

Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Uygulanan Hastalarda Anestezi Yönetimi ve Perioperatif Sonuçlar

Anesthesia Management and Perioperative Outcomes in Patients Undergoing Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

© Süheyla Karadağ Erkoç¹, © Çağrı Vural², © Çiğdem Yıldırım Güçlü¹, © Özlem Selvi Can¹, © Zekeriyya Alanoğlu¹, © Neslihan Alkış¹

¹Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Ankara Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağz Dış ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Anesteziyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Amaç: Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) uygulaması uzun ve kompleks bir işlemdir. Perioperatif dönemde önemli derecede kan ve sıvı kaybı, hemodinamik, hematolojik ve metabolik değişiklikler ve bunlara bağlı olarak yüksek morbidite ve mortalite ile seyretmektedir. Bu çalışmada ameliyathanemizde SRC ve HİPEK yapılan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Gereç ve Yöntem: SRC ve HİPEK uygulanan 26 hastanın dosyası retrospektif olarak tarandı. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif kayıtları incelenerek, yapılan kan/kan ürünü ve sıvı replasmanları, metabolik değişiklikler, postoperatif komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanedeki kalış süreleri ve mortalite oranları değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın 7'si erkek, 19'u kadındı. Hastaların primer tanılarının sıklık sırasına göre over kanseri (%42,3), kolorektal kanser (%15,3), malign peritoneal mezotelyoma (%15,3), psödomiksoma peritonei (%11,5) ve diğer malign hastalıklardı (%15,3). Preoperatif değerler ile karşılaştırıldığında postoperatif hemoglobin, hematokrit, trombosit ve albümin değerlerinde azalma görüldü ($p<0,05$). Ca, K, Mg değerlerinde azalma, glukoz, Cl ve Na değerlerinde ise artış saptandı ($p<0,05$). Postoperatif dönemde Clavien-Dindo sınıflamasına göre sekiz hastada derece 3-5 komplikasyon görüldü. Derece 3-5 komplikasyon gelişiminde peritoneal kanser indeksi ve akut böbrek hasarı varlığı risk faktörü olarak bulundu ($p<0,05$). Cerrahi süre ortalama $250,5\pm 74,4$ dakikaydı. Yoğun bakımda kalış süresi ortalama $34,5\pm 15,4$ saattti. Hastanede kalış süresi ortalama $11,2\pm 9,5$ gündü.

Sonuç: SRC ve HİPEK prosedürü ile sağkalım ve yaşam kalitesinin artırılması amaçlanmaktadır. Ancak perioperatif dönemde ciddi sıvı, kan ve protein kayıpları ile birlikte elektrolit ve metabolik bozukluklar gelişebilir. Hasta sonuçlarını iyileştirmek için laboratuvar değerleri ve hemodinamik parametreler yakından izlenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Sitoredüktif Cerrahi, Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi, Perioperatif Sonuçlar

Abstract

Objectives: Cytoreductive surgery (SRC) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) implementation is a prolonged and complex procedure. Major blood and fluid loss, hemodynamic, hematological and metabolic changes are associated with high morbidity and mortality in the perioperative period. In this study, patients who underwent SRC and HIPEC in our operating room were retrospectively analyzed.

Materials and Methods: The files of 26 patients who underwent SRC and HIPEC were reviewed retrospectively. Preoperative, intraoperative and postoperative records were examined, blood/blood product and fluid replacements, metabolic changes, postoperative complications, length of stay in intensive care and hospital and mortality rates were evaluated.

Results: There were 26 patients included in the study, 7 of them were male and 19 were female. The primary diagnoses of the patients were ovarian cancer (42.3%), colorectal cancer (15.3%), malignant peritoneal mesothelioma (15.3%), pseudomyxoma peritonei (11.5%) and other malignant diseases (15.3%). There was a decrease in postoperative hemoglobin, hematocrit, platelet and albumin values compared to preoperative values ($p<0.05$). Ca, K, Mg values decreased, glucose, Cl and Na values increased ($p<0.05$). Grade 3-5 complications according to the Clavien-Dindo classification were observed in eight patients in the postoperative period. The presence of peritoneal cancer index and acute kidney injury was found

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Uzm. Dr. Süheyla Karadağ Erkoç,
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 414 313 22 22 E-posta: suheylakaradag@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-5086-5916
Geliş Tarihi/Received: 09.07.2020 Kabul Tarihi/Accepted: 29.07.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



to be a risk factor for the development of 3-5-degree complications ($p<0.05$). The mean operation time was 250.5 ± 74.4 minutes. The mean length of stay in the ICU was 34.5 ± 15.4 hours. The mean length of hospital stay was 11.2 ± 9.5 days.

Conclusion: It is aimed to improve survival and quality of life with SRC and HIPEC. However, electrolyte and metabolic disorders with severe fluid, blood and protein losses may develop in the perioperative period. Laboratory values and hemodynamic parameters should be closely monitored to improve patient outcomes.

Key Words: Cytoreductive Surgery, Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, Perioperative Outcomes

Giriş

Sitoredüktif cerrahi (SRC) ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (HİPEK) kombinasyonu periton tutulumu ile birlikte primer veya sekonder sindirim sistemi ya da jinekolojik malignite tanısı olan hastalarda bir tedavi seçeneğidir. İntraperitoneal kemoterapi uygulaması, seçilmiş peritoneal karsinomatozisli hastalarda ilk olarak Sugarbaker ve ark. (1) tarafından tanımlanmıştır.

Operasyonun cerrahi süreci kanser dokusunu makroskopik olarak tedavi ederken, HİPEK aşaması cerrahi sonrası artakalan mikroskobik tümör hücrelerini hedef alır. Bu yöntemde çok fazla sistemik emilim olmadan yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ajan abdominal kavitede 60-90 dakika süre ile $42-43$ °C'de perfüze edilir. Kullanılan kemoterapötik ajanlar hidrofilitik ve molekül ağırlıkları büyük olduğu için plazmaya çok yavaş geçer ve sistemik emilimleri çok azdır. Normal dokuyu çok az etkilerler ve daha çok uygulandıkları peritoneal kavitede etki gösterirler (2). Uygulanan ısı ise hem direkt anti-tümör etkisi ile hem de mitomisin C, doksorubisin, melfalan, dosetaksel gibi kemoterapötiklerin etkisini artırarak tedaviyi güçlendirir (3).

Cerrahi uygulamada omentektomi yapılabildiği gibi, gastrointestinal organlar, pankreas, dalak, safra kesesi, uterus, overler, karaciğer ve 2,5 mm'den büyük lenf nodları da çıkarılabilir. HİPEK öncesinde, esnasında ve erken postoperatif dönemde oluşan hemodinamik, hematolojik ve metabolik değişiklikler artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (4,5). Cerrahi sırasında normovoleminin idame ettirilmesi, cerrahi fazında hipotermi, HİPEK fazında ise hiperterminin kompanze edilmesi ve tüm işlem boyunca metabolik ve hemodinamik dengenin korunması anestezi yönetiminde önemlidir.

Bu çalışmada SRC ve HİPEK uygulanan hastalarda perioperatif dönemde kan/kan ürünü ve sıvı replasman ihtiyacının, hematolojik ve metabolik değişikliklerin, morbidite ve mortalite oranlarının ve etki eden risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alındıktan (karar no:11/10) sonra, SRC ve HİPEK uygulanmış 26 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Cerrahi onkoloji bilim dalı tarafından alınan hastalara belirlenmiş protokoller doğrultusunda SRC sonrası kapalı

yöntemle ortalama 60 dakika süre ile 42 °C'de HİPEK yapılmıştı. Bu hastaların anestezi yönetiminde intraoperatif dönemde rutin olarak elektrokardiyogram, puls oksimetre, invazif radial arter basıncı, santral venöz basınç, özofageal ısı, saatlik idrar çıkışı, arter kan gazı analizi takip edilmişti. Hastalara ait veriler hastanenin elektronik veri tabanından, perioperatif anestezi gözlem kağıtlarından ve yoğun bakım hasta takip formlarından elde edildi. Preoperatif dönemdeki değerlendirme formlarından yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, Amerikan Anestezistler Derneği (ASA) sınıflaması, peritoneal kanser indeksi (PKİ), primer kanser türü, kemoterapi ve radyoterapi tedavilerine ait veriler elde edildi. Hastaların intraoperatif dönemdeki ve postoperatif yoğun bakımdaki kayıtları incelenerek cerrahi ve HİPEK uygulamasına ait veriler, arter kan gazı analizi ve laboratuvar sonuçları, yapılan kan/kan ürünü ve sıvı replasmanı ve metabolik parametrelerdeki değişiklikler, komplikasyonlar, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

Değerlendirmelerde IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama \pm standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun incelenmesinde Shapiro-Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli verilerin operasyon öncesi, esnası ve sonrasındaki farklılıkları Paired samples t testi, normal dağılıma uymayan sürekli verilerin farklılıkları Wilcoxon testi ile incelendi. Nominal değişkenlerin grup karşılaştırmalarında (çapraz tablolarda) ki-kare ve Fisher's exact test kullanıldı. Komplikasyon için risk faktörleri çok değişkenli lojistik regresyon analizi (multivariate logistik regresyon) ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p<0,05$ kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 26 hastanın demografik verileri, primer kanser nedeni, PKİ, radyoterapi/kemoterapi tedavisi alıp almadığı, cerrahi süreleri, rezeke edilen organ sayısı, anastomoz yapılıp yapılmadığı, HİPEK sırasında kullanılan kemoterapötik ajanlar, intraoperatif verilen sıvı ve kan/kan ürünleri, saatlik idrar çıkışı, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri Tablo 1'de verilmiştir. Preoperatif ve postoperatif 2. saateki Hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit, albümin, glukoz ve elektrolit değişikliklerine ait değerler Tablo 2'de verilmiştir. Tüm bu veriler

preoperatif ve postoperatif olarak karşılaştırıldığında iki dönem arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Postoperatif dönemde hastaların Hb, Hct, trombosit ve albümin değerlerinde replasmanlara rağmen belirgin azalma görüldü ($p<0,05$). Tüm hastaların postoperatif dönemde laboratuvar analizlerinde Ca, K, Mg değerlerinde azalma görülürken, Cl, Na ve

Tablo 1: Demografik ve perioperatif süreçteki değişkenlere ait veriler

Cinsiyet (n, %)	
Kadın	19 (%73,1)
Erkek	7 (%26,9)
Yaş (yıl)	
	55,1±7,9 [55 (42-72)]
Vücut kitle indeksi (kg/cm ²)	
	26,8±4,3 [25,7 (20,6-41)]
ASA sınıflaması (n, %)	
I	5 (%19,2)
II	18 (%69,2)
III	3 (%11,5)
Primer kanser (n, %)	
Over kanseri	11 (%42,3)
Kolorektal kanser	4 (%15,3)
Peritoneal malign mezotelyoma	4 (%15,3)
Psödomiksoma peritonei	3 (%11,5)
Diğer malignensiler	4 (% 15,3)
Peritoneal kanser indeksi	
	8,1±4,6 [6,5 (3-18)]
Preoperatif kemoterapi (n, %)	
	22 (%84,6)
Preoperatif radyoterapi (n, %)	
	2 (%7,7)
Cerrahi süre (dk)	
	250,5±74,4 [262 (80-384)]
Önceki tümör cerrahisi sayısı (n)	
	1 (0-3)
Rezeke edilen organ sayısı (n)	
	1 (1-5)
Anastomoz (n, %)	
Var	8 (%30,8)
Yok	18 (%69,2)
Kemoterapötik ajanlar (n, %)	
Mitomisin C + Karboplatin	16 (%61,5)
Karboplatin + Paklitaksel	4 (%15,4)
Mitomisin C + Sisplatin	3 (%11,5)
Mitomisin C+ Dokсорubisin	3 (%11,5)
ES (ünite) replasmanı	
	1 (1-4) (n=12)
TDP (ünite) replasmanı	
	2 (1-4) (n=18)
Albümin (%20 100 mL) replasmanı	
	1 (1-2) (n=6)
Kristalloid replasmanı (mL)	
	5753±1788 [5500 (2800-11000)]
İntraoperatif İdrar Çıkışı (mL/s)	
	138,8±89,2 [118,5 (40-330)]
Yoğun bakımda kalış süresi (saat)	
	34,5±15,4 [38 (14-74)]
Hastanede kalış süresi (gün)	
	11,2±9,5 [7 (3-42)]

ES: Eritrosit süspansiyonu, TDP: Taze donmuş plazma, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği, n: Sayı

glukoz değerlerinde artış görüldü ($p<0,05$). Laboratuvar sonuçları değerlendirildiğinde preoperatif dönemde hastaların 14'ünde hipomagnezemi (%53,8), 4'ünde hipokalsemi (%15,3), 1'inde hipokalemi (%3,8) görüldü. Postoperatif dönemde ise 23 hastada hipomagnezemi (%88,4) 24'ünde hipokalsemi (%92,3), 11'inde hipokalemi (%42,3) olduğu belirlendi. Hastaların perioperatif hiperglisemi (serum glukozu >180 mg/dL) insidansı %46 olarak bulundu ve bu hastaların sadece üçünde (%25) diabetes mellitus (DM) vardı. Hastalarda postoperatif şiddetli hiperglisemi (serum glukozu >200 mg/dL) insidansı ise %34,6 idi. Hastalarda postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar Clavien-Dindo sistemine göre sınıflandırılmış, sistemik komplikasyonlar ve mortalite oranları ile birlikte Tablo 3'te verilmiştir. Clavien-Dindo sistemine göre derece 3-5 komplikasyon oranı %30,7 bulundu. Hematolojik değişiklikler arasında en sık anemi (Hb <11 g/L) (n=22, %84,6) görülürken daha az sıklıkta trombositopeni (n=9, %34,6) görüldü. Nötropeni ve lökopeni ise görülmedi. 30 günlük mortalite oranı %7,6 (n=2) iken 1. yıl sonunda %57 (n=15), 2. yıl sonunda ise %80,7 (n=21) olarak bulundu. Yaş, PKİ, önceki tümör cerrahisi sayısı, rezeke edilen organ sayısı, anastomoz varlığı, cerrahi süre, replase edilen kristalloid ve kan-kan ürünü miktarı, postoperatif anemi, akut böbrek hasarı (ABH), postoperatif şiddetli hiperglisemi gibi değişkenlerin Clavien-Dindo sistemine göre derece 3-5 komplikasyon gelişimi için risk faktörü olup olmadığı değerlendirildiğinde PKİ ve ABH risk faktörü olarak bulundu ($p<0,05$) (Tablo 4).

Tablo 2: Preoperatif ve postoperatif erken dönemdeki metabolik ve elektrolit değişiklikleri

	Preoperatif	Postoperatif 2. saat	p
Hematokrit (%)	35,8±5,2 [34,9 (26,9-47,9)]	33,4±5,3 [32,4 (23,3-46,8)]	0,012
Hemoglobin (mg/dL)	11,6±1,6 [11,4 (9-15,4)]	10,8±1,6 [10,5 (7,6-15,2)]	0,008
Trombosit sayısı (mm ³)	305,3±109,8 [283,5 (146-538)]	192,2±104,1 [177,5 (45-511)]	0,000
Albümin (gr/dL)	3,3±0,6 [3,4 (1,9-4,3)]	2,5±0,5 [2,5 (1,6-3,9)]	0,000
Glukoz (mg/dL)	99,3±36,7 [88,5 (69-212)]	84,2±92,2 [164,5 (76-499)]	0,000
Na	139,8±2,2 [140 (136-144)]	141,7±3,8 [142 (133-149)]	0,02
Cl	102,7±3,1 [103 (97-110)]	107,4±3,2 [107,5 (102-115)]	0,000
K	4,1±0,4 [4,1 (3,1-5)]	3,5±0,6 [3,6 (2,4-4,4)]	0,000
Ca	9±0,6 [9,1 (8,1-10)]	7,3±0,7 [7,2 (6-8,6)]	0,000
Mg	1,79±0,3 [1,8 (1,2-2,4)]	1,4±0,3 [1,3 (0,9-2)]	0,000

Na: Sodyum, Cl: Klor, K: Potasyum, Ca: Kalsiyum, Mg: Magnezyum

Tartışma

Peritoneal tutulumun eşlik ettiği malignensilerde SRC ve HİPEK tedavisi yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili olmasına rağmen seçilmiş hastalarda sağkalımı olumlu etkilemektedir (6).

Tablo 3: Morbidite ve mortalite oranları

Derece 1-2 Komplikasyonlar (n, %)	
Bulanti	8 (%30,8)
Kusma	4 (%15,4)
Ateş	6 (%23)
Diüretik tedavi	9 (%34,6)
Kan transfüzyonu	9 (%34,6)
Total parenteral beslenme	5 (%19,2)
Derece 3-5 Komplikasyonlar (n, %)	
Yara yeri enfeksiyonu	1 (%3,8)
İntraabdominal abse	2 (%7,7)
Enterokutan fistül	1 (%3,8)
Plevral efüzyon	2 (%7,7)
Ölüm	2 (%7,7)
Hematolojik değişiklikler (n, %)	
Anemi	
Hafif	6 (%23)
Orta	15 (%57,7)
Şiddetli	1 (%3,8)
Trombositopeni	
Grade 1	7 (%26,9)
Grade 2	1 (%3,8)
Grade 3	1 (%3,8)
Akut böbrek hasarı-Evre 1	5 (%19,2)
n: Sayı	

Tablo 4: Komplikasyon gelişimi için risk faktörleri

Değişkenler	Rölatif risk	%95 Güven aralığı	p
Yaş	0,99	0,89-1,11	0,99
Peritoneal kanser indeksi	1,29	1,03-1,61	0,02
Önceki tümör cerrahisi sayısı	2,59	0,91-7,4	0,07
Rezeke edilen organ sayısı	1,37	0,74-2,55	0,31
Anastomoz	1,56	0,26-9,1	0,62
Cerrahi süre	0,99	0,98-1	0,39
Replase edilen kristalloid miktarı	0,99	0,99-1	0,08
Kan - kan ürünü replasmanı	0,95	0,56-1,63	0,87
Postoperatif anemi	2,4	0,37-15,27	0,35
Akut böbrek hasarı	17	1,47-196,42	0,02
Postoperatif şiddetli hiperglisemi	2,6	0,46-14,63	0,27
Hb: Hemogloblin p<0,05 anlamlı kabul edildi			

Hastaların kısa ve uzun dönem fayda beklentisinin yüksek olduğu SRC ve HİPEK prosedürü anestezi yönetimi açısından da çok önemli bir prosedürdür. SRC ve HİPEK prosedüründe olguların perioperatif yönetimi uzun cerrahi süre, majör cerrahi işlem, aşırı sıvı ve kan kaybı ve yüksek ısı HİPEK uygulaması nedeniyle karmaşık ve özellikli bir süreçtir. HİPEK sırasında 41-43 °C arasında uygulanan intraperitoneal kemoterapi vücut sıcaklığını 40 °C'ye kadar yükseltebilir ve metabolik hız önemli derecede artar. Ayrıca geniş yüzeyle periton ve çoklu organ rezeksiyonu sıvı, kan ve protein kaybına neden olur. Protein özellikle de albümin kaybı cerrahi ile başlar postoperatif süreçte de devam eder. Cerrahi teknikler ve anestezi yönetimi iyileştirilmesine rağmen bu prosedürlerde hemodinamik, hematolojik, metabolik ve solunumsal parametrelerde değişiklikler sıklıkla görülür (4). Tüm bu problemler nedeni ile çalışmamıza dahil edilen hastalara intraoperatif dönemde yakın monitörizasyon amacı ile invazif arter ve santral venöz basınç monitörizasyonu, tekrarlayan arter kan gazı analizleri yapılarak sıvı, kan ve kan ürünleri replasmanı uygulanmıştır. Bu hasta grubunda hem HİPEK sırasında gelişen hiperdinamik dolaşımın, hem de rezeksiyon sırasında ciddi sıvı ve kan kayıpları sonucunda ortaya çıkan instabil hemodinamik değişikliklerin izlenmesinde invazif ve noninvazif hemodinamik monitörlerin kullanılması anestezi yönetimini iyileştirebilir. Bu konuda yapılan sistematik derlemede HİPEK sırasında hemodinamik yönetimin çok fazla farklılıklar gösterdiğine, farklı sıvı yönetimi ve hemodinamik izleme stratejilerini karşılaştıran ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç olduğuna dikkat çekilmiştir (7). Cerrahi süre, yaklaşık 60-90 dakika sürebilen HİPEK uygulaması nedeniyle genellikle uzundur. Kardiyovasküler stabiliteyi sağlamak, idrar çıkışını idame ettirmek, elektrolit bozukluklarını önlemek, yüksek ısının sebep olduğu vazodilatasyona ve artmış intraabdominal basınca bağlı azalan perfüzyon basıncını artırmak için yüksek hacimlerde sıvı replasmanları uygulanmaktadır. Yeni teknoloji minimal invazif hemodinamik monitörizasyon yöntemleri sistemik vasküler rezistans ve kardiyak output'un yanı sıra sıvı resüstasyonuna yanıtın değerlendirilmesinde yol gösterici olan atım hacmi değişimi ve nabız basıncı değişimi gibi dinamik parametrelerin izlenmesine de olanak tanır. Diğer tüm hiperdinamik durumlarda olduğu gibi, HİPEK sırasında ileri düzey hemodinamik monitörizasyon ile uygulanan hedefe yönelik sıvı tedavisi, standart sıvı tedavisine göre önemli ölçüde daha az komplikasyon, hastanede kalış süresi ve mortalite ile ilişkilidir (7).

Postoperatif süreçte görülen hematolojik değişikliklere intraoperatif dönmedeki aşırı kan kaybı, sıvı şiftleri, protein kaybı ve artmış sıvı döngüsü önemli katkıda bulunabilir. SRC ve HİPEK uygulamalarında kullanılan kemoterapötik ajanların sistemik etkileri oldukça az olmakla birlikte kullanılan ajanın tipi, dozu ve prosedürün süresi ile ilişkili olarak hematolojik toksisite görülebilir. Bu faktörlerle ilgili olarak hematolojik değişikliklerin insidansı farklılıklar gösterse de genellikle anemi,

trombositopeni, lökopeni ve nötropeni görülür. Hafif düzeyde hematolojik değişikliklerin insidansı oldukça yüksek olmasına rağmen ciddi düzeyde hematolojik değişikliklerin insidansı daha düşüktür (8-10). Hematolojik toksisitenin değerlendirildiği bir çalışmada trombositopeni insidansı %75'e ulaşan yüksek oranda bildirilirken Derece 3-4 trombositopeni insidansı %2,1 oranında bulunmuştur (9). Farklı kombinasyonda veya tek ajanın kullanıldığı hastalarda Derece 3-4 nötropeni insidansı ise %0-14,5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (8,10). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda postoperatif dönemde nötropeni görülmemesinde ve trombositopeni insidansının düşük bulunmasında, HİPEK uygulaması sırasında kullanılan kemoterapötik ajanların tek başına değil birlikte kullanımının ve prosedür süresinin ortalama 60 dakika olmasının etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Majör abdominal kanser cerrahisi büyük rezeksiyon ve preoperatif dönemde yapılan bağırsak temizliği nedeni ile önemli elektrolit değişikliklerine neden olabilir (11). Bu değişikliklerin ciddiyeti HİPEK uygulanan hastalarda kullanılan taşıyıcı solüsyonun içeriğine bağlı olarak da değişkenlik gösterebilir. Taşıyıcı solüsyon ve zorlu diürez ile ilişkili olarak en sık hipokalemi görülür (12). %5 dekstroz ile oksaliplatin uygulanan hastalarda hiperglisemi ile birlikte önemli hiponatremi görülebilir (13). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda preoperatif ve postoperatif dönemde en sık hipomagnezemi, daha az sıklıkla hipokalemi ve hipokalsemi gelişti. İntraoperatif dönemde arter kan gazı analizi ile kalsiyum ve potasyum değerlerinin tekrarlayan ölçümleri ve gerekli replasman tedavisinin yapılması bu sonuçta etkili olabilir. SRC ve HİPEK yapılan hastalarda intraoperatif dönemde replasman gerektiren hipomagnezemi oranı oldukça yüksektir (5). Abdominal cerrahi geçiren kanser hastalarında erken dönemde replasman tedavisi uygulandığında, postoperatif dönemde hipomagnezemi ile ilişkili komplikasyonlar görülmemiştir. Ancak özellikle kardiyak aritmilerin gelişmesi açısından riskli hastalarda magnezyum düzeyinin rutin olarak izlenmesi düşünülmelidir (11). Elektrolit bozukluklarına sekonder oluşabilecek komplikasyonlar dikkate alındığında, perioperatif dönemde magnezyum dahil tüm elektrolit düzeylerinin yakından izlenmesi ve bozuklukların düzeltilmesi gereklidir.

Cerrahi ve anesteziye karşı oluşan stres yanıtı, karaciğerde glikoz üretiminin artmasına ve periferik dokularda glikoz kullanımının azalmasına neden olarak perioperatif hiperglisemi gelişimine katkıda bulunur. Perioperatif hiperglisemi genel cerrahi hastalarında %20-40 oranında bildirilmektedir ve hastaların çoğunda DM tanısı vardır (14). Çalışmamızda perioperatif hiperglisemi daha yüksek oranda (%46) görüldü ve bu hastaların çoğunda DM tanısı yoktu. Majör cerrahi ile birlikte HİPEK uygulanması daha şiddetli bir hipermetabolik yanıtı neden olarak hiperglisemi gelişimine katkıda bulunabilir. Aynı zamanda bu hasta grubunda HİPEK sırasında taşıyıcı solüsyonun içeriğinde %5 dekstroz kullanılması da hiperglisemi

riskini ve şiddetini artırabilir (15). SRC ve HİPEK prosedürünün uygulandığı hastalara postoperatif bulantı ve kusma tedavisi için yüksek doz deksametazon verildiğinde hiperglisemi çok yüksek oranlarda görülmüştür. Daha düşük doz steroid alan hastalarda hiperglisemi insidansı hem daha düşük, hem de steroid almayan hastalara benzer bulunmuştur (16). Perioperatif hiperglisemi genel cerrahi hastalarında mortalite ve komplikasyon riskinin artışı ile ilişkilidir (17,18). Bununla birlikte SRC ve HİPEK prosedürü uygulanan hastalarda postoperatif hipergliseminin hasta sonuçları üzerine olumsuz etkisi gösterilmemiştir (16). Ancak bu sonuçta hipergliseminin ameliyat sonrası ilk ölçülen serum glikozu >140 mg/dL olması olarak tanımlanması etkili olabilir. Çalışmamızda postoperatif şiddetli hiperglisemisi olan hastalarda da komplikasyon oranları ve hastanede kalış süresi artmamıştı. Cerrahi sonrası dönemde bu hasta grubunda kısa süreli şiddetli veya hafif hiperglisemi hasta sonuçlarını olumsuz etkileyebilir. Cerrahi lokalizasyon, prosedürün invazif olması, anestezi tipi, intraoperatif sıvı tedavisi ve beslenme desteği gibi pek çok faktör hiperglisemi gelişimi ve şiddeti ile ilişkilidir (14). Bu nedenle SRC ve HİPEK gibi özellikli prosedürlerin uygulandığı hasta grubunda, şiddetli ve persistan hiperglisemi gelişimindeki risk faktörlerini ve hasta sonuçları üzerine etkisini değerlendirecek, daha büyük örneklem hacmi ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Cerrahi prosedürler uygulanırken böbrek fonksiyonlarını sürdürmek ve hasarı önlemek perioperatif sonucu iyileştirmede önemlidir. ABH için bilinen risk faktörleri içinde hipovolemi, hipotansiyon, majör cerrahi, nefrotoksik ilaçlar, kan transfüzyonu ve sistemik enflamasyon yer almaktadır. SRC ve HİPEK prosedürü sonrasında ABH gelişiminde, hipertansiyon ve düşük intraoperatif diürez bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (19). Doğru sıvı ve transfüzyon yönetimi, vazopressör ve inotropik ilaçlarla etkin dolaşan kan hacminin devam ettirilmesi ile böbrek hasarının önlenmesi amaçlanır. Bununla birlikte majör cerrahi ile ilişkili risk faktörlerinin yanı sıra, HİPEK uygulaması hem hiperdinamik yanıtı neden olarak hem de intraabdominal basınç artışına katkıda bulunarak böbrek hasarına neden olabilir. Diüretikler, dopamin infüzyonu, mannitol ve/veya sodyum tiyosülfat kullanımı gibi böbrek koruyucu protokollerin uygulandığı hastalarda ABH insidansında azalma olmaması ve kan ve sıvı replasmanı ile ABH arasında korelasyon bulunmaması HİPEK sırasında kullanılan kemoterapötik ajanların nefrotoksik etkilerinin de ABH gelişiminde rol oynadığını düşündürmektedir (7). HİPEK prosedürlerinde postoperatif ABH gelişimi %0 ile %30,5 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (20,21). Sisplatin ile SRC ve HİPEK uygulanan over kanserli hastalarda ABH insidansı daha yüksek (%48) bulunmuştur (19). Bu farklılıkta pek çok faktör rol oynasa da ABH'yi tanımlamada farklı kriterlerin kullanılması önemli bir role sahiptir. Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ABH insidansı %19,2 bulundu ve Böbrek Hastalıkları:

Küresel Sonuçların İyileştirilmesi (KDIGO) kriterlerine göre ABH'yi tanımlayan çalışmaların sonuçları ile benzerdi (22-23). HİPEK uygulanan hastalar için ABH değerlendirilmesinde sıklıkla RIFLE (Risk, Hasar, Yetmezlik, Böbrek fonksiyon kaybı ve Son dönem böbrek hastalığı) veya AKIN (ABH ağı grubu) kriterleri kullanılmıştır. HİPEK işleminden iki hafta sonrasına kadar ABH'yi belirlemede RIFLE (%30,5) kriterlerinin kullanımının AKIN (%22) kriterlerine göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (21). Yine aynı çalışmada HİPEK sonrası akut böbrek yetmezliğinin yaygın bir problem olmadığı ancak ABH'nin önemli bir komplikasyon olduğu görülmüştür. ABH insidansının değerlendirildiği bir diğer çalışmada da hastaların çoğunda postoperatif 1. günde ABH görülmüş ve 3. günde tam iyileştiği belirlenmiştir (22). Çalışmamızda da benzer şekilde KDIGO kriterlerine göre ABH gelişen hastalarda ilk 48 saat içinde Evre 1 ABH gelişmiş, kreatinin değerleri 72 saat içinde normal değerlere gerilemişti. Bununla birlikte postoperatif erken dönemde gelişen ABH, postoperatif dönemde derece 3-4 komplikasyon gelişimi ile ilişkili bulundu.

SRC ve HİPEK prosedürü sonrası morbidite ve mortalite ile ilişkili olan risk faktörleri arasında tümör yükü, uzun cerrahi süre, intraoperatif 2,5 litreden daha fazla kan kaybı, peritonektomi, ince barsak rezeksiyonu ve artan sayıda anastomoz varlığı tanımlanmıştır. Sık karşılaşılan komplikasyonlar arasında ileus, anastomoz kaçağı, postoperatif kanama, apse, yara yeri enfeksiyonu ve sütür açılması yer alır. Diğer yüksek riskli onkolojik cerrahi prosedürler ile karşılaştırıldığında 30 günlük mortalite oranı SRC ve HİPEK prosedüründe daha düşük (%1,1) bulunmuştur (24). Benzer şekilde SRC ve HİPEK yapılan gastrik kanser hastalarında mortalite insidansı %4,8'dir ve bu oran majör gastrointestinal cerrahi ile karşılaştırılabilir (25). Postoperatif dönemdeki yüksek komplikasyon oranları merkez deneyimi ile ilişkilidir ve deneyimin artırılması ile morbidite ve mortalite oranları azaltılabilir (24,25). Bu hasta grubunda hasta seçimi de oldukça önemlidir. İleri yaşta veya daha fazla hastalık yükü olan hastalarda risk daha yüksek olabileceği için başlangıçta multidisipliner bir ekip kapsamlı değerlendirme yapmalıdır (25). İntravenöz sıvı uygulamasında hedefe yönelik bir yaklaşım, erken postoperatif beslenme ve ambulasyon, multimodal ağrı yöntemleri ve preoperatif besin takviyesini içeren Cerrahi Sonrası Hızlandırılmış İyileşme (ERAS) protokolünün SRC ve HİPEK hastalarında uygulanması intravenöz sıvı replasmanında, postoperatif narkotik kullanımında, komplikasyon oranlarında ve hastanede kalış süresinde azalma ile ilişkilidir (26). Çalışmamızda intraabdominal sepsis nedeni ile mortalite görülen iki olgu ileri yaşta, ASA fiziksel skorlaması 3 ve önceden geçirilmiş çok sayıda tümör cerrahisi olan hastalardı. Preoperatif dönemde hastaların komorbiditelerinin belirlenmesi ve fiziksel durumunun değerlendirilmesi, hasta sonuçlarını iyileştirmek açısından intraoperatif yönetim kadar önemlidir ve dikkatle yapılmalıdır.

Sonuç

SRC ve HİPEK prosedürü uygulaması hem cerrahi hem de anestezi ekibi için pek çok zorluk içeren kompleks cerrahi yöntemlerden biridir. Özellikle intraoperatif ve postoperatif dönemde ortaya çıkan hemodinamik, hematolojik ve metabolik sorunlar, yakın takip ve ileri düzeyde monitörizasyon ile önlenabilir. Bu nedenle hasta seçimi ve hazırlığından başlayarak, perioperatif süreçte gelişebilecek morbidite ve mortaliteyi azaltmak için protokoller oluşturulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no:11/10).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.K.E., Z.A., N.A., Konsept: S.K.E., Ç.V., Ö.S.C., Dizayn: S.K.E., Ç.Y.G., Veri Toplama veya İşleme: S.K.E., Ç.V., Ç.Y.G., Analiz veya Yorumlama: S.K.E., Z.A., Literatür Arama: S.K.E., Ç.V., Yazan: S.K.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, et al. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol.* 1989;16(4 Suppl 6):83-97.
2. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, et al. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology.* 1998;55:130-138.
3. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using pharmacologic data to plan clinical treatments for patients with peritoneal surface malignancy. *Curr Drug Discov Technol.* 2009;6:72-81.
4. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, et al. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia.* 2008;63:389-395.
5. Miao N, Pingpank JF, Alexander HR, et al. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis: hemodynamic, metabolic, and anesthetic considerations. *Ann Surg Oncol.* 2008;16:334-344.
6. Mizumoto A, Canbay E, Hirano M, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at a single institution in Japan. *Gastroenterol Res Pract.* 2012. doi: 10.1155/2012/836425
7. Bezu L, Raineau M, Delomenie M, et al. Haemodynamic management during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A systematic review. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39:531-542.
8. Hakeam HA, Arab A, Azzam A, et al. Incidence of leukopenia and thrombocytopenia with cisplatin plus mitomycin-c versus melphalan

- in patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81:697-704.
9. Wong EYT, Tan GHC, Kumar M, et al. Hematological toxicities associated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2020;16:e38-e46.
 10. Votanopoulos K, Ihemelandu C, Shen P, et al. A comparison of hematologic toxicity profiles after heated intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin and mitomycin C. *J Surg Res*. 2013;179:e133-e139.
 11. Schwarz RE, Nevarez KZ. Hypomagnesemia after major abdominal operations in cancer patients: clinical implications. *Arch Med Res*. 2005;36:36-41.
 12. Escobar B, Medina-Piedrahita P, Gómez-Henao P, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Main concepts for anaesthetists. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2018;46:134-142.
 13. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, et al. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;15:535-541.
 14. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative hyperglycemia management: an update. *Anesthesiology*. 2017;126:547-560.
 15. De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, et al. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int*. 2008;28:61-66.
 16. DiSano JA, Wischhusen J, Schaefer EW, et al. Postoperative hyperglycemia in patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: A cohort study. *Int J Surg*. 2019;64:5-9.
 17. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33:1783-1788.
 18. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg*. 2015;261:97-103.
 19. Angeles MA, Quenet F, Vieille P, et al. Predictive risk factors of acute kidney injury after cytoreductive surgery and cisplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian peritoneal carcinomatosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:382-391.
 20. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg*. 2009;249:900-907.
 21. Arjona-Sánchez A, Cadenas-Febres A, Cabrera-Bermon J, et al. "Assessment of RIFLE and AKIN criteria to define acute renal dysfunction for HIPEC procedures for ovarian and non ovarian peritoneal malignances". *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:869-876.
 22. Naffouje SA, Tulla KA, Chorley R, et al. Acute kidney injury increases the rate of major morbidities in cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018;35:163-168.
 23. Cata JP, Zavala AM, Van Meter A, et al. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia*. 2017;34:538-544.
 24. Foster JM, Sleightholm R, Patel A, et al. Morbidity and mortality rates following cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy compared with other high-risk surgical oncology procedures. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e186847.
 25. Wu Z, Li Z, Ji J. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:63.
 26. Webb C, Day R, Velazco CS, et al. Implementation of an Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) program is associated with improved outcomes in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:303-312.