

SEPTİK ŞOK VE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE EŞ ZAMANLI DEVAMLİ VENO-VENÖZ HEMODİYAFİLTRASYON VE AKTİVE PROTEİN C KULLANIMI (OLGU SUNUMU)*

Müslüm ÇİÇEK, Ender GEDİK, Zafer DOĞAN, Nurçin GÜLHAŞ, M. Özcan ERSOY

**İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı
*XII. Ulusal Yoğun Bakım Kongresinde poster olarak sunulmuştur**

ÖZET

Amaç: Ağır sepsis ve septik şokun mortalitesi oldukça yüksektir. Septik şok ve akut böbrek yetmezliği tedavisi için, devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon ve aktive protein C uygulanan bir olguyu sunmayı amaçladık.

Ölgu Sunumu: Kırk iki yaşında erkek, ateşli silah yaralanması nedeniyle acil serviste değerlendirildiğinde; Glasgow Koma Skoru 3, pupiller izokorik, ışık refleksi (+/+), cilt soğuk ve soluk, solunum sayısı 38 dk⁻¹, kan basıncı 64/42 mmHg, kalp atım hızı 174 dk⁻¹ olarak saptandı. Acil olarak ameliyata alınan hastaya; karaciğer laserasyonu ve diyafragma rüptürüne primer onarım, kolesistektomi, çekum rezeksiyonu ve ileokolostomi, femoral artere greft, bilateral göğüs tüpü takılması, orşiektomi, tibia kırığına debridman yapıldı. Ameliyattan sonra yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon destek tedavisi başlandı. İlk gün APACHE II skoru 34 olarak belirlendi. Antibiyoterapi ve destek tedavilerine rağmen 9. gün septik şok ve akut böbrek yetmezliği gelişti. Hasta tekrar ameliyata alınarak subhepatik apse drenajı, ileokolik anastomoz tamiri ve ileostomi yapıldı. Ameliyat sonrası aktive protein C ve devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon başlandı. Aktive protein C tedavisine iki saat ara verilerek perkütan trakeotomi açıldı. Trakeotomiden bir saat sonra tekrar aktive protein C başlanarak 96 saate tamamlandı. Yatışının 47. gününde tibia kırığı sekeli dışında sağlıklı olarak taburcu edildi.

Sonuç: Karın içi enfeksiyon sonucu septik şok ve akut böbrek yetmezliği gelişen hastada, standart bakım tedavilerine ek olarak sepsis odağı ortadan kaldırıldıktan sonra, eş zamanlı devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon ve aktive protein C uygulamasının hayat kurtarıcı olabileceği kanısına varıldı.

ANAHTAR KELİMELER: Septik şok, akut böbrek yetmezliği, devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon, aktive protein C

SUMMARY

SIMULTANEOUS USE OF CONTINUOUS VENO-VENOUS HEMODIAFILTRATION AND ACTIVATED PROTEIN C FOR TREATMENT OF SEPTIC SHOCK AND ACUTE RENAL FAILURE (CASE REPORT)

Objective: The mortality of severe sepsis and septic shock is extremely high. We aimed to present a case to which we applied continuous veno-venous hemodiafiltration and activated protein C for treatment of septic shock and acute renal failure.

Case report: Assessment of the 42-year old male with gun-shot wound in the emergency service revealed that Glasgow Coma Scale 3, isochoric pupils, bilateral positive light reflex, cold and pale skin, spontaneous ventilation rate (38 min⁻¹), blood pressure (64/42 mmHg), and heart rate (174 min⁻¹). In urgent operation, primary repair of liver laceration and diaphragm rupture, cholecystectomy, caecum resection and ileocolostomy, greft to femoral artery, thorax drainage with bilateral tubes, orchiectomy and debridment of tibia fracture were performed. After the operation, he was mechanically ventilated in intensive care unit. In first day, APACHE II score was determined as 34. In the 9th day, septic shock and acute renal failure developed in spite of antibacterial and supportive treatments. In another operation, subhepatic abscess drainage, repair of ileocolic anastomosis and ileostomy were performed. Activated protein C and continuous veno-venous hemodiafiltration were started following the operation. Activated protein C treatment was stopped for 2 hours and than percutaneous tracheotomy was performed. Activated protein C was started again one hour after the tracheotomy and than administered totally 96 hours. Patient was discharged with tibia fracture sequel in the 47th day.

Conclusion: In a case with septic shock and acute renal failure due to abdominal infection, in addition to standard care and treatment of cause of sepsis, simultaneous continuous veno-venous hemodiafiltration application and activated protein C administration may be life-saving.

KEY WORDS: Septic shock, acute renal failure, continuous veno-venous hemodiafiltration, activated protein C

GİRİŞ

Ağır sepsis ve septik şokun mortalitesi oldukça yüksektir (1,2). Fibrinolizi kolaylaştıran ve trombozu inhibe eden aktive protein C (APC), sepsiste koagülasyon ve inflamasyon arası ilişkide rol alan önemli bir endojen proteindir (3).

Karın içi enfeksiyona bağlı olarak gelişen septik şok ve akut böbrek yetmezliği (ABY) tedavisi için, eş zamanlı devamlı veno-venöz hemodiyafiltrasyon (DVVHDF) ve APC uygulanan olguyu sunmayı amaçladık.

OLGU SUNUMU

Kırk iki yaşında, 100 kg ağırlığında erkek, ateşli silah yaralanması nedeniyle acil serviste değerlendirildiğinde; Glasgow Koma Skoru 3, pupiller izokorik (3mm/3mm), ışık refleksi (+/+), cilt soğuk ve soluk olarak saptandı. Solunum sayısı (SS) 38 dk⁻¹, sağ akciğerde solunum sesleri duyulmuyor, sol akciğerde yaygın kreptan raller mevcuttu. Kan basıncı (KB) 64/42 mmHg, kalp atım hızı (KAH) 174 dk⁻¹, ritmik olarak saptandı. Agresif sıvı resüsitasyonu ile acil olarak ameliyata alınan hastada; Grade III karaciğer laserasyonu ve sağ diyafragma rüptürüne primer onarım, kolesistektomi, çekum perforasyonu için rezeksiyon ve ileokolostomi, sağ femoral arter yaralanmasına greft ile by-pass, hemopnömotoraks için bilateral göğüs tüpü takılması, sağ orşiektomi, sağ tibia parçalı kırığına debridman işlemleri uygulandı. Ameliyat süresince; santral ven basıncı (SVB) 10-16 mmHg, invaziv KB 70-100/30-60 mmHg ve KAH 140-175 dk⁻¹ arasında seyretti.

Ameliyat sonrası yoğun bakım ünitesine (YBÜ) alınan hastaya bifazik pozitif havayolu basınç (BİPAP) modu kullanılarak ventilasyon destek tedavisi başlandı. YBÜ'de ilk gün APACHE II skoru 34 olarak belirlendi. Giriş kültürleri alınarak ameliyat öncesi başlanan sefazolin ve metronidazole devam edildi. YBÜ'e girişte anormal laboratuvar değerleri Hb 7.9 g dL⁻¹, Htc %22.8, trombosit sayısı 113.000 mm⁻³, PT 19.1 s, aPTT 65.6 s, INR 1.30, laktat 3.6 mmol.L⁻¹ olarak saptandı. İkinci gün bilinci açılan ve kooperasyon kurulan hastada solunum yetmezliğinin sürmesi nedeniyle mekanik ventilasyon destek tedavisine devam edildi. Aynı gün sol toraks tüpü, beşinci gün sağ toraks tüpü çekildi. Altıncı gün vücut sıcaklığı 39.6 °C, KAH 135 dk⁻¹ ve lökosit sayısı 16.800 mm⁻³ (% 90 nötrofil) ile sepsis, yedinci gün konfüzyon, ajitasyon ve ortalama arter basıncı (OAB) < 70 mmHg ile ağır sepsis olarak kabul edildi. Bu aşamada sıvı resüsitasyonuna olumlu hemodinamik yanıt alındı. Hastane kökenli enfeksiyon düşünülerek kültürler (kan, trakeal aspirat, idrar, cerrahi insizyon ve kateter) alındıktan sonra tedaviye meropenem (3x1 g) ve vankomi-

sin (2x1 g) eklendi. Dokuzuncu gün yeterli sıvı resüsitasyonuna rağmen inatçı hipotansiyon gelişmesi nedeniyle septik şok tanısı alan hastaya inotrop olarak dobutamin ve noradrenalin infüzyonu başlandı. Aynı gün karında distansiyon gelişmesi, ağır cerrahi yara enfeksiyonu ve ultrasonografide subhepatik abse ile uyumlu görünüm saptanması nedeniyle hasta tekrar ameliyata alındı. İnotrop destekler ile ameliyata girişte KB 90/60 mmHg, KAH 145 dk⁻¹ ve SVB 12 mmHg idi. FiO₂ 0.6 oksijen/hava karışımı ile ketamin ve vekuronyum kullanılarak genel anestezi uygulandı. Ameliyatın birinci saatinde itibaren dobutamin (10 mg kg⁻¹ dk⁻¹), noradrenalin (25 mg kg⁻¹ dk⁻¹) ve sıvı resüsitasyonuna rağmen hipotansiyon ve oligüri devam etti. Ameliyatın bitimine kadar SVB 6-15 mmHg, KB 45-70/30-60 mmHg ve KAH 125-150 dk⁻¹ arasında seyretti. Ameliyatta subhepatik apse drenajı, ileokolik anastomoz tamiri ve ileostomi yapıldı. Ameliyattan 16 saat sonra FiO₂ 0.5 iken PaO₂ 56 mmHg, laktat 4.9 mmol L⁻¹, akciğer grafisinde sağda daha fazla olmak üzere bilateral infiltrasyon, septik şok ve oligüri mevcut iken APC (24 mg kg⁻¹ sa⁻¹) başlandı. APC başlanmasından 14 saat sonra KB, inotrop destekler ile normale döndü. Ancak oligüri ile birlikte potasyum 5.4 mEq L⁻¹, BUN 144 mg dL⁻¹, kreatinin 6.7 mg dL⁻¹ ve volüm yükü artışı olması nedeniyle ameliyat sonrası 36. saatte heparin 10 U kg⁻¹ sa⁻¹ ile DVVHDF başlandı. DVVHDF öncesi aPTT 35.5 s, INR 1.20, PTT 13.8 s, trombosit sayısı 126.000 mm⁻³ idi. Onuncu gün; bilinci açılan hastada APC ve DVVHDF devam ederken inotropolar azaltılarak kesildi. Onbirinci gün; bilinci açık ve hemodinamik olarak stabil olan hastada endotrakeal tüpe aşırı reaksiyon ile şiddetli ajitasyon ve deliryum başladı. Tedavi amacıyla önce midazolam sonra propofol ve en son haloperidol ayrı ayrı ve fentanil ile kombine olarak İV infüzyon şeklinde uygulandı. İlaç dozları artırıldığında, yeterli sıvı replasmanına rağmen hipotansiyon gelişmesi nedeniyle ilaçlar kesildi. Aynı zamanda hastada solunum yetmezliğinin uzun süreceği düşünülerek trakeotomi açılmasına karar verildi. Trakeotomi öncesi aPTT 48 s, INR 1.45 ve trombosit sayısı 105.000 mm⁻³ olarak saptandı ve heparin kesilerek DVVHDF sürdürüldü. APC tedavisine iki saat ara verildikten sonra ameliyat sonrası 60. saatte perkütan trakeotomi (Griggs yöntemi ile) uygulaması gerçekleştirildi. Trakeotomi yerinden kanama olmadığı gözlemlenince bir saat sonra tekrar APC başlandı ve 96 saate tamamlandı. APC başlandıktan sonra laktat düzeyi tedricen azalarak tedavi bitiminde 2.1 mmolL⁻¹ olarak tespit edildi. ABY tablosu 17. günden itibaren klinik ve laboratuvar olarak düzelmeye başladı. Yirmi ikinci gün hematokritte ani düşme (%34'den %21'e), hipotansiyon ve karında distansiyon

gelişti. Bu sırada aPTT 110 s ve PT 17.5 s olarak belirlendi. Karın içi kanama düşünülen hasta acil olarak ameliyata alındı. Karaciğerde aktif kanama ve hematoma tespit edildi, kanama durdurularak karın kapatıldı. Yirmi sekizinci gün tibia kırığı için sirküler eksternal fiksator takıldı. Yatış süresince BİPAP ve/veya BİPAP/ASB (destekli spontan solunum) modu ile ventilasyon destek tedavisi sağlanan hasta 28. günde ASB, 31. günde CPAP (sürekli pozitif havayolu basıncı) moduna alındı. Otuz üçüncü gün T-piece sistemi ile soluyan hastanın 35. gün trakeotomisi kapatıldı. YBÜ'de ve ameliyatlarda toplam 20 ünite taze tam kan, 42 ünite eritrosit süspansiyonu, 48 ünite TDP ve 6 ünite trombosit süspansiyonu verildi. Hasta yatışının 47. gününde tibia kırığı sekeli dışında sağlıklı olarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Sepsisli hastalarda mortalite ve morbiditeyi azaltmak amacıyla en kısa sürede tanı konulmalı ve enfeksiyon kaynağı belirlenmelidir. Ayrıca antibiyoterapiye ek olarak gerekli medikal ve cerrahi tedaviler de zaman kaybetmeden uygulanmalıdır (4).

Son yıllarda klinik kullanıma giren ve mortaliteyi azaltabileceği bildirilen APC'nin, uygulanan standart bakım tedavilerine ek olarak APACHE II \geq 25, sepsisin indüklediği çoklu organ yetmezliği veya septik şok tespit edilen yüksek ölüm riskine sahip hastalarda kullanılması önerilmektedir (5,6).

PROWESS çalışmasında, bilinen veya kuşkuyla bilinen bir enfeksiyona sahip, 24 saatlik dönemde sepsisin indüklediği üç veya daha fazla sayıda sistemik inflamasyon belirtisi ile birlikte en az bir veya daha fazla organ veya sistemde fonksiyon bozukluğu bulunan hastalara APC tedavisi başlandığı bildirilmektedir (5). Bununla beraber, enfeksiyon kaynağının bulunması ve gerekirse cerrahi drenajın yapılmasını takiben antibiyoterapi ile birlikte APC kullanıldığında septik şok tedavisinde başarılı olunacağını vurgulayan çalışmalar da vardır (4,7). Ayrıca Laterre ve Wittebole (8) kanama riski olmayan hastalarda yeterli enfeksiyon kaynağı kontrolü sağlandıktan sonra enfeksiyon tipi ve yandaş hastalıklara göre, risk yarar oranı değerlendirildiğinde standart bakım hastanın koşullarını düzeltemediğinde APC'nin kullanılması gerektiğini bildirmektedir.

Hastamızın sepsis, ağır sepsis, septik şok ve çoklu organ yetmezliği tanıları Bone ve ark (9) tarafından tarif edilen kriterlere göre konuldu. APC tedavisi PROWESS çalışmasına (5) göre gecikmeli olarak başlanmış olmasına rağmen, diğer çalışmalarda (4-8) önerilen şekilde, enfeksiyon kaynak kontrolü, antibiyoterapi ve standart bakım tedavileri ile hastanın koşullarında düzelme ol-

madığı belirlendikten sonra, sepsisin indüklediği çoklu organ yetmezliği ve septik şok mevcut iken başlandı. Bu tedavinin eklenmesi ile hastanın genel durumunda iyileşme sağlandığı düşünüldü.

APC ülkemizde son yıllarda klinik kullanıma giren oldukça pahalı bir ilaçtır. Herhangi bir majör ameliyat geçiren hastalarda girişimden en az 12 saat sonra APC infüzyonu başlanması önerilmektedir (5). Hastamızda ilacın temininde yaşanan güçlük nedeniyle önerilenden 4 saat gecikmeli olarak ameliyat sonrası 16. saatte başlanabildi.

YBÜ'de ABY gelişen hastalarda aralıklı hemodiyaliz veya devamlı renal replasman tedavileri önerilmesine rağmen, bu yöntemlerden hangisinin daha üstün olduğu gösterilememiştir (10). Ancak hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ABY geliştiğinde devamlı renal replasman tedavilerinin kullanılması gerektiği bildirilmektedir (11). Hastamızın hemodinamik olarak stabil olmaması ve inotrop destek alması nedeniyle devamlı renal replasman tedavilerinden DVVHDF tercih edildi.

Laterre ve Wittebole (8) solid organ travması geçirilenlerde heparinin en az bir hafta sonra kullanılması gerektiğini belirtmektedir. DVVHDF sırasında aPTT $>$ 40 s ve trombosit sayısı $<$ 100.000 mm^3 ise heparin kullanılmaması, aynı zamanda aPTT $>$ 110 s çıkmamasına dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. PROWESS çalışmasında ise APC infüzyonu sırasında heparinin $>$ 15 U kg^{-1} verilmesinin kontrendike olduğu bildirilmektedir (5). Hastamızın aPTT ve trombosit düzeyleri sırasıyla 35.5 sn ve 126.000/ mm^3 idi ve bu kriterlere uygundu. ABY gelişmesi üzerine travmanın 9. gününde heparinli DVVHDF'a başlandı. Kullanılan en yüksek heparin dozu 10 U kg^{-1} idi. Hastamızda kanama ihtimalini azaltmak amacıyla trakeotomi öncesi heparin kesilerek DVVHDF'a devam edildi.

Mekanik ventilatöre bağlı hastalarda ciddi ajitasyon önemli bir klinik sorundur (12). Ajitasyon geliştiğinde nedenin ortadan kaldırılması ile birlikte kullanılacak ilaçlar 2002 sedasyon ve analjezi klavuzunda belirtilmiştir (13). Hastamızda ciddi ajitasyon ve deliryum tespit edildiğinde ilaçlar klavuzda önerilen şekilde titre edilerek uygulandı. Kullanılan ilaçların hipotansiyon oluşturmaları nedeniyle ilaç dozlarını artırmak mümkün olmadı. Hipotansiyonu önlemek amacıyla inotrop desteklere tekrar başlanması planlandı. Ancak hem çok sayıda ve yüksek dozda ilaç kullanılacağı hem de hastanın uzun süre entübe kalacağı düşünülerek trakeotomi açılmasına karar verildi. APC ve heparinli DVVHDF uygulamaları sırasında invaziv girişim yapılırken gereken önlemler alınarak trakeotomi işlemi gerçekleştirildi.

YBÜ'lerinde endotrakeal entübasyon uygulanan ve

21 günden daha fazla mekanik ventilatöre bağlı kalacağı öngörülen hastalarda trakeotomi açılması tavsiye edilmiştir (14). APC infüzyonu sırasında herhangi bir perkütan girişim yapılacaksa işlemden bir saat önce ilacın kesilmesi ve kanama komplikasyonu bulunmaması durumunda işlemden bir saat sonra yeniden başlatılması önerilmektedir (5). Hastamızda perkütan trakeotomi öncesi kanama riskini azaltmak amacıyla heparin ve APC infüzyonu kesildikten iki saat sonra işlem gerçekleştirildi. İşlemden bir saat sonra kanama olmadığı belirlendikten sonra APC'ye tekrar başlanarak infüzyon süresi tamamlandı. Birçok perkütan trakeotomi yöntemi olmasına rağmen, en sık kullanılanlardan biri Griggs ve ark (15) tarafından tarif edilen perkütan rehber telli dilatasyonel (forsepsli) trakeotomi tekniğidir. Bu yöntemin güvenli olduğu çalışmalarda gösterildiğinden (16,17) hastamızda tercih edildi. Septik şok tedavisi için APC uygulanan bir hastada, trakeotomi kararının risk yarar oranı çok iyi değerlendirildikten sonra verilmesi ve önerilen önlemlerin alınmasını takiben işlemin gerçekleştirilmesi gerektiği akılda tutulması gereken önemli bir noktadır.

PROWESS çalışmasında (5); antitrombotik ve profibrinolitik özellikleri nedeniyle APC uygulanmasında en korkulan komplikasyonun ciddi kanama olduğu bildirilmektedir. Kanama sıklığının APC infüzyonu devam ederken (% 3.5), plasebo grubuna (% 2.0) göre daha yüksek olduğu, APC infüzyonu yapılmadığı zamanlarda ise plasebo ile benzer olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca kanama sıklığı açısından heparinle birlikte APC alanlar ile tek başına APC alanlar arasında fark bulunmadığı belirtilmektedir. aPTT > 120 s, PT uzaması 3 s'den fazla, kan damarları travmatize ve fazla kanlanan organlara yönelik travma geçirmiş olan hastalarda kanama olasılığının fazla olduğu bildirilmektedir (5). Hastamızda ciddi kanama APC tedavisinin bitiminden 7 gün sonra gelişti. Kanama geliştiği sırada aPTT ve PT'de uzama ile birlikte karaciğere yönelik travma ve ameliyat geçirmiş olmasının da etken olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; karın içi enfeksiyon sonucu septik şok ve ABY gelişen hastada, standart bakım tedavilerine ek olarak sepsis odağı ortadan kaldırıldıktan sonra, eş zamanlı DVVHDF ve APC uygulamasının hayat kurtarıcı olabileceği kanısına varıldı.

Yazışma adresi: Dr. Müslüm ÇİÇEK

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD.
44160 Malatya
Tel: 0422 3410333
Faks: 0422 3410728
E-posta:muslumcicek@inonu.edu.tr

KAYNAKLAR

1. Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock. Crit Care Med 2003; 31:946-55.
2. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? Crit Care Med 1998; 26:2078-86.
3. Esmon CT. The protein C anticoagulant pathway. Arterioscler Thrombi 1992; 12:135-45.
4. Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Summary of recommendations. Intensive Care Med 2001; 27:Suppl 1:53-9
5. Bernard GR, Vincent JL, Laterre FP ve ark. Efficacy and safety of recombinant activated protein C for severe sepsis. N Eng J Med 2001; 344:699-709.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H ve ark. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med 2004; 32:858-73.
7. Biernacka J, Wosko W, Dabrowski W, Nestorowicz A. Use of drotrecogin alfa-recombinant activated human protein C in treatment of septic shock in the course of therapy for nephrolithiasis. Med Sci Monit 2003; 9:525-8
8. Laterre PF, Wittebole X. Clinical review: Drotrecogin alfa (activated) as adjunctive therapy for severe sepsis: practical aspects at the bedside and patient identification. Critical Care 2003; 7:445-50.
9. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest 1992; 101:1481-83.
10. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recover. Am J Kidney Dis 2002; 40:875-85.
11. Van Bommel EF. Renal replacement therapy for acute renal failure on the intensive care unit: coming of age? Neth J Med 2003; 61:239-48.
12. Woods JC, Mion LC, Connor JT ve ark. Severe agitation among ventilated medical intensive care unit patients: frequency, characteristics and outcomes. Intensive Care Med 2004; 30:1066-72.
13. Jacobi J, Fraser GL, Coursin DB ve ark. Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. Crit Care Med 2002; 30:119-41.
14. Plummer AL, Gracey DR. Consensus conference on artificial airways in patients receiving mechanical ventilation. Chest 1989; 96:178-80.
15. Griggs WM, Wortley LI, Gilligan JE ve ark. A simple percutaneous tracheostomy technique. Surg Gynecol Obstet 1990; 170:543-5.
16. Friedman Y, Mizock BA. Percutaneous versus surgical tracheostomy: procedure of choice or choice of procedure. Crit Care Med 1999; 27:1684-5.
17. Van Heurn LW, Van Geffen GJ, Brink PR. Clinical experience with percutaneous dilatational tracheostomy: report of 150 cases. Eur J Surg 1996; 162:531-5.