

KLİNİĞİMİZDE KARACİĞER PARENKİMİ, EKSTRAHEPATİK VE İNTRAHEPATİK SAFRA YOLLARININ İNTRAOPERATİF ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Barış TÜZÜN,¹ Murat ÇAĞ,² Feyyaz ONURAY,¹ Nimet SÜSLÜ,¹ Levent KAPTANOĞLU,²
Erhan TUNÇAY,¹ Turgay ERGİNEL,¹ Fatma AYKAN,³ Selahattin VURAL¹

*Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹1. Genel Cerrahi Kliniği, ²3. Genel Cerrahi Kliniği;
³İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Su Altı ve Hiperbarik Tıp Anabilim Dalı*

Kliniğimizde son yıllarda safra yolları cerrahisinde uygulamaya başlanılan intraoperatif ultrasonografi (USG) ve ameliyat öncesi USG sonuçları karşılaştırıldı. Safra kesesi duvar kalınlığı, koledok iç çapı, periferik intrahepatik safra yolları çapı, safra kesesi ve koledok içeriği açısından istatistiksel fark saptanmadı. Ameliyat öncesinde uygulanan USG'nin kolelitiazisi saptama açısından duyarlılığı %86,6 olarak bulundu, özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Ameliyat öncesi USG'nin koledokolitiazis varlığını saptama oranı %57 olarak bulundu. İntraoperatif USG'nin ise koledokolitiazisi saptama açısından duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak hesaplandı.

Anahtar Sözcükler: İntraoperatif yöntemler; kolelitiazis; safra yolları; ultrasonografi.

INTRAOPERATIVE ULTRASONOGRAPHIC EVALUATION OF LIVER PARENCHYMA AND EXTRAHEPATIC AND INTRAHEPATIC BILE DUCTS IN OUR CLINIC

Intraoperative ultrasonography (USG) is more effective than conventional USG before surgery for diagnosing choledocholithiasis. We aimed in this study to compare the results of preoperative abdominal USG with those of intraoperative USG performed during biliary surgery in recent years. There were no statistically significant differences in gallbladder wall thickness, internal diameter of choledochus, diameter of peripheric intrahepatic bile ducts, contents of gallbladder and extrahepatic bile ducts. Sensitivity and specificity of USG before operation for cholelithiasis were 86.6% and 100%, respectively. Rate of diagnosis of USG before operation for choledocholithiasis was 57%. Sensitivity and specificity of intraoperative USG for choledocholithiasis were both 100%.

Key Words: Intraoperative procedures; cholelithiasis; bile ducts; ultrasonography.

Başvuru tarihi: 24.1.2005 **Kabul tarihi:** 25.5.2007

İletişim: Dr. Levent Kaptanoğlu. Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3.Genel Cerrahi Kliniği, 34865 Kartal, İstanbul.

Tel: +90 - 216 - 441 39 00 / 1451 **e-posta:** levent.kaptanoglu@sbkeah.gov.tr

İntraoperatif ultrasonografi (İOUSG), ilk kez 1981 yılında, Dr. Makuuchi ve ark. tarafından kullanılmıştır.^[1] Safra yollarında ise, ilk İOUSG 1983 yılında Sigel ve ark. tarafından kullanılmıştır.^[2] Laparoskopik kolesistektominin (LC) ve endoskopik retrograd kolanjiopankreatikografinin (ERCP) yaygınlaşması 1990'ların başlarına rastlar, ancak ERCP girişimsel bir yöntemdir ve kendine has komplikasyonları vardır.^[3] Bu yüzden karaciğer dışı safra yollarında taş varlığının tarama yöntemi olarak kabul edilmemiştir. Karaciğer dışı safra yollarında kalkül aramak için laparoskopik cerrahide kullanılan trokarlardan girebilecek ultrason problemleri yapılmıştır.^[4,5] Gozzetti ve ark.,^[6] 1994 yılında Avrupa'da 133 karaciğer cerrahisi uygulayan merkezin 67'sinde rutin olarak tüm ameliyatlarda İOUSG uygulandığını bildirmiştir. Santambrogio ve ark. çalışmalarını ile tecrübelerini yansıtmışlar, son çalışmalarında ERCP ile saptanamayan, İOUSG ile görüntülenene koledokta kalkül ve safra çamurunu bildirmişlerdir.^[7-9]

Çalışmamızın amacı, ekstrahepatik ve intrahepatik safra yollarının ve karaciğer parenkim patolojilerinin ameliyat öncesinde ve sırasında ultrasonografik bulgularının karşılaştırılmasıdır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kliniğimizde 01.01.2003 ile 30.02.2004 tarihleri arasında kolesistokoledokolitiazis, kolelitiazis, karaciğer hidatik kisti, karaciğer hemanjiyomu ve kolon tümörü nedeniyle ameliyat edilen 50 olguya ameliyat sırasında İOUSG uygulandı. İOUSG için General Electric RT2800 marka USG cihazı kulla-

nıldı. Altı santimetre genişliğinde 5 Mhz lineer probtan yararlanıldı. Prob, başı da dahil olmak üzere steril kılıfa geçirildi.

Tüm olgularda safra kesesi duvar kalınlığı, koledok iç çapı, periferik intrahepatik safra yolları genişliğinin 3 mm'den geniş olup olmadığı, safra kesesi ve koledok içeriği kaydedildi. İOUSG ve ameliyat öncesi USG'nin, koledokolitiazisi saptama oranı açısından duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırıldı.

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Wilcoxon işaret testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise McNemar testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olguların 3'ünde (%6) kolesistokoledokolitiazis, 27'sinde (%54) kolelitiazis vardı. Olguların 10'u (%20) karaciğer hidatik kisti, 4'ü (%8) karaciğer hemanjiyomu nedeniyle ameliyata alınmıştı. Altısı (%12) ise kolon tümörü nedeniyle ameliyat edilen olgular olup, bu hastaların karaciğerinde ameliyat öncesi metastaz saptanmamıştı (Tablo I).

Koledokolitiazis nedeniyle ameliyata alınan 3 olgunun tümünde koledokolitiazis İOUSG ve palpasyonla saptanmış olup, tümüne koledokoduodenostomi uygulandı. Bu olgularda koledokta çok sa-

Tablo I. Olguların ameliyat öncesi tanıları ve ameliyat sırasında uygulanan cerrahi girişimler

Ameliyat öncesi tanı	Sayı	Uygulanan cerrahi girişimler	Sayı
Kolelitiazis	27	Kolesistektomi	23
		Kolesistektomi + koledok eksplorasyonu + t-tüp drenaj	4
Kolesistokoledokolitiazis	3	Kolesistektomi + koledok eksplorasyonu + koledokoduodenostomi	3
Karaciğer hidatik kisti	10	Parsiyel kistektomi + omentoplasti + kolesistektomi	3
		Parsiyel kistektomi + dışa drenaj	5
		Kistoperikistektomi	2
Karaciğer kavernoöz hemanjiyom	4	Enükleasyon	2
		Sol lateral segmentektomi	2
Kolon tümörü	6	Kolon rezeksiyonu + uçuca anastomoz	4
		Kolon rezeksiyonu + uçuca anastomoz + kolesistektomi	2

yıda taş vardı ve bu durum hem İOUSG hem de ameliyat öncesi USG inceleme ile gösterilmişti. Ameliyat öncesi hiçbir olguya ERCP uygulanmamıştı ve tüm olgularda mekanik ikter mevcuttu.

Kolelitiazis nedeni ile ameliyata alınan 27 olgunun, hiçbirinde ameliyat öncesinde mekanik ikter yoktu ve kolestaz enzimleri normaldi. Bu olguların 23'ünde (%85,1) sadece kolelitiazis saptanırken, 4 (%14,9) olguda kolesistokoledokolitiazis saptandı. Kolelitiazis saptanan 23 (%85,1) olguya kolesistektomi uygulanırken, 4 (%14,9) olguya kolesistektomi, koledok eksplorasyonu ve t-tüp drenaj uygulandı.

On (%20) olgu karaciğerde tek hidatik kist nedeni ile ameliyata alındı. Tüm olgularda kolestaz enzimleri doğaldı, mekanik ikter veya safra yolu tıkanıklığının klinik bulguları yoktu. Olguların 3'ünde (%30) birlikte kolelitiazis de mevcuttu. Hidatik kistlerin 3'üne (%40) parsiyel kistektomi, omentoplasti ve kolesistektomi, 5 (%40) olguya parsiyel kistektomi ve dışa drenaj, 2 (%20) olguya ise kistoperikistektomi uygulandı. Hiçbir kiste safra yollarına rüptür saptanmadı.

Karaciğerde kavernoöz hemanjiyom nedeniyle ameliyata alınan 4 olgunun 2'sine (%50) enükleasyon, 2'sine (%50) ise sol lateral segmentektomi uygulandı. İki (%50) olguda hemanjiyom segment 6 ve 7'de, 2 (%50) olguda ise segment 2 ve 3'te idi.

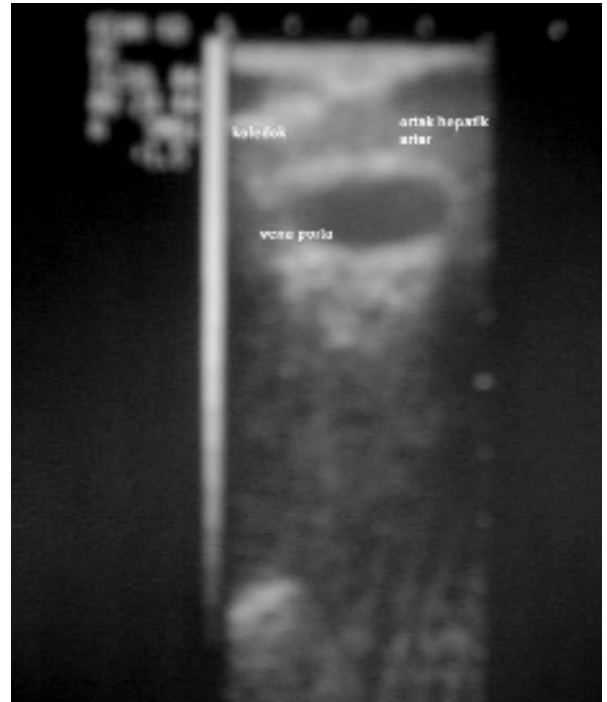
Kolon tümörü nedeniyle ameliyata alınan olguların 4'ünde (%66,6) inen kolon ve sigmoid kolonda, 2'sinde (%33,3) ise çekumda adenokarsinom olaral patolojik sonucu alınmış tümörler vardı. Hiçbirinde ameliyat öncesinde USG ve bilgisayarlı tomografi ile karaciğerde metastaz saptanmaması üzerine, 4'üne (%66,6) sol hemikolektomi ve uçuca anastomoz, 2'sine (%33,3) ise sağ hemikolektomi ve uçuca anastomoz uygulandı. Çekum tümörü bulunan 2 (%33,3) olguda beraberinde kolelitiazis de mevcuttu, bu olgulara kolesistektomi de uygulandı.

Safra kesesi duvar kalınlığı tüm olgular değerlendirildiğinde ameliyat öncesi ultrasonografik inceleme ile $4,00 \pm 0,88$ mm olarak saptanmış olup, İOUSG ile $4,04 \pm 0,75$ mm olarak bulundu ($p=0,660$). İstatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Bu 50 olguda ameliyat öncesinde koledok iç çapı $5,56 \pm 1,90$ mm olarak bulundu. İOUSG

ile hesaplanan koledok iç çapı ise $5,64 \pm 1,87$ mm olarak ölçüldü. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık olmayıp, $p=0,285$ olarak bulundu ($p>0,05$). Ameliyattan önce uygulanan USG ile 5 (%10) olguda periferik intrahepatik safra yollarında genişleme mevcutken, İOUSG ile 9 (%18) olguda intrahepatik safra yollarında genişlemeye rastlandı. İntrahepatik safra yollarının ölçümünde ameliyat öncesi USG ile İOUSG arasında $p=0,125$ olarak saptandı; istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil I).

Ameliyat öncesi USG'de 15 (%30) olguda safra kesesinde kalkül izlenmezken, 13 (%26) olguda tek taş, 22 (%44) olguda ise çok sayıda kalkül izlendi. İOUSG ile 15 (%30) olguda kalkül görülmezken 12 (%24) olguda tek kalkül, 23 (%46) olguda çok sayıda kalkül gözlemlendi. Sadece ameliyat öncesinde tek kalkül olduğu bildirilen 1 (%2) olguda, İOUSG ile çok sayıda kalküle rastlandı. Safra kesesinde kalkül varlığı ve sayısını saptamada ameliyat öncesi USG ile İOUSG arasında $p=1,00$ olarak saptandı; istatistiksel anlamlı farklılık bulunamadı (Tablo II).

Ameliyat öncesinde 3 (%6) olguda koledokolitiazis saptandı. İOUSG ile 7 (%14) olguda koledoko-



Şekil I. Hepatoduodenal ligament içi yapıların normal yerleşimini gösteren intraoperatif USG görüntüsü.

Tablo II. Ameliyat öncesinde USG ile saptanan safra kesesinde taş varlığı ile ameliyat sırasındaki safra kesesi taş varlığı karşılaştırması

Safra kesesinde taş varlığı	Ameliyat öncesi USG								p	
	Yok		Tek taş		Çok taş		Toplam			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
İOUSG	Yok	15	30	–	–	–	–	15	30	1,000
	Tek taş	–	–	12	24	–	–	12	24	
	Çok taş	–	–	1	2	22	44	23	46	
	Toplam	15	30	13	26	22	44	50	100	

litiazis saptandı; $p=0,125$ olarak hesaplanmış olup, istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamadı ($p<0,05$) (Tablo III).

Çalışmamızda ameliyat öncesinde uygulanan USG'nin koledokolitiazisi saptama açısından duyarlılığı %86,6 olarak bulundu, özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. İOUSG'nin ise koledokolitiazisi saptama açısından duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak hesaplandı. Ameliyat öncesi USG'nin koledokolitiazis varlığını saptama oranı %57 olarak bulundu.

TARTIŞMA

Günümüz cerrahisinde “*evidence based surgery*” felsefesi kabul edilmektedir.^[10] Bu duruma örnek olarak laparoskopik kolesistektomi planlanan olgularda beraberinde koledokolitiazis varlığında ameliyat öncesinde ERCP yapılarak, taş çıkarılması ve endoskopik sfinkterotomiye gösterebiliriz. Bazı patolojiler vardır ki, ameliyat öncesinde klinik, laboratuvar ve radyolojik olarak bulgu veremeyebilirler, rutin cerrahi eksplorasyon ile de saptanamayabilirler. Bu tip patolojilerin, ameliyat sırasında fark edilmesi önemlidir.

Kolesistektomi halen en sık uygulanan ameliyatlardan biri olup, laparoskopik kolesistektomi altın standart hale gelmiştir,^[11,12] ancak laparoskopik cerrahi genel cerrahların palpasyon imkanlarını kısıtlamıştır. Bu yüzden genel cerrahlar, koledoku değerlendirilebilmek için hem ameliyat öncesinde, hem de ameliyat sonrasında daha fazla radyolojik yöntemlere başvururlar. Bu amaçla ameliyat öncesi dönemde USG, ERCP ve manyetik rezonans kolanjiyografi (MRCP) kullanılan güncel yöntemlerdir.^[13,14] Ameliyat sırasında ise bu amaçla İOUSG ve intraoperatif kolanjiyografi (İOC) kullanılabilir. Bu yöntemler de pek çok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalara göre, İOC duyarlılığı %75-93, özgüllüğü %96-99; İOUSG duyarlılığı %80-96, özgüllüğü %95-100 arasında değişmektedir.^[15-18] Çalışmamızda ameliyat öncesinde uygulanan USG'nin koledokolitiazisi saptama açısından duyarlılığı %86,6 olarak bulunmuş olup, özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır. İOUSG'nin ise koledokolitiazisi saptama açısından duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak hesaplanmıştır.

Koledokolitiazis saptama başarısı ameliyat öncesinde USG ile düşüktür. Pekçok çalışmada ameliyat öncesi USG ile koledokolitiazisi saptama oran-

Tablo III. Ameliyat öncesinde USG ile saptanan koledokta taş varlığı ile ameliyat sırasındaki koledokta taş varlığı karşılaştırması

Koledokta taş varlığı	Ameliyat öncesi USG						p	
	Var		Yok		Toplam			
	n	%	n	%	n	%		
İOUSG	Var	3	6	4	8	7	14	0,125
	Yok	–	–	43	86	43	86	
	Toplam	3	6	47	94	50	100	

ları %35-60 olarak bildirilmektedir.^[13-15,18] Olgu sayısı az olmakla birlikte, çalışmamızda da aynı durum saptandı. American College of Surgeons (ACS), 2002 yılında koledokolitiazis risk faktörlerini sınıflandırmıştır.^[11] Bu sınıflamaya göre hiçbir şüpheli bulgu olmasa bile koledokolitiazise rastlama oranı %0-5'dir. Güncel cerrahi düşünüşe göre koledokolitiazis ameliyat öncesi halledilmesi gereken bir durumdur ve bu amaçla ERCP aracılığıyla endoskopik taş ekstraksiyonu ve endoskopik sfinkterotomi kullanılır.^[14,15,18] Bu yolla taş ekstrakte edilip laparoskopik kolesistektomi uygulanan olguların morbiditesi anlamlı ölçüde azalmış olarak bulunmuştur.^[15]

Çalışmamızda ameliyat öncesi USG kolelitiazis açısından başarılı bulundu, ancak koledokolitiazis %57 oranında saptanabilmiştir. Bu oran dünya standartları ile uyumludur ve İOUSG gerekliliğini göstermektedir. ERCP kendine özgü morbiditesi olan bir yöntemdir ve her olguya tarama amacı ile uygulanamaz, ama İOUSG her olguya uygulanabilir. Kolesistektomi sonrasında unutulmuş taşlar, postkolesistektomi sendromunun en sık rastlanılan nedenlerinden biridir.^[19]

Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen, İOUSG ile saptanan koledokolitiazis oranı ameliyat öncesi USG ile saptanandan yüksektir. Koledok belki de içeriği açısından İOUSG ile en kolay değerlendirilen doku olup, tüm ameliyat süresi boyunca cerrahın elinin altındadır. Tecrübe ve teorik bilgi ile kalkül varlığından şüphe edilmesi bile, geride kalkül bırakma riskini azaltabilir. Karaciğer rezeksiyonlarında İOUSG, tam bir kılavuz görevi görür ki sık sık tekrar edilerek parenkim her aşamada kontrol edilebilir. Gözle bile zor fark edilecek anomalilerin varlığından haberdar olmak, cerrahi girişime başlamadan önce cerrah için çok önemlidir. Kist hidatiklerin en sık nüks sebeplerinden biri olan satellit kistler de İOUSG ile kolaylıkla saptanabilir.

Açık ve laparoskopik kolesistektomilerde, karaciğer rezeksiyonlarında, hidatik kist ameliyatlarında ve intestinal malignitelerin ameliyat sırasında evrelendirilmesinde İOUSG uygulanmasının yararları tartışılmaz. Tüm karaciğer ve safra yolları cerrahisinde başarısını kanıtlamış bir yöntem olan İOUSG, her genel cerrahın üzerinde çalışarak öğrenebileceği ve rahatlıkla uygulayabileceği bir yöntemdir. Sürekli

uygulanımı halinde deneyimi artan genel cerrah, bir süre sonra İOUSG'nin özellikle karaciğer ve safra yolları cerrahisinde ameliyat anında ilk değerlendirme, yeniden değerlendirme, biyopsi alma, safra yollarını kontrol etme, karaciğer rezeksiyonlarında yardımcı olma gibi pek çok özelliğinden faydalanmaya başlayacaktır. İOUSG ucuz, tekrar edilebilir ve hastaya zarar vermeyen bir tetkiktir, ancak hastanın tüm radyolojik tetkik gereğini karşılayan bir yöntem gibi kullanılmamalıdır, diğer radyolojik yöntemler ile birleştirilerek yorumlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol* 1983;Suppl 2:493-7.
2. Sigel B, Machi J, Beitler JC, Donahue PE, Bombeck CT, Baker RJ, et al. Comparative accuracy of operative ultrasonography and cholangiography in detecting common duct calculi. *Surgery* 1983;94(4):715-20.
3. Brown KT, Getrajdman WR. Interventional radiologic techniques in the liver and biliary tract. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. *Surgery of the liver and biliary tract*. 3rd ed. UK: Saunders; 2000. p. 575-95.
4. Barteau JA, Castro D, Arregui ME, Tetik C. A comparison of intraoperative ultrasound versus cholangiography in the evaluation of the common bile duct during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1995;9(5):490-6.
5. Barton P, Maier A, Steininger R, Mühlbacher F, Lechner G. Biliary sludge after liver transplantation: 1. Imaging findings and efficacy of various imaging procedures. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164(4):859-64.
6. Gozzetti G, Mazziotti A, Grazi GL, Jovine E, Gallucci A, Gruttadauria S, et al. Liver resection without blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82(8):1105-10.
7. Santambrogio R, Bianchi P, Opocher E, Mantovani A, Schubert L, Ghelma F, et al. Intraoperative ultrasonography (IOUS) during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1996;10(6):622-7.
8. Santambrogio R, Montorsi M, Bianchi P, Opocher E, Verga M, Panzera M, et al. Common bile duct exploration and laparoscopic cholecystectomy: role of intraoperative ultrasonography. *J Am Coll Surg* 1997;185(1):40-8.
9. Santambrogio R, Bianchi P, Opocher E, Verga M, Montorsi M. Prevalence and laparoscopic ultrasound patterns of choledocholithiasis and biliary sludge during cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9(2):129-34.
10. Rhodes RS, Rice CL. Elements of cost-effective non-

- emergency surgical care. In: Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL, Soper NJ, editors. ACS Surgery: Principles&Practice. 1st ed. New York: WebMD; 2002. p. 519-35.
11. Fried GM, Feldman LS. Laparoscopic cholecystectomy. In: Wilmore DW, Cheung LY, Harken AH, Holcroft JW, Meakins JL, Soper NJ, editors. ACS Surgery: Principles & Practice. 1st ed. New York: WebMD; 2002. p. 404-26.
 12. Underwood RA, Soper NJ. Laparoscopic cholecystectomy and laparoscopic choledocholithotomy. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. UK: Saunders; 2000. p. 709-37.
 13. Mazziotti A, Grazi GL. Intraoperative ultrasound-diagnostic aspects in liver surgery. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. UK: Saunders; 2000. p. 499-511.
 14. Arregui M. Imaging of biliary system (ultrasonography): Laparoscopic ultrasound of bile duct for cholelithiasis. In: Schirmer BD, editor. Hands on course II. Treatment modalities of CBD stones in the new millenium. SAGES 2001. St Louis: USA; 2001. p. 14-29.
 15. Tranter SE, Thompson MH. A prospective single-blinded controlled study comparing laparoscopic ultrasound of the common bile duct with operative cholangiography. Surg Endosc 2003;17(2):216-9.
 16. Catheline JM, Turner R, Paries J. Laparoscopic ultrasonography is a complement to cholangiography for the detection of choledocholithiasis at laparoscopic cholecystectomy. Br J Surg 2002;89(10):1235-9.
 17. Halpin VJ, Dunnegan D, Soper NJ. Laparoscopic intracorporeal ultrasound versus fluoroscopic intraoperative cholangiography: after the learning curve. Surg Endosc 2002;16(2):336-41.
 18. Kimura T, Umehara Y, Yoshida M, Sakuramachi S, Kawabe A, Suzuki K. Laparoscopic ultrasonography and operative cholangiography prevent residual common bile duct stones in laparoscopic cholecystectomy. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech 1999;9(2):124-8.
 19. Beckhingham J, Rowlands BJ. Post-cholecystectomy problems. In: Blumgart LH, Fong Y, editors. Surgery of the liver and biliary tract. 3rd ed. UK: Saunders; 2000. p. 799-815.