

KOMŞU ORGANLARA DOĞRUDAN YAYILMA GÖSTEREN MİDE KARSİNOMU OLGULARINDA REZEKTİF CERRAHİ GİRİŞİMİN SONUÇLARI*

Yılmaz ERSAN, Yusuf ÇİÇEK, Süphan ERTÜRK,
Metin ERTEM, Dursun Ali ŞAHİN

Background and Design.- 274 patients with gastric carcinoma had undergone resection between 1989 and 1993. Of 274 patients, 87 (34%) had cancer extending to adjacent organs. In this study, the late results of resective procedures in 87 patients with gastric carcinoma extending to adjacent organs is reported. These 87 patients were classified into two groups: Group I included 38 patients without peritoneal dissemination, liver metastasis and widespread nodal involvement. Group II consisted of 49 patients with positive evidence of incurability.

Results.- Among group I patients, gastrectomy, complete removal of invaded organs and sufficient lymphadenectomy were performed in 74 patients. In these patients, 5 year survival rate was 31.7%. Remaining 14 patients were treated with gastrectomy alone or with incomplete removal of invaded organs. In these patients, 5-year survival rate was 4.1 % and significantly lower than that of 24 patients. In group II there were 49 patients with incurable factors and 5-year survival rates were 3.4 and 0% in complete (16) and incomplete (33) excisions, respectively.

Conclusion.- Gastrectomy, complete removal of invaded organs and sufficient lymphadenectomy should be performed in patients with gastric carcinoma extending to adjacent organs and without positive evidences of incurability. This aggressive surgical treatment (en bloc resection) provides higher 5-year survival rates than those of incomplete resection. Involvement of one adjacent organ, treated with complete excision, was a sign of a better outcome compared to involvement of multiple adjacent organs.

Ersan Y, Çiçek Y, Ertürk S, Ertem M, Şahin DA. The late results of resective surgical approach in gastric carcinoma extending to adjacent organs. *Cerrahpaşa J Med* 1998; 29 (1): 7-13.

GİRİŞ ▲

Mide karsinomunun küratif tedavisinde, geniş mide rezeksiyonu ve reyonel lenf nodüllerinin tümüyle çıkarılmasının tedavi değeri hakkında tartışma uzun süredir mevcuttur. Bazı cerrahlar basit gastrektomiye tavsiye ederken, bazıları radikal gastrektomi ile birlikte komplet reyonel lenfadenektomiye önermişlerdir. İkinci görüşü savunan araştırmacılara göre epitelyal karsinomlarda onkolojik rezeksiyonun hedefi primer tümör ile birlikte, lenfatik drenaj ağının ve reyonel lenf ganglionlarının çıkarılmasıdır.¹ Çoğu meme karsinomu olgularında, günümüzde klasik radikal mastektomi uygulanmamakta, lumpektomi ve kadranektomi

şeklinde daha sınırlı meme dokusu çıkarılmakta ve sınırlı lenfadenektomi yapılmaktadır. Ancak mide adenokarsinomalarının biyolojik davranışları, meme karsinomalarından farklıdır ve mide karsinomalarının potansiyel tedavisi radikal cerrahi girişimdir.

Diğer bir tartışma konusu, komşu organlarda direkt yayılma gösteren mide karsinomalarının tedavisinde ne yapılacağıdır. İnvazyona uğramış organların komplet rezeksiyonunun tavsiye edenler bulunmuştur.¹⁻⁴ Ancak, yaygın periton metastazları, uzak nodül metastazları gibi inkürabiliteyi gösteren faktörler, bazen intraoperatif değerlendirme ile tespit edilebilirler ve geniş rezeksiyonun ne derece etkili olacağının tayininde belirleyici faktörlerdir.

Biz bu çalışmada, komşu organlarda direkt invazyon gösteren mide karsinomu olgularında tümör yayılımının intraoperatif olarak değerlendirilmesinin yaşam süresine olan etkisi üzerinde durduk.

YÖNTEM VE GEREÇLER ▲

1989-1993 yılları arasında 274 mide karsinomalı hastaya rezektif cerrahi girişim uygulanmıştır. Bunların 96'sında direkt invazyon sonucu oluşmuş komşu organ metastazı mevcuttu. Komşu organ invazyonu, laparotomide, makroskopik olarak tanımlanmıştır. 9 hasta ile postoperatif dönemde iletişim kurulamadığı için, geç sürvileri hakkında bilgi edinilememiştir. Bu sebeple 87 (%34) hastanın irdelenmesi yapılmıştır.

Tümör invazyonu gelişen organlar Tablo I'de sunulmuştur.

Tablo I. 87 Hastada invazyona uğramış organlar

Tümör invazyonuna uğramış organlar sayısı	Hasta sayısı
Bir organ	
Pankreas	18
Periton	13
Mezokolon	9
Karaciğer	7
Toplam	47
İki organ	
Pankreas+Mezokolon	8
Pankreas+Periton	4
Transvers kolon+Mezokolon	4
Karaciğer+Periton	4
Mezokolon+Periton	3
Pankreas+Dalak	3
Karaciğer+Mezokolon	2
Toplam	28
Üç organ	
Pankreas+Mezokolon+Periton	4
Pankreas+Dalak+Periton	1
Pankreas+Karaciğer+Periton	1
Transvers kolon+Mezokolon+Periton	1
Transvers kolon+Mezokolon+Dalak	1
Karaciğer+Mezokolon+Periton	1
Toplam	9
Dört organ	
Pankreas+Karaciğer+Periton+Dalak	1
Pankreas+Mezokolon+Periton+Dalak	1
Toplam	2
Beş organ	
Pankreas+Mezokolon+Transvers kolon+Karaciğer +Periton	1
Toplam	87

Hastalarda gastrektomi ile birlikte, invazyona uğramış organ ve organ bölümlerine de rezeksiyon uygulanmış ise "Komplet eksizyon", tek başına gastrektomi yapılmış ya da ek olarak invazyonlu organlar da parsiyel olarak çıkartılmışsa "inkomplet eksizyon" grubu olarak belirtilmiştir. Gastrektomi; distal gastrektomi, total gastrektomi, proksimal gastrektomi veya proksimal gastrektomi+distal özofajektomi şeklinde uygulanmıştır.

Bu 87 hasta, peritonda multipl metastazlar, karaciğer metastazları, yaygın nodül tutulması (inkürabilite faktörleri) gibi prognostik faktörlerin mevcut olup olmamasına göre iki grupta sınıflandırılmıştır. Grup I'de peritonda multipl metastazlar ve karaciğer metastazları olmayan, primer, sekonder ve tersiyer nodüllerin çıkarıldığı 38 hasta; Grup II'de, multipl periton metastazları, karaciğer metastazları ve tersiyer ve kuaterner lenf nodüllerine kadar uzanan yaygın nodül metastazları olan 49 hasta mevcuttu. Grup I ve II ayrıca cerrahi eksizyonun genişliğine göre, tekrar komplet ve inkomplet eksizyonlar olarak iki subgruba bölünmüştür. Her iki gruba ait bilgiler Tablo II'de sunulmuştur.

Tablo II. Hastalar Hakkında Klinik ve Patolojik Bilgiler

Faktörler	Grup I		Grup II	
	Komplet	İnkomplet	Komplet	İnkomplet
	Eksizyon n (%)	Eksizyon n (%)	Eksizyon n (%)	Eksizyon n (%)
Hastaların sayısı	24	14	16	33
Yaş ortalaması	58.8	57.6	63.4	61.3
Seks				
Erkek	15(62.5)	12(85.7)	12(75)	23(69.7)
Kadın	9(37.5)	2(14.3)	4(25)	10(30.3)
Gastrektomi tipi				
Distal gastrektomi	15(62.5)	8(57.2)	7(43.8)	13(39.4)
Total gastrektomi	8(33.3)	3(21.4)	9(56.2)	20(60.6)
Diğerleri	1(4.2)	3(21.4)	0	0
Histopatolojik Grading				
Grade-I	5(20.8)	1(7.2)	3(18.7)	0
Grade-II	7(29.7)	4(28.5)	3(18.7)	15(45.5)
Grade-III	12(50)	9(64.3)	10(62.6)	17(51.5)
Grade-IV	0	0	0	1(3)
Lauren sınıflandırması				
Diffüz	14(58.4)	4(28.5)	7(43.8)	15(45.5)
İntestinal	6(25)	8(57.2)	7(43.8)	16(48.5)
Yapılamayanlar*	4(16.6)	2(14.3)	2(12.4)	2(6)
Nodül tutulması				
Yok (N ₀)	3(12.50)	1(14.4)	3(18.7)	2(6)
Primer (N ₁)	9(37.5)	6(42.8)	3(18.7)	2(6)
Sekonder (N ₂)	12(50)	6(42.8)	4(25)	8(24.3)
Tersiyer (N ₃)	0	0	6(37.6)	14(42.4)
Kuaterner (N ₄)	0	0	0	7(21.3)

*Lauren sınıflandırması yapılamayanlar Müsinöz Adenokarsinomlardır.

Gruplar arasındaki istatistiksel ilişkiler Student t testi kullanılarak araştırılmıştır.

BULGULAR ▲

87 hastanın 40'ında (%46) komplet eksizyon, 47'sinde (%54) inkomplet eksizyon uygulanmıştır. Komplet eksizyon grubunda postoperatif 1 ay içinde ölüm oranı (cerrahi mortalite) 3 (%7,5), inkomplet grubunda ise 7 (%12,3) dir.

Bir organ invazyonu olan hastalarda, ortalama yaşam süresi 32,4 ay, 5 yıllık sürvi %19,1 bulunmuştur. İki organ invazyonu olan hastalarda ortalama yaşam süresi 22,8 ay, 5 yıllık sürvi %8,3'dür. Üç ve üçten fazla çevre organ invazyonu olan hastalarda ortalama yaşam süresi 11,4 ay, 5 yıllık sürvi %0'dır.

Bir organın invazyona uğradığı hastalarda ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık sürvi, aşikâr şekilde, iki organın ve üç ve üçten fazla organın invazyona uğradığı hasta grubuna ait değerlerden yüksektir. (p<0,01).

Bir organ invazyonu olan 47 hastadan 25'i (%53,2) Grup I ve 22'si (%46) Grup II olarak sınıflandırıldı. İki organ invazyonu olan 28 hastadan 10'u

(%35) Grup I ve 18'i (%64,3) Grup II'deydi. Üç ve daha fazla organda invazyon bulunan hastalardan 3'ü (%25) Grup I ve 9'u (%75) Grup II'deydi. Böylece, iki ve ikiden fazla çevre organda tümör invazyonu gösteren hastaların %67,5'i (27/47) Grup II'de olmasına karşılık tek organ invazyonu gösteren hastaların %46,8 (22/47)'sinin Grup II'de oldukları tespit edilmiştir ($p < 0,01$). İnvazyona uğrayan organlarla ilgili sonuçlar Tablo II'de verilmiştir.

Bir organ invazyonlu grupta 38,4 aylık ortalama yaşam süresi ve %27,7'lik sürvi oranı ile pankreas invazyonu olan hastalarda ve 34,3 aylık ortalama yaşam süresi ve %22,2'lik 5 yıllık sürvi oranı ile mezokolon invazyonu olan hastalarda olumlu prognozlar elde edilmiştir. İki organ arasında invazyonu olan hastalardan Pankreas+ Mezokolon ile Transvers kolon+ Mezokolon kombinasyonlarında sırasıyla 37, 7 ay ve 28.5 ay olan ortalama yaşam süreleri ve %25'i bular 5 yıllık sürvileri de olumlu sonuçlar olarak kabul edilmiştir. İstatistiki olarak bir değeri olmamakla birlikte, dört çevre organ invazyonlu iki hastadan biri, 22 ay (yaklaşık 2 sene) yaşamıştır. Histopatolojik olarak Grade-III, taşlı yüzük hücreli karsinom ve nodül tutulması olarak N₂ dir. Halen 45 aydır (yaklaşık 4 sene) yaşamakta olan diğer hastada ise histopatoloji Grade II, nodül tutulması N₁ dir. Beş organ invazyonlu tek hasta, 30 ay (2,5 sene) yaşamış olup histopatolojik olarak Grade II ve nodül tutulması yönünden N₀ olarak değerlendirilmesi dikkati çekicidir.

Tablo III. İnvazyona Uğrayan Organların Yerine Göre Sürvi
(Dört hastadan daha azını kapsayan kombinasyon grupları dahil edilmemiştir.)

Organların	Olgu	Ortalama	Yıllık Sürvi Oranları (%)				
Yeri	Sayısı	Sürvi					
	(ay)		1 yıl	2 yıl	3 yıl	4 yıl	5 yıl
Bir organ							
Pankreas	18	38.4	83.3	66.6	44.4	33.3	27.7
Mezokolon	9	34.3	77.7	77.4	44.4	33.3	22.2
Karaciğer	7	32.7	57.1	42.8	42.8	42.8	14.2
Periton	13	23.3	76.9	46.1	30.7	15.3	7.7
İki organ							
Pankreas+Mezokolon	8	37.7	75	62.5	50	37.5	25
Transvers kolon+Mezokolon	4	28.5	50	50	25	25	25
Pankreas+Periton	4	17	50	22	25	0	0
Karaciğer+Periton	4	8	50	0	0	0	0
Üç organ ve üç organdan fazlası							
Pankreas+Mezokolon+Periton	4	5.6	0	0	0	0	0

Komplet eksizyon, grup-I'de 25 (%63,1) ve grup II'de 16 (%32,6) hastada uygulanmıştır.

Grup I'de, komplet eksizyon geçirenlerde ortalama yaşam süresi 48,1 ay ve 5 yıllık sürvi %31,7; inkomplet eksizyon geçirenlerde ortalama yaşam süresi 28 ay ve 5 yıllık sürvi %4.1 bulunmuştur. Grup II'de ise, komplet eksizyon geçirenlerde ortalama yaşam süresi 20.9 ay ve 5 yıllık sürvi

oranı %3,4; inkomplet eksizyon geçirenlerde ortalama yaşam süresi 9,4 ay ve 5 yıllık sürvi oranı %0'dır (Tablo IV ve V).

Tablo IV. Grup I'de Eksizyon Tipinin Sürviye Etkisi (p< 0.05)

Eksizyon sayısı	Olgu sürvi (%) süresi (ay)	5 yıllık yaşam	Ortalama üpi
Bir organ invazyonu			
Komplet eksizyon	17	41.1	47.8
Inkomplet eksizyon	8	12.5	35.1
İki organ invazyonu			
Komplet eksizyon	5	60	63
Inkomplet eksizyon	5	0	21
Üç ve daha fazla organ invazyonu			
Komplet eksizyon	2	0	33.5
Inkomplet eksizyon	1	0	0
Total			
Komplet eksizyon	24	31.7	48.1
Inkomplet eksizyon	14	4.1	28

Grup II'de komplet eksizyon uygulanmasının gerek bir, gerekse multipl organ invazyonlarında sürviyi etkilediği açıkça tespit edilmiştir (p< 0.05) [Tablo IV]. Grup II'de ise bir organ invazyonlarında, ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık sürvide komplet eksizyon lehine olumlu sonuçlar alınırken (p< 0,01), iki ve daha fazla organ invazyonlarında, komplet ve inkomplet eksizyon sonuçları arasında anlamlı bir fark mevcut değildir (Tablo V).

Tablo V. Grup II'de Eksizyon Tipinin Sürviye Etkisi

Eksizyon üpi	Olgu sayısı	5 yıllık sürvi (%)	Ortalama yaşam süresi (ay)
Bir organ invazyonu			
Komplet eksizyon	9	11.1	30.6
Inkomplet eksizyon	13	0	12.6
İki organ invazyonu			
Komplet eksizyon	6	0	17.2
Inkomplet eksizyon	12	0	10.1
Üç ve daha fazla organ invazyonu			
Komplet eksizyon	2	0	15
Inkomplet eksizyon	7	0	5.7
Total			
Komplet eksizyon	16	3.4	20.9
Inkomplet eksizyon	33	0	9.4

Hastaların hepsi kemoterapi görmüştür.

TARTIŞMA ▲

Preoperatif bakım, cerrahi teknik ve postoperatif bakımdaki gelişmeler sonucu cerrahi morbidite ve mortalitede ileri derecede azalma sağlanmıştır.²

Kliniğimizde komplet eksizyon ile cerrahi mortalite %7,5 olup, bu oran

inkomplet eksizyon ile olan cerrahi mortalite oranından (%12,3) düşüktür. Oysa, bazı araştırmacıların, cerrahi mortalite sonuçları, komplet eksizyon ile daha yüksek bulunmuştur.⁴

İlerlemiş mide karsinomlarının prognozları ile ilgili araştırmalarda, yaygın periton metastazı, karaciğer metastazı, uzak lenf nodülü metastazları gibi faktörlerle mukayese edildiği zaman komşu organlara doğrudan invazyonların bir inkürabilite göstergesi olmadığı ileri sürülmüştür. Ancak laparotomide komşu organ invazyonuna ilaveten metastatik yayılma bulguları da mevcutsa; rezeksiyon yapıp yapılmayacağı, yapılacaksa rezeksiyonun genişliği bir sorun oluşturacaktır.^{1,5,6} Biz bu araştırmalara birden fazla komşu organda tümör invazyonu bulunmasının rezektabiliteyi ve sürviyi önemli ölçüde azalttığını tespit ettik. Sebebi, komşu organlara direkt invazyondan başka, inkürabl faktörlerin bir veya daha fazlasının sıklıkla tespit edilmesidir (Tablo V). Buna karşılık, inkürabilite faktörleri mevcut olmadığı zaman, gerek tek, gerek multipl organ invazyonlu hastalarda, mide ile birlikte invazyonlu organların komplet eksizyonunun iyi sonuçlar verdiği tespit edilmiştir.^{6,7} Eğer inkürabilite faktörleri varsa, genişletilmiş cerrahi girişim sürviyi önemli ölçüde uzatmamaktadır ve komplet eksizyonun etkinliği, multipl organ invazyonu ile değil, inkürabl faktörlerin mevcudiyeti ile bağlantılıdır.

Prognozla ilgili daha detaylı analizde; Grup I'de pankreas ve transvers mezokolon gibi tek organın invazyona uğradığı hastalarda diğerlerine göre daha iyi sürvi sonuçları tespit ettik. Genelde diğer araştırmalarda da aynı sonuca varılmıştır.⁸ İki organ invazyonu bulunan hastalar grubundan transvers kolon+ transvers mezokolon kombinasyonunun sonuçları da, tarafımızdan olumlu bulunmuştur. Transvers kolon invazyonu olan hasta prognozları ile ilgili bu son bulgular, bazı yazarların sonuçlarına benzerken,⁵ bazı yazarların sonuçları ile uyumsuzdur.²

Üç veya daha fazla organda invazyonu olan hastalarda, gerek Grup I, gerek Grup II'de 5 yıllık sürvi %0'dır. Çeşitli inkürabl faktörlerin mevcudiyetinde, cerrahi girişimin palyatif olduğu, tek başına gastrektominin semptomları hafiflettiği hatta sürviyi uzattığı ileri sürülmüştür.^{9,10} Ancak 5 yıllık sürvi diğer araştırmacıların vardığı sonuçlara göre her zaman %0'dır.^{4,5,11}

Sonuç olarak, komşu organ invazyonu bulunan mide karsinomu hastalarında tümör yayılmasının intraoperatif olarak değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Periton, karaciğer ve uzak lenf nodülü metastazı gibi inkürabilite kriterleri bulunmayan olgularda (Grup I) komplet eksizyon, teknik olarak mümkünse, semptomların hafifletilmesi ve sürvinin uzatılması açısından gereklidir. Karaciğer, periton ve uzak lenf nodülü tutulması gibi inkürabilite kriterlerinin bulunduğu alanlarda (Grup II) bir organ invazyonu var ise komplet eksizyonun ortalama yaşam süresi ve 5 yıllık sürvide iyi sonuçlar alınabilir. Ancak iki veya daha fazla komşu organda invazyon var ise, komplet ve inkomplet eksizyon sonuçları

arasında anlamlı bir fark yoktur.

ÖZET ▲

1989-1993 yılları arasında 274 mide karsinomu hastasına rezeksiyon yapıldı. Rezeksiyon yapılan 274 hastadan 87 (%34)'ünde kanser, komşu organlara doğrudan yayılmıştı. Biz, rezeksiyon yapılan 87 hastadaki geç sonuçları inceledik. Hastalar iki gruba ayrılmıştır. Grup I'e, yaygın periton metastazı, karaciğer metastazı, yaygın nodül tutulması olmayan 38 hasta dahil edilmiştir. Grup II ise, bu inkütabl faktörleri taşıyan 49 hastadan ibarettir. Grup I'de yer alan 24 hastaya, gastrektomi, invazyonlu organların tam çıkarılması ve yeterli lenfadenektomi uygulanmıştır. Bu 24 hastada 5 yıllık sürvi oranı % 31, 7 idi. Kalan 14'ünde, ya tek başına gastrektomi uygulanmış veya gastrektomi ile birlikte komşu invazyonlu organlarda kısmi rezeksiyon uygulanmıştır. Bu 14 hastada, 5 yıllık sürvi oranı %4.1 bulunmuştur. Grup II'de inkütabl faktörler olan 49 hasta mevcuttu. 5 yıllık sürvi oranları tam eksizyon yapılan 16 olguda %3.4 tam eksizyon yapılamayan 33 olguda ise %0'dır.

Komşu organlarda invazyon meydana getirmiş ancak inküabilite bulguları olmayan mide karsinomlu hastalarda gastrektomi, invazyona uğramış organların bütünüyle çıkarılması ve yeterli lenfadenektomi uygulanmalıdır. Bu agresif cerrahi tedavi (en bloc rezeksiyon) inkomplet rezeksiyona göre daha yüksek bir 5 yıllık sürvi sağlar. Komşu organ invazyonu olan ve inküabilite bulguları olan hastalarda ise, eğer komşu organ tutulmuşsa, komplet eksizyon ile, iyi sonuçlar elde edilebilir. Fakat komşu organ tutulması varsa, komplet ve inkomplet eksizyon sonuçlarında farklar yoktur.

KAYNAKLAR ▲

1. Shiu MH, Moore E, Sanders M, Huvos A, Freedman B. Influence of the extent of resection on survival after curative treatment of Gastric Carcinoma. A retrospective multivariate analysis. Arch Surg 1987; 122: 1347-1351.
2. Kishimoto H, Koga S. Evaluation of gastrectomy combined with resection of other organs in the treatment of gastric cancer. Jpn J Surg 1979; 9: 173-179.
3. Dupont JB, Lee JR, Burton GR, Gohn I. Adenocarcinoma of the stomach, Review of 1497 cases. Cancer 1978; 41: 941-947.
4. Kockerling F, Reck T, Gall FP. Extended Gastrectomy: Who benefits? World J Surg 1995; 19: 541-545.
5. Korenaga DT, Okamura H, Baba A, et al. Results of resection of gastric cancer extending to adjacent organs. Br J Surg 1988; 75: 12-15.
6. Habu H, Saito N, Tukeshta K, et al. Results of surgery in patients with gastric cancer extending to the adjacent organs. Hepato-gastroenterol 1990; 37: 417-420.
7. Tabuchi YS, Boku Y, et al. Clinicopathological and prognostic studies of gastric cancer macroscopically invading neighboring organs. Jpn J Cancer Clin 1977; 9: 964-973.
8. Adachi Y, Ogawa Y, Sasaki Y, et al. Surgical results in patients with gastric carcinoma involving the mesocolon. Am J Surg 1992; 163: 437-439.
9. Ekbohm GA, Gleysteen JJ. Gastric malignancy: Resection for palliation. Surgery 1986; 88: 476-481.
10. Bucholtz TW, Welch CE, Malt RA. Clinical correlates of respectability and

survival in gastric carcinoma. Ann Surg 1978; 188: 711-715.

11. Bloecher C, Izbick JR, Limmer J, et al. Multi-visceral resection for locally advanced gastric cancer. Acta Chir Belg 1995; 95: 72-75.

-
- *Anahtar Kelimeler:* Mide kanseri, Kombine rezeksiyon; *Key Words:* Gastric carcinoma, Combined resection; *Alındığı Tarih:* 05 Mayıs 1997; Prof. Dr. Yılmaz Ersan, Doç. Dr. Yusuf Çiçek, Uzm. Dr. Süphan Ertürk, Doç. Dr. Metin Ertem, Dr. Dursun Ali Şahin: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Topuzlu A Servisi. *Yazışma Adresi (Address):* Dr. Y. Ersan, İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı 34303, Cerrahpaşa. İstanbul.