ilişkin çok güçlü bilgi ve bu konuyla ilgili kaynak mevcut değildir, ancak pnömösis, toksoplazmozis ve sıtma, gibi bazı protozoaların oluşturdukları parazit hastalıkları da CRP’de belirgin artışlara neden olabilir. Serum CRP seviyeleri Tüberküloz ve Lepra gibi kronik ciddi enfeksiyonlarda, genellikle orta düzeyde yükselir. Enfeksiyon ajanlarının dışında, genellikle travma, cerrahi, yanıklar, doku nekrozu, immünolojik aracılı inflamatuvar hastalıklar ve ilerlemiş kanserde serum CRP konsantrasyonlarında önemli değişikliklere yol açan durumlardan birkaçıdır (5,10). Bazı psikiyatrik hastalıklar, aşırı egzersiz, güneş çarpması gibi diğer klinik durumlar, hafif düzeyde serum CRP değişikliklerine sebep olabilir. SLE, Dermatomyozitis, Sjögren hastalığı, Ülseratif Kolit, Lösemi, Greft Versus Host (GVH) gibi şiddetli hastalık varlığında bile, genellikle normal veya yalnızca hafifçe yükselmiş CRP ile ilişkili olan, enflamasyonun ve/veya doku hasarının kesin olarak var olduğu bir grup hastalık süreci vardır (7,10).

Bilinmeyen nedenlerden dolayı, bu hastalıkların ortaya çıkardığı akut faz yanıtı, klirensteki artıştan ziyade, sentez başarısızlığına bağlı olarak CRP’yi yükseltir, enfeksiyonun altta yatan hastalık sürecinin alevlenmesinden ayırmak için kullanılır.

Apendiksteeki bakteriyel bir enfeksiyonun buna bağlı olarak da enflamasyonun ortaya çıkardığı tablodur, apandisit (20,21). Hastaneye yatış nedenleri arasında karın ağrısı ilk sıralarda yer almaktadır (4). Aslında laboratuvar desteğine gerek olmadan klinik belirtiler tanı için yeterli olmaktadır (22). Tabiki de tanıyı kesinleştirmek için ameliyat esnasında alınan örneğin patolojik değerlendirmesiyle gerçekleştirilir.

Perfore ya da olmayan apandisitli hastalarda bilirubin, beyaz kan hücresi (WBC) sayısı, C-reaktif protein (CRP) de dahil olmak üzere birçok hematolojik parametre enflamasyondan etkilenebilir, artabilir perforasyon durumlarında, artış daha da fazla olabilir (22,23). Akut apandisit olduğundan şüphelenilen

hastaların değerlendirilmesi sırasında yaygın olarak lökosit sayımları yapılır ve burada kaydedilen deneyim, bunların hem tanı hem de prognoz açısından değerlerinin bir göstergesidir. Akut apandisitli 225 çocukta, klinik akut apandisit tanısıyla laparotomide apendiksi normal olan 50 çocukta ve akut karın ağrısı olan ve iyileşen 100 çocukta, herhangi bir tedavi uygulaması olmadan, operasyon öncesi total ve diferansiyel lökosit sayımı yapıldı. Post-operatif abdominal enfektif komplikasyon insidansı olanlar kaydedildi. Karın dışı komplikasyonları olan çocuklar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçların istatistiksel analizi için Student-t testi, Tablo 1'deki veriler için ki-kare testi kullanıldı.

Tablo-1: Apendisit Olgularında, Enfeksiyonla Görülme Sıklığının Lökositoz Arasındaki İlişkisi

LÖKOSİT SAYISI /dl	ENFEKTE APPENDİKS	ENFEKTE OLMAYAN APPENDİKS	TOPLAM
<1000	4	12	16
1001-5000	25	18	43
>5000	30	5	35
TOPLAM	59	35	94

Apendisit şüphesi olan bir hastayı inceleme kararı, esas olarak hastalık öyküsüne ve fizik muayene bulgularına dayanır. Dikkat edilmesi gereken husus ise klinik tablo nadiren tamamen oturmuştur bu yüzden tanısal birtakım zorluklar nedeniyle doğruluk konusunda sıkıntı yaşanabilir (20,21).

Bilgisayar destekli tanı, tanısal skorlama sistemleri, peritoneal aspirasyon sitolojisi, tanısal laparoskopi, lökosit sintigrafisi, ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi gibi yeni tanı teknikleri pahalıdır ve gece gündüz her zaman yaygın olarak bulunmaz. Bu sebepten ötürü klinik tanı, anamnez, fiziki muayene ve basit laboratuvar tahlilleri teşhis konusunda hastanın yönetiminin merkezi olmaya devam etmektedir (24).

Rektal palpasyon da dahil olmak üzere kapsamlı bir fiziki muayene, genellikle teşhisin önemli bir parçası olarak vurgulanır, laboratuvar incelemelerinin varsayılan ayırt edici kapasiteleri nedeniyle genellikle daha az önemli olduğu düşünülür (25,22,26). Bu sebepten dolayı, ilave klinik belirtilerin tanısal yaklaşımlarının yararlılığı nadiren değerlendirilmiş ve laboratuvarda tanıya yönelik, tanıyı destekleyen testlerin klinik tablodaki karşılıklarıyla karşılaştırılmıştır, tanısal ölçüt olarak birlikte incelenmişlerdir.

Klinikteki tablonun bulgularının, semptomlarının ve laboratuvar testlerinin tanısal değeri, incelenen hastalığın ortaya çıkma olasılığı ve batın cerrahileri

üzerine yapılan çalışma popülasyonundaki hastalık spektrumundan etkilenir (27).

Bu çalışmada klinik gözlem altına alınarak apandisit şüphesi nedeniyle ameliyat edilen hastalara göre, apandisit şüphesiyle hastaneye başvuran hastalarda, C-reaktif protein (CRP) konsantrasyonunun tanısal değeri, çok daha fazladır (28). Herhangi bir değişkenin tanısal değerini değerlendirirken çalışılan popülasyonunun seçimi çok önemlidir. Bir testin etkinliğinin tanımlanma performansı en iyi, kullanmayı amaçladığımız popülasyon üzerinde değerlendirilir. Burada ki olay ise; apandisit tanısı almış hastaların tedavisindeki cerrahi karar noktasıdır.

Akut faz reaktanı olan C-reaktif proteinin (CRP) ölçümünü değerlendirmek için yapılan başka bir çalışmada, C reaktif proteinin normal değeri <18 mg/l ve akut apandisitte >20 mg/l'dir. Gangrenli apandisit varlığında >50 mg/l ve perforate apandisit varlığında >70 mg/l'dir. Yükselmiş bir CRP'nin akut apandisitte %55-80'lik bir özgüllüğe ve %50-80'lik bir duyarlılığa sahip olduğu görülmektedir. 10-12 saatten uzun süren semptomlar mevcutsa, CRP'nin apandisitte yükselmesi muhtemeldir. 10-12 saat içerisinde aşırı şekilde klinik olarak belirgin semptomlar ile yükselen CRP, yüksek lökosit veya %75-80'den daha yüksek nötrofili kombinasyonu, akut apandisit tanısı için duyarlılığı %95-100'lere kadar çıkartmaktadır. Normal değerlere sahip herhangi klinik bulgusu olmayan hastalarda cerrahi olasılığı da düşük olacaktır.

Hallan ve ark. laboratuvarında ölçülen akut faz reaktanlarının klinik ve anamnez ile değerlendirmesi ile hastaların tanısının konulmasında ek tanısal destek sağladığını göstermiştir. Bir lojistik regresyon modelinin ROC alanı, anamnestik ve klinik değişkenlere dayalı bir modele lökosit, PMNL hücrelerinin oranı ve CRP seviyesi hakkında bilgi eklendiğinde 0.85'ten 0.92'ye yükseldiği gözlenmiştir.

1986'da bir den fazla değerlendirme komponentini içeren Alvarado skoru, akut apandisit için bugüne kadar en yaygın ve en kapsamlı olarak çalışılmış skorlama sistemi olmuştur. Ancak günümüzde, bu skorlama sistemi ile tek başına apandisiti teşhis etmek, operasyon planlamak, dışlamak için yeterince kapsamlı bulunmamaktadır (Tablo 2).

Bu skorlama sistemiyle günümüzde ancak apandisit tanısında bir ayıraç olarak yararlı bir başlangıç noktası sağlar. Riskin düşük olduğu çoğu hasta popülasyonunda, tanısal çalışma yapılmadan sadece ve sadece basit ameliyat ön hazırlıkları yapılarak gözlemlenebilir, bu arada gözlem altında tutulan hastalarda görüntüleme çalışmaları dahil olmak üzere daha ileri tanısal testler ile destek yapılabilir ve skorlama sonrası riskinin yüksek olduğu hastalar acil cerrahi değerlendirme almalıdır.

Tabloya göre puanlaması 3 ve 3'ün altın olan hastaların %5-10'unda apandisit, puanlaması 4 ile 6 arasında olan hastaların %35-40'ında apandisit, puanlaması 7 ve 7'nin üzerinde olan hastaların %75-80'inde apandisit vardır (28).

Tablo-2: Apandisit Tanısında Alvarado Skoru

KLİNİK BULGULAR	PUAN
SAĞ ALT KADRANDA GEZİCİ AĞRI	1
ANOREXİA	1
BULANTI VE KUSMA	1
SAĞ ALT KADRANDA HASSASİYET	2
AĞRIYA DEFANS	1
YÜKSEK ATEŞ (37.3 C ÜZERİ)	1
LÖKOSİTOZ (mm ³ de 10000 BK üzeri)	2
Beyaz küre sayısında eğrinin SOLA kayması (nötrofil oranı >75)	1

Toplam skor >7 ise apandisit riski yüksek, toplam skor <5 ise apandisit riski düşük

Akut apandisit teşhisi için genel doğruluk yaklaşık %80'dir, bu da ortalama %20'lik yanlış negatif apandektomi oranına karşılık gelir. Teşhis doğruluğu cinsiyete göre değişir, erkeklerde %78-%92 ve kadın hastalarda %58-%85 aralığındadır. Bu farklılıklar, doğurganlık çağındaki kadınlarda apandisit teşhisinin son derece zor olabileceği gerçeğini yansıtır çünkü pelvik inflamatuvar hastalık gibi akut jinekolojik durumların semptomları benzer şekilde ortaya çıkabilir.

Bu skorlama sistemiyle bir tanısal sorun olan, reproduktif dönemdeki kadın hastalarda yanlış negatif apandektomi oranlarının %50' lere kadar çıkmasına neden olmuştur. (Tablo 3)

Tablo-3: Akut Apandisit Tanısında Semptom ve Bulguların Duyarlılık Ve Spesifikliği

SEMPTOM VE BULGULAR	DUYARLILIK	SPESİFİKLİK
İŞTAHSIZLIK	%91 de %58	%40 da %37
BULANTI VE KUSMA	%72 de %40	%69 da %45
İSHAL	%24 de %9	%65 de %58
ATEŞ	%74 de %27	%84 de %50
DEFANS	%87 de %80	%78 de %69
LÖKOSİTOZ	%96 da %42	%76 da %53
CRP	%48 de %41	%57 de %49

Akut apandisit diğ er karın ağ rısı nedenlerinden ayırt edecek tek bir laboratuvar belirteci yoktur. Laboratuvar verileri genellikle formül lökositte sola kayma ile birlikte gerçekten yükselmiş bir lökositozu meydana getirmektedir. Beyaz küre sayısı akut apandisit tanısı konan hastaların %80-90'ında yükselir (10.000/mm³'ten fazla). Benzer şekilde, vakaların çoğ unda %70-80'in üzerinde nötrofil meydana gelecektir. Akut apandisit tanısı konan hamile hastalarda, pediatrik hastalarda ve yaş lı hastalarda benzer sonuçlar bulunmuştur.

Bu, malignite veya AIDS gibi durumları olan bağ ışıklığı baskılanmış yaş lı hastalar için doğru değildir; lökositoz bu hastaların sadece %12'sinde ve %14'ünde görülür (21)

Bununla birlikte, hem cerrahi (örn. kolesistit, bağ ırsak tıkanıklığı) hem de cerrahi olmayan (örn. gastroenterit, pelvik inflamatuvar hastalık) diğ er birçok karın iç i hastalık sürecinde WBC sayısı yükselir. Apandisitte gözlenen beyaz küre yükselmesi açısından; mezenterik adenit, gastroenterit ve nedeni bilinmeyen karın ağ rısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olmasına rağmen, ortaya çıkan bu farklılıkların herhangi bir hastanın değ erlendirilmesinde faydası klinisyene minimumdur.

Baş ka bir çalış mada, 70'li yılların sonunda Mann'ın ve arkadaşları değ iş en yaş lardaki çocuklar için normal lökosit sayıları için aş ağıdaki tabloda yer alan değ erleri kullanmıştır (Tablo 4). Bu üç yaş grubu arasında artan toplam lökosit sayıları ve nötrofil yüzdeleri yaş a göre tablolaştırılmış tır (Tablo 5).

Tablo-4: Farklı Yaş Gruplarında Lökosit Sayısının Normal Üst Sınırı

YAŞ	TOPLAM LÖKOSİT SAYISI/dl	Nötrofil (%)
0-5	15000	50
5-10	15000	65
10-15	13000	75

Tablo-5: Gruplara Göre Lökosit ve Nötrofil Yüzdeleri

GRUP	VAKA SAYISI	TOTAL LÖKOSİT SAYISI	Nötrofil (%)
AKUT APENDİSİT	225	94	216
NORMAL APENDİX	50	2	15
ABDOMİNAL AĞ RI	100	3	32
TOTAL	315	99	263

Serotonin veya 5-hidroksitriptamin (5HT) kan düzeyinin izlenmesinin apandisit tanısında yararlı bir test olduğu gösterilmiştir. Enflamasyon sırasında apendikste enterokromaffin hücreleri serotonin salgılar ve bir serotonin metaboliti olan 5-hidroksiindolasetik asidin (5-HIAA) idrarla atılarak, akut apandisit bulguları ile başvuran hastalarda yükseldiği bulunmuştur.

Serotonin, bağırsaktaki önemli moleküllerden biridir. Plazmada bulunan serotonin; karaciğerde hızla 5-hidroksi-indol-asetik aside dönüşür. Bu metabolitin idrar düzeyinin ölçülmesi, özellikle apendiksın iltihabının erken teşhisinde kullanılan bir laboratuvar testidir. Erken bir çalışma, akut apandisit düşündürülen semptomların ilk 48 saati içinde yetişkinlerde plazma 5-HT'nin %58 ila %98 duyarlılığa ve %48 ila %100 özgüllüğe sahip olduğunu ortaya koydu. Bununla birlikte, idrar 5-HIAA seviyeleri ile diyare hastalıkları arasında da yüksek bir korelasyon vardı, bu da karın ağrısı ve ishal ile başvuran hastalarda 5-HIAA seviyelerinin yorumlanmasını karıştıırıyordu.

Bunlara ilave olarak, enflame olmuş ve beslenmesi bozulmuş apendikslerde, gastrointestinal sistemin salgı yapan hücrelerinin yıkımına bağlı olarak, idrarda 5-HIAA artışı beklenirken, normal apandikslere benzer idrar 5-HIAA seviyelerine sahip olduğu gözlenmiş (20, 29).

Akut apandisit vakalarında, bazı çalışmalarda; çeşitli akut faz reaktanları ve fosfolipaz A2 gibi diğer inflamatuvar belirteçlerde de önemli artışlar gösterilmiştir. Bu laboratuvar belirteçlerinin birçoğunun neredeyse birçok inflamatuvar hadisede yüksek olması, klinik tanıda yüksek yanlış pozitif ve negatif oranlarına sebebiyet vereceğinden, akut apandisit ayırımında bunların fayda yerine zarar vereceğini düşündürmektedir.

Özellikle gebe kadınlarda karın ağrısı ile ortaya çıkan tabloda gebeliğin dışlanması gerekmektedir. Bu gibi reproduktif dönem gibi özel durumlarda gebeliği dışlamak için gebelik testi de yapılmalıdır.

Yine pek çok araştırmada geçen bahisle batın cerrahisi işlemleri sırasında alınan peritoneal sıvı kültürlerinin hiçbir yararının olmadığı da gösterilmiştir (24,25).

Yapılan idrar tahlillerinde akut apandisitli hastaların %20-40'ında idrar tahlili sonuçlarının referans değerler dışında olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda kadın erkek oranına bakıldığında Akut apandisitli kadınlarda erkeklere göre daha anormal idrar tahlili olduğu da gösterilmiştir. İdrar tahlillerinin analizinde hasta insanların genellikle bakteriüri, hafif piyüri ve hematurisi olduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, idrar analizinde her sahada 30'dan

fazla eritrositin varlığı veya 20'den fazla lökositin varlığı, klinisyenin ayırıcı tanıda idrar yolu hastalığını da düşünmesine neden olabilmektedir.

12 aylık bir süre içinde 15-45 yaş arası 237 ardışık hasta akut apandisit şüphesiyle başvurduğu, başka bir çalışmada; tanı koymak için görevlendirilen cerrahi asistanı tarafından yapılan birincil fizik muayenede apandisiti ekarte edemediğinde, bu duruma ilave olarak kabul sırasında kan numuneleri alınarak bunların üzerinden laboratuvar testleri yapıldı. Anında takipler, kıdemli bir cerrah tarafından yapılarak fizik muayene komponentleri jinekolojik muayeneyi de içeriyordu. Bu muayeneler esnasında tespit edilen ürolojik, jinekolojik veya diğer inflamatuvar hastalıkları olan 33 hasta çalışmadan çıkarılarak istatistiki olarak göz ardı edildi. Geri kalan 204 hasta ya gözlem altında tutuldu ya da ameliyat edildi. Bu şekilde sonuçlar, hastaların hastanede kaldıkları süre boyunca tüm hekimlere açık edilmedi. Batın cerrahisi geçirmeyen hastalarda, bu durum herhangi bir klinik tabloya bağlanamadı ise tanı durumu benign, spesifik olmayan karın ağrısı olarak değerlendirildi ve istatistik olarak gözardı edildi.

Hasta cerrahi işlem geçirdiyse, hastalık ameliyat bulgularına göre değerlendirildi, hastaya yaklaşım içinse kesin tanı apendiksin histo-patolojik değerlendirilmesine dayanıyordu. Başvuru öncesinde hastalık bulgularının süresi, cinsiyet ve yaş Tablo 6'da gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş farkı yoktu, ancak apandisit olmayan hasta grubunda anlamlı olarak daha az erkek vardı ve semptom süresi daha uzundu.

Tablo-6: Başvuru Öncesi Yaş Cinsiyet Ve Semptom Süresi

GRUP	APANDİSİT	NORMAL APPENDİKS
YAŞ	26(20/36) 16-45	23(19/32) 15-45
SEMPTOM SÜRESİ SAAT	24(12/48) 4-240	24(12/72) 2-480
CİNSİYET(ERKEK/KADIN)	32/27	40/105

Akut apandisit düşündüren ilk semptomlar 104 hastada (yüzde 51) ameliyat olmaksızın kendiliğinden düzeldi; 2 hastada Yersinia enterocolitica enfeksiyonu saptanırken, geri kalan hastalarda spesifik bir neden saptanamadı. 100 hastaya (yüzde 49) laparotomi uygulandı; 59 hastada apandisit tanısı kondu; 28 hastada başka hastalık tanısı kondu (3'ünde cerrahi olarak düzeltilebilir hastalık vardı); 13 hastada ise spesifik tanı konulamadı. Tablo 7, apandisitleri diğer akut abdominal hastalıklardan ayırmada laboratuvar testlerinin farklı eşik düzeylerindeki tanılabilirliklerini özetlemektedir

Tablo-7: Apandisitleri Diğer Akut Abdominal Hastalıklardan Ayırmada Laboratuvar Testlerinin Farklı Eşik Düzeylerindeki Tanısal Değerleri

Test DEĞER (95% Güvenilir Aralık)	Pozitif sonuçlu olanların prediktif değeri	Sensitivite	Negatif sonuçlu olanların prediktif değeri
	(Percent)	(Percent)	(Percent)
Beyaz küre sayısı (X10 ⁹ /L)	34 (24-42)	98 (91-100)	97 (84-100)
> 7.0	40 (32-50)	83 (71-92)	88 (79-94)
> 9.0 *	54 (43-66)	76 (63-86)	87 (78-92)
> 11.0	55 (39-70)	39 (27-53)	77 (66-90)
> 13.0	63 (42-81)	29 (18-42)	76 (58-93)
> 15.0	75 (43-95)	15 (7-27)	74 (62-89)
> 17.0	100 (48-100)	8 (3-19)	72 (66-78)
> 19.0			
Nötrofil (%)	43 (35-55)	78 (65-88)	87 (80-94)
> 75 *	55 (40-70)	44 (31-57)	78 (65-91)
> 85	100 (29-100)	5 (1-14)	72 (63-76)
> 95			
Bands (%)	44 (14-79)	7 (2-16)	71 (64-77)
> 5			
CRP	41 (32-51)	75 (62-85)	84 (75-91)
> 6 mg/L *			

Pozitif test sonucunun prediktif değeri, pozitif test sonucu olan bir hastada apandisit olma olasılığının derecesini gösterir. Buna bağlı olarak, negatif bir test sonucunun prediktif değeri, cut-off sınırının altında bir test değeri olan bir hastada apandisit olmama olasılığının derecesini gösterir.

Duyarlılık (pozitif bir test sonucuna göre doğru şekilde sınıflandırılan apandisit vakalarının yüzdesi) ve özgüllük (negatif bir test sonucuna göre doğru bir şekilde sınıflandırılan apandisit olmayan vakaların yüzdesi), bir testin durumunu tahmin etmedeki etkinliğini gösterir. Standart referans limitleri kullanıldığında, testlerden önemli ölçüde ayrıldı, bu da daha düşük bir hassasiyet ve daha yüksek bir özgüllük sağladı. Akut apandisit tanısında test kombinasyonlarının tanısal değerleri Tablo 8'de gösterilmiştir.

TABLO-8: Akut apandisit tanısında test kombinasyonlarının tanısal değerleri

TEST DEĞER (95% Güvenilir Aralık)	Pozitif sonuçlu olanların prediktif değeri (Percent)	Sensitiflik (Percent)	Negatif sonuçlu olanların prediktif değeri (Percent)
BK sayısı> 9.0 (X10 ⁹ /L) Nötrofil> 75 (%) Bands > 5(%) CRP> 6 mg/L	37(30-45)	100(94-100)	100(92-100)
BK sayısı> 9.0 (X10 ⁹ /L) Nötrofil> 75 (%) Bands > 5(%) CRP> 6 mg/L	37(30-45)	100(94-100)	100(92-100)
BK sayısı> 9.0 (X10 ⁹ /L) Nötrofil> 75 (%)	38(31-48)	93(84-98)	93(84-98)

Kombinasyonlar, bir “veya” kuralıyla birleştirilen iki veya daha fazla testten oluşuyordu, yani, kombinasyonun ayrı ayrı bağlantılı testlerinden herhangi biri referans aralığını aşarsa, kombinasyon akut apandisit göstergesi olarak kabul edildi.

Lökosit sayımı ve normal referans aralığının üzerindeki nötrofil yüzdesi kombinasyonu, yüzde 93'lük bir duyarlılıkla yüzde 38'lik bir pozitif sonucun prediktif değerini ortaya çıkardı.

Lökosit ve nötrofil yüzdesi ile benzer bir kombinasyonda normal referans aralığının üzerinde CRP'nin kullanılması, bu testin duyarlılığını yüzde 100'e yükseltti, ancak prediktif değerini artırmadı. Kombinasyona yüzde 5'ten büyük bant formasyonun eklenmesi, daha fazla uygulanabilirlik göstermedi.

Bağlantılı bir negatif test kombinasyonunun kombinasyonu (tüm sonuçlar aynı anda negatif), yüzde 93 ila 100 arasında değişen bir negatif sonucun öngörücü değerlerini gösterdi (Tablo 8).

Normal referans aralıklarını kullanarak, apandisitsiz bir hastayı öngören en etkili kombinasyon, lökosit sayısı <9 (X10⁹/L), nötrofiller <yüzde 75 ve CRP < 6 mg/l 'dir. Bu da yüzde 97'lik bir negatif sonucun, yüzde 34 özgüllük ile pozitif prediktif değerini gösteriyor.

Test kombinasyonunun faydasını daha da artırmak için, negatif bir sonucun öngörü değerinin hala yüzde 100'e yaklaşması koşuluyla en yüksek özgüllüğü belirlemek için farklı değerlerin cut-off limitlerinde analiz edildi.

Lökosit sayısı > 11,0 ($\times 10^9/L$), nötrofiller > yüzde 85 ve CRP > 6 mg/l, yüzde 38'lük bir özgüllük (Pozitif sonuçlu olanların prediktif değeri) ve yüzde 93'lik negatif sonuç prediktif değeriyle en yüksek etkinliği gösterdi.

Akut apandisit tanısında laboratuvar parametrelerinin göreceli yararı tartışmalıdır. Sonuçları karşılaştırmadaki zorluğun bir kısmı, hasta sınıflandırmasında kesin son noktaların olmamasından kaynaklanmaktadır. Bu sorunu ve yanlılığı azaltmak için, plansal bazı değişiklikler ile çözüm odaklı bir yaklaşımla; mevcut araştırma grubu, iki cerrahi asistanı tarafından fizik muayenenin yapılmasının ardından akut apandisit ön tanısı almış, sağlıklı genç erişkin hastalarla çalışma sınırlandırıldı.

Tanıdaki yanlılığın azaltılarak yapılan değerlendirme sonucu, spontan iyileşme ve cerrahi uygulanan hastalarda histolojik olarak belirlenen akut apandiks inflamasyonunun varlığı veya yokluğu gibi parametrelere dönüşümüydü.

Ameliyat edilmeyen gruptaki hastaların bazılarında tam tanı konulamamış apandisit olsa da hepsi kendiliğinden düzeldi ve sonuç olarak ameliyatsız tedavileri tatmin edici oldu.

Genel olarak, akut apandisit cerrahi olmaksızın tedavisini takip eden müteakip rüptür veya apse oluşumunun komplikasyonları, normal bir apandiksin çıkarılmasıyla meydana gelen morbidite ve mortaliteden çok daha fazladır (21,22). Yani atlanan olguların klinisyene ve hastada oluşan komplikasyonları açısından, dönüşümü oldukça olumsuzdur.

Buna göre, optimal test, negatif sonucun yüksek tahmin değeri ile yüksek duyarlılığı birleştirmelidir. Testlerin standart referans aralığı kullanırken, bant hakimiyetinin de yaygınlığının tam olarak belirlenmesi, diğer testlere kıyasla önemli ölçüde daha düşük bir hassasiyet gösterdi ve lökosit sayısı ile nötrofiller arasında yüzde olarak istatistiksel bir fark olmamasına rağmen, CRP ve lökosit sayısı, negatif bir sonucun en iyi hassasiyetini ve tahmin değerini ortaya koydu.

Bununla birlikte, maksimum duyarlılık yüzde 93 idi ve bu, akut apandisit olduğundan şüphelenilen hastalarda tek testlerin yalnızca sınırlı tanısal değere sahip olduğunu gösteriyor.

Bir testin tanısal doğruluğu, üzerinde test sonucunun pozitif kabul edildiği eşik seviyesi değiştirilerek iyileştirilebilir.

Bununla birlikte, cut-off seviyesi yükseltirse, test tarafından saptanan duyarlılık veya gerçek pozitif hasta sayısı azalırken, gerçek negatif hastaların özgüllüğü veya sayısı artacaktır.

Optimum ayırt edici değer, en yüksek doğruluğu veren değerdir ve kesin değer, Tablo 8’de çarpıcı bir şekilde gösterilmiştir.

Pekçok klinisyenin amacı çalışmalarda, referans aralığın üzerinde lökosit sayısı, CRP ve nötrofil yüzdesi kullanılarak akut apandisit tanısının duyarlılığını yüzde 100’e çıkaran testleri birleştirmektir.

Bununla birlikte, ortaya çıkan yüksek hassasiyet, yalnızca tahmin değeri olsa da değerli bir sonuç elde edildi. Kullanılan kombinasyondan bağımsız olarak, pozitif bir test kombinasyonunun öngörü değeri sabit olarak yüzde 50’nin altındaydı, bu da test kombinasyonlarının da akut apandisit tahmininde klinisyen tarafından yapılacak fizik muayene ve anamnez olmadan sınırlı değere sahip olduğunu göstermektedir.

Akut apandisitte tek testlerin tanısal değeri, bu sürecin diğer akut inflamatuvar durumlardan ayırt edilememesi nedeniyle sınırlı olmasına rağmen, normal test değerleri olan hastalar ekstra dikkatle değerlendirilirse gereksiz abdominal cerrahiden kaçınılabileceğini gerçek kıldı.

Bu tür hastalar daha uzun gözlem altında değerlendirme ve yeniden muayeneden fayda görebilir. Bu çalışmada kullanılan test kombinasyonları bu tür durumlarda geçerli olabilir. Hepsi referans aralığında olan lökosit sayısı, nötrofil yüzdesi ve CRP’den oluşan üçlü test kombinasyonu, yaklaşık yüzde 100’lük bir negatif sonucun öngörücü değerini gösterebilir.

Tüm test sonuçları aynı anda negatif olduğunda akut apandisit olasılığı düşük olarak karşımıza çıkmaktadır ve hastalar klinik yeniden değerlendirmeden fayda görmektedir.

Ancak bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre; kombinasyon kriterlerine bakılarak, apendektomi uygulanmış 100 hastadan oluşan mevcut popülasyonda, gerçekte apandisit olmayan veya cerrahi olarak düzeltilebilen başka bir hastalığı olmayan 10 hasta yeniden değerlendirilebilirdi, böylelikle de gereksiz batin cerrahisi yapılan hastaların yüzde 25’i ameliyat edilmekten kurtulmuş olabilirdi.

Bu nedenle, akut apandisit tanısında laboratuvar yardımını öneriyoruz ve bu test kombinasyonlarını rutin olarak kullanan daha ayrıntılı kriterleri içeren prospektif çalışmalar ile mevcut yüzde 10 ila 30’lük gereksiz apendektomi oranının azaltılıp azaltılamayacağı konusunda cerrahlara rehberlik edebilir.

KAYNAKLAR

1. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992; 20: 864–874
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; 273: 117–123
3. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1997; 112: 235–243
4. Wheeler AP, Bernard GR Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med.* 1999; 340: 207–214
5. Gabay C, Kushner I Acute- phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 448–454
6. Tillet WS, Francis T Serological reactions in pneumonia with non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med.* 1930; 52: 561–571
7. Pepys MB, Baltz ML Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentraxins) and serum amyloid A protein. *Adv Immunol.* 1983; 34: 141–212.
8. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994; 15:74–80
9. Pepys MB C-reactive protein fifty years on. *Lancet.* 1981; i: 653–657
10. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN Metabolic and scintigraphic studies of radio iodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest.* 1993; 91: 1351–1357
11. Mold C, Gewurz H, Du Clos TW Regulation of complement activation by C-reactive protein. *Immuno- pharmacology.* 1999; 42: 23–30
12. Pepys MB, Booth SE, Tennent GA, Butler PJ, Williams DG. Binding of pentraxins to different nuclear structures: C-reactive protein binds to small nuclear ribo nucleoprotein particles, serum amyloid P component binds to chromatin and nucleoli. *Clin Exp Immunol.* 1994; 97: 152–157
13. Szalai AJ, Briles DE, Volanakis JE Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J Immunol.* 1995; 155: 2557–2563
14. Szalai AJ, Van Cott JL, McGhee JR, Volanakis JE, Benjamin WH Jr Human C-reactive protein is protective against fatal *Salmonella enterica* serovar typhimurium infection in transgenic mice. *Infect Immun.* 2000; 68: 5652–5656

15. Oberhoffer M, Karzai W, Meier- Hellmann A, Bogel D, Fassbinder J, Reinhart K Sensitivity and specificity of various markers of inflammation for the prediction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1814–1818.

16. Hogarth MB, Gallimore R, Savage P, Palmer AJ, Starr JM, Bulpitt CJ, Pepys MB Acute phase proteins, C-reactive protein and serum amyloid A protein, as prognostic markers in the elderly inpatient. *Age Ageing* 1997; 26: 153– 158

17. Jaye DL, Waites KB Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J.* 1997; 16: 735– 746

18. McIntyre C, Harper I, Macdougall IC, Raine AE, Williams A, Baker LR Serum C-reactive protein as a marker for infection and inflammation in regular dialysis patients. *Clin Nephrol.* 1997; 48: 371–374

19. Young B, Gleeson M, Cripps AW C-reactive protein: a critical review. *Pathology.* 1991; 23: 118–124.

20. Jess P, Bjerregaard B, Brynitz S, Holst-Christensen J, Kalaja E, Lund-Kristensen J. Acute appendicitis: prospective trial concerning diagnostic accuracy and complications. *Am J Surg.* 1981; 141: 232-4.

21. Lichmer S, Pflantz M. Appendectomy in the Federal Republic of Germany. *Med Care* 1971; 9:311-30.

22. Lewis FR, Holcroft JW, Beoy J, Dunphy JE. Appendicitis: a critical review of diagnosis and treatment in 1000 cases. *Arch Surg* 1975; 110: 677-84.

23. Mason LB, Deyden WE. Primary appendectomy. *Am Surg* 1976; 42: 239-43.

24. Chang FC, Hogle HH, Welling DR. The fate of the negative appendix. *Am J Surg* 1973; 126:752-5.

25. Van Way CW, Murphy JR, Dunn EL, Elerding SC. A feasibility study of computer aided diagnosis in appendicitis. *Surg. Gynecol Obstet* 1982; 155:685-8.

26. Leape LL, Ramenofsky ML. Laparoscopy for questionable appendicitis: can it reduce the negative appendectomy rate? *Ann Surg* 1980; 191: 410-3.

27. Fee HJ, Jones PC, Kadell B, O'Connell TX. Radiologic diagnosis of appendicitis. *Arch Surg* 1977; 112: 742-4.

28. Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 557-64.

29. Deodhar SD C-reactive protein: the best laboratory indicator available for monitoring disease activity. *Cleve Clin J Med.* 1989; 56:126–130.

BÖLÜM 20

CERRAHİDE GENOMİK YAKLAŞIMLAR VE GENETİK CERRAHİ

Barış PAKSOY

1. Giriş

Son yıllarda gelişen genetik bilimi cerrahi alanında teknolojik-kavramsal model ve uygulamaları hızla bünyesine katmaktadır. Çok da uzak olmayan bir gelecekte, herkesin bir haplotip haritası, her bireyin genomunu kapsayan tüm tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) bir kaydının oluşturulması olasıdır. Sonrasında, tüm kromozomların polimorfizm kalıpları ile kompleks veya mono genetik ilişkiler hastalıkların tedavisi için de sorgulanabilecektir. Örneğin pediatrik cerrahlar, konjenital anomaliler üzerine yapılan araştırmalar sırasında genetiğin gücünün farkına varmış ve anomalinin şiddetinde veya fenotipik profilinde bir değişiklik olduğunu gözlemlemişlerdir (1).

Yapılan deneysel çalışmalarda fenotipik varyasyon, tek genlerin etkisiz hale getirildiği (knock – out) veya aşırı eksprese edildiği homolog rekombinasyonlar, transgenik hayvan modellerinde de belirgin hale gelmiştir. Birçok fenotip ve ortaya çıkış zamanları, suş geçişine göre değişmesine karşın, genel olarak cerrahların rutin olarak ilgilendikleri hastalıkları özetlemekte bu da pediatrik cerrahların cerrahi repertuarında karşılaşılan konjenital anomalilerin çoğunun genetik bir nedeni olduğu sonucuna varmaktadır. Kanser, artrit, kalp hastalığı, diabetes mellitus ve pankreatit gibi erişkin cerrahi hastalıklarının da hastalık fenotiplerinin heterojenliğine katkıda bulunan multigenetik risk faktörleriyle birlikte genetik nedenlere sahip olması muhtemeldir (2,3).

38 ülkede yürütülen 2597'den fazla klinik çalışma ile gen tedavisi, retina hastalıkları, primer immün yetmezlikler, nörolojik bozukluklar, β -talasemi, hemofili, diyabet ve kanserler gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde umut verici olumlu sonuçlar vermektedir (3,4).

Bu nedenle hastalıkların moleküler etiyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunacak genetik araçların sadece tıbbi genetik uzmanları tarafından değil

aynı zamanda erişkin ve pediatrik cerrahların anlaması gereken bir konu olduğu gerçeği tartışmasıdır. Genetik etiyojolojiyi saptama stratejilerini klinik uygulamalara ve geleceğin klinik uygulama yapan doktorlarının eğitimine nasıl entegre edileceği dikkatle planlanmalıdır. Bilim insanları olarak “Genomik devrim” çağında numune toplayıcı olarak kalabilir veya gelecekte uzmanlığımız için araştırma yönünü belirlemede güçlü bir rol oynayabiliriz (4).

2. Genleri Etkileyen Mutasyonlar

Gen, son ürünü olan bir proteini kodlayabilen RNA dizileri (ncRNA) üretebilen bir DNA dizisidir. Genel olarak, ökaryotik genler, düzenleme ve promotör dizilerinin yanı sıra çoklu eksonların (kodlama dizisi, transkript ve translasyon) ve intronların değişiminden oluşur. İtronlar, kodlamayan veya araya giren diziler olarak kabul edilse de intron aracılı geliştirme yoluyla mRNA birikimi ile gen yapısını düzenleyebildikleri gösterilmiştir (5,6).

Gen mutasyonları, kanser gibi çeşitli hastalıkların nedeni olarak kabul edilir. Örneğin, DNA metilasyon mutasyonlarının yaklaşık 18 kanser türünde yer aldığı gösterilmiştir. Kromozom dengesizlikleri ve nükleotid bazlarının mutasyonlarının artan frekansları dahil olmak üzere genomik instabilite birçok kanser türünde hücrelerin ayırt edici özelliğidir (5–7).

2.1. Meme Kanseri

Meme kanseri, BRCA1-2 genlerinin mutasyonlarıyla ilişkilendirilmiştir. BRCA genleri çevresel etkiler ve kromozomal olayların neden olduğu DNA hasarlarını onararak genetik stabilitenin korunmasında görev alan tümör baskılayıcı gen sınıfında yer alırlar. BRCA 1 ve 2 genleri, homolog rekombinasyon onarımı ile çift sarmallı DNA kırıklarını onarır.

BRCA1, 53BP1 homolog olmayan uç birleştirme (NHEJ) faktörünü nötralize ederek DNA onarımına katılırken, BRCA2 ise ssDNA üzerindeki RAD51 filaman onarımında yer alır (8,9).

Sonuç olarak, daha fazla genetik instabilite ve kromozomal yeniden düzenlemelerle sonuçlanan BRCA gen mutasyonları, Wilms tümörü, yumurtalık, beyin, meme, pankreas ve prostat kanserleri gibi çok sayıda tümör riskinin artmasıyla ilişkilidir. BRCA gen mutasyonları, onkogeneze yol açan homolog rekombinasyon onarım defektine sebep olurlar. BRCA gen mutasyonları, aile öyküsü olan bireylerde triple negatif meme kanseri vakalarının %15’inden ve

meme kanseri vakalarının %50'sinden sorumludur (10). Kanserlere yatkınlığa sebep olmalarının yanı sıra, BRCA gen mutasyonları, PARP inhibitörleri (rucaparib, olaparib ve talazoparib) gibi homolog rekombinasyona yolağını kullanarak günümüzde klinik uygulamalarda meme kanseri tedavisinde yerini almıştır (11).

2.2. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus hastalığında, bir çok genin birbiriyle olan ilişkisi (ADAMTS9, AKT2, ABCC8, CDC123/CAMKID, FGFR3, GCK, HNF1B, HNF1A, HNF4A, HMGA1, IRS1, IRS2, IGF2BP2, JAZF1, KCNJ11, MAPK8IP1, NEUROD1, NOTCH2, PPARG, PPARG, TCF7L2, THADA, TSPAN8/LGRS, UBC,) hastalığın oluşumundan, progresyonundan ve yan etkilerinden sorumludur (12).

Tip 1 diabetes mellitus hastalığı, pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinin yıkımı sonucu insülin üretiminin azalması veya ortadan kalması ile karakterize otoimmün bağışıklık sisteminin bir hastalıktır. Karışık etiyojisine rağmen, bu hastalığın ortaya çıkmasında çeşitli genlerin birlikte rol oynadığını göstermiştir. İnsüline benzeyen büyüme faktörü 1 (IGF1) ve glikoz-6-fosfataz (G6Pase) genlerinin azalmış regülasyonu ve ayrıca yenileyici adacıktan üretilen protein 3 gama geninin (Reg3g) artmış regülasyonu, tip 1 diyabetes mellitus hastalığı ile ilişkilendirilmiştir (12,13).

Diğer tarafta, bazı genlerin üzerlerinde gelişen mutasyonların tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde önemli rol oynadığı bulunmuştur. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarında incelenen 157 genden 124'ünün en az bir mutasyona uğramış olduğu bulunmuştur. Tip 2 diyabetle ilişkili gen değişimleri arasında SIRT1, transkripsiyon faktörü 7 benzeri-2 (TCF7L2), potasyum kanalı (GRL) ve norepinefrin taşıyıcısı (NET) bulunmaktadır (13-15).

Yüksek mobilite grubu AT-hook1 (HMGA1) geni, apoptoz, hücre farklılaşması ve DNA onarımı gibi çeşitli biyolojik işlemlerde yer alan 10 kDa'lık çok işlevli histon olmayan kromatin proteinini üretir. Karsinogenesisde ve iltahabi yanıtta rolüne ek olarak, HMGA1 geninin insülin reseptörünün transkripsiyonunda rol aldığı bulunmuştur. INSR (insülin sinyalinin bir sensörü ve düzenleyicisi olarak), şeker dengesi ve dolayısıyla tip 2 diyabetes mellitus gelişiminde HMGA1 eksikliğinin hem insanlarda hem de farelerde insülin resistansına ve tip 2 diyabet hastalığına yol açtığı bildirilmiştir (14,15).

2.3. Merkezi Sinir Sistem Hastalıkları

Bazı sinir sistemi hastalıklarının gen mutasyonlarıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Dopamin eksikliği ile ilişkili Parkinson hastalığı, 10 farklı gende saptanan mutasyonlarla ilişkilendirilmiştir: ATP13A2, DJ-1, FBXO7, GIGYF2, LRRK2, PRKN, PINK1, PLA2G6, SNCA ve UCHL1. Ayrıca hastalığa genetik yatkınlığın APOE, GBA, MAPT, NR4A2, ve SNCAIP gibi çeşitli genlerle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca genetik mutasyonlar Alzheimer hastalığı ile ilişkilendirilmiştir. Yaklaşık 117 genin Alzheimer hastalığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Aslında, otozomal baskın kalıtmımlı erken yaşta başlayan Alzheimer hastalığının üç genin mutasyonla ilişkili olduğu bulunmuştur: amiloid protein öncüsü (APP), presenilin-1 (PSEN1) ve presenilin-2 (PSEN2) (15,16).

Ayrıca apo lipoprotein E (ApoE) izomerlerinin farklı popülasyonlarda hastalık gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ailevi geçişi olmayan Alzheimer hastalığı duyarlılığının ABCA7, ABCG1, BIN1, CLU, PICALM ve SORL1 gibi bazı genlerle ilişkili olduğu bulunmuştur (16).

Gen tedavisi, terapötik bir etki elde etmekten sorumlu genlerin ekspresyonunu indüklemek için hastanın hücrelerine normal genetik materyalin eklenmesi anlamına gelir. Gen tedavisi (genin yapısını değiştirme), genlere özgü tedavi ve genom düzenleme veya düzeltme tedavisi, gen tedavisi olarak olası yaklaşımlardır (17).

2.4. Kalıtsal Non-polipozis Kolorektal Kanser (KNPKK)

KNPKK en yaygın kalıtsal kalın bağırsak kanseridir. KNPKK'de bir polipozis kliniği yoktur. KNPKK'nin iki klinik yansıma tanımlanmıştır: Lynch sendromları I ve II. Lynch I sendromunda ailelerinde sadece kalın bağırsak kanseri görülür. Lynch II sendromunda ise, endometriyal (en yaygın olarak), over, ince bağırsak, karaciğer ve safra yolları, mide, üst üriner sistem ve/veya santral sinir sistemi kanserlerine ek olarak kalın bağırsak kanseri görülür. KNPKK hastalarında kalın bağırsak ve rektum veya endometrium kanseri gelişimi 39 ile 46 yaşları arasında gerçekleşir. KNPKK, her bin kişide 1 – 2 oranında görülür ve bu hastaların %70 –90'ında kalın bağırsak kanseri gelişir ve genel olarak kalın bağırsak kanserinin %10 – 15'ini oluşturur (18).

KNPKK riski taşıyan kişiler için hastalık tarama sistemi olarak Bethesda kriterleri tanımlanmıştır. Daha farklı tarama araçları da geliştirilmiş ve internet üzerinden risk hesaplayıcıları mevcuttur: MMRpredict, MMRpro, PREMM (18).

2.4.1. Tanı için Genetik Temel

KNPKK'ye, mikro satelit kararsızlığına (MSI) sebep olan DNA yanlış eşleşme tamir genlerindeki otozomal baskın mutasyonlar da sebep olur. Mikrosatellitler, tekrar eden nükleotit dizileri alanlarıdır. Bu alanlardaki DNA baz değişimleri, eklenmeleri ve silinmeleri, hücre yaşam döngüsünün instabilitesine neden olur ve sonuçta tümöral gelişim uyarılır. MSI ayrıca MLH1 gen promotörünün fazla metilasyonundan da kaynaklanabilir ve ailevi olmayan rastlantısal kanserlerin %20'sinde görülür. MSI veya DNA yanlış eşleşme onarımı için tarama, teşhis için ilk basamaktır. MSI taraması, tümörde beş proteinden (mono nükleotit markörleri BAT25, BAT26, D2S123, D5S346, D17S250) en az ikisinin varlığının belirlenmesiyle gerçekleştirilir. Alternatif olarak, MLH1, MLH2, MSH6 ve/veya PMS2 genlerine ait protein ekspresyonunda kayıp gösteren kanserlerin immünohistokimya ile değerlendirmesi, DNA yanlış eşleşme onarımındaki eksikliği taramak için kullanılabilir. Her ikisinin de Lynch sendromu taramasında aynı derecede etkili olduğu gösterilmiştir, fakat immünohistokimya daha kolay uygulanabilir ve yaygın olarak kullanımı mevcuttur. Pozitif bir ekran, MSH2/MLH1 gen anormallikleri için daha ileri germ hattı analizine ihtiyaç olduğunu gösterir (19).

Amerikan Gastroenteroloji Derneği, MSI veya immünohistokimya yöntemi uygulanarak yeni tanı alan tüm kalın bağırsak kanserlerinde mikrosatellit instabilite taranmasını önermektedir. MLH1 kaybı olan tümörler, daha fazla BRAF tetkikinden geçmelidir (BRAF mutasyonları, KNPKK'de neredeyse hiçbir zaman mevcut değildir). MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ve EPCAM genleri için doğrulayıcı genetik test, BRAF mutasyonu yokluğunda mikro satelit kararsızlığı kanıtı gösteren, KNPKK ile ilişkili bilinen bir aile mutasyonuna sahip olan, Amsterdam veya Bethesda kriterlerini karşılayan veya diğer tarama yöntemlerine (MMRpro, MMRpredict, PREMM) dayalı olarak %5'ten fazla HPNCC riskine sahiptir. Bu ön test kriterlerinin karşılanması, eyleme geçirilebilir bir sonuç olasılığını artırır (19).

Tedavi için KNPKK'nin genetik tetkiklerle doğrulaması, kalın bağırsak kanseri için daha sık aralıklarla ve daha erken yaşta tarama programlarının başlatılmasını gerektirir çünkü kanser bu kişilerde sporadik kanserlerden daha agresiftir ve negatif bir kolonoskopi sonucundan sonraki 2 yıl içinde oluşabilir. Finlandiya'da yapılan bir bilimsel çalışma, KNPKK ailelerinin 3 yıllık aralıklarla kolonoskopi ile taranmasının, kalın bağırsak kanserin erken yaşta saptanması sebebiyle ölüm oranlarını %65 oranında azalttığını bildirilmiştir. Amerikan

Gastroenteroloji Derneği, genetik testi pozitif olan veya genetik tetkik başarısız olduğunda risk altında olan hastaların, 20 – 25 yaşından itibaren her 2 yılda bir, 40 yaşından sonra yılda bir kolonoskopi yaptırmasını önermektedir (20).

Kolonoskopi ile muayene yaptırmakta zorlanan veya tarama programlarına katılmak istemeyen veya ailesinde kolon kanseri prevalansı yüksek olan kişiler cerrahi tedaviyi tercih edebilirler. İleorektal anastomozlu profilaktik subtotal kolektomi bu kişilere önerilebilecek bir yöntemdir, fakat KNPKK'li hastalar için nadiren uygulanmaktadır. Bugüne kadar, hiçbir çalışma önleyici cerrahi ile sürveyansın sonuçlarını karşılaştırmamıştır. Ancak kısmi kalın bağırsak rezeksiyonu ile kalın bağırsak kanser riski kısmi kolektomi yapılırsa ortadan kalkar. Ayrıca, yaşla birlikte artan kalın bağırsak kanser oluşumu göz önüne alındığında, daha genç hastalar total proktokolektomi ve ileal poş anal anastomozdan fayda sağlayabilirler. Segmental kalın bağırsak rezeksiyonu, sağ kalım için bir alternatif olmaya devam etse de tipik olarak yaşlı hastalar veya yaşam boyu kalın bağırsak kanser geliştirme riskinin artması nedeniyle subtotal kolektomiyi kaldıramayan bireyler için uygulanmalıdır (18,19).

2.5. Multipl Endokrin Neoplazi (MEN)

Multipl endokrin neoplazi (MEN) sendromları, iki veya daha fazla endokrin organ bezinde meydana gelen tümörlerle ortaya çıkan otozomal baskın hastalıklardır. MEN tip 2 üç varyanttan (MEN2A, MEN2B ve FMTK) oluşur, fakat hepsi tek tip olarak artmış medüller tiroid tümörü (MTK) riski ile birlikte bulunur. MEN2A, kalıtsal MTK'nın %80'ini oluşturur. Hastalar tipik olarak MTK veya feokromositoma geliştirir ve daha nadiren paratiroid kanseri geliştirir. MEN2B, MTK ve feokromositoma gelişen hastalarda kalıtsal MTK'nın %5'ini oluşturur. Bu çeşit sıklıkla bir marfanoid tip habitus ve mukozal nöromalar ile ilişkilidir. FMTK, yalnızca MTK olarak ortaya çıkan herhangi bir ek endokrin organ tümörü ile ilişkili değildir. Bu, kalıtsal MTK'nın %15'ini oluşturur (21,22).

MEN2'den RET protoonkojenindeki mutasyonlardan gelişir. Onuncu kromozom üzerinde yer alan bu gen, hücre zarına bağlı bir tirozin kinaz reseptörünü kodlanmasından sorumludur. MEN2 hastalarında 8, 10, 11, 13, 14, 15 ve 16. eksonları tutan mutasyonlar vardır. Spesifik mutasyon lokuslarındaki değişimler, tümörün hastadaki başlangıç yaşı, tümör biyolojisinin agresifliği ve genel klinik görünüm ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yeni tanı almış MTK'lı herhangi bir hasta RET geni mutasyon testinden geçmelidir. Ayrıca ailevi olmayan rastlantısal gelişen MTK tümörlerinin %50'sinde bir RET

geni mutasyonu görülür. Bununla birlikte, bu sendromun tanısı bir germ hattı mutasyonu ile gerçekleşir. Ek olarak, mutasyon saptanan bireylerin akrabalarına da test önerilmelidir. Son olarak hem Hirshprung hastalığı hem de kutanöz liken amiloidozu ile bilinen bir ilişki bulunmaktadır, bu sebeple bu tanıyla başvuran bebekler de test edilmelidir. Feokromositoma ve hiperparatiroidizm hastalığının taraması, tedavi sırasının belirlenmesinde kritik öneme sahiptir (23).

Bilinen mutasyona sahip bireylerin yakınlarına tek gen spesifik hedef mutasyon tetkiki ile tarama en uygun ve maliyeti daha az olan genetik tarama yöntemidir. Spesifik mutasyon bilinmediğinde, önce ekson 10, 11, 8, 13, 14, 15 ve 16'da bilinen bir mutasyonun tespit edilmeye çalışıldığı ve pozitif bir sonuç alınmadığı takdirde refleks olarak iki aşamalı bir yaklaşım gerçekleştirilir. Tüm RET geninin sanger sekans yöntemi ile dizilemesi yapılır ve tüm gen dizilimi yöntemi en pahalı test yöntemidir (21–23).

MTK, total tiroidektomi ve merkezi lenf nodu diseksiyonu gerektiren sıklıkla bilateral ve çok merkezli agresif bir kanser olarak kabul edilir. Kalsitonin ve CEA'nın (karsino embriyjenik antijen) plazma seviyeleri, rezeksiyondan sonra tümör kalıcılığının veya MTK'nın nüksetmesinin iyi belirteçleri olarak görülür (21–23).

Mutasyonun bilinen taşıyıcılarında MTK'yı önlemek için erken profilaktik tiroid bezinin tümünün cerrahi rezeksiyonu önerilir. MTK hızla metastaz yaptığı için erken profilaktik tedavi zorunludur. Kılavuzlar, MEN2A ve FMTK ailelerinde 5 ila 10 yaş arasında profilaktik tiroidektomi önermektedir. Bununla birlikte, güncel Amerikan Tiroid Derneği kılavuzları, mevcut spesifik mutasyona ve karşılık gelen plazma kalsitonin seviyelerine bağlı olarak, yaşamın birkaç ayından 5 yaşına kadar tiroid bezinin rezeksiyonunu önermektedir. Kalıtsal MEN2B'li hastalarda profilaktik tiroidektomi 6. ayda yapılmalıdır (22).

MEN2'deki feokromositomalar genellikle yaşamın dördüncü on yılında ortaya çıkar ve iyi huylu, iki taraflı kitleler olarak ortaya çıkar. MEN2A hastalarında MTK için tiroidektomi öncesinde MRG görüntülemeye ek olarak plazma veya idrar metanefrinleri ile feokromositoma taraması gereklidir. Belirlenirse, tiroidektomiden önce preoperatif alfa-adrenerjik blokajlı adrenalektomi (laparoskopik veya açık) yapılmalıdır. Ayrıca MEN2A ve FMTK hastalarında yıllık feokromositoma taraması 20 yaşında, MEN2B hastalarında ise 8 yaşında başlamalıdır (24).

Primer hiperparatiroidizm, bazı MEN2A hastalarında nadir de olsa görülebilen bir klinik durumdur. Yüksek PTH ve/veya genişlemiş paratiroid bezleri ve hafif hiperkalsemi varlığında MTK ile eş zamanlı olarak teşhis edilir.

Primer hiperparatiroidizm, tiroidektomi sırasında küçük bir paratiroid dokusu hacmi korunarak büyümüş paratiroidlerin rezeksiyonu yoluyla tedavi edilir. Yukarıda tartışıldığı gibi, feokromositomanın taranması ve yönetimi boyun cerrahisinden önce yapılmalıdır (24).

3. Çocuklarda Genomik Cerrahi

Geniş bir perspektifte hastalık spektrumlarının karmaşıklığı çocuk cerrahisinde prognozun belirlenmesi ve tedavi için değişen yöntemler gerektirir. Bu amaçla, pediatrik cerrahi hastalıkların yönetimi için yeni standartların geliştirilmesinde klinik beceriler ile temel bilimsel araştırmaların birleşimi son derece önemlidir (25).

Bu bağlamda pediatrik hastalıklar, moleküler genetik araştırmaların yapıldığı noktaya kadar tanının konması için standart hale gelmiştir ve/veya birçok hastalıkta prognoz araştırmaları genişleten tekniklerin ortaya çıkışı kromozomlar, genler, transkripsiyon, translasyon ve proteinler hem yaygın hem de nadir kavramların anlaşılması gereklidir. Hirschsprung hastalığı (HSCR) ve idiyopatik hipertrofik pilor stenozu (IHPS), kolonik agangliozis gibi diğer sık görülen hastalıkların genetik altyapısının araştırılmasında kapsamlı kromozom analizleri, DNA sekans ve mutasyon analizleri, genomik analizler ve karşılaştırmalı genomik hibridizasyon ve varyasyon analizleri kullanılmaktadır (25).

Bu tekniklerin her biri, çocuk cerrahisi hastalarında spesifik soruları cevaplamada yararlı olmuştur. Örneğin, kromozom analizi, Turner sendromu ve akut miyeloid lösemi gibi hastalıklarda genetik arka plan için ilk kilometre taşlarından birini sağlamıştır. Günümüzde kromozom analizi, başta onkoloji, cinsel gelişim hastalıkları, doğumsal malformasyonlar ve doğumsal olan metabolik bozukluklar olmak üzere çocuk hastalıklarının hemen hemen tüm alanları için önemlidir. Onkolojide kromozom analizinin kullanımı da önemli bir konudur. Özellikle ergenlik dönemi öncesinde mukoepidermoid karsinomlar (MEK), akciğerin sık primer malignitesi ve tümörleri büyük olasılıkla kromozomal anormalliklerle ilişkilidir (26).

Pediatrik cerrahlar tarafından bakılan konjenital anomaliler, ön bağırsak anomalileri (özofagus atrezisi, kistik adenomatoid malformasyonlar, lobar anormallikler ve konjenital diyafragma hernisi gibi), akciğer hipoplazisi, karaciğer, pankreas ve ince bağırsağın anomalileri, alt bağırsak segmenti anomalileri (anal atrezi, kloakal deformiteler ve ürogenital sinüs anormallikleri gibi), dismotilite bozuklukları (Hirschsprung hastalığı ve nöronal bağırsak

displazisi), karın duvarı kusurları; ürolojik ve ürogenital anomalileri kardiyak anomaliler, kas ve iskelet hipoplazisi, ve nörolojik anomaliler dahil olmak üzere ana embriyolojik kategorilere ayrılır (26).

4. Genomik Cerrahi – CRISPR

4.1. CRISPR Tekniği

CRISPR-Cas olarak adlandırılan genom düzenleme tekniği, *in vivo* sistemle her zamankinden daha fazla ilişkili hücresel modeller üretme potansiyeli sayesinde genetik mühendisliği alanını ilerletmiştir. Bakterilerde tanımlanan bu sistem, Kümelenmiş Düzenleyici Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarların (CRISPR) özel bir konfigürasyonuna ve Cas (CRISPR – ilişkili) olarak adlandırılan bir endonükleaz düzenleyici proteine sahiptir. CRISPR lokusu, ilk olarak, plazmit veya bakteriyofaj enfeksiyonuna karşı bağışıklık sağlayan, konakçı organizmalardan elde edilen benzersiz kromozom dışı sekanslarla aralanmış kısa tekrarlar olarak tanımlanır. Ayırıcılar, CRISPR-Cas mekanizmasının prokaryotların adaptif bir bağışıklık tepkisi olduğu hipotezini yükselten faj ve plazmit dizileriyle eşleşir (27).

Adaptasyona, crRNA'nın (CRISPR'den üretilmiş RNA) biyogenezine ve istilacıya karşı eyleme bağlıdır. İlk aşamada, yabancı bir DNA'nın bölünmesi ve entegrasyonu yoluyla CRISPR lokusunda yeni bir ayırıcı elde edilir. İkinci adımda, CRISPR, her biri farklı bir ayırıcıya sahip birçok küçük crRNA'da işlenen uzun bir ön-crRNA'da kopyalanır (27).

Son olarak, Cas proteinleri, istilacı DNA'nın endonükleaz tarafından ayrılmasını sağlayan crRNA'larla etkileşime girer. Çeşitli CRISPR-Cas sistemleri, farklı Cas proteinleri ve crRNA biyogenezini ile tanımlanır. Tip I'de Cas6, pre-crRNA'yı ayırır ve olgunlaşan kılavuz, antiviral savunma sistemi için CRISPR ile ilişkili bir kompleks ile bütünleşir. Diziyeye özgü bölünmeye, hedef tanıma için Protospacer Adjacent Motif (PAM) adı verilen kısa bir DNA motifine ihtiyaç duyan Cas3 proteini aracılık yapar. Tip III'te precrRNA, Cas6 tarafından işlenir, fakat ribonükleoprotein kompleksi Cas10'u ve yardımcı olan genler Csm (III – A – DNA bölünmesi) ve Cmr (III – B – RNA bölünmesi) içerir. Tip II, ek bir trans-aktive edici CRISPR RNA molekülü (tracrRNA) ve konakçı RNaz III içeren bir crRNA olgunlaşma yolundan oluşan en basit mekanizmadır. Ayrıca, tek bir Cas9, hedef DNA bölünmesini sağlar (27).

Bu sistemde, CRISPR lokusu, pre-crRNA'nın tekrar dizilerine bağlanan tekrar dizileri ile tracrRNA'yı üretir. Cas9, tracrRNA'yı bağlar ve dsRNA (tracrRNA artı pre-crRNA), RNaz III tarafından bölünerek tracrRNA ve

crRNA kılavuzu ile yüklü bir Cas9 meydana getirir. Endonükleaz Cas9, hedefin 3' ucundaki PAM motifine ihtiyacı vardır. Cas9'un DNA'ya bağlanması için gerekli olan en verimli PAM dizisi, iki guanin (NGG) ile birlikte herhangi bir nükleotiddir. TracrRNA/crRNA/Cas9 ribonükleoproteini, hedef genomu PAM dizileri için tarama yapar ve bu motifin hemen yukarı akışına bağlanır. Cas9, her iki DNA şeridini kesen iki endonükleaz bölgesine (RuvC ve HNH) sahiptir ve tracrRNA bir kofaktör görevi yapar. RuvC, HNH ve PAM etkileşimli bölgeleri, aynı zamanda tanıma lobunu (REC) içeren Cas9'un nükleaz (NUC) lobundadır (28).

Bu doğal sisteme bağlı olarak, bir nükleaz, tek öncülü bir RNA (sgRNA) ve genomdaki hedefi içeren CRISPR metodu yapılmıştır. Burada yer alan sgRNA, crRNA ve tracrRNA'dan oluşan kimerik bir moleküldür (27–29).

Son olarak hem RuvC hem de HNH nükleaz alanlarının koordineli ateşlemesi, DNA bölünmesiyle sonuçlanır ve sgRNA yoluyla bölge tanımanın ardından, Cas9 körelmiş çift sarmal kırılmalar üreterek hedefi ayırır. Çift sarmal kırılmalar gen çıkarımı (knock – out) oluşturur ve genomlarda daha büyük düzenlemeye aracılık eden birden çok hedef bölgeye genişletilebilir. Hataya açık NHEJ veya yüksek doğrulukta homolojiye yönelik tamir yapılabilir. HDR, rekombinasyon yoluyla, hastalık tedavisinde vaat edilen bir bakış açısıyla allelik ikame yaratabilir (28).

Katalitik alanlardan birisinin inaktif hale getirilmesi, hedef DNA bölgesinin iki sarmalından birini ayıran Cas9n stratejisine sebep olur. Cas9'un (dCas9) katalitik olarak inaktif çeşidi, hem mutasyona uğramış nükleaz bölgelerine sahiptir hem de transkripsiyon ve epigenetik düzenleme için kullanılmıştır. Bu aşamada dCas9 promotör dizilerine bağlanabilir veya DNA seviyesinde gen ekspresyonunu modüle eden açık okuma çerçeveleri CRISPR-Cas tekniğinin bu varyasyonu, ncRNA'larda mikro RNA'lar (miRNA'lar) ve diğer herhangi bir genomik bölge olarak hareket edebilir ve DNA görselleştirmesi için floresan proteinlerin kaynaşmasını sağlar. Konformasyonel R-döngü dinamikleri ve RNA'nın anlaşılması: DNA etkileşimleri özel sgRNA'ların ve bunlara ait Cas9/dCas9 tabanlı çeşitlerinin daha iyi üretimi için gereklidir (28).

4.2. CRISPR Tedavide Kullanımı

CRISPR-Cas9 tabanlı moleküler genomik strateji, biyolojik ve tıbbi uygulamalar için kullanılmıştır. Ayrıca Cas9 kodlama sekansı, retroviral, lentiviral ve adeno-ilişkili dahil olmak üzere farklı viral vektörlerin yanı sıra yüksek kapasiteli adenovirallere dahil edilmiştir (27,29).

Aslında CRISPR-Cas9, Çinko Finger Nükleazları (ZFN) ve Transkripsiyon Aktivatörü Benzeri Efektör Nükleazlar (TALEN) gibi nükleaz tabanlı sistemlerin üzerinde kurulan bir teknolojidir. Tıp biliminde tedavi maksadıyla moleküler genetik bir yöntem olarak incelenmiştir. Düzenlenmiş hücreleri artırmak için CRISPR-Cas9'da nanoteknolojiye ulaşılmış ve genetik elementleri ve fonksiyonları sorgulamak, bölgeye yönelik mutasyonu kontrol etmek ve gen ekspresyonunu modüle etmek için genişleyen bir alanı temsil eder (30).

CRISPR-Cas9 metodu kullanılarak yapılan gen tedavisi, çekinik ve baskın kalıtsal tek gen hastalıkları için uygundur. Bu anlamda bakıldığında, fonksiyonel bir genin en az bir alelinin normal olarak çalıştığı nükleotid değişimlerini (SNP) Cas9 tek onarımını gerçekleştirmek için kullanılabilir. Monogenik hastalık, genomik dizilerin kopyalanmasından kaynaklanıyorsa, kopyalanmış dizileri silmek için Cas9 kullanılabilir (28).

Trinükleotit tekrarlarının genişletilmesi için iki eş zamanlı çift sarmal kırılma ya da tekrar bölgesini kesebilir. Tek gen baskın kalıtmalı hastalıklar için, NHEJ mutasyonlu aleli etkisiz hale getirebilir ve sgRNA, SNP ile spesifik aleli hedef alarak dizayn edilebilir (30).

Nadir hastalıklar da Cas9 teknolojisinden yararlanılabilir. Bu teknolojik sistemin kullanılması, NHEJ aracılı mutasyon ve onarımın teşvik edilmesiyle genomik olmayan elementlerin virüs olarak önlenmesi, engellenmesi mümkündür. CRISPR-Cas9 ile Cas9n vektörü ile multiplekslenmesi viral replikasyonu azaltabilir. Aynı anda birden fazla genin bozulması, test edilmiş yeni nesil ilaçların ve terapötiklerin CRISPR-Cas yoluyla oluşturulan hücrede veya transgenik hayvanda etkinliğinin araştırılmasına izin verebilir (27,28).

Genom düzenleme tedavi yöntemi, kromozomal çift alel veya tek alelde bulunan çerçeve kayması şeklinde gelişen mutasyonlarını destekleyebilir. Kromozomal değişiklikler, hücre içi düzeni bozan büyük eklemeler (duplikasyonlar) veya silmelerle (delesyonlar) verimli bir şekilde üretilir. Ayrıca kromozomal translokasyon, hem kromozomal lokusa sekans homolojisine sahip hem de CRISPR-Cas9 ile birlikte enjekte edilmiş bir HDR oligonükleotid kullanılarak üretilir (29).

Tıbbi genetikte gen ifadesinin düzensizliği genellikle kanser, kardiyovasküler hastalıklar, metabolik bozukluklar ve diğer organ sistem hastalıkları ile sonuçlanır. Bu hastalıkları kontrol etmek için transkripsiyonel faktörlerin biyomühendisliğine zaman ayrılmıştır. Bu amaçla dCas9 kullanan düzenleyici stratejiler, emsali olmayan gen kontrolü seviyeleri üretebilir. Transkripsiyonel düzenlemenin kontrolü, hücrel fonksiyonları anlamak için

çok önemlidir ve transkripsiyon başlangıç bölgesinin önünde veya arkasındaki alanları hedef alan dCas9, hücrel yanıtı düzenler (30).

Alternatif olarak, CRISPRi, RNA polimeraza seçicilik, transkripsiyon uzaması ve/veya protein kodlamayı hedef alan özel DNA'ya sgRNA bağlanması ile gen ifadesini bozmaya yönelik bir yöntemdir. CRISPRi'nin kullanımı, karşılık gelen RNA interferansı (RNAi) için heyecan verici bir alanı temsil eder ve bu yöntemin kullanımı kantitatif floresan çalışmaları ve doğal uzayan transkript dizilimi, RNAi'ye tamamlayıcı bir metod olarak CRISPRi'nin bastırma aktivitesini sağlayan sgRNA aracılığı ile transkripsiyon seviyesinde gen baskılaması için bir protokol üretmek için tarif edilmiştir (29).

RNAi ve CRISPRi kullanımının artı yönleri ve eksi yönleri, her bir değişik hücre tipindeki etkinlik açısından sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. CRISPRi sisteminde, sgRNA'ları oluşturmak için yüksek güvenilirlikteki isabetleri tanımlayan biyoinformatik modelleme, hedefe yönelik testler, hedef dışı azaltan ideal sgRNA'ları bulmak için önemlidir. CRISPR-Cas/dCas sisteminin başarısı, çalışma yapan bilim adamlarını prokaryotik ve ökaryotik genom fonksiyonlarını ve biyoloji sistemini daha iyi anlama konusunda desteklemiştir. (29,30).

Ökaryotlardaki genom organizasyonu kompleks bir yapıdadır ve DNA düzenleyici unsurları, transkripsiyonel başlangıç noktasından uzakta olabilmektedir. Epigenom ayrıca gen ekspresyonunu da koordine eder ve kromatin yeniden modellemesi ve histonların kimyasal modifikasyonlarında rol oynar. Kromatinlerin üç boyutlu düzeni, gen ekspresyonunda rol alır ve kromatin sikluslarının buna nasıl dahil olduğu sürecin anlaşılmasını gerektirmektedir. Bu alanda, CRISPR/dCas9 nükleer yapıya müdahale edebilir ve bu sistemin kromatin siklusları yeniden düzenleyebilir. Epigenom düzenleme yöntemiyle gen ifadesi, tıpta ilgili bir role sahip olan transkripsiyonel endojen insan gen promotörlerinin yakınına bağlanmak için sentetik transkripsiyon faktörlerinin birlikteliği kullanılarak dCas9: sgRNA kompleksi tarafından düzenlenebilir. Birden fazla aktivatörün birlikte işe alınması, ikinci nesil CRISPRa'yı üretme stratejileri olabilir (28).

Büyük bir genin ifadesini düzenlemek için dCas9 (dCas9 – VP64) ile birleşmiş Herpes Simplex Viral Protein 16'dan transkripsiyonel aktivasyon alanı VP64 kullanılmıştır. Bir histon asetiltransferaza birleşmiş dCas9, hücrel cevabı düzenleyen iltihabi koşullarda epigenetik modifikasyon tarafından düzenlenen bir transkripsiyon faktörünün ifadesini stabilize etmiştir. Alternatif olarak, CRISPRi, RNA polimeraza seçicilik, transkripsiyon uzaması ve/veya

protein kodlamayı hedef alan özel DNA'ya sgRNA bağlanması ile gen ifadesini değiştirmeye yönelik bir müdahaledir (27,28).

CRISPR teknolojisinin kullanımı, karşılık gelen RNA interferansı (RNAi) için yeni bir alanı temsil eder. Kantitatif fluoresan tetkiklerinin ve doğal uzayan transkript dizilemenin kullanımı, RNAi'ye tamamlayıcı bir yaklaşım olarak CRISPRi'nin susturma aktivitesini sağlayan sgRNA yoluyla transkripsiyon seviyesinde gen susturma için bir protokol üretmek için tariflenmiştir (27).

RNAi ve CRISPRi kullanımının artıları ve eksilerinin, her bir farklı hücre çeşidindeki etkinlik yönünden sistematik olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. CRISPRi sisteminde, hedefe yönelik sgRNA'lar oluşturmak için yüksek güvenilirlikli isabetleri tanımlayan ve büyük gen havuzları test eden biyoinformatik modelleme, hedef dışı azaltan ideal sgRNA'ları bulmak için önemlidir. CRISPR-Cas/dCas sisteminin başarısı, araştırmacıları prokaryotik ve ökaryotik genom fonksiyonlarını ve biyoloji sistemini daha iyi anlama konusunda güçlendirmiştir (28–30).

4.3. CRISPR'nin Verimliliği ve Kısıtlılıkları

CRISPR/Cas9 sisteminin kanser gibi multigenik hastalıkların tedavisinde kullanılabilmesi için genom üzerinde farklı bölgeleri hedeflemesi gerekmektedir. Farklı lokusları hedef alan CRISPR/Cas9 yapmak, çoklu sgRNA'ların kullanılması ve vektörlerin birlikte transfeksiyonu anlamına gelmektedir; bu da in vitro ve in vivo olarak daha fazla tasarım karmaşıklığına ve daha az verime yol açmaktadır. Transfeksiyon teknolojilerindeki son gelişmelere rağmen, CRISPR/Cas9 iletiminin, düşük transfeksiyon verimliliği ve birincil hücrelerin transfekte edilmesindeki ilgili zorluklar nedeniyle sınırlı olduğu bulunmuştur (31).

Gen terapisinin en büyük zorluklarından biri, genom düzenleyici moleküllerin dokularındaki hedef hücrelere doğrudan, verimli ve güvenli bir şekilde ulaştırılmasıdır. Cas9'un verilmesi, gen düzenleme ve terapinin etkinliğini sınırlamaktadır. Aslında, CRISPR/Cas sistemi, in vivo olarak güvenli bir şekilde teslim edilmesi gereken önemli sorunlarla karşı karşıyadır. spCas9, adeno-ilişkili virüs vektörlerinininkine benzeyen veya biraz daha küçük olan büyük bir moleküler boyut ile karakterize edilir (30,31).

Ayrıca, RNA'ların negatif yükleri, endonükleazlar tarafından indüklenen bozunmalarının yanı sıra, hücre zarı boyunca difüzyonlarının önünde önemli bir engel olarak kabul edilir. Gen düzenleme teknolojilerindeki son gelişmeler, Parkinson, orak hücreli anemi, kardiyomiyopati, enfeksiyöz ve iskemik kalp hastalığını tedavi etmek ve önlemek için umut verici uygulamalar

sunmaktadır. Bununla birlikte, birçok etik konu insan germ hücre hattının baskısında bu teknolojilerin kullanılmasıyla ortaya çıkmıştır. CRISPR/Cas9'un geliştirilmesinden ve genomik düzenlemeyi CRISPR/Cas9'a kıyasla daha doğru ve hatta "kolay" hale getiren varyant metodolojilerinden sonra daha fazla dikkat çekmiştir (31).

UNESCO'nun Uluslararası Biyoetik Komitesi'ne (IBC) göre, CRISPR/Cas9 teknolojisinin kullanılması, insan embriyolarını değiştirmeden sadece önleyici, tanı ve tedavi işlemleri ile sınırlı tutulmalıdır (31).

4.4. Genom Cerrahisinin Gelecekteki Yönü

Tedavi için geliştirilen farklı yöntemler ve ilaçlara rağmen, genel sağkalım oranları son yıllarda pek artmamıştır. Tedavi edici bir yöntem olarak CRISPR/Cas9'daki uygulama alanları hayret uyandırmaktadır. Araştırmalar, bu gen cerrahisi teknolojisinin, homolojiye yönelik onarım (HDR) yolu aracılığıyla kalıtsal genetik hastalığın fare modellerinin yetişkin karaciğerindeki *in vivo* genetik mutasyonları kalıcı olarak değiştirme ve bozukluğu başarılı bir şekilde iyileştirme potansiyelinin olduğunu göstermiştir. Belki de gelecekte karşılaşılabilecek olan en büyük engel, CRISPR/Cas9'un hedeflenen hücrelere verimli bir şekilde yönlendirilmesi ve hedef dışı bölgelere bağlanmasının azaltılmasıdır (28–31).

Ek olarak, bu teknolojinin spesifikliğini artırmak için, kapsamlı CRISPR tabanlı genom düzenlemesi yapılmadan önce önemli sınırlamaların kaldırılması gerekmektedir. Mesela, bilinen viral vektörler kullanılmış olmasına rağmen, gRNA'ları ve Cas enzimini yetişkin hayvanların somatik hücrelerine iletmek için daha etkili teknolojilere gereksinim vardır (31).

Ayrıca, *in vivo* onkogenlerdeki fonksiyon kazanımı mutasyonları gibi spesifik genetik değişikliklerin indüklenmesi için CRISPR aracılı gen düzenlemenin etkinliğini arttırmak da önemlidir. Bu, HDR'yi iyileştirmek için NHEJ'nin geçici olarak engellenmesiyle başarılabilir. Bu gen düzenleme aracının bazı kısıtlılıkları bulunsa da bunun daha da geliştirilmesi bu alandaki araştırma çabalarının yoğunluğu göz önüne alındığında, hızla gelişmesi beklenmektedir (31).

5. Sonuç

Gen terapisi, son yıllarda kanser, şeker hastalığı, kalp ve damar hastalıkları ve nöroloji hastalıkları gibi farklı hastalıklara karşı ümitlendiren sonuçlar veren yeni bir tedavi edici zaman haline gelmiştir. Son yıllarda, CRISPR (Kümelenmiş

Düzenleyici Aralıklı Kısa Palindromik Tekrarlar) adıyla bilinen ökaryotik hücreler için genom düzenleme teknolojisi, geliştirilmiş uygulamalarla genetik cerrahi alanını zenginleştirmiştir. Kansere, diyabete, sinir ve kardiyovasküler hastalıklar gibi insan hastalıklarının tedavisinde gen cerrahisinin farklı uygulamaları ve moleküler mekanizmaları geleceğin gelişim alanıdır. Birçok çalışma, gen cerrahisinin önemli terapötik uygulamalarının β -talasemi, kanser, immün yetmezlikler, diyabet, nörolojik bozukluklar ve çok sayıda hastalıkta verimliliğini desteklemektedir. Şeker hastalığında gen tedavisinin farklı sinyal yollarını tetikleyerek tip 1 şeker hastalığında etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca gen cerrahisi, özellikle CRISPR-cas kullanılarak yapılan akciğer, karaciğer, pankreas ve kolorektal kanser gibi birçok kanserin tanı, tarama ve tedavisinde önemli uygulamalara sahiptir.

Genetik teknolojilerinin tıpta cerrahi alanında önemli bir rol oynadığı ve oynayacağı açıktır. Kalıtsal kalın bağırsak, tiroid ve meme kanserinin cerrahi tedavisinde fark yaratmaya devam eden genetik çalışmaların açık bir yararı bulunmaktadır. Genetik teknolojiler geliştikçe, önleyici cerrahinin rolü artacaktır. Bir hastanın bireysel genetik yapısına göre tasarlanmış müdahaleler, büyük olasılıkla adjuvan ameliyat sonrasında tedavide de yardımcı olacaktır.

Kanser genetiği alanı hızla gelişmektedir ve çok sayıda geni içeren hızlı analiz için gen panel tetkikleri artık hazırdır ve rutin kullanıma girmiştir. Belirli maligniteler için yüksek risk altında olabilecek hastaların taranmasında panel testinin kullanılması çok büyük önem taşıyabilir. Bu, hastalığın fenotipik tezahüründen önce cerrahi veya tıbbi bir müdahalenin uygulanmasına izin verecek ve böylece prognozu büyük ölçüde etkileyecektir.

Cerrahi bakıma yönelik kanıta dayalı yaklaşımların sürdürülmesi, genetik testlerin faydasını ve çeşitli kalıtsal onkolojik hastalıkların cerrahi tedavisindeki rolünü destekleyecektir.

KAYNAKLAR

1. Allahyari N, Kargaran A, Hosseiny A, Jafari GR. The structure balance of gene-gene networks beyond pairwise interactions. PLoS One. 2022 Mar 30; 17(3): e0258596.
2. Smith JC, Sheltzer JM. Genome-wide identification and analysis of prognostic features in human cancers. Cell Rep. 2022 Mar 29; 38(13):110569.
3. Wang L, Li F, Dang L, Liang C, Wang C, He B, In vivo delivery systems for therapeutic genome editing. Int J Mol Sci. 2016; 17(5): E626.

4. Savenkova DA, Makarova AA, Shalik IK, Yudkin DV. miRNA Pathway Alteration in Response to Non-Coding RNA Delivery in Viral Vector-Based Gene Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 29; 23(23):14954.
5. Petrov G, Dymova M, Richter V. Bacteriophage-Mediated Cancer Gene Therapy. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 17; 23(22):14245.
6. Shaul O. How introns enhance gene expression. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017; 91:145-55.
7. Downes DJ, Hughes JR. Natural and Experimental Rewiring of Gene Regulatory Regions. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2022 Aug 31; 23:73-97.
8. Solinas C, Marcoux D, Garaud S, Vitória JR, Van den Eynden G, de Wind A, BRCA gene mutations do not shape the extent and organization of tumor infiltrating lymphocytes in triple negative breast cancer. *Cancer Lett.* 2019; 450:88-97.
9. Yoshimura A, Imoto I, Iwata H. Functions of Breast Cancer Predisposition Genes: Implications for Clinical Management. *Int J Mol Sci.* 2022 Jul 5; 23(13):7481.
10. Sporikova Z, Koudelakova V, Trojanec R, Hajduch M. Genetic markers in triple-negative breast cancer. *Clin Breast Cancer.* 2018; 18:841-50.
11. Bruin MAC, Sonke GS, Beijnen JH, Huitema ADR. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of PARP Inhibitors in Oncology. *Clin Pharmacokinet.* 2022 Dec; 61(12):1649-1675.
12. Hu Y, Zeng N, Ge Y, Wang D, Qin X, Zhang W, Jiang F, Liu Y. Identification of the Shared Gene Signatures and Biological Mechanism in Type 2 Diabetes and Pancreatic Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Mar 31; 13:847760.
13. Yue J, Gou X, Li Y, Wicksteed B, Wu X. Engineered epidermal progenitor cells can correct diet-induced obesity and diabetes. *Cell Stem Cell.* 2017; 21:256–63.
14. Xue W, Huang J, Chen H, Zhang Y, Zhu X, Li J, Histone methyltransferase G9a modulates hepatic insulin signaling via regulating HMGA1. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018; 1864:338-46.
15. Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13:364-72.
16. Straccia G, Colucci F, Eleopra R, Cilia R. Precision Medicine in Parkinson's Disease: From Genetic Risk Signals to Personalized Therapy. *Brain Sci.* 2022 Sep 28; 12(10):1308.

17. Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener.* 2022 Nov 8; 17(1):72.
18. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam Cancer.* 2019 Apr; 18(2):211-219.
19. Valle L, de Voer RM, Goldberg Y, Sjursen W, Försti A, Ruiz-Ponte C, Caldés T, Garré P, Olsen MF, Nordling M, Castellvi-Bel S, Hemminki K. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Mol Aspects Med.* 2019 Oct; 69:10-26.
20. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO, Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2019 Oct 2; 9(10): e032773.
21. Donati S, Ciuffi S, Marini F, Palmi G, Miglietta F, Aurilia C, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: The Potential Role of microRNAs in the Management of the Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 14; 21(20):7592.
22. Marini F, Brandi ML. Role of miR-24 in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1: A Potential Target for Molecular Therapy. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 8; 22(14):7352.
23. Takahashi M, Kawai K, Asai N. Roles of the RET Proto-oncogene in Cancer and Development. *JMA J.* 2020 Jul 15; 3(3):175-181.
24. Liu J, Ren L, Li S, Li W, Zheng X, Yang Y, Fu W, Yi J, Wang J, Du G. The biology, function, and applications of exosomes in cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2021 Sep; 11(9):2783-2797.
25. Garcia-Barcelo M, Ganster RW, Lui VC, Leon TY, So MT, TTF-1 and RET promoter SNPs: regulation of RET transcription in Hirschsprung's disease. *Hum Mol Genet.* 2005; 14: 191-204.
26. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, Pelet A, Arnold S, Miao X, Griseri P, Brooks AS, Antinolo G, de Pontual L, Clement-Ziza M, Munnich A, Kashuk C, West K, Wong KK, Lyonnet S, Chakravarti A, Tam PK, Ceccherini I, Hofstra RM, Fernandez R. Hirschsprung Disease Consortium. Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. *J Med Genet.* 2008; 45:1-14.
27. Rajan A, Shrivastava S, Janhawi, Kumar A, Singh AK, Arora PK. CRISPR-Cas system: from diagnostic tool to potential antiviral treatment. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022 Sep; 106(18):5863-5877.
28. Dilnawaz F, Acharya S. Nanoparticle-based CRISPR/Cas delivery: An emerging tactic for cancer therapy. *Curr Med Chem.* 2022 Oct 6.

29. Sau S, Alsaab HO, Bhise K, Alzhrani R, Nabil G, Iyer AK. Multifunctional nanoparticles for cancer immunotherapy: A groundbreaking approach for reprogramming malfunctioned tumor environment. *J Control Release*. 2018 Mar 28; 274:24-34.

30. Zhang HX, Zhang Y, Yin H. Genome Editing with mRNA Encoding ZFN, TALEN, and Cas9. *Mol Ther*. 2019 Apr 10; 27(4):735-746.

31. Manghwar H, Lindsey K, Zhang X, Jin S. CRISPR/Cas System: Recent Advances and Future Prospects for Genome Editing. *Trends Plant Sci*. 2019 Dec; 24(12):1102-1125.

BÖLÜM 21

KANSER BİYOKİMYASI

Naile Mısırlıoğlu

Kanser, normal hücrelerin DNA'sında meydana gelen mutasyonlar sonucu kontrolsüz bir şekilde büyüyüp çoğalması ile ortaya çıkar. Bu mutasyonlar, çevresel faktörler (sigara, UV ışınları, bazı kimyasallar) veya kalıtsal faktörler (aile öyküsü) gibi çeşitli nedenlerle oluşabilir. (1).

1. Genel Kanser Tanımı ve Tarihçesi

Tüm dünyadaki başlıca kanser türleri akciğer, mide, kolon, rektum, karaciğer ve meme kanserleridir. Ölüme yol açan kanser türleri arasında rahim ağzı, yemek borusu ve prostat kanserleri de bulunur. Dünya genelinde kanser vakalarının yüzde 70-80'i bu kanser türlerinden biriyle ilişkilendirilebilir. Kanserlerin birçok çeşidi olsa da, bu kanser türleri en yaygın olanlarıdır ve insan sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Tedavi edilebilirlikleri kanserin türüne ve aşamalarına bağlı olarak değişebilir, bu nedenle erken teşhis ve tedavi önemlidir. Sağlıklı yaşam tarzı, düzenli taramalar ve kanserle mücadele eden kuruluşlar tarafından sunulan kaynaklar, kanser riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

Kanser tarihi binlerce yıl öncesine kadar uzanır ve insanlık tarihi boyunca birçok uygarlık kanserle mücadele etmek zorunda kalmıştır. Eski Mısır'da, Edwin Smith papirüsleri kanser tedavisiyle ilgili en eski kaynaklardan biridir. Ayrıca, arkeolojik çalışmalar, tarih öncesi dönemlerde de kanser vakalarına rastlandığını göstermektedir. Mumyalama işlemi sırasında, mumyaların korunması için organlarının çıkarılması nedeniyle, kanser vakaları hakkında önemli bilgiler elde edilmiştir. Cilt kanserleri de yaygın bir sorundur, ancak melanomlar diğer cilt kanserlerine göre daha agresif olabilir. Günümüzde kanser araştırmaları ve tedavileri ilerlemiş olsa da, kansere karşı mücadele eden kurumların ve bireylerin çabaları hala devam etmektedir(2).

Kanser, birçok farklı hastalık grubunu içeren ve her hastada farklı tedavi ve yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. Ancak, kanser türlerinde ortak bir özellik olarak hücre bölünmesini düzenleyen süreçlerin bozulması vardır. Normal hücrelerin büyümesi, bölünmesi ve ölmesi kontrollü bir süreçtir, ancak kanser hücreleri bu süreçleri kontrolsüz bir şekilde yaparlar. Kanser gelişimine neden olan değişimler normal hücrenin anormal fonksiyonlar kazanmasına neden olur ve bu değişimler genellikle kalıtsal mutasyonlar veya çevresel faktörlerin etkisi sonucu oluşur. Örneğin, UV ışınları, X-ışınları, kimyasallar, tütün ürünleri ve bazı virüsler kanser riskini artırabilir. Kanser insidansı yaşla birlikte artar çünkü hücrelerin DNA'sı yaşlandıkça hasar görür ve onarım mekanizmaları da yavaşlar(3).

Bir neoplazma, herhangi bir anormal yeni doku büyümesini ifade eder. Doğada iyi huylu veya kötü huylu olabilir. “Kanser” terimi genellikle kötü huylu tümörlerle ilişkilendirilir. Tümörler vücuttaki herhangi bir organda ortaya çıkabilir ve büyümenin yerine bağlı olarak farklı klinik özelliklerle sonuçlanabilir.

Kanser, insanlar daha uzun yaşadıkça daha fazla kişiyi etkileyecektir çünkü kanser hücrelerinin büyümesini, onarım yapmasını ve uyum sağlamasını sağlayan bir ortam oluşurken normal hücreler ölür. Bu nedenle, kanser hücreleri vücuttaki diğer mikroorganizmalarla veya sağlıklı hücrelerle rekabet halindedir. Kalıtsal faktörler bazı kanser türlerinde rol oynar ve bazı insanlar daha yüksek bir kanser riski taşıyabilirler. Kanser, bireysel ıstırapın yanı sıra topluma büyük bir ekonomik yük getirir. Tedavi masrafları, iş kaybı, verimlilik kaybı ve kanser hastalarının ailelerine yönelik psikolojik ve sosyal zorluklar gibi faktörler kanserle mücadelede önemli bir ekonomik maliyet oluşturur. Kanser hastalarının ölümlerinin çoğu metastaz denilen süreçten kaynaklanır. Metastaz, kanser hücrelerinin orijinal tümörden ayrılarak vücudun diğer bölgelerine yayılmasıdır. Bu süreç, kanserin tedavi edilmesini zorlaştırır ve hastalığın prognozunu kötüleştirir. Buna karşılık, iyi huylu tümörlerin hücreleri de büyüme üzerinde azalmış kontrol gösterir ancak kanser hücreleri gibi yerel dokuyu istila etmez veya vücudun diğer bölgelerine yayılmazlar. Bu nedenle, iyi huylu tümörler nadiren ölümcül olurlar ve genellikle cerrahi müdahale ile tedavi edilebilirler(4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kanser gelişiminin tek bir faktöre indirgenemeyeceğini göstermektedir. Örneğin, kanser hücrelerinin çevreleriyle olan etkileşimleri, bağışıklık sistemi tepkileri, doku hasarı ve inflamasyonun yanı sıra epigenetik faktörler de kanser gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır. Epigenetik değişiklikler, gen ifadesini değiştirerek kanser hücrelerinin

büyümesini ve yayılmasını teşvik edebilir. Ayrıca, kanser hücrelerinin kendileri de tümörlerin büyümesi ve yayılması için gerekli olan çevresel faktörleri üretirler ve bu faktörler kanser hücrelerinin kendilerinin büyümesini teşvik eder. Bu nedenle, kanser gelişiminde birçok farklı faktörün etkileşimi rol oynamaktadır ve kanser tedavisi de bu faktörlere karşı mücadele etmek için genellikle birçok farklı yaklaşımı içermektedir. Organizmanın immünolojik durumu ve doku mikroçevresinin kanserin gelişiminde önemli bir rol oynadığı, ancak kanserin davranışının birçok yönünün hala tam olarak açıklanamadığı belirtilmiştir. Bunun yanı sıra, bazı kanser türlerinin tedavisindeki gelişmelere rağmen, tedavilerin hala sıklıkla başarısız olduğu ifade edilmiştir.

2. Kanser Nedenleri

DNA'daki mutasyonlar normal hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser hücrelerinin oluşmasına neden olabilir. Radyasyon kaynakları arasında güneş ışığı, tıbbi radyasyon, X-ışınları ve radyoaktif maddeler yer alır. Kimyasallar arasında tütün ürünleri, pestisitler, asbest ve benzen gibi maddeler yer alır. Onkogenik virüsler arasında insan papillomavirüsü (HPV), hepatit B ve C virüsleri ve Epstein-Barr virüsü gibi virüsler yer alır. Ancak, kanserin gelişmesinde kalıtsal faktörler de önemli bir rol oynayabilir. (4).

2.1. Radyasyon Kanserojendir

Ultraviyole ışınları (UV) gibi iyonize olmayan radyasyonlar ve iyonize radyasyonlar (x-ışınları ve y-ışınları gibi) DNA hasarına neden olabilir ve bu da kansere yol açabilir. Bazı kanser türleri, özellikle lösemi ve tiroid kanseri, radyasyona maruz kalmanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ancak, diğer faktörlerin de etkisiyle kanser riski artabilir. İyonize radyasyonun, tanı veya tedavi amaçlı kullanımı sırasında da kanser riski artabilir. Doz ve maruz kalınan süre, bu riskin artışında önemli bir faktördür. Radyasyonun etkisiyle oluşan ROS, hücrelerde DNA, protein ve lipidlerin hasarına neden olabilir. Bu hasar, hücrelerin normal işlevlerini bozabilir ve kanser gelişimine katkıda bulunabilir. Ancak, radyasyonun kanserojen etkisinin tam olarak nasıl olduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır ve hala araştırılmaktadır(5).

2.2. Kimyasal Kanserojendir

Örneğin, polisiklik aromatik hidrokarbonlar (PAH)lar gibi birçok kimyasal madde, sitokrom P450 enzimleri tarafından nihai kanserojenlere dönüştürülebilir ve akciğer kanseri gibi kanser türlerine yol açabilir. Kanser hücreleri çoğalmayı

sürdürür, invaziv hale gelir, çevre dokulara yayılır ve metastaz oluşturabilir. İlerletme aşamasında, hücrelerdeki genetik değişimlerin hücre bölünmesi, DNA onarımı, apoptozis ve diğer hücresel süreçler gibi normal hücre işlevlerinde değişikliklere neden olduğu düşünülmektedir. Karsinogenezdeki bu iki aşama, kanser gelişimindeki temel adımlardan bazılarıdır(6).

Birçok kimyasal madde ve toksik bileşik, çeşitli mesleklerde çalışan insanlar için potansiyel bir risk faktörüdür. Örneğin, katran ve kömürün yanma ürünleri, benzen, naftilamin ve diğer aromatik hidrokarbonlar, mesleki maruziyet yoluyla kansere neden olabilir. Asbest, vinil klorür, krom ve benzeri maddeler de farklı meslek gruplarındaki insanlar için kanserojen riskleri taşıyabilir. İşçilerde en sık görülen kanser türleri arasında mesane kanseri, karaciğer kanseri, deri kanseri ve mezotelyoma sayılabilir. Bu nedenle, işyerlerinde çalışanların maruz kaldıkları kimyasal maddelere karşı koruyucu önlemler alınması, bu meslek gruplarındaki insanlar için önemlidir(7).

2.3. Bazı Virüsler Kanserojendir

DNA virüslerinde ise, viral DNA, hücrenin genomuna doğrudan entegre olur. Viral DNA veya RNA, hücrenin normal gen ifadesini etkileyerek, hücrenin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine neden olabilir. Bazı virüsler aynı zamanda bağışıklık sistemini etkileyerek, kanser gelişimini kolaylaştırabilir. Örneğin, insan papillomavirüsü (HPV) rahim ağzı kanserine neden olurken, hepatit B ve C virüsleri karaciğer kanserine neden olabilir. Tümör virüslerinin incelenmesi, kanser tedavisi için yeni hedeflerin belirlenmesine ve aşuların geliştirilmesine yardımcı olmuştur(8).

3. Onkogenler Ve Tümör Bastırıcı Genler

Onkogenler normalde hücre büyümesini ve bölünmesini düzenleyen genlerdir. Ancak, bazı onkogenler mutasyona uğrayarak aşırı aktif hale gelebilir ve anormal hücre büyümesine yol açabilir. Tümör baskılayıcı genler ise hücrelerin anormal büyümesini ve kanser oluşumunu önlemeye yardımcı olan genlerdir. Bu genlerin fonksiyonu bozulduğunda, hücrelerin normal kontrol mekanizmaları ortadan kalkar ve kanser gelişebilir. Bu keşifler kanser hücrelerinin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasına ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yol açmıştır(9).

3.1. Onkogenler

Onkogenlerin aktivasyonu ve tümör baskılayıcı genlerin kaybı, kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini kontrol altına alamadığı anlamına gelir ve bu da kanser gelişimine yol açabilir (10).

Başka bir yolda, tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonu da kanser oluşumuna neden olabilir. Tümör baskılayıcı genler normalde hücre büyümesinin kontrolünde önemli bir rol oynarlar. Bu genlerin mutasyona uğraması veya epigenetik değişiklikler sonucu inaktive edilmesi, hücrelerin anormal büyümesine ve kanser oluşumuna yol açabilir. BRCA1 ve BRCA2 gibi tümör baskılayıcı genler, özellikle meme ve yumurtalık kanserlerinde rol oynar. Bu genlerin mutasyonları, kanser riskini artırabilir. (11).

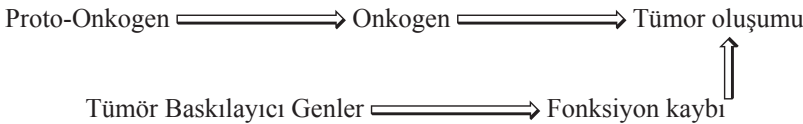
Kromozomal translokasyonlar ve gen amplifikasyonları, kanser hücrelerinde sık görülen mekanizmalar arasındadır. Kromozomal translokasyonlar, kromozomlardaki belli bölgelerin yer değiştirmesi sonucu oluşur ve bazen onkogenlerin baskın hale gelmesine yol açabilir. Örneğin, kronik miyeloid lösemide, Philadelphia kromozomu olarak bilinen bir translokasyon sonucu BCR-ABL onkojeni oluşur. Gen amplifikasyonu ise, bir onkogenin çoklu kopyalarının hücrede oluşmasıdır. Örneğin, HER2/neu onkojeni meme kanserinde sıklıkla amplifiye edilir. Aktive edilmiş onkogenler, hücre büyümesi ve bölünmesini teşvik ederek kanser hücrelerinin çoğalmasına yol açar(12).

Aktive edilmiş onkogenler, hücre sinyal yollarını etkileyerek kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesine ve bölünmesine neden olabilirler. Örneğin, bazı onkogenler, hücre yüzeyindeki büyüme faktörü reseptörlerinin aktivasyonunu artırarak, hücre büyümesini ve bölünmesini uyararak için sinyal iletebilirler. Diğer onkogenler ise, intrasellüler sinyal yollarını etkileyerek hücre büyümesini ve bölünmesini uyarabilirler. Bu nedenle, onkogenlerin doğru çalışması, hücrelerin normal büyümesi ve gelişmesi için hayati öneme sahiptir. Ancak, onkogenlerdeki bir mutasyon veya aktivasyon, hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser gelişimine yol açabilir(13).

Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı şekilde hareket eder ve kontrolsüz bir şekilde çoğalırlar. Aktive edilmiş onkoproteinler, kanser hücrelerinin bu özelliklerini açıklayan bir dizi mekanizmayı etkiler. Bazı onkoproteinler, hücre döngüsünü serbest bırakarak hücre bölünmesini artırır. Bazıları ise hücre-hücre etkileşimlerini etkiler veya apoptoz sürecini durdurur. Tüm bu mekanizmalar kanser hücrelerinin sınırsız replikasyon potansiyeline, yapısal olarak aktive edilmiş sinyal yollarına, invazyon ve metastaz yeteneklerine ve apoptozdan kaçma gibi özelliklerine katkıda bulunur(14).

Tablo 1: Onkogenler ve Kanser Türleri	
Gen	Kanser Türü
abl	Kronik Myeloid Lösemi (KML) Akut Lendositik Lösemi (ALL)
akt	Meme, Over, Pankreas Kanserleri
Bcl-2	Foliküler B hücreli Lenfoma
erbB-2	Meme ve over kanseri
gip	Adrenal korteks ve over
gli	Glipblastoma
gsp	Pitüiter ve tiroid tümörü
Hox-11	Akut T hücresi Lösemi
Iyl	Akut T hücresi Lösemi
c-myc	Akciğer , meme kanseri
l-myc	Akciğer kanseri
N-myc	Akciğer kanseri ve Nöroblastoma
PDGFR	Kronik Myelomonositik Lösemi
P13K	Over Kanseri
B-raf	Melenoma, Kolon Kanseri
rasH	Tiroid Kanseri
sarK	Kolon, Akciğer, Pankreas, Tiroid Kanseri
rasN	Akut Myeloid ve Lenfositik Lösemi
SMO	Bazal hücreli kanser
Her2	Meme, over kanseri

Tümör virüsleri, hücrelerin DNA'sına entegre olabilen onkogenler içerebilirler. Bu virüsler, enfekte ettikleri hücrelerdeki genetik materyali değiştirerek hücrelerin kontrolden çıkmasına ve kanser oluşumuna neden olabilirler. Retrovirüsler, papovavirüsler ve herpesvirüsler gibi birçok virüsün kansere neden olduğu bilinmektedir. Onkogenlerin keşfi, kanserin moleküler mekanizmalarının anlaşılmasında önemli bir adım olmuştur.



Şekil 1: Tümör oluşumda genlerin etkisi

3.2. Tümör Baskılayıcı Genler

Tümör baskılayıcı genler normalde hücre büyümesini kontrol eden proteinler üretirler ve kanser gelişimini önleyici bir rol oynarlar. Bu genlerdeki mutasyonlar, gen ürünlerinin inhibe edici işlevini kaybetmelerine veya azaltmalarına neden olur. Bu, hücrelerin normal büyüme kontrolü mekanizmalarını kaybetmelerine ve istenmeyen şekilde proliferasyona başlamalarına neden olabilir. Tümör baskılayıcı genlerin kaybı, kanser gelişiminde önemli bir rol oynar ve birçok kanser türünde görülen bir özelliktir(15).

Tümör baskılayıcı genlerin iki ana türü vardır: kapı bekçisi genleri ve hasar yanıtı genleri. Kapı bekçisi genler, hücre büyümesini kontrol eder ve hücre döngüsünü düzenlerler. Bu genler hücreleri, DNA hasarı veya diğer stres faktörleri nedeniyle durdurarak, tamir edilmesine ve normal hücre işlevlerinin devam etmesine izin verirler. Aynı zamanda, kapı bekçisi genleri, hücrelerin gereksiz bölünmesini ve kanser gibi anormal büyümeleri önlemeye yardımcı olurlar.

Hasar yanıtı genleri, DNA hasarı veya diğer zararlı etkilere karşı hücrelerin yanıtını kontrol ederler. Bu genler, hücrelerin DNA hasarını algılayarak tamir etmelerine ve hasarlı hücrelerin apoptoz yoluyla ölmesine neden olurlar. Hasar yanıtı genleri ayrıca, hücre döngüsünün durdurulmasına ve hücre proliferasyonunun kontrol altına alınmasına yardımcı olurlar. Her iki tür tümör baskılayıcı gen de normal hücre işlevlerinin korunmasına yardımcı olur ve kanser gelişimini önleyebilir. Ancak, bu genlerin mutasyonları veya kaybı kanser riskini artırabilir. Bakıcı genlerin ürünleri, DNA tamirinde önemli bir rol oynar. Bu genler, DNA hasarını algılamak için sürekli olarak DNA'yı tararlar ve hasar tespit edildiğinde onarım işlemini başlatırlar. Ayrıca, hücre bölünmesi sırasında, bu genler kromozomların doğru şekilde ayrılmasını sağlayarak kromozomal bütünlüğü korurlar. Bu nedenle, bakıcı gen mutasyonları, DNA hasarının onarımı veya hücre bölünmesi sırasında kromozomal bütünlüğün korunmasında sorunlara yol açabilir ve kanser gelişimine katkıda bulunabilir(16).

Tümörlerin gelişiminde birkaç anahtar genetik olayın rol oynadığını ortaya koymuştur. Örneğin, kolorektal kanserlerin çoğunda APC geni mutasyonları görülür. Bu mutasyonlar, Wnt sinyal yolunun aktivasyonuna yol açar ve hücre proliferasyonunu artırır. Benzer şekilde, kolorektal kanserlerde sıklıkla TP53 ve KRAS gen mutasyonları da görülür. TP53 mutasyonları, DNA hasarına yanıt vermede rol oynayan bir tümör baskılayıcı genin kaybına neden olurken, KRAS mutasyonları, hücre büyümesi ve bölünmesini kontrol eden bir onkogenin aşırı

aktivasyonuna neden olur. Bu gibi genetik değişiklikler, kanser hücrelerinin büyümesini, bölünmesini ve yayılmasını teşvik ederek kanser gelişimine katkıda bulunabilir(17).

Çeşitli tümör türleri, onkogenlerin aktivasyon paternleri ve tümör baskılayıcı gen mutasyonları hakkında bilgi sağlamak için incelenmiştir. Örneğin, lösemi ve lenfomalar, lösemide spesifik translokasyonlar gibi spesifik genetik değişikliklere sahiptir. Benzer şekilde, meme kanseri, BRCA1 ve BRCA2 gibi tümör baskılayıcı gen mutasyonları ile ilişkilidir. Bu çalışmalar, kanserin moleküler temellerini anlamak ve tedavi etmek için daha iyi yollar geliştirmek için önemlidir(18).

Tümör hücrelerinin farklı genotiplere sahip olması, tümörün tedavisindeki zorlukları artırır çünkü farklı hücre tipleri farklı özelliklere sahip olabilir ve farklı tedavilere farklı şekillerde tepki verebilir. Ayrıca, tümör hücrelerindeki mutasyonlar, tümörün kanser ilaçlarına veya diğer tedavilere karşı direncini artırabilir. Bu nedenle, kanser tedavisi genellikle birden fazla tedavi yönteminin kombinasyonunu içerir ve tümör hücrelerinin farklı özelliklerini hedefleyen çeşitli tedavilerden oluşur. Kanser genetik bir hastalıktır ve kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı genetik değişikliklere sahiptir. Ancak, bu genetik değişikliklerin çoğu, vücuttaki hücrelerin büyük çoğunluğunda bulunan normal genetik materyallerdeki değişikliklerden farklıdır. Kanser hücrelerindeki genetik değişiklikler, somatik mutasyonlar olarak adlandırılır ve sadece kanser hücrelerinde görülür. Bu nedenle, kanser genetik bir hastalık olsa da, kalıtsal kanser sendromları gibi nadir durumlar dışında, çoğu kanser somatik mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (19).

Kanser genetik bir hastalık olarak kabul edilir, ancak somatik mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkar. Karsinogenez çok adımlı bir süreçtir ve en az beş ila altı genin mutasyona uğraması gerektiği tahmin edilmektedir. Bu, kanserin oluşması için birden fazla genetik değişikliğin bir araya gelmesi gerektiği anlamına gelir. Sonraki ek mutasyonlar, seçici avantajlar sağlayarak kanser hücreleri için çoğalma avantajı sağlayabilir. Bunun yanı sıra, kanser gelişiminde yer alan genlerin çoğunun hücre sinyal olaylarında yer aldığı gösterilmiştir. Bu, kanser gelişiminde sinyalleşmenin önemli bir rol oynadığını göstermektedir(20).

Tablo 2: Tümör Baskılayıcı Genler ve Kanser Türleri

Gen	Kanser Türü
APC	Kolon/Rektum Kanseri
BRCA-1	Meme ve over kanseri
BRCA-2	Meme kanseri
INK 4	Melenom, akciğer kanseri, beyin tümörü, lösemi, lenfoma
NF1	Nörofibrosarkom
NF2	Menenjiyom
P53	Beyin, meme, kolon,rektum, özofagus, karaciğer
RB1	Retinoblastoma
WT1	Wilm's Tümörü

4. Büyüme Faktörleri Kanser Gelişiminde Büyük Rol Oynamaktadır

Büyüme faktörleri, hücre büyümesi ve çoğalması üzerinde önemli etkilere sahiptir ve bu etkiler farklı hücre tiplerinde farklı şekillerde gerçekleşebilir. Endokrin faktörler, kan dolaşımı yoluyla hedef hücrelere ulaşarak etki gösterirken, parakrin faktörler yalnızca yakındaki hücreler üzerinde etki gösterir. Otokrin faktörler ise, büyüme faktörü üreten hücrelerin kendilerini etkilemesi şeklinde gerçekleşir. TGF-B gibi büyüme inhibe edici faktörler, hücre büyümesini sınırlandırarak normal büyüme ve gelişim sürecini düzenlerler. Ancak, bu faktörlerin düzenleyici mekanizmalarında bozukluklar, hücrelerin kontrolsüz büyümesine ve kanser oluşumuna yol açabilir. Benzer şekilde, artan miktarlarda büyüme faktörleri veya azalmış miktarlarda büyüme inhibe edici faktörlere maruz kalmak, hücrel büyüme dengesini bozarak kanser riskini artırabilir(21).

Moleküllerin fosforilasyon olayları, intrasellüler sinyal yollarının başlatılmasına neden olur ve sonuç olarak hücre büyümesi, proliferasyonu, farklılaşması, hayatta kalması veya apoptozisi gibi çeşitli hücrel yanıtlar tetiklenir. Büyüme faktörleri, genellikle spesifik hücre tiplerindeki hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak bu etkileri gösterirler. Ancak, bazı büyüme faktörleri, hücre içindeki reseptörlerde de etki gösterebilirle(22).

PDGF'nin reseptörü ile etkileşimi, fosfolipaz C (PLC) aktivitesini uyarak sitoplazmik sinyal transdüksiyonunu başlatır. PLC, fosfatidilinositol bisfosfatı (PIP2) parçalayarak inositol trisfosfat (IP3) ve diasilgliserol (DAG) oluşturur. IP3, endoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salınımını tetikleyerek hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasına neden olur. Bu artış, çeşitli hücresel işlevlerde rol oynayan proteinlerin aktivasyonunu etkileyebilir. DAG, protein kinaz C'yi (PKC) aktive ederek çeşitli sinyal olaylarını başlatır(23).

Büyüme faktörleri, hücre bölünmesini etkileyen çeşitli genlerin aktivitelerini arttırmaya veya azaltmaya hizmet eden spesifik sinyal yollarını uyarmak için spesifik reseptörlerle etkileşime girer. Bu etkileşimler, hücre döngüsü regülasyonunda önemli rol oynayan spesifik sinyal yollarını aktive eder ve hücre bölünmesini uyaran genlerin ifadesini artırır. Bu nedenle, büyüme faktörleri kanser gelişiminde önemli bir rol oynayabilirler(24).

5. Mikro-RNA'ların Karsinogenez ve Tümör Metastazındaki Yeri

miRNA'ların kanser patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. Normal hücrelerde miRNA'lar, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozis gibi birçok hücresel işlemin düzenlenmesine katkıda bulunur. Ancak, kanser hücrelerinde miRNA'ların ifadesi değişir ve bu, kanser hücrelerinin büyümesi, metastazı ve tedaviye direnci gibi özellikleri üzerinde etkili olabilir. Örneğin, miRNA'ların onkogen veya tümör baskılayıcı rolleri olabilir ve yanlış düzenlenmeler, kanser gelişimine ve ilerlemesine katkıda bulunabilir. MiRNA'ların kanser patogenezindeki rolünü anlamak, kanser tedavisindeki yeni hedeflerin belirlenmesine ve miRNA'lar üzerine odaklanan yeni terapötik stratejilerin geliştirilmesine yol açabilir(25).

miRNA'ların kanser patogenezinde rolü olduğu bilinmektedir. Bazı miRNA'lar kanserli hücrelerde aşırı eksprese edilirken, bazı tümör baskılayıcı miRNA'ların düşük seviyelerde ifade edildiği bulunmuştur. Onkojenik miRNA'ların bazı örnekleri arasında miR-17-92, miR-21 ve miR-155 yer alırken, tümör baskılayıcı miRNA'ların örnekleri arasında let-7 bulunur. Bu miRNA'ların kanser hücrelerindeki protein kodlama genlerinin ekspresyonunu değiştirerek kanser hücrelerinin büyümesini ve metastazını etkileyebileceği düşünülmektedir. miRNA'ların kanser teşhisi, prognozu ve sınıflandırması için biyobelirteçler olarak kullanılması için çalışmalar devam ediyor. miRNA'ların kanser tedavisindeki kullanımı için ise henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak, miRNA'lar üzerine yapılan araştırmalar, tümör baskılayıcı miRNA'ların

ekspresyonunu arttırmak için oligonükleotitlerin kullanılması veya onkojenik miRNA'ların etkisine karşı antisens oligonükleotitlerin kullanılması gibi terapötik yaklaşımların umut verici olabileceğini göstermektedir. Bu tür terapötik yaklaşımların geliştirilmesi, kanser tedavisinde yeni bir yaklaşım sunabilir ve miRNA'ların kanser tedavisinde kullanımını mümkün kılabilir. Ancak bu yaklaşımların etkinliği ve güvenliği, daha fazla çalışma gerektirmektedir(26).

miRNA'ların kanser tedavisindeki potansiyeli gerçekten heyecan verici. Ancak, bahsedildiği gibi, bu tür terapilerin geliştirilmesi ve uygulanması zorluklarla doludur. Bunlar arasında oligonükleotitlerin hedef hücelere teslim edilmesi, yan etkilerin kontrol edilmesi ve tedaviye direnç geliştirme riski bulunmaktadır. Bu nedenle, miRNA tabanlı tedavilerin geliştirilmesinde ve uygulanmasında dikkatli bir yaklaşım gereklidir. Bununla birlikte, gelecekteki araştırmaların ve gelişmelerin miRNA'ların kanser tedavisinde kullanımını daha da iyileştireceği ve geliştireceği umulmaktadır(27).

6. Bazı Kanserler Kalıtsal Özellik Gösterir

Kalıtsal kanser sendromları, bir bireyde belirli bir kanser türü geliştirme riskini artıran genetik mutasyonlarla ilişkilidir. Bazı örnekler arasında, BRCA1 ve BRCA2 gen mutasyonlarına bağlı olarak meme ve yumurtalık kanseri riskinde artış bulunur; APC gen mutasyonları kolon kanseri riskini artırır; ve RET gen mutasyonları tiroid kanseri riskini artırır. Bu kalıtsal kanser sendromları, ailelerdeki genetik testler aracılığıyla tanımlanabilir ve bireysel kanser riskinin daha erken teşhisini ve tedavisini sağlayabilir.

BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonlarına sahip olan kadınlar, meme kanseri riskinin önemli ölçüde arttığını bilirler. Bu nedenle, profilaktik mastektomi (proaktif meme cerrahisi) gibi önleyici tedbirleri tercih edebilirler. Ayrıca, ailede kalıtsal kanser sendromu tespit edilirse, diğer aile bireyleri de uygun genetik tarama testlerine yönlendirilebilir ve gerekli tedbirler alınabilir. Bu, kanser riskinin azaltılmasına ve erken teşhisin mümkün kılınmasına yardımcı olabilir(28).

7. Birçok Kanser Hücresi Yüksek Telomeraz Aktivite Seviyeleri Gösterir

Telomeraz aktivitesi, kanser hücrelerinin tümör oluşumunu ve büyümesini sürdürmesine yardımcı olan bir faktördür. Telomeraz, telomerleri uzatma yeteneğine sahip olan bir enzimdir. Bu, kanser hücrelerinin telomerleri

kısalmasına karşı koymalarına ve hücre bölünmesinin devam etmesine olanak tanır. Telomeraz aktivitesinin inhibe edilmesi, kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını önleyebilir. Ancak, bu hedefe yönelik tedaviler, normal hücrelere de zarar verebileceği için dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Telomeraz inhibisyonunun normal kök hücreleri etkilemesi, bu tür bir yaklaşımın kullanımını kısıtlar. Normal hücrelerin zarar görmesi, kanser hücrelerinin zarar görmesinden daha az olasıdır, bu nedenle telomerazın hedeflenmesi için selektif bir yaklaşım gereklidir. Bu tür bir selektiviteyi elde etmek için, telomerazın farklı yapısal ve işlevsel özelliklerinin moleküler seviyede anlaşılması gerekmektedir. Telomeraz inhibitörlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir ve gelecekte belirli kanser türleri için terapötik seçenekler sunabilirler. Ancak, bu aşamada telomeraz inhibitörleri ile ilgili çalışmalar henüz klinik uygulamada değildir ve bu alandaki çalışmaların daha fazla araştırma ve geliştirme gerektirdiği söylenebilir (29).

8. Kanser Hücrelerinin Apoptozdan Kurtulma Mekanizmaları

P53 geni, kanser gelişiminde önemli bir rol oynayan bir tümör baskılayıcı genidir. Normalde, P53 geni hasarlı DNA'yı tespit eder ve hücreyi apoptoz (programlı hücre ölümü) sürecine sokar. Ancak, P53 geninde meydana gelen mutasyonlar, bu fonksiyonun kaybına neden olur ve kanser hücreleri apoptozdan kaçınarak büyümeye ve bölünmeye devam ederler. P53 geni mutasyonları, birçok kanser türünde sık görülmektedir ve kanser tedavisinde hedef haline getirilmiştir.

Kanser hücreleri apoptozdan kaçınmak için mekanizmalar geliştirdikleri için, araştırmacılar, kanser hücrelerinde apoptozu hedefleyen ve kanser hücrelerinin ölümüne neden olan ilaçlar geliştirmeye odaklanmışlardır. Bu tür ilaçların geliştirilmesi, kanser tedavisi için umut verici bir yaklaşımdır. Ancak, bu ilaçların kanserli olmayan hücreleri de etkileme riski olduğundan, yan etkilerin yönetimi önemlidir. Bu nedenle, kanser tedavisindeki ilerlemelerin yanı sıra, tedavilerin yan etkilerini en aza indirmek için de araştırmalar yürütülmektedir. Apoptozun normal düzenlenmesi, sağlıklı bir hücre popülasyonunun korunmasında önemli bir rol oynar. Hücrelerin doğal yaşam döngüsü, apoptozla sonuçlanan programlı hücre ölümüne sahip olduğundan, apoptozun sağlıklı dokuların normal gelişimi, doku onarımı ve hücre yenilenmesinde önemli bir rolü vardır. Ayrıca, apoptozun düzensizliği, kanser gibi birçok hastalığın

yanı sıra otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıklar gibi diğer hastalıklarda da rol oynar. (30).

9. Nekrozun Proinflamatuvar ve Tümörü Teşvik Eden Etkileri

İmmün inflamatuvar hücrelerin tümör teşvik edici etkileri arasında, anjiyogenez (yeni kan damarlarının oluşumu), tümör hücrelerinin yayılmasını kolaylaştıran hücre proliferasyonu ve invazivliği teşvik etmek gibi mekanizmalar yer alır. Bunun nedeni, inflamasyonun tümör mikroçevresinde genellikle artmış vasküler geçirgenlik ve inflamatuvar sitokin üretimi ile ilişkili olmasıdır. Bu faktörler, tümör hücrelerinin diğer dokulara yayılmasına yardımcı olabilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

Kanser hücreleri nekroza tolerans gösterirler çünkü bu süreç sonucu serbest kalan moleküller, tümör büyümesine yardımcı olan enflamatuvar hücreler tarafından çekilir ve anjiyogenez (kan damarlarının oluşumu) ve tümörün yayılması için gerekli olan diğer faktörlerin üretimine neden olur. Bu nedenle, tümör hücreleri nekroz ile karşılaştığında, bu süreç tümör büyümesini teşvik eden faktörlerin salınımı ve enflamatuvar yanıtın uyarılması için bir sinyal haline gelir.

10. Tümörler Sıklıkla Anjiyogenez Uyarır

Tümör hücreleri, büyüebilmek ve metastaz yapabilmek için yeterli oksijen ve besin kaynağına ihtiyaç duyarlar. Tümörler, kan damarlarına besin sağlayarak büyüme teşvik eden bir süreç olan anjiyogenez yoluyla yeni kan damarları oluşturabilirler. Tümör hücreleri, VEGF gibi anjiyogenik faktörleri salgılayarak bu süreci uyarabilirler. Anjiyogenezin inhibe edilmesi, tümör hücrelerinin hayatta kalmalarını ve büyümelerini engelleyebilir. Bu nedenle, tümör anjiyogenezine odaklanan tedaviler, kanser tedavisinde önemli bir araştırma alanıdır. Hücrelerin hipoksiye maruz kalması, yani oksijen yetersizliği, tümörlerin büyümesi için önemli bir faktördür. HIF-1, hipoksi durumunda hücrelerde aktive olan bir transkripsiyon faktörüdür. HIF-1, VEGF gibi anjiyogenik faktörlerin ekspresyonunu artırarak, yeni kan damarlarının oluşmasını uyararak sinyaller gönderir. Bu nedenle, tümör hücreleri hipoksiye maruz kaldıklarında, anjiyogenik faktörlerin salınımı artar ve sonuçta tümör hücreleri için besin sağlayacak yeni kan damarlarının oluşmasına neden olur. Anjiyopietin, β -fibroblast büyüme faktörü (B-FGF),

TGF-B ve plasental büyüme faktörü gibi VEGF dışındaki moleküller de anjiyogenezin uyarılmasında rol oynayabilirler. Bununla birlikte, anjiyojenin ve endostatin gibi diğer moleküller de kan damarı büyümesini engelleyebilir. Bu moleküllerin dengesi, tümör anjiyogenezinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bevacizumab gibi VEGF'ye karşı monoklonal antikorlar, tümör büyümesini durdurmak için kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak, çoğu kanser türünde olduğu gibi, bazı kanser türleri de bu tedaviye direnç gösterebilir ve nüksetme olasılığı yüksek olabilir. Ayrıca, bu tedavinin bazı yan etkileri de olabilir. Bunlar arasında kanama, yara iyileşmesinde gecikme ve yüksek tansiyon gibi durumlar yer alabilir. Anjiyogenez inhibitörleri, kanser tedavisinin yanı sıra diğer tıbbi durumlar için de kullanılabilir. Islak veya yaşa bağlı maküler dejenerasyon (AMD) ve diyabetik retinopati gibi göz hastalıklarında, anjiyogenezin önlenmesi kan damarlarının büyümesini kontrol altında tutarak tedavi edilebilir. Bunun için anti-VEGF ajanları, intraoküler enjeksiyonlar yoluyla kullanılır. Ayrıca, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon sonrası rejeksiyonu önlemek için de anjiyogenez inhibitörleri kullanılabilir (31).

11. Kanser: Enflamasyon ve Obezite İle İlişkisi

Enflamasyon ve kanser arasındaki ilişki oldukça karmaşık ve çok yönlüdür. Enflamasyonun kansere yol açma mekanizmaları arasında hücre hasarı, DNA hasarı, mutasyonlar, sitokinlerin salınması ve immün hücrelerin aktivasyonu yer alır. Bunlar tümör oluşumuna yol açabilir veya tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastazını teşvik edebilir. NF-kB ve STAT3 gibi moleküller, inflamatuvar süreçlerin indüksiyonunda önemli rol oynar ve kansere katkıda bulunabilir. Inflammasome ise hücre hasarının algılanmasında ve immün yanıtın düzenlenmesinde etkilidir. Proinflamatuvar sitokinlerin salınması, tümör gelişimi ile ilişkilendirilmiştir ve IL-18 gibi sitokinlerin kanser hücrelerinin büyümesini teşvik ettiği gösterilmiştir.

Obezite, düşük dereceli inflamasyon ile ilişkilidir ve bu inflamasyonun visseral yağ dokusundan kaynaklandığı bilinmektedir. Bu inflamasyon, tümör hücrelerinin çevresindeki mikro ortamı etkileyebilir ve tümör gelişimini destekleyebilir. Özellikle, obeziteye bağlı inflamasyonun, tümör hücrelerini çevreleyen mikro ortamda inflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu artırarak tümör büyümesini ve yayılmasını teşvik ettiği düşünülmektedir. Obezite, ayrıca tümörlerin gelişiminde rol oynayan diğer faktörleri de etkileyebilir, örneğin

hormonlar ve insülin direnci gibi faktörleri artırarak tümör büyümesini teşvik edebilir. Bu nedenle, obeziteyle mücadele etmek, tümör gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için önemli bir adımdır.

Kalori kısıtlaması, kanser riskini azaltabilecek bir potansiyele sahip olabilir. İnsanlarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, kalori kısıtlamasının kanser insidansını azaltabileceğini öne sürmektedir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir ve kalori kısıtlamasının kanser tedavisindeki etkileri hakkında daha fazla veriye ihtiyaç vardır(32).

12. Metastaz Kanserinin En Ciddi Yönüdür

Kanserin yayılması, genellikle primer tümörden lenfatik sistem veya kan damarları yoluyla uzak organlara metastaz yoluyla gerçekleşir. Metastaz, kanserin tedavisinde önemli bir zorluk oluşturur çünkü metastatik kanser, tedavisi daha zor olan ileri aşamalarda teşhis edilir ve yaygın olarak yayıldığı için lokal tedaviler (cerrahi veya radyasyon) genellikle yetersiz kalır. Bu nedenle, metastatik kanserlerin tedavisinde sistemik tedaviler (kemoterapi, immünoterapi vb.) daha yaygın olarak kullanılmaktadır.

Intravazasyon, tümör hücrelerinin kan damarlarına veya lenfatik sistemine girmesi anlamına gelir. Bu aşamada, tümör hücreleri, tümör mikroçevresinde bulunan enzimlerin yardımıyla ekstraselüler matris (ESM) adı verilen dokuyu çözmek için çalışırlar. Bu şekilde, kan damarlarına veya lenfatik sistemine girmeleri için bir yol açarlar. Daha sonra, tümör hücreleri dolaşıma girdikten sonra, yeni bir yerleşim yeri bulmak için çeşitli hücresel ve moleküler mekanizmaları kullanırlar. Bu süreç, tümör hücrelerinin ekstraselüler matristen ayrılmasını, damar duvarını işgal etmesini, dolaşımda hayatta kalmasını ve son olarak uygun bir yerde durarak yayılmasını içerir.

Metastazın son aşaması, tümör hücrelerinin yeni bir yerleşim yeri bulduktan sonra burada yeniden büyümesidir. Bu süreç, tümör hücrelerinin çevrelerindeki dokularla etkileşimlerini, damarların ve lenfatiklerin yeniden oluşturulmasını, bağışıklık sistemine tepkiyi ve diğer faktörleri içerir. Tümörün yeni bir damar ağı oluşturmasını gerektirir, bu süreç angiogenez olarak adlandırılır. Angiogenez, tümör hücrelerinin, çevredeki dokulardan ve özellikle de yeni damar oluşumunu uyaran faktörlerden kaynaklanan bir dizi sinyal kullanarak yeni kan damarlarının oluşmasına yol açar. Bu yeni damarlar, tümör hücreleri için yeterli oksijen ve besin sağlar ve aynı zamanda metastazın yayılmasına da yardımcı olabilir. (32).

CAM'lar hücre yapışmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Kanser hücrelerinde CAM'lar, normal hücrelerde olduğundan farklı bir şekilde ifade edilebilir veya işlevleri değiştirilebilir. Bu değişiklikler, kanser hücrelerinin birbirlerine ve normal hücrelere yapışmasını azaltabilir ve böylece kanser hücrelerinin ayrılmasına ve metastaz oluşumuna neden olabilir. GlcNAc transferaz V'nin aktivitesindeki artış, kanser hücrelerinin yüzeyindeki glikoproteinlerin oligosakkarit zincirlerindeki değişikliklere katkıda bulunabilir. Bu değişiklikler, kanser hücrelerinin adezyon yeteneğini azaltabilir ve invazyon, metastaz ve kan damarı oluşumu gibi kanserli hücrelerin özelliklerini artırabilir. Glikoproteinler, hücre yüzeyindeki hücre yapışma molekülleri (CAMS) aracılığıyla hücre-hücre etkileşimleri sağlar ve hücrelerin birbirine yapışmasını sağlar. Kanser hücrelerinin glikoproteinlerindeki değişiklikler, bu moleküllerin yapısını ve işlevselliğini etkileyebilir ve kanser hücrelerinin adezyonunu azaltabilir. Değişen glikan kafesleri, kanser hücrelerinin hedef hücrelerle etkileşimlerini değiştirebilir ve kanser hücrelerinin çevrelerindeki matriks bileşenlerine daha fazla bağlanmasına ve invazif hale gelmesine neden olabilir. Ayrıca, değiştirilmiş glikan kafesleri, kanser hücrelerinin bağışıklık sisteminden kaçmasına da yardımcı olabilir. Bu nedenle, glikan kafeslerinin kanser hücresi davranışlarında oynadığı rol, kanserin gelişimi ve yayılması ile ilgili araştırmaların odak noktası haline gelmiştir.

MMP'lerin aktivitesindeki artışın kanser yayılımında önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir. MMP'ler, ECM'in proteolizi yoluyla tümör hücrelerinin invazyonunu ve metastazını kolaylaştırabilir. MMP'ler ayrıca büyüme faktörlerinin serbest bırakılmasına, hücre yüzey moleküllerinin kesilmesine ve immün yanıtın modülasyonuna da katkıda bulunabilir. Bu nedenle, MMP'ler kanser tedavisi için potansiyel bir terapötik hedef haline gelmiştir. MMP inhibitörleri gerçekten de geliştirilmiştir, ancak bu inhibitörlerin klinik başarısı çok sınırlıdır. Bunun nedeni, MMP'lerin çok sayıda farklı fonksiyonları olmasıdır ve inhibitörlerin bu fonksiyonların hepsini hedeflemesi zordur. Ayrıca, MMP'lerin bazı fonksiyonları faydalıdır ve normal dokunun yenilenmesinde ve yenilenmesinde rol oynar. Dolayısıyla, MMP inhibitörlerinin yan etkileri de olabilir. Sonuç olarak, MMP inhibitörlerinin terapötik kullanımı hala araştırma aşamasındadır.

EMT, kanser hücrelerinin yayılması için önemli bir faktördür çünkü bu geçiş, hücrelerin daha invazif hale gelmesine ve çevre dokulardan ayrılmasına izin verir. Epitel hücreleri tipik olarak sıkı bir hücre- hücre temasıyla birbirine bağlanırken, mezenkimal hücreler daha az sıkı bağlarla bir arada bulunur ve

daha fazla hareketlilik gösterirler. EMT sırasında, hücrelerin sitoskeletonu yeniden düzenlenir, eksozomal veziküller ve matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) gibi moleküller salınır ve sonuç olarak hücrelerin çevrelerindeki dokulara sızması kolaylaşır. Tümör hücreleri, bağışıklık sistemi hücreleri tarafından algılanmadan veya etkisiz hale getirilmeden önce bağışıklık kaçıışı olarak da bilinen bir dizi mekanizmayı kullanarak hayatta kalmaya çalışır. Bu mekanizmalar arasında, immünsupresif hücrelerin salgıladığı sitokinler, tümör hücrelerinin bağışıklık sistemi hücrelerine karşı savunmasızlığı artıran çeşitli yolları aktive eden moleküllerin salgılanması, tümör hücrelerinin ölümünü önleyen apoptozu inhibe eden faktörler gibi bir dizi farklı strateji yer alabilir. Bu mekanizmaların anlaşılması, kanser tedavisi için potansiyel yeni hedeflerin belirlenmesine ve daha etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yardımcı olabilir. (32).

13. Tümör Biomarkerleri Kan ve Diğer Vücut Sıvıları Seviyeleri

Biyokimyasal testler kanserli hastaların yönetiminde oldukça faydalıdır. Bu testler, kanser hücreleri tarafından salgılanan veya kansere karşı vücut tarafından oluşturulan maddelerin ölçülmesiyle gerçekleştirilir. Bu maddeler tümör biyobelirteçleri olarak adlandırılır ve kanserin teşhisinde, evresinin belirlenmesinde, tedavi yanıtının izlenmesinde ve hastalığın tekrarlaması durumunda erken teşhisinde kullanılırlar. Bununla birlikte, tümör biyobelirteçleri bazen yanıltıcı olabilir ve kanser olmayan durumlarda bile yüksek seviyelerde ölçülebilir. Bu nedenle, biyokimyasal testlerin sonuçları her zaman doğru bir teşhis koymak için yeterli değildir. Kanser teşhisi, genellikle biyopsi gibi diğer testlerle birlikte kullanılarak yapılır. Bu nedenle, biyobelirteçlerin kanser tanısı için tek başına kullanılmaması, ancak diğer klinik ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirilmesi gerektiği önemlidir. Ayrıca, bir kişide yüksek seviyelerde bir biyobelirteç saptanması kanser olduğu anlamına gelmez ve ilave testler yapılması gerekebilir.

Tümör biyobelirteçleri, kanser tanısı için tek başına kullanılmamalıdır, diğer klinik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda, tümör biyobelirteçlerinin yüksek seviyeleri kanserin varlığını doğrulamak için kullanılabilir, ancak kesin teşhis genellikle görüntüleme testleri ve doku örnekleri kullanılarak yapılır. Tümör biyobelirteçleri, kanserin tedaviye yanıtını değerlendirmede yararlı olabilir. Tedavinin başarısını gösteren biyobelirteç seviyelerindeki azalma, tedavinin etkinliğine işaret edebilir. Ancak, tedaviye

yanıtı yalnızca biyobelirteçlerin düzeyine dayanarak değerlendirilmemelidir, diğer klinik bulgular ve görüntüleme testleri de dikkate alınmalıdır(33).

Biyobelirteçlerin kullanımı kanser teşhisinde olduğu kadar tarama, tedavi takibi ve nüksün saptanmasında da önemlidir. Bazı biyobelirteçler spesifik kanser türleri ile ilişkili olduğundan, bu kanserlerin tarama ve tedavi yönetiminde kullanılırlar. Örneğin, PSA prostat kanserinin taramasında, takibinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılır. CA125 epitelyal over kanserlerinde kullanılan bir biyobelirteçtir. CA15-3 ise meme kanseri tedavisinde kullanılan bir belirteçtir.

Tümör biyobelirteçleri, yapılarına göre farklı kategorilere ayrılabilirler. Bu kategoriler, enzimler ve izoenzimler, hormonlar, onkofetal antijenler, karbonhidrat antijenler, reseptörler ve genetik göstergeler olarak sınıflandırılabilir. Ancak, birçok biyobelirteç birden fazla kanser türü ile ilişkili olabilir ve bazıları kanserli olmayan durumlarda da yükselme gösterebilir. Bu nedenle, biyobelirteç sonuçlarının yorumlanması, klinik durumun bütünü dikkate alınarak yapılmalıdır.

Tümör biyobelirteçleri ve moleküler teşhis yöntemleri, kanser teşhisi, tedavisi ve izlemi için daha hassas ve etkili bir yaklaşım sağlama potansiyeline sahiptir. Bu yaklaşımlar, kanserlerin erken teşhis edilmesini, daha doğru bir şekilde sınıflandırılmasını ve kişiye özel tedavi yöntemlerinin belirlenmesini sağlayabilir. Örneğin, kanserli hücrelerin DNA'sını analiz eden sıvı biyopsi yöntemi, kanser tedavisinde daha hızlı ve daha az invazif bir yaklaşım sunabilir. Ayrıca, immünoterapi, hedefe yönelik tedavi, gen tedavisi gibi yenilikçi tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi için de moleküler teşhis yöntemleri çok önemlidir. Ancak, bu yöntemlerin rutin klinik kullanıma geçmesi için daha fazla araştırma ve doğrulama gerekmektedir.

13.1. Enzimler ve İzoenzimler

Tümörlerin belirli bir enzim veya izoenzime bağlı olarak yüksek seviyelerde üretebileceği bilinmektedir. Ancak bu enzimlerin yüksekliği sadece kanserle ilişkili olmayabilir, çünkü bazı diğer sağlık durumları veya hastalıklar da benzer yüksekliğe neden olabilir. Bu nedenle, bu enzimlerin yüksekliği sadece bir tarama testi olarak değil, kanser teşhisinde ve tedavi takibinde kullanılan bir araç olarak dikkate alınmalıdır. Ayrıca, her tümör için spesifik bir enzim veya izoenzim yoktur ve bu nedenle, bu enzimlerin yüksekliği, kanserin spesifik tipini belirlemede yetersiz kalabilir.

13.1.1. Alkalen Fosfataz (ALP)

ALP seviyelerinin yüksekliği, lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerde de görülebilir. Bunun nedeni, kanser hücrelerinin kemik iliğindeki normal hücrelerin yerini alması ve kemik iliği fonksiyonlarının bozulmasından kaynaklanabilir. Bu durum, kemik iliğindeki normal hücrelerin ölümüne ve kemik iliği fonksiyonlarının bozulmasına yol açarak, kemiklerde ALP salınımının artmasına neden olur.

13.1.2. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH (laktat dehidrogenaz) enzimi, glikolitik yolun bir parçası olan pirüvat-laktat ve laktat-pirüvat dönüşümünü katalize eder. Bu nedenle, artışı maligniteler açısından non-spesifiktir. LDH'nın yüksek düzeyleri lenfoma, melanoma, nöroblastoma gibi diğer kanserlerde yükselir ve metastaz varsa, total LDH ve LDH izoenzimlerindeki yükselme daha belirgindir. Ancak LDH'nın yüksek düzeyleri sağkalım açısından kötü prognozu işaret eder ve tedavi başarısını değerlendirme ve hastalığın tekrarlama durumunun izleminde kullanılır.

13.2 Hormonlar

Hormonlar veya hormon öncülleri bazı kanser türleriyle ilişkilidir ve bu kanser hücreleri tarafından daha fazla üretilebilirler. Prolaktin, hipofiz tümörleri tarafından üretilen bir hormondur ve meme kanseri de dahil olmak üzere birçok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir. Gastrin, gastinomlar olarak bilinen tümörlerden salgılanan bir hormondur ve mide kanseri ile ilişkilidir. Katekolaminler, feokromositom adı verilen tümörlerde üretilen hormonlardır ve tansiyon yükselmesi, kalp çarpıntısı ve terleme gibi belirtilere neden olabilirler.

13.2.1. Kalsitonin

Kalsitonin özellikle medüller tiroid karsinomunda yüksek düzeyde bulunur ve bu nedenle medüller tiroid kanserinin tanısında ve tedavisinin takibinde yararlıdır. Ancak, kalsitonin diğer kanser türlerinde spesifik bir belirteç değildir ve diğer kanser türlerinde yüksek seviyeler göstermesi nadirdir. Bu nedenle, kalsitonin diğer kanserlerin tarama testi olarak kullanılmaz(34).

13.2.2. İnsan Koryonik Gonadotropin (B-hCG)

B-hCG, gebelik tanısında kullanılan bir tümör belirteci olmasına rağmen, germ hücreli tümörlerin (testis ve over kanserleri gibi) bir alt kümesinde de

yüksek düzeylerde bulunabilir. Ayrıca, mediastinal germ hücreli tümörler gibi diğer nadir tümörlerde de B-hCG yükselmesi görülebilir. B-hCG gebelik testleri için sıkça kullanılan bir belirteçtir ancak bazı kanser türlerinde de yüksek seviyelerde görülebilir. B-hCG'nin normal değerleri erkeklerde <1.4 IU/L, pre-menopozal hamile olmayan kadınlarda <1.0 IU/L ve postmenopozal kadınlarda <7.0 IU/L olarak kabul edilir. B-hCG, over kanserinin ve gestasyonel trofoblastik hastalıkların tanısı ve takibi için kullanılabilir. Ayrıca, testis kanseri, mediastinal germ hücreli tümörler ve bazı diğer nadir kanserlerde de yüksek seviyelerde görülebilir.

13.2.3. Diğer Hormonlar

13.2.3.1. Adreno Kortikotropik Hormon (ACTH)

Adreno Kortikotropik Hormon (ACTH) hipofiz bezinde üretilen bir hormondur ve adrenal bezlerin kortizol üretimini kontrol eder. ACTH seviyeleri normalde dolaşımında düşük olmalıdır. Ancak küçük hücreli akciğer kanseri ve APUD tümörleri gibi bazı tümörler ACTH üretebilir ve böylece kan seviyelerinde artışa neden olabilir. Adrenal, timüs, pankreas, tiroidin medüller kanserleri gibi bazı endokrin tümörler de ACTH salgılayabilir. Bu tümörlerin belirlenmesinde ACTH seviyeleri kullanılabilir.

13.2.3.2. Serotonin

Karsinoid tümörler, genellikle sindirim sistemi veya akciğerlerde bulunan yavaş büyüyen tümörlerdir ve bu tümörlerde serotonin üretimi artabilir. Bu nedenle, karsinoid sendrom adı verilen bir dizi semptom ortaya çıkabilir ve bu semptomlar arasında ishal, yüz kızarması, göğüs ağrısı ve nefes darlığı gibi belirtiler bulunur.

13.2.3.3. Gastrin

Gastrinoma ve bazı mide tümörlerinde, özellikle de Zollinger-Ellison sendromu olarak bilinen bir durumda, gastrin hormonu yüksek seviyelerde üretilir. Bu durum, aşırı miktarda asit üretimine neden olabilir ve gastrointestinal sistemde ülserlere ve diğer problemlere yol açabilir.

13.2.3.4. Prolaktin

Hipofiz tümörlerinde prolaktin hormonu yüksek seviyelerde üretilebilir ve bu duruma hiperprolaktinemi denir. Prolaktin hormonu normalde meme

bezlerinde süt üretimini uyarır, ancak hipofiz tümörleri gibi bazı durumlarda aşırı miktarda üretilir. Bu durumda kadınlarda adet düzensizlikleri, süt salgılanması ve erkeklerde cinsel işlev bozuklukları gibi semptomlar görülebilir.

13.2.3.5. Antidiüretik hormon (ADH)

Küçük hücreli akciğer kanseri ve Hodgkin lenfoma gibi bazı kanserlerde antidiüretik hormon (ADH) yükselir.

13.3. Onkofetal Antijenler

Fetal hayatta yapılan ve doğumdan sonra azalan proteinlere “onkofetal proteinler” denir. Bu proteinler normalde embriyonik gelişimde rol oynarlar ve doğumdan sonra büyük ölçüde ifade edilmezler. Ancak bazı kanser türlerinde, normal hücrelerden farklı olarak tekrar aktive olabilirler ve yüksek miktarda üretilebilirler. Örneğin, alfa-fetoprotein (AFP) hepatoselüler karsinom ve germ hücreli tümörlerde yükselebilirken, karsinoembriyonik antijen (CEA) kolon, rektum ve pankreas kanserlerinde yükselir.

13.3.1. Karbonhidrat Antijenler

13.3.1.1. CA 19-9

Lewis antijenleri sialillenmiş ve fukozillenmiş türevleridir. Lewis-negatif hastalar, CA 19-9’u oluşturmazlar. CA 19-9, kolorektal kanserlerde ve özellikle pankreatik kanserlerde kullanılmaktadır ve pankreas kanseri hastalarının tanısında yaygın olarak kullanılan bir belirteçtir. Pankreas kanseri hastalarının yaklaşık % 80-90’ında yüksek düzeyde görülür ve normal kan düzeyleri 37 U/ml’nin altındadır. CA 19-9 sadece pankreas kanseri için bir tümör belirteci olarak kullanılmaz, aynı zamanda diğer sindirim sistemi kanserlerinde de yükselebilir. Ayrıca, bazı non-kanserli durumlarda da yükselme görülebilir, bu nedenle CA 19-9 tek başına bir tanı aracı olarak kullanılmaz, başka testler ve görüntüleme yöntemleriyle birlikte değerlendirilir. CA 19-9 düzeyi, hastalığın evresi, tedavi ve iyileşme durumu ile de uyum gösterir. CA 19-9 pankreatik duktal adenokarsinom (PDAC) tanısında ve izleminde kullanılan bir belirteç olarak önerilmektedir. Ancak CA 19-9’nun yüksek olması, sadece pankreatik kanseri işaret etmez ve diğer durumların da sebep olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca, CA 19-9, bazı pankreatik kanserlerde düşük veya normal olabilir, bu nedenle tek başına kullanılmamalıdır ve diğer klinik ve radyolojik bulgularla birlikte değerlendirilmelidir(33).

13.3.1.2. CA125

CA 125 moleküler ağırlığı 200 kDa'nın üzerinde olan bir glikoproteindir. Over kanserlerinin %80-90'ında artar ve epitelyal kökenli over kanserinde tedavi sırasında veya sonrasında izlem için kullanılır. Ancak CA 125'nin pelvik, meme ve akciğer tümörleri gibi diğer kanser türlerinde yükseldiği belirtilen bilgide hata var. CA 125 over kanseri için daha spesifik bir belirteç olarak kabul edilir ve bu nedenle diğer kanser türleri için daha az önerilir. Ayrıca CA 125, endometriyozis, siroz, hepatit ve pankreatit gibi malignite dışı durumlarda da yükselebilir.

13.3.1.3. CA15-3

CA 15-3 düzeyleri yüksekliği, sadece meme kanseri hastalarında değil, akciğer, kolon, pankreas, over kanseri gibi diğer kanser türlerinde de görülebilir. Ayrıca, iyi huylu meme/over endometriyum hastalıkları ve hepatit gibi bazı non-kanseroz durumlarda da yükselme gösterebilir. Bu nedenle, CA 15-3'nin özgüllüğü düşüktür ve tek başına bir tanı yöntemi olarak kullanılmamalıdır. Meme kanseri hastalarında izleme amaçlı kullanılması daha uygun bir kullanım alanıdır.

CA 15-3 genellikle meme kanseri hastalarının izleminde kullanılan bir belirteçtir. Ancak özgüllüğü düşük olduğu için diğer kanser türleri ve bazı iyi huylu durumlarda da yükselebilir. Normal değerler genellikle 30 U/ml'nin altındadır, ancak kanser olmayan bazı kadınlarda 100 U/ml'ye kadar çıkabilir. CA 15-3 erken dönem meme kanserinde nadiren artar ve evre I ve II olan hastaların %20'sinde yükselir. Metastatik ve tekrarlayan meme kanseri hastaların %70'inde yüksek düzeyler görülebilir. Bu belirtecin düzeyleri tedavi başarılı olduğunda düşer.

13.3.1.4. CA 72-4

CA 72-4, gastrointestinal sistem, meme ve over primer adenokarsinomlarının takibinde kullanılan bir belirteçtir. Normal değeri 6,9 U/ml'nin altındadır. Ancak, CA 72-4 değerleri mide kanserinde en sık yüksek bulunur ve metastatik gastrik karsinomlarda yükselir. Ayrıca, karaciğer sirozu, pankreatit, gastrointestinal sistem hastalıkları gibi hastalıklarda da yükseldiği gösterilmiştir. CA 72-4, mide kanserinin tekrarı ve sağkalımı için prognostik bir belirteç olarak kabul edilir.

13.3.2. Karsino Embriyonik Antijen (CEA)

CEA, tümör göstergesi olarak en sık kullanılan belirteçlerden biridir ve birçok kanser türünde yüksek değerler gözlenir. Kolon, pankreas, mide, akciğer, medüller tiroid kanseri ve meme kanseri gibi kanserlerde artmaktadır. Bununla birlikte, diğer bazı hastalıklarda da artış gösterir. Alkolik siroz, pankreatit, inflamatuvar barsak hastalığı, amfizem, rektal polip, iyi huylu meme hastalığı ve sigara kullanımı gibi durumlarda da artış gösterir. CEA seviyeleri, sigara içmeyenlerde serumda $<2,5$ ng/mL ve sigara içenlerde $<5,0$ ng/mL olarak kabul edilir.

Kolorektal kanserli hastaların yaklaşık %50'sinde yüksek CEA seviyeleri gözlenir. Ayrıca küçük hücreli olmayan akciğer kanserli hastaların %40-60'ında, meme kanseri olan hastaların ise %20-30'unun CEA düzeyleri yüksektir. Metastatik hastalarda ve tedaviye dirençli vakalarda da yüksek CEA seviyeleri gözlenebilir. Ancak CEA testinin, tanı koymak için tek başına kullanılması önerilmemektedir, çünkü CEA seviyesinin yüksek olması kanser olmayan bazı durumlarda da gözlenebilir.

13.4. Katekolaminler

Adrenalin adrenal medulla olarak bilinen böbrek üstü bezinde sentezlenirken, noradrenalin başlıca sempatik sinir uçlarında sentezlenir. Feokromasitoma ve nöroblastoma gibi tümörlerde aşırı miktarda katekolamin salgılanabilir ve bu durum idrarda VMA (vanilmandelik asit), metanefrin ve HVA (homovanilik asit) gibi katekolamin metabolitleri ile tespit edilebilir. Bu testler, feokromasitoma ve nöroblastoma gibi katekolamin salgılayan tümörlerin teşhisinde kullanılır.

13.5. Prostat Spesifik Antijen (PSA)

PSA prostat kanseri için bir tümör belirteçidir ve prostat bezinde üretilen bir enzimdir. Kandaki PSA seviyesi, prostat kanserinde artış gösterirken, prostat hipertrofinde de yükselebilir. 4-10 ng/mL arasındaki değerler şüpheli durumları gösterirken, 10 ng/mL'nin üzerindeki değerler genellikle maligniteyi işaret eder. Prostat kanserinin erken teşhisi için PSA testi yapılabilir ve test sonuçları zaman içindeki artış hızı da takip edilebilir. Ancak, PSA testi her zaman kesin sonuçlar vermeyebilir ve yanıltıcı olabilir, bu nedenle test sonuçları her zaman diğer testler ve muayeneler ile birlikte değerlendirilmelidir.

PSA hem prostat kanseri taramasında kullanılan bir belirteçtir hem de prostat kanseri evrelemesi ve tedavi takibinde önemli bir rol oynamaktadır. Bunun yanı sıra, PSA'nın prostat büyümesi (benign prostat hiperplazisi) gibi benign durumlarla da ilişkili olması, testin spesifitesini azaltarak yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle, PSA testi sonucuna göre prostat kanseri şüphesi olan hastaların ileri tetkikler için yönlendirilmesi, doktorunuzla detaylı bir şekilde görüşmeniz gereken bir konudur.

PSA düzeyleri normal seviyelerde kalabilir veya düşük olabilir. Bu nedenle, PSA testi prostat kanserinin kesin tanısı için yeterli değildir ve genellikle diğer tanı yöntemleri ile birlikte kullanılır. Ancak, PSA testi erken teşhis için yararlı bir araç olabilir ve 50 yaş ve üstü erkeklerde yılda bir kez yapılması önerilmektedir. Ancak, PSA testi sonucu yüksek çıkarsa, diğer testler ve muayeneler yapılması gerekebilir. Prostat kanseri taraması ve PSA testi hakkında daha fazla bilgi için, bir üroloji uzmanı veya onkolog ile görüşmek önerilir.

13.6. Reseptörler

Kanser hücreleri, normal hücrelerden farklı olarak çeşitli reseptörleri üzerinde değişiklikler yaparak büyüme, bölünme, apoptozis gibi hücresel süreçleri kontrol eden sinyalleri etkileyebilirler. Bu nedenle, kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan bu reseptörler, kanser tanısı, tedavisi ve prognozu için tümör belirteci olarak kullanılabilirler. Örneğin, meme kanserinde östrojen reseptörü (ER) ve progesteron reseptörü (PR) gibi hormon reseptörleri, kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini kontrol eden hormonların hedefidir. Bu nedenle, meme kanseri tedavisinde hormonal tedavi, ER ve/veya PR'ye bağlı olarak uygulanır. Benzer şekilde, prostat kanseri tedavisinde androjen reseptörüne hedefli tedaviler kullanılabilir. Bu gibi hedefe yönelik tedaviler, kanser hücreleri üzerindeki bu reseptörlere bağlanarak kanser hücrelerinin büyümesini engeller ve kanser tedavisinde etkili olabilirler. Bu nedenle meme kanseri tedavisinde öncelikle tümörün hormonal özellikleri belirlenerek, hormonal tedavi seçenekleri değerlendirilir. Hormonal tedavi, tümörün büyümesini ve yayılmasını durdurmak için östrojen veya progesteron hormonlarının etkisini engellemeyi amaçlar. Hormonal tedavinin yanı sıra, meme kanseri tedavisinde cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi gibi farklı tedavi seçenekleri de kullanılmaktadır. Hormon reseptörlerinin varlığı veya yokluğu endometrial kanserin tedavi stratejisinde önemli bir rol oynar. Endometrial kanserleri, östrojen reseptörü pozitif (ER(+)) veya progesteron reseptörü pozitif (PR(+)) olabilir. Hormonal tedavi, östrojen reseptörü antagonizanları veya progesteron reseptörü agonistleri gibi ilaçlarla

yapılır. Hormonal tedavinin amacı, östrojen seviyelerini azaltarak veya hormonal reseptörlere etki ederek kanser hücrelerinin büyümesini engellemektir. ER(+) veya PR(+) endometrial kanserleri hormonal tedaviye daha iyi yanıt verirken, ER(-) veya PR(-) kanserlerde hormonal tedavinin etkinliği daha sınırlıdır(35).

13.7. Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (EGFR)

EGFR mutasyonları, reseptörün aşırı aktivasyonuna ve aşırı ekspresyonuna yol açarak kansere neden olabilir. Bu mutasyonlar özellikle akciğer kanseri, kolon kanseri ve baş-boyun kanseri gibi birçok kanser türünde sık görülmektedir. EGFR mutasyonları, kanser hücrelerinin kontrolsüz büyümesine ve yayılmasına neden olabilir. Bu nedenle, EGFR mutasyonlarının tespit edilmesi ve inhibe edilmesi, kanser tedavisinde önemli bir hedef haline gelmiştir. EGFR analizi sadece kanser tanısı için değil, aynı zamanda tedavi seçenekleri ve tedavi sonrası takip açısından da önemlidir. EGFR inhibitörleri, özellikle de EGFR'ün aşırı aktif olduğu durumlarda etkili olabilir. EGFR(-) olması, östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde tamoksifene yanıt verme olasılığını artırır. Ancak, EGFR yüksekliği, kanserin ilerlemiş evrelerinde, kötü prognoz ve daha kötü yaşam süresi ile ilişkili olabilir. Asbest kaynaklı mezotelyomada, EGFR analizi belirleyici olabilir ve bu kanser türünün erken teşhisinde ve tedavi izleminde önemli bir rol oynayabilir. EGFR'nin serum düzeylerinin prostat kanseri tanısında ve izleminde bir belirteç olarak kullanılabileceğini önermektedir. Bazı araştırmalar, PSA testinin sınırlamaları nedeniyle, prostat kanserinin erken teşhisinde EGFR'nin kullanımını önermektedir. Ayrıca, EGFR'nin prostat kanserli hastalarda kötü prognoz göstergesi olduğu da belirtilmektedir. EGFR inhibitörlerinin kullanıldığı kanserlerde, EGFR düzeyleri tedavi yanıtını öngörmede de önemli bir gösterge olarak kabul edilmektedir(32).

13.8. ALFA-Fetoprotein (AFP)

Amniyon sıvısında yapılan AFP ölçümü, birçok fetal anomaliyi tespit etmek için kullanılır. Bunların yanı sıra, Down sendromu ve diğer kromozomal anomaliler de dahil olmak üzere bazı genetik hastalıkların taramasında da kullanılır. Yüksek AFP seviyeleri, nöral tüp defektleri, karın duvarı defektleri, gastrointestinal anomaliler ve bazı böbrek anomalileri gibi fetal anomalilerin varlığına işaret edebilir.

Hepatoselüler karsinomda AFP düzeyi yüksek olabilir ve aynı zamanda AFP moleküllerinde fukozilasyon artışı gözlemlenebilir. Bu değişiklik, AFP'nin kanser hücrelerinde daha sık görülen bir isoformunun üretimini artırabilir.

Bu nedenle, AFP düzeyi hepatoselüler karsinomun tanısı ve tedavi takibinde kullanılabilir. Ancak, yüksek AFP düzeyi tespit edilse bile, tanı kesin olarak konulabilmesi için diğer görüntüleme ve test yöntemleri de gereklidir. AFP düzeylerinin yüksekliği, hepatoselüler kanserlerin tanısı, prognozu ve tedavi yanıtının izlenmesinde önemli bir belirteçtir. Ancak aynı zamanda germ hücreli tümörlerde de yükselebilir ve bu nedenle AFP ölçümü, bu tür kanserlerin tanısı ve tedavisinin izlenmesi için de kullanılır. Selim karaciğer hastalıklarında AFP düzeyleri normal aralıkta olmalıdır(33).

13.9. Dolaşımdaki Tümör Hücreleri (CTC, Circulating Tumor Cell's)

CTC'lerin tespit edilmesindeki en büyük zorluk, çok düşük sayıda ve mononükleer kan hücreleri arasında gizlenmiş olmalarıdır. Bu nedenle, CTC'lerin saptanması için çok hassas ve spesifik teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler arasında immünoyantasyonlu ayırıştırma, akış sitometrisi, hücre yakalama sistemleri ve mikroakışkan cihazlar gibi yöntemler bulunmaktadır(34).

14. Karsinogenez Mekanizmaları Hakkındaki Gelişmeler ve Terapiler

Kanser araştırmaları son yıllarda hızla ilerlemekte ve kanserlerin moleküler mekanizmaları hakkındaki bilgi artmaktadır. Bu da yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine ve kanserle mücadelede başarı şansının artmasına yol açmaktadır. Özellikle kanser hücrelerindeki genetik ve epigenetik değişimlerin anlaşılması, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesinde büyük bir rol oynamaktadır. Ayrıca, immünoterapi gibi yeni tedavi yöntemleri de son yıllarda geliştirilmiştir ve kanser tedavisinde büyük bir potansiyel taşımaktadır. Bu nedenle, kanser araştırmalarının hız kesmeden devam etmesi ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi önemlidir.

Sinyal iletimi inhibitörleri, hücreler arası iletişimde önemli rol oynayan sinyal yollarını hedef alan ilaçlardır. Örneğin, tirozin kinaz inhibitörleri, hücre yüzeyinde bulunan tirozin kinaz enzimlerini hedef alarak kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini engelleyebilirler.

Monoklonal antikorlar, spesifik kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunan hedef moleküllere bağlanarak, bu hücrelerin tanınmasını ve yok edilmesini sağlarlar. Örneğin, HER2 pozitif meme kanseri hastalarında kullanılan trastuzumab, HER2 adı verilen bir proteinin yüksek düzeyde ifade edildiği kanser hücrelerine bağlanarak, bu hücrelerin büyümesini ve bölünmesini engelleyebilir.

Hormon reseptör inhibitörleri, hormonların kanser hücrelerindeki etkilerini bloke ederek kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini engelleyebilirler. Örneğin, östrojen reseptör pozitif meme kanserinde kullanılan tamoksifen, östrojenin kanser hücrelerindeki etkisini engelleyerek kanser hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini engelleyebilir.

Farklılaşmayı etkileyen ilaçlar, kanser hücrelerinin normal hücreler gibi davranmasını sağlayarak, kanser hücrelerinin daha kolay yok edilmesini sağlayabilirler. Antianjiyogenez ajanları, kanser hücrelerinin büyümesi için ihtiyaç duydukları yeni damarların oluşumunu engelleyerek kanser hücrelerinin beslenmesini engelleyebilirler.

Biyolojik yanıt düzenleyiciler, bağışıklık sisteminin kanser hücrelerine saldırmasını teşvik ederek, kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlayabilirler. Örneğin, immünoterapi olarak da bilinen programlanmış hücre ölümü protein 1 (PD-1) inhibitörleri, bağışıklık sistemi hücrelerinin kanser hücrelerine saldırmasını teşvik ederek kanser hücrelerinin yok edilmesini sağlayabilirler.

Erlotinib ve gefitinib, EGFR'in tirozin kinaz aktivitesini inhibe eder ve bu şekilde kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını önleyerek tümörün küçülmesine yardımcı olur. Ancak, bazı hastalarda bu ilaçlara direnç gelişebilir veya ilk başta ilacın etkisi geçici olabilir. Bu nedenle, tirozin kinaz inhibitörleri genellikle diğer tedavilerle birlikte kullanılır veya farklı tirozin kinaz inhibitörleri kombinasyonu denenir.

Hormon reseptör inhibitörleri, östrojen veya androjen reseptörlerine bağlanarak kanser hücrelerinin büyümesini ve çoğalmasını durdurur. Östrojen reseptör pozitif meme kanserinde tamoksifen gibi bir antiöstrojen kullanımı, kanser hücrelerinin büyümesini önleyerek prognozu olumlu etkiler. Androjen reseptör inhibitörleri, prostat kanserinde kullanılır.

Biyolojik yanıt düzenleyiciler, immünoterapi olarak da bilinen bir tedavi türüdür ve bağışıklık sistemi hücrelerinin kanser hücrelerini tanıması ve yok etmesi için tasarlanmıştır. Bu tedaviler arasında checkpoint inhibitörleri (örneğin pembrolizumab), hücre bazlı terapiler (örneğin CAR-T hücre terapisi) ve onkolytik virüs tedavileri yer alır. Bu tedavilerin kullanımı hızla artmaktadır ve kanser tedavisinde önemli bir ilerleme olarak kabul edilmektedir (35).

KAYNAKLAR

1. Aravanis AM, Lee M. Klausner RD: Next-generation sequencing of circulating tuor DNA for early cancer detection. *Cell* 2017;168:571-574.
2. Fearnhead HO. (2004). Getting back on track, or what to do when apoptosis is detailed: recoupling oncogenes to the apoptotic machinery. *Cancer Biol Ther.* 3(1):21-8.
3. Futreal PA. Kasprzyk A. Birney E. Mullikin JC. Wooster R. Stratton M. (2001). Cancer and genomics. *Nature* 6822: 850-2.
4. Williams GM. (2001). Mechanisms of chemical carcinogenesis and application to human cancer risk assessment. *Toxicology*; 14:166 (1- 2):3-10. Williams GM. (1979).
5. Sahu SC. (1990). Onkogenes, onkogenesis and oxygen radicals. *Biomed Environ Sci* 2: 183-201.
6. Review of in vitro test systems using DNA damage and repair for screening of chemical carcinogens. *J. Assoc. Official Anal. Chemists* 62: 857–63.
7. Dawson MA. The cancer epigenome concepts, challenges, and therapeutic opportunittes *Science* 2017;355:1147-1152
8. Williams GM. (1987). Definition of a human cancer hazard. In: *Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis*. New York: Banbury Report 25, Cold Spring Harbor Laboratory. 367–80.
9. Williams GM. (1979). Review of in vitro test systems using DNA damage and repair for screening of chemical carcinogens. *J. Assoc. Official Anal. Chemists* 62: 857–63.
10. Williams GM. (1985). Genotoxic and epigenetic carcinogens. In: *Homburger F, ed. Safety Evaluation and Regulation of Chemicals 2. Impact of Regulations-Improvement of Methods*. Basel: Karger. 251–
11. Holohan C, Van Schaeybroeck S. Longley DB, et al: Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer* 2013;13:714-726
12. Williams GM. (1992). DNA reactive and epigenetic carcinogens. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 44: 457– 64.
13. Heynick L.N. Johnston S.A. Mason P.A. (2003). Radio Frequency Electromagnetic Fields: Cancer, Mutagenesis, and Genotoxicity. *Bioelectromagnetics* S6: 74-100.
14. Pavalova NN, Thompson B: The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab* 2016;23:27-47.

15. Williams GM. (1987). Definition of a human cancer hazard. In: Nongenotoxic Mechanisms in Carcinogenesis. New York: Banbury Report 25, Cold Spring Harbor Laboratory. 367–80.
16. Otto T. Sicinski P: Cell cycle proteins as promising targets in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2017; 17:79-92.
17. Yokuş B. Mete N. (2003). Oksidatif DNA hasarı. *Klinik Laboratuar Araştırma Dergisi*. 7(2); 51-64
18. Jajte J. Zmyslony M. Palus J. Dziubaltowska E. Rajkowska E. (2001). Protective effect of melatonin against in vitro iron ions and 7 mT 50 Hz magnetic field-induced DNA damage in rat lymphocytes. *Mutat Res*. 483(1-2):57-64.
19. Yokuş B. Çakır DÜ. (202) İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri; 8- Hydroxy-2'-deoxyguanosine. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*.5: 535- 43.
20. Hanahan D. Weinberg RA Hallmarks of cancer: the next generation *Cell* 2011:144 646-674
21. Ivancsits S. Diem E. Jahn O. Rudiger HW. (2003).Intermittent extremely low frequency electromagnetic fields cause DNA damage in a dose-dependent way. *Int Arch Occup Environ Health*. 76(6):431-6.
22. Martinez P. Blasco MA: Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol* 2017:216:875-887.
23. Yokuş B. Çakır D.Ü, Akdağ.Z, Mete.N, Sert C. (2005). Oxidative DNA Damage in Rats Exposed to Extremely Low Frequency Electro Magnetic Fields. *Free Radical Research*. 39(3): 317-323.
24. Ma P. Pan Y. Li W, et al. Extracellular vesicles-mediated noncoding RNAs transfer in cancer. *J Hematol Oncol* 2017;10:57.
25. Yokus B, Akdag M.Z. Dasdag S. Cakir D.U, Kizil M.(2008). Extremely Low Frequency Electromagnetic Fields Cause Oxidative DNA Damage in Rats. *International Journal of Radiation Biology*, 8 (10), 789-795.
26. Halliwell B, Aruoma OI. (1991). DNA damage by oxygen-derived species; Its mechanism and measurement in mammalian systems. *FEBS letters* 281: 9-19.
27. Deshpande SS, Irani K. (2002). Oxidant signalling in carcinogenesis: a commentary. *Hum Exp Toxicol* 2: 63- 4.
28. Williams GM, Jeffrey A. (2000). Oxidative DNA damage: endogenous and chemically induced. *Reg. Pharmacol. Toxicol* 32: 283–92.

29. Devereux TR, Risinger JI, Barrett JC. (1999) Mutations and altered expression of the human cancer genes: What they tell us about causes. IARC Scientific Publications 146: 19-42.

30. Berenblum I: *Frontiers of Biology*. (1974) In: *Carcinogenesis as a Biological Problem*. Amsterdam: North-Holland Pub. Co. New York: 212-24

31. Elenbaas L, Spirio F, Koerner MD, Fleming DB, Zimonjic JL, Donaher NC, Popescu WC. (2001). Human breast cancer cells generated by onkogenic transformation of primary mammary epithelial cells. *Genes Dev* 15: 50–65.

32. Hu D, Shilatifard A: Epigenetics of hematopoiesis and hematological malignancies, *Genes Dev* 2016;30 2012-2041.

33. Sherr J. (1996). Cancer cell cycle. *Science* 274: 1672–7.

34. Weinstein M. Begemann P. Zhou EK. Han A. Sgambato Y. Doki N. Arber M. Ciaparrone H. Yamamoto H. (1997). Disorders in cell circuitry associated with multistage carcinogenesis: exploitable targets for cancer prevention and therapy. *Clin. Cancer Res*; 3: 2696–702.

35. Bos JL. van Kreijl CF. (1992). In: Vainio H, Magee PN, McGregor DB, McMichael AJ. Eds. *Genes and Gene Products that Regulate Proliferation and Differentiation: Critical Targets in Carcinogenesis*

BÖLÜM 22

CLOSTRIDIUM TÜRLERİ

Özlem Koca

Giriş

Clostridium türleri spor oluşturan basillerdir ve gastrointestinal sistem başta olmak üzere florada bulunurlar. Yaşama ve üremeleri için oksijen gereksinimi olmayan anaerop bakterilerdir. Klostridyum türü bakterilerin çoğu zorunlu anaerop bakterilerdir. Oksijen radikallerine karşı enzimlere (süperoksit dismutaz, katalaz ve peroksidaz) sahip olmadıklarından oksijenli ortamda ölürler. Dokuda oksidasyon redüksiyon potansiyelinin düşmesi sonucu enfeksiyona neden olurlar. Dokuda obstrüksiyon, staz, yabancı cisim varlığı, kalsiyum tuzları, vasküler yetmezlik, yanık, travma ve doku anoksisi önemli risk faktörleri arasındadır. Çeşitli klinik enfeksiyonlara neden olurlar. Clostridium tetani tetanoz etkenidir; *C. botulinium* farklı formlarda botilismus oluşturur. *C. perfringens* gazlı gangren etkenlerinden biridir, nekrotizan deri enfeksiyonları ve besin zehirlenmesine yol açabilir. *C. difficile*, antibiyotik kullanımına bağlı hafif ishalden psödomembranöz kolite kadar değişen klinik tablolara neden olabilir. Clostridium'lar, *C. perfringens* hariç hepsi zorunlu anaeropturlar. Klinik örneklerden yapılan kültürlerde kolayca spor oluştururlar. MALDI-TOF MS ve moleküler yöntemlerle birçok tür tanımlanmaktadır. Bunlar arasında *C. clostridioforme* kompleks (*C. clostridioforme*, *C. hathewayi*, *C. bolteae*, *C. bolteae*, *C. aldenense*, *C. citroniae*, *C. lavalense*), aerotoleran clostridiumlar (*C. tertium*, *C. histoliticum* ve *C. carnis*), gram negatif boyanan clostridiumlar (*C. ramosum*, *C. symbiosum*), çift spor oluşturan *C. disporicum* yer almaktadır (1). Clostridium türlerinin spor oluşturarak dış ortamda dayanıklı olmaları, besin açısından zengin ama oksijenden yoksun ortamda hızlı üreyebilmeleri, histolitik toksin, nörotoksin ve enterotoksin üretmeleri başlıca patojenite faktörleridir (2,3).

İlk botulizm salgını 1735'te tanımlandı. Ardından 1793'te Almanya'da sosis Rusya'da balık zehirlenmesi vakaları tanımlandı. Botulizm adı 1870 yılında Alman doktor Muller tarafından "sosis" anlamına gelen Latince botulus kelimesinden türetilmiştir. Belçika'da 19. Yüzyılda mikrobiyolog Emilie

Pierre Van Ermengem, salgın nedenini zehirlenme olarak tanımladı ve spor oluşturan zorunlu anaerobik bir bakteri olan *Bacillus botulinus*'un sorumlu olduğunu saptadı. Kloster yunancada iğ anlamına gelir ve daha sonra etkenin adı "Clostridium botulinum" olarak değiştirilmiştir (4).

Örnek Alma ve Taşıma

Aneorop enfeksiyonların ön tanısında dokuda akıntı, kötü koku, nekroz ve gaz olması önemli klinik bulgulardır. Kültürde güç üreyen bakterilerdir. Bu nedenle örnek taşınması ve kültür işlemleri sırasında titizlikle anaerop koşullar sağlanmalıdır. Kültür işlemleri için cerahat örnekleri, beyin omurilik sıvısı (BOS) ve diğer vücut sıvıları enjektörle alınır, içinde hava kalmışsa boşaltılır. Doku örnekleri 3-4mm boyutunda olmalıdır. Mümkün olan en kısa sürede kültür besiyerlerine ekimleri yapılmalıdır. Gecikme olacaksa en fazla 2 saat ve +4°C'de saklanmalıdır. Anaerop bakterilerin korunması amacıyla Amies transport besiyerinde ya da Carry-Blair transport besiyerinde taşınması önerilir. Beyin omurilik sıvısının port-a-cul transport besiyerinde taşınması önerilir. Taşıma besiyerlerinin bulunmadığı durumlarda tiyoglikolat içeren sıvı besiyerlerinde de taşınabilir. Yara sürüntü örnekleri (ısırık yaraları, diyabetik ayak yaraları ve ülserli yaralar) ile çalışma önerilmemektedir. Ancak bazı klinik durumlarda ısrarla anaerop istem yapılabilir. Bu durumda yara yüzeyi steril fizyolojik tuzlu su ile yıkanarak eksuda uzaklaştırılmalı ve nekrotik dokular bir miktar debride edilmelidir. Daha sonra flora elemanlarından kaçınmak için deriye değmeden enfekte dokudan örnek alınır. Amies ve Stuart transport besiyerlerinde taşınması önerilir. Bulunmadığı durumlarda tiyoglikolat içeren sıvı besiyerlerinde de taşınabilir (3).

Mikroskopik İnceleme ve Koloni Morfolojisinin Makroskopik Değerlendirmesi

Gram boyama klostridyumların varlığı hakkında bilgi verir. Spor yerleşimi (terminal, subterminal, santral) değerlendirilir. Makroskopik değerlendirmede, besiyerinde *C. tetani* kolonileri yayvan ıslak koloniler oluşturur. *Clostridium perfringens* ise iç içe geçmiş iki hemoliz zonu tipiktir (2).

Moleküler Yöntemler

Bakterinin canlı olmasına gerek olmaması, hızlı ve duyarlı olmaları avantajlarıdır. DNA amplifikasyonuna dayalı (PCR temelli testler; cinse türe veya toksin tipine özgün DNA bölgesinin çoğaltılması; dizi analizine dayalı 16S rRNA).

Proteomik Yöntemler

Matriks Destekli Lazer Dezorpsiyon-İyonizasyon Uçuş Süresi Kütle Spektrometresi (MALDI-TOF) en sık kullanılan proteomik yöntemdir. Altın standart kabul edilir (2).

1. Clostridium Botulinum

1.1. Fizyoloji ve Yapı

Clostridium botulinum, botulismus etkeni olup geniş (0.6-1.4×3.0-20.2 µm), spor oluşturan anaerob bakterilerdir. Nazlı ürerler. Fenotipik ve genotipik olarak dört alt grubu vardır (2).

1.2. Toksin

Antijenik olarak yedi ayrı botulinum toksini (A-G) vardır ve insan hastalıkları A, B, E ve F ile ilişkilidir. Botulinum toksini üreten diğer klostridyum türleri: C. butyricum (tip E toksin), C. baratii (tip F toksin) ve C. argentinense (tip G toksin)'dir (2). Tip A ve B toksinleri çeşitli yiyeceklerle ve tip E balıklı besinlerle ilişkili bulunmuşlardır. Tip C kuşlarda botulizm nedenidir ve limberneck olarak adlandırılır. Tip D memelilerde botulizm oluşturur. Tip G'nin ise hastalıkla ilişkisi yoktur. Tip A, B ve F toksinleri infant botulismusu ile ilişkilidir.

Botulinum toksini 150 000 molekül ağırlığında (MW) olup protein yapıda, disülfid bağıyla bağlı 100 000 MW ve 50 000 MW ağırlıklarında iki alt grubu vardır. Botulinum toksini ürerken ve bakterinin otolizi sırasında serbest haldeki toksini çevreye bırakır. Botulinum toksini bağırsaklardan emilir; periferik sinir sistemi ve santral sinir sisteminde motor nöronların presnaptik reseptörlerine bağlanır. Toksin etkisiyle nöronlardaki hafif zincirler ve SNARE proteinleri proteolizise uğrar. Sonucunda asetil kolin salınımı inhibe olur ve kas kasılamaz flask tipte paralizi gelişir. SNARE proteinleri sinaptobrevin, SNAP 25 ve sintaksindir. Tip B toksini sinaptobrevini parçalar. Clostridium botulinum toksini bilinen en güçlü toksindir ve insan için öldürücü dozu yaklaşık olarak 1-2 µg/kg'dır. Toksinler 100°C'de 20 dakikada inaktive olurlar (5).

1.3. Patogenez

Botulinum toksini çinko-endopeptidaz aktivitesine sahiptir. Botulizm olgularının çoğu, içinde C. botulinum'un ürettiği ve toksin ürettiği besinlerin sindirim yoluyla alınmasıyla oluşur. En sık vakumlanmış, ambalajlanmış ve konserve edilmiş besinler neden olur. Anaerob ortamda, sporlar açılır, vejetatif

formlar üremeye başlar ve toksin üretirler. İnfant botulizminde en sık aracı besin baldır. Clostridium botulinum sporları bağırsaklarda açılır, vejetatif bakteri hücreleri çoğalır, toksin üretir ve toksin dolaşım yoluyla kana geçer. Toksinler, nöromüsküler bileşkede asetil kolin salınımını bloke eder. Sonuçta flask paralizi oluşur. Hastalara elektromyogram ve edrofonyum güç testleri yapılır. Günümüzde artan oranlarda yara botulizmi ABD, İngiltere ve Almanya gibi ülkelerde görülmeye başlanmıştır. Nedeni ise cilt altına uygulanan, kontamine ve ucuz bir tür eroinin kullanımının artmasıdır (5).

1.4. Epidemiyoloji

Clostridium botulinum, dünyanın her yerinde toprak ve suda yaygın olarak izole edilir. Botulismusun klinik olarak dört şekli tanımlanmıştır:

1.4.1. Klasik (gıda kaynaklı) botulismusu: Ev tipi konserve gıdaların (Tip A ve B toksinleri), daha nadir olarak da balık konservesi (Tip E toksin) tüketimi ile ilişkilidir.

1.4.2. Bebek botulismusu: Botulinum sporları ile kontamine gıdaların tüketilmesi ve spor ile kontamine toprak ve tozun (günümüzde en yaygın kaynak) sindirim yolu ile alınması ile ilişkilidir.

1.4.3. Yara botulismusu: Çok nadir görülmektedir. İnsidansı bilinmemektedir.

1.4.4 İnhalasyon botulismusu: Biyoterörizm çağındaki en önemli silahtır. Botulinum toksini aerosolizasyon amacı ile konsantre edilmektedir. İnhalasyon aracılığıyla alınan toksinler hızlı bir şekilde mortalitesi ve morbiditesi yüksek inhalasyon botulismusuna yol açar.

1.5. Klinik Hastalıklar ve Tedavi

Botulizme ait tüm klinik formlarında çift görme, dilate pupiller, konuşma güçlüğü, ağız kuruluğu ve facial paralizi gibi semptomları bulunur. İlerleyen hastalık tablosunda ise ekstremiteler ve solunum kasları tutulur. Solunum yetmezliği ölüme neden olabilir. İyileşme sinir hücrelerinin sinapslarındaki yenilenme ile olur. İyileşme süresi birkaç hafta ile birkaç ay arasında olabilir. Alınan toksinin miktarı ve türü ile ilişkilidir. Tip A toksini daha güçlüdür ama Tip B ve Tip E toksinleri daha uzun süreli hastalık yapar (6).

Gıda kaynaklı botulizmde inkübasyon süresi toksik doz miktarına bağlı olarak yaklaşık 36-48 saattir. Klinik olarak bulantı, kusma, diare ve ağrı gibi

gastrointestinal belirtiler ile başlar. Daha sonra nörolojik belirtilerle konstipasyon başlar. Akut başlangıç, afebril, simetrik ve flask paralizi ile karakterizedir. İşitme etkilenmez. Enfeksiyon ilerledikçe 9-10-11-12. kafa çiftlerinin tutulumuna bağlı belirtiler ortaya çıkar. Konuşma bozukluğu, yutma güçlüğü, solunum depresyonu ve diplopi, midriazis, pitozis gibi göz bulguları gelişir (4). Tedavisi esas olarak solunum desteği ve semptomlara yöneliktir. Trivalan antitoksin dolaşımdaki Tip A, B ve E'yi nötralize etmek için kullanılabilir. Tedavinin başarısı toksinin veriliş zamanına bağlıdır. Toksin sinir uçlarına ulaşmışsa ve kanda kaybolmuşsa tedavi söz konusu değildir. Ayrıca şiddetli alerjik reaksiyonlar nedeniyle çoğu ülkede artık kullanılmamaktadır. Gelişmiş ülkelerde gıda kaynaklı botulizmin vaka ölüm oranı %5-10 'dur ve %52'sinden Tip B toksin sorumludur.

İnfant botulizmde klinik asemptomatikten ani infant ölümüne kadar değişir. Genellikle birkaç gün süren kabızlıkla başlar, ardından flask paralizi oluşur. Kas zayıflığı nedeniyle beslenme bozukluğu, facial paralizi, pitozis ve halsizlik başlıca klinik bulgulardır. Bebek beşik ölümlerinden sorumlu tutulur (6). İnfeksiyondan 68-81 gün sonra Real-time PCR ile bebeklerin dışkılarıyla C. botulinum'un atılmaya devam ettiği gösterilmiştir (7). Temel tedavi beslenme ve solunum fonksiyonlarını içeren destekleyici tedavidir. Bununla birlikte 2003 yılından beri Human-derived immüne globulin kullanılmaktadır ve ABD'de hastanede yatış süresini önemli ölçüde kısaltmıştır.

Yara botulizmde ortalama inkübasyon süresi 7 gündür. Klinik belirtiler gıda kaynaklı botulizm ile benzerdir ama gastrointestinal belirtiler yoktur. Tedavide solunum desteği, yaranın cerrahi debridmanı, antibiyotik ve antitoksin verilmesinden oluşur (6).

1.6. Laboratuvar Tanı Testleri

Gıda kaynaklı botulizmde hastanın serum, dışkı ve gastrik sıvısında veya şüpheli gıda örneğinde toksinin saptanması klinik tanıyı koydurur. İnfant botulizmde, serum ve dışkıda toksin saptanması veya dışkıda etkenin üretilmesi tanı koydurucudur. Yara botulizmde, serum veya yarada toksin saptanması veya yaradan etkenin üretilmesi tanısaldır (2).

Botulinum toksini saptamak için fosfat tamponu ile seyreltilmiş hasta örnekleri deney farelerine intraperitoneal olarak enjekte edilir. İki örnek hazırlanır ve örneğin birine nötralizan antitoksin eklenir. Toksin içeren örnek enjekte edilen farede birkaç gün içinde solunum yetmezliği ve botulizm belirtileri ortaya çıkarken; antitoksin içeren örneğin verildiği farede belirtiler oluşmayacaktır. Tanı doğrulanmış olmaktadır. Bu yöntemin zahmetli ve pahalı

olmasının yanı sıra laboratuvar hayvanları kullanılmaktadır. Ayrıca acil tedavi gereken vakalarda sonuç çok yavaş raporlanmış olabilir. Diğer tip fare testinde botulinum toksini tip A farenin cilt altına enjekte edilir ve sonucunda sadece lokal kas felci oluşur. Geleneksel yöntemle eşdeğer duyarlılığa sahiptir (6). Tanıda kullanılan ve geliştirilmekte olan immünolojik metodlar ise kolay uygulanabilir ve hızlı yorumlanabilirler. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) en yaygın kullanılan immünolojik testtir. Duyarlılıkları fare testlerinden daha düşüktür. Etken izolasyonu için kültür yöntemi sıkı anaerobik koşullar gerektirir ve laboratuvar çalışmalarını zorlaştırmaktadır Sinyal amplifikasyonu gibi moleküler tanı yöntemleri fare biyoanalize eşdeğer duyarlılığa sahiptir (6).

1.7. Tedavi, Korunma ve Kontrol

Tedavi, mekanik ventilasyonu içeren destek tedavisi ve antitoksin tedavisini içerir. Korunmada ise konserve gıdaların yenmeden önce 20 dakika kaynatılması uygundur. Afrika'da sığırların bağışıklanması için toksoid kullanılmaktadır (5).

2. Clostridium Tetani

Tetanoz genellikle depremeler, travmalar ve savaş yaraları gibi olaylarla ilişkilendirilen spesifik bir bulaşıcı hastalıktır. Zorunlu anaerop *C. tetani* tetanoz etkenidir. Tetanoz enfeksiyonu uzuv yaralarında ilerlediğinde amputasyon ve ölüm oranları artar (8). Bu nedenle tetanozun erken teşhis ve tedavisi için hızlı ve hassas tanı yöntemleri geliştirilmelidir.

2.1. Fizyoloji ve Yapı

Clostridium tetani, geniş (0.5-2 × 2-18 µm), hareketli ve spor oluşturan, Gram pozitif ve anaerop basillerdir. Yuvarlak ve terminal yerleşimli spor nedeniyle davul tokmağına benzer görünümüne sahiptir. Kültür ortamında üretmesi zordur ve oksijene çok duyarlıdır. Kültür plaklarında ürediklerinde agar yüzeyini kaplayan bir film gibi görünmektedir (2).

2.2. Toksin

Clostridium Tetani'nin iki önemli toksini vardır. Oksijene duyarlı hemolizin (tetanolizin) ve ısıya duyarlı nörotoksindir (tetanospazmin). Klinik tablodan sorumlu olan tetanospazmin 150 000 Da'luk (A-B toksin) peptid yapısındadır.

2.3. Patogenez ve İmmünite

Tetanospazmin, glisin ve gaba-aminobütirik asit (GABA) gibi inhibitör nörotransmitterlerin salınımını regüle eden proteinleri inaktive eder. Bu da motor nöronlarda eksitator sinaptik aktivitenin regülasyonunun bozulmasına ve spastik felce neden olur. Toksin bağlanması geri dönüşüzdür ve iyileşme yeni aksonal uçların oluşup oluşmamasına bağlıdır.

2.4. Epidemiyoloji

Sporları toprakta, insan ve hayvanların gastrointestinal kanalında kolonize ve yaygın olarak bulunabilir. Aşılama ve immünite yayılmasında önemlidir. Yetersiz aşılama ve tıbbi bakım olan hastalar risk altındadır (2).

2.5. Klinik Hastalıklar

Kuluçka süresi yaklaşık 1-3 hafta arasındadır. Clostridium Tetani bakterisi tarafında oluşturulan akut başlangıçlı ve ölümcül olabilen bir hastalıktır. Hastalık istemli kasların spastik felci ile karakteristiktir. Kasılmalar önce yara yerinde ve/veya enfeksiyon bölgesinde başlar, sonra çene kaslarında (trismus ve çene kilitlenmesi) ve diğer kaslara yayılarak devam eder. Herhangi bir dış uyaran ile generalize kas spazmı tetiklenebilir. Spazmlar ağrılıdır. Hastanın bilinci açıktır. Solunum kaslarının tutulması ile ölüm gerçekleşebilir. Generalize tetanozda mortalite çok yüksektir (5,8,9).

2.6. Laboratuvar Tanısı

Tanı daha çok klinik tablo ile yapılmaktadır. C. Tetani kültürde güç üreyen bir bakteridir. Mikroskopi ve kültür duyarlı değildir, tetanoz toksini ve antikorlar tam olarak tespit edilemez (2). Geleneksel API testler, MALDI-TOF MS ve PCR yöntemleri laboratuvar tanısında yer alır. Tetanoz toksin genini hedef alan amplifikasyon testleri de kullanılmaktadır (3,8).

2.7. Korunma ve Tedavi

Tetanozdan korunmada toksoidlerle bağışıklama, profilaktik antitoksin kullanımı yer almaktadır (9). Antitoksin IM yolla verilir. Henüz bağlanmamış toksini nötralize eder ve 2-4 hafta koruma sağlar. Tetanoz toksoidi ile aktif bağışıklama yapılmalıdır.

Tedavi semptomatiktir ve yoğun bakımı içerir. Tetanoz belirtileri gelişen hastalara yüksek doz antitoksin verilir. Yenidoğan tetanozunda antitoksin hayat

kurtarıcıdır. Solunum sıkıntısı olan hastalara kas gevşetici, sedatifler verilerek ve mekanik olarak solunum desteklenir. Toprakla kontamine yaraların temizliği ve bakımı, nekrotik dokuların cerrahi olarak debridmanı yaşamsal önem taşımaktadır (5). Penisilin ve metronidazol C. tetani'ye karşı eşit etkiye sahiptir. Ancak penisilin tetanospazmin gibi GABA aktivitesini inhibe etmektedir bu nedenle kullanılmaması gereklidir (2). Yapılan antibiyotik duyarlılık çalışmasında, C. Tetani izolatlarının sefaperazon, kloramfenikol, metronidazol, penisilin G ve tetrasikline duyarlı olduğunu eritromisin ve ofloksasine dirençli olduğu bulunmuştur (10). Riskli yaralanmalarda, kişi daha önce aşılanmış ise bir doz toksoid aşı yeterlidir. Hastanın aşı öyküsü bilinmiyor veya aşısız ise birer doz hatırlatma aşısı ve antitoksin verilebilir (5).

2.8. Kontrol

Üç doz tetanoz toksoidinin yapılmasının ardından, her on yılda bir ek doz toksoid tetanozdan korunmada oldukça etkilidir (2).

3. Clostridium Perfringens

Clostridium perfringens, büyük, dikdörtgen şeklinde ($0.6-2.4 \times 1.3-19 \mu\text{m}$), hareketsiz ve sporları nadir görülebilen, Gram pozitif ve anaerob bakterilerdir. Hemolitik ve metabolik olarak aktif olmaları nedeniyle doku ve kültürlerde hızla yayılarak ürerler. İlk kez 1984 yılında antibiyotikle ilişkili diarenin nedeni olarak gösterilmiştir (11,12).

3.1. Toksinler

Clostridium perfringens tarafından alfa, beta, epsilon ve iota toksinleri üretilir. Buna göre izolatlar A'dan E'ye kadar tanımlanır (13).

3.2. Patogenez ve İmmünite

Patogenezde toksinler ve enzimler önemli rol oynar. Alfa toksinin, büyük bir kısmı C. perfringens tip A tarafından üretilir. Alfa toksin, eritrosit, trombosit, lökosit ve endotel hücreleri parçalayan lesitinaz (fosfolipaz C) yapısındadır. Ağır hemoliz ve kanama (trombosit yıkımı sonucu), doku yıkımı (myonekroz, gazlı gangren), hepatik toksisite ve miyokardiyal fonksiyon bozukluklarına yol açar. Beta toksin bağırsak hareketlerinin yavaşlamasından, nekrotik lezyon oluşumu sonucu mukoza kaybı ve nekrotizan enterit (enteritis necroticans) oluşumundan sorumludur. Epsilon toksin ise tripsin ile aktive olan

bir protoksindir. Gastrointestinal duvar vasküler permeabilitesini artırır. İota toksin, *C. perfringens* tip E tarafından üretilir. Vasküler permeabiliteyi artırır ve nekrotik aktivitesi olan ölümcül bir toksindir. *Clostridium perfringens*, tip A enterotoksinin büyük bir kısmını üretir. Isıya dayanıksızdır ve tripsin enzimi aktivitesini artırır. Enterotoksinler sporülasyon fazında üretilir ve sporlar ile salınır, ileum ve jejunumdaki reseptörlere bağlanır. Ardından permeabilite artışı ile sıvı ve iyon kaybına neden olur. Enterotoksin T lenfositleri uyaran süper antijen gibidir. Önceki karşılaşmadan oluşan antikorlar koruyucu değildir (11-13).

3.3. Epidemiyoloji

Toprak, su, insan ve hayvanların dışkılarında bulunur. İnsan enfeksiyonları en sık tip A suşları ile ilişkilidir. Yumuşak doku enfeksiyonları genelde, yaraların bakteriyel kontaminasyonu ile ilişkilidir. Gıda zehirlenmesi ise en çok kontamine et ürünleriyle olmaktadır.

3.4. Klinik Hastalıklar

Clostridium perfringens'in özellikle hastane ortamında antibiyotikle ilişkili ishal vakalarının %13-15'inde etkeni olduğu bildirilmiştir (11,14).

3.4.1. Yumuşak Doku Enfeksiyonları

Clostridium perfringens'e bağlı yumuşak doku enfeksiyonları sellülit, fasiit ve myonekroz (gazlı gangren)'dan oluşmaktadır. *Clostridium* türleri sağlam deride ve yarada kolonize olabilir. Klinik öneme sahip olmayabilirler. Ancak yumuşak dokuda gaz oluşturarak başlayıp pü birikimi ile karakterize süpüratif miyozite yol açabilir. *Clostridyal* myonekroz, cerrahi girişim ve travma sonucu *Clostridium*'ların dokuya girmesiyle başlar ve bir hafta kadar sonra semptomlar oluşur. *Clostridyal* toksinler yaygın kanama ve hemolize neden olur. Hızlı bir şekilde ağrı, yoğun kas nekrozu, şok, renal yetmezlik ve ölüm gelişir. Makroskopik incelemesinde nekrotik kas dokularını, mikroskopik incelemesinde ise Gram pozitif basiller ve inflamatuvar hücreler görülür. *Clostridyal* myonekrozun en sık etkeni *C. perfringens*'dir.

3.4.2. Gıda Zehirlenmesi

Clostridium perfringens tip A toksini ile kontamine et ürünleri ile bulaşır. İnkübasyon süresi 8-24 saattir. Bulantı ve kusma olmaksızın, abdominal ağrı ve sulu diare görülür. 1-2 gün içinde klinik kendiliğinden düzelir.

3.4.3. Nekrotizan Enterit

Clostridium perfringens tip C toksininin ürettiği beta toksin nekrotizan enterit etkenidir. Jejunumun akut nekrotizan yıkımı ve peritonit gelişebilir. Klinik belirtiler arasında abdominal ağrı, kusma ve kanlı diare vardır.

3.4.4. Septisemi

Myonekroz ve nekrotizan enteriti olan hastalarda kan kültüründe *C. perfringens* izole edilebilir ve organizmanın kanama ile ilişkili olduğunu gösterir. Deride kolonize olan *C. perfringens*, kan kültüründen izole edilebilir ve klinik olarak önemsizdir (12).

3.5. Laboratuvar Tanı Testleri

Laboratuvar tanısında kültür, PCR (Polymerase Chain Reaction- Polimeraz Zincir Reaksiyonu) ve ELISA, Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay testleri yer alır. Gram boyama ile Gram pozitif kalın basiller şeklinde görülür ve oldukça önemli bir bulgudur. Kültürde hızlı ürerler. Koyun kanlı agarda çift zonlu hemolizli, düz ve yayvan koloniler oluştururlar. *Clostridium perfringens*'in enterotoksini sporulasyon sırasında oluştuğundan kültür izolatlarında gösterilmesi zordur. İmmünoassay teknikleri ile fekal örneklerde enterotoksin tespit edilebilir (1,11).

3.6. Tedavi Korunma ve Kontrol

Klostridyal besin zehirlenmesi kendiliğinden iyileşir. Antibiyotik tedavisine gerek yoktur. Süpüratif miyozit ve myonekroz tedavisinde cerrahi debritleme ve yüksek doz penisilin tedavisi uygulanır. Ancak uygulanan tüm tedaviye rağmen mortalitesi yüksektir. Lokalize yumuşak doku enfeksiyonlarında penisilin tedavisi başarılıdır. Korunmada ise uygun profilaktik antibiyotik ve yara bakımı enfeksiyonu engeller (2).

4. Clostridium Difficile

Clostridium Difficile, nozokomiyal, antibiyotik kullanımı ile ilişkili diare ve psödomembranöz kolit etkenidir. Başlıca risk faktörleri uzun süreli hastanede yatış, antibiyotik kullanımı öyküsü, 65 yaş üstü hasta olmasıdır (15).

4.1. Toksin

İki toksini vardır, enterotoksin (toksin A) ve sitotoksin (toksin B)'dir. Enterotoksin nötrofillerden sitokin salınımından sorumludur. Sitotoksin ise intestinal duvarın permeabilitesini artırır ve diareye neden olmaktadır (16).

4.2. Patogenez ve İmmünite

Birçok antibiyotik psödomembranöz kolit yapabilir ancak ampisilin, klindamisin ve aminoglikozidler en sık sorumlu olan antibiyotiklerdir. Antibiyotik uygulaması sonucu iki toksin üreten *C. Difficile* çoğalır ve toksin A bağırsak fırçamsı kenarlarındaki reseptörlere bağlanır. Psödomembranöz kolitli hastaların dışkılarında toksin A ve B bulunur (17).

4.3. Epidemiyoloji

Sağlıklı bireylerin bazılarında bağırsaklarında kolonize olabilir. Endojen enfeksiyon, antibiyotik kullanımı ile ilişkilidir. Enfekte hastaların bulunduğu hastane odalarında sporlar tespit edilebilir ve eksojen hastalıkla ilişkilidir (18).

4.4. Klinik Hastalıklar

Bağırsak kolonizasyonu asemptomatik olabilir veya hastalığa neden olabilir. Diare hafiften psödomembranöz kolit tablosuna kadar değişebilir. Dışkıda kan ve mukus olabilir. Semptomlar halsizlik, ateş, bulantı, iştahsızlık, karın ağrısıdır (15,16).

4.4.1. Psödomembranöz Enterokolit

Kolon lümeninde beyaz fibrin plakları, mukus ve inflamatuvar hücrelerden oluşan psödomembranlar, normal kırmızı renkli kolon mukozasını örtmüştür. Orta şiddette hastalıkta antibiyotiğin kesilmesi ile klinik düzelebilir. Ancak ciddi kolit ve diare durumunda metronidazol veya vankomisin tedavisi vermek gerekir (15).

4.5. Laboratuvar Tanısı

Clostridium Difficile hastalığı, sitotoksin veya enterotoksininin dışkıda tespit edilmesi ile doğrulanır. Enterotoksin ve sitotoksin ticari immunoassay yöntemleri ile tespit edilebilmektedir. Toksin saptanmasında multipleks PCR yöntemi kullanılmaktadır. Moleküler yöntemler ve MALDI-TOF MS günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.

4.6. Tedavi Korunma ve Kontrol

Etken olduğu düşünülen antibiyotik kesilir. İlerlemiş vakalarda metronidazol ve vankomisin ile tedavi edilir. Antibiyotikler spor formuna etki etmedikleri için tedavinin birkaç kez tekrar edilmesi gerekebilir. *Clostridium*

Difficile, çevrede her yerde bulunur ve deterjan bazlı temizlikten sonra bile aylarca canlı kalabilir. Ayrıca hastanın odasının dikkatli bir şekilde temizlenmesi gereklidir (18).

5. Diğer Klostridial Türler

Diğer klostridium türlerinden önemli klinik tablolarla ilişkili olanlar vardır.

5.1. *Clostridium Septicum*

Travmatik olmayan myonekroz etyolojisinde yer alır. Kolon kanserli, akut lösemi ve diyabetli hastalarda sıklıkla bulunurlar. Bağırsak mukozasına girerek, hızlıca çoğalır, gaz oluşturur ve doku yıkımına neden olur. Mortalitesi yüksektir (19).

5.2. *Clostridium Sordellii*

Normal doğum ya da indüklenmiş düşükler ile ilişkili toksik şok sendromlarına neden oldukları bildirilmiştir (20).

5.3. *Clostridium Tertium*

Clostridium tertium bakteriyemisi, genellikle nötropenik hastalarda ortaya çıkan nadir bir durumdur (21).

KAYNAKLAR

1. La Scola B, Fournier PE, Raoult D. Burden of emerging anaerobes in the MALDI-TOF and 16S rRNA gene sequencing era. *Anaerobe*. 2011; 17(3):106-112.

2. Patrick MR, Ken RS, Michael PA. *Clostridium*. In: Başustaoğlu C. Ahmet, ed. *Tıbbi Mikrobiyoloji (Türkçe Çeviri)*. 6. Atlas Kitapçılık; 2010: 377-389.

3. Başustaoğlu Ahmet, Us Dürdal, eds. *Anaerop Bakteriler*. In: *Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology (Türkçe Baskı)*. 7th ed. Hipokrat Kitabevi; 2017: 983-1073.

4. Lonati D, Schicchi A, Crevani M, et al. Foodborne Botulism: Clinical Diagnosis and Medical Treatment. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(8):509.

5. Brooks F. Geo, Carroll C. Karen, Butel S. Janet, Stephen MA, Mietzner A. Timothy. *Sporlu Gram Pozitif Çomaklar: Bacillus ve Clostridium Türleri*.

In: O. Ş. Yenen (Ed.), ed. Jawetz, Melnick & Adelberg's Tıbbi Mikrobiyoloji (Türkçe Çeviri). Birinci Ba. Nobel Tıp Kitabevi; 2015: 178-183.

6. Lindström M, Korkeala H. Laboratory Diagnostics of Botulism. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(2):298-314.

7. Grant KA, Nwarfor I, Mpmugo O, et al. Report of two unlinked cases of infant botulism in the UK in October 2007. *J Med Microbiol.* 2009; 58(12):1601-1606.

8. Jiang D. Rapid, Sensitive, and Specific Detection of *Clostridium tetani* by Loop-Mediated Isothermal Amplification Assay. *J Microbiol Biotechnol.* 2013; 23(1):1-6.

9. Stock I. [Tetanus and *Clostridium tetani*--a brief review]. *Med Monatsschr Pharm.* 2015; 38(2):57-60.

10. Edlich RF, Hill LG, Mahler CA, et al. Management and prevention of tetanus. *J Long Term Eff Med Implants.* 2003; 13(3):139-154.

11. Asha NJ, Wilcox MH. Laboratory diagnosis of *Clostridium perfringens* antibiotic-associated diarrhoea. *J Med Microbiol.* 2002; 51(10):891-894.

12. Li J, Uzal FA, McClane BA. *Clostridium perfringens* Sialidases: Potential Contributors to Intestinal Pathogenesis and Therapeutic Targets. *Toxins (Basel).* 2016; 8(11).

13. Rood JI. Virulence genes of *clostridium perfringens*. *Annu Rev Microbiol.* 1998; 52(1):333-360.

14. Azimirad M, Gholami F, Yadegar A, et al. Prevalence and characterization of *Clostridium perfringens* toxinotypes among patients with antibiotic-associated diarrhea in Iran. *Sci Rep.* 2019; 9(1):7792.

15. Rodriguez C, Van Broeck J, Taminiau B, Delmée M, Daube G. *Clostridium difficile* infection: Early history, diagnosis and molecular strain typing methods. *Microb Pathog.* 2016; 97:59-78.

16. Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile* Infection. *Annu Rev Med.* 1998; 49(1):375-390.

17. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38(7):1211-1221.

18. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile* infection: a worldwide disease. *Gut Liver.* 2014; 8(1):1-6.

19. Shah S, Nanjappa S, Pabbathi S, Greene J. *Clostridium septicum* Case Series. *Infect Dis Clin Pract.* 2016; 24(2):72-75.

20. Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL. Clostridium sordellii Infection: Epidemiology, Clinical Findings, and Current Perspectives on Diagnosis and Treatment. Clin Infect Dis. 2006; 43(11):1436-1446.

21. Wazir M, Jain AG, Nadeem M, Ur Rahman A, Everett G. Clostridium tertium Bacteremia in a Non-neutropenic Patient with Liver Cirrhosis. Cureus. Published online April 11, 2019.