

Memede İn Situ Duktal Karsinom

Dr. Gürsel Remzi SOYBİR

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, II. Cerrahi Kliniği, İSTANBUL

Geçmişte tüm meme kanserleri arasında %1 den daha az yer tutan ve çok sık rastlanmayan bir lezyon iken, günümüzde mammografinin gelişen tekniği ve yaygın kullanılması ile birlikte yeni tanı konan meme kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturan in situ duktal karsinom (İSDK) için ABD'de 1996 yılında 30 bin yeni olgu olduğu bildirilmiştir. Palpabl meme kanserlerinin %1-5, asemptomatik, mammografi ile tesbit edilen non-palpabl kanserlerin ise %40'ini oluşturur (1,2,3).

İSDK başlığı altında değişken habis potansiyellere sahip yapısal ve biyolojik olarak heterojen bir grup lezyondan oluşan bu modern hastalığın sınıflandırma ve tedavisinde tartışmalı konular mevcuttur. İSDK'un ortaya çıkış şekli ve doğal seyri geniş bir yelpazede olması, lezyonun histolojik ve biyolojik heterojenitesi yanında hasta bireylerin immün defansındaki farklılıklardan da kaynaklanmaktadır (2).

İSDK tedavisinde amaç lezyonun invaziv kansere dönüşümünün engellenmesi ve varsa o anda mevcut invaziv kanserin tedavi edilmesini kapsamaktadır. Heterojen bir lezyon olan İSDK için tek bir teröpatik yaklaşım da söz konusu değildir (4). Her ne kadar bu lezyon için radikal bir işlem gibi görünse de mastektomi, hastalığın yüksek multisentrisitesi ve senkron veya metakron invaziv kanser var olma olasılığı (5,6,7,8,9,10,11) yüzünden yıllar boyu altın standart tedavi şekli olarak uygulanmıştır (12,13,14,15). Diğer taraftan hastalığın nadiren invaziv hale dönüştüğünü, hastalara mastektomi ile aşırı tedavi uygulandığını düşünerek, basit eksizyon, geniş eksizyon, ya da bu tedavi şekilleri ile birlikte radyoterapinin (RT) uygulandığı modelleri önerenler de mevcuttur.

İSDK'un en masum şekli olan düşük nükleer gradlı, nekrozsuz, östrojen (ER) ve progesteron reseptörü (PR) pozitif, c-erbB2 negatif formu tedavi edilmediğinde invaziv hale gelmeyebilir. Bu şartlar bu tür lezyonların başlangıçta invaziv hale gelebilir diye nitelendirilip, aşırı tedavi endişesini getirirken, diğer taraftan bu kriterleri

pozitif olan olan bir lezyonun yetersiz tedavi ile invaziv forma dönüşme korkusu mevcuttur (2,4). Bu yüzden radikal tedavisi yapılmadığı takdirde hangi lezyonların invaziv hale dönüşebileceği, kimlerin tedavi gerektirdiği, hangi tedavinin uygun olduğu, hangi lezyonların konservatif tedavi edildiğinde mastektomiye oranla yüksek nüks oranları getireceği, mastektomi gerekmiyorsa hangi lezyonların sadece eksize edilip hangilerine RT ilave edilmesi gerektiği halen bütün dünyanın tartıştığı sorulardır.

SINIFLANDIRMA

Günümüzde İSDK için evrensel olarak kabul edilen bir histopatolojik sınıflama yoktur (16). Patologlar tarafından bir süredir kullanılan mikropapiller, kribriform, papiller, solid ve komedo şeklinde 5 sınıfa ayrılmış bir sınıflama daha sonra komedo ve nonkomedo şeklini almıştır (6,17,18). Komedo şekli genellikle daha yüksek nükleer grad, anöploid, yüksek proliferasyon hızı, yüksek Her-2/neu ekspresyonu ve de daha habis klinik fenotipi temsil etmektedir (6,17,18,19,20,21,22,23,24,25). Ancak, patologlar arasında, komedo İSDK diyebilmek için ne kadar komedo içeriği olması gerektiği konusunda bir fikir birliği oluşmamıştır. Lagios, Tavassoli ve Page komedo içeriğinin miktarının önemli olmadığını %10 veya %20 içeriğin bile komedo lezyon olarak kabul edilmesini önerirken (17,18,26), Silverstein grubu (27) eski çalışmalarında komedo lezyon diyebilmek için lezyonun %50 den fazla, Silverberg (28) ise %70 den fazla komedo içeriği olması gerektiğini bildirmişlerdir. Daha sonra Poller ise %75 ve daha fazla içerik için pür komedo, %55-75 arasına non-pür komedo, 55 den azına ise non-komedo demiştir (29).

Histopatolojik özelliklere bakarak yapılan bir sınıflandırma İSDK'u oldukça basite indirgemektedir (30). Biopsi örnekleri içinde genellikle değişik alt gruplar değişik oranlarda bulunmaktadır. Silverstein'in bir serisinde bildirilen (27) İSDK'ların %73 ünde bir ya da ikiden fazla yapı bir arada

bulunmaktadır. Bu şekil bir sınıflamanın yetersiz bir sınıflama olmasından (30) yola çıkarak İSDK lezyonunun biyolojik potansiyelini de inceleyen faktörler gündeme gelmiştir. Bunlardan ilki olan nükleer grad yapısal faktörlere göre üstün olan bir biyolojik faktör olup agresif klinik gidişin ve başarısızlık oranlarını en iyi belirleyen temel histopatolojik faktör haline gelmiştir (31,32,33). Geniş lokal eksizyon ve RT uygulanmış lezyonlarda çok değişkenli analizlere göre lokal nüksleri belirleyen tek anlamlı faktör nükleer grad olmuştur (34). Bu çalışmada önceden yapılan tek değişkenli analizde ER, PR, S fazı, piloidi, p53, mikrokalsifikasyon varlığı, palpabilite, tanı konduğu andan sonraki geçen süre ve yaş gibi faktörlerin anlamlı olmadıkları ortaya konmuştur. Nükleer grad, cerrahi sınır genişliği, tümör çapı, nekroz varlığı, komedo tip, ve Her-2/neu pozitifliği anlamlı faktörler olarak belirtilirken, Cox'un çok değişkenli analizi uygulandığında bunlardan sadece nükleer grad, cerrahi sınır genişliği, tümör çapı ve nekroz varlığının anlamlı faktör olduğu ortaya konmuştur. Bir çok başka araştırmacı da lokal rekürrens için nükleer grad, komedo tip nekroz, tümör çapı, ve cerrahi sınır genişliğini anlamlı belirleyici faktör olarak bildirmişlerdir (33,34,35,36,37,38,39). Daha sonra bunların içinde ikisi olan nükleer grad ve nekroz varlığı birleştirilerek, gayet basit ve hemen her olguya uygulanabilen "Van Nuys Klasifikasyonu" oluşturulmuştur (35). Bu sınıflamaya göre yüksek nükleer gradlı olan tüm hastalar prognostik olarak en kötü olan grup üçe alınmaktadır. Nükleer grad 1 veya 2 olan hastalar ise nekrozun varlığında grup ikiye yokluğunda ise grup bire alınmaktadır. Bu sınıflama lokal nüksü belirlemede güçlü bir sınıflama olsa da tedavinin planlanmasında yeterli değildir (4). Bu sınıflamaya göre çapı küçük ama nükleer grad yüksek bir lezyona, ya da nükleer grad düşük ama çapı geniş olan cerrahi sınırların güvenli sağlanamayacağı bir lezyon için yeterli bir açıklama getirilememektedir.

İSDK'da tedavi planlamasında yönlendirici olacak yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulmuş ve sonrasında, nükleer grad ve nekrozun yanına tümör çapı ve sınır genişliğinin de katıldığı "Van Nuys

Prognostik İndeksi" (VNPI) oluşturularak nümerik bir algoritma sunulmuştur (36) (Tablo 1). Bu indekse göre hastalar kolayca sınıflanabilmekte ve tedavileri kesin ve net bir şekilde belirlenen risk gruplarına ayrılmaktadır. Bu inceleme esas alındığında; tümör çapı, cerrahi sınır genişliği ve patolojik kriterlere 1 ile 3 arası nümerik değerler verilmektedir. Çap için 15 mm ve ufak lezyonlara 1, 16 ile 40 mm arası lezyonlara 2, 41 mm den daha büyük lezyonlara ise 3 puan verilmektedir. Cerrahi sınır için 10 mm ve daha geniş temiz sınırlar için 1, 1-9 mm arası temiz sınırlar için 2, 1 mm ve daha yakın temiz sınırlar için ise 3 puan verilmektedir. Patolojik değerlendirmede grad yüksek olan tüm olgulara 3 puan verilirken grad düşük olan, yani grad 1 veya 2 lezyonlar için eğer beraberinde nekroz varsa 2, nekroz yoksa 1 puan verilmektedir. Bu üç parametreden alınan puanlar toplandığında elde edilen skora görede tedavi şekli planlanmaktadır. Toplam skoru 3 veya 4 olanlar için sadece eksizyon yeterli olurken, 5, 6, 7 olanlar için eksizyona RT ilavesi önerilmekte, 8 ve 9 skorları için ise 5 yıl içerisinde lokal nüks ihtimali %60 olarak düşünülmekte ve kabul edilemeyecek bu oran için mastektomi önerilmektedir (27) (Tablo 2).

TABLO 2: İSDK'DA VNPI'E GÖRE TEDAVİ REHBERİ

VNPI Skoru	Tedavi
3 veya 4	Sadece Eksizyon
5,6 veya 7	Eksizyon + RT
8 veya 9	Mastektomi

TEDAVİ

Eski çalışmalarda, İSDK tanısı konan hastalarda aynı anda invazif kanser bulunma olasılığı %30 olarak bildirilmiştir (8,10,11,40,41,42). İSDK sonrası invaziv kanserler genellikle 5-10 yıl arasında ortaya çıkmaktadır (30). İlk 5 yıl içinde oluşanlar genellikle İSDK ile aynı kadranda ve duktal histolojide olurken daha sonra ortaya çıkanlar

TABLO 1: VAN NUYS PROGNOSTİK İNDEKSİ

Skor	1	2	3
Çap (mm)	<16	16-40	>40
Temiz Sınır (mm)	>9	1-9	<1
Patolojik Sınıflama	Grad 1,2 Nekroz yok	Grad 1,2 Nekroz var	Grad 3 Nekroz var/yok

memenin herhangi bir kadranında çıkabilmekte ve yine duktal orijinli olmaktadır (43,44,45). Bu bilgiler ışığında, her ne kadar hafif formlarında doğruluğu günümüzde tartışılrsa da, total mastektomi, ekstensif multisentrisite ve birlikte olabilecek senkron veya metakron invaziv kanser olasılıkları yüzünden yıllardır rutin tedavi olarak kullanıla gelmiş ve etkinliği kanıtlanmış bir tedavi şeklidir (30). Toplam 1061 kadından oluşan 14 serinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında 2.3-15 yıl arası takiplerle mastektomi sonrası lokal nüks %0.75 - %4 arası, mortalite ise %1.7-8 arası bildirilirken (46), 585 hastadan oluşan 12 serinin bir diğer meta-analizinde 8.6 yıl ortalama takiple nüks oranı %3.2, mortalite ise %1.7 olarak hesaplanmıştır (47) (Tablo 3).

Mammografideki teknik ilerlemeler ve tarama programları sonucunda günümüzde birçok lezyon ufak, nonpalpabl, sadece mammografi ile tanınabilen lezyonlar olup, bu tür olgularda başlangıç tedavisi için meme koruyucu bir işleme daha çok eğilim vardır (2,62,63,64). Ancak İSDK'un premalign bir lezyon olup kütatif tedavi edilemediği şartlarda %50-100 arası oranlarda (30) invaziv kansere dönüştüğü gözönüne alındığında bu tür koruyucuların yukarıda belirtilen prognostik özelliklere göre yapılmasının en doğru yol olduğu ortaya çıkmaktadır (30). Sadece lokal eksizyon yapılan olgularda 16 yıllık takiple %10-63 arası nüks oranları verilmiştir (15,33,65,66,67,68,69,

70,71,72,73,74,75) (Tablo 4). Toplam 937 hastadan oluşan 15 serinin meta-analizi ile yapılan bir başka değerlendirmede sadece lokal eksizyon yapılan ve 30 yıla kadar takip edilen olgularda aynı tarafta tümör nüksü %19.3, kansere bağlı mortalite ise %1 den az olarak hesap edilmiştir (30). Burada tesbit edilen lokal nüks oranları, nükslerin %50-100 ünün invaziv olacağı düşünüldüğünde kabul edilemez boyutlara ulaşmaktadır. Bu yüzden böyle bir tedavi şekli belirlenen prognostik kriterlere göre nüks olasılığı çok düşük olan, örneğin küçük çaplı, düşük gradlı, nekrozu olmayan, cerrahi sınırları güvenli derecede negatif olan gibi özenle seçilmiş olgularda uygulanmalı, ayrıca bu kadınlar tüm günümüz bilgilerinden haberdar edilerek onayları alınmalıdır (30). Bu tür seçime tabii tutulmuş hastalarda yapılan sadece lokal eksizyon ile umut verici ama henüz sonuçlanmamış çalışmalar bildirilmektedir (6,33). Böyle olgularda bile uzun dönem takiplerle %0.5-1 arası lokal nüks olasılığı vardır (71,76,77). Son çalışmalarda sadece lokal eksizyonun klinik ve radyolojik olarak maliniteyi düşündürmeyen, selim karakterli bir lezyonda mikroskopik olarak 0.5 cm den daha küçük fokus şeklinde, insidental olarak bulunmuş, nonkomedo histolojik tipli İSDK olgularında geçerli olduğu söylenmektedir (73,78,79) (Tablo 4).

İnvaziv meme tümörlerinde RT'nin başarısı açıkça ortaya konduktan sonra İSDK olgularında

TABLO 3: MASTEKTOMİ UYGULANAN İSDK'LU HASTALARDA İPSİLATERAL NÜKS ORANLARI (27)

Çalışma	N	Takip (yıl)	Nüks
Archer (48)	52	11.1	0
Arnesson (66)	28	6.4	0
Ashikari (49)	110	1-10	2
Brown (50)	39	1-15	0
Carter (51)	38	6.2	0
Ciatto (52)	210	5.5	3
Farrow (53)	181	2-20	2
Fentiman (42)	76	4.8	1
Fisher (54)	28	7.1	0
Kinne (55)	101	11.5	1
Lagios (26)	53	3.7	2
Rosner (56)	182	5	-
Schuh (57)	51	5.5	0
Silverstein (34)	221	6.1	2
Simpson (58)	34	17.7	0
Sunshine (59)	68	10	0
Von Reuden (60)	47	1-22	0
Westbrook (61)	60	5-25	1
Toplam	1579	7.7 (ort)	14 (%0.09)

TABLO 4: SADECE LOKAL EKSİZYON YAPILAN İSDK'LU HASTALARDA İPSİLATERAL NÜKS ORANLARI (5)

Çalışma	n	Ortalama Takip(ay)	Toplam Nüks(%)	İnvazif Nüks(%)
Arnesson (66)	38	60	5 (13)	2 (40)
Baird (67)	30	39	4 (13)	1 (25)
Carpender (68)	28	38	5 (18)	1 (20)
Fisher (69)	22	39	5 (23)	2 (40)
Fisher (70)	391	43	64 (16)	32 (50)
Gallagher (15)	13	100	5 (38)	3 (60)
Lagios (33)	79	44	8 (10)	4 (50)
Page (71)	25	192	7 (28)	7 (100)
Price (72)	35	108	22 (63)	12 (55)
Schwartz (73)	72	449	11 (15)	3 (27)
Temple (74)	17	72	2 (12)	2 (100)
Toplam/ortalama	750	71	138 (18)	69 (50)

da geniş lokal eksizyonu RT'nin takip ettiği protokoller giderek artan şekilde kullanılmaktadır (80,81). Bununla ilgili, 1098 hastadan oluşan 14 serinin incelendiği bir meta-analiz çalışmasında 34-92 ay arası takip ile lokal nüks oranı %9.1, kansere bağlı mortalite ise %1.2 olarak hesap edilmiştir (37,67,69,70,82,89,90,91) (Tablo 5). Bu çalışmada yine İSDK için kısa sayılabacak bir takip süresi vardır (5). Ayrıca bu tür çalışmalarda cerrahi ve RT birlikte kullanılması gerektiğinden RT nin sırf kendi başarısı takdir edilememektedir (5). RT'nin etkinliği konusunda yapılan prospektif randomize çalışmalar sınırlıdır (5). National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project'in

(NSABP) sadece lumpektomi ile lumpektomi + RT nin kıyaslandığı, 17 nolu çalışma sonuçları RT'li grupta, 5 yıllık İSDK'suz yaşamın daha fazla olduğunu, ayrıca aynı tarafta kümülatif meme kanseri insidansının RT ile %10.4 den %7.5'e düştüğünü göstermiştir (33,70,71,72,73,74,75). Bu çalışmada da tümörlerin sadece %8 inin 2 cm'nin üzerinde olması, yine kısa süreli sayılabacak bir takip süresinin olması ve çalışmada tümörün histopatolojik özelliklerinin dikkate alınmamış olması gibi eksik yönler vardır (5). Günümüzde; cerrahi sınırlar temiz ama yakınsa, tam eksize edilen 2 cm'nin üzerinde büyüklüğü olan, yüksek grad ve komedo histolojisi olan lezyonlar için RT

TABLO 5: LOKAL EKSİZYON + RT YAPILAN İSDK'LU HASTALARDA İPSİLATERAL NÜKS ORANLARI (5)

Çalışma	n	Median Takip(ay)	Toplam Nüks(%)	İnvazif Nüks
Baird (67)	8	39	2 (25)	1
Bornstein (82)	38	81	8 (21)	5
Cutuli (83)	34	56	3 (9)	1
Fisher (69)	29	39	2 (7)	1
Fisher (70)	399	43	28 (7)	8
Haffty (84)	60	43	4 (7)	1
Kurtz (85)	43	61	3 (7)	3
McCormick (86)	54	36	10 (9)	3
Recht (87)	40	44	4 (10)	2
Ringberg (88)	21	84	3 (14)	3
Silverstein (89)	103	63	10 (10)	5
Solin (37)	172	84	16 (9)	7
Stotter (90)	42	92	4 (10)	4
Zafrani (91)	55	55	3 (6)	1
Toplam	1098	100 (9)	45	

ilavesinin gerekli olduğu bildirilmektedir (30).

İSDK da nüksler daha ziyade büyük, palpabl ve cerrahi temiz sınırın net şekilde sağlanamadığı olgularda olmaktadır (5). Nükslerin daha ziyade orijinal lezyonun olduğu tarafta olması, lokal nüksden İSDK'un biyolojik tavrından ziyade yetersiz eksizyonların sorumlu olduğunu göstermektedir (5). Lokal nüks oranları takip süresi arttığında daha yüksek olmakta bu yüzden kısa dönem takipli serilerin sonuçlarına da kuşku ile bakılmaktadır (13,15,75). Lokal nükste önemli faktörün cerrahi sınırlar olduğunu, sınırların tüm yönlerde 10 mm'nin üzerinde bir genişliğe sahip olduğu takdirde lokal nüks olasılığının çok düşük olduğunu ve böyle şartlarda sadece lokal eksizyon ile lokal eksizyon + RT yapılan hastalar arasında hiç bir fark olmadığını da bildiren çalışmalar vardır (4).

Bu tartışmaların ışığı altında, konuya baktığımızda, İSDK'da meme koruyucu cerrahi için elde edilen sonuçların henüz invaziv kanserlerde olduğu kadar emin ve etkili olmadığını görüyoruz. Hormonoterapi ve RT'yi de içeren, henüz devam eden klinik çalışmaların uzun dönem sonuçları alınana kadar, 2 cm den büyüklük, yüksek grad, nekroz varlığı, pozitif cerrahi tümör sınırı, komedo tip, gibi riski artırıcı faktörlerin olduğu hastalara mastektomi önermek en akılcı yol olmaktadır. Risk faktörlerinin olmadığı ve cerrahi temiz sınırların sağlandığı olgularda lokal eksizyonu RT izlemelidir. Sadece lokal eksizyon opsiyonu, klinik ve radyolojik olarak maligniteyi düşündürmeyen, selim karakterli bir lezyonda mikroskopik olarak 0.5 cm den daha küçük fokus şeklinde, insidental olarak bulunmuş, nonkomedo histolojik tipli İSDK olgularında seçilmelidir.

Karşı tarafta İSDK olma olasılığı %10'un altında (4), yine karşı meme invaziv kanser oranı ise kişinin normal meme dokusunda invaziv kanser olma olasılığı kadardır (47). Bu yüzden karşı memeye profilaktik bir cerrahi girişim söz konusu değildir (4,5).

Mastektomi sonrası rekonstrüksiyon ise İSDK da opsiyonel bir olaydır ve mastektomi ile eş zamanlı veya daha sonraki bir dönemde gerçekleştirilebilir (92).

İSDK da aksiller disseksiyon genelde gereksiz bir işlem olarak kabul edilmektedir. Aksiller metastaz oranı %1-2 arasındadır (93,94,95). Eğer lezyon mammografi ile tesbit edilmişse bu oran sifıra yaklaşmaktadır (96). Bununla beraber büyük semptomatik ve riski yüksek tümörlerde, kesit yapılmamış yerlerde mikroinvaziv hastalığın ola-

bileceği endişesi ile zaman kaybı ve morbiditenin minimum olduğu Level-I disseksiyon önerilmektedir (97,98).

İSDK da eksizyon sonrası gelişen nüksler yine küçük iseler lokal olarak eksize edilebileceğini bildirenler vardır (5). Ancak bunlarda yine temiz cerrahi sınırlar mutlaka sağlanması ve de daha önce RT yapılmadı ise tedaviye ilave edilmesi gerektiği bildirilmektedir (75). Diğer taraftan, gelişen lokal nükslerde mastektomi başarı ile uygulanmaktadır (13,99,100). Ancak koruyucu cerrahi sonrası gelişen nükslerin sağkalımı kısalttığına ilişkin de çalışmalar vardır (101,102,103). Burada uyulması gereken kural İSDK tedavisinin lokal nükslerin nasıl olsa başarılı şekilde tedavi edilebileceği düşüncesine dayandırılmamasıdır.

Tamoksifenin invaziv kanserlerde hem hastalıkla taraf hem de karşı taraf nükslerini azalttığı gösterilmişse de (5,104,105), İSDK'da NSABP'nin bu konu ile ilgili B-24 nolu çalışması henüz yayınlanmıştır (106). 1804 kadının yer aldığı, ortalama 74 ay takip edilen ve aralarında cerrahi sonrası sınırların pozitif olduğu hastaların da dahil olduğu İSDK'lu ve lumpektomi + RT uygulanan hastalar, günde 20 mg Tamoksifen ya da plasebo grubuna çift kör randomize edilmişlerdir. Bu hastalarda hastalıklı taraf veya karşı memede invaziv veya noninvaziv tümör gelişimleri gözlenmiş ve Tamoksifen alan grupta çok daha az tümör geliştiği (%8.2 ye karşılık %13.4) gösterilmiştir. Ancak henüz bu alanda Tamoksifen kullanımına ilişkin bir konsensus da sağlanmış değildir (5). Halen Avrupa ve Amerika'da süren diğer çalışmalarda olumsuz sonuçlar çıkmadığı takdirde, İSDK da rutin prevanatif amaçlı tamoksifen kullanımı klinikteki yerini alacaktır.

İSDK'da takip ömür boyu olmalıdır (5,30). Koruyucu cerrahi uygulananlarda 6. ayda hastalıklı taraf memeye çekilecek bir mammografi ile lezyonun tam çıkarıldığı gösterilmeli ve sonra yılda bir bilateral mammogramlara devam edilmelidir. Fizik muayene nüks olasılığının en yüksek olduğu 5 yıl boyunca 6 ayda bir, daha sonra yılda bir olmalıdır (5,30).

İSDK ya yaklaşım günümüzde etyolojiden ziyade morfolojik özelliklere göre yapılmaktadır. Zemindeki genetik değişikliklerin malign transformasyona yol açan morfolojik değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir (107). İnvazyon, metastaz, genomik elastisite, angiogenez ve malign fenotipin tam anlaşılmadığı memenin İSDK hastalığına biyolojik bir çözüm bulabilmek amacıyla araştırmalarımızı genişletmeliyiz.

KAYNAKLAR

1. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, Baker HW, McGregor FH, Murphy GP: Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer* 1980;45:2917-2924.
2. Odling-Smee CW: Ductal carcinoma in situ of the breast. (Letter) *Br J Surg* 1998;85:1165.
3. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA: Cancer statistics 1996. *CA Cancer Clin* 1996;46:5-28.
4. Silverstein MJ: Ductal carcinoma in situ of the breast. *Br J Surg* 1997;84:145-146.
5. Vezeridis MP, Bland KI: Surgical and medical management of in situ and early stage breast carcinoma. In: Singletary SE Ed, *Breast Cancer*, New York, Springer-Verlag 1999: 132-148.
6. Lagios MD: Ductal carcinoma in situ: Pathology and treatment. *Surg Clin North Am* 1990;70:853-871.
7. Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, et al: Intraductal carcinoma: Analysis of presentation, pathologic findings and outcome of disease. *Arch Surg* 1986;121:1303-1307.
8. Rosen PP, Braun DW, Kinne DW: The clinical significance of pre-invasive breast carcinoma. *Cancer* 1980;46:9199-925.
9. Von Rueden DC, Wilson RE: Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:105-111.
10. Rosen PP, Senie R, Schottenfeld D, et al: Noninvasive breast carcinoma: Frequency of unsuspected invasion and implications for treatment. *Ann Surg* 1979;189:377-382.
11. Schwartz GF, Patchefsky AS, Feig SA, et al: Clinically occult breast cancer: Multicentricity and implications for treatment. *Ann Surg* 1980;191:8-12.
12. Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, et al: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast. *N Engl J Med* 1988;318:898-903.
13. Fowble BL: Intraductal non-invasive breast cancer: A comparison of three local treatments. *Oncology* 1989;3:51-69.
14. Silverstein MJ, Waisman JR, Gierson ED, et al: Radiation therapy for intraductal carcinoma: Is it an equal alternative? *Arch Surg* 1991;126:424-428.
15. Gallagher WJ, Koerner FC, Food WC: Treatment of intraductal carcinoma with limited surgery: Long term follow-up. *J Clin Oncol* 1989;7:376-380.
16. Lagios MD, Page DL: In situ carcinomas of the breast: Ductal carcinoma in situ, Paget's disease, lobular carcinoma in situ, in Bland KI, Copeland EM III (eds): *The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases*, ed 2. Philadelphia, WB Saunders, 1998:261-283
17. Page DL, Anderson TJ: Intraductal carcinoma, in Page DL, Anderson TJ (eds): *Diagnostic Histopathology of the Breast*. New York, Churchill Livingstone, 1987:157-174.
18. Tavasolli FA: Intraductal carcinoma, in Tavasolli FA (ed): *Pathology of the Breast*. Norewalk CT, Appleton&Lange, 1992:229-261.
19. Rosen PP, Oberman HA: Intraepithelial (preinvasive or in situ) carcinomas, in Rosen PP, Oberman HA (eds): *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Mammary Gland*. Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1993:119-156.
20. Asmundstad TA, Haugen OA: DNA ploidy in intraductal breast carcinomas. *Eur J Cancer* 1992;26:956-959.
21. Meyer J: Cell kinetics of histologic variants of in situ breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat* 1986;7:171-180.
22. Allred DC, Clark GM, Molin R, et al: Overexpression of progression of in situ to invasive breast cancer. *Hum Pathol* 1992;23:974-979.
23. Barnes DM, Meyer JS, Gonzales JG, et al: Relationship between c-erbB-2 immunoreactivity and thymidine labelling index in breast carcinoma in situ. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:11-17.
24. Bartkova J, Barnes DM, Millis RR, et al: Immunohistochemical demonstration of c-erbB-2 protein in mammary ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol* 1990;21:1164-1167.
25. Bobrow LC, Happerfield LC, Gregory WM, et al: The classification of ductal carcinoma in situ and its association with biological markers. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:199-207.
26. Lagios MD, Margolin FR, Rose MR: Duct carcinoma in situ: Relationship of extent of noninvasive disease to the frequency of occult invasion, multicentricity, lymph node metastases, and short-term treatment failures. *Cancer* 1982;50:1309-1314.
27. Silverstein MJ, Craig PH: Ductal carcinoma in situ: controversial issues. In: Bland KI, Copeland EM (Eds): *The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998:1044-1071.
28. Moriya T, Silverberg SC: Intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast: Analysis of pathologic findings of 85 pure intraductal carcinomas. *Int J Surg Pathol* 1995;3:83-92.
29. Poller DN, Silverstein MJ, Galea M, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast: A proposal for a new simplified histological classification association between cellular proliferation and c-erbB-2 protein expression. *Mod Pathol* 1994;7:257-262.
30. Bland KI: Selection criteria for breast conservation in DCIS. In: *Postgraduate Course 8 of 85th*.

- Annual clinical congress of American College of Surgeons (San Francisco, October 10-15, 1999: 26-30.
31. Holland R, Peterse JL, Mills R, et al: Ductal carcinoma in situ: A proposal for a new classification. *Semin Diagn Pathol* 1994;11:167-180.
 32. Kuske RR, Bean JM, Garcia DM, et al. Breast conservation therapy for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:391-396.
 33. Lagios NM, Margolin FR, Westdahl PR, et al: Mammographically detected duct carcinomas in situ: Frequency of local recurrence following tylectomy and prognostic effect of nuclear grade on local recurrence. *Cancer* 1989;63:619-624.
 34. Silverstein MJ, Barth A, Poller DN, et al. Ten-year results comparing mastectomy to excision and radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J cancer* 1995;31:1425-1427.
 35. Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, et al: Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1995;345:1154-1157.
 36. Silverstein MJ, Lagios MD, Craig PH, et al. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1996;77:2267-2274.
 37. Solin LJ, Yet I-T, Kurtz J, et al: Ductal carcinoma in situ (intraductal carcinoma) of the breast treated with breast-conserving surgery and definitive irradiation. Correlation of pathologic parameters with outcome of treatment. *Cancer* 1993;71:2532-2542.
 38. Bellamy CO, McDonald C, Salter DM, Chetty U, Anderson TJ: Noninvasive ductal carcinoma of the breast. The relevance of histologic categorization. *Human Pathol* 1993;24:16-23.
 39. Fisher ER, Constantino J, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Protocol B-17. *Cancer* 1995;75:1310-1319.
 40. Ackerman LV, Katenstein AL: The concept of minimal breast cancer and the pathologist's role in the diagnosis of "early carcinoma". *Cancer* 1977;39:2755-2763.
 41. Rosen PP: Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast: *Monogr Pathol* 1984;25:59-105.
 42. Fentiman IS, Fagg N, Millis RR, et al: In situ ductal carcinoma of the breast: Implications of disease pattern and treatment. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:261-266.
 43. Frazier TC, Copeland EM, Gallaher HS, et al: Prognosis and treatment in minimal breast cancer. *Am J Surg* 1977;133:697-701.
 44. Holland R, Hendricks JHCL, Verbeck ALM, et al: Extent, distribution, and mammographic/histological correlations of breast ductal carcinoma in situ. *Lancet* 1990;335:519-522.
 45. Balch CM, Singletary SE, Bland KI: Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 1993;217:207-225.
 46. Vezeridis MP, Bland KI: Management of ductal carcinoma in situ. *Surg Oncol* 1994;3:309-325.
 47. Bradley SJ, Weaver EW, Bowman DL: Alternatives in the surgical management of in situ breast cancer: A meta-analysis of outcome. *Am Surg* 1990;56:428-432.
 48. Archer SC, Kemp BL, Gadd M, Shallenberger R, Ames FC, Singletary SE: Ductal carcinoma in situ of the breast: Comedo versus noncomedo subtype nonpredictive of recurrence of contralateral new breast primary. *Breast Dis* 7:353-360, 1994.
 49. Ashikari R, Hadju SI, Robbins GF: Intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 28:1182-1187, 1971.
 50. Brown PW, Silverman J, Owens P, et al: Intraductal "noninfiltrating" carcinoma of the breast. *Arch Surg* 111:1063-1067, 1990.
 51. Carter D, Smith RRL: Carcinoma in situ of the breast. *Cancer* 1977;40:1189-1193.
 52. Ciatto S, Bonardi R, Cataliotti L, Cardona G: Intraductal breast carcinoma: Review of a multicenter series of 350 cases. *Tumori* 1990;76:552-554.
 53. Farrow JH: Current concepts in the detection and treatment of the earliest of the breast cancers. *Cancer* 1970;25:468-477.
 54. Fisher ER, Leiming ER, Anderson S, et al: Conservative management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. *J Surg Oncol* 1991;47:139-147.
 55. Kinne DW, Petrek JA, Osborne MP, et al: Breast carcinoma in situ. *Arch Surg* 1989;124:33-36.
 56. Rosner D, Bdwan RN, Vana J, Baker HW, Murphy GP: Noninvasive breast carcinoma: Results of a national survey of The American College of Surgeons. *Ann Surg* 1980;147:192-139.
 57. Schuh ME, Nemoto T, Penetrante RB, Rosner D, Dao TL: Intraductal carcinoma: Analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. *Arch Surg* 1986;121:1303-1307.
 58. Simpson T, Thirlby RC, Dail DH: Surgical treatment of ductal carcinoma in situ of the breast: 10 to 20 year follow-up. *Arch Surg* 1992;127:468-472.
 59. Sunshine JA, Mosely HS, Fletcher WS, Kripphaene WW: Breast carcinoma in situ: A retrospective review of 112 cases with a minimum 10 years follow-up. *Am J Surg* 1985;150:44-51
 60. Von Reuden DC, Wilson WE: Intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1984;158:105-111.
 61. Westbrook KC, Gallager HS: Intraductal carcinoma of the breast: A comparative study. *Am J Surg* 1975;130:667-670.
 62. Frykberg ER, Bland KI: In situ breast carcinoma. *Adv Surg* 1993; 26:29-72.

63. Heteledikis S, Schnitt SJ, Morrow M, et al: Management of ductal carcinoma in situ. *CA* 1995;45:244-253.
64. Pierce SM, Schnitt SJ, Harris JR: What to do about mammographically detected ductal carcinoma in situ? *Cancer* 1992;70:2576-2578.
65. Frykberg ER, Bland KI: Management of in situ and minimally invasive breast carcinoma. *World J Surg* 1994;18:45-57.
66. Arnesson LG, Smeds S, Fagerberg G, et al: Follow-up of two treatment modalities for ductal cancer in situ of the breast. *Br J Surg* 1989;76:672-675.
67. Baird RM, Worth A, Hislop C: Recurrence after lumpectomy for comedo-type intraductal carcinoma of the breast. *Ann J Surg* 1990;159:479-481.
68. Carpeender R, Boulter PS, Cooke T, et al: Management of screen-detected ductal carcinoma in situ of the female breast. *Br J Surg* 1989;76:564-567.
69. Fisher ER, Sass R, Fisher B, et al: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (protocol 6). 1. Intraductal carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986;57:197-208.
70. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al: Lumpectomy compared with lumpectomy with irradiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:1581-1586.
71. Page DL, Dupont WD, Rogers LW, et al: Intraductal carcinoma of the breast: Following-up after biopsy only. *Cancer* 1982;49:751-758.
72. Price P, Sinnott HD, Gusterson B, et al: Ductal carcinoma in situ: Predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. *Br J Cancer* 1990;61:869-872.
73. Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, et al: Subclinical ductal carcinoma in situ of the breast: Treatment by local excision and surveillance alone. *Cancer* 1992;70:2468-2474.
74. Temple WJ, Jenkins M, Alexander F, et al: Natural history of in situ breast cancer in a defined population. *Ann Surg* 1989;210:647-653.
75. Harris JR: Clinical management of ductal carcinoma in situ. In: Harris JR, Hellman S, Henderson IC, et al (eds): *Breast Disease*. Philadelphia: Lippincott, 1991:223-239.
76. Betsill WL, Rosen PP, Lieberman PH, et al: Intraductal carcinoma: Long-term follow-up after treatment by biopsy alone. *JAMA* 1978;239:1863-1867.
77. Page DL, Dupont WD, Rofers LW, et al: Continued local recurrence of carcinoma 15-25 years after diagnosis of low grade ductal carcinoma in situ of the breast treated only by biopsy. *Cancer* 1995;76:1197-1200.
78. Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, et al: Heterogeneity of intraductal carcinoma of the breast. *Cancer* 1989;63:731-741.
79. Schwartz GF, Patchefsky AS, Finkelstein SD, et al: Nonpalpable in situ ductal carcinoma of the breast: Predictors of multicentricity and microinvasion and implications for treatment. *Arch Surg* 1989;124:29-32.
80. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al: Eight-years results of a randomised clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989;320:822-828.
81. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, et al: Conservative treatment of early breast cancer. *Ann Surg* 1990;211:250-259.
82. Bornstein BA, Recht A, Connolly JL, et al: Results of treating ductal carcinoma in situ of the breast with conservative surgery and irradiation therapy. *Cancer* 1991;67:7-13.
83. Cutuli B, Tessier E, Piat J-M, et al: Radical surgery and conservative treatment of ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Cancer* 1992;28:649-654.
84. Haffty BC, Pschel RE, Papadopoulos D, et al: Radiation therapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Conn Med* 1990;54:482-484.
85. Kurtz JM, Jacqueier J, Torhors J et al: Conservation therapy for breast cancers other than infiltrating ductal carcinoma. *Cancer* 1989;63:1630-1635.
86. McCormick B, Rosen PP, Kinne D, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast: An analysis of local control after conservation surgery and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:289-292.
87. Recht A, Danoff BS, Solin LJ, et al: Intraductal carcinoma of the breast: Results of treatment with excision biopsy and irradiation. *J Clin Oncol* 1985;3:1339-1343.
88. Ringberg A, Anderson I, Aspergen K, et al: Breast carcinoma in situ in 167 women incidence, mode of presentation, therapy and follow-up. *Eur J Surg Oncol* 1991;17:466-476.
89. Silverstein M, Cohlman B, Gierson ED, et al: Ductal carcinoma in situ: 227 cases without microinvasion. *Eur J Cancer* 1990;28:630-634.
90. Stotter AT, McNeese M, Oswald MJ, et al: The role of limited surgery and irradiation in primary treatment of ductal in situ breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;18:283-287.
91. Zafrani B, Fourquet A, Vilcoq JR, et al: Conservative management of intraductal breast carcinoma with tumorectomy and radiation therapy. *Cancer* 1986;57:1299-1301.
92. Gilliland MD, Larson DL, Copeland EM: Appropriate timing for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 1983;72:335-340.
93. Frykberg ER, Ames FC, Bland KI: Current concepts for management of early (in situ and occult invasive) breast carcinoma. In: Bland KI, Copeland EM (eds) *The Breast: Comprehensive*

- Management of Benign and Malignant Disease. Philadelphia: Saunders, 1991;731-751.
94. Silverstein MJ, Gierson ED, Colburn WJ, et al: Axillary lymphadenectomy for intraductal carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991;172:211-214.
 95. Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED, et al: Axillary lymph node dissection for intraductal breast carcinoma-is it indicated? *Cancer* 1987;59:1819-1824.
 96. Balch CM, Singletary SE, Bland KI: Clinical decision-making in early breast cancer. *Ann Surg* 1993;217:207-225.
 97. Frykberg ER, Bland KI: In situ breast carcinoma. In: Cameron JL (ed) *Advances in Surgery*. St. Louis: Mosby Year Book, 1993;29-72.
 98. Frykberg ER, Masood S, Copeland EM, et al: Ductal carcinoma in situ of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993;177:425-440.
 99. Solin LJ, Fowble B, Schultz DJ, et al: Definitive irradiation for intraductal carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:843-850.
 100. Solin LJ, Recht A, Fourquet A, et al: Ten-year results of breast-conserving surgery and definitive irradiation for intraductal carcinoma (ductal carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1991;68:2337-2344.
 101. Stotter AT, McNeese MD, Ames FC, et al: Predicting the rate of locoregional failure after breast conservation therapy for early breast cancer. *Cancer* 1989;64:2217-2225.
 102. Caitto S, Grazzini C, Iossa A, et al: In situ ductal carcinoma of the breast. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:220-224.
 103. Stotter A, Atkinson EN, Fairston BA, et al: Survival following locoregional recurrence after breast conservation surgery therapy for cancer. *Ann Surg* 1990;212:166-172.
 104. Fisher B, Constantino J, Redmond C, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479-484.
 105. Fornander T, Rutqvist L, Cedermar B, et al: Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: Occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989;1:117-120.
 106. Fisher B, Dignam J, Woplmarm N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH: Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:9169 1993-2000
 107. Lakhani SR, Collins N, Stratton MR, Sloan JP: Atypical ductal hyperplasia: Clonal proliferation with loss of heterozygosity on chromosomes 16q and 17p. *J Clin Pathol* 1995;48:611-615.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Gürsel SOYBİR

Teşvikiye Mah. Kalıpçı sok.

Polat Apt. 66/4, Nişantaşı 80200, İSTANBUL

Genel Cerrahi Kliniğinde Nozokomiyal İnfeksiyonların Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS OF NOSOCOMIAL INFECTIONS IN GENERAL SURGERY DEPARTMENT

Dr. Mustafa ALDEMİR*, Dr. M. Faruk GEYİK**, Dr. Gülşen YILMAZ*,
Dr. Ömer Faruk KÖKOĞLU**, Dr. Salih HOŞOĞLU**, Dr. H. İbrahim TAÇYILDIZ*

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,

(*) Genel Cerrahi ABD, (**) İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, DİYARBAKIR

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, genel cerrahi kliniğinde nozokomiyal infeksiyon (NKİ)'lerin sıklığını, türlerini, infeksiyon etkenlerini ve risk faktörlerini ortaya koymak için gerçekleştirildi.

Durum Değerlendirilmesi: Cerrahi hastalarda önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan NKİ'ler, hastanede kalış süresini uzattığı ve tedavi maliyetini artırdığı için, infeksiyon için önleyici tedbirleri gündeme getirmiştir.

Yöntem: Hastanemiz Genel Cerrahi Kliniğinde Ocak 1997-Aralık 1998 tarihleri arasında yatırılan 1770 hastada, hastanemiz "İnfeksiyon Kontrol Komitesi" tarafından, aktif prospektif süveyans çalışması gerçekleştirildi. NKİ tanımlamasında, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) kriterleri kullanıldı. Yatan hastalarda gelişen NKİ'lerin risk faktörleri, infeksiyon türleri ve etken mikroorganizmalar araştırıldı.

Çıkarımlar: İki yıllık sürede 91 hastada 104 NKİ görüldü ve NKİ hızı %5,1 olarak saptandı. En sık cerrahi alan infeksiyonları (CAİ) (%2,9), üriner sistem infeksiyonları (%1,5) idi. En sık izole edilen patojenler Escherichia coli (%42,6), Staphylococcus aureus (%14,8)'dur. NKİ gelişen hastalarda en sık uygulanan girişimler; üriner kateterizasyon (%35,5), intravenöz kateter girişi (%33,2), orotrakeal entübasyon (%27,5) ve en sık izlenen risk faktörleri; H2 reseptör blokleri kullanımı, kan transfüzyonları, bilinç kapallığı ve malignensi idi.

Sonuçlar: Kliniğimizde, ikinci yılda NKİ oranlarının %8,4'den %2,5'a düştüğünü saptadık. Cerrahi kliniklerinde en sık görülen NKİ, CYI'dır ve infeksiyon hızını azaltmak için cerrahi personel aydınlatılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Hastane infeksiyonları, Genel Cerrahi Kliniği, süveyans

SUMMARY

This research was performed in order to find out the incidence, types, risk factors of nosocomial infections in the general surgery departments. Due to its prolonged hospitalization time and increased medical treatment cost, nosocomial infections caused an important morbidity and mortality in the surgical patients and made preventive measures of infections a current issue. A prospective active surveillance was performed on 1770 patients hospitalized at the general surgery departments of our hospital between January 1997 and December 1998 through the "Infection Control Committee". For the definition of nosocomial infection criteria proposed by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 1988 was used. Responsible micro-organisms, infection sites and risk factors of nosocomial infections that appeared in hospitalized patients were investigated. It was determined that 104 nosocomial infections were in 91 patients in the course of last two years, the incidence of nosocomial infection was 5.1%. The most common infection sites were surgical wound (2.9%) and urinary tract (1.5%). The most frequently isolated micro-organisms were E.coli (42.6%) and S.aureus (14.8%). The most

frequently applied attempts were urethral catheterisation (35.5%), intravenous catheter application (33.2%) and orotracheal intubation (27.5%). The most frequently risk factors were H₂ receptor antagonists, blood transfusions, unconsciousness and malignancy. At our clinic, we determined that prevalence of nosocomial infections decreased from 8.4% to 2.5% on the second year. Surgical wound infections are the most commonly seen infection in the general surgery departments and in order to decrease the prevalence of nosocomial infection the surgical staff must be informed.

Keywords: Nosocomial infections, General Surgery Department, surveillance

NKİ'lar, infeksiyon hastalıkları içinde giderek önem kazanan bir sorun olarak karşımızda durmaktadır. Hala cerrahi hastalarda, morbidite-mortaliteyi, hastanede kalış süresini ve tedavi maliyetini artıran bir problemdir. Operasyon sırasında, hastaların direncinin zayıflaması, invaziv girişimler, yaygın antibiotik kullanımı ve hastaların hastanede kalış sürelerinin uzaması gibi bir çok nedene bağlı olarak cerrahi kliniklerinde infeksiyon riski artmaktadır (1,2,3,4,5,6,7,8).

Değişik çalışmalarda, NKİ'ların, hastaneye başvuran bireylerin %3.4-14.1'inde geliştiği bildirilmektedir (1). En sık rastlanan postoperatif NKİ'ın, CAİ olduğu bildirilmektedir. Bunu üriner sistem infeksiyonları, alt solunum yolu infeksiyonları, alt solunum yolu infeksiyonları ve bakteriyemi izlemektedir (3,9). 1970'li yıllarda Cruse ve Foord, cerrahlara infeksiyon oranlarını rapore ederek, yapılan epidemiyolojik takip çalışmalarının CAİ'nda azalmaya yol açtığını bildirmişlerdir (3). Diğer yandan, etkili infeksiyon kontrolü konumunda bilgili ve deneyimli doktorların varlığında bu oranın %34'e çıktığı SENIC (Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control: Hastane İnfeksiyon Kontrolü Etkinlik Çalışması Projesi) tarafından gösterilmiştir (2).

Tüm önlemlere rağmen NKİ'lar, belli oranlarda görülebilmektedir. Amaç infeksiyon hızını azaltmaktır. Burada, kendi hastanemizde pilot bölge olarak seçilen genel cerrahi kliniğinde, iki yıllık sürede yatan hastalarda NKİ hızını, yerleşimlerini, etkenlerini, alta yatan girişimler ve risk faktörleri arasındaki ilişkinin ortaya konduğu aktif-prospektif sürveyans çalışması gerçekleştirilerek tartışılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniğinde, 1 Ocak 1997-31 Aralık 1998 tarihleri arasında yatırılan 1770 hasta hastanemiz infeksiyon kontrol komitesinin kontrolünde aktif sürveyansla prospektif olarak takip edildi. İnfeksiyon Kontrol Komitesinden bir uzman, çalışma süresince günlük

olarak genel cerrahi kliniği ve yoğun bakım ünitesini denetleyerek sürveyans takibi yaptı. Ayrıca Hastane Merkez Laboratuvarı ve Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Laboratuvarındaki mikrobiyolojik tetkik sonuçları değerlendirmeye alındı. Hastalar NKİ açısından araştırıldı. NKİ düşünülen hastalar, infeksiyon hastalıkları konsultan hekimi tarafından değerlendirilerek hasta takip formuna kaydedildi. NKİ tanısı, CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (10) kriterlerine uygun olarak konuldu.

CDC'ye göre yüzeysel insizyonel CAİ: insizyon yeriyle ilişkili cilt, ciltaltı dokusunu ilgilendiren, postoperatif 30 gün içinde ortaya çıkan enfeksiyonlardır. Tanı aşağıdakilerden en az birinin bulunmasıyla konulur:

- Laboratuvar doğrulaması olan veya olmayan pürülan drenaj,
- Kültürde bakteri izolasyonu,
- İnfeksiyon işaret ve semptomlarının bulunması,
- Hekim tarafından infeksiyonun tespit edilmesi.

Derin insizyonel CAİ: implant bırakılmamışsa 30 gün içinde, bırakılmamışsa 1 yıl içinde insizyonun kas ve fasya tabakalarında enfeksiyon görülür. Tanı aşağıdakilerden en az birinin bulunmasıyla konulur:

- Cerrahi alanın organ/boşluklarıyla ilgili olmayan pürülan drenaj,
- Dikiş yerlerinin ayrışması ve infeksiyon bulgularının bulunması,
- Direk muayenede, reoperasyonda veya histopatolojik olarak enfeksiyonun tespit edilmesi,
- Hekim tarafından infeksiyonun tespit edilmesi.

Organ/Boşluk CAİ: implant bırakılmamışsa 30 gün içinde, bırakılmamışsa 1 yıl içinde organ ve boşluklarda gelişir. Tanı; en az birinin bulunmasıyla konulur:

- Drenden pürülan mayi gelmesi,
- Alınan kültürlerde üreme olması,
- Direk muayenede, reoperasyonda veya histopatolojik olarak enfeksiyonun tespit edilmesi,

TABLO 1: YILLARA GÖRE NKİ HIZI

Yıl*	Yatan hasta sayısı	Opere**		Nonopere		NKİ (%)
		n	n	n	n	
1997	786	52	14	66	8.4	
1998	984	23	2	25	2.5	
Toplam	1770	75	16	91	5.1	

*p < 0.01 gruplar arasında fark var.

** NKİ'lu olguların 75 (%82.4)'i opere oldu.

d) Hekim tarafından infeksiyonun tespit edilmesi.

NKİ gelişen hastalarda, malignensi, yanık, diabetes mellitus, immünosupresyon, nötropeni, AIDS, transplantasyon, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, bilinç kapalılığı, solunum yetmezliği, transfüzyon, genel vücut travması, yabancı cisim/protez, H₂ reseptör blokeri ve antiasit gibi bazı risk faktörleri araştırıldı. Infeksiyon türleri ve etken mikroorganizmalar tespit edildi. Etkenler, kan kültürleri hariç klasik kültür yöntemleri ile izole edildi. Kan kültürleri için, BACTEC 9240 sistemi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirilmede, Chi-Square testi uygulandı.

SONUÇLAR

İki yıllık sürede toplam 91 hastada 104 NKİ saptandı. NKİ hızı %5.1 olarak bulundu. 1997 yılında %8.4 (n=786) olan NKİ hızı, 1998'de %2.5 (n=984) olarak saptandı. İnfeksiyonlu olguların 75'ine (%82.4) cerrahi girişim uygulandı (Tablo 1).

NKİ'lu hastaların 56'sı erkek, 35'i kadın ve yaş ortalaması 42 ± 18 (15-60) idi. İki içerisinde en sık izlenen infeksiyon türleri; CAİ 51 (%2.9), üriner sistem infeksiyonları 27 (%1.5), pnömoni 14 (%0.8) idi ve ikinci yılda enfeksiyon oranları düşmüştür (Tablo 2). En sık izole edilen patojenler; E.coli 26 (%42.6), S.aureus 9 (%14.8), Enterobacter spp. 6 (%9.8), Klebsiella spp. 5 (%8.2), Pseudomonas spp. 5 (%8.2) ve Proteus spp. 3 (%4.9) idi (Şekil 1). Hastalara infeksiyon kaynağı olabilecek en sık girişimler; üriner kateterizasyon 75 (%35.5), vasküler girişimler 70 (%33.2), entübasyon 58 (%27.5) olguda tesbit edildi. 1997 ve 1998 yıllarında yapılan girişimler arasında istatistiksel olarak fark bulundu (p < 0.01 X² = 27.7) (Tablo 3). NKİ'lar için en sık rastlanan risk faktörleri; olguların 45 (%42.5)'inde H₂ reseptör blokeri/antiasit kullanımı, 18 (%17)'inde kan transfüzyonu, 14 (%13.2)'ünde bilinç kapalılığı vardı (Tablo 4). Yıllara göre, NKİ etkenleri, NKİ türleri, hastaların cinsleri ve risk faktörleri açısından istatistiksel fark saptanmadı (p > 0.05).

TARTIŞMA

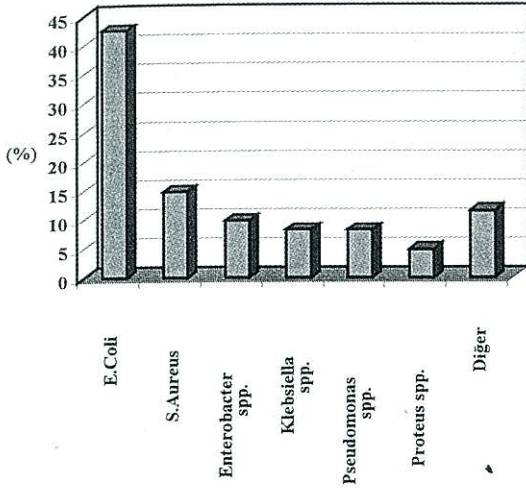
TABLO 2: İNFEKSİYON TÜRLERİNİN YILLARA GÖRE DAĞILIM ORANLARI

İnfeksiyon türleri*	1997		1998		Toplam	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)**	(%)
CAİ	36	4.5	15	1.5	51	2.9
Üriner sistem enf.	26	3.3	1	0.1	27	1.5
Pnömoni	11	1.4	3	0.3	14	0.8
Bakteriyemi	4	0.5	2	0.2	6	0.3
Sepsis	1	0.1	1	0.1	2	0.1
ÜSYE***	1	0.1	1	0.1	2	0.1
Diğerleri	1	0.1	1	0.1	2	0.1

*p > 0.05 gruplar arasında fark yok.

** Toplam 91 (66'sı 1997 yılında/25'i 1998 yılında) hastada 104 NKİ izlendi.

*** ÜSYE (Üst solunum yolu infeksiyonları)



Şekil 1: İnfeksiyon etkenlerinin dağılımı

NKİ'ler hastadan hastaneye, hatta hastane içindeki klinikler arasında farklılık gösterir. Her merkezin kendi hasta profilini, hastane florasını oluşturan mikroorganizmaları, bunların direnç paternlerini, her bölümdeki hastane infeksiyonu dağılımını ve sıklığını bilmesi, tedavi için doğru stratejilerin geliştirilmesini sağlar. Bu da ancak süreyansla mümkündür. Süreyansın hastane genelinde gerçekleştirilemediği durumlarda pilot bölgelerde çalışılması önerilmektedir (2,3,4).

Cerrahi kliniklerinde dahili kliniklerden farklı olarak, en sık görülen hastane infeksiyonları CAİ'dir. Hastalara uygulanan cerrahi girişim ve risk faktörlerinin fazlalığı, NKİ oranının dahili kliniklerden daha yüksek çıkmasında etkili olmakla

TABLO 3: NKİ GELİŞEN HASTALARDA UYGULANAN GİRİŞİMLER

Girişimler*	N	(%)
Üriner kateterizasyon	75	35.5
Vasküler girişim	70	33.2
Entübasyon	58	27.5
Trakeostomi	4	1.9
Endoskopik girişim	2	0.9
Mekanik ventilasyon	1	0.5
Periton dializi	1	0.5
Toplam	211	100

*Yapılan girişimlerle, yıllar arasında fark vardı ($p < 0.01$ $X^2 = 27.7$)

beraber, cerrahi personelin aydınlatılması infeksiyon hızını azaltabilir. Böylelikle, her kliniğinin hastane infeksiyonlarını önemsemesi, beklenen infeksiyon etkenleri ile bunların antibiyotik duyarlılıklarının bilinmesi ve hastaların risk faktörleri açısından yakından takip edilmesi gerekir. Eğitim hastanelerinde NKİ görülme oranlarının, diğer hastanelere oranla daha yüksek olduğu belirtilmektedir. Kliniklere göre hastane infeksiyonları incelendiğinde, cerrahi kliniklerinde CAİ oranları veya üriner sistem infeksiyonları ön plana çıkarken, dahili kliniklerde CAİ oranları veya üriner sistem infeksiyonları ön plana çıkarken, dahili kliniklerde yatan hastaların özelliklerine göre solunum sistemi, üriner sistem ya da yumuşak doku infeksiyonları daha sık görülmektedir (11). Kliniğimizde de en sıklıkla CAİ, üriner infeksiyonlar ve pnömoniler izlendi. Kliniğimizde ilk yılda %8.4'lik infeksiyon oranı, sağlık personelinin eğitimi ve hastane infeksiyon kontrol komitesinin süreyans çalışması sayesinde ikinci yılda %2.5'a inmiştir.

Kliniğimizde en sık NKİ türü olan CAİ %49 bulunurken, yurdumuzdaki çalışmalarda da CAİ %74 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (1). Hacettepe Üniversitesinde 1990-91 yıllarında genel cerrahi kliniğinde yapılan bir çalışmada en sık görülen NKİ'nun, CAİ olduğunu, bunu sırasıyla üriner sistem infeksiyonu, alt solunum yolu infeksiyonu ve bakteriyeminin izlediği bildirilmektedir (1). Yara infeksiyonunu artıran, cerraha ait faktörler ise; kirlenmiş yara, kirli yara, preoperatif bir haftadan fazla hastanede yatma, acil ameliyat, üç saatten uzun ameliyat süresi, ameliyat yeri tıraşı,

TABLO 4: NKİ İÇİN EN SIK RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri*	N	(%)
H2 reseptör blokeri/ antiasit kullanımı	45	42.5
Kan transfüzyonu	18	17
Bilinç kapalılığı	14	13.2
Malignensi	12	11.3
Akut böbrek yetmezliği	11	10.4
Diabetes Mellitus	3	2.8
Solunum yetmezliği	2	1.9
İmmünoşüpresyon	1	0.9
Toplam	106	100

*Yıllar ile risk faktörleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$)

elektrokoter bıçağı ve dren kullanımınıdır (12).

Normal veya yüksek oksijen parsiyel basıncında antibiyotiklerde daha iyi etkiler görülür ve düşük parsiyel oksijen basıncında ise bakteri virülansı artar. Nötrofillerin bakteri fagositozu, oksijen tüketiminde 15-20 kat artışa neden olur. Uzun süren ameliyatlarda, yandaş hastalığa bağlı düşük perfüzyon ve oksijenizasyon etkisi olmadıkça, yaraya gönderilen oksijen, nötrofiller için yeterlidir. Yara boşluğundaki hipoksi ve asidoz kombinasyonu, nötrofillerin kemoatraktan etkisini bozar. Nötrofillerin bakterileri fagosite etme kapasiteleri, ortamda devitalize doku, hematom, eksuda ve seroma varlığında baskılanır (1,13). CAİ'ndan korunmada, yaranın antibiyotikli sıvılarıyla yıkanması görüşünün yanında, nisbeten uzun süren ameliyatlarda iki saatte bir antibiyotiklerin tekrarlanması gerekir. Ameliyata başlandığında antibiyotik titrasyonunun optimal düzeyde olması ve bunun 24 saat aynı seviyede tutulması en ideal olanıdır (12).

Yara enfeksiyonunun en önemli belirleyicisi belki de kontamine eden mikroorganizmanın cinsi ve miktarıdır. Yakından izlem ve enfeksiyon kontrolü yara enfeksiyon oranlarını önemli boyutlarda azaltmıştır (14). CAİ oranlarını azaltan faktörler şunlardır; ameliyat öncesi hastanede kalış süresinin kısalığı, hemen ameliyat öncesi tıraş, ameliyat öncesi antiseptik sabunla duş veya banyo, ameliyathanelerde bilaminer hava akımı sistemlerinin kurulması, en az sayıda eleman bulundurulması ve en az düzeyde konuşma yapılması, ameliyat anında devitalize doku ve ölü boşluk bırakılmaması, iyi bir hemostaz ve kanlanmanın bozulmaması, yabancı cisim bırakmamak ve ameliyatın çabuk yapılmasıdır (1,12). NKİ gelişen hastalarımızın %82.4'ü opere olmuştu ve ikinci yılda NKİ gelişen opere hastaların sayısında anlamlı olarak bir düşüş saptandı ($p < 0.01$, Tablo 1). Kliniğimizde, CAİ 1997 yılında %4.5 oranında görülürken, cerrahın ve diğer sağlık personelinin daha itinalı olması sayesinde 1998 yılında %1.5'a düşmüştür (Tablo 2).

Yaralanma ve ameliyat sonrasında görülen ateş, sık görülen problemlerdendir. Postoperatif ilk 48 saatteki ateşin en sık nedeni atelektazi ve pnömonidir. Ağrı, hareketsizlik, ilaçlar ventilasyonu bozar ve orta derecede dehidratasyon, bronkusu kurutan ilaç ve genel anestezipler, öksürük refleksinin kaybolması, bronkosilier hareketlerin bozulması sonucu bronşiolerde mukustıkacı oluşturarak obstrüksiyona neden olurlar (15). Erken postoperatif devrede sık yapılan düşük doz narkotikler, ağrıyı

azaltır ve solunum fonksiyonlarını düzeltir (13). Bizim hastalarımızda ilk yıldaki pnömoni oranı ikinci yılda azalmıştır. Bu oranın düşmesinde; hastalarımıza preoperatif yeterli premedikasyon, peroperatif antibiyotik profilaksisi, postoperatif erken dönemde ağrı kontrolünün yapılması, mukolitik ajanların verilmesi, erken mobilizasyon ve solunum egzersizleri uygulamalarının etkili olduğunu düşünüyoruz.

NKİ'laryönünden, konakçı savunma mekanizmasını bozan ve hücrel immüneyi baskılayan hastaya ait risk faktörleri arasında; yaşı 60'ın üstünde olanlar, maligniteler, malnutrisyon, obesite, diabetes, renal hastalık, üremi, aktif enfeksiyon, sigara öyküsü, periferik damar hastalığı, travma, yanıklar, karaciğer hastalığı ve kalp yetmezliği, H2 reseptör antagonistleri ve kortikosteroid kullanımı vardır (16,17,18,19,20,21).

Diyabetik hastalarda kemotaktik indeksin düşük olması ve opsonizasyon defekti nedeniyle fagositoz bozularak bakterisidal aktivite azalır. Benzer şekilde malign hastaların hem immün sistemlerinin baskılanmış olması hem de uygulanan kemoterapi ve radyoterapiler nedeniyle enfeksiyon riskleri artar. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda, trakeobronşial silier aktivitelerinin bozulması ve aspirasyonun kolaylaşması sonucu enfeksiyon için uygun ortam oluşur (11).

Yatan hastalarda gereç ve yöntemde belirtilen tüm risk faktörleri sorgulandı. Kliniğimizde NKİ gelişen hastaların sıklıkla görülen risk faktörleri arasında, H₂ reseptör blokleri/antiasit kullanımı, kan transfüzyonları, bilinç kapalılığı, malignensi, akut böbrek yetmezliği vardı. Çalışmamızda, risk faktörleri ile yıllar arasında istatistiksel olarak fark olmamakla beraber ($p > 0.05$) (Tablo 4), yapılan çeşitli çalışmalarda, H₂ reseptör blokleri/antiasit kullanımı yerine, sükralfat kullanan hastalarda nozokomiyal pnömonilerin daha az görüldüğü bildirilmiştir (21,22). Normal koşullarda gastrik asidite nedense steril olan mide içeriği, "H₂ reseptör blokleri" kullanımı sonucu asidik ortamı bozarak mikroorganizmaların kolonizasyonlarına sebep olurlar. Çalışmamızda "H₂ reseptör blokleri" kullanımının yüksek çıkmasını, hastalarımıza postoperatif rutin olarak uygulamamıza bağlıyoruz. Malignensi, diabetes mellitus, solunum yetmezliği ve immünosüpresyon gibi diğer risk faktörleri daha az sıklıkta tespit edildi. Son çalışmalar, postoperatif periyotta enfeksiyon gelişimine daha yatkın olan yüksek riskli hastaların perioperatif ayırımını öne sürmektedir (23).

Çalışmamızda enfeksiyon kaynağı olduğu tesbit

edilen girişimler; üriner kateterizasyon, vasküler girişim, entübasyon, trakeostomi idi. Yıllar ile girişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0.01$). Gerek üriner sistemdeki önceden mevcut bakteriler ve gerekse girişim sırasındaki kontaminasyondan dolayı, ameliyatta veya postoperatif dönemde konan üretral kateterler üriner sistem infeksiyonuna neden olabilirler. Trakeostomi, trakeobronşial sisteme yardımcı olursa da, öksürük refleksinin etkinliğini azaltır. Kateter sepsisi hayatı tehdit edebilecek bir komplikasyon olabilir. Dikkatli çalışma, derinin bakımı, sık pansuman ve antibakteriyel ajanların kullanılması, kateterin dış yüzeyinde infeksiyonun daha geç zamanda meydana gelmesini sağlar veya infeksiyonun yayılmasını önler (13). Çalışmamızda, ikinci yılda gereksiz girişimlerden kaçınarak, bakteriyel kontaminasyona sebep olacak sağlık personeli hatalarından sakınmak suretiyle NKİ oranları azaltıldı.

Hastane infeksiyonlarının genellikle sebebi sağlıklı hastalardan taşınan mikroorganizmalar veya daha önceki hastalardan kontamine olan yerlerdeki dirençli bakterilerdir. Enterococlar, inatçı infeksiyonların başlıca etkeni görülmektedir. Polimikrobik bakteriyemilerde, mortalite oranı %40-60 gibi yüksektir. Cerrahi yoğun bakım hastalarında dextroz ve suda üreyen, enterobakteri sıklıkla rastlanan bir mikroorganizmadır. Bu bakteri intravenöz sıvıların kontaminasyonundan sorumlu bakteridir. Cerrahi hastalarda Psödomonas, sık görülen solunum sistemi patojenidir ve karın problemlerinde giderek artan sıklıkta tesbit edilmektedir. Bu ajan patojen, hem yayılıcı hem de toksiktir (15).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Klinikleri'nde yapılan çalışmada E.coli, Marmara Üniversitesi'nde ise S.aureus'un en sık izole edilen etkenler oldukları bildirilmiştir (1). Yurt dışında yapılan çalışmalarda, sıklıkla gram negatif basillerin, bunların içinde de en sık E.coli'nin etken olduğu bildirilmekle birlikte, S.aureus suşlarının da ön planda olduğu çalışmalara rastlanmıştır (24,25). Kliniğimizde de tesbit edilen en sık patojenler E.coli ve S.aureus'tur.

NKİ'leri tamamen yok etmek mümkün olmakla beraber, her hastanenin ve her kliniğin uygun infeksiyon kontrol programları planlayarak, bu infeksiyonları en aza indirmeleri mümkün olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Akalın HE, ed: *Hastane İnfeksiyonları*, 1.baskı.

Ankara: Güneş Kitabevi, 1993.

2. Nichols RL: *Surgical infections; prevention and treatment - 1965 to 1995*. Am J Surg 1996;172:68-74.
3. Howard RJ: *Surgical infections*. In: Swartz SI, Shires TC, Spebcer FC, eds. *Principles of Surgery USA:Mc Graw-Hill Inc*, 1994:145-73.
4. Taylor C, McKenzie M, Kirkland T et al: *Effect of surgeon's diagnosis on surgical wound infection rates*. Am J Infect cont 1990;18:295-9.
5. Bjerke HS, Leyerle B, Shabot MM: *Impact of nosocomial infections on outcome from surgical care*. Am Surg 1991;57:798-802.
6. *From the CDC and Public Health: Surveillance, prevention and control of nosocomial infections*. JAMA 1992;268:3048-52.
7. Chiarello LA, Valenti WV: *Overview of hospital infection control*. In: Reese RE, Betts RF, eds. *A practical approach to infectious diseases*, 3rd ed. Boston: Little, Brown and Company, 1991:711-34.
8. Cöran T: *Postoperative wound infections and surgical face masks: A controlled study*. World J Surg 1991;15:383-8.
9. Chen J, Gutkin Z, Bawnik J: *Postoperative infections in breast surgery*. J Hosp Infect 1991;17:61-5.
10. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG: *CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: A modification of CDC definitions of surgical wound infections*. Infect Control hosp Epidemiol 1992;13:606-8.
11. Dökmetaş HS, Bakır M, Türkay C, İçağasıoğlu S, Önen F, Bener F: *İç hastalıkları kliniğinde gelişen hastane infeksiyonları*. Klinik Derg 1996;9:72-4.
12. Kurtoglu M: *"Panel: Ameliyat sonrası infeksiyonlardan korunma" 2.ulusal kemoterapi kongresi*. Ankem Derg 1987;1:376-80.
13. Kaynak A: *Ameliyat*. In: Kartal A, Yüksek T, eds. *Multiorgan yetmezliği, hasta bakımı ve önlemler (Çeviri)*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1994:91-106.
14. Leaper DJ, Al-Hadeedi: *Cerrahi infeksiyonlar*. In: sayek İ, ed. *Temel cerrahi*, 1.cilt. Ankara: Güneş Kitabevi 1991:144-61.
15. Kaynak A, Belviranlı MM: *Postoperatif bakım*. In: Kartal A, Yüksek T, eds. *Multiorgan yetmezliği, hasta bakımı ve önlemler (Çeviri)*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 1994:107-44.
16. McAneny D, Godek CP, Scott TE, LaMorte WW, Beazley RM: *Risks of synchronous gastrointestinal or biliary surgery with splenectomy for hematologic disease*. Arch Surg 1996;131:372-6.
17. Silver A, Eichom A, Kral J et al: *Timeliness and use of antibiotic prophylaxis in selected in patient surgical procedures*. Am J Surg 1996;131:338-42.
18. Hunchcroft SA, Linsday EN, Cruse JE: *Surgical wound infection and cancer among the elderly*:

- A case control study. *J Surg Onc* 1990;45:250-6.
19. Knothe H: Antibiotic usage for initial empirical treatment of infections in hospitalized patients in West Germany. *Infection* 1991;19:127-30.
 20. Kurz A, Sessler DI, Lendhart R: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. *The New Engl J Med* 1996;334:1209-15.
 21. Akova M: Nosokomial pnömoniler. In: Akalın HE ed. *Hastane infeksiyonları*. 1 baskı, Ankara: Güneş kitabevi, 1993:135-44.
 22. Pennington JE: Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, eds.

Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. USA: Churchill Livingstone Inc. 1995:2599-2607.

23. Korten V: Hastane infeksiyonları. In: Wilkie A, Söyletir C, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri 1996:281-91.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Mustafa ALDEMİR
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
İlk ve Acil Yardım ABD, 21280, DİYARBAKIR