



# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2016  
Cilt/Volume 54  
Sayı/Issue 3  
Eylül/September

# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Editörler Kurulu/Editorial Board



## Editör / Editor

Doç. Dr. Savaş Öztürk

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: savasozturkdr@yahoo.com

## Editör Yardımcıları / Associate Editors

### Dahili Bilimler / Internal Medicine

#### Hayriye Esra Ataoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Saime Gül Barut

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Özlem Çokar

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: ozlemcokar@yahoo.com

#### Mahmut Çivilibal

Medical Park Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nefrolojisi, İstanbul, Türkiye

E-mail: drcivilibal@hotmail.com

#### Zeynep Karaali

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: zeynepkaraali@hotmail.com

#### Filiz Pehlivanoglu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

#### Şule Poturoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Yıldırım Savaş

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Özgür Tanrıverdi

S.B. Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Muğla, Türkiye

E-mail: dr.ozgur.tanriverdi@gmail.com

#### Mustafa Velet

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: mustafavelet@yahoo.com

### Esma Yücetaş

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya, İstanbul, Türkiye

### Cerrahi Bilimler / Surgical Medicine

#### Samir Akbulut

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

#### Cem Dane

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Ahmet Kocakuşak

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Hüsamettin Yaşar

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Cemal Kural

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Murat Binbay

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Yayın Kurulu / Editorial Board

#### Ahmet Çetin

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Mahmut Ercan Çetinus

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Nilgün Selçuk Duru

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

#### Murat Eleveli

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye

### Fuat Şar

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Rümeza Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Ökkeş İbrahim Karahan

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Baki Kumbasar

İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Macit Koldaş

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya, İstanbul, Türkiye

### Murat Haluk Özkul

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Feysa Önder

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Gönül Şengöz

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye

### Sefa Tüzün

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Mustafa Yenigün

Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

### İngilizce Dil Editörü / English Language Editors

İlke Erkeskin, İstanbul, Türkiye

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir. The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve basması GALENOS Yayınevi Tic. Ltd. Şti. tarafından gerçekleştirilmiştir.

Reviewing the articles' conformity to the publishing standards of the Journal, typesetting, reviewing and editing the manuscripts and abstracts in English, creating links to source data, and publishing process are realized by Galenos.

Her hakkı saklıdır. Bu dergide yer alan yazı, makale, fotoğraf ve illüstrasyonların elektronik ortamlarda dahil olmak üzere kullanma ve çoğaltılma hakları Haseki Tıp Bülteni'ne aittir. Yazılı ön izin olmaksızın materyallerin tamamının ya da bir bölümünün çoğaltılması yasaktır. Dergi Basım Meslek İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital. Reproduction without prior written permission of part or all of any material is forbidden. The journal complies with the Professional Principles of the Press.



# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

**Prof.Dr. Bülent Acunaş**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Uz.Dr. Süleyman Ahabab**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Sami Akbulut**  
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

**Prof.Dr. Gülşen Akman Demir**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Fadullah Aksoy**  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Aydın Alper**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Hayriye Esra Ataoğlu**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Ertuğrul H. Aydın**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Yrd. Doç. Dr. Semih Ayta**  
Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Uz.Dr. Saim Güllü Barut**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. İhsan Bakır**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Cengiz Candan**  
Medeniyeet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Adrian Covic**  
G. I. Papan University Hospital of Medicine and Pharmacy, Iasi, Romania

**Op.Dr. Ahmet Çetin**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Ercan Çetinus**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Mahmut Çivilbal**  
Medical Park Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ve Çocuk Nefrolojisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Cem Dane**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Banu Dane**  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Emine Derviş**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Kars, Türkiye**

**Prof. Dr. Soner Duru**  
Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Düzce, İstanbul

**Prof.Dr. Tevfik Eceder**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Murat Elekli**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sakarya, Türkiye**

**Prof.Dr. Zehra Zerin Erkal**  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Balı, Türkiye

**Op.Dr. Haldun Ertürk**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. David Goldsmith,**  
Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hospital, London, UK

**Doç.Dr. Gökhan Zafer Gürbüz**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Mehmet Aşık**  
18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Anabilim Dalı, Çanakkale, Türkiye

**Prof. Dr. Richard J Johnson**  
Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado Anschutz Medical Campus Aurora CO, USA

**Prof.Dr. Ateş Kadioğlu**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Mehmet Kanbay**  
Koc Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Op.Dr. Rafet Kaplan**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Zeynep Karaali**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıklar Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Ökkeş İbrahim Karahan**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Tamer Karşıdağ**  
Memorial Ataşehir Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Funda Timurkaynak**  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Prof.Dr. Rümeyza Kazançoğlu**  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Mehmet Kendir**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 1. İç Hastalıklar Kliniği, Emekli, İstanbul, Türkiye

**Op.Dr. Ahmet Kocaşuak**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Kadir Kotil**  
İstanbul Arel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Uzmanı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Cengiz Kuday**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı (Emekli), İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Baki Kumbasar**  
İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, İstanbul, Türkiye

**Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye**

**Doç.Dr. Zeliha Matur**  
İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Ahmet Yaser Müslümanoğlu**  
Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Uzm.Dr. Özcan Nazlıcan**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Emekli), İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Nahide Onsun**  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Gökçen Orhan**  
Siyami Ersek GKDC Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Nafi Oruç**  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Feyza Önder**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Hüseyin Öz**  
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Uzm.Dr. Ejder Özenç**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Feriha Özer**  
Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji ABD, Ordu, Türkiye

**Doç.Dr. Murat Haluk Özkul**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, KBB Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Vahit Özmen**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Orhan Özturan**  
Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Savaş Öztürk**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Jose L. Peiró,**  
Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, USA

**Doç.Dr. Şule Paturoğlu**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Tevfik Sabuncu**  
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Şanlıurfa, Türkiye

**Prof.Dr. Nuran Salman**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Nilüfer Sansoy**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Uzm.Dr. Yıldırım Savaş**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Hayriye Sayarlıoğlu**  
Kahramanmaraş Sütlüçü İmam Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

**Uzm.Dr. H.Nilgün Selçuk Duru**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Dilşad Sındel**  
İstanbul Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul Türkiye

**Uzm.Dr. Fuat Şar**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Saliha Şenel**  
Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH, Çocuk Kliniği, Ankara, Türkiye

**Doç.Dr. Gönül Şengöz**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Uzm.Dr. Özgür Tanrıverdi**  
S.B. Muğla Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Medikal Onkoloji Kliniği, Muğla, Türkiye

**Prof.Dr. Lütfi Telci**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Hakan Topaçoğlu**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye**

**Doç.Dr. Sefa Tüzün**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Fikriye Uras**  
Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Doç.Dr. Sedat Üstündağ**  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne, Türkiye

**Prof.Dr. Şadi Yenen**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof.Dr. Mustafa Yenigün**  
Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

**Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye**

**Prof.Dr. Alaaddin Yıldız**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



## Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin süreli yayın organı olup, genel tıp içerikli, yayın dili Türkçe ve İngilizce olan, bağımsız ve önyargısız hakemlik ilkelerine dayanan uluslararası periyodik bir dergidir. Haseki Tıp Bülteni Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında olmak üzere yılda dört sayı çıkmaktadır.

Haseki Tıp Bülteni'nin hedefi uluslararası düzeyde nitelikli, sürekli ve genel tıp konusunda özgün, periyodik olarak klinik ve bilimsel açıdan en üst düzeyde orijinal araştırmaları yayınlamaktır. Bununla birlikte eğitim ile ilgili temel yenilikleri kapsayan derlemeler, editöre mektuplar, olgu sunumları da yayımlar.

Haseki Tıp Bülteni, **Gale/Cengage Learning, Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ ve Türkiye Atf Dizini** tarafından indekslenmektedir.

### Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "İhakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

### Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki üyelerine ücretsiz gönderilir. Adres değişiklikleri bağlı olduğu şube ve yazı işleri sorumlusuna derhal bildirilmelidir. Ait olduğu dönemler içinde dergi eline ulaşmamış aboneler, yazı işleri sorumlusuna müracaat etmelidirler. Derginin tüm sayılarına ücretsiz olarak [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com) adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

### Yazışma Adresi

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 529 44 00/1133

**Faks:** +90 212 530 84 23

**İnternet sayfası:** [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

**E-posta:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

Dergimizde "acid-free" kağıt kullanılmaktadır.

Bu eser Creative Commons Atıf-Gayriticari-Türetilemez 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

### Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

**Editör:** Doç. Dr. Savaş Öztürk

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 529 44 00/1133

**Faks:** +90 212 530 84 23

**İnternet Sayfası:** [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

**E-posta:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

### Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editor yardımcısına yapılmalıdır

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

**Tel.:** +90 212 529 44 00/1133

**Faks:** +90 212 530 84 23

**İnternet Sayfası:** [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

**E-posta:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

### Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

**Adres:** Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

**Tel.:** +90 212 621 99 25

**Faks:** +90 212 621 99 27

**E-posta:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

### Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com) web sayfasında yayınlanmaktadır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazar(lar)ın görüşüdür ve Editör, Editörler Kurulu ya da yayıncının görüşü değildir; Editör, Editörler Kurulu ve yayıncı bu yazılar için herhangi bir sorumluluk kabul etmemektedir.



# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Aims and Scope

The Medical Bulletin of Haseki is the official scientific journal of the Haseki Training and Research Hospital. It covers subjects on general medicine, published both in Turkish and English, and is independent, peer-reviewed, international periodical and is published quarterly (March, June, September and December).

The aim of The Medical Bulletin of Haseki is to publish original research papers of highest scientific and clinic value on general medicine. Additionally, educational material reviews on basic developments, editorial short notes and case reports are published.

The Medical Bulletin of Haseki is **indexed in Gale/Cengage Learning, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, Reaxys, Engineering Village, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TUBITAK/ULAKBIM, CINAHL, DOAJ, and Türkiye Citation Index** databases.

#### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>

<http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

#### Subscription Information

The Medical Bulletin of Haseki is distributed free of charge to the subscribers in Haseki Training and Research Hospital. All notice of change of address should be sent to the editorial officer as immediate as possible. Subscribers, who did not receive an issue within the related period, should inform the editorial officer accordingly. All published volumes in full text can be obtained free of charge at [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com). Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, Haseki Training and Research Hospital.

#### Address

Haseki Training and Research Hospital  
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki  
Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey  
**Phone:** +90 212 529 44 00/1874  
**Fax:** +90 212 530 84 23  
**Web Page:** [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)  
**E-mail:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

**Our Journal is printed on "acid-free" paper.**

**This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.**

#### Permissions

Request for permission for reproduction of the published materials should be made to the editorial office.

Associate Editor: Assoc. Prof. Savaş Öztürk  
Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology  
**Tel.:** +90 212 529 44 00/1133

**Faks:** +90 212 530 84 23

**Web Page:** [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

**E-mail:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

#### Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor.

Haseki Training and Research Hospital  
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki  
Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

**Phone:** +90 212 529 44 00/1874

**Fax:** +90 212 530 84 23

**Web Page:** [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

**E-mail:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

#### Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.  
Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093  
Findikzade - İstanbul - Türkiye

**Phone:** +90 212 621 99 25

**Fax:** +90 212 621 99 27

**E-mail:** [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)

#### Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

#### Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible for the articles published in the Haseki Medical Bulletin. The Editor, Editorial Board and the Publisher do not accept any responsibility.

# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



## Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı otorite arasından seçilir.

Yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır. İngilizce yazılan yazılar özellikle desteklenmektedir.

Editör veya yardımcıları tarafından, etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan klinik araştırmalarda onay belgesi talep edilecektir. Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur.

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanma, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm özetler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metininde temel değişiklik yapmamak kaydı ile editör ve yardımcıların düzeltme yapmalarını kabul etmiş olmalıdır.

Makalelerin formatı 'Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication' (<http://www.icmje.org>) kurallarına göre düzenlenmelidir.

Anahtar kelimelerin Türkiye Bilim Terimleri (<http://www.bilimterimleri.com/>)'nden seçilmelidir.

### Genel Kurallar

Yazarlar sadece online olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderilmesine için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre almalı gereklidir. Bu sistem on-line yazı gönderilmesine ve değerlendirilmesine olanak tanımaktadır.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/times new roman karakteri ve kenarlar 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır. Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1, 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir). Ancak, yanında tanımlayıcı bir lakı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimeden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayfa ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bildirilmediği onay, hastanın yayınlanacak belirli bir tastağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bildirilmediği onay alınmalıdır. Örneğin, hasta fotoğraflarında göz bölgesini maskelemek, yetersiz bir gizlilik sağlanmasdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onay raporu gereklidir (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). Deneysel hayvan çalışmaları ise "Guide for the care and use of laboratory animals" (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bildirilmediği gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çalışması ve maddi destekleri bildirmelidirler.

### Orijinal Makaleler

**1) Başlık Sayfası (Sayfa 1):** Yazı başlığının, yazarların bilgilerinin, anahtar kelimelerin ve kısa başlıkların yer aldığı ilk sayfadır.

Türkçe yazılarda, yazının İngilizce başlığı da mutlaka yer almalıdır; yabancı dildeki yayınlarda ise yazının Türkçe başlığı da bulunmalıdır. Türkçe ve İngilizce anahtar sözcükler ve kısa başlık da başlık sayfasında yer almalıdır.

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

Çalışma herhangi bir bilimsel toplantıda önceden bildirilen koşullarda tebliğ edilmiş ya da özeti yayınlanmış ise bu sayfada konu ile ilgili açıklama yapılmalıdır.

Yine bu sayfada, dergiyeye gönderilen yazı ile ilgili herhangi bir kuruluşun desteği sağlanmışsa belirtilmelidir.

**2) Özet (Sayfa 2):** İkinci sayfada yazının Türkçe ve İngilizce özetleri (her biri için en fazla 200 sözcük) ile anahtar sözcükler belirtilmelidir.

**Özet Bölümü:** Amaç, Yöntemler, Bulgular, Sonuç şeklinde alt başlıklarla düzenlenir. Derleme, olgu sunumu ve eğitim yazılarında özet bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özet bölümü, 200 kelimeyi geçmeyecek şekilde amaçlar, bulgular ve sonuç cümlelerini içermelidir.

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metindekilerden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

**3) Metin (Özetin uzunluğuna göre Sayfa 3 veya 4'den başlayarak)**

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç.

Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

Yöntem bölümü çalışmanın tekrar edilebilmesi için yeterli ayrıntılar içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntılar içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkisi olmasına dikkat edilmelidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları bölümünde çalışma sürecinde yapılmayanlar ile sınırları ifade edilmelidir. Sonuç bölümünde çalışmadan elde edilen sonuç, gelecek çalışmalara ilişkin öneriler ile vurgulanmalıdır.

Teşekkür mümkün olduğunca kısa tutulmalıdır. Çalışma için bir destek verilmişse bu bölümde söz edilmelidir. (Teşekkür yalnızca "Başlık Sayfası" içerisinde gönderilmelidir.)

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kullanılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetle ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

**4) Kaynaklar:** Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

Kaynaklar metinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Kullanılan kaynaklar metinde parantez içinde belirtilmelidir.

Kısaltılmış görüşmeler, yayınlanmamış veriler ve henüz yayınlanmamış çalışmalar bu bölümde değil, metin içinde şu şekilde verilmelidir: (isimler), yayınlanmamış veri, 19...).

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Alıntılan fazla yazının yer aldığı kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltılması Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sistemine göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

**a) Standart Makale:** Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

**b) Kitap:** Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

**c) Kitap Bölümü:** Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80.

Birden fazla editör varsa: editors.

**d) Toplantıda Sunulan Makale:** Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhold O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**e) Elektronik Formatta Makale:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):24 screens. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

**f) Tez:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

**5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler:** Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt kısımda mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrar olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

**Özel Bölümler**

**1) Derlemeler:** Derginin ilgi alanına giren tüm derlemeler editörlerce değerlendirilir, editörler ayrıca konusunda uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

**2) Olgu Sunumları:** Nadir görülen ve önemli klinik deneyimler sunulmalıdır. Giriş, olgu ve tartışma bölümlerini içerir.

**3) Editöre Mektuplar:** Bu dergide yayınlanmış makaleler hakkında yapılan değerlendirme yazılarıdır. Editör gönderilmiş mektuplara yanıt isteyebilir. Metnin bölümleri yoktur.

### Yazışma

Tüm yazışmalar dergi editörlüğünün aşağıda bulunan posta veya e-posta adresine yapılabilir.

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

E-posta: [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)



# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Instruction to Authors

The Medical Bulletin of Haseki publishes papers on all aspects of general medicine. In addition to original articles, review articles, original case reports, letters to the editor and announcements of congress and meetings are also published. The scientific board guiding the selection of the papers to be published in the journal consists of elected experts of the journal and if necessary, is selected from national and international authorities.

Turkish language Institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged. Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

The authors should guarantee that the manuscripts have not been previously published and/or are under consideration for publication elsewhere. Only those data presented at scientific meetings in form of abstract which do not exceed 200 words may be accepted for consideration, however, the date, name and place of the meeting in which the paper was presented should be stated. The signed statement of scientific contributions and responsibilities of all authors, and statement on the absence of conflict of interests are required. All manuscripts are reviewed by the editor, related associate editor and at least three experts/referees. The authors of the accepted for publication manuscripts should agree that the editor and the associate editors can make corrections on condition that there are no changes in the main text of the paper. Manuscript format should be in accordance with Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (available at <http://www.icmje.org/>)

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges.

#### General Guidelines

Manuscripts are accepted only online and can be submitted electronically through web site (<http://hasekitip.dergisi.org>) after creating an account. This system allows online submission and review.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/times, new roman font and with 2.5 cm margins. Abbreviations must be explained clearly in parentheses in their first instance within the text and custom abbreviations should not be used. Numbers 1 to 10 should be given as text (in the two treatment groups the second day) and numbers 11 or bigger given as numbers. However, numbers 1-10 with a descriptive suffix should be given with numbers (1 year) while numbers that start sentences (Fifteen-year-old female patient) should be given as text. The manuscript should not exceed 5000 words in total. All pages of the manuscript should be numbered at the top right-hand corner, except for the title page. Papers should include the necessary number of tables and figures in order to provide better understanding.

The rules for the title page, references, figures and tables are valid for all types of articles published in this journal.

Patients have a right to privacy. When not essential, identifying information, patient names and photographs should not be published, unless the written informed consent of the patient (parent or guardian) has been given.

The patient should, therefore, be given a draft of the paper in order to obtain written informed consent. When not necessary, any identifying details of the patient should not be published. Complete anonymity is difficult to attain, however, informed consent should be obtained if any doubt exists. For example, masking the eye region of a patient's photograph provides incomplete anonymity.

For the experimental, clinical and drug studies having the obligation of being approved by ethical committee and being sent in order to be published in The Medical Bulletin of Haseki, ethical committee approval report being in accordance with the international agreements with Helsinki Declaration revised 2013 is required (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>). In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights (Guide for the care and use of laboratory animals. (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) and they should obtain animal ethics committee approval. The approval of the ethical committee including approval number and the fact that the "informed consent" is given by the patients should be indicated in the "Methods" section. Authors should declare the conflict of interest concerning their articles and the financial supports.

#### Original Articles

**1) Title Page (Page 1):** This page should include the titles of the manuscripts, information about the authors, key words and running titles.

For papers in Turkish language, a title in English should be included. Similarly, articles in English should include a title in Turkish. Key words in English and Turkish, and running titles should also be included in the title page.

The names, affiliated institutions and full addresses of the authors should be given. The author to whom correspondence is to be addressed should be indicated separately. As e-mail addresses will be used preferentially for communication, the e-mail address of the corresponding author should be stated. In addition, telephone and fax numbers must be notified.

If the content of the paper has been presented before, and if the summary has been published, the time and place of the conference should be denoted on this page.

If any grants or other financial support has been given by any institutions or firms for the study, information must be provided by the authors.

**2) Summary (Page 2):** In the second page, summaries of the manuscripts (maximum 200 words for each) and the key words in Turkish and English language should be given.

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For

these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

The references should not be cited in the summary section. As far as possible, use of abbreviations are to be avoided. Any abbreviations used must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.

#### 3) Text (From the Page 3 or 4, according to the length of the summaries)

Please follow the instructions in "general guidelines."

The Main Headings of the Text Should be as Follows: Introduction, Methods, Results, Discussion. Study Limitations and Conclusion

The introduction should include the rationale for investigation and the background of the present study. Results of the study should not be discussed in this part.

"Materials and methods" section should be presented in sufficient details to permit the repetition of the work. The statistical methods used should be clearly indicated.

Results should also be given in detail to allow the reproduction of the study.

The Discussion section should provide a correct and thorough interpretation of the results. The references should be directly related to the findings of the authors.

Study limitation should be detailed in the section.

Conclusion section should provide highlighted and interpreted with the study's new and important findings.

Acknowledgements should be as brief as possible. Any support should be acknowledged in this section. (Acknowledgements should be only send with the "Cover Page".)

The excessive use of abbreviations is to be avoided. All abbreviations should be defined when first used by placing them in brackets after the full term. Abbreviations made in the abstract and in the text are taken into consideration separately. Abbreviations of the full terms stated in the abstract must be re-abbreviated after the same full term in the text.

#### 4) References: Accuracy of reference data is the author's responsibility.

References should be numbered according to the consecutive citation in the text. References should be indicated in brackets in the text.

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "inamels, unpublished data, 191."

The reference list should be typed on a separate page at the end of the manuscript. If there are more than 6 authors, abbreviation of "et al." should be used for the authors out of the first three. Journal titles should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus. All the references should be written according to the Vancouver system as follows:

**a) Standard Journal Article:** Intiso D, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. *Stroke* 1994;25:1189-92.

**b) Book:** Getzen TE. Health economics: fundamentals of funds. New York: John Wiley & Sons; 1997.

**c) Chapter of a Book:** Porter RJ, Meldrum BS. Antiepileptic drugs. In: Katzung BG, editor. Basic and clinical pharmacology. 6th ed. Norwalk, CN: Appleton and Lange; 1995. p. 361-80. If more than one editor: editors.

**d) Conference Papers:** Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Reinhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

**e) Journal on the Internet:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 1(1):124 screens. Available from S: URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

**f) Thesis:** Kaplan SI. Post-hospital home health care: the elderly access and utilization (thesis). St. Louis (MO): Washington Univ; 1995.

**5) Tables, Graphics, Figures and Pictures:** All tables, graphics or figures should be presented on a separate sheet. All should be numbered consecutively according to their place in the text and a brief descriptive caption should be given. Abbreviations used should be explained further in the figure's legend. The text of tables especially should be easily understandable and should not repeat the data of the main text. Illustrations already published are acceptable if supplied by permission of the authors for publication. Photographs should be printed on glossy paper. Figures should be done professionally and no grey colors should be used.

#### Special Sections

**1) Reviews:** All reviews within the scope of the journal will be taken into consideration by the editors; also the editors may solicit a review related to the scope of the journal from any specialist and experienced authority in the field.

**2) Case Reports:** Case reports should present important and rare clinical experiences. They should consist of the following parts: introduction, case, discussion.

**3) Letters to the Editor:** These are views about articles published in this journal. The editor may request responses to the letters. There are no separate sections in the text.

#### Correspondence

For all correspondence with the editorial board, mail or e-mail addresses given below may be used.

Editor of The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: [www.hasekidergisi.com](http://www.hasekidergisi.com)

E-mail: [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



## İçindekiler

### Derleme

- 127 Robotik Cerrahi: Teknolojik Gelişmeler ve Ürolojik Cerrahideki Yeri**  
Akif Erbin, Faruk Özgör, Murat Binbay, İstanbul, Türkiye

### Özgün Araştırmalar

- 133 Çift Port El Yardımlı Laparoskopik Apendektomi, Açık ve Üç Port Apendektomiye İyi Bir Alternatif Olabilir mi?**  
Turgut Dönmez, Oğuzhan Sunamak, Adnan Hut, Muzaffer Akıncı, Ahmet Kocakuşak, Hüseyin Avaroğlu, Doğan Yıldırım, Sina Ferahman, İstanbul, Türkiye
- 137 Fokal Segmental Glomerüloskleroz: Tek Merkez Deneyimi**  
Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocaoğlu, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak, İsmail Bayrakçı, Hakan Düger, Tuğba Ocak, Bayram Korkut, Ahmet Bilgehan Şahin, Mustafa Akan, Eda Eylemer, Bursa, Türkiye
- 144 Çocuklarda Sevofluran ve Desfluranın Periferik Lenfositler Üzerine Genotoksik Etkilerinin Comet Assay Yöntemiyle Araştırılması**  
Yeşim Işıklı, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Pınar Kendigelen, Serpil Çakmakkaya, Fatış Altındaş, Güner Kaya, İstanbul, Türkiye
- 152 Elektif Sezaryen Seksiyolarda İntratekal Bupivakaine Eklenen Fentanil ve Morfinin Maternal ve Yenidoğan Üzerine Etkileri**  
Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay, Güldem Turan, Osman Ekinci, Gülşen Bosna, İstanbul, Türkiye
- 158 Derin Boyun Enfeksiyonları: Seksen Beş Hastalık Retrospektif Analiz**  
Cemal Hacı, Reşit Murat Açıklalın, Ali Alper Bayram, Zafer Gezginadam, Samet Çağrı Coşkun, İstanbul, Türkiye
- 161 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Doğan Bebeklerin Morbidite ve Mortalite Nedenleri Açısından Üç Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi**  
Ali Alkan, Murat Elevli, Emel Ataoğlu, Kamil Şahin, Derya Büyükkayhan, Hatice Nilgün Selçuk Duru, Mahmut Çivilibal, İstanbul, Türkiye
- 166 Kolporafi Anteriyorda Teknik ve Yaklaşım Tercihleri: Türkiye Değerlendirmesi**  
Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Gonca Batmaz, Mahinur Betül Çalışkan, Çağrı Arıoğlu Aydın, İstanbul, Türkiye

### Olgu Sunumları

- 173 Posterior Fossa Tümörü Olduğu Bilinmeyen Olguda Ketamin Sedasyonu**  
Bengü Gülhan Aydın, Mehmet Akın, Gamze Küçükosman, Murat Çimencan, Özcan Pişkin, Dilek Okyay, Hilal Ayoğlu, Bartın, Zonguldak, Türkiye
- 176 Tekrarlayan Takotsubo Kardiyomiyopati**  
Erkan Yıldırım, Emrah İpek, Emrah Ermiş, Selami Demirelli, Erzurum, Türkiye
- 179 Rüptüre Olmamış Rudimenter Horn Gebeliğinin İlk Trimesterdeki Ultrasonografik Tanısı İki Olgu Sunumu**  
Derya Akdağ Cırık, Rıza Dur, Füsun Bocutoğlu, Nazife Kartal, Metin Kaplan, Metin Altay, Ankara, Türkiye
- 183 Miyotonik Distrofili Olguda Anestezi**  
Dilek Kalaycı, Özlem Şen, Selda Muslu, Tuğba Aşkın, Fetiye Eylem Akkuş, Menşure Kaya, Süheyla Ünver, Ankara, Diyarbakır, Türkiye
- 187 Süt Çocuğunda Primer Genital Herpes Enfeksiyonu**  
Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammet Ali Varkal, İsmail Yıldız, Ayşe Kılıç, İstanbul, Türkiye
- 190 İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu İlişkili Pneumocystis Jiroveci Pnömonisi ve İntihar: Bir Otopsi Olgu Sunumu**  
Taner Daş, Cumhuriyet Selçuk Topal, Gökhan Umut, Murat Nihat Arslan, Gülhan Yağmur, Aytül Sargan, Hızır Aslıyüksel, Muzaffer Yıldırım, Ahmet Selçuk Gürler, İstanbul, Türkiye





# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Contents

#### Review

- 127 Robotic Surgery: Technological Developments and the Position in Urological Surgery**  
Akif Erbin, Faruk Özgör, Murat Binbay, İstanbul, Türkiye

#### Original Articles

- 133 Can Two-Port Hand Assisted Laparoscopic Appendectomy be a Good Alternative to Open and Three Port Appendectomies?**  
Turgut Dönmez, Oğuzhan Sunamak, Adnan Hut, Muzaffer Akıncı, Ahmet Kocakuşak, Hüseyin Avaroğlu, Doğan Yıldırım, Sina Ferahman, İstanbul, Türkiye
- 137 Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Single Center Experience**  
Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocakoğlu, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak, İsmail Bayrakçı, Hakan Düger, Tuğba Ocak, Bayram Korkut, Ahmet Bilgehan Şahin, Mustafa Akan, Eda Eylemer, Bursa, Türkiye
- 144 Investigation of Genotoxic Effect of Desflurane and Sevoflurane on Periferic Lymphocyte with Comet Assay Method**  
Yeşim Işıkcı, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Pinar Kendigelen, Serpil Çakmakkaya, Fatış Altındaş, Güner Kaya, İstanbul, Türkiye
- 152 Comparison of the Maternal and Neonatal Effects of Intratechal Bupivacaine Plus Fentanyl or Morphine During Cesarean Delivery**  
Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay, Güldem Turan, Osman Ekinci, Gülşen Bosna, İstanbul, Türkiye
- 158 Deep Neck Infections: A Retrospective Analysis of Eighty Five Cases**  
Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın, Ali Alper Bayram, Zafer Gezinadam, Samet Çağrı Coşkun, İstanbul, Türkiye
- 161 A Retrospective Evaluation of Causes of Morbidity, and Mortality among Babies Delivered in the Haseki Training and Research Hospital Within the Three Years**  
Ali Alkan, Murat Eleveli, Emel Ataoğlu, Kamil Şahin, Derya Büyükkayhan, Hatice Nilgün Selçuk Duru, Mahmut Çivilibal, İstanbul, Türkiye
- 166 Anterior Colporrhaphy Technique and Approach Choices: Turkey Evaluation**  
Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Gonca Batmaz, Mahinur Betül Çalışkan, Çağrı Arıoğlu Aydın, İstanbul, Türkiye

#### Case Reports

- 173 Ketamine Sedation of Case with Unknown Posterior Fossa Tumor**  
Bengü Gülhan Aydın, Mehmet Akın, Gamze Küçükosman, Murat Çimenan, Özcan Pişkin, Dilek Okyay, Hilal Ayoğlu, Bartın, Zonguldak, Türkiye
- 176 Recurrent Takotsubo Cardiomyopathy**  
Erkan Yıldırım, Emrah İpek, Emrah Ermiş, Selami Demirelli, Erzurum, Türkiye
- 179 First Trimester Ultrasonographic Diagnosis of Unruptured Rudimentary Horn Pregnancies in Two Cases**  
Derya Akdağ Cırık, Rıza Dur, Füsün Bocutoğlu, Nazife Kartal, Metin Kaplan, Metin Altay, Ankara, Türkiye
- 183 A Case Report of Anesthesia For a Patient**  
Dilek Kalaycı, Özlem Şen, Selda Muslu, Tuğba Aşkın, Fetiye Eylem Akkuş, Menşure Kaya, Süheyla Ünver, Ankara, Diyarbakır, Türkiye
- 187 Primary Genital Herpes Diseases in Infancy**  
Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammet Ali Varkal, İsmail Yıldız, Ayşe Kılıç, İstanbul, Türkiye
- 190 Human Immunodeficiency Virus Infection Related *Pneumocystis Jiroveci* Pneumonia and Suicide: An Autopsy Case Report**  
Taner Daş, Cumhur Selçuk Topal, Gökhan Umut, Murat Nihat Arslan, Gülhan Yağmur, Aytül Sargan, Hızır Aslıyüksel, Muzaffer Yıldırım, Ahmet Selçuk Gürler, İstanbul, Türkiye



# Robotik Cerrahi: Teknolojik Gelişmeler ve Ürolojik Cerrahideki Yeri

## *Robotic Surgery: Technological Developments and the Position in Urological Surgery*

Akif Erbin, Faruk Özgör, Murat Binbay

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

Çalışmamızda güncel teknolojik gelişmeler ile birlikte robotik cerrahinin üroloji alanındaki yeri tartışılmıştır. Son 15 yılda robotik cerrahi ile ilgili baş döndürücü gelişmeler yaşanmıştır. Bu gelişmelerde ürolojik cerrahi ön sıralarda yer almıştır. Üroloji pratiğinde, robotik cerrahinin getirmiş olduğu yenilikler sayesinde konvansiyonel laparoskopideki bazı teknik kısıtlılıkların üstesinden gelinmiştir. Özellikle konvansiyonel laparoskopinin rekonstrüksiyon gerektiren cerrahilerdeki teknik kısıtlılığı ve operasyon zorluğu robotik cerrahi ile anlamlı derecede çözüme kavuşmuştur. Bu üstün avantajlarına karşın yüksek maliyet yöntemin önemli dezavantajı olarak durmaktadır. Literatürde, robotik cerrahi ile ilgili tartışmaların odaklandığı temel nokta maliyettir. Gelecekte maliyet problemi ortadan kalkarsa robotik cerrahi özellikle parsiyel nefrektomi, piyeloplasti, radikal prostatektomi ve radikal sistektomi gibi daha fazla rekonstrüksiyon gerektiren cerrahiler için altın standart yöntem olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Robotik cerrahi, teknolojik gelişmeler, ürolojide robot

### Abstract

In this study, we discuss the place of robotic surgery in urology in the light of the current technological developments. Within the past 15 years, unprecedented advances have been experienced in robotic surgery. Urology has been played an active role in these developments. Owing to innovations of robotic surgery, some technical limitations of conventional laparoscopy have been overcome. Especially, some technical limitations of conventional laparoscopic surgery requiring reconstruction and operational challenges have significantly been solved. Despite these superior advantages, high cost of the method is the most important disadvantage. In the literature, the cost-effectiveness is the main point of discussions about robotic surgery. In the future, if the cost problem is resolved, robotic surgery will be the gold standard of treatment for the operations, such as partial nephrectomy, pyeloplasty, radical prostatectomy and radical cystectomy, which require more complex reconstruction.

**Keywords:** Robotic surgery, technological developments, robot in urology

### Giriş

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA, Food and Drug Administration) tarafından 2000 yılında da Vinci robotik cerrahi sistemin (Intuitive Surgical, Sunnyvale, CA, USA) onaylanmasının ardından geçen 15 yıllık süreçte, robotik cerrahi dünya çapında çok hızlı bir şekilde yaygınlaşmıştır. Bazı yazarlar bunu bir devrim olarak nitelerken, bazıları henüz konvansiyonel laparoskopiyeye belirgin üstünlüğünün kanıtlanmamış olması ve maliyet etkin bir cerrahi olmaması nedeni ile bunu endüstrinin hakimiyeti olarak görmektedirler (1). Bu teknolojinin hızlı yaygınlaşmasında robotik cerrahinin bazı avantajlarının

yanı sıra, konvansiyonel laparoskopinin bazı limitasyonları, cerrahlar ve hastalar tarafından çok ilgi çekici bir sistem olarak görülmesi ve pazar odaklı güçler etkili olmuştur. Bu gerçekler ışığında, çalışmamızda güncel teknolojik gelişmeler ile birlikte robotik sistemin ürolojik cerrahideki yeri ele alınacaktır.

### Robotik Cerrahinin Avantajları ve Dezavantajları

Günümüzde en çok kabul görmüş robotik sistem olan "master-slave" sistemi cerrahın uzaktan kumanda konsolunda oturarak robotu yönlendirmesinden ibarettir. Bu sistem cerrah için çok daha rahat bir ortam

sağlamaktadır. Robotik cerrahide dual 3-chip kamera ile elde edilen görüntü, büyütülmüş (10-12X) 3-boyutlu görüntü sağlar ve konvansiyonel laparoskopik 3-boyutlu sistemlere göre daha net derinlik algısı verir. EndoWrist teknoloji ile donanımlı robotik enstrümanlar vücut içi manevra ve sütür atma kabiliyetini oldukça geliştirmişlerdir. Bu sayede vücudun ulaşılması zor alanlarında konvansiyonel laparoskopiyeye göre çok daha rahat hareket imkanı elde edilir. Bu özellikle yoğun rekonstrüksiyon gerektiren cerrahilerde önemli avantaj sağlar. Bu avantajların yanısıra robotik cerrahi dünya çapında "tele cerrahi" gibi çok farklı bir perspektif sunmaktadır. Bu sayede, 2001 yılında Marescaux ve ark. (2) tarafından New York'tan 6115 km uzaklıkta olan Strasbourg'taki bir hastaya Zeus robotik sistemi ile "transatlantik robotik kolesistektomi" operasyonu yapılmıştır.

Maliyet yüksekliği ve dokunma hissinin olmaması robotik cerrahinin temel dezavantajlarıdır. Şimdiye kadar olan teknolojik gelişmeler göz önünde bulundurulduğunda, çok yakın gelecekte sonraki jenerasyon robotların tamamen his özelliği taşıyan robotlar olacağı öngörülebilir. Bu nedenle robotik cerrahinin en büyük problemi maliyet olarak kabul edilebilir. Literatürde diğer cerrahi seçenekler ile direkt maliyet karşılaştırması yapan sınırlı sayıda ve heterojen yapıda çalışmalar mevcuttur. Ancak mevcut çalışmalarda robotik cerrahinin bir çok operasyon için hem laparoskopiden hem de açık cerrahiden çok daha yüksek maliyetlere sahip olduğu gösterilmiştir (3,4). Hatta robotik cerrahinin hiçbir çeşitinin maliyet etkin bir cerrahi olmadığını bildiren raporlar da bildirilmiştir (5). Literatürde robotik cerrahi ile ilgili tartışmaların temel odaklandığı nokta maliyet etkinliktir. Maliyet probleminin ilerde çözülüp çözülemeyeceği konusu henüz belirsizdir. Ancak maliyetin nasıl azaltılabileceği ile ilgili bazı çalışmalar bulunmaktadır. Güncel bir çalışmada, ligasure ve damar mühürleyiciler gibi pahalı enstrümanlar yerine hem-o-lok klips vb. gibi daha ucuz malzemeler kullanılarak maliyetin %40 oranında azaltılabileceği gösterilmiştir (6). Bu şekilde olgu başı maliyet düşürülse dahi, sistemin kurulum maliyeti, yıllık bakım maliyeti ve robotik kol maliyetleri gözönünde bulundurulduğunda, maliyet etkinlik probleminin uzunca bir süre devam edeceği düşünülmektedir. Gelecekte, yeni jenerasyon modellerin yaygınlaşması ile birlikte ilk jenerasyon modellerin maliyetleri azalabilir.

## Robotik Cerrahideki Güncel Teknolojik Gelişmeler ve Gelecek

### Yeni Jenerasyon Robotlar

Intuitive Surgical Inc. tarafından piyasaya sürülen da Vinci Xi modeli, eski modellere göre daha uzun şaftlı ve daha ince enstrümanlara sahiptir. Bu sayede birçok anatomik boşlukta çok daha kolay manevra imkanı sunmaktadır.

İnceltirilmiş 8 mm kamera sayesinde farklı portlardan dolayısıyla farklı açılardan görüntü sağlanabilmektedir. Kamera ve yeni kol yapısı ile yeniden pozisyon verilmeksizin farklı alanlarda eş zamanlı cerrahi yapılabilmektedir (Resim 1). Eindhoven Teknoloji Üniversitesi tarafından geliştirilen ve taşınabilir bir robot olan Sofie (Surgeon's Operating Force-Feedback Interface Eindhoven), kollardaki dokunma duyularını (güç geri bildirimleri) birleştirir; bu sayede cerraha enstrümanlar tarafından uygulanan gücü hissetme imkanı sunar (Resim 2). Bu gelişme gelecekte his özelliği taşıyacak olan robotlar için ilk adım olarak düşünülebilir. Titan Medical Inc. (Toronto, Ontario, Canada) tarafından geliştirilen ve telemanipülatörün entegre edildiği Amadeus ile Washington Üniversitesi tarafından geliştirilen Raven robotik sistemler gelecekte tele-operasyonları kolaylaştırmak için tasarlanmışlardır.

### Yeni Enstrümanlar

Robotik cerrahi esnasında doku karakteri ve patoloji hakkında eş zamanlı bilgi sahibi olmak için çeşitli çalışmalar yürütülmektedir. Doku oksijenizasyonu ve iskemi



Resim 1. da Vinci xi sistem



Resim 2. Sofia robotik sistem

belirlemek için ışık yayan diyot entegre edilmiş enstrümanlar geliştirilmektedir (7). Stealth Station System (Medtronic Inc., USA) tarafından dizayn edilen "Robotik Eş Zamanlı Görüntü Birleştirme Sistemi" X-ray, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme ve ultrasonografi gibi görüntüleme yöntemlerinin robota kombine edilmesidir (8). Bu sayede cerrahi sırasında eş zamanlı aşama aşama görüntü alınabilmektedir. Aynı mantıkla elastografi, spektroskop, histolojik tarama ya da nanopartiküller gibi diğer teknolojilerin entegrasyonu ile operasyon sırasında eş zamanlı patolojik sınırlar (örneğin; cerrahi sınır) ve dokunun patoloji karakterleri belirlenebilmektedir. Bu gelişmeler sonucunda, gelecekte belki de ameliyat sonrası patolojik incelemeye ihtiyaç kalmayacaktır.

"ProPep Sinir Belirleme Sistemi" cerrahi sırasında makroskopik olarak görünmeyen sınırları belirlemeye yönelik üzerinde çalışılan bir sistemdir. Bu sayede sinir koruyucu cerrahinin başarısı artırılabilir ve operasyon sonrası erektil disfonksiyon, inkontinans gibi komplikasyonlar tarih olabilir. Diğer üzerinde çalışılan teknoloji operasyon sırasında sis, kanama ve debris birikimi nedeni ile görüntünün kaybolması üzerinedir. Floseal teknoloji lens üzerinde karbondioksit bariyeri oluşturarak, lensi otomatik ve hızlı şekilde temizleyerek bu problemin üstesinden gelmeyi amaçlamaktadır. Umut verici bu çalışmalar sayesinde, belki de gelecekte yoğun kanama olduğu sırada açık cerrahiye geçme yerine, kan dolu alanın içerisinde sütür atılabilecektir. Henüz çok yeni olan bu çalışmalar ile ilgili şu an literatür bilgisi mevcut değildir.

### Robotik Laparo-Endoskopik Tek Taraflı Cerrahi ve Robotik Doğal Menfezden Transluminal Endoskopik Cerrahi

Kıvrımlı yılan benzeri kollar ve spider cerrahi sistem laparo-endoskopik tek taraflı cerrahi (laparoendoscopic single site surgery - LESS) ve doğal menfezden transluminal endoskopik cerrahi (natural orifice transluminal endoscopic surgery - NOTES) için dizayn edilmişlerdir. Bu cerrahilerin konvansiyonel laparoskopik ekipmanlar ile teknik açıdan oldukça zor olmasından dolayı, robotik-LESS (R-LESS) ve robotik-NOTES (R-NOTES) fikri ortaya atılmıştır. İlk olarak 2009'da, Cleveland Klinik İleri Laparoskopik ve Robotik Cerrahi Merkezi'nden Kaouk ve ark. (9) tarafından da Vinci S robot (Intuitive, Sunnyvale, CA, USA) ve çok kanallı single port (R-port, Advanced Surgical Concepts, Dublin, Ireland) kullanılarak radikal prostatektomi, radikal nefrektomi ve dismembred piyeloplasti olguları sunulmuştur. Aynı yazar tarafından 2011'de sunulan çok merkezli analizde, 1076 LESS olgusunun %13'ünde R-LESS uygulandığı rapor edilmiştir (10). Sonraki süreçte çeşitli merkezler deneyimlerini yayınlamışlardır. Ancak literatürdeki çalışmaların hiçbiri randomize-prospektif nitelikte değildir. Mevcut çalışmalarda, R-LESS'in konvansiyonel LESS'e göre

vücut içi sütür atma, aletlerin açlandırılması ve diseksiyon bakımından bazı avantajlarının olduğu gösterilmiştir. Buna karşın R-LESS aletlerin çarpışması, asistan için yeterli manevra alanının olmaması ve giriş için daha büyük insizyon gerektirmesi gibi dezavantajlara sahiptir (11). Bu problemlerin üstesinden gelebilmek için yeni jenerasyon da Vinci Single-site™ geliştirilmiştir (Resim 3). Ancak sistem henüz ileri test aşamasındadır. Benzer amaçla Columbia Üniversitesi tarafından R-LESS için yerleştirilebilir robotik uç kollar (YRUK-insertable robotic end effectors) platformu dizayn edilmiştir (Resim 4). On beş mm insizyondan karın içerisine yerleştirilebilen YRUK platformun fark oluşturan özellikleri; iki segmente bölünmemiş, paralel kinematik yapıda çok yüksek manevra kabiliyeti olan kollara sahip olması ve toplam ağırlığının toplam 8,2 kg olmasıdır. Şu an hayvan modelleri üzerinde deneme aşamasında olan sistem gelecekte R-LESS için oldukça umut verici olarak durmaktadır (12,13). Bununla birlikte endoskopik olarak yerleştirilen ve kablosuz olarak dışardan kontrol edilebilen intraabdominal minyatür robotlar üzerinde çalışmalar hızlı bir şekilde devam etmektedir (14). Ancak henüz literatür bilgisi mevcut değildir.



Resim 3. da Vinci single-site robotik sistem



Resim 4. Yerleştirilebilir robotik uç kollar single-site robotik sistem

R-NOTES ile ilgili henüz çok kısıtlı veri bulunmaktadır. Transvajinal R-NOTES nefrektomi, transrektal R-NOTES nefrektomi ve adrenalektominin kadavra modellerinde uygulanabilirliği yakın geçmişte gösterilmiştir (15,16). Bunun yanı sıra 2012 yılında transvajinal hibrid NOTES robotik donör nefrektomi olgusu bildirilmiştir (17).

### Ürolojide Robotik Cerrahinin Yeri

Robotik cerrahinin ürolojide uygulandığı başlıca operasyonlar radikal nefrektomi, parsiyel nefrektomi, basit nefrektomi, donör nefrektomi, piyeloplasti, adrenalektomi, üreteroneosistostomi, radikal prostatektomi, radikal sistektomi/neobladder ve sakrokolpopeksidir. Bu bölümde robotun yaygın kullanıldığı operasyonlar ele alınacaktır.

### Robotik Yardımlı Radikal Nefrektomi

Literatürde robotik yardımlı radikal nefrektomi (RRN) ile laparoskopik radikal nefrektomi (LRN) prospektif nitelikte karşılaştıran tek çalışmada benzer komplikasyon oranları (%18) ve RRN'nin daha uzun operasyon süresine sahip olduğu rapor edilmiştir. Çalışmada ayrıca lokalize renal hücreli karsinom (renal cell carcinoma RCC) için RRN'nin LRN üzerine belirgin bir üstünlüğünün olmadığı vurgulanmıştır (18). Onkolojik ve fonksiyonel uzun dönem verilerinin olmaması ve yüksek maliyetler göz önünde bulundurulduğunda RRN'nin teknik gereksinim açısından bir over-treatment olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte bazı yazarlar RRN'nin robotik yardımlı parsiyel nefrektomi (RPN) gibi daha komplike ve daha fazla rekonstrüksiyon gerektiren cerrahiler için yararlı bir egzersiz platformu olabileceğini savunmaktadırlar (19).

### Robotik Yardımlı Parsiyel Nefrektomi

İlk RPN raporu 2004 yılında yayınlanmıştır (20). Geçen süreçte olgu serileri, karşılaştırmalı çalışmalar ve metaanaliz çalışmaları yayınlanmıştır. Literatürde 400 olgu içeren en büyük tek merkez RPN serisinde %2,7 intraoperatif, %15,3 postoperatif komplikasyon oranları bildirilmiş, bunların çoğunluğunun düşük dereceli komplikasyonlar olduğu rapor edilmiştir (21). RPN ile laparoskopik parsiyel nefrektomi (LPN) karşılaştırıldığında erken dönem onkolojik sonuçlar, morbidite, hastanede kalış süresi, operasyon süresi, intraoperatif kan kaybı ve açığa geçme oranları bakımından benzer sonuçlar bildirilmiştir. Bununla birlikte RPN daha kısa sıcak iskele süresine sahiptir (22). Tüm bu verilere dayanarak RPN'nin, LPN'ye geçerli bir alternatif olduğu söylenebilir. Ancak RPN'nin uzun dönem onkolojik sonuçları ve böbrek fonksiyonları üzerine etkileri ile ilgili henüz yeterli veri bulunmamaktadır. Gelecekte RPN'nin uzun dönem sonuçlarının yayınlanması ile birlikte LPN'nin yerini alabileceği tahmin edilebilir.

### Robotik Yardımlı Piyeloplasti

Robotik yardımlı piyeloplasti (RP) ve laparoskopik piyeloplasti operasyon süresi, başarı ve komplikasyon oranları açısından benzer sonuçlara sahiptir. Ancak bu sonuçların çoğu pediatrik çalışmalardan gelmektedir (23). Erişkinde RP ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. RP'nin yerinin netleşmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### Robotik Yardımlı Laparoskopik Radikal Prostatektomi

Ürolojide robotik cerrahi denildiğinde ilk akla gelen ve robotun en yaygın kullanıldığı operasyon radikal prostatektomidir. İlk olarak 2000 yılında Binder ve Kramer (24) tarafından robotik yardımlı laparoskopik radikal prostatektominin (R-LRP) tanımlanmasından sonra bir çok gelişmiş merkezde lokalize prostat kanserinin yönetiminde R-LRP standart yaklaşım haline gelmiştir. Ancak literatürde R-LRP'yi LRP ve altın standart kabul edilen açık radikal prostatektomi (ARP) ile karşılaştıran, kanıt düzeyi 1 olan çalışma bulunmamaktadır. Verilerin çoğunluğu kanıt düzeyi 2 ve 3 olan çalışmalardan gelmektedir.

R-LRP'nin uzun dönem onkolojik sonuçları (biyokimyasal rekürrens, hastalısız sağkalım) ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle şu anda R-LRP'nin onkolojik etkinliğini değerlendirmek için en geçerli parametre cerrahi sınır pozitifliği olarak kabul edilmektedir. Yapılan iyi dizayn edilmiş çalışmaların metaanalizlerinde R-LRP'nin diğer iki teknik ile benzer ya da daha düşük cerrahi sınır pozitifliğine sahip olduğu rapor edilmiştir (25,26). Orta dönem (5 yıllık) onkolojik sonuçların (biyokimyasal rekürrensiz sağkalım) analiz edildiği retrospektif çalışmada her üç teknik arasında fark bildirilmemiştir (27).

R-LRP'nin ARP'ye göre daha az kan kaybı ve daha az transfüzyon oranlarına sahip olduğu, operasyon sonrası genel komplikasyonlar açısından minimal avantajı olduğu rapor edilmiştir (28). R-LRP'nin LRP ve ARP'den temel üstünlüğü fonksiyonel sonuçlar (kontinans ve erektil fonksiyon iyileşmesi) üzerinedir. Coelho ve ark. (26) tarafından yapılan iyi dizayn edilmiş karşılaştırmalı çalışmaların metaanalizinde, R-LRP'nin 12 aylık takipte daha yüksek ortalama kontinans (R-LRP: %92, LRP: %84,8; ARP: %79) ve potens oranlarına (bilateral sinir koruyucu R-LRP: %93,5; bilateral sinir koruyucu LRP: %54) sahip olduğu rapor edilmiştir. Ficarra ve ark. (29) tarafından yapılan güncel metaanaliz çalışmalarında da benzer sonuçlar bildirilmiştir (30). Bahsedilen tüm bu domainler (kontinans, potens, komplikasyonlar ve onkolojik veriler) üzerine, cerrahin tecrübesinin ve kliniğin olgu volümünün güçlü prediktif faktörler olduğu gözönünde bulundurulmalıdır (31).

Henüz kanıt düzeyi 1 olan çalışma olmamasına ve çok daha yüksek maliyetlere rağmen, robotik sistemin kurulu olduğu bir çok klinikte radikal prostatektomi olguları

konvansiyonel laparoskopisi ya da açık cerrahi yerine robotik cerrahi ile yapılmaktadır. Bunda etkili olan temel faktörler; açık cerrahinin morbiditesi, konvansiyonel laparoskopinin radikal prostatektomideki zorluğu, R-LRP'nin fonksiyonel sonuçlarının daha iyi olması ve cerrahların robotik sistemi daha fazla benimsemeleridir.

### Robotik Yardımlı Radikal Sistektomi

İlk olarak 2003 yılında Prof. Menon ve ark. (32) tarafından uygulanmasının ardından robotik yardımcı radikal sistektominin (RRS) uygulanabilirliği ve güvenilirliği mevcut çalışmalar ile gösterilmiştir. Toplam 962 olgunun olduğu 14 çalışmanın güncel bir metaanalizinde, RRS'nin açık radikal sistektomiye göre kan kaybı, perioperatif transfüzyon oranı, perioperatif komplikasyonlar, daha fazla lenf nodu çıkarılması ve hastanede kalış sürelerinden avantajlı olduğu ancak daha uzun operasyon sürelerine sahip olduğu bildirilmiştir (33).

RRS'de üriner diversiyon intrakorporal ya da ekstrakorporal olarak yapılabilir. Uluslararası robotik sistektomi konsersiyumu tarafından yapılan karşılaştırmalı çalışmada, intrakorporal diversiyonun operasyon sonrası ilk 90 gün içerisinde daha düşük komplikasyon riski ile birlikte olduğu rapor edilmiştir (34). Diversiyon tekniği seçimi cerrahın tecrübesine ve tercihine bağlıdır. Ancak çoğu merkezde intrakorporal yöntemin zorluğundan ve komplike olmasından dolayı mini laparotomi ile ekstrakorporal diversiyon tercih edilmektedir.

Günümüzde kas invaziv mesane kanserinde ve seçilmiş hastalarda yüksek riskli kas invaziv olmayan mesane kanserinde altın standart yöntem halen pelvik lenf nodu diseksiyonu ile birlikte açık radikal sistektomi olarak kabul edilmektedir. RRS, perioperatif ve uzun dönem komplikasyonlar açısından açık radikal sistektomi ile karşılaştırılabilir. Ancak RRS'nin uzun dönem onkolojik güvenliği ile etkinliği ile ilgili net veri yoktur. Gelecekte uzun dönem onkolojik sonuçları ile birlikte ürolojik cerrahideki yeri netleşecektir.

### Robotik Yardımlı Sakrokolpopeksi

Robotik sakrokolpopeksi (RS) ile açık ve laparoskopik tekniği karşılaştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmalarda RS'nin güvenli ve etkin olduğu, açık teknik ile benzer kür oranlarına (%95-100) sahip olduğu, açık teknikten daha hızlı iyileşme süresine ve daha az morbiditeye sahip olduğu gösterilmiştir (35). RS'yi konvansiyonel laparoskopisi ile karşılaştıran tek randomize kontrollü çalışmada bir yıllık takipte fonksiyonel sonuçlar açısından herhangi bir fark bulunamamıştır (36). RS'nin yerinin tam olarak netleşmesi için özellikle konvansiyonel laparoskopisi ile karşılaştırmalı uzun dönem verilere ihtiyaç duyulmaktadır.

### Sonuç

Robotik cerrahi bir çok branşta olduğu gibi ürolojik operasyonlar için de çok farklı bir perspektif sunmaktadır. Bu bağlamda, hızla globalleşen dünyada özellikle tele-cerrahi gelecek yıllarda çok daha fazla gündeme gelecektir. Robotik cerrahin ilk uygulanmasından sonra geçen 15 yıllık süreçte ürolojik uygulamalardaki yeri ve konumu netleşmeye başlamıştır. Özellikle daha fazla rekonstriksiyon gerektiren ürolojik cerrahilerde diğer yöntemlere önemli avantajlar sağladığı görülmüştür. Temel dezavantaj olan maliyet etkinliği tüm robotik cerrahiler için tartışma konusudur. Yeni çıkan teknolojiler maliyet yükünü de beraberinde getirecektir. Ancak zamanla daha eski jenerasyon sistemlerin toplam maliyetlerinde azalma görülebilir. Gelecekte, maliyet problemi kaydederken ölçüde ortadan kalkarsa, özellikle parsiyel nefrektomi, piyeloplasti, radikal prostatektomi ve radikal sistektomi gibi yoğun rekonstriksiyon gerektiren ürolojik operasyonlar için robotik cerrahi altın standart yöntem olacaktır.

### Etik

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Murat Binbay, Dizayn: Murat Binbay, Veri Toplama veya İşleme: Faruk Özgör, Analiz veya Yorumlama: Akif Erbin, Literatür Arama: Faruk Özgör, Yazan: Akif Erbin.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Kaye DR, Mullins JK, Carter HB, et al. Robotic surgery in urological oncology: patient care or market share? *Nat Rev Urol* 2015;12:55-60.
2. Marescaux J, Leroy J, Gagner M, et al. Transatlantic robot-assisted telesurgery. *Nature* 2001;413:379-80.
3. Yang DY, Monn MF, Bahler CD, et al. Does robotic assistance confer an economic benefit during laparoscopic radical nephrectomy? *J Urol* 2014;192:671-6.
4. Yu HY, Hevelone ND, Lipsitz SR, et al. Use, costs and comparative effectiveness of robotic assisted, laparoscopic and open urological surgery. *J Urol* 2012;187:1392-8.
5. Lotan Y. Is robotic surgery cost-effective: no. *Curr Opin Urol* 2012;22:66-9.
6. Delto JC, Wayne G, Yanes R, et al. Reducing robotic prostatectomy costs by minimizing instrumentation. *J Endourol* 2015;29:556-60.
7. R. P. Roan, S. A, et al. An Instrumented Minimally Invasive Surgical Tool: Design and Calibration. *Applied Bionics and Biomechanics* 2011;8:173-90.

8. Eljamel S, Petersen M, Valentine R, et al. Comparison of intraoperative fluorescence and MRI image guided neuronavigation in malignant brain tumours, a prospective controlled study. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2013;10:356-61.
9. Kaouk JH, Goel RK, Haber GP, et al. Robotic single-port transumbilical surgery in humans: initial report. *BJU Int* 2009;103:366-9.
10. Kaouk JH, Autorino R, Kim FJ, et al. Laparoendoscopic single-site surgery in urology: worldwide multi-institutional analysis of 1076 cases. *Eur Urol* 2011;60:998-1005.
11. Samarasekera D, Kaouk JH. Robotic single port surgery: Current status and future considerations. *Indian J Urol* 2014;30:326-32.
12. Ding J, Goldman RE, Xu K, et al. Design and Coordination Kinematics of an Insertable Robotic Effectors Platform for Single-Port Access Surgery. *IEEE ASME Trans Mechatron* 2013:1612-24.
13. Simaan N, Bajo A, Reiter A, et al. Lessons learned using the insertable robotic effector platform (IREP) for single port access surgery. *J Robot Surg* 2013;7:235-40.
14. Morgan M, Olweny EO, Cadeddu JA. LESS and NOTES instrumentation: future. *Curr Opin Urol* 2014;24:58-65.
15. Laydner H, Autorino R, Isac W, et al. Robotic retroperitoneal transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) nephrectomy: feasibility study in a cadaver model. *Urology* 2013;81:1232-7.
16. Eyraud R, Laydner H, Autorino R, et al. Robot-assisted transrectal hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery nephrectomy and adrenalectomy: initial investigation in a cadaver model. *Urology* 2013;81:1090-4.
17. Kaouk JH, Khalifeh A, Laydner H, et al. Transvaginal hybrid natural orifice transluminal surgery robotic donor nephrectomy: first clinical application. *Urology* 2012;80:1171-5.
18. Hemal AK, Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009;27:89-94.
19. Rogers C, Laungani R, Krane LS, et al. Robotic nephrectomy for the treatment of benign and malignant disease. *BJU Int* 2008;102:1660-5.
20. Gettman MT, Blute ML, Chow GK, et al. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system. *Urology* 2004;64:914-8.
21. Kaouk JH, Khalifeh A, Hillyer S, et al. Robot-assisted laparoscopic partial nephrectomy: step-by-step contemporary technique and surgical outcomes at a single high-volume institution. *Eur Urol* 2012;62:553-61.
22. Aboumarzouk OM, Stein RJ, Eyraud R, et al. Robotic versus laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012;62:1023-33.
23. Sukumar S, Sun M, Karakiewicz PI, et al. National trends and disparities in the use of minimally invasive adult pyeloplasty. *J Urol* 2012;188:913-8.
24. Binder J, Kramer W. Robotically-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int* 2001;87:408-10.
25. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:1-15.
26. Coelho RF, Rocco B, Patel MB, et al. Retropubic, laparoscopic, and robot-assisted radical prostatectomy: a critical review of outcomes reported by high-volume centers. *J Endourol* 2010;24:2003-15.
27. Magheli A, Gonzalgo ML, Su LM, et al. Impact of surgical technique (open vs laparoscopic vs robotic-assisted) on pathological and biochemical outcomes following radical prostatectomy: an analysis using propensity score matching. *BJU Int* 2011;107:1956-62.
28. Novara G, Ficarra V, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of perioperative outcomes and complications after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:431-52.
29. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405-17.
30. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-30.
31. Montorsi F, Wilson TG, Rosen RC, et al. Best practices in robot-assisted radical prostatectomy: recommendations of the Pasadena Consensus Panel. *Eur Urol* 2012;62:368-81.
32. Menon M, Hemal AK, Tewari A, et al. Nerve-sparing robot-assisted radical cystoprostatectomy and urinary diversion. *BJU Int* 2003;92:232-6.
33. Li K, Lin T, Fan X, et al. Systematic review and meta-analysis of comparative studies reporting early outcomes after robot-assisted radical cystectomy versus open radical cystectomy. *Cancer Treat Rev* 2013;39:551-60.
34. Ahmed K, Khan SA, Hayn MH, et al. Analysis of intracorporeal compared with extracorporeal urinary diversion after robot-assisted radical cystectomy: results from the International Robotic Cystectomy Consortium. *Eur Urol* 2014;65:340-7.
35. Geller EJ, Siddiqui NY, Wu JM, et al. Short-term outcomes of robotic sacrocolpopexy compared with abdominal sacrocolpopexy. *Obstet Gynecol* 2008;112:1201-6.
36. Paraiso MF, Jelovsek JE, Frick A, et al. Laparoscopic compared with robotic sacrocolpopexy for vaginal prolapse: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;118:1005-13.



# Can Two-Port Hand Assisted Laparoscopic Appendectomy be a Good Alternative to Open and Three Port Appendectomies?

*Çift Port El Yardımlı Laparoskopik Apendektomi, Açık ve Üç Port Apendektomiye İyi Bir Alternatif Olabilir mi?*

Turgut Dönmez, Oğuzhan Sunamak\*, Adnan Hut\*\*, Muzaffer Akıncı\*\*, Ahmet Kocakuşak\*\*, Hüseyin Avaroğlu, Doğan Yıldırım\*\*, Sina Ferahman\*\*\*

Lütfiye Nuri Burat State Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

\*Haydarpaşa Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

\*\*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

\*\*\*İstanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

## Abstract

**Aim:** Laparoscopic appendectomy has been performed in increasing numbers since it was first described in 1980. Nowadays, it is being performed by using the three-, two- and single-port methods. We performed two-port hand-assisted laparoscopic appendectomies and reported our prospective results.

**Methods:** Forty consecutive patients (27 males and 13 females) with acute appendicitis according to physical examination and ultrasonography findings were operated on with two-port hand-assisted laparoscopic appendectomy by the same surgeon between 2011 and 2015. Five-mm (subumbilical) trocar for endoscopy and 10-mm (McBurney) trocar were used to perform appendectomy. The appendix was taken out through the lumen of the 10-mm trocar and ligated extracorporeally and appendectomy was completed extracorporeally. If necessary, another 5-mm trocar was also placed at the left lower quadrant in difficult cases and appendectomy was completed in the same way as described.

**Results:** The mean duration of the surgical procedure was 23.175 minutes and the mean duration of the whole operation was 41.3 minutes. All the patients except for one were discharged on the first postoperative day. A third port was necessary in 8 (8/40) cases. The mean hospitalization time was 1.075 days.

## Öz

**Amaç:** Laparoskopik apendektomi tarif edildiği 1980 tarihinden beri artan sıklıkta uygulanmaktadır. Günümüzde olgulara; üç, iki ve tek portlu metodlar kullanılmaktadır. Genel cerrahi kliniğimizde çift port laparoskopik yardımcı apendektomi yaptığımız olgulardan elde ettiğimiz prospektif veriler sunuldu.

**Yöntemler:** Acil servisimize fizik muayene ve ultrasonografi sonuçlarına göre akut apandisit tanısı ile ardışık başvuran 40 hasta (27 erkek ve 13 kadın) çift port el yardımcı laparoskopik apendektomi metodu ile aynı cerrah tarafından 2011-2015 tarihleri arasında ameliyat edildi. Endoskopi için 5 mm (subumbilikal) ve apendektomi için 10 mm (McBurney) çalışma trokarları kullanıldı. Apendix 10 mm trokar içinden çıkarılıp batın dışında bağlandı ve kesildi. Gerekliğinde zor olgularda 5 mm'lik bir trokar da sol alt kadrandan girilerek apendektomi aynı şekilde gerçekleştirildi.

**Bulgular:** Ortalama cerrahi girişim süresi 23,175 dakika, tüm prosedürün süresi ise 41,3 dakika idi. Bir kişi hariç hastaların tamamı ameliyat sonrası birinci gün taburcu edildi. Üçüncü port gerekliliği 8 (8/40) olguda oluştu. Ortalama hastanede kalış süresi ise 1,075 gün idi.

**Sonuç:** Çift port laparoskopik yardımcı apendektomi tekniği hem açık, hem de laparoskopik ameliyatların avantajlarını ihtiva etmekte olup

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Ahmet Kocakuşak  
Haseki Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 216 368 87 74 E-mail: ahmetkocakusak@yahoo.com

**Received/Geliş Tarihi:** 29 January 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 05 March 2016

The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



**Conclusion:** The two-port hand-assisted laparoscopic technique combines both the advantages of open and laparoscopic surgeries, providing a shorter operation time and hospital stay. In difficult cases, one should not hesitate to insert a third 5-mm port and complete the assisted appendectomy.

**Keywords:** Laparoscopic surgery, appendectomy, hand assisted laparoscopic appendectomy

daha kısa operasyon ve hastanede kalış süresi sağlamaktadır. Zor olgularda ise üçüncü bir (5 mm) portun yerleştirilerek operasyonun planlandığı şekilde sonlandırılmasından çekinilmemelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Laparoskopik cerrahi, apendektomi, el yardımcı laparoskopik apendektomi

## Introduction

Laparoscopic appendectomy has been performed in increasing numbers since it was first introduced by Semm in 1980 (1). The procedures have been done by using the three-port and, nowadays, the two-port and single-port methods have also been introduced. Due to cosmetic concerns, decreased number of ports has been used. However, the single-port technique, single incision laparoscopic appendectomy, takes longer compared to the two- and three-port ones (2). We performed two-port hand-assisted laparoscopic appendectomy and reported our results.

## Methods

Forty consecutive patients (27 males and 13 females) were operated on with acute appendicitis according to physical examination and ultrasonography results with two-port hand-assisted laparoscopic appendectomy in the surgery clinic of Lütüfiye Nuri Burat State Hospital during the night shifts of a defined surgeon between 2011 and 2015. To discard the effects of different surgical skills and habits, all appendectomies were performed by the same surgeon. Although any suspicion of a retrocecal appendicitis according to physical examination or imaging modalities was a contraindication for the selection of the patients for the study, retrocecal cases were finished by the help of a third port if the situation was detected intraoperatively. The mean age of the patients was 20.8 years (range: 18-26). All the patients were of American Society of Anesthesiologists score one and the mean leukocyte count was 13290/mm<sup>3</sup> (range: 9800-16400). The mean height was 172.2 cm (range: 165-182) and the mean weight was 59.875kg (range: 51-74). A veress needle was introduced into the subumbilical area and following the established CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum consisting of 15 mmHg, a 5 mm trocar was inserted into the abdominal cavity and a 30 degree 5-mm endoscope was used to visualize the appendix. If the appendix was not perforated, not retrocecal or no adhesion was present, then only a 10-mm trocar was inserted into the abdomen at McBurney's point; the appendix was grasped on the tip, pneumoperitoneum was deflated and the appendix was

taken out of the abdomen through this trocar by the help of a grasper (Figure 1, 2 and 3). Then, the mesoappendix and the root of the appendix were ligated with 2/0 Vicryl® extracorporeally and, appendectomy was completed. The appendix stump was then reduced into the abdomen, and following the bleeding control, the trocars were removed; the fascia at the subumbilical port point was sutured and the skin was closed primarily. In eight of cases, a third 5-mm port had to be inserted into the abdomen due to adhesions and retrocecal location of the appendix at the left lower quadrant, but appendectomy was completed in a similar way (Haseki Ethics Committee approval date and number: 22<sup>nd</sup> July 2015, No: 238).



**Figure 1.** Grasping of appendix



**Figure 2.** Suction and removal of appendix through 10 mm trocar

## Results

The mean duration of the surgical procedure was 23.175 minutes (range: 17-38) and the mean duration of the operation was 41.3 minutes (range: 32-60).

Ultrasonography detected appendicitis in 30 patients and computed tomography scan in the remaining ten. All the operations were performed under general anesthesia. Postoperatively, acetaminophen perfusion analgesia was used three times a day and stopped on the first postoperative day.

In one patient, a trocar port site infection developed (2.5%) and the patient was discharged from the hospital on the second postoperative day and healed with a 10-day course of a 1<sup>st</sup> generation cephalosporin. The mean hospitalization time was 1.07 days. In eight patients, a third port was needed. In four patients, a drain was placed at the appendicitis region because of localized fluid collection and was removed on the first postoperative day.

## Discussion

Traditionally, three-port laparoscopic appendectomy has been used since laparoscopic appendectomy was first performed. Though the single-port incision laparoscopic appendectomy (SILA) has been getting popular, it takes longer compared to three-port one. Moreover, it has been reported to necessitate more analgesic use postoperatively (2). In a study reported by Yagnik et al., (3) the mean age of the patients of two-port group was 22.67 years. Our patients were also near to that age group. In this study, the mean operative time was 35.74 minutes, which was comparable to that reported in a study done by El-Gohary and El-Marsafawy, (4) (34.4 minutes). Though our total operation time was a little bit longer, surgical procedure duration was shorter. In a study comparing SILA and three port, operation duration was found to be 43.63 vs. 40.95 minutes ( $p=0.29$ ) (5). Our mean duration of the operation was also 41.3 minutes, correlating with these results. Yagnik et al., (3) reported 43.94 and 59.65 minutes,



**Figure 3.** Extracorporeal tying of appendix

respectively. Contrary to other studies mentioned above, to maintain randomization, we did not exclude cases with retrocecal localization and adhesion; hence, we had to use a third port in such eight cases, but still our operation time was short. Adhikary et al., (6) have reported a mean operative time of 23.3 minutes. Though longer than this, the mean duration of the surgical procedure for our cases was 23.175 minutes. The average length of hospital stay was 1.07 days in our study and it was shorter compared to that reported in studies by El-Gohary and El-Marsafawy, (4) (3.4 days) and Adhikary et al., (6) (2.4 days). Yagnik et al. (3), found the length of hospital stay to be 1.93 days for two-port methods. In that study, this period was 3.02 days for open and 2.26 days for three-port and, clearly significantly longer for the open one. Two- and three-port techniques were found to be advantageous compared to the open one in terms of hospitalization time in that study. Single incision laparoscopic appendectomy technique has been reported to associate with a shorter hospitalization period compared to three-port one, (1.36 days after SILA and 2.36 days after three-port appendectomy) (7); 1.07 days of hospital stay in our study showed a good correlation with that of SILA. Actually, metaanalyses on SILA failed to show such an advantage on hospitalization period and reported that SILA was associated with a higher pain score (2). Our patients did not need any additional analgesics after the day of operation. Two-port laparoscopic-assisted appendectomy also gave us the advantage of making extracorporeal tying and, thus, shortening the surgery period. We did not try intracorporeal tying because our time advantage could have been vanished (8). Tactile sensation is an essential surgical tool and may encourage less experienced colleagues to perform more complex surgical interventions. The researchers claim that the hand-port device could be a useful tool in all types of benign and malign colorectal surgeries. Randomized trials are necessary to describe the benefits of the hand-assisted techniques (9-11). The extracorporeal technique of appendectomy can be performed as safely and efficiently as the open and full laparoscopic techniques (12-15). We had only one trocar site infection (2.5%) which was comparable to those of other studies which was in a range of 0% to 10% (3). In terms of cosmetics results, we used a 5-mm endoscope through a 5-mm subumbilical port, thus, providing a smaller incision. Our other working port(s) were hidden under the underwear.

## Conclusion

In conclusion; two-port hand-assisted laparoscopic technique combines the advantages of both open and laparoscopic surgeries and provides a shorter operation time and hospital stay. In difficult cases, one should not

hesitate to insert a third 5-mm port and complete the assisted appendectomy.

### Ethics

Ethics Committee Approval: The study were approved by the Local Ethics Committee of Haseki Training and Research Hospital (22<sup>nd</sup> July 2015, No: 238). Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Turgut Dönmez, Oğuzhan Sunamak. Concept: Oğuzhan Sunamak, Adnan Hut. Design: Muzaffer Akıncı, Ahmet Kocakuşak. Data Collection or Processing: Hüseyin Avaroğlu, Doğan Yıldırım. Analysis or Interpretation: Doğan Yıldırım, Sina Ferahman. Literature Search: Hüseyin Avaroğlu, Sina Ferahman, Muzaffer Akıncı. Writing: Ahmet Kocakuşak, Adnan Hut, Turgut Dönmez.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

### References

1. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983;15:59-64.
2. Xue C, Lin B, Huang Z, et al. Single-incision laparoscopic appendectomy versus conventional 3-port laparoscopic appendectomy for appendicitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Surg Today* 2015;45:1179-86.
3. Yagnik VD, Rathod JB, Phatak AG. A retrospective study of two-port appendectomy and its comparison with open appendectomy and three-port appendectomy. *Saudi J Gastroenterol* 2010;16:268-71.
4. El-Gohary MA, El-Marsafawy M. Port-exteriorization appendectomy (PEA): a preliminary report. *Pediatr Surg Int* 2001;17:39-41.
5. Buckley FP, 3rd, Vassaur H, Monsivais S, et al. Single-incision laparoscopic appendectomy versus traditional three-port laparoscopic appendectomy: an analysis of outcomes at a single institution. *Surg Endosc* 2014;28:626-30.
6. Adhikary S, Tyagi S, Sapkota G, et al. Port exteriorization appendectomy: is it the future? *Nepal Med Coll J* 2008;10:30-4.
7. Chow A, Purkayastha S, Nehme J, et al. Single incision laparoscopic surgery for appendectomy: a retrospective comparative analysis. *Surg Endosc* 2010;24:2567-74.
8. Panait L, Bell RL, Duffy AJ, et al. Two-port laparoscopic appendectomy: minimizing the minimally invasive approach. *J Surg Res* 2009;153:167-71.
9. Schiedeck TH, Roblick UJ, Dupree HJ, et al. [Hand port-assisted laparoscopic surgery]. *Zentralbl Chir* 2001;126:243-7.
10. Kaban GK, Czerniach DR, Litwin DE, et al. Hand-assisted laparoscopic surgery. *Surg Technol Int* 2003;11:63-70.
11. Romanelli JR, Kelly JJ, Litwin DE. Hand-assisted laparoscopic surgery in the United States: an overview. *Semin Laparosc Surg* 2001;8:96-103.
12. Golebiewski A, Losin M, Murawski M, et al. One, two or three port appendectomy - a rational approach. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 2013;8:226-31.
13. Arcovedo R, Barrera H, Reyes HS. Securing the appendiceal stump with the Gea extracorporeal sliding knot during laparoscopic appendectomy is safe and economical. *Surg Endosc* 2007;21:1764-7.
14. Tekin A, Kurtoglu HC. Video-assisted extracorporeal appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2002;12:57-60.
15. Mattioli G, Castagnetti M, Jasonni V. Appendectomy for simple appendicitis: video-assisted or intracorporeal? *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007;17:478-82.



# Fokal Segmental Glomerüloskleroz: Tek Merkez Deneyimi

## Focal Segmental Glomerulosclerosis: A Single Center Experience

Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç, Fatma Ezgi Can\*, Gökhan Ocakoğlu\*, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak\*\*, İsmail Bayrakçı\*\*, Hakan Düger\*\*, Tuğba Ocak\*\*, Bayram Korkut\*\*, Ahmet Bilgehan Şahin\*\*, Mustafa Akan\*\*, Eda Eylemer\*\*

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

\*\*Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

### Öz

**Giriş:** Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS) dünya genelinde en sık görülen glomerülofritler (GN) arasında yer almaktadır. Hastalık tedavisi rağmen son dönem böbrek yetmezliğine ilerleyebilmektedir. Çalışmamızda FSGS ile primer ve sekonder GN'leri klinik ve histopatolojik verilerine göre retrospektif olarak değerlendirdik.

**Yöntemler:** Çalışmamızda 1 Ocak 2009-31 Aralık 2014 tarihleri arasında renal biyopsi ile tanı koyulan FSGS ve diğer GN hastaları klinik, laboratuvar özellikleri, tedaviye yanıtları ve mortalite ile ilgili risk faktörleri bakımından retrospektif olarak incelendi. Ortalama takip süresi 22 (8-76) aydı.

**Bulgular:** FSGS ve diğer primer GN'liler erkeklerde daha fazla görülmekteydi (sırasıyla %55,9 ve %65,3;  $p=0,033$ ). Nefrotik sendrom, FSGS (%41,2) ve primer GN'lerde (%57,7) daha fazla görülmekteydi. FSGS hastalarında tam remisyon %54,4'tü ve hastaların %63,2'si tedavi almaya devam etmekteydi. Biyopsi bulgularında FSGS hastalarında interstisyel enflamasyon %100, fibrozis %98,5 olarak izlenmekteydi ( $p$  değerleri sırasıyla 0,010 ve  $<0,001$ ). Tedavi sonrası serum albümin değerinde artış, proteinüri, total kolesterol, trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein kolesterol değerlerinde azalma olduğu izlendi ( $p<0,001$  bütün değerler için). Mortalite analizinde, kreatin düzeyinin 1,48, GN tipinin (sekonder GN) 8,14 kat mortaliteyi arttırdığı tespit edildi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Glomerüler hastalıklarda renal biyopsi tanısal olarak altın standarttır. Tanı anında böbrek fonksiyonlarından, izlem ve uygun immünsüpresif tedavilerden diğer GN'lerde olduğu gibi FSGS'de mortalite ve klinik seyir açısından etkilenmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Fokal segmental glomerülosklerozis, glomerülofrit, proteinüri, renal biyopsi

### Abstract

**Aim:** Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is one of the most common glomerulonephritis (GNP) worldwide. Despite treatment, it may progress to end-stage renal disease. In the present study, we compared clinical and histopathological data on FSGS with primary and secondary GNP retrospectively.

**Methods:** We retrospectively analyzed data on clinical and laboratory findings, treatment response, and risk factors associated with mortality in patients, who had been diagnosed with FSGS and other GNP via renal biopsy between January 2009 and December 2014. The average follow-up time was 22 (8-76) months.

**Results:** FSGS and primary GNP were more frequently seen in males than in females (55.9% vs. 65.3%,  $p=0.033$ ). Nephrotic syndrome was more common in patients with FSGS (41.2%) and primary GNP (57.7%), while chronic renal disease was more frequent in patients with secondary GNP (35%). In FSGS, the complete remission rate was 54.4%. 63.2% of patients had continued to receive treatment. According to the biopsy findings, interstitial inflammation and fibrosis were observed in 100% and 98.5% of patients with FSGS, respectively ( $p=0.010$  and  $p<0.001$ , respectively). Serum albumin level was found to be increased and proteinuria, total cholesterol, triglyceride, and LDL levels to be decreased after treatment ( $p<0.001$ ). Serum creatinine levels and type of GNP (secondary GNP) were detected to be 1.48 and 8.14 fold increased in mortality analysis, respectively.

**Conclusion:** Renal biopsy is the gold standard for the diagnosis of glomerular diseases. Renal function at the time of diagnosis, follow-up and appropriate immunosuppressive therapy have effects on mortality and clinical progress in FSGS as is the case in all GNPs.

**Keywords:** Focal segmental glomerulosclerosis, glomerulonephritis, proteinuria, renal biopsy

## Giriş

Fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), primer glomerülopatiler arasında yer alan ve kronik böbrek yetmezliğine kadar ilerleyebilen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olanlarda FSGS %2,3 olarak tespit edilmiştir. Bu oran membranöz glomerülopatiler (GN) hastalarında ve immünoglobülin A (IgA) nefropatilerde sırasıyla %0,4 ve %0,3 olarak bulunmuştur (1,2). FSGS primer hastalık olarak saptanabileceği gibi ilaçlar (bifosfonat, interferon vb.), madde kullanımı (eroïn, esrar vb.), obezite, orak hücreli anemi, renal displazi, HIV, parvovirüs B19, genetik faktörler (NPH1, NPH2, R229Q, CD2AP,  $\alpha$  aktinin-4, transiyent reseptör potansiyel katyon kanal mutasyonu vb.) gibi sekonder nedenlere bağlı da gelişebilir (3). FSGS klasik (başka türlü sınıflandırılmayan), selüler, tip varyant, kollapsing varyant ve perihiler olmak üzere histopatolojik olarak beş alt gruba ayrılır (4). Hastaların %70'i günlük üç gramın üzerinde proteinüri ile başvurmuştur. Yine hastaların %30-45'inde hipertansiyon, hematüri vb. bulgular izlenebilir (2,3). Nefrotik düzeyde proteinüri olanlarda ( $\geq 3,5$  g/gün) SDBY'ye gidış daha agresiftir (yaklaşık 5-10 yıl içinde). Masif proteinüri olanlarda (>10-14 g/gün) bu seyir daha hızlı ilerler (ortalama 2-3 yıl). Hastalığın primer tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACE inh.) ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB) yer almaktadır. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda immünsüpresif tedavi uygulanmaktadır (steroid, kalsinörin inhibitörleri, mikofenolat mofetil vb.). Remisyona giren hastalarda genel sağkalım %90 iken, remisyona girmeyenlerde bu oran %35'in altındadır (5).

Çalışmamızda renal biyopsi ile FSGS tanısı konulan hastaları, primer ve sekonder GN hastaları ile karşılaştırdık. Klinik ve laboratuvar veriler, tedaviye yanıt ve mortalite açısından üç grup retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmadı.

## Yöntemler

Nefroloji kliniğinde 1 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2014 tarihleri arasında renal biyopsi yapılan hastaların kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Biyopsi tanısında en az yedi glomerül görülmesi ve vasküler tutulum olması dikkate alındı. Hipertansif ve diyabetik böbrek biyopsi bulguları olanlar çalışma dışı bırakıldı. Böbrek biyopsisi ile FSGS, primer ve sekonder GN tanısı alan hastalar çalışmaya alındı. Hastalar FSGS, primer GN (membranöz GN, IgA nefropatisi, minimal değişiklik hastalığı ve membranoproliferatif GN) ve sekonder GN (AA ve AL amiloidoz, hızlı ilerleyen GN, lupus nefriti, akut ve kronik tübulointerstisyel nefrit) olarak üç gruba ayrıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, serum Ig, kompleman, tedavi öncesi ve sonrası kreatinin, serum albümin, tahmini glomerüler filtrasyon

hızı (eGFR), proteinüri sonuçları değerlendirildi. Bunun yanında FSGS, primer ve sekonder GN'lerin tedavi yanıtları, uygulanan tedaviler incelendi. Günlük idrar protein atılımı (İPA) <300 mg/gün olanlar komplet remisyon olarak kabul edildi. İPA >300 mg/gün ile <3,5 g/gün olan ya da başlangıç değerine göre %50 azalan hastalar parsiyel remisyonda olarak kabul edildi (6). Tedaviye ilk yanıt en erken tedavi başlangıcından üç ay sonra değerlendirildi. Diyabetik, hipertansif glomerüler bulguları olanlar çalışmaya alınmadı. GFR, böbrek hastalığında diyetin modifikasyonu [ $GFR=186 \times \text{plazma kreatinin}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 1,212$  (eğer siyahi ırk ise)  $\times 0,742$  (eğer kadın ise)] formülü ile hesaplandı. Hastaların izlem süreci boyunca tedavilere verdikleri klinik ve laboratuvar yanıt çalışmanın primer sonlanım noktası olarak belirlendi.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler için betimleyici istatistikler medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler için frekans ve yüzde olarak verilmiştir. Sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U, Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Zamana bağlı sürekli kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ki-kare, Fisher'in kesin ki-kare testi ve Freeman Halton testi kullanılmıştır. Risk faktörlerinin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi uygulanmış ve olası değerler (odds ratio) belirtilmiştir. İstatistiksel analiz IBM SPSS 20 paket programı kullanılmıştır ve  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Renal biyopsi yapılan 384 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi (68 FSGS, %17,7; 196 primer GN, %51,04; 120 sekonder GN, %31,25). FSGS dışında primer GN'ler arasında membranöz GN %54,6, IgA nefropatisi %27,5, minimal değişiklik hastalığı %10,7 ve membranoproliferatif GN %7,1 oranında izlenmekteydi. Sekonder GN olarak AA amiloidoz %55,8, AL amiloidoz %5,8, hızlı ilerleyen GN %15,8, lupus nefriti %15,8, akut ve kronik tübulointerstisyel nefrit %5,8 olarak saptandı. FSGS hastalarının yaş ortalamaları 36,5 (20-76) yılı ve diğer iki gruba karşılaştırıldığında daha düşüktü ( $p < 0,001$ ). FSGS ve primer GN'lerde hastaların çoğu erkekti (sırasıyla %55,9, %65,3,  $p=0,033$ ). FSGS ve primer GN'lerde nefrotik sendrom daha fazla gözlenirken (sırasıyla %41,2, %57,7), sekonder GN'lerde başvuru anında kronik böbrek yetmezliği ve nefritik sendrom daha fazlaydı (her ikisi için %32,5,  $p < 0,001$ ). Serum IgA düzeyi primer GN'lerde daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). FSGS hastalarının %27,9'u steroid, %41,2'si siklosporin A (CsA), %10,3'ü ACE inh veya ARB tedavisi almaktaydı. FSGS hastalarının %54,4'ünde, primer GN'lerin %49,5'inde tedaviye tam yanıt izlenirken,

sekonder GN'lerin %55,8'inde tedaviye rağmen SDBY gelişmişti. Mortalite oranı diğer iki grupta karşılaştırıldığında sekonder GN'lilerde %18,3 oranındaydı ve daha yüksekti. FSGS hastalarının %11,7'sine renal transplantasyon uygulandığı ve bu hastaların %25'inde graft kaybı olduğu görüldü. FSGS'lilerin %13,2'si, primer GN'lilerin %6,6'sı, sekonder GN'lilerin %10'u hemodiyaliz tedavisi ile takip edilmekteydi. Klinik ve demografik bulgular Tablo 1'de özetlenmiştir.

Renal biyopsi bulguları incelendiğinde FSGS hastalarında mezengiyal proliferasyon %66,2, interstisyel enflamasyon %100, interstisyel fibrozis %98,5, tübüler atrofi %92,6 görüldü (p<0,001) (Tablo 2). Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında serum albümin değerlerinde artış [3,6 (1,8-4,3) g/dL'den 4 (2,5-4,6) g/dL'ye], günlük idrar protein atılımında azalma [3,86 (0,1-9,6) g/gün'den 0,65 (0,01-5,2) g/dL'ye], total kolesterolde azalma [230 (123-380) mg/dL'den 203 (100-

**Tablo 1. Primer, sekonder glomerülonerit ve fokal segmental glomerülosklerozlu hastalarda klinik, tedavi ve laboratuvar bulgularının dağılımı**

	<b>FSGS (n=68; %17,7)</b>	<b>Primer GN (n=196; %51,04)</b>	<b>Sekonder GN (n=120; %31,25)</b>	<b>p</b>
Yaş (n)	36,5 (20-76)	45,5 (18-80)	47 (19-83)	0,001
Cinsiyet				
Kadın n (%)	30 (44,1)	68 (34,7)	59 (49,2)	0,033
Erkek n (%)	38 (55,9)	128 (65,3)	61 (50,8)	
Serum üre (mg/dL)	46 (18-181)	40,5 (9-180)	58 (13-214)	<0,001
Biyopsi endikasyonu n (%)				
Nefrotik sendrom	28 (41,2)	113 (57,7)	39 (32,5)	<0,001
Nefritik sendrom	25 (36,8)	65 (33,2)	39 (32,5)	
KBY	15 (22,1)	18 (9,2)	42 (35)	
Serum IgG (mg/dL)	1030,5 (148-1570)	863 (179-2320)	852,5 (138-3980)	0,048
Serum IgM (mg/dL)	109 (25-456)	111 (21-629)	110,5 (16,9-334)	0,250
Serum IgA (mg/dL)	186 (45-733)	229 (25,5-797)	154 (22,6-467)	<0,001
Serum C3c (mg/dL)	127 (17-168)	130 (17,8-233)	127 (16,5-260)	0,082
Serum C4 (mg/dL)	29,9 (11,8-46)	30,7 (8,19-72,9)	29,7 (5,8-59,8)	0,247
Tedavi n (%)				
Steroid	19 (27,9)	78 (39,8)	6 (5)	
Cyc	7 (10,3)	66 (33,7)	23 (19,2)	
CsA	28 (41,2)	22 (11,2)	1 (0,83)	
ADE veya ARB	7 (10,3)	15 (7,6)	61 (50,8)	
Aza	6 (8,8)	13 (6,6)	5 (4,2)	
MMF	1 (1,5)	2 (1)	1 (0,8)	
Diyaliz	0	0	23 (19,2)	
Tedavi cevabı n (%)				
Parsiyel	12 (17,6)	51 (26)	35 (29,2)	<0,001
Tam	37 (54,4)	97 (49,5)	18 (15)	
Yanıt yok	19 (28)	48 (24,5)	67 (55,8)	
Klinik cevap n (%)				
CTT	43 (63,2)	145 (74)	47 (39,2)	
Hemodiyaliz	9 (13,2)	13 (6,6)	12 (10)	
CTZT	3 (4,4)	8 (4,1)	1 (0,8)	
Takipsiz	3 (4,4)	20 (10,2)	29 (24,2)	
Ölüm	1 (1,5)	5 (2,6)	22 (18,3)	
RT	6 (8,8)	4 (2)	9 (7,5)	
PD	1 (1,5)	1 (0,5)	0	
RTHD	2 (2,9)	0	0	

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülonerit, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, ADE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, Cyc: Siklofosamid, CsA: Siklosporin, Aza: Azotiopürin, MMF: Mikofenolat mofetil, CTT: Canlı tedavi ile takipli, CTZT: Canlı tedavisiz takipli, RT: Renal transplantasyon, PD: Periton diyalizi, RTHD: Renal transplantasyon, graft kaybı, hemodiyaliz

325) mg/dL'ye], LDL kolesterolde azalma [153 (67-255) mg/dL'den 146 (56-328) mg/dL'ye], trigliseritte azalma [160,5 (77-405) mg/dL'den 146 (63-364) mg/dL'ye] saptandı (p<0,001) (Tablo 3).

FSGS, primer ve sekonder GN hastalarında tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerindeki değişim karşılaştırıldığında serum albümin, günlük İPA ve eGFR'de gruplar arasında anlamlı fark saptandı (serum albümin ve günlük İPA için p<0,001, eGFR için p=0,025) (Tablo 4). FSGS, diğer iki grupta istatistiksel olarak farklılık gösteren bu bulgular açısından karşılaştırıldı. FSGS, primer GN ile karşılaştırıldığında, serum albümin değerinde primer GN'lilerde daha fazla artış olduğu gözlemlendi (p<0,001). FSGS, sekonder GN'lilerle karşılaştırıldığında günlük İPA FSGS hastalarında daha fazla düştüğü belirlendi (p=0,038).

**Tablo 2. Böbrek biyopsi bulguları**

	FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	Sekonder GN (n=120; %31,25)	p
Toplam glomerül sayısı (n)	13 (7-41)	12 (7-44)	14 (7-43)	0,115
Global sklerozis (n)	2 (0-12)	1 (0-10)	0 (0-28)	<0,001
Segmental sklerozis (n)	1 (0-6)	0 (0-4)	0 (0-11)	<0,001
Kresent varlığı (n) (min-maks)	0	0 (0-7)	0 (0-11)	<0,001
Mezengial proliferasyon; Var n (%) Yok n (%)	45 (66,2) 23 (33,8)	72 (36,7) 124 (63,3)	20 (16,7) 100 (83,3)	<0,001
Bazal membran kalınlaşması; Var n (%) Yok n (%)	9 (13,2) 59 (86,8)	134 (68,4) 62 (31,6)	27 (22,5) 93 (77,5)	<0,001
İnterstitial enflamasyon Var; n (%) Yok; n (%)	68 (100) 0 (0)	187 (95,4) 9 (4,6)	120 (100) 0 (0)	0,010
İnterstitial fibrozis Var; n (%) Yok; n (%)	67 (98,5) 1 (1,5)	127 (64,8) 69 (35,2)	38 (31,7) 82 (68,3)	<0,001
Vasküler tutulum; Var n (%) Yok n (%)	51 (75) 17 (25)	77 (39,3) 119 (60,7)	93 (77,5) 27 (22,5)	<0,001
Tübüler atrofi; Var n (%) Yok n (%)	63 (92,6) 5 (7,4)	133 (67,9) 63 (32,1)	40 (33,3) 80 (66,7)	<0,001
IgG (n)	0 (0-2)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
IgM (n)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	0,010
IgA (n)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
C3c (n)	0 (0-3)	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
C1q (n)	0	0 (0-3)	0 (0-3)	<0,001
Fibrin (n)	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,241

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülonefrit, IgG: İmmüoglobülin G, IgM: İmmüoglobülin M, IgA: İmmüoglobülin A

Sekonder GN'lilerde eGFR'de daha fazla azalma görüldü (p=0,001) (Tablo 5).

FSGS hastalarının sadece %1,47'si kaybedildiği ve bu oranın sekonder GN'lilerde daha yüksek olduğu görüldü (%18,33). Mortalite açısından lojistik regresyon analizi yapıldığında kreatinin 1,48 kat (%95 CI, OR: 1,19-1,68; p<0,001) ve GN türü (sekonder) 8,14 kat (%95 CI, OR: 1,36-62,24; p=0,042) anlamlı bulundu (Tablo 6, 7).

## Tartışma

Çalışmamızda altı yıllık süreçte renal biyopsi ile tanı konulan FSGS olgularını diğer primer ve sekonder GN hastalarıyla karşılaştırdık. FSGS en sık görülen primer GN'ler arasında yer almaktadır. Hastalığın gelişiminde genetik, ilaçlar ve çevresel faktörler etkin olabilir. Hastalık ağır proteinüri ile seyretmekte ve tedaviye rağmen SDBY'ye ilerleyebilmektedir. Spontan remisyon hastaların <%5'inde gözlenmektedir. Hastalığın dağılımı dünya genelinde değişkenlik göstermektedir (7). Suudi Arabistan'da renal biyopsi yapılan 120 GN hastasının

**Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası laboratuvar bulguları**

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
<b>FSGS (n=68; %17,7)</b>			
Serum kreatinin (mg/dL)	1,3 (0,6-5,5)	1,2 (0,5-9,6)	0,220
Serum albümin (g/dL)	3,6 (1,8-4,3)	4 (2,5-4,6)	<0,001
İPA (g/gün)	3,86 (0,1-9,6)	0,65 (0,01-5,2)	<0,001
eGFR (mL/dakika)	68 (10-147)	63,4 (5,7-155,3)	0,835
Total kolesterol (mg/dL)	230 (123-380)	203 (100-325)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	153 (67-255)	146 (56-328)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	160,5 (77-405)	146 (63-364)	0,545
HDL kolesterol (mg/dL)	42 (18-74)	40 (19-62)	
<b>Primer GN (n=196; %51,04)</b>			
Serum kreatinin (mg/dL)	1,16 (0,3-4,4)	1,1(0,6-10)	0,006
Serum albümin (g/dL)	3,2 (0,8-4,2)	3,9 (1,5-4,8)	<0,001
İPA (g/dakika)	4,28 (0,6-28)	1,21 (0-16)	<0,001
eGFR (mL/dakika)	81,5 (15-224,5)	87,5 (10-229)	0,407
Total kolesterol (mg/dL)	278 (104-612)	231 (68-886)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	171 (35-519)	143,5 (38-354)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	202 (65-614)	159,4 (36-418)	0,004
HDL kolesterol (mg/dL)	43,2 (5-135)	45 (12-103)	
<b>Sekonder GN (n=120; %31,25)</b>			
Serum kreatinin (mg/dL)	1,2 (0,5-11)	1,6 (0,5-10)	0,001
Serum albümin (g/dL)	2,8 (0,8-5)	3,1 (0,9-5)	<0,001
İPA (g/gün)	3,8 (0,03-28)	1,9 (0-21,8)	<0,001
eGFR (mL/dakika)	57 (4,1-212)	39,8 (1,3-169,3)	0,001
Total kolesterol (mg/dL)	253 (135-606)	200,5 (106-508)	<0,001
LDL kolesterol (mg/dL)	176,5 (64-360)	143 (55-338)	<0,001
Trigliserit (mg/dL)	252,5 (59-690)	213 (47-478)	0,001
HDL kolesterol (mg/dL)	45 (16-104)	45 (11-113)	

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülonefrit, İPA: İdrarda protein atılımı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %46,7'sinin FSGS olduğundan bahsedilmiştir. Hindistan'da GN hastalarının %20'sinin FSGS tanısı aldığı, bu oranın Avustralya'da %21,27 olduğu ifade edilmiştir. Fransa'da FSGS insidansı milyonda 20'nin üstünde gözlenmişti. Birçok çalışmada FSGS'nin erkeklerde daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (8-11). Bizim çalışmamızda FSGS oranı %17,7 idi ve diğer çalışmalarla benzer olarak hastalarımızın çoğunluğu erkekti.

Fransa'da yapılan 7 yıllık süreçte 536 GN hastasının değerlendirildiği bir çalışmada proteinüri ortalama 3,7 g/gün, eGFR ortalama 56 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olarak tespit edilmiştir (12). Chou ve ark.'nın (13) renal biyopsi yapılan 987 hastayı incelediği bir çalışmada; primer GN tanısı alan 580 hastanın %22,7'sinin FSGS hastası olduğu, 407 hastanın sekonder GN tanısı aldığından bahsedilmiştir (hızlı ilerleyen GN, tübülointerstisyel nefrit vb.). FSGS hastalarının ortalama yaşlarının 44,3±15,1 yıl, eGFR'lerinin 56,8±33,7 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup>, yıllık eGFR düşüşünün 4,6 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> olduğu ve kan üre azotu ve kreatinin düzeylerinin diğer GN'lilerle kıyaslandığında daha yüksek olduğu görülmüştür.

Kolombiya'da 1998-2009 yılları arasında renal biyopsi yapılan 1,412 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 291 hastaya (ortalama yaş 26) FSGS tanısı konulmuştur (%20,6). En fazla görülen FSGS alt tipinin başka yerde sınıflanamayan (klasik) tip olduğu (224 kişi, %77) ve

cinsiyet olarak erkeklerin yoğun görüldüğü bu analizde, proteinüri 3,9±2,4 g/gün (perihiler tip) ile 9,7±6,4 g/gün (collapsing variant tip) arasında değişmekteydi ve nefrotik sendrom %50'nin üzerindeydi (14).

Sethi ve ark. (15) yaklaşık 4 yıl boyunca izledikleri 41 FSGS hastasını nefrotik ve nefrotik olmayan olarak sınıflandırmışlardır. Bu çalışmada hastaların %73,2'si erkekti ve nefrotik grupta idrar proteini 18,8±21,8 g/gün, serum albümin düzeyi 2,5±0,6 g/dL idi. Hastaların %53,66'sı klasik tip FSGS idi. Asya'da yapılan başka bir çalışmada 111 FSGS hastası değerlendirilmiştir (%63,1 klasik tip). Hastaların çoğunluğu kadındı (%60,4), yaş ortalaması 47,2±16,2 yıldır ve ortalama kreatinin 1,28±1,00 mg/dL idi. İdrar proteini 2,90 (1,57-6,32) g/gün, serum albümin 3,3±1,0 g/dL, eGFR 81,7±33,0 mL/dk/1,73 m<sup>2</sup> idi (16).

Çalışmamızda FSGS hastalarının çoğu erkekti ve nefrotik sendrom bulguları daha fazla gözlenmekteydi. Analizimizde tedavi öncesi ve sonrası serum albümin düzeyinde diğer primer GN'lere göre daha fazla artış mevcuttu. Tedavi sonrası FSGS grubunda İPA'da, sekonder GN'lilerde eGFR'de azalma daha belirgindi (Tablo 1, 3, 4, 5).

Yapılan çalışmalarda FSGS hastalarında, renal biyopsi bulgusu olarak global skleroz %9,4 (perihiler tip), segmental skleroz %50, interstisyel fibrozis %21,4 (perihiler tip), arteriyel hiyalinizasyon %78,6 (perihiler tip) oranında görülebilmektedir. Nefrotik düzeyde proteinüri

**Tablo 4. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası yüzde değişimler**

	FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	Sekonder GN (n=120; %31,25)	p
Serum kreatinin (mg/dL)	0 [(-0,63)-2,86]	0 [(-0,88)-6,3]	0,1 [(-0,9)-13,1]	0,072
Serum albümin (g/dL)	0,09 [(-0,27)-0,89]	0,6 [(-0,5)-2,8]	0,06 [(-0,8)-2,3]	<0,001
İPA (g/gün)	-0,6 [(-0,97)-2,8]	-0,7 [(-1)-3,9]	-0,4 [(-1)-4,4]	<0,001
eGFR (mL/dakika)	0 [(-0,8)-1,1]	0 [(-0,9)-2,3]	-0,1 [(-0,9)-14,4]	0,025
Total kolesterol (mg/dL)	-0,13 [(-0,7)-1,4]	-0,14 [(-0,9)-8,2]	-0,2 [(-0,6)-0,9]	0,158
LDL kolesterol (mg/dL)	-0,17 [(-0,7)-2,3]	-0,16 [(-0,8)-4,5]	-0,2 [(-0,5)-0,8]	0,880
Trigliserit (mg/dL)	-0,6 [(-0,6)-0,4]	-0,2 [(-0,9)-2]	-0,2 [(-0,8)-1,5]	0,465
HDL kolesterol (mg/dL)	0,08 [(-0,7)-1,3]	0,1 [(-0,9)-5]	0,1 [(-0,9)-2,1]	0,311

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülo nefrit, İPA: İdrarda protein atılımı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

**Tablo 5. Gruplar arası tedavi öncesi ve sonrası yüzde değişimler**

	FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	p
Serum albümin (g/dL)	0,11 [(-0,28)-1,28]	0,2 [(-0,7)-3,2]	<0,001
İPA (g/gün)	-0,8 [(-1,2)-2,7]	-0,74 [(-1)-4,8]	0,114
eGFR (mL/dakika)	0 [(-0,8)-1,2]	0 [(-0,9)-2,7]	0,426
	FSGS (n=68; %17,7)	Sekonder GN (n=120; %31,25)	p
Serum albümin (g/dL)	0,14 [(-0,26)-0,88]	0,06 [(-0,8)-2,7]	0,525
İPA (g/gün)	-0,7 [(-0,97)-2,7]	-0,4 [(-1)-4,9]	0,038
eGFR (mL/dakika)	0 [(-0,8)-0,9]	-0,1 [(-1,3)-12,6]	0,001

FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, GN: Glomerülo nefrit, İPA: İdrarda protein atılımı, eGFR: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı



olan hastalarda biyopsi bulgusu olarak tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis %100 oranında tespit edilebilmektedir (14,15). Çalışmalarla uyumlu olarak, araştırmamızda FSGS hastalarında biyopsi bulgusu olarak tübüler atrofi, interstisyel fibrozis ve enflamasyon ile vasküler tutulum diğer GN'lere göre daha yüksekti (Tablo 2).

FSGS tedavisinde, nefrotik düzeyde proteinüri olmayan hastalarda konservatif tedavi olarak ACE inh. veya ARB kullanımı ilk sırada yer almaktadır. Konservatif tedaviye rağmen kalıcı proteinüri olanlarda, nefrotik sendrom bulguları saptananlarda ( $\geq 3,5$  g/gün proteinüri, hiperlipidemi, serum albümin düşüklüğü vb.), bu tedavinin yanında steroid tedavisi tek başına veya immünsüpresif ajanlarla kombine (CsA, mikofenolat mofetil, azotiopürin, takrolimus, siklofosfamid vb.) kullanılmaktadır (3,5,7).

**Tablo 6. Gruplar arası mortalite analizi\***

	Step 1	p	Step 2	p
Global sklerozis	0,69	0,407		
Segmental sklerozis	0,5	0,479		
Kresent varlığı	10,5	0,001		
Kreatinin (yüzde değişim)	41,35	<0,001	1,48	<0,001
eGFR (yüzde değişim)	5,72	0,017		
İPA (yüzde değişim)	10,66	0,001		
Biyopsi endikasyonu (nefrotik sendrom)	5,08	0,079		
Biyopsi endikasyonu (nefritik sendrom)	1	0,317		
Biyopsi endikasyonu (KBY)	5,03	0,025		
Biyopsi endikasyonu (KBY)	31,5	<0,001	1,16	0,895
Biyopsi endikasyonu (KBY)	16,53	<0,001	8,14	0,042
Glomerülo nefrit tipi (primer)	31,48	<0,001		
Glomerülo nefrit tipi (sekonder)				
Glomerülo nefrit tipi (FSGS)				

\*Lojistik regresyon analizi, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, İPA: İdrarda protein atılımı, FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis

**Tablo 7. Mortalite oranları**

FSGS (n=68; %17,7)	Primer GN (n=196; %51,04)	Sekonder GN (n=120; %31,25)
Erkek 1 (1,47)	Kadın	Kadın
	MGN 1 (0,83)	SLE nefriti 1 (5,26)
	MDH 1 (4,76)	HİGN 1 (5,26)
	Erkek	AA amiloidoz 4 (5,97)
	MGN 2 (1,66)	AL amiloidoz 2 (28,57)
	IGAN 1 (1,81)	Erkek
	Toplam	SLE nefriti 1 (5,26)
	5 (2,55)	HİGN 1 (5,26)
		AA amiloidoz 12 (17,91)
		Toplam
		22 (18,33)

GN: Glomerülo nefrit, MGN: Membranöz glomerülo nefrit, FSGS: Fokal segmental glomerülosklerozis, MDH: Minimal değişiklik hastalığı, SLE: Sistemik lupus eritematozus, HİGN: Hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, IGAN: IgA nefropati

Yapılan bir çalışmada %93'ü ACE inh. veya ARB, %37'si steroid kullanan FSGS hastalarının 7 yıllık süreçte renal sağkalımı %69 olduğu belirtilmiştir (12). Çin'de yapılan başka bir çalışmada FSGS hastalarının %19,7'si steroid, %30'u sitotoksik tedavi ile beraber steroid tedavisi aldığı ve FSGS hastalarının %25,8'inde ortalama beş-dokuz yıllık takip süreci sonunda SDBY geliştiği ifade edilmiştir (13). Arias ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada, FSGS hastası 15 yaş üstü erişkinlerde immünsüpresif tedavi alan (CsA, mikofenolat mofetil, azotiopürin, siklofosfamid vb.) hastaların %19,6'sının SDBY'ye ilerlediği, tedaviye yanıtın klasik tipte daha anlamlı olduğu ve komplet remisyonun %14,2, parsiyel remisyonun %13,8 oranında olduğu gözlenmiştir. (15). FSGS'li olan hastaların %94,6'sının steroid (%22,5'i steroide yanıtı), %22,5'inin CsA tedavisi aldığı başka bir analizde, %8,1'inde SDBY'ye gidiş, %26,13'ünde tam, %27'sinde parsiyel remisyon görülmüştür (16). Çalışmamızda CsA, ACE inh. veya ARB, steroid kullanımının başlıca tedavi modalitesiydi. Tam remisyon %54,4 ile diğer GN'lilerle kıyaslandığında daha fazlaydı. FSGS'li hastalarımızın %26,5'i SDBY'ye ilerlemişti (hemodiyaliz, periton diyalizi, böbrek nakli). Bu oran yine diğer GN'lilerle karşılaştırıldığında daha yüksekti. Böbrek sağkalım oranının yüksek çıkmasında tedavi uyumu, takipsiz kalma gibi özellikler etkili olabilir (Tablo 1).

Mortalite oranı FSGS'lilerde bazı çalışmalarda %14,4 olarak izlenmektedir, bu oran diğer GN türleri ile kıyaslandığında daha yüksektir. Renal sağkalımı GN türü olarak FSGS'nin 1,81 kat, serum kreatinin düzeyinin 1,49 kat, serum albümin düşüklüğünün 1,74 kat arttırdığı saptanmıştır. FSGS tanısı anındaki serum kreatinin düzeyinin mortaliteyi 1,46 kat arttırdığını tespit eden araştırmalar vardır (13). Bizim analizimizde FSGS hastalarımızda ortalama 22 (8-76) aylık süreçte mortalite oranı %1,5 idi. Sekonder GN'lilerde bu oran daha yüksekti (%18,3). Üç grup arasında mortalite değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası serum kreatinindeki değişim ve GN türünün (sekonder GN) mortaliteyi etkilediği izlenmiştir. Mortalite oranının FSGS hastalarında düşük gözlenmesinde takipsiz olan hastalarımızın varlığı etkili olmuştur (Tablo 6).

Çalışmamızın en önemli eksikliklerinden biri FSGS'nin tiplendirmesinin yapılamamasıydı. Hastaların izlem süreci boyunca tedavilere verdikleri klinik ve laboratuvar yanıt çalışmanın primer sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir.

## Sonuç

FSGS, primer GN'ler arasında yüksek İPA ile seyretmekte ve tedaviye rağmen SDBY'ye ilerleyebilmektedir. Hastalığın tanısında diğer GN'lerde olduğu gibi renal biyopsi altın standarttır. Tanı anında böbrek fonksiyonlarının durumu

(serum kreatinin düzeyi), GN tipi, immünsüpresif tedavi ve izlem, hastalığın progresyonu açısından önemlidir. Uygun tedavi ile İPA azalabilmekte ve böbrek yetmezliğinin ilerleyişi yavaşlatılabilmektedir.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif olduğundan etik kurul onayı alınmadı. Hasta Onayı: Çalışmamız retrospektif olduğundan hasta onamı alınmadı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç. Dizayn: Yavuz Ayar, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocakoğlu, Mustafa Güllülü, Dilay Demirayak. Veri Toplama veya İşleme: Yavuz Ayar, Dilay Demirayak, İsmail Bayrakçı, Hakan Düger, Tuğba Ocak, Bayram Korkut, Ahmet Bilgehan Şahin, Mustafa Akan, Eda Eylemer. Analiz veya Yorumlama: Yavuz Ayar, Fatma Ezgi Can, Gökhan Ocakoğlu. Literatür Arama: Yavuz Ayar, Alparslan Ersoy, Abdülmecit Yıldız, Ayşegül Oruç. Yazan: Yavuz Ayar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, et al. Distribution of primary renal diseases leading to end-stage renal failure in the United States, Europe, and Australia/New Zealand: results from an international comparative study. *Am J Kidney Dis* 2000;35:157-65.
- Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004;44:815-25.
- Bose B, Cattran D, Toronto Glomerulonephritis R. Glomerular diseases: FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:626-32.
- D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, et al. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004;43:368-82.
- Korbet SM. Treatment of primary FSGS in adults. *J Am Soc Nephrol* 2012;23:1769-76.
- Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012;2:139-274.
- Hogg RJ, Friedman A, Greene T, et al. Renal function and proteinuria after successful immunosuppressive therapies in patients with FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:211-8.
- Al Wakeel JS, Mitwalli AH, Tarif N, et al. Spectrum and outcome of primary glomerulonephritis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2004;15:440-6.
- Mundi I, D'Cruz S, Punia RP, et al. Clinico-pathological study of glomerular diseases in patients with significant proteinuria in North India. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25:443-9.
- Briganti EM, Dowling J, Finlay M, et al. The incidence of biopsy-proven glomerulonephritis in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1364-7.
- Simon P, Ramee MP, Boulahrouz R, et al. Epidemiologic data of primary glomerular diseases in western France. *Kidney Int* 2004;66:905-8.
- Moranne O, Watier L, Rossert J, et al. Primary glomerulonephritis: an update on renal survival and determinants of progression. *QJM* 2008;101:215-24.
- Chou YH, Lien YC, Hu FC, et al. Clinical outcomes and predictors for ESRD and mortality in primary GN. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:1401-8.
- Arias LF, Jimenez CA, Arroyave MJ. Histologic variants of primary focal segmental glomerulosclerosis: presentation and outcome. *J Bras Nefrol* 2013;35:112-9.
- Sethi S, Zand L, Nasr SH, et al. Focal and segmental glomerulosclerosis: clinical and kidney biopsy correlations. *Clin Kidney J* 2014;7:531-7.
- Kwon YE, Han SH, Kie JH, et al. Clinical features and outcomes of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants in Korean adult patients. *BMC Nephrol* 2014;15:52.



# Çocuklarda Sevofluran ve Desfluran'ın Periferik Lenfositler Üzerine Genotoksik Etkilerinin Comet Assay Yöntemiyle Araştırılması

## *Investigation of Genotoxic Effect of Desflurane and Sevoflurane on Periferic Lymphocyte with Comet Assay Method*

Yeşim Işıkçı, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Pınar Kendigelen, Serpil Çakmakkaya, Fatih Altındaş, Güner Kaya

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

### Öz

**Amaç:** Anesteziklerin kromozomal değişikliklere neden olduğunu gösteren klinik, sitogenetik çalışmalar mevcuttur. Biz çalışmamızda, sevofluran ve desfluranın çocuklarda olası genotoksik etkilerini araştırmayı hedefledik.

**Yöntemler:** Araştırmada lenfositler, DNA tek, çift sarmalındaki kırıkların tespitinde kullanılan Comet Assay yöntemi kullanılarak incelendi. Çalışmada anestezi süresi en az 120 dk olan 1-10 yaş arası 26 çocuk alındı. Anestezi öncesi alınan 3 mL venöz kan kontrol olarak kabul edildi, indüksiyon sonrası olgular rastgele iki gruba ayrılarak oksijen/hava ile desfluran (grup D) ve sevofluran (grup S) uygulanan grup olarak incelendi. Anestezi başlangıcından 60 dakika, 120 dakika, 1 gün ve 5 gün sonra alınan kan örneklerinden periferik lenfositler izole edilerek Comet Assay yöntemiyle incelendi. Lenfositler fluoressan mikroskopta değerlendirildi, görsel sınıflandırma yapılarak, % kuyrak faktörleri hesaplandı.

**Bulgular:** Anestezi öncesi Comet cevapları açısından Sevofluran ve desfluran grupları arasında fark bulunmadı. Grup D ve grup S'de anestezi başlangıcından sonraki 60. dakika, 120. dakika, 24. saat, beşinci gün alınan kan örneklerinden bazal değerlere yakın veya aynı sonuçlar elde edildi. Desfluran ile sevofluran arasında tüm zamanlar kan örneklerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı görüldü.

**Sonuç:** Sevofluran, desfluran anestezi sonrasında çocuk hastaların lenfositlerinde çekirdek yapının etkilenmeyerek hasarlanmadığı ve DNA hasarı oluşmadığı gösterildi.

**Anahtar Sözcükler:** Sevofluran, desfluran, comet assay, pediatrik

### Abstract

**Aim:** There are several clinical and cytogenetic studies that anesthetics cause chromosomal changes. We report data on the possible genotoxic properties of two inhalational anaesthetics, sevoflurane and desflurane in lymphocytes of children evaluated for genotoxic activity with comet assay.

**Methods:** In this study lymphocytes were investigated with Comet Assay which establishes single, double DNA strand breaks. Twent six children aged 1-10 years, who were anaesthetized for at least 120 minutes, were included in the study. After standard induction, anaesthesia was maintained with inhalation of sevoflurane or desflurane in oxygen-air mixture. Three millilitres venous blood samples were obtained before the induction of anaesthesia (control), at 60. and 120. minutes of anaesthesia and on the first and fifth days. Blood samples were evaluated by comet assay. Peripheral lymphocytes were isolated with blood samples and examined by Comet Assay method. Lymphocytes were evaluated with fluorescence microscopy, visual classification was performed and % tail factors were calculated.

**Results:** There was no difference in the mean comet response before anaesthesia between the two groups. However, there was no significant difference in the mean comet response at 60 and 120 minutes of anaesthesia and 1 and 5 days after surgery between patients who received sevoflurane and desflurane.

**Conclusion:** It was demonstrated that structure of lymphocytes nucleus did not causedamage and DNA injury after the sevoflurane and desflurane anesthesia in pediatric patients.

**Keywords:** Sevoflurane, desflurane, comet assay, pediatric

## Giriş

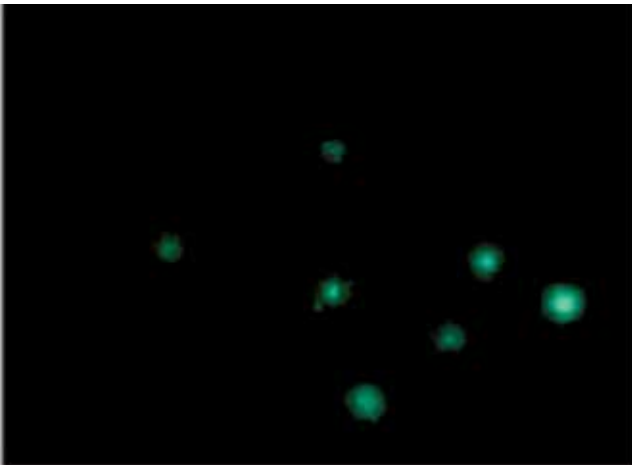
Yaygın kullanılan inhalasyon anesteziğin, DNA metabolizmasını etkilediği ve genetik materyalde mutajen ve karsinojen etkisi olduğu bildirilmektedir (1). Yine inhalasyon anesteziğinin kullanıldığı ortamda oluşturduğu genotoksik etki, bu ajanlara dolaylı da olsa maruz kalanlar için genetik açıdan risk oluşturabilmektedir (2-4). DNA hasarını araştırmada insan hücrelerinin kullanıldığı testlerden en sık başvurulan kardeş kromatid değişimi (KKD) ve Comet Assay testleridir (5,6). KKD, kromozom morfolojisi değişimsiz, kardeş kromatidler arasında, özdeş segmentlerin simetrik genetik materyal alışverişidir. Comet tekniği, tek hücre seviyesinde, DNA tek ya da çift sarmalındaki kırıkların tespitinde kullanılan duyarlı bir yöntemdir (Resim 1) (6). Günümüzde en fazla lenfosit hücrelerinde başarıyla uygulanmaktadır.

Çalışmamızda sevofluran ve desfluranın çocuklara klinik dozlarda uygulandığında, genetik açıdan akut *in vivo* mutajen etkisini Comet Assay yöntemiyle incelemeyi planladık.

## Yöntemler

Etik kurul onayı alındıktan sonra anestezi süresi 120 dakikadan uzun olacak girişim geçirecek 1-10 yaş arası 26 çocuk çalışma kapsamına alındı. Hücresel işlemler tıbbi biyoloji ve genetik laboratuvarlarında gerçekleştirildi.

Çalışmaya son bir hafta içinde anestezi ve radyasyon alanlar, sistemik hastalığı olanlar, herhangi bir malignite veya malignite şüphesi bulunanlar, herhangi bir genetik hastalığı olanlar, akraba evliliğinden doğanlar, ailede ve ev ortamında sigaraya maruz kalanlar, yaşadığı mekanda ve çevrede mutajenik ve karsinojenik maddelerle teması olanlar, ameliyat esnasında skopi yapılanlar, ameliyat esnasında kan tranfüzyonu yapılanlar dahil edilmedi. Olgular rastgele iki gruba ayrılarak sevofluran grubunda (grup S) (n=13) ameliyat esnasında inhalasyon anesteziği olarak sevofluran,



Resim 1. Periferik lenfosit Comet mikroskopik görüntüsü

desfluran grubunda ise (grup D) (n=13), desfluran kullanıldı. Çalışma grubuna alınan ve premedikasyon uygulanmayan hastalardan ameliyathanede indüksiyondan önce heparinli enjektöre 3 mL venöz kan örneği (T1) alındı. Hastaların elektrokardiyografi, noninvaziv kan basıncı (sistolik, diyastolik, ortalama),  $ETCO_2$ , periferik transkütanöz oksijen satürasyonu ( $SpO_2$ ) ve kalp atım hızı monitörizasyonu sağlandı. Tüm hastalarda, propofol, fentanil, atrakurium besilat kullanıldı.

Hastalardan indüksiyondan 1 saat (T2) ve 2 saat (T3) sonra heparinli enjektöre 3 mL venöz kan örneği alındı. Her üç kan örneği de  $+4^\circ C$ 'de korunarak 2 saat içerisinde laboratuvara gönderildi ve çalışıldı. Operasyondan 24 saat (T4) ve 5 gün sonra (T5) de heparinli enjektöre 3 mL venöz kan örneği alındı ve aynı gün içerisinde laboratuvarında çalışıldı.

Heparinli tüplere alınan 3 mL venöz kan 1:1 oranında RPMİ 1640 ile sulandırıldı. 3 mL ficoll histopaque üzerine tabakalandıktan sonra 800 X g de 20 dakika santrifüj edildi. Bulutsu tabaka pipet yardımıyla toplanarak RPMİ ile yıkandı. 250 X g de 10 dakika santrifüj edildi. Bu şekilde 2 kez daha yıkandıktan sonra pellet 1 mL RPMİ ile sulandırılarak hemositometre yardımıyla lenfosit sayımı yapıldı. Düşük ve normal dereceli agaroz solüsyonları kullanılarak preparatlar hazırlandı. Lizis solüsyonu ile preparatların üzeri kaplanarak, 1 gece  $+4^\circ C$ 'de bekletildi. Lizis aşamasını tamamlayan preparatlar enzim reaksiyon tamponu ile yıkanarak  $37^\circ C$ 'lik etüvde 30 dakika enkübe edildi. Buzdolabında  $+4^\circ C$ 'de soğutulan elektroforez tamponu soğuk odada elektroforez tankına döküldükten sonra preparatlar elektroforez tankına yerleştirilerek 40 dakika bekletildi. Daha sonra, preparatlar 25 V sabit akım altında 30 dakika elektroforez yapılarak nötralizasyon tamponunda beşer dakika süreyle üç kez yıkandıktan sonra DAPI ile boyandı ve floresan mikroskopta değerlendirildi. Her örnekte 100 civarında lenfosit incelendi. Anderson ve ark. (5) tarafından tariflenen beş kategoride sınıflandırıldı. Genotoksik hasarın gösterilmesinde kullanılan bu sınıflandırma sistemi kuyruktaki DNA yoğunluğuna göre yapılmaktadır.

## Lenfosit Görsel Sınıflandırması

Sınıf 0: Hasarsız hücrelerin incelemesinde yuvarlak, kenarları daha az yoğun olmak üzere ortası parlak bir ışık görünümü olanlar,

Sınıf 1: DNA hasarı oluşmaya başlamış ve normalde düzgün kenarlı olan görüntü DNA kırıklarının çekirdek dışına göçünün de başlaması nedeni ile düzensiz kenarlı bir görünüm alanlar,

Sınıf 2: Hasar arttıkça lenfositlerde merkezden kenara doğru uzama olup kuyruktaki floresan yoğunluğu artanlar,

**Tablo 1. Desfluran grubunda T1, T2, T3, T4, T5. zamanlarda alınan kan örneklerinde lenfositlerin sınıflara dağılımı**

Olgu no	Kan örnekleri	Sınıf 0	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
D1	T1	98	2			
	T2	100	4	1		
	T3	97	1			
	T4	100				
	T5	100	1			
D2	T1	100				
	T2	98	1			
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
D3	T1	100				
	T2	100				
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
D4	T1	95	1			
	T2	98	2			
	T3	100				
	T4	100				
	T5	99	1			
D5	T1	100				
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
D6	T1	97	2	1		
	T2	96	3	1		
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
D7	T1	100				
	T2	99	1			
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
D8	T1	100				
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
D9	T1	96	1			
	T2	98	2			
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
D10	T1	100				
	T2	100				
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
D11	T1	100				

**Tablo 1'in devamı**

Olgu no	Kan örnekleri	Sınıf 0	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
D12	T1	100				
	T2	99	1			
	T3	100				
	T4	99	1			
D13	T5	100				
	T1	100				
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	99	1	1		

**Tablo 2. Desfluran grubunda T1, T2, T3, T4, T5. zamanlarda alınan kan örneklerinde % kuyruk faktörü değerleri**

Olgu no / zamana göre kan örnekleri	T1	T2	T3	T4	T5
D1	2,7	3,14	2,4	2,5	2,62
D2	2,5	2,6	2,5	2,5	2,5
D3	2,5	2,5	2,6	2,5	2,5
D4	2,63	2,7	2,5	2,5	2,6
D5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
D6	2,85	3	2,6	2,5	2,5
D7	2,5	2,6	2,5	2,5	2,5
D8	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
D9	2,6	2,7	2,6	2,5	2,5
D10	2,5	2,5	2,6	2,5	2,5
D11	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
D12	2,5	2,6	2,5	2,6	2,5
D13	2,5	2,5	2,5	2,5	2,6

D: Desfluran

**Tablo 3. Desfluran grubunda T1, T2, T3, T4, T5. zamanlarda alınan kan örneklerinde % kuyruk faktörü ortalama değerleri, standart sapma ortalama değerleri**

Desfluran grubu	n	% kuyruk faktörü ortalama	Standart sapma
T1	13	2,56	0,109
T2	13	2,642	0,206
T3	13	2,523	0,06
T4	13	2,508	0,028
T5	13	2,525	0,047

Sınıf 3: DNA hasarı daha da artmış olup kuyruklu yıldız (Comet) görünümü alan hücreler,

Sınıf 4: Hasar derecesinin en üst düzeyde olmasının sonucunda apoptotik hücre görünümü alanlar.

Daha sonra, DNA hasarını sayısallaştırma ve objektif ve hassas bir karşılaştırma yapmak için Diem ve ark.'nın (6) kullandıkları formüle göre alınan her kan örneği için % kuyruk faktörü değerleri hesaplandı.

% kuyruk faktörü aşağıdaki formüle göre hesaplanmaktadır (6):

% kuyruk faktörü= $AxFA+BxFB+CxFC+DxFD+ExFE$ /  
sayılan toplam hücre sayısı.

A, 0 sınıfına dahil olan hücrelerin sayısı,

B, 1 sınıfına dahil olan hücrelerin sayısı,

C, 2 sınıfına dahil olan hücrelerin sayısı,

D, 3 sınıfına dahil olan hücrelerin sayısı,

E, 4 sınıfına dahil olan hücrelerin sayısı

FA, 0 sınıfının ortalaması (=2,5)

FB 1 sınıfının ortalaması (=12,5)

FC, 2 sınıfının ortalaması (=30)

FD, 3 sınıfının ortalaması (=67,5)

FE, 4 sınıfının ortalaması (=97,5)

Bu formüle göre;

A, 0 sınıfına dahil olan hücrelerin hasar derecesi <%5 olup FA=2,5 olan sabit bir değer ile ifade edilmektedir.

B, 1 sınıfına dahil olan hücrelerin hasar derecesi %5-20 olup FB=12,5 olan sabit bir değer ile ifade edilmektedir.

C, 2 sınıfına dahil olan hücrelerin hasar derecesi %20-40 olup FC=30 olan sabit bir değer ile ifade edilmektedir.

D, 3 sınıfına dahil olan hücrelerin hasar derecesi %40-95 olup FD=67,5 olan sabit bir değer ile ifade edilmektedir.

E, 4 sınıfına dahil olan hücrelerin hasar derecesi >%95 olup FE=97,5 olan sabit bir değer ile ifade edilmektedir.

### Bulgular

Hastaların yaş ortalaması 5,5 yıl, ortalama anestezi süresi 152,6 dakika, vücut ağırlığı ortalaması ise 24 kg olarak saptandı. Yüzde kuyruk faktörleri karşılaştırıldığında (D grubu  $2,56 \pm 0,10$ ; S grubu  $2,61 \pm 0,21$ ) her iki grubun bazal değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ( $p=0,41$ ).

Grup D'de; yaş ortalaması 5,6 yıl, ortalama anestezi süresi 143 dakika, ortalama ağırlık 22,1 kg ve cinsiyet dağılımı sekiz erkek beş kız olarak kaydedildi. Grup D hastalarında kan örneklerinde lenfosit sayısı ve sınıflandırılmaları Tablo 1'de görülmektedir. Bu grupta lenfositlerin çoğunun 0 sınıfına ait olduğu tespit edilmiştir. Desfluran grubu hastalarında lenfositler sınıflandırıldıktan sonra % kuyruk faktörleri hesaplanmıştır (Tablo 2). Grup D hastalarında hesaplanan % kuyruk faktörü ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 3'te görülmektedir. Bazal kan örneğinde % kuyruk faktörü ortalaması  $2,56 \pm 0,1$ , 60. dakika kan örneği ortalaması  $2,64 \pm 0,2$  değerinde olup minimal bir artış gösterirken, 120. dakika kan örneği analizinde  $2,52 \pm 0,06$ , yani bazal değere yakın bir kuyruk faktörü yüzdesi tespit edildi. Postoperatif 24.

**Tablo 4. Sevofluran grubunda T1, T2, T3, T4, T5. zamanlarda alınan kan örneklerinde lenfositlerin sınıflara göre dağılımı**

Olgu no	Kan örnekleri	Sınıf 0	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
S1	T1	100				
	T2	100				
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
S2	T1	95	2	2		
	T2	94	1	3		
	T3	96		2		
	T4	100				
	T5	100				
S3	T1	100				
	T2	100				
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
S4	T1	100				
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
S5	T1	100				
	T2	98	1			
	T3	99		1		
	T4	100				
	T5	100				
S6	T1	100				
	T2	100				
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	98	2			
S7	T1	100				
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
S8	T1	98	1			
	T2	100				
	T3	100				
	T4	99	1			
	T5	100				
S9	T1	98	1	1		
	T2	97	2	1		
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
S10	T1	100				
	T2	100				
	T3	100				
	T4	100				
	T5	100				
S11	T1	100				

Tablo 4'ün devamı						
Olgu no	Kan örnekleri	Sınıf 0	Sınıf 1	Sınıf 2	Sınıf 3	Sınıf 4
	T2	99	1			
	T3	99	1			
	T4	100				
	T5	100				
S12	T1	98	2			
	T2	99	1			
	T3	100				
	T4	99	1			
	T5	100				
S13	T1	100				
	T2	100				
	T3	98	2			
	T4	100				
	T5	99	1			

S: Sevofluran

Tablo 5. Sevofluran grubunda T1, T2, T3, T4, T5. zamanlarda alınan kan örneklerinde % kuyruk faktörü değerleri					
Olgu no/zamana göre kan örnekleri	T1	T2	T3	T4	T5
S1	2,5	2,5	2,6	2,5	2,5
S2	3,22	2,72	3	2,5	2,5
S3	2,5	2,5	2,6	2,5	2,5
S4	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
S5	2,5	2,57	2,6	2,5	2,5
S6	2,5	2,5	2,6	2,5	2,7
S7	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
S8	2,7	2,5	2,5	2,6	2,5
S9	2,9	2,97	2,6	2,5	2,5
S10	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
S11	2,5	2,6	2,5	2,5	2,5
S12	2,7	2,6	2,5	2,6	2,5
S13	2,5	2,5	2,7	2,5	2,6

S: Sevofluran

Tablo 6. Sevofluran grubu T1, T2, T3, T4. zamanlarda kan örnekleri % kuyruk faktörü ortalamadeğerleri, standart sapma ortalamadeğerleri			
Sevofluran grup	n	Ortalama	Standart sapma
1	13	2,6169	0,21998
2	13	2,5738	0,13641
3	13	2,5923	0,13821
4	13	2,5154	0,03755

saat analizinde ortalama  $2,50\pm 0,02$  değeri bulundu ve 60 ve 120. dakikalarda alınan kan örnekleri kuyruk faktörü seviyelerinde olduğu kaydedildi. Beşinci gün analiz ortalamasında ise yüzde kuyruk faktörü  $2,52\pm 0,04$  bulundu. Sonuçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grup D hastalarından alınan kan örnekleri sonuçları karşılaştırıldığında, sınıf 0'a ait lenfositlerin çoğunlukta olduğu, az da olsa Comet formasyonu görüldüğü, fakat % kuyruk faktörü değerleri arasında kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında ilerleyen zaman dilimlerinde belirgin fark olmadığı, hatta aynı kaldığı tespit edildi.

Grup S incelendiğinde; bu grupta yaş ortalaması 5,5 yıl, ortalama anestezi süresi 162,3 dakika, ortalama vücut ağırlığı 27,3 kg ve cinsiyet dağılımı sekiz erkek, beş kız şeklinde kaydedildi. Grup S hastalarında kan örneklerinde lenfosit sayısı ve sınıflandırılmaları Tablo 4'te görülmektedir. Bu grupta lenfositlerin çoğunun 0 sınıfına ait olduğu tespit edilmiştir. Grup S hastalarında lenfositler sınıflandırıldıktan sonra % kuyruk faktörleri hesaplanmıştır (Tablo 5). Grup S hastalarında hesaplanan % kuyruk faktörü ortalamaları ve standart sapmaları Tablo 6'da görülmektedir.

Anestezilerinde sevofluran kullanılan hastaların yüzde kuyruk faktörü ortalama değeri  $2,61\pm 0,21$  olarak bulundu. Altmışıncı dakika incelemelerinde ise bu değer ortalaması  $2,57\pm 0,13$  olarak kaydedildi. Yüz yirminci dakikada ise  $2,59\pm 0,13$  bulundu ve bazal ortalama değere göre minimal düşük, 60. dakika değerine göre minimal yüksek olduğu görüldü. Yirmi dördüncü saat kan örneğinde  $2,51\pm 0,03$ , 5. gün kan örneğinde ise  $2,52\pm 0,05$  ortalama değerleri tespit edildi. Bazal kan örnekleri ortalama değerine göre 60. ve 120. dakika kan örnekleri ortalamaları daha düşük sonuçlar gösterdi.

Grup S hastalarından alınan kan örnekleri sonuçları karşılaştırıldığında, sınıf 0'a ait lenfositlerin çoğunlukta olduğu az da olsa Comet formasyonu görüldüğü fakat % kuyruk faktörü değerleri arasında kontrol grubu değerleriyle karşılaştırıldığında ilerleyen zaman dilimlerinde belirgin fark olmadığı, hatta aynı kaldığı tespit edildi. Grup S ve Grup D birlikte incelenip değerlendirildiğinde lenfositlerin zamanlara göre % kuyruk faktörleri ortalamaları Tablo 7'de görülmektedir. Grupların sadece başlangıç değerleri kıyaslandığında anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,41$ ).

Gruplar arası karşılaştırmalarda kontrol değerleri ve diğer zamanlarda alınan kan örneklerinde % kuyruk faktörleri değerleri arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark saptanmadı.

Her grubun kendi içinde zamana göre kıyaslanması yapıldığında anlamlı fark kaydedilmemiştir.

## Tartışma

İnhalasyon anesteziğinin mutajenite ve karsinojenitesi ile ilgili araştırmalar 1970'li yılların ikinci yarısından sonra hız kazanmıştır. Anesteziğ gazlara maruziyetin kromozomal değişikliklere neden olduğunu gösteren *in vivo* ve *in vitro* pek çok çalışma yapılmıştır (5-7). Çoğundan elde edilen güncel veriler anesteziğ gazların genotoksik potansiyeli taşıdığı yönündedir. Birçok ulusal sağlık otoritesi ameliyathane ortamında maksimum gaz oranının azotprotoksit için 25 ppm, halojenize inhalasyon ajanları için 2 ppm ile sınırlandırılması önerisinde bulunmaktadır (7). Comet Assay yöntemi çabuk, basit ve ucuz, bir görsel tekniktir. Bu yöntemle DNA hasarı ve tamiri ile ilgili biyomonitörizasyon ve genotoksik çalışmaları yapmak mümkündür. Bu teknik fibroblast ve epitel gibi çeşitli somatik hücrelerde de uygulanabilir. Gerçekten de, önceleri daha az gelişmiş tekniklerle yapılmış çalışmalarda, inhalasyon ajanlarının genotoksik özellikleri saptanamazken, bu teknik ile DNA hasarı daha net ve belirgin olarak tespit edilebilmiştir. Bu tekniğin hassasiyeti; DNA'nın tek kolundaki hasarı bile gösterebilmesinden kaynaklanmaktadır. Çalışmalarda farklı sonuçlar alınmasının bir diğer nedeni maruz kalan gazların konsantrasyonu ve sürelerinin değişik oluşudur (8). Hoerauf ve ark. (8) *in vitro* bir çalışma ile sağlıklı sigara içmeyen erkeklerden aldıkları lenfositleri isofluran ve azotprotoksit maruz bırakmışlar ve genetik hasarlanma meydana geldiğini göstermişlerdir. Ancak ekspozisyon sürelerinin uzun olduğunu ve bu sonucun kısa süreli işlemlerde klinik konsantrasyonlarda bu gazlara maruz kalan hastalar için aynı olmayabileceğini vurgulamaktadırlar. Yapılan araştırmalarda sigara içen bireylerde oluşan DNA hasarı içmeyenlere göre yüksek bulunmuştur (9-11). Husum ve ark. (12), ortopedik girişim yapılacak 30 hastaya (yaş ortalaması 29,5) isofluran azotprotoksit karışımı uygulamışlar (ortalama süre 64 dk) ve anestezi öncesi, sonrası ve ertesi gün olmak üzere üç kan örneğinde KKD frekansında fark bulamamışlardır. Aynı çalışmada sigara içenlerde, ertesi gün bulunan KKD hızı, anestezi öncesine göre farklı bulunmuştur. Husum ve ark. (13) sigaranın tek başına DNA hasarını arttıran bir etken olarak ortaya çıktığını belirtmişlerdir.

Sardas ve ark. (11), ortalama 133 dk isofluran anesteziğ verilen, sigara içmeyen 22-66 yaş arası 12 hastanın, Comet Assay tekniği ile DNA hasarına bakmışlardır. Anesteziğden önce, anesteziğnin 60. dakikasında, 120. dakikasında,

birinci, üçüncü ve beşinci günlerde kan örnekleri almışlar, anesteziğden önceki Comet sonuçlarının, sağlıklı kontrol grubundan farksız olduğunu, kuyruklu yıldız görünümü hücre sayısının, anesteziğnin 60. dakikasında anlamlı olarak arttığını, 120. dakikasında da en yüksek değerine ulaştığını; artmış olan Comet görünümü hücre ortalama değerlerinin birinci ve üçüncü gün azalmaya başladığını, beşinci gün değerlerinin ise anesteziğ öncesi değerlerden istatistiksel olarak farksız olduğunu tespit etmişlerdir. Sonuç olarak bu araştırmacılar Comet yönteminin isoflurane ile anesteziğ idamesi yapılan hastaların periferik kan lenfositlerinde DNA onarımı başlamadan önce genotoksik etki gösterdiğine karar vermişlerdir. Sardas ve ark. (9) diğer bir çalışmada, Comet yöntemi ile anesteziğ gazlara maruz kalan ameliyathane personeline DNA hasarını incelemişler; çalışmaya 66 ameliyathane çalışanını (25 doktor, 29 teknisyen, 12 hemşire) ve 41 sağlıklı, gazlara maruz kalmayan kontrol grubu olarak bireyi dahil etmişlerdir. Ameliyathanede çalışma süreleri 1-17 yıl arasında değişen çalışma grubunda comet hücre frekansında oldukça anlamlı bir artış saptanmıştır.

Karabiyik ve ark. (14) 24 erişkin hastanın (20-66 yaş arası) dahil edildiği bir çalışma yapmışlar, sevofluran ve isofluran anesteziğlerinin kullanımı (115-162 dk) sonrası oluşan genotoksik hasarı Comet Assay yöntemiyle göstermişlerdir. Sonuçlar karşılaştırılınca her iki ajanın da benzer etkileri olduğunu, 60. ve 120. dakikada alınan kan örnekleri sonuçlarında Comet formasyonu olduğunu, üçüncü günde azaldığını ve postoperatif beşinci günde DNA tamirinin tamamen tamamlandığını göstermişlerdir. Sevofluranın olası genotoksik etkisi Szyfter ve ark. (15) tarafından *in vitro* ve *in vivo* olarak Comet Assay yöntemiyle araştırılmış, *in vitro* çalışmada periferik lenfositlerde DNA hasarı gözlenmemiştir. Kronik ekspozisyona bağlı genotoksikiteyi araştırmak üzere yaş ortalaması 36,1 olan 29 ameliyathane personeli kan örneklerini 20 sağlıklı, anesteziğ maddelere maruz kalmayan bireyin kan örnekleriyle karşılaştırmışlar; Comet yöntemi sonuçlarına göre her iki grupta anlamlı fark bulunmamış, yani sevofluranın *in vivo* ve *in vitro* genotoksik etkisi olmadığını göstermişlerdir. Çocuklardaki tek çalışma Krause ve ark. (16) tarafından yapılmıştır. Küçük cerrahi girişim (süre: 49,6 dk) geçiren yaşları 1-14 arasında değişen (ortalama 5,4) 40 çocukta sevofluranın genotoksik etkisini KKD yöntemiyle araştırmışlar ve T lenfositlerde hasar meydana gelmediğini göstermişlerdir. Desfluran

**Tablo 7. Desfluran ve sevofluran gurubu % kuyruk faktörü ortalama değerlerinin farklı zamanlarda karşılaştırılması**

Grup/kan örnekleri	T1	T2	T3	T4	T5
D	2,56±0,10	2,64±0,20	2,52±0,05	2,50±0,02	2,52±0,04
S	2,61±0,21	2,57±0,13	2,59±0,13	2,51±0,03	2,52±0,05

S: Sevofluran, D: Desfluran



üzerinde yapılan çalışmalarda ise Karpinski ve ark. (17) bu anestezi maddenin insan lenfositlerini hasarlayıcı etkisini in vitro olarak Comet Assay tekniğiyle göstermişlerdir. Akin ve ark. (18) elektif cerrahi müdahale planlanan 26-54 yaş arası 15 erişkine uyguladıkları desfluran anestezisinden sonra 60 ve 120. dakikalarda yüksek düzeyde KKD saptamalarına rağmen bu durumun ameliyat sonrası birinci günden itibaren azalarak 12. günde tamamen ortadan kaybolarak geri dönüşümlü bir etki olduğunu göstermişlerdir. İnhalasyon anesteziğlerinin genotoksik etkileri hakkında daha önce yapılan in vivo çalışmaların genellikle erişkin hastalar ve ameliyathane personeli üzerinde oldukları görülmektedir (19). Çocuklar üzerinde yapılan çalışmalar azdır ve literatürde sadece Krause ve ark. (16) kısa girişimlerde sevofluranın genotoksik etkisini KKD yöntemiyle periferik lenfositleri araştırdıkları tek bir yayına rastlanmıştır. Bu çalışmada indüksiyon sevofluran ile idame sevofluran ve azotprotoksid/oksijen (%33/67) ile sağlanmıştır. Araştırmacılar ortalama anestezi süresi 49,6 dakika ardından aldıkları kanı indüksiyon öncesi kan ile karşılaştırmışlar ve her ikisi arasında fark bulamamışlardır.

Desfluranın genotoksik etkileri de in vitro ve KKD yöntemiyle araştırılmış fakat in vivo olarak Comet Assay yöntemiyle yapılan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ayrıca, desfluran ve sevofluranın olası genotoksik etkileri daha önce hiçbir çalışmada karşılaştırılmamıştır. Biz, çalışmamızda pediatrik cerrahi anestezisinde sıkça kullanılan sevofluran ve desfluranın genotoksik etkilerini anestezi süresi en az 120 dakika olan (ortalama 152,6 dk) çocuk hasta popülasyonunda (yaş ortalaması 5,5) Comet Assay yöntemiyle araştırdık. Olası mutajen durumları ekarte etmek amacıyla, daha önce genotoksitesini kanıtlanmış olan, sigara içilen ortamlarda bulunan, sistemik kronik hastalığı olan, genetik hastalığı olan, kemoterapötik ilaç kullanan, radyasyona maruz kalmış ve peroperatif kan tranfüzyonu yapılan hastaları çalışma kapsamına almadık. Anestezi idamesinde mutajenik etkisi olmadığı kanıtlanmış intravenöz ilaçlar kullandık. Mutajenite oluşturma potansiyelinin maruz kalma süresiyle ilişkili olduğu söylenen azotprotoksidi kullanmadık. Rastgele gruplandığımız 26 çocuktan anestezi indüksiyonundan önce aldığımız 3 mL periferik venöz kanı Comet Assay analizlerini kontrol grubu olarak kabul ettik. İnhalasyon anesteziğileri ile daha önceden yapılan KKD ve Comet testlerinde operasyonun 120. dakikasında genotoksik etkilerin en yüksek düzeye ulaştığı, bazı çalışmalarda beş günde, bazı çalışmalarda 12 günde operasyon öncesi değerlere döndüğü gösterilmiştir. Bu nedenle birinci ve beşinci günü örnekler için bu zaman birimleri referans alınmıştır (9,11,14). Anestezi başlangıcından 1-2 saat sonra ve anestezi sonrası birinci gün ve beşinci günde alınan kan örneklerini aynı yöntemle inceledik. Periferik

lenfositleri görsel olarak sınıflandırdık ve sayısal objektif bir değer olan kuyruk faktörü % değerlerini hesapladık. Birçok çalışmada Comet Assay yöntemi kullanıldığında sadece kuyruk uzunluğu değerlendirilmesi subjektif olarak görsel uzunluk sınıflaması (kuyruksuz, kısa, uzun kuyruk) şeklinde yapılmıştır. Oysa bizim çalışmamızda Comet sınıflaması yapılmış ve sonrasında kuyruk yoğunluğu, oluşturulmuş formülle sabiteler kullanılarak daha objektif biçimde yorumlanmıştır. Sonuçları karşılaştırdığımızda S grubu ve D grubunda çeşitli zamanlarda anlamlı bir fark görülmezken, gruplar arası değerler de benzer bulundu. Yani, bu çalışmanın sonucunda, standart bir anestezi süresi boyunca sevofluran ve desfluran anestezisi uygulanan çocuk hasta gruplarının lenfositlerinde çekirdek yapının etkilenmeyerek hasarlanmadığı gösterildi.

Erişkinlerde sigara içimi veya uzun süre içilen ortamlarda bulunulması ekarte edilemediği için literatürde farklı sonuçlar elde edilmesi olası gibi görülmektedir (20). Oysa bizim hastalarımızın çocuk oluşu ve sigara içilmeyen ailelerden seçilmesi bu faktörü ekarte ettirmektedir. Ayrıca çocuk yaş grubu çevrenin kötü etkilerine maruz kalmamış veya henüz az etkilenmiş bir gruptur. Dolayısı ile anestezi ajanlarının etkilerinin bizim çalışmamızda daha izole ve daha objektif sonuca ulaştığı düşünülebilir. Nitekim Krause ve ark. (20) da çocuk yaş grubunda sevofluranın genotoksik etkisinin olmadığını ortaya koymuştur. DNA hasarını ortaya koymada çevre faktörlerinin ekarte edilmesi son derece önemlidir.

## Sonuç

Çalışmamızda, pediatrik anestezide sıkça kullanılan sevofluran ve desfluranın en az 2 saat süren ameliyatlarda, Comet Assay yöntemine göre genotoksitesine yönünden güvenilir olduğu gösterilmiştir.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi, Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Onay no: 11880. Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Anestezi Uygulama: Yeşim Işıkcı, Ayşe Çiğdem Tütüncü. Konsept: Güner Kaya, Yeşim Işıkcı. Dizayn: Güner Kaya, Yeşim Işıkcı. Veri Toplama veya İşleme: Yeşim Işıkcı. Analiz veya Yorumlama: Güner Kaya, Fatih Altındaş. Literatür Arama: Pınar Kendigelen, Serpil Çakmakkaya. Yazan: Güner Kaya, Yeşim Işıkcı, Ayşe Çiğdem Tütüncü.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız İÜ BAP (proje no:1479) tarafından desteklenmiştir.

### Kaynaklar

1. Basler A, Rohrborn G. Lack of mutagenic effects of halothane in mammals in vivo. *Anesthesiology* 1981;55:143-7.
2. Natarajan D, Santhiya ST. Cytogenetic damage in operation theatre personnel. *Anaesthesia* 1990;45:574-7.
3. Hoerauf KH, Schrogendorfer KF, Wiesner G, et al. Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. *Br J Anaesth* 1999;82:268-70.
4. Husum B, Wulf HC, Niebuhr E. Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of nurse-anesthetists. *Anesthesiology* 1985;62:475-9.
5. Anderson D, Dewdney RS, Jenkinson PC, et al. Sister chromatid exchange (SCE) analysis in 106 control individuals. *Prog Clin Biol Res* 1986;207:39-58.
6. Diem E, Ivancsits S, Rudiger HW. Basal levels of DNA strand breaks in human leukocytes determined by comet assay. *J Toxicol Environ Health A* 2002;65:641-8.
7. Munday İT, Stoddart PA, Jones RM, et al. Urine osmolality during fluid deprivation following 9 MAC hours of anesthesia with enflurane or sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81:363.
8. Hoerauf KH, Schrogendorfer KF, Wiesner G, et al. Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro. *Br J Anaesth* 1999;82:268-70.
9. Sardas S, Aygun N, Gamli M, et al. Use of alkaline comet assay (single cell gel electrophoresis technique) to detect DNA damages in lymphocytes of operating room personnel occupationally exposed to anaesthetic gases. *Mutat Res* 1998;418:93-100.
10. Anderson D, Yu TW, Phillips BJ, et al. The effect of various antioxidants and other modifying agents on oxygen-radical-generated DNA damage in human lymphocytes in the COMET assay. *Mutat Res* 1994;307:261-71.
11. Sardas S, Karabiyik L, Aygun N, et al. DNA damage evaluated by the alkaline comet assay in lymphocytes of humans anaesthetized with isoflurane. *Mutat Res* 1998;418:1-6.
12. Husum B, Wulf HC, Niebuhr E, et al. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of humans anaesthetized with isoflurane. *Br J Anaesth* 1984;56:559-64.
13. Husum B, Valentin N, Wulf HC, et al. Sister chromatid exchanges in cigarette smokers: effects of halothane, isoflurane or subarachnoid blockade. *Br J Anaesth* 1985;57:1100-3.
14. Karabiyik L, Sardas S, Polat U, et al. Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 2001;492:99-107.
15. Szyfter K, Szulc R, Mikstacki A, et al. Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. *J Appl Genet* 2004;45:369-74.
16. Krause T, Scholz J, Jansen L, et al. Sevoflurane anaesthesia does not induce the formation of sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of children. *Br J Anaesth* 2003;90:233-5.
17. Karpinski TM, Kostrzewska-Poczekaj M, Stachecki I, et al. Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by comet assay. *J Appl Genet* 2005;46:319-24.
18. Akin A, Ugur F, Ozkul Y, et al. Desflurane anaesthesia increases sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1559-61.
19. de Araujo TK, dS-GR, Barra Bisinotto FM, et al. Genotoxic effects of anesthetics in operating room personnel evaluated by micronucleus test. *J of Anesth and Clin Scien* 2013;26:1-6.
20. Krause T, Scholz J, Jansen L, et al. Sevoflurane anaesthesia does not induce the formation of sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of children. *Br J Anaesth* 2003;90:233-5.



# Comparison of the Maternal and Neonatal Effects of Intrathecal Bupivacaine Plus Fentanyl or Morphine During Cesarean Delivery

## *Elektif Sezaryen Seksiyolarda İntratekal Bupivakaine Eklenen Fentanil ve Morfinin Maternal ve Yenidoğan Üzerine Etkileri*

Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı\*, Yıldız Kuplay\*\*, Güldem Turan\*\*, Osman Ekinci\*, Gülşen Bosna\*

Ümraniye Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

\*Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

\*\*Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** To evaluate the effects of morphine and fentanyl added to bupivacaine and intrathecal bupivacaine to combine spinal-epidural anaesthesia during caesarean.

**Methods:** Forty subjects with American Society of Anesthesiologists II status who would have caesarean were included in the study. The subjects were divided into two groups. Group bupivacaine-fentanyl (BF) were given 0.5% bupivacaine 7.5 mg + 25 µg fentanyl and group bupivacaine-morphine (BM) received 0.5% bupivacaine 7.5 mg + 0.1 mg morphine intrathecal total 2 mL. Periods for access to T4 block, two dermatome regression of sensory block, time elapsed between the administration of the local anaesthetic and reaching Bromage scale 1, reaching the highest level of motor block, first analgesic necessity, umbilical cord clamping time, and when the operation ends were recorded. One-minute and five-minute Apgar scores, umbilical blood gas values of the newborns and the adverse effects were recorded.

**Results:** Comparisons between the two groups show that group BM has longer periods for motor block start time, two dermatome regression time, and first anaesthetic necessity time and group BF had higher levels for motor block level at the 1<sup>st</sup> minute and visual analog scale scores at postop 60<sup>th</sup> minute. There was no significant difference between the groups for the adverse effects.

**Conclusion:** Fentanyl and morphine added to intrathecal bupivacaine show similar effects in intraoperative analgesia. We

### Öz

**Amaç:** Sezaryenlerde kombine spinal-epidural anesteziye intratekal bupivakain ve bupivakaine eklenen fentanil ve morfinin etkilerini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Sezaryen operasyonu geçirecek Amerikan Anestezi Derneği II grubunda, 40 olgu çalışmaya alındı. Olgular iki gruba ayrıldı. Grup bupivakain-fentanile (BF) 7,5 mg %0,5 bupivakain + 25 µg fentanil, grup bupivakain-morfine (BM) 7,5 mg %0,5 bupivakain + 0,1 mg morfin intratekal olarak total 2 mL verildi. T4 duyuşal bloğa ulaşma, duyuşal bloğun iki dermatom gerileme, lokal anestezinin verilmesinden Bromage skalasının 1 olma süreleri, motor bloğun en üst skalaya ulaşma süresi, motor bloğun tamamen kaybolma süresi, ilk analjezik ihtiyacı süresi, bebeğin umbilikal korda klemp konma süresi, operasyon bitim süresi kaydedildi. Olguların deri ve uterus insizyonu, periton kapatma, postoperatif 30 dakika, 60 dakika ve ağrı duydukları andaki ağrı şiddetleri ve ulaşılan en üst motor blok skalası kaydedildi. Yenidoğan birinci-beşinci dakika Apgar değerleri ve umbilikal kan gazı değerleri ve yan etkiler kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda, grupların motor blok başlama zamanı, iki dermatom gerileme süresi, ilk analjezik ihtiyacı süresi grup BM'de uzun bulunurken, birinci dakika motor blok seviyesi ve postop 60 dakika visuel analog skalaları ise grup BF'de daha yüksek bulundu. Yan etkiler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmadı.

have deduced that although low doses of hyperbaric bupivacaine is effective during caesarean section, fentanyl and morphine added to bupivacaine can also be used safely and effectively.

**Keywords:** Pupivacaine, cesarean, fentanyl, morphine

**Sonuç:** İntratekal bupivakaine eklenen fentanil ve morfin benzer intraoperatif analjezi sağladı. Sezaryenlerde hiperbarik bupivakainin düşük dozlarda da etkili olduğu, bupivakaine eklenen fentanil ve morfinin sezaryenlerde etkin şekilde ve güvenle kullanılabilir olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Bupivakain, sezaryen, fentanil, morfin

## Introduction

Cesarean delivery can be done with general or regional anesthesia. In cesarean section (CS) regional anesthesia is preferred against general anesthesia because of the lower effect on airway, lower aspiration risk, higher consciousness during surgery, and lower uterine atonia which is a dangerous complication (1). After the discovery of opioid receptors in the cortex and spinal cord, intrathecal opioids are commonly used for analgesia. Hydrophilic opioids, such as morphine have small distribution volume and slow diffusion in the spinal cord and deliver a great spinal analgesia. Hydrophilicity may lead to slow spinal cord penetration and, therefore, elongated effect in the cerebrospinal fluid and prolonged anesthesia recovery resulting in respiration depression. Lipophilic opioids have faster anesthesia start time, longer block time and minimal respiratory depressive effects. Using small doses of fentanyl added to bupivacaine increases the postoperative analgesia time and decreases the usage of antiemetics. Intrathecal morphine shows a longer postoperative analgesia than fentanyl (2,3). The aim of this study was to compare the postoperative analgesic effects of 7.5 mg 0.5% bupivacaine combined with 25 µg fentanyl and that combined with 0.1 mg morphine in elective CS operations.

## Methods

Forty pregnant women with American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status II aged 18-45 years included in the study. The study protocol was approved by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital of Local Ethics Committee. All patients provided written informed consent to participate in this study. Patients who needed urgent CS and/or had contraindication for regional anesthesia were excluded from the study. One patient from the bupivacaine-fentanyl (BF) group was excluded because of the need for epidural supplementation after spinal anesthesia. Thirty-nine patients were evaluated.

The patients were randomly assigned to one of two groups according to computer-generated random number codes placed in sealed envelopes. Combined spinal-epidural anesthesia (CSEA) was chosen for regional anesthesia. Both groups were hydrated with 15 mL/kg of normal saline 15-20 minutes before the procedure.

CSEA was applied with the patients in the sitting position and L3-4 or L4-5 was used for the needle insertion. An 18-gauge (G) tuohy needle was used with loss of resistance technique to enter the epidural space and after that, needle-through-needle method was used with 27-G spinal needle to enter the intrathecal space. Group BF received intrathecal administration of 7.5 mg 0.5% hyperbaric bupivacaine (1.5 mL) + 25 µg fentanyl (0.5 mL) and Group BM received intrathecal administration of 7.5 mg 0.5% hyperbaric bupivacaine (1.5 mL) + 0.1 mg morphine (0.5 mL). To equalize the volume, both drugs were diluted with 2 mL of normal saline. After spinal injection and the epidural catheter was placed, the patients were positioned in 10-degree trendelenburg position. The patients were placed in the supine position after the sensorial block reached to T<sub>4</sub>. All the parameters were evaluated with another anesthesiologist who was blind to the groups.

Systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure, mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) values were recorded at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup>, and 5<sup>th</sup> minutes, and five minutes intervals thereafter. More than 30% of decrease in the MAP from the baseline or a SBP of less than 90 mmHg was defined as hypotension and was treated with 5 mL/kg fluid infusion and 5 mg ephedrine intravenously. Total ephedrine doses were recorded. A HR of less than 50 beats/minute was defined as bradycardia and was treated with atropine 0.5 mg intravenously.

Sensorial and motor block levels at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes were recorded. The level of sensorial block was tested using pin-prick test and motor block was assessed by the Bromage scale (0=full flexion of knees and feet, 1=just able to move knees, 2=able to move feet only, 3=unable to move feet or knees). Time to attain T<sub>4</sub> sensory block (t<sub>1</sub>), time for two-dermatomes of regression in sensory block (t<sub>2</sub>), time from administration of local anesthesia to reaching Bromage scale '1' (t<sub>3</sub>), time for the motor block to reach the highest level (t<sub>4</sub>), time from administration of local anesthesia until the baby is born and umbilical cord is clamped (t<sub>5</sub>), time from administration of local anesthesia until the end of the operation (t<sub>6</sub>), time for complete resolution of the motor block (t<sub>7</sub>), and time to the first requirement of analgesia in postoperative period

(t8) were recorded. The maximum level of motor and sensorial block and also motor block levels at 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 5<sup>th</sup> minutes were recorded.

Pain scores were recorded during skin incision, uterine incision, and peritoneal closure on the postoperative 30<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> minutes and on the first pain sensation postoperatively. Pain intensity was assessed by using a 10-cm visual analogue scale (VAS). A VAS of "0" was defined as "no pain" and "10" was defined as "worst possible pain". When the patient had pain during the procedure (VAS 3-4), supplemental opioid (fentanyl 50 µg) and sedation was administered. Nevertheless, in the case of inadequate anesthesia, epidural supplementation was performed and these patients were excluded from the study. The number of subjects who received supplemental anesthesia was recorded.

Apgar scores at the 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minutes and umbilical vein blood gas analysis of the newborn were recorded.

Pruritus, nausea, vomiting, anxiety, respiratory depression and headache were recorded during the operation. Pruritus, nausea and vomiting were classified as mild, moderate and severe. Moderate pruritus was treated with naloxone [40-80 µg intravenous (iv)] and nausea and vomiting were treated with ondansetron (4-8 mg iv).

Statistical analysis was performed by using SPSS 17.0 software package program. The results were analyzed using descriptive statistical methods (mean, standard deviation, frequency) and the independent samples t-test for group comparison and paired sample t-test for intragroup comparisons to evaluate quantitative results. For the comparison of group distribution, Fisher's exact test and chi-square test were used. The results were analyzed at 95% confidence interval and a p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

There were no significant differences between the groups in age, weight, height, gestational age, and ASA physical status (Table 1).

There was a statistically significant difference between the groups with respect to interval between local anesthetic administration and motor block reaching to Bromage scale score 1 t3, time required for sensory block to two dermatomes t2 and time to postoperative first analgesic requirement 't8' (p<0.05). The time for the motor block to reach maximum level t4, duration of motor block t7, time to motor block to reach T<sub>4</sub> level t1, interval between intrathecal injection and delivery t5 and duration of surgery t7 were similar between the groups (Table 2).

During skin incision and uterine incision, all patients' VAS scores were found to be 0 in both groups. Pain scores at peritoneum closure and on postoperative 30<sup>th</sup>

minute were similar between the groups while there was a significant difference in pain scores on postoperative 60<sup>th</sup> minute between the groups (Table 3).

Neonatal 1<sup>st</sup> and 5<sup>th</sup> minute Apgar scores and umbilical vein blood gas pH, pCO<sub>2</sub> and pO<sub>2</sub> values were similar between the groups (p>0.05).

## Discussion

The purpose of obstetric anesthesia is to ensure the maternal and fetal safety without affecting the birth process negatively, as well as comforting the mother. Spinal techniques have become prominent by increasing the analgesia quality and achievement drive, due to having prompt effect, however, it is also considered that this prompt effect is associated with more side effects, compared to other regional techniques (4). At this point, the need for the discovery of medication combinations to enable the desired ideal conditions has emerged. Adding opioid to intrathecal local anesthetics in order to increase the quality of perioperative analgesia is a method increasingly used in recent years. It also allows the use of very low doses of local anesthetic, which contributes to more stable hemodynamics (5,6).

It is emphasized that the use of local anesthetics together with intrathecal opioids causes antinociceptive synergy in visceral and somatic nociception. Adding lipophilic opioids like fentanyl to local anesthetics precipitates the onset of the effect and increases the analgesia quality during the intraoperative and postoperative periods. In case of the intrathecal morphine use, which is highly ionized, the onset of the effect is later but the duration of the effect is longer. The purpose of the spinal anesthesia with low-dose local anesthetics is to retain the cardiovascular stability and to ensure a better post-operative analgesia by adding opioid. There are studies indicating that as a local anesthetic, hyperbaric bupivacaine provides a sufficient level of anesthesia even by a low-dose (7,8). For our study, we planned the local anesthetic dose as 7.5 mg.

**Table 1. Patient demographic characteristics**

		Group BF	Group BM	p
		Mean ± SD	Mean ± SD	
Age (years)		29.21±3.98	27.30±3.90	0.139
Weight (kg)		74.74±9.98	75.60±9.58	0.785
Height (cm)		160.16±4.42	160.90±5.05	0.629
Gestational age (day)		271.74±6.33	273.75±8.91	0.424
		n (%)	n (%)	p
ASA	I	4 (21%)	7 (35%)	0.480
	II	15 (79%)	13 (65%)	

BF: Bupivacaine-fentanyl, BM: Bupivacaine-morphine, ASA: American Society of Anesthesiologists, SD: Standard deviation, p<0.05

Another key point for providing analgesia in CS is to use the optimum opioid dose to minimize the risk for the mother and the newborn. While choosing the combinations for the use of local anesthetics together with the opioids requires the consideration of at least three components which can be grouped as; sensory and motor blockade and its duration; post-operative analgesia quality and duration as well as possible side-effects for the mother and the newborn. Intrathecal morphine at a dose of 0.1-0.2 mg and fentanyl at a dose of 10-25 µg are commonly used for obstetric analgesia (9,10). During our study, we compared 25 µg fentanyl (0.5 mL) and 0.1 mg morphine (0.5 mL), both supplemented with 7.5 mg hyperbaric bupivacaine, used for elective CS cases.

Intrathecal opioids can be divided into two groups as lipophilic and hydrophilic, based on their lipid solubility. Morphine is in the hydrophilic group, while fentanyl, alfentanil and sufentanil are in the lipophilic opioids group. Lipophilic opioids quickly diffuse across the spinal membranes and the spinal cord; and their effect starts quickly where hydrophilic opioids pass to these tissues more slowly, and for this reason, their effect starts later compared to the lipophilics (11-13). However, lipophilic opioids are absorbed by the vascular system and adipose tissue and removed sooner, and their duration of effect lasts shorter compared to the hydrophilic opioids. Sibilla et al. (14) compared lipophilic and hydrophilic opioids in their CS operations and confirmed that the post-operative analgesia quality provided by 12-14 mg bupivacaine

**Table 2. Comparison of groups in terms of procedural times**

	Group BF	Group BM	p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Sensorial block reach to T <sub>4</sub> level t1 (second)	304.26±110.99	316.25±55.12	0.669
Two dermatomal level regression of sensorial block t2 (minute)	82,74±07,13	87.95±03.56	0.006
Motor block reach to Bromage 1 t3 (second)	97.89±42.82	133.00±38.74	0.007
Maximal level of motor block t4 (second)	250.26±85.59	251.25±58.98	0.967
Time to delivery and umbilical cord clamping t5 (minute)	19.11±06.02	16.90±03.55	0.17
End of surgery time t6 (minute)	67.74±13.39	61.50±09.82	0.104
Time to motor block completely disappear t7 (minute)	177.95±09.83	184.30±10.82	0.063
First analgesic requirement postoperatively t8 (minute)	173.05±10.74	187.85±08.76	0.000

BF: Bupivacaine-fentanyl, BM: Bupivacaine-morphine, SD: Standard deviation, p<0.05

**Table 3. Visual analog scores among groups**

n (%)		Group BF	Group BM	p
		n (%)	n (%)	
Peritoneum closure	0	14 (73.6%)	15 (75%)	0.422
	3	2 (10.5%)	0	
	4	0	1 (5%)	
	5	1 (5.3%)	1 (5%)	
	6	1 (5.3%)	1 (5%)	
	7	0	2 (10%)	
	8	1 (5.3%)	0	
Postoperative 30 <sup>th</sup> minute	0	16 (84.2%)	20 (100%)	0.181
	1	2 (10.5%)	0	
	3	1 (5.3%)	0	
Postoperative 60 <sup>th</sup> minute	0	8 (42.1%)	19 (95%)	0.002
	1	7 (36.8%)	1 (5%)	
	2	4 (21.1%)	0	

BF: Bupivacaine-fentanyl, BM: Bupivacaine-morphine, VAS: Visual analog score. P< 0.05. SD: Standart deviation

added to 25 µg fentanyl was lower than 0.1 mg morphine and that fentanyl had an effect similar to placebo. In other studies in which intrathecal fentanyl and morphine have been used, the analgesic quality and first analgesic usage time in patients receiving morphine was longer than those receiving fentanyl (15,16). In our study, the mean post-operative analgesia duration was found to be 187.85 minutes in BM group, while it was 173.05 minutes in BF group and, the difference was statistically significant. In addition, when VAS scores were compared, lower VAS values were obtained in BM group. Penetration of morphine and fentanyl into the spinal cord and their clearance from the spinal cord (depend on lipid solubility) cause these differences.

Intrathecal anesthesia may cause undesirable reactions like nausea and vomiting. In spite of blockade which can go up to T<sub>4</sub> level, the patient can feel discomfort for the visceral pulling, especially when the uterus is taken out. In their study, Sibilla et al. (14) compared the effects of intrathecal fentanyl and morphine and they confirmed that nausea and vomiting incidents were less common in fentanyl group compared to morphine group. In our study, nausea and vomiting were observed in 50% and 20% of patients of BM group, respectively, while these rates were 26.3% and 10.5% in BF group, respectively. The cause of nausea and vomiting was considered to be visceral pulling in the phases of the uterus being taken out and the closure of the peritoneum.

As it has been previously reported, pruritus is a common side effect of intrathecal use of fentanyl (17). In a study by Mulroy et al., (18) 33 patients received lidocaine and fentanyl, 47 received bupivacaine and fentanyl, and 55 patients were administered procaine and fentanyl. It was observed that 55% of patients of BF group experienced itching. Comparing the effect of intrathecal fentanyl and morphine; Sibilla et al. (14) found that the incident of pruritus was higher in morphine group. In our study, pruritus was observed in both groups with the same percentage.

Use of local anesthetics combined with intrathecal opioid can provide a better hemodynamic stability. Shende et al. (19) confirmed that 12.5 mg 15 µg fentanyl added to 12.5 mg 0.5% bupivacaine shortens the duration of the first ephedrine need, but does not affect the total ephedrine need. The fact that it shortens the time to the first ephedrine need is interpreted as the opioids quicken the sympathetic blockade. The incidence of hypotension has been reported to be 45% in spinal anesthesia practice in cesarean operations and, hydration, left lateral position and use of vasoconstrictor agents are recommended for

prevention. Ephedrine use for this purpose may cause maternal reactive hypertension, tachycardia, tachyphylaxis and, with the decline of uterine blood stream, fetal acidosis (20,21). Hypotension and bradycardia observed in spinal anesthesia result from the negative effect of the local anesthetics on the sympathetic blockade and the afferent heart conduction system in T<sub>4</sub> dermatomal level, and the side effects of the opioids. In our study, hypotension occurred with the percentage of 52.6 in BF group and with the percentage of 45 in BM group, and in addition, bradycardia emerged with the percentage of 15.8 in BF group. We suppose that bradycardia occurred as a result of fentanyl-related vagal stimulation. No significant difference was identified between the groups with regard to the hypotension and the amounts of ephedrine used.

It has been reported that inclusion of fentanyl or morphine into intrathecal bupivacaine does not affect Apgar score and the newborn blood gas level in cesareans. Arzola and Wiczorek (22) in their review of randomised controlled trials of low dose spinal bupivacaine (≤8 mg) versus conventional dose spinal bupivacaine (>8 mg) in elective or semi-urgent caesarean delivery under neuraxial spinal anaesthesia, they concluded that there was no significant difference in neonatal outcomes, such as Apgar score and acid-base status and clinical quality variables, such as patient satisfaction and surgical conditions, between patients receiving low dose bupivacaine and those receiving conventional dose bupivacaine. Blood pH and acid-base balance of the umbilical cord is another objective indicator of neonatal wellness. In our study, no significant difference was observed between the two groups in the Apgar scores. When umbilical cord venous blood gas analysis was evaluated, it was observed that the pH values in both groups were significantly higher and pO<sub>2</sub> values were significantly lower than the normal ranges. In our study, no significant difference was detected between BF and BM groups in intraoperative and postoperative patient satisfaction and the preference of the same anesthesia method for the future. No headache complains were observed in both groups.

Although intrathecal use of hyperbaric BF or hyperbaric BM combinations in cases of elective CS operations have similar anesthetic efficacy and effects on the newborn, we concluded that a BM combination is advantageous in terms of the requirement for postoperative analgesia.

### Ethics

Ethics Committee Approval: The study were approved by the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital of Local Ethics Committee, Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: External and Internal peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay. Concept: Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay. Design: Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay. Data Collection or Processing: Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay, Güldem Turan. Analysis or Interpretation: Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay, Güldem Turan, Osman Ekinci, Gülşen Bosna. Literature Search: Ahmet Yıldırım, Ferhunde Dilek Subaşı, Yıldız Kuplay, Güldem Turan, Osman Ekinci, Gülşen Bosna. Writing: Ahmet Yıldırım.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

### References

1. Wong CA. General anesthesia is unacceptable for elective cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2010;19:209-12.
2. Ayaub CM, Sinatra RS. Postoperative analgesia epidural and spinal techniques. In: DH C, editor. *Obstetric anesthesia*. 2004. 3rd ed. Pennsylvania: Mosby.
3. Hamber EA, Viscomi CM. Intrathecal lipophilic opioids as adjuncts to surgical spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:255-63.
4. Vercauteren M. Obstetric spinal analgesia and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2003;16:503-7.
5. Choi DH, Ahn HJ, Kim MH. Bupivacaine-sparing effect of fentanyl in spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:240-5.
6. Ben-David B, Miller G, Gavriel R, et al. Low-dose bupivacaine-fentanyl spinal anesthesia for cesarean delivery. *Reg Anesth Pain Med* 2000;25:235-9.
7. Van de Velde M, Van Schoubroeck D, Jani J, et al. Combined spinal-epidural anesthesia for cesarean delivery: dose-dependent effects of hyperbaric bupivacaine on maternal hemodynamics. *Anesth Analg* 2006;103:187-90.
8. Roofthoof E, Van de Velde M. Low-dose spinal anaesthesia for Caesarean section to prevent spinal-induced hypotension. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:259-62.
9. Evron S, Ezri T. Low-dose versus a higher-dose bupivacaine spinal anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2009;111:213.
10. Geng ZY, Wang DX, Wu XM. Minimum effective local anesthetic dose of intrathecal hyperbaric ropivacaine and bupivacaine for cesarean section. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:509-13.
11. Parlow JL, Money P, Chan PS, et al. Addition of opioids alters the density and spread of intrathecal local anesthetics? An in vitro study. *Can J Anaesth* 1999;46:66-70.
12. Wang C, Chakrabarti MK, Whitwam JG. Specific enhancement by fentanyl of the effects of intrathecal bupivacaine on nociceptive afferent but not on sympathetic efferent pathways in dogs. *Anesthesiology* 1993;79:766-73.
13. Barkshire K, Russell R, Burry J, et al. A comparison of bupivacaine-fentanyl-morphine with bupivacaine-fentanyl-diamorphine for caesarean section under spinal anaesthesia. *Int J Obstet Anesth* 2001;10:4-10.
14. Sibilla C, Albertazz P, Zatelli R, et al. Perioperative analgesia for caesarean section: comparison of intrathecal morphine and fentanyl alone or in combination. *Int J Obstet Anesth* 1997;6:43-8.
15. Akay S, Ayoğlu H, Yurtlu BS, et al. Comparison of the effects of intrathecal levobupivacaine plus fentanyl and morphine combination in caesarean section. *Turk J Anaesth Reanim's* 2009;37:25-34.
16. Karaman S, Gunusen I, Uyar M, et al. The effects of morphine and fentanyl alone or in combination added to intrathecal bupivacaine in spinal anesthesia for cesarean section. *Agri* 2011;23:57-63.
17. Akcaboy EY, Akcaboy ZN, Gogus N. Low dose levobupivacaine 0.5% with fentanyl in spinal anaesthesia for transurethral resection of prostate surgery. *J Res Med Sci* 2011;16:68-73.
18. Mulroy MF, Larkin KL, Siddiqui A. Intrathecal fentanyl-induced pruritus is more severe in combination with procaine than with lidocaine or bupivacaine. *Reg Anesth Pain Med* 2001;26:252-6.
19. Shende D, Cooper GM, Bowden MI. The influence of intrathecal fentanyl on the characteristics of subarachnoid block for caesarean section. *Anaesthesia* 1998;53:706-10.
20. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, et al. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:668-74.
21. Ngan Kee WD, Lau TK, Khaw KS, et al. Comparison of metaraminol and ephedrine infusions for maintaining arterial pressure during spinal anesthesia for elective cesarean section. *Anesthesiology* 2001;95:307-13.
22. Arzola C, Wiczorek PM. Efficacy of low-dose bupivacaine in spinal anaesthesia for Caesarean delivery: systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2011;107:308-18.





# Derin Boyun Enfeksiyonları: Seksen Beş Hastalık Retrospektif Analiz

## Deep Neck Infections: A Retrospective Analysis of Eighty Five Cases

Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın, Ali Alper Bayram, Zafer Gezginadam, Samet Çağrı Coşkun  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda derin boyun enfeksiyonlarının klinik bulguları ve tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Derin boyun enfeksiyonları hızla ilerleyen ve ölümcül komplikasyonları olabilen hastalıklardır.

**Yöntemler:** Parafarengial, submandibular ve peritonsiller apselerden oluşan derin boyun enfeksiyonlarını değerlendirdiğimiz ve 85 hastalık retrospektif olarak planladığımız bir çalışmadır.

**Bulgular:** Derin boyun enfeksiyonu tanısı alan 85 hastanın, 33'ü 18 yaş altı (çocuk grubu), 52'si 18 yaş üstü idi (erişkin grup). Hastaların yaşlarının dört ile 56 arasında olduğu gözlemlendi (ortalama 24,109±14,003). Her iki grupta en sık görülen şikayetler; ateş, trismus, ağrı ve odinofaji idi. Erişkinlerde derin boyun enfeksiyonu en sık peritonsiller alanda, çocuklarda ise parafarengial alanda gözlemlenmiştir. Tüm hastalara intravenöz antibiyoterapi başlanmış ve bazı hastalara cerrahi drenaj uygulanmıştır. En sık intravenöz antibiyotik olarak ampicilin-sulbaktam tek başına ya da metronidazol ile kombine edilerek kullanılmıştır.

**Sonuç:** Birçok derin boyun enfeksiyonu olgusu intravenöz antiyotik ile tedavi edilebilmektedir. Eğer iyileşme olmaz ise bu hastalara cerrahi drenaj uygulamak gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Apse, boyun, parafarengial bölge

### Abstract

**Aim:** In our study, we assessed symptoms and treatment outcomes in patients with deep neck infections (DNI). It often has a rapid onset and can cause lethal complications.

**Methods:** A retrospective designed study of 85 patients diagnosed with DNI such as peritonsillar, parapharyngeal, and submandibular abscesses.

**Results:** A total of 85 patients were diagnosed with DNI. 33 of the 85 patients were younger than 18 (group of children), and 52 were older than 18 years of age (group of adults). The mean age of the patients was 24.109±14.003 (4-54) years. Trismus, fever, odynophagia and pain were the most common complaints in both groups. In the adults group, the peritonsillar space was the most common site of infection (49%). In children group, the parapharyngeal space was the most common site of infection (35%). All patients were given intravenous antibiotic therapy and additional drainage of the abscess was also carried out for some of the patients. Most frequently, intravenous ampicillin-sulbactam alone or in combination with metronidazole was administered to the patients.

**Conclusion:** Most of the cases of DNI can be treated with intravenous antibiotics in spite of the fact that if there is no clinical healing, drainage is needed.

**Keywords:** Absces, neck, parapharyngeal space

### Giriş

Derin boyun enfeksiyonları, boyunda yer alan potansiyel boşluklarda başlayan ve tedavi edilmediği takdirde hızla apse formasyonuna dönüşebilen hızlı başlangıçlı olan enfeksiyonlardır (1). Erken tanı konulmadığı

ya da yetersiz tedavi uygulandığı durumlarda derin boyun enfeksiyonları hayati yapılara komşulukları sebebi ile ciddi komplikasyonlara sebep olmaktadır (2). Bizim çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde yatırılarak tedavi edilen 85 hastanın klinik özellikleri ve tedavi sonuçları incelenmiştir.

## Yöntemler

2008-2014 yılları arasında derin boyun enfeksiyonu tanısı ile Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği'nde yatırılıp tedavisi düzenlenen 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, tedavi öncesi şikayet ve bulgular, medikal tedavi, cerrahi drenaj ihtiyacı ve komplikasyonları açısından yeniden değerlendirildi. Hastaların sonuçları ve tedavi biçimleri literatür eşliğinde tartışıldı.

## Bulgular

Tedavisi düzenlenmiş 85 hastanın; 53'ü (%62,35) erkek, 32'si (%37,65) kadındı. Yaş aralığı 4-56 olan hastaların yaşlarının ortalaması 24,1 idi. Seksen beş hastanın 33'ü 18 yaş altı (çocuk grubu), 52'si 18 yaş üstü idi (erişkin grup). Tanı anında bulunan en sık şikayetler; ateş, boyunda şişlik, boyunda ağrı ve odinofaji olarak kaydedilmiştir (Tablo). Hastaların en sık fizik muayene bulgularının, boğazda enflamasyon (%85), servikal lenfadenopati (%72), boyunda ağrı ve şişlik (%54), boyunda hareket kısıtlılığı (%42), uvulada ve tonsilde mediyalizasyon (%44) ve tortikolis (%22) olduğu görülmüştür. Tüm hastaların tedavileri kulak burun boğaz kliniğinde yatırılarak yapılmış ve yatırılan hastaların hepsi intravenöz antibiyotik tedavisi görmüştür. Antibiyotik olarak en sık ampisilin sulbaktam kullanılmış ve birçok olguda metronidazol veya klindamisin ile kombine edilmiştir. Apse formasyonu olan ve fluktuasyon alınan hastalara cerrahi drenaj uygulanmıştır. Seksen beş hastanın 32'sine drenaj yapılırken, 52 hasta sadece antibiyoterapi ile tedavi edilmiştir. Çocuk grubunda en sık parafarengeal bölge, erişkin grupta ise en sık peritonsiller bölge tutulmuştur. Tüm olgularda enfeksiyonun kaynağının en sık nedenini 45 (%52,9) hastada görülen dental enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Tüm hastaların hastanede kalış süreleri iki ile 32 gün arasında değişmektedir. Tüm hastalara ortalama 12 gün parenteral antibiyotik tedavisi verilmiştir. Hastalarımız antibiyotik ve/veya drenaj tedavisi ile tamamen iyileşmiştir. Taburcu sonrası hastalara oral amoksisilin klavulanat verilmiştir ve kulak burun boğaz polikliniğine kontrole çağrılmıştır.

**Tablo. Fizik muayene bulgularının sıklığı**

Fizik muayene bulguları	n=85	Sıklık %
Ateş	61	%71,7
Boyunda şişlik	43	%50,5
Trismus	36	%42,3
Odinofaji	20	%23,5
Boyunda hareket kısıtlılığı	35	%41,1

## Tartışma

Derin boyun enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinin doğru bir şekilde düzenlenebilmesi için gerekli olan en önemli unsurlardan biri boyun fasyalarının anatomisinin iyi bilinmesidir. Derin boyun enfeksiyonlarının komplikasyonlarının çok çeşitli ve tehlikeli olmasının sebeplerinde biri de boyun fasyalarının anatomisidir (3). Antibiyotik kullanımı bu hastalığın insidansını önemli ölçüde azaltsa da derin boyun enfeksiyonları, tanı ve tedavisinin hızla yapılması gereken tehlikeli hastalıklardır (4). Bazı hastalık gruplarında; örneğin diabetes mellitusu bulunan ve immünsüpresif olan hastalarda bu risk artmıştır (5). Tayvan'da yapılmış bir çalışmada, derin boyun enfeksiyonu olan çocuklarda en sık retrofaringeal, takiben parafaringeal enfeksiyonlar olduğu bildirilmiştir (6). Bizim çocuk hastalarımız arasında en sık parafarengeal, erişkin hastalarımız arasında ise peritonsiller enfeksiyon olduğu gözlenmiştir. Peritonsiller enfeksiyon sebebiyle tedavi almış hastaların rölatif tonsillektomi endikasyonu bulunduğundan bu hastalara tonsillektomi önerilmektedir (7). Derin boyun enfeksiyonlarının komplikasyonları (sepsis, diseminasyon intravasküler koagülasyon, akut solunum sıkıntısı sendromu, karotis arter rüptürü, juguler ven trombozu, perikardit, mediastinit, plevral empiyem, havayolu obstrüksiyonu vb.) çok sık görülmemektedir, fakat görüldüğü takdirde mortalite oranı %50'lere ulaşabilmektedir (8). Antibiyotiklerin yaygın kullanılmasından önce derin boyun enfeksiyonlarının sebebi olarak ön planda farengeal ve tonsiller enfeksiyonlar düşünülmekteydi. Fakat günümüzde sebep olarak odontojenik enfeksiyonlar başı çekmektedir (9). Klinik ve radyolojik olarak apse formasyonu saptanan hastalarda cerrahi drenaj önerilmektedir (3). Bu hastalığın tanısında genellikle anamnez ve fizik muayene bulguları kullanılır ve ateş, ağrı, baş hareketlerinde kısıtlanma, boyunda şişlik veya kitle, trismus, disfaji ve odinofaji gibi şikayetlere yol açabilir (10). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu bulgular bulunmakla birlikte, farklı olan durum erişkinlerde en sık derin boyun enfeksiyonu nedeninin peritonsiler alan enfeksiyonu olmasıdır. Derin boyun enfeksiyonu olduğu düşünülen hastalara tanı konulduğu anda sistemik antibiyoterapi başlanmalıdır (11). Olguların büyük bir kısmı betalaktamaz pozitif bakteriler ile oluşmakta ve betalaktamaz dirençli antibiyotiklerin kullanılması gerekmektedir (12). Tarafımızca tedavi edilen hastaların enfeksiyonunun apse formasyonuna ilerlemesi durumu cerrahi gerektirir. Bu gibi durumlarda ayırıcı tanının önemi büyüktür. Selülit olgularında sadece parenteral antibiyotik tedavisi kullanılır (11) Özellikle yaşlı hastalarda bağışıklık sistemi göreceli olarak baskılanmış olduğundan apse formasyonu daha sık karşımıza çıkmaktadır (13).

## Sonuç

Derin boyun enfeksiyonları tanı ve tedavisi hızla yapıldığında komplikasyonsuz iyileşebilen ve apse formasyonu görüldüğünde parenteral antibiyoterapi yanında cerrahi drenaj da uygulanması gereken hastalıklardır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın. Konsept: Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın. Dizayn: Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın. Veri Toplama veya İşleme: Cemal Hacı, Zafer Gezginadam. Analiz veya Yorumlama: Cemal Hacı, Reşit Murat Açıkalın, Ali Alper Bayram. Literatür Arama: Cemal Hacı, Samet Çağrı Coşkun. Yazan: Cemal Hacı.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Goldstein NA, Hammerschlag MR. Peritonsillar, Retropharyngeal, and Parapharyngeal Abscess. In: Feigin RD, Demmler GJ, Cherry JD, et al., editors. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 2004. 5th ed ed. Philadelphia: WB Saunders. p. 178-85.
2. Belet N, Tapısız A, Uçar Y, et al. Çocuklarda Derin Boyun Enfeksiyonları. Çocuk Enf Derg 2007;1:58-62.
3. Ünsal Tuna EE, Özel E, Özbek C, et al. Derin Boyun Enfeksiyonu: 63 Hastanın İncelenmesi. Turk Arch Otolaryngol 2008;46:73-7.
4. Schiodt M. Deep cervical infections - an uncommon but significant problem. Oral Dis 2002;8:180-2.
5. Huang TT, Tseng FY, Liu TC, et al. Deep neck infection in diabetic patients: comparison of clinical picture and outcomes with nondiabetic patients. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;132:943-7.
6. Tan PT, Chang LY, Huang YC, et al. Deep neck infections in children. J Microbiol Immunol Infect 2001;34:287-92.
7. Ozkull MH, Bayram O, Balıkcı HH, et al. Impedance-controlled radiofrequency vs. cold dissection tonsillectomy. B-ENT 2014;10:285-9.
8. Wills PI, Vernon RP, Jr. Complications of space infections of the head and neck. Laryngoscope 1981;91:1129-36.
9. Ridder GJ, Technau-Ihling K, Sander A, et al. Spectrum and management of deep neck space infections: an 8-year experience of 234 cases. Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:709-14.
10. Larawin V, Naipao J, Dubey SP. Head and neck space infections. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135:889-93.
11. Sichel JY, Gomori JM, Saah D, et al. Parapharyngeal abscess in children: the role of CT for diagnosis and treatment. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 1996;35:213-22.
12. Vural C, Gungor A, Comerci S. Accuracy of computerized tomography in deep neck infections in the pediatric population. Am J Otolaryngol 2003;24:143-8.
13. Yang W, Hu L, Wang Z, et al. Deep Neck Infection: A Review of 130 Cases in Southern China. Medicine (Baltimore) 2015;94:994.



# Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Doğan Bebeklerin Morbidite ve Mortalite Nedenleri Açısından Üç Yıllık Retrospektif Değerlendirilmesi

## *A Retrospective Evaluation of Causes of Morbidity, and Mortality among Babies Delivered in the Haseki Training and Research Hospital Within the Three Years*

Ali Alkan, Murat Eevli, Emel Ataoğlu, Kamil Şahin, Derya Büyükkayhan,  
Hatice Nilgün Selçuk Duru, Mahmut Çivilibal

*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmadaki amacımız; hastanemizde, Ocak 2009-Aralık 2011 tarihleri arasında doğan bebeklerin mortalite ve morbidite oranlarını ve buna etki eden faktörleri değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmamızda, 1 Ocak 2009-31 Aralık 2011 tarihleri arasında doğmuş bebeklerin, yenidoğan yoğun bakım kayıtlarındaki mortalite ve morbiditelerini karşılaştırdık. Ocak 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında, doğum ağırlığı 500 gr ve gebelik yaşı 22 haftanın üzerinde hastanemizde doğmuş bebeklerin, epidemiyolojik verilerini inceledik.

**Bulgular:** Hastanemizde 2011 yılında, 1905 bebeğin canlı, 32 bebeğin ölü olarak doğduğu, erken neonatal dönemde 12 bebeğin hayatını kaybettiği görüldü. Perinatal mortalite hızını %22,7, ölü doğum hızını %16,5, erken neonatal ölüm hızını %6,1 olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki perinatal ölüm nedenleri sırası ile %68,1 ölü doğumlar, %11,3 konjenital malformasyonlar, %9 prematürelliğe bağlı nedenler ve %11,6 diğer nedenler olarak saptandı. En sık hastaneye yatma endikasyonu %35,3 ile neonatal hiperbilirubinemi, ardından %13,4 ile şüpheli sepsis ve diğer nedenler olarak belirlendi. Üç yıllık 32 gestasyon haftası altında mortalite oranımız %14,5 idi.

**Sonuç:** Prematüre doğumların önlenmesi için gebelere yeterli antenatal bakımın sağlanması, doğumların uygun koşullarda yapılması ve doğum sonrasında yeterli bakımın verilmesi neonatal mortalite oranlarını önemli oranda azaltacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Yenidoğan, yoğun bakım, mortalite, morbidite

### Abstract

**Aim:** Our aim was to evaluate morbidity and mortality rates, and relevant effective factors among babies delivered in our hospital between January 2009 and December 2011.

**Methods:** We evaluated the neonatal care unit data on mortality and morbidity among babies delivered between January 1<sup>st</sup> 2009 and December 31<sup>st</sup> 2011, and analyzed epidemiological data of these babies born at gestational age of >22 weeks with a birth weight above 500 gr.

**Results:** One thousand nine hundred five live babies and 32 stillbirths were delivered in the year 2011. Twelve babies died during early neonatal period. The rates of perinatal and early neonatal mortality, and stillbirth were found to be 2.27%, 0.61%, and 1.65%, respectively. The causes of perinatal death were stillbirths (68.1%), congenital malformations (11.3%), prematurity-related factors (9%), and other etiologies (11.6%) in order of decreasing frequency.

The most frequent indications for hospitalizations were neonatal hyperbilirubinemia (35.3%), and suspected sepsis (13.4%), and other etiologies. Our median mortality rate among babies delivered before the 32<sup>nd</sup> weeks of gestation within three years was 14.5%.

**Conclusion:** Providing adequate antenatal care for pregnant, realization of deliveries under optimal conditions, and delivery of sufficient postnatal care will dramatically decrease neonatal mortality rates.

**Keywords:** Newborn, intensive care unit, mortality, morbidity

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Kamil Şahin  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: drkamil\_sahin@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 19 Mart 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20 Mart 2016  
Bu çalışma 14-17 Nisan 2013 tarihleri arasında 21. Ulusal Neonatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.*

## Giriş

Yenidoğan döneminde yaşanan olaylar, çocuk sağlığı ve dolayısı ile toplum sağlığında, önemli bir yer tutmaktadır. Dünyada yaşatılabilirlik sınırının 22 haftaya ve 500 grama kadar düşmesi ile yenidoğan yoğun bakım hizmetleri daha da önem kazanmıştır (1). Neonatal ve perinatal mortalite oranları da bir toplumun sağlık düzeyini gösteren önemli ve güvenilir ölçütlerdendir. Bu oranların düşürülmesinde en önemli yol ise, bebek ölüm nedenlerinin bilinmesidir.

Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 raporuna göre, bebek ölümlerinin %76'sı neonatal dönemde olmaktadır ve neonatal ölüm nedenlerinin %30'u perinatal asfiksiye, %30'u enfeksiyonlara, %25'i prematürelığe, %10'u konjenital malformasyonlara ve %5'i de diğer nedenlere bağlıdır (2). TNSA-2013 sonuçları, araştırmadan önceki son beş yıl için (kabaca Aralık 2008 ile Kasım 2013 arasındaki dönem) beş yaş altı ölüm oranının 1000 canlı doğumda 15 olduğunu göstermektedir. Bebek ölüm hızı 1000 canlı doğumda 13, neonatal ölüm hızı ise 1000 canlı doğumda 7'dir. Bu hızlar, erken çocukluk döneminde meydana gelen ölümlerin yüzde 87'sinin yaşamın ilk yılında meydana geldiğini, yaşamın ilk yılında meydana gelen ölümlerin ise yüzde 47'sinin yaşamın ilk ayında meydana geldiğini göstermektedir (3). Neonatal morbidite ve mortalitesinin en önemli nedeni prematüreliktir. Teknolojinin ilerlemesi, klinik deneyimlerin artması, preterm doğum riski olan gebelere steroid uygulanması, respiratuvar distres sendromunun (RDS) önlenmesi ve tedavisinde eksojen sürfaktan uygulanması ve mekanik ventilasyon tedavisindeki yeni stratejiler mortalite ve morbiditeyi azaltmıştır (4,5).

Bu çalışmada, Ocak 2009 ile Aralık 2011 tarihleri arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde doğup, çocuk sağlığı ve hastalıkları kliniği yenidoğan ünitesi ve yenidoğan yoğun bakımda izlenen bebeklerin, mortalite ve morbidite oranlarının ve buna etki eden faktörlerin ve 2011 yılı doğum verileri dikkate alınarak epidemiyolojik verilerin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlandı.

## Yöntemler

Bu çalışmaya 01 Ocak 2009 ile 31 Aralık 2011 tarihleri arasında hastanemizde doğan (ölü veya canlı) tüm bebekler alındı. Epidemiyolojik değerlendirmeler 2011 yılının verilerine göre yapıldı. Bebeklere ait tıbbi kayıtlar hastane bilgi yönetim sistemi, doğum defterleri ve ölüm bilgilendirme formlarından elde edildi. Yeni doğanların takibindeki sorunlar ve takip süresince elde edilen veriler, ölmüş veya taburcu olmuş hastaların epikrizleri ile değerlendirildi.

Perinatal ölümler Modifiye Wigglesworth sınıflamasına göre gruplandırıldı. Bulgularımız resmi yenidoğan ölüm istatistikleri ile karşılaştırıldı. Her 1000 doğum başına, 500

gram ve 22 hafta üzerindeki ölü doğum sayısının tüm doğumlara oranı ölü doğum hızı ve 500 gram ve 22 hafta üzerindeki ölü doğan ve canlı doğup ilk yedi gün içinde ölen bebeklerin tüm doğanlara oranı perinatal ölüm hızı olarak tanımlandı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde oran ve frekans değerleri kullanıldı. Oransal verilerin analizi ki-kare testiyle yapıldı.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi. Analizlerde SPSS 20.0 programı kullanıldı.

## Bulgular

2011 yılında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1905 canlı ve 32'si ölü olarak toplam 1937 bebek doğdu. Erken neonatal dönemde 12 bebek kaybedildi. Kırk dört perinatal ölüm olgusunun %73'ü fetal dönemde, %27'si erken neonatal dönemde gerçekleşti. Perinatal mortalite hızı %22,7, ölü doğum hızı %16,5, erken neonatal ölüm hızı %6,1 olarak bulundu. Canlı doğumların 19'u (%1) ikiz idi.

Canlı doğan 1905 bebeğin %2,9'u 1500 gramın altında, %6,2'si 4000 gramın üzerinde doğdu. Bu bebeklerin %3,9'u 20 yaş altında ve %11,2'si 35 yaş üzerindeki anne bebekleri idi. Yine canlı doğan 1905 bebeğin %87'si miadında, %9,2'si de 32-37 hafta arasında ve %3,8'i 32 haftanın altında doğmuştu. Bu bebeklerin 1114'ü (%60,5) vajinal yol ile, 746'sı (%39,5) sezaryen ile doğdu. Canlı doğan bebeklerin 967'si erkek (%50,7), 936'sı (%49,2) kız idi. İki bebeğin cinsiyeti belirsizdi (ambigius genitale olguları).

Ölü doğan 32 bebeğin %24'ü 24 haftadan küçüktü. %40,6'sı 1000 gramın altında, %18,7'si 2500 gr üzerinde doğmuştu. Ölü doğum nedenleri incelendiğinde, ilk iki sırayı %71,8 ile nedeni bilinmeyen ölümler, %12,5 ile plasenta dekolmanı alır iken, konjenital anomaliler, anhidramnios, hidrops fetalis ve hipertansiyon diğer nedenlerdir.

Erken neonatal ölüm nedenleri sırasıyla; konjenital malformasyonlar, RDS ve konjenital kalp hastalıkları idi. Perinatal ölümler de sırasıyla; %68 oranında ölü doğumlar, konjenital malformasyonlar ve prematüreliktir. Ölüm tanıları Modifiye Wigglesworth sınıflamasına göre Tablo 1'de gösterilmiştir.

	n	%	
Ölüm tanısı	Grup 1 (ölü doğumlar, konjenital malformasyonlar hariç)	30	68,3
	Grup 2 (konjenital malformasyonlar)	5	11,5
	Grup 3 (prematürite)	4	9
	Grup 4 (hipoksi)	1	2,2
	Grup 5 (özel nedenler)	2	4,5
	Grup 6 (spesifik enfeksiyonlar)	-	-
	Grup 7 (diğerleri)	2	4,5
Toplam	44	100	

2009 yılında 323, 2010 yılında 427 ve 2011 yılında 360 bebek yenidoğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilmiştir. 2009, 2010 ve 2011 yıllarında doğan bebeklerin cinsiyetleri ve kilo dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). Doğan bebeklerin doğum haftaları bakımından yıllar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p<0,001$ ); geçen her yılda, prematüre doğum oranı artmaktaydı.

2010 ve 2011 yıllarında oksijen desteği ve mekanik ventilasyon oranları 2009'a göre anlamlı olarak artmıştı ( $p=0,027$  ve  $p=0,007$ ). Çalışmamızda mekanik ventilasyon uygulanan olguların 2009'da %32,6'sında, 2010'da %41,6'sında, 2011'de %61'inde RDS tanımlandı. 2009 yılında RDS ve sürfaktan uygulama oranı 2010 ve 2011 yıllarından anlamlı olarak daha düşüktü ( $p<0,05$ ).

2011 yılında sepsis oranı 2009 ve 2010 yıllarından anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0,005$ ). 2011 yılında çok düşük doğum tartılı bebeklerin sayısının artması ve daha uzun süre hastanede kalmaları bu sonucun oluşmasında etkin olabilir.

2009, 2010 ve 2011 yıllarında taburcu, sevk ve ölüm dağılımları açısından yıllar arasında anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ). En sık kan uyuşmazlığı 2009 yılında görüldü. 2009, 2010 ve 2011 yıllarında en sık hastaneye yatış nedeni hiperbilirübinemi olup 2009 yılında anlamlı oranda artmış bulundu. İkinci en sık nedeni kültür negatif bulunan, ancak klinik bulgular, periferik yayma, C-reaktif protein değerleri ile tanı konmuş şüpheli sepsis olguları idi. 2010 yılında RDS, 2011 yılında erken membran rüptürü diğer yıllardan

yüksek bulundu ( $p<0,005$ ). Hastaların yıllara göre almış oldukları tanıları Tablo 2'de özetlenmiştir. Yıllara göre kalp hastalığı (KKH) görülme oranı anlamlı fark göstermemiştir. En sık görülen KKH patent duktus arteriosustur (PDA). Her üç yılda solunum sıkıntısının en sık nedeni yenidoğanın geçici taşıpnesidir (YDGT). Ancak 2011 yılında YDGT %10,8, RDS %10 olarak birbirine yakın bulunmuştur. RDS gebelik haftasına göre anlamlı farklar göstermektedir ( $p<0,05$ ). Üç yıllık süreçte RDS 28 hafta ve öncesinde %97 oranında görülürken 29-32 hafta aralığında oran %50'ye düşmüştür. Otuz sekiz hafta ve sonrasında oran %0,1 idi. RDS olgularının tümüne sürfaktan uygulandı. Üç yılda prematüre retinopatisi (ROP) tespit edilen 14 olgunun 13'ü oksijen desteği almıştı. Bu da ROP'un oksijen desteğiyle ilgili olduğunu düşündürmektedir. Sadece iki hastaya lazer tedavisi uygulanması gerekti. Diğer hastalar spontan geriledi. On dört ROP olgusunun 11'i 500-1000 gram arası bebeklerdi. Bu durum prematüre ROP'unun doğum tartısıyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

2009 yılında 11, 2010 yılında 14, 2011 yılında 26 hastaya kültür pozitif sepsis tanısı konulmuştur. Üreyen bakteriler sıklık sırasına göre *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobakter aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Psödomonas aeruginosa* ve *Candida* türü mantarlar idi.

Yirmi dokuz haftanın altındaki yaşatılabilirlik oranında 2009'da %20, 2010'da %60, 2011'de %68,1 oranında giderek artan bir trend saptandı. Otuz sekiz hafta üzeri

**Tablo 2. Hastaların almış oldukları tanıların yıllara göre dağılımı\***

Yatış tanısı	Yıl			p
	2009 n (%)	2010 n (%)	2011 n (%)	
RDS	10 (3,1)	10 (2,3)	36 (10)	<0,001
TTN	23 (7,1)	45 (10,5)	39 (10,8)	0,188
Hiperbilirübinemi	141 (43,77)	124 (29)	120 (33,3)	<0,001
Sepsis	2 (0,6)	1 (0,2)	4 (1,1)	0,302
Asfiksi	5 (1,5)	3 (0,7)	5 (1,4)	0,508
Şüpheli sepsis	46 (14,2)	61 (14,3)	42 (11,7)	0,493
KKH	4 (1,2)	8 (1,9)	5 (1,4)	0,754
EMR	7 (2,2)	26 (6,1)	9 (2,5)	0,006
Mekonyum aspirasyonu	8 (2,5)	15 (3,5)	5 (1,4)	0,166
Prülan menenjit	30 (9,3)	45 (10,5)	21 (5,8)	0,058
Meningomiyelozel (hidrosefali ile)	11 (3,4)	7 (1,6)	2 (0,6)	0,019
Konjenital malformasyon	2 (0,6)	15 (3,5)	10 (2,8)	0,034
Diyabetik anne çocuğu	5 (1,5)	4 (0,9)	1 (0,3)	0,214
Konvülsiyon	0 (0)	4 (0,9)	5 (1,4)	0,121
Diğer	29 (9)	59 (13,8)	56 (15,6)	0,031

\*Hastalar birden fazla tanı almış olabilir  
RDS: Respiratuvar distres sendromu, TTN: Yenidoğan geçici taşıpnesi, KKH: Konjenital kalp hastalığı, EMR: Erken membran rüptürü

doğan matür bebeklerin 2009'da 5'i (%1,9), 2010'da 7'si (%2,1) ve 2011'de 1'i (%4,1) çeşitli nedenlerden dolayı hayatını kaybetti.

Her üç yılda solunum sıkıntısının en sık nedeni YDGT idi. Ancak 2011 yılında YDGT %10,8 RDS %10 olarak birbirine yakın bulunmuştur.

Annede diyabet olan bebeklerde, diyabet olmayan ve gestasyonel diyabetli anne bebeklerine göre KKH oranı daha yüksek idi ( $p<0,05$ ). Üç yılda 14 diyabetli hastanın altısında KKH tespit edildi. En sık rastlanılan KKH; %60 patent duktus arteriosus (PDA), %13,6 ventriküler septal defekt (VSD) idi. Annesinde diyabet olmayanlarda bu oran; PDA %4,3 VSD %8,7 bulunmuş olup diyabetin KKH için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir.

### Tartışma

Kurumsal veya ülke düzeyinde düzenli olarak perinatal mortalite analizi yapılması ve perinatal mortalite hızlarının (PMH) ve etki eden faktörlerin belirlenmesi, güncel obstetrik ve neonatal yaklaşımların objektif olarak değerlendirilmesine ve PMH azaltıcı önlemlerin geliştirilmesine katkılar sağlar. Ülkemizde yapılan çalışmalarda perinatal mortalite hızları %16,9 ile 125 arasında bildirilmiştir (6,7). Türk Neonatoloji Derneği'nin 1999 yılında 92587 bebek üzerinde yaptığı çalışmada PMH %34,9 bulunmuştur. Yine bu çalışmada ölü doğum hızı %18, erken neonatal mortalite hızı %17 bulundu (6). Bu durumun perinatal dönemde yeterli izlemin olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Bizim yaptığımız çalışmada, PMH %22,7, ölü doğum hızı %16,5, erken neonatal mortalite hızı %6,1 olarak bulundu. Konya'da yapılan bir çalışmada ise PMH %36,7, ölü doğum hızı %20,5, erken neonatal mortalite hızı %16,5 bulundu (8).

Ülke genelinde 1999 yılında yapılan bir çalışmada sıklık sırasına göre perinatal mortalite nedenleri ölü doğum, prematürite ve konjenital anomalilerdir (7). 2005 yılında yapılan bir çalışmada ise sıklık sırasına göre bu nedenler prematürite ve buna bağlı nedenler, neonatal sepsis ve konjenital anomalilerdir (8). Konya'da yapılan bir çalışmada perinatal dönemdeki ilk üç mortalite nedeni bizim çalışmamızda olduğu gibi ölü doğum, konjenital anomali ve prematüritelik olarak sıralanmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ölüm nedeni açıklanamayan intrauterin ölümler ile konjenital anomaliler dışındaki tüm nedenler önlenebilir nedenler olarak ifade edilmektedir. İsveç ve Norveç gibi ülkelerde prematürite, sepsis ve asfiksiye karşı alınan önlemler ile konjenital anomaliye bağlı ölümler %75 oranı ile ilk sırayı almıştır (9). Hastanemiz üçüncü düzey bakımın verilebildiği merkez olması ve hastanemize geç refere edilen 22 haftadan büyük gebeliklerin tıbbi nedenler ile sonlandırılması ölü doğumların yüksek bulunmasına neden

olmuştur. İzole enfeksiyonlara bağlı ölümlerin olmaması ünitemiz açısından sevindiricidir.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) sezaryen ile doğum oranının %12'lerde tutulmasını önermektedir. Riskli gebeliklerin sezaryen ile erken sonlandırılmaları doğacak bebeklerin yaşam şansını arttırırken, prematür doğum insidansını da arttırmakta hem prematüre hem de ek olarak risk faktörleri olan mortalite ve morbiditesi yüksek bir yenidoğan bebek grubu oluşturmaktadır (10). Hastanemizin üç yıllık doğum verileri incelendiğinde doğumların %45,6'sı sezaryen %54,4'ü normal vajinal doğum ile gerçekleşmiş olup bu oranlar DSÖ'nün önerilerinin çok üzerindedir. Hastanemize yüksek riskli gebelerin sevk edilmesi, önceki doğumun sezaryen ile olmasından dolayı sonraki doğumlarda sezaryenin tercih edilmesi ve günümüzde annelerin sezaryeni tercih eder oluşu oranın yüksek çıkmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda perinatal dönemde ölen bebeklerin %40,5'inin 1000 gramın altında olması, çok düşük doğum ağırlığının perinatal mortalite için risk faktörü olduğunu göstermektedir.

Ölü doğumların büyük kısmını (%71,8) oluşturan nedeni bilinmeyen ölümler otopsi yapılmadığı için aydınlatılamamaktadır. Perinatal mortalite hızını en aza indirmek önümüzdeki yıllar için en önemli hedefdir. Perinatal mortalitenin artmasında en önemli etken olan çok düşük doğum tartılı bebekler ve prematürelere çok özen gösterilmesi gerekmektedir. Doğum bakımı sadece doğumun yapıldığı zaman ile kısıtlı kalmamalı, hem doğum öncesi hem de doğum sonrası bakıma önem verilmelidir.

Ünitemizde üfürüm duyulan bütün bebeklere ve genel durumu bozulan prematürelere ekokardiyografi yapılmış ve en sık PDA bulunmuştur. İlk günlerde açık olabilen duktusun kapanmaması veya tekrar açılması hemodinamiyi bozmakta ve organların perfüzyonunu etkilemektedir. Bebeğin doğum haftası ne kadar küçük ise PDA görülme oranı da o kadar artmaktadır (11).

Yaşamın ilk haftasında matür yenidoğanda %60-70, preterm yenidoğanda %80 oranında sarılık görülmektedir. Fizyolojik düzeydeki bilirübin değerlerinin yenidoğanı olumsuz etkilemediği bilinmektedir (12). Hastanemizde 2009 yılında hastaların %43,7'sinde, 2010 yılında %29'unda, 2011 yılında ise %33,3'ünde tedavi gerektirecek düzeyde sarılık saptandı. Tedavi gerektiren düzeyde sarılığı olan hastaların hepsine fototerapi, hemoliz bulguları olan hastalara ek olarak intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi verildi. Üç yıllık periyotta hiperbilirübinemisi olan 73 Rh uygunsuzluğu olgusundan 16'sı (%21,9), 162 ABO uygunsuzluğu olgusundan 39'u (%24), 19 subgrup uygunsuzluğu olgusundan ikisi (%10,5) hemoliz nedeni ile İVİG tedavisi almıştır.

Uludağ Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada mekanik ventilasyon tedavisi başlama endikasyonu %51 oranında RDS idi (13). Bizim çalışmamızda mekanik ventilasyon uygulanan olguların 2009'da %32,6'sı, 2010 da %41,6'sı ve 2011'de %61'inde RDS olarak tanımlandı.

ROP çocukluk döneminde görme kaybına neden olan en sık nedenlerden biridir (14). En önemli risk faktörleri küçük gestasyon yaşı ve düşük doğum ağırlığıdır. ROP 1000 gramın altındaki bebeklerde %80 oranında gözükmetedir (15).

Batieha ve ark. (16) Ürdün'de yapmış oldukları bir çalışmada, 21928 doğum olgusunu incelenmiş, 28 haftadan büyük doğumlardaki neonatal mortaliteyi %10,5, 20 haftadan büyük doğanlardaki neonatal mortaliteyi %14,9 bulmuşlardır. Ayrıca tüm yenidoğan ölümlerinin %79'unun ilk hafta, %42'sinin de ilk gün içinde olduğunu bulmuşlardır. Yaptıkları çalışmada ölüme neden olan etkenleri sıklık sırasına göre konjenital anomali, çoklu doğumlar ve immatürite olarak tespit etmiş, bunun da %59'unu önlenabilir nedenler olarak ifade etmişlerdir (16).

## Sonuç

Hem anne hem de bebek sağlığı için ilk hedefimiz perinatal bakım şartlarının düzeltilmesi ve önlenabilir bebek ölümlerinin engellenmesi olmalıdır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma retrospektif verilerin taranması ile oluşturulduğu için etik kurul onayı ve hasta onamı alınmasına gerek duyulmamıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

## Yazarlık katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Derya Büyükkayhan, Emel Ataoğlu. Konsept: Murat Elevli, Ali Alkan. Dizayn: Derya Büyükkayhan, Hatice Nilgün Selçuk Duru. Veri Toplama ve İşleme: Ali Alkan. Analiz ve Yorumlama: Murat Elevli, Mahmut Çivilibal. Literatür Arama: Ali Alkan, Murat Elevli, Kamil Şahin. Yazan: Kamil Şahin, Murat Elevli, Mahmut Çivilibal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Perinatal mortality. A listing of available information. Maternal health and safe motherhood programme. Geneva: World Health Organization; 1996.
2. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve

Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Devlet Planlama Teşkilatı ve Avrupa Birliği. Ankara, Türkiye. 2008.

3. (2014) HÜNEE. "2013 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması". Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, TC Kalkınma Bakanlığı ve TÜBİTAK. Ankara, Türkiye.
4. Jobe AH. Pulmonary surfactant therapy. N Engl J Med 1993;328:861-8.
5. Greenough A, Milner AD, Dimitriou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev 2000:CD000456.
6. Erdem G, Önderoğlu L, Yurdakök M, et al. Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 1994 yılı perinatal mortalite ve morbiditesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1996;39:703-13.
7. Erdem G. Perinatal mortality in Turkey. Paediatr Perinat Epidemiol 2003;17:17-21.
8. Özdemir Y. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen bebeklere ait iki yıllık morbidite ve ölüm oranları ile 2008 yılı hastanemizin perinatal ölüm hızı (uzmanlık tezi). Konya: Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı 2010.
9. Daltveit AK, Vollset SE, Irgens LM. Population density and perinatal mortality in Norway and Sweden 1975-1988. Scand J Public Health 1999;27:213-9.
10. Erdem G, Tekinalp G, Yurdakök M, et al. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi istatistikleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1994;37:361-71.
11. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, et al. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:1136-41.
12. Macmahon JR, Stevenson DK, Oski FA. Management of neonatal hyperbilirubinemia. In: Taeusch HW, Ballard RA, editors. Avery's Diseases of the Newborn. 7th Edition ed. Philadelphia-USA: W.B. Saunders Co; 1998. p. 1033-43.
13. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. Uludağ Üni Tıp Fak Derg 2002;28:1-4.
14. Şener EC. Prematürite retinopatisi. Neonatoloji. In: Yurdakök M, Erdem G, editors. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği; 2004. p. 871-5.
15. A joint statement of the American Academy of Pediatrics, the American Association for Pediatric Ophthalmology and strabismus and the American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity: Ophthalmology; 1997. p. 1329-42.
16. Batieha AM, Khader YS, Berdzuli N, et al. Level, Causes and Risk Factors of Neonatal Mortality, in Jordan: Results of a National Prospective Study. Matern Child Health J 2016;20:1061-71.





# Kolporafi Anteriorda Teknik ve Yaklaşım Tercihleri: Türkiye Değerlendirmesi

## Anterior Colporrhaphy Technique and Approach Choices: Turkey Evaluation

Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar\*, Gonca Batmaz, Mahinur Betül Çalışkan\*\*,  
Çağrı Arioğlu Aydın\*\*\*

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Bakırköy Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Florence Nightingale Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Türkiye’de anterior vajinal duvar cerrahisi ile ilgilenen cerrahlar arasındaki anterior kolporafi tekniklerindeki ve yaklaşımlarındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

**Yöntemler:** Preoperatif muayeneyi, anterior kolporafi tekniğini, operasyon tercihlerini ve postoperatif bakımı değerlendiren anket cerrahlara sunuldu. Direkt olarak, elektronik posta, telefon veya anlık mesajlaşma ile iletişime geçildi. Yirmi sekiz soruluk anketi kullandık. Data analizi yapıldı ve frekanslar hesaplandı.

**Bulgular:** Anketi tamamlayan 116 kişi vardı. Büyük bir kısmını (%87,9) genç jinekologlar oluşturuyordu. Ürologlar çalışma popülasyonunun %9,5’ini oluşturuyordu. Paravajinal defekti değerlendirme oranı %75,9’du ve çoğunlukla rugaların izlenmesi ile değerlendiriliyordu. Transperineal 3D pelvik taban ultrasonografi kullanımı düşüktü (%5,7). Levator ani kas hasarını değerlendirme oranı %46,6 idi. Levator ani kas defekti için transperineal ultrasonografi kullananlar cerrahlar %19’du. Hidrodiseksiyon kullanımı, fasya plikasyonu, fazlalık vajina mukozasının çıkartılması ve sütür tercihleri konusunda farklılıklar mevcuttu. Anterior kolporafi için meş kullanımı nadir (%17,8) olup, çoğunlukla (%12,2) nüks olgularında kullanılıyordu. Paravajinal defekt onarımı yapanlar anketi cevaplayanlar içinde %31,9’du. Üriner kateter genellikle birinci veya ikinci gün çıkartılıyordu. Vajinal tampon genellikle operasyondan 24 saat sonra çıkartılıyordu.

**Sonuç:** Türkiye’deki operatörler arasında anterior vajinal duvar onarımı teknikleri ve yaklaşımları çeşitlilik göstermektedir. Teknikler arasındaki bu farklılıklar en iyi cerrahi teknik konusunda fikir birliği olmadığını düşündürmektedir. Teşhis için kullanılan teknolojinin gelişimi ile birlikte operasyon seçenekleri de değişebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kolporafi anterior, anterior vajinal duvar prolapsusu, sistosel, meş, paravajinal defekt onarımı

### Abstract

**Aim:** To evaluate the diversity in techniques and approaches for anterior colporrhaphy among operators in Turkey.

**Methods:** A survey evaluating the preoperative examination, technique of anterior colporrhaphy, operation choice and postoperative care was presented to surgeons. We contacted via directly, mail or telephone. We used 28 item questionnaire.

**Results:** Majority (87.9%) was composed of young gynecologists. Urologists composed of the 9.5% of the study population. The rate of paravaginal defect evaluation was 75.9% and mostly by inspection the presence of vaginal rugae. The use of transperineal 3D pelvic floor ultrasonography was low (5.7%). The evaluation of levator ani muscle defect was 46.6%. The usage of the transperineal 3D ultrasonography for levator ani muscle defect was 19 percent of operators. There were diversity in use of hydrodissection, fascial plication, excision of vaginal mucosa and suture choice. Usage of mesh for anterior colporrhaphy was limited (17.8%) and mostly in recurrent cases (12.2%). Paravaginal defect repair rate was 31.9%. The urinary catheter was generally removed one or two day after operation. Vaginal pack usually removed 24 hours after.

**Conclusion:** Several techniques and approaches for anterior vaginal wall repair among operators in Turkey. The variety of techniques suggested that there is no consensus on best surgical technique.

**Keywords:** Anterior colporrhaphy, anterior vaginal wall prolapsed, cystocele, mesh, paravaginal defect repair

## Giriş

Pelvik organ prolapsusu bütün yaş gruplarındaki kadınları etkileyen bir durum olup, vajinadan dışarı doğru çıkıntı yapan pelvik organların sarkması olarak tanımlanır. Tüm yaş gruplarını etkileyen, sık karşılaşılan bir durumdur. Epidemiyolojik çalışmalara göre pelvik organ prolapsusu veya inkontinans nedeniyle hayat boyu operasyon olma riskini %7-9 olarak rapor edilmiştir (1,2). Anterior kolporafi, yani sistosel tamiri, bu operasyonların en sık yapılanıdır (3). Sistosel, anterior vajinal duvarın mesanenin herniasyonu ile birlikte sarkması olarak tanımlanır (4). Mesane gevşemiş, uzamış ve zayıflamış anterior vajina duvarından geçerek normal pozisyonundan aşağıya doğru yer değiştirmiştir. Mesane ve vajina arasındaki puboservikal fasyanın santral veya lateral kısmının zayıflığından kaynaklanır (5). Sistosel tamirinde lateraldeki dokuların plikasyonu ve orta hatta getirilmesi ile zayıf dokular sağlamlaştırılır. Böylece mesane normal pozisyonuna getirilir. Ancak konvansiyonel anterior kolporafi cerrahisinde %30 ile %70 arasında yüksek rekürrens oranları bildirilmiştir (1,6,7).

Sistosel tamiri sonuçlarını iyileştirmek için çeşitli modifikasyonlar geliştirilmiştir. Sentetik meşlerin hızlı gelişimi ile cerrahi teknik farklılıklar geri planda kalmıştır. Sistosel rekürrenslerinin nedenleri henüz belirlenmiş değildir ve değişik cerrahi tekniklerin başarısızlık oranlarını kıyaslayan çalışmalar yetersizdir. Birçok gözlemsel çalışma meş ile yapılan cerrahi sonuçlarının geleneksel cerrahiye göre rekürrens açısından daha başarılı olduğunu göstermiştir (8,9). Bu nedenle 2004-2008 yılları arasında meş kullanımının jinekolojik operasyonlarda artmasıyla birlikte meşe bağlı komplikasyonların sıklığı görülmüştür (10). Bu gelişmelerin ve 2011'de Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA) meş kullanımı ile ilgili uyarısının sonucu olarak meş kullanımının azaldığı düşünülmektedir (11). Pelvik organ prolapsusunda meş kullanım sıklığı hakkında ülkemize ait veriye ulaşılamamıştır.

Anterior kolporafideki yüksek orandaki başarısızlık nedeniyle Türkiye'de pelvik organ cerrahisi ile ilgilenen cerrahlar arasındaki farklılıkları değerlendirmenin faydalı olacağını düşündük. Bu çalışmanın amacı anterior kolporfi operasyonlarında operatör tercihlerini ve genel yatkınlıklarını belirleyerek yüksek rekürrens oranlarını açıklayacak varyasyonları ve nedenleri tespit etmektir.

## Yöntemler

Sistosel tamiri uygulayan hekimlere direkt veya elektronik posta ile ulaşılarak çalışmamızın amacı hakkında bilgi verdik ve çalışmamıza katılmaları için davet ettik. Elektronik postamıza cevap vermeyenlere telefon ile mesaj yollayarak hatırlatma yaptık. Yüz yüze görüşme yaptıklarımıza soruların bulunduğu bir çıktı vererek doldurmalarını istedik. Elektronik posta ile ulaştıklarımıza soruların çıktılarını almalarını, doldurmalarını ve

doldurulmuş formları ya elektronik posta yoluyla ya da fotoğrafını çekip mesaj veya yine elektronik posta yoluyla göndermelerini istedik. Tüm Türkiye'de tanışıklığı kullanmak vasıtasıyla oluşturulan iletişim ağıyla hekimlere ulaşıldı. İstanbul ilinde ise hastaneler birebir ziyaret edilerek operatör doktorla iletişime geçildi.

Anket katılanların demografik özelliklerinin, şu andaki çalışma yerinin, eğitim durumunun da sorulduğu 28 sorudan oluşmaktaydı. Cerrahların tercihlerini sorgulayan sorular tanı aşamasını, cerrahi teknikleri ve postoperatif bakımı değerlendirmeyi hedefleyen üç alt gruptan oluşmaktaydı. Tanı aşaması; katılanların santral ve paravajinal defekti değerlendirip değerlendirmediklerini, levator kas hasarını değerlendirip değerlendirmediklerini ve tanı aşamasında transperineal ultrasonografi başta olmak üzere görüntüleme tekniklerinden faydalanıp faydalanmadıklarını sorgulayan kısımlardan oluşuyordu. Teknik ile ilgili sorular; hidrodiseksiyon yapılıp yapılmadığını, yapılıyorsa hangi ajanların kullanıldığını, diseksiyon tekniğini, sütür materyali tercihini, mukoza çıkarıp çıkarılmadığını, meş kullanımını, meş tercihlerini, plikasyon tekniklerini ve mukoza kapatma tercihlerini içeriyordu. Son olarak üriner kateterin kalış süresi, vajinal tampon kullanımı ve kalış süresi gibi postoperatif bakım ile ilgili sorular bulunuyordu. Anketi dolduranların kimlik bilgilerinin gizli kalması için katılımcılar sıra numarası ile belirtildi.

Değişkenlerin frekansları ve oranları IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0 (Armonk, NY, IBM Corp.) kullanılarak hesaplandı. Çalışma için etik kurul onayı gerekli görülmedi ve katılımcılardan verdiği cevapların yayınlanabilmesi için onay alındı.

## Bulgular

Toplam 200 cerrah ile iletişime geçildi. Yetmiş sekiz operatör anterior kolporafi operasyonu yapmadığını belirterek çalışmaya dahil edilmedi. Kalan 122 cerrah soruları cevapladı. Altı anket, soruların eksik cevaplanması nedeniyle çalışmadan çıkartıldı. Geriye kalan 116 anket sonuçlar açısından değerlendirildi. Yüz on altı operatör doktor %58 cevaplama oranı ile anketi tamamladı. Anketler jinekologlar, üroloji uzmanları ve plastik cerrahi uzmanlarına sunuldu. Çalışmaya katılanların özellikleri ile ilgili bilgiler Tablo 1'de sunulmaktadır. Ankete katılanların büyük çoğunluğunu genç jinekologlar (%87,9) oluşturuyordu. Çoğunluğu ürojinekoloji operasyonların sıklıkla uygulandığı eğitim araştırma hastanelerinde çalışıyordu. Katılımcıların %73,9'u mesleki deneyimi on yıldan az olan, dinamik kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarıydı. Plastik cerrahların çalışmaya katılımı sistosel onarımı yapmadıkları gerekçesiyle son derece kısıtlıydı. Çalışmaya katılanların içinde bir kişi (%0,9) plastik ve rekonstrüktif cerrahi uzmanıydı. Ürologlar çalışma

popülasyonun %9,5'ini oluşturuyordu. Yüz dört kadın doğum uzmanından ikisi (%1,7) kendilerini ürojenekolog olarak adlandırıyordu.

Paravajinal defekt tespiti için preoperatif değerlendirme oranı %75,9 olup bu 88 kişiden 55'i (%62,5) vajinaların rugalarının silinip silinmediğine göre karar veriyordu. Rugaların silinmiş olmasının santral defekti desteklediğini, rugaların belirgin olmasının ise paravajinal defekti desteklediğini düşünüyorlardı. Yirmi sekiz cerrah (%31,8) ise preopatif değerlendirmede klinik muayene ve palpasyon ile paravajinal defekt olup olmadığını araştırıyordu. Paravajinal defekt tespiti için üç veya dört boyutlu transperineal pelvik taban ultrasonografisini kullandığını bildirenler ise sadece beş (%5,7) kişiydi. Operasyon öncesinde levator kas hasarını değerlendirip değerlendirmede sorusuna "değerlendiriyorum" diye cevap verenlerin sayısı 54'tü (%46,6). Elli dört operatörden 42'si (%77,8) elle palpasyon yöntemi ile değerlendirdiğini bildirdi. Transperineal 3D pelvik taban ultrasonografi kullanımı nadir olup, on kişi (%18,5) transperineal ultrasonu kullandığı, iki kişi de (%3,7) her iki yöntemi beraber kullandığı seçeneklerini işaretlemişti.

Hidrodiseksiyon kullanımı, insizyon şekilleri, plikasyon şekilleri, mukoza çıkartılması konularında farklılıklar mevcuttu (Tablo 2). Hidrodiseksiyon kullanım oranı %56' idi. İnsizyon öncesi adrenalinli veya adrenalinli serum fizyolojik (%21,5 ve %52,3) ile hidrodiseksiyon yapanlar daha sık olup serum fizyolojik yerine lokal anestezi kullananlar %26,2' idi. Mesaneyi vajina mukozasından diseke ederken keskin diseksiyon kullananlar %41,4, künt diseksiyon kullananlar %25, her iki tekniği kombine ederek kullananlar %33,6 oranındaydı. Cerrahların %51,7'si her zaman vajinal mukoza çıkartıyordu. Vajinal

Tablo 1. Ankete katılanların özellikleri	
Karakteristikleri	n%
Cinsiyet	
Kadın	66 (%56,9)
Erkek	50 (%43,1)
Asistan	23 (19,8)
Uzman	93 (%80,2)
Mesleki deneyim	
<5 yıl	%50,9
5-10 yıl	%22,8
>10 yıl	%26,3
Çalışma yeri	
Üniversite-egitim araştırma hastanesi	69 (%59,5)
Özel hastane	18 (%15,5)
Devlet hastanesi	29 (%25)

mukoza "çıkartmıyorum" diyenler çalışmaya katılanların %8,6'sını oluştururken, "fazlalık mukozanın durumuna göre çıkartıyorum" diyenler %39,7' idi.

Tablo 3 katılımcıların mukoza kapatma tercihlerini, meş kullanma tercihlerini, kullandığı suture materyallerinin özelliklerini ve kalınlığını göstermektedir. Cerrahların çoğu poliglaktin (%88) suture materyallerini kullanırken, en sık (%65,5) 2/0 veya 0 kalınlıkta sutureleri tercih ediyorlardı. Katılımcılara mukoza kapatma teknikleri sorulduğunda; %25,9 tek suturelerle, %57,7'si sürekli kilitleyerek, %16,4'ü de kilitlemeden yaptıklarını bildirdiler. Meş kullanımı son derece nadir (%17,8) olup, kullananlar nüks olgularda (%12,2) tercih ediyordu. Çoğunlukla hazır kitler kullanılırken dört operatör meş kitlerini sadece apikal prolapsusun eşlik ettiği olgularda kullanıyordu. Kit tercihlerinde; çoğunluk (%75) dört kollu meşleri, diğerleri de altı kollu meşi tercih ediyordu. Kullandıklarını bildirdikleri meşlerin hepsi prolen makropor meşlerdi. Paravajinal defekt onarımı yapan cerrah sayısı 37 idi (%31,9). Yirmi yedi (%23,3) cerrah vajinal paravajinal onarım yapabildiğini bildirdi. Paravajinal onarımda on (%8,6) operatör abdominal yolu, iki (%1,7) operatör laparoskopik yöntemi tercih ettiğini bildirdiler. Sistosel onarımı ile mid-üretal sling operasyonu yapıldığında, uygulayıcıların %31,8'i tek anterior insizyon uyguluyorken, %68,2'si ilk önce üretra altından insizyon ile

Tablo 2. Anterior kolporafi teknikleri

	n%
Hidrodiseksiyon	
Evet	65 (%56)
Hayır	51 (%44)
Hidrodiseksiyon ajanı	
Serum fizyolojik	34 (%52,3)
Adrenalin + serum fizyolojik	14 (%21,5)
Lokal anestezi	17 (%26,2)
Mesane diseksiyonu	
Künt	29 (%25)
Keskin	48 (%41,4)
Kombine	39 (%33,6)
Vajina mukozası çıkartılması	
Her zaman	60 (%51,7)
Hayır	10 (%8,6)
Fazla mukozanın çokluğuna göre	46 (%39,7)
Fasya onarımı	
Hayır	34 (%29,3)
Purse	30/82 (%36,6)
Karşılıklı tek tek	27/82 (%32,9)
Hasar spesifik	10/82 (%12,2)
Purse + hasar spesifik	15/82 (%18,3)

mid üretral sling operasyonunu gerçekleştirip sonrasında altından başka bir insizyon ile anterior vajinal duvar onarımını gerçekleştiriyordu.

Proflaktik antibiyotik kullanımı herkes tarafından uygulanıyordu. Postoperatif mesane kateterini bir günden önce çekenler katılımcıların %12,9'unu (15) oluşturuyordu. Büyük çoğunluk birinci gün (%60,4) veya ikinci gün (%25) sondayı çıkartıyordu. Üç gün kalmasını isteyenler ise %1,7'lik kısmını oluşturuyordu. Vajinal tamponu birinci gün çekenler %87,9, postoperatif sekiz saat sonra çekenler ise %12,1 idi.

### Tartışma

Bulgularımız Türkiye'de çoğunluğunu genç aktif jinekologların oluşturduğu örneklemde sistosel onarımı için birçok tekniğin uygulandığını göstermiştir. Cerrahi teknikler, operasyon öncesinde hasta değerlendirmede ve postoperatif takipteki değişiklikler en iyi cerrahi tekniğin varlığı konusunda kesin bir yargı olmadığını düşündürür. Cerrahların ön kompartman onarımı konusunda tercihlerini ve tekniklerini değerlendiren iki çalışma mevcuttur. Bunlardan ilkinde Amerika Ürojinekoloji Derneği üyeleri arasında anket çalışması yapılmış ve teknikler arasında oldukça fazla farklılığın olduğu bildirilmiştir (12). Bu çalışmada cevaplama oranı son derece düşüktür. İkinci çalışma ise Flemenk ürojinekoloji operatörleri arasında yapılmış olup, tanı, teknik ve postoperatif önlemler konusunda 40 soru sorulmuştur (13). Yine teknikler arasında farklılıkların olduğu bildirilmiş ve bunun rekürrensleri engellediği düşünülen bir teknik konusunda fikir birliği olmadığına başlamışlardır. Bu çalışmada vajinal

tampon uygulaması, tamponun ve mesane kateterinin kalma süresi gibi konularda farklılık bildirilmemiştir. İnsizyon uzunluğu, kapatma tekniği ve kullanılan suture materyalleri de benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da teknik tercihleri konusunda oldukça belirgin farklılıklar izlendi. Bildiğimiz kadarıyla Türkiye'de ürojinekolojik operasyon yapan cerrahlar arasında teknik farklılıkları değerlendiren ilk çalışmadır. Hiçbir teknik faktörün tek başına operasyon başarısını etkilediği düşünülmesi de faktörlerin birleşimi cerrahi başarısını etkileyebilir.

Anterior vajinal duvar onarımı öncesi defektin santral veya paravajinal olduğunu değerlendirme konusunda veri kısıtlıdır. Bu konuda Lensen ve ark.'nın (13) yaptığı çalışmada operatörlerin %32'sinin santral ve lateral defekt olup olmadığını değerlendirdiği, değerlendirenlerin de büyük çoğunluğunun fizik muayeneye, rugaların durumuna göre karar verdiği gösterilmiş. Rugaların silinmiş olması santral defektini düşündürürken, rugaların belirgin olması paravajinal defektini düşündürmektedir. Yine bu çalışmada Flemenk ürojinekoloji popülasyonunun küçük bir kısmı paravajinal defekt varlığında meş ile onarım tercihi gösterirken, hiçbir cerrahın paravajinal defekt onarımı yapmadığı bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda cerrahların %77,2'si paravajinal defekt tamirini değerlendiriyordu, bunların %62,5 vajinaların rugalarının silinip silinmediğine göre karar veriyordu. Paravajinal defekt tamiri operatörlerin %31,9'u tarafından uygulanıyordu. Paravajinal defekt onarımını yaptığını bildiren operatörlerin büyük kısmı (%75) vajinal yaklaşım ile paravajinal defekt onarımı yapıyorlardı. Bu 2009 yılında yapılan International Continence Initiative önerisi olan paravajinal onarım için abdominal yaklaşım tercih edilmeli yaklaşımına terstir (14). Orta hat defektlerinde geleneksel fasya plikasyonun başarısızlığı artıracığı düşünülse de bu teori test edilmemiştir. Aslında orta hat fasya plikasyonu ile lateral/paravajinal defektlerin %50'sinin manyetik rezonans (MR) düzeldiği izlenmiştir (15). Paravajinal defektin değerlendirilmesi ve buna yönelik cerrahi girişimin yapılması ülkemizde ürojinekoloji eğitiminin giderek önem kazandığı ve farkındalık yarattığı kanaatine varılabilir.

Santral defekt paravajinal defekt ayrımı için birkaç test önerilse de bu klinik testlerin geçerliliği araştırılmamış ve sonuç ölçme çalışmasında hesaba katılmamıştır. Ayrıca klinik değerlendirme ile sistosel tanısının konmasında gözlemci içi ve gözlemciler arası uyumun kötü olduğu gösterilmiştir. Başka bir deyişle orta hat ve lateral defekt arasında nasıl ayırım yapılacağı net değildir.

MR görüntüleme ve ultrasonografi gibi tanı metotlarının gelişimi ile birlikte anterior vajinal duvar defektlerinin ayırımında bu teknolojiler kullanılabilir. Özellikle multikompartman semptomlarda, ağır prolapsus ve cerrahi tedavi sonrası nüks olgularında yararlı olabilir. Ayrıca MR,

Tablo 3. Suture ve meş kullanımı	
	n%
Suture materyali	
Vicryl® (poliglaktin 910)	88 (%75,9)
Monocryl® (poliglecaprone 25)	28 (%24,1)
Suture kalınlığı	
0	31 (%26,7)
2/0	45 (%38,8)
3/0	30 (%25,9)
1	10 (%8,6)
Mukoza plikasyonu	
Basit tek dikişler	30 (%25,9)
Sürekli kilitleyerek	67 (%57,7)
Sürekli kilitmeden	19 (%16,4)
Meş kullanımı	
Evet	19 (%16,4)
Hayır	83 (%71,5)
Nüks olgularda	14 (%12,1)

klirik değerlendirme ile anlaşılabilen paravajinal defektleri tanıyabilme avantajına sahiptir (16). Vajinal tamirden önce ve sonrasında MR görüntüleme kullanıldığında lateral defektlerin %33'ünün, santral defektlerin %8'inin, lateral ve santral defektlerin %12'sinin tanımlanabildiği, %46 kadında defekt olmadığının saptandığı gösterilmiştir. Teknolojideki gelişmeler üç boyutlu ve dört boyutlu transperineal ultrasonograflerin kullanımına olanak sağlamış, MR görüntülemeye yakın farklı planlar ve aksial kesit görüntüleme imkanı sağlanmıştır (17). Üç boyutlu ultrasonografi değişik planları görüntüleme imkanı sağlar, böylece anatomik yapıların görüntülenirliğini artırır. Dört boyutlu ultrasonografi veya pelvik organ mobilitesinin dinamik değerlendirilmesi prolapsus ile ilişkili müsküler veya fasyal ayrılmaları tarif etmekte ve fonksiyonel anatomi tanımlamakta avantajlı olabilir (18). Son yıllarda transperineal pelvik taban ultrasonografi uygulamasının popülerlik kazanmasına paralel olarak çalışma popülasyonumuzun %22,2'si levator kas hasarını ve %5,7'si paravajinal defekti araştırmak için üç boyutlu ultrasonografiden faydalanmaktadır.

Diğer bir tartışma konusu vajina mukozasının diseksiyonu ve çıkartılmasıdır. Eski cerrahların "Diseksiyonu ne kadar ince yaparsan o kadar iyi olur." önerisi son yapılan çalışmalarda destek görmemiştir (19). Ek olarak en iyi diseksiyon şeklinin nasıl olduğuna dair bilimsel veri de yoktur. Vajinal duvara infiltrasyon ile ilgili uygulamalar değişkendir. Karşı olanların infiltrasyonun anatomi bozduğu ve diseksiyon planlarını bulmayı zorlaştırdığını, diğerleri kan kaybının daha az olduğunu ve diseksiyonun hidrodiseksiyona bağlı cerrahi planları belirginleştirdiğini savunurlar. Birçok teknik varyasyonunda olduğu gibi hidrodiseksiyon konusundaki pratikler bilimsel destekten yoksundur. Bir çalışmada hidrodiseksiyon ile çıkartılan vajina mukozasının daha kalın olduğu gösterilmiştir (19). Fasya plikasyonun nasıl yapılacağına dair fikir birliği yoktur. Klasik olarak yapılan kolporafide fasya orta hatta tek tek birleştirilir. Bu yöntemin yüksek rekürrens ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle Comiter ve ark. (20) ve Chen ve ark. (21) gevşemiş dokuları orta hatta birleştiren bohça dikişi (purse) ile bir araya getirerek fasya onarımı yaptığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda katılımcıların %32,9'u klasik metodu kullanırken, %36,6'sı bohça sütürü ve %30,5'i de hasar spesifik onarımı tercih ediyordu (20-22).

Vajinal duvar veya apikal onarımında sonuçları iyileştirmek için meş kullanımı popüler hale gelmiştir. Meş kullanımındaki amaç zaten zayıf olan fasyaya ek destek katmaktır. Meşin vajinal duvar veya apikal onarımında kullanımı, meşin abdominal fitik onarımında başarı ile kullanılması ve prolapsus da bir fitik olduğu için vajinal cerrahide kullanılabileceği fikrinden doğmuştur. Amaç nüksleri engellemektir. Meş kullanımını standart anterior

onarım ile kıyaslandığımızda bir yılda daha az objektif rekürrens görülür (10). Ancak aynı zaman periyodunda subjektif/septomatik rekürrenste fark yoktur (9,23). Son yıllarda Klinik Mükemmellik Enstitüsü Klavuzu'nda kısa dönemde absorbe olmayan meşin kısa dönemde standart cerrahiye göre daha iyi anatomik sonuçları olsa da uzun dönem fayda ve güvenliği ile ilgili iyi kanıt olmadığının bildirilmesi ve FDA tarafından meş ilişkili komplikasyonların nadir olmadığının ve ciddi komplikasyonlara yol açabileceğinin açıklanmasından sonra anterior vajinal duvar prolapsus cerrahisinde meş kullanımı azalma eğilimindedir (11,24). Dünyada doğal dokular ile onarım yönünde eğilim oluşmaya başlamıştır. Türkiye'de meş kullanımına yaklaşım konusunda yaptığımız anket çalışması bu konuda fikir verebilir. Çalışmamızda cerrahların %17,8'i meş cerrahisi uyguladığını, %12,2'si nüks olgularda tercih ettiğini, %3,4'ü apikal prolapsusta tercih ettiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda anket sorularıyla mid-üretal sling uygulamalarıyla birlikte yapılan sistosel onarımı operasyonlarına yaklaşımı değerlendirmeye çalıştık. Üriner inkontinansı olan kadınların %80'inde pelvik organ prolapsusu olduğu bilinmektedir ve stres inkontinans nedeniyle operasyon geçireceklerin %41'inin pelvik organ prolapsus cerrahisine ihtiyacı olduğu hesaplanmıştır (25,26). Bu cerrahi işlemlerden en sık uygulananı da sistosel onarımıdır. Bu nedenle sistosel onarımı ve sling cerrahisi sık uygulanan operasyonlardır. Mid-üretal sling operasyonları ile anterior vajinal duvar onarımının sonuçları hakkında veriler son derece yetersizdir. Bazı çalışmalar güvenli ve etkin olduğunu gösterirken bazı çalışmalar postoperatif işeme güçlüğü olduğunu göstermişlerdir (27,28). Bu çalışmalarda mid-üretal sling için ayrı bir insizyon, sistosel onarımı için 1 cm altından başka bir insizyon uygulandığı belirtilmektedir. Halbuki anterior tek bir insizyon kullanılması işlemi kolaylaştırırken daha iyi anatomik düzeltme sağlamaktadır. Tek insizyon ile mid-üretal cerrahisinin başarısının etkilenmediği gösterilmiştir (29,30). Çalışmamıza katılanlar ve sistosel onarımı ile mid-üretal sling operasyonunu beraber yapanların %31,8'i tek anterior insizyon uyguluyorken, %68,2'si ilk önce üretra altından insizyon ile mid-üretal sling operasyonunu gerçekleştirip altından başka bir insizyon ile anterior vajinal duvar onarımını gerçekleştiriyordu.

Anketimize göre katılımcıların %61'i operasyondan bir gün sonra, %24'ü operasyondan iki gün sonra sondayı çekiyordu. Üriner retansiyonu ve mesanenin aşırı distansiyonunu önlemek için kateterlerin ideal olarak ne kadar kalması gerekliliği konusunda çok az kanıt vardır. Boşaltıcı kateterlerin postopertaif 24 ve 96 saat kalmasının karşılaştırılmasında semptomatik üriner enfeksiyon insidansı açısından anlamlı fark yoktur (31). İki randomize çalışmanın sonuçlarına göre cerrahi

sonrasındaki sabah sondanın çıkartılması ile artmış işeme bozukluğu yaşanmayacağı sonucuna ulaşılmıştır (32,33). Güncel literatüre paralel olarak bizim çalışmamızda da operatörlerin %13'ü mesane kateterini bir günden fazla tutmuyordu. Gece boyunca vajinal tampon kalması hematoma riskini azaltırken postoperatif ağrı ve vajinal enfeksiyon açısından risk teşkil etmemektedir (34). Yapılan iki çalışma üç saatlik vajinal tampon uygulamasının hematoma oluşumunu ve kanamayı engellemek açısından etkinliğinin 24 saat kalmasıyla aynı olduğunu göstermiştir (35,36). Bizim çalışmamızda ise katılımcıların çok büyük bir çoğunluğu tamponu operasyonun ertesi gününde çıkartıyorlardı.

Çalışmamızın birçok limitasyonu bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi örneklem büyüklüğüdür. Popülasyonumuzun büyük kısmını İstanbul'da çalışan genç uzmanlar oluşturmaktaydı. Sistosel onarımı yapan ürolog sayısı da jinekologlara kıyasla daha azdı. Ayrıca periferde çalışan uzman sayısı kısıtlıydı. Ancak nüfus ve hekim dağılımı da göz önünde bulundurulduğunda operasyonları gerçekleştiren cerrahların dağılımı da benzerdir. Diğer bir kısıtlılığı da anket çalışmalarının gerçeğin basitleştirilmesi olmasıdır. Tüm cerrahi detayları sormak mümkün olmamıştır. Başarıyı etkileyen tecrübe, anatomiye hakimiyet ve nüans farklarını belirlemek mümkün olmamıştır. Çalışmamızın gücü bu konuda yapılmış Türkiye'deki ilk çalışmanın olmasındandır. Ürojinekoloji alanında epidemiyolojik ve anket çalışmalarının eksikliği mevcuttur.

## Sonuç

Türkiye'deki ürojinekoloji cerrahisi yapanların anterior kolporafi tercihleri değişkenlik göstermektedir. Bu sonuçlar ile en iyi teknik olarak kabul gören varyasyonların olmadığı, operatörlerin tercihlerinde kişisel faktörlerin rol oynadığı kanaatine varılmıştır. Literatürden farklı olarak santral ve paravajinal defekt ayırımının yapılmasına önem verildiği ancak tamir yapanların azlığı dikkati çekmiştir. Bu çalışma ile cevaplanması için çalışmaların yapılması gerekliliğinin belirlendiği birçok başlık ortaya çıkmıştır. En iyi cerrahi tekniğin bulunması için teknik farklılıkların başarısının araştırılması, artmış paravajinal ve santral defekt ayırımı ile artması düşünülen paravajinal defekt tamiri, meş cerrahisi gibi prosedürlerin etkinliğinin ve güvenilirliğinin araştırılması gereklidir. Görüntüleme yöntemlerinin gelişmesi ile risk grubuna farklı cerrahi yaklaşımlarda bulunma konusu da potansiyel bir araştırma konusu doğurmuştur.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışmamız hastaları ve sağlıklı gönüllüleri içermediği için etik kurul onayı gerekli görülmedi ve katılımcılardan verdiği cevapların yayınlanabilmesi için onay alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Çağrı Arıoğlu Aydın. Dizayn: Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Gonca Batmaz, Mahinur Betül Çalışkan, Çağrı Arıoğlu Aydın. Veri Toplama veya İşleme: Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Mahinur Betül Çalışkan, Çağrı Arıoğlu Aydın. Analiz veya Yorumlama: Serdar Aydın, Gonca Batmaz, Çağrı Arıoğlu Aydın. Literatür Arama: Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Gonca Batmaz, Çağrı Arıoğlu Aydın. Yazan: Serdar Aydın, Rabia Zehra Bakar, Çağrı Arıoğlu Aydın.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

- Olsen AL, Smith VJ, Bergstrom JO, et al. Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1997;89:501-6.
- Smith FJ, Holman CD, Moorin RE, et al. Lifetime risk of undergoing surgery for pelvic organ prolapse. *Obstet Gynecol* 2010;116:1096-100.
- Shah AD, Kohli N, Rajan SS, et al. The age distribution, rates, and types of surgery for pelvic organ prolapse in the USA. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:421-8.
- Comiter CV, Vasavada SP, Raz S. Transvaginal culdosuspension: technique and results. *Urology* 1999;54:819-22.
- Safir MH, Gousse AE, Rovner ES, et al. 4-Defect repair of grade 4 cystocele. *J Urol* 1999;161:587-94.
- Sand PK, Koduri S, Lobel RW, et al. Prospective randomized trial of polyglactin 910 mesh to prevent recurrence of cystoceles and rectoceles. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:1357-62.
- Weber AM, Walters MD, Piedmonte MR, et al. Anterior colporrhaphy: a randomized trial of three surgical techniques. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1299-304.
- McCulloch P, Altman DG, Campbell WB, et al. No surgical innovation without evaluation: the IDEAL recommendations. *Lancet* 2009;374:1105-12.
- Foon R, Tooze-Hobson P, Latthe PM. Adjuvant materials in anterior vaginal wall prolapse surgery: a systematic review of effectiveness and complications. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:1697-706.
- Unger CA, Barber MD. Vaginal Mesh in Pelvic Reconstructive Surgery: Controversies, Current Use, and Complications. *Clin Obstet Gynecol* 2015;58:740-53.
- US Food and Drug Administration. Proposed order: Effective date of requirement for premarket approval for surgical mesh for transvaginal pelvic organ prolapse repair 2012.
- Shippey S, Gutman RE, Quiroz LH, et al. Contemporary approaches to cystocele repair: a survey of AUGS members. *J Reprod Med* 2008;53:832-6.
- Lensen EJ, Stoutjesdijk JA, Withagen MI, et al. Technique of anterior colporrhaphy: a Dutch evaluation. *Int Urogynecol J* 2011;22:557-61.

14. Abrams P, Cardozo L, Khoury S, et al. Incontinence. Portsmouth: Health Publications Ltd; 2009.
15. White GR. Cystocele—a radical cure by suturing lateral sulci of the vagina to the white line of pelvic fascia. 1909. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997;8:288-92.
16. Woodfield CA, Krishnamoorthy S, Hampton BS, et al. Imaging pelvic floor disorders: trend toward comprehensive MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1640-9.
17. Dietz HP. Pelvic floor ultrasound: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:321-34.
18. Weinstein MM, Jung SA, Pretorius DH, et al. The reliability of puborectalis muscle measurements with 3-dimensional ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:681-6.
19. Lensen EJ, van den Berg-van Erp SH, Stoutjesdijk JA, et al. Does the method of dissecting in anterior colporrhaphy lead to a difference in thickness of removed vaginal tissue? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;168:112-6.
20. Comiter CV, Vasavada SP, Raz S. Transvaginal culdosuspension: technique and results. *Urology* 1999;54:819-22.
21. Chen CH, Hsiao SM, Chang TC, et al. Transvaginal cystocele repair using pursestring technique reinforced with custom-tailored two-armed mesh. *Urology* 2011;78:1275-80.
22. Song HS, Choo GY, Jin LH, et al. Transvaginal cystocele repair by purse-string technique reinforced with three simple sutures: surgical technique and results. *Int Neurourol J* 2012;16:144-8.
23. Reid RI, You H, Luo K. Site-specific prolapse surgery. I. Reliability and durability of native tissue paravaginal repair. *Int Urogynecol J* 2011;22:591-9.
24. Jia X, Glazener C, Mowatt G, et al. Efficacy and safety of using mesh or grafts in surgery for anterior and/or posterior vaginal wall prolapse: systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2008;115:1350-61.
25. Tamussino KF, Hanzal E, Kolle D, et al. Tension-free vaginal tape operation: results of the Austrian registry. *Obstet Gynecol* 2001;98:732-6.
26. Abou-Elela A, Salah E, Torky H, et al. Outcome of treatment of anterior vaginal wall prolapse and stress urinary incontinence with transobturator tension-free vaginal mesh (prolift) and concomitant tension-free vaginal tape-obturator. *Adv Urol* 2009;34:1268.
27. Anger JT, Litwin MS, Wang Q, et al. The effect of concomitant prolapse repair on sling outcomes. *J Urol* 2008;180:1003-6.
28. Tsivian A, Benjamin S, Tsivian M, et al. Transobturator tape procedure with and without concomitant vaginal surgery. *J Urol* 2009;182:1068-71.
29. Yonguc T, Bozkurt IH, Arslan B, et al. Outcomes of two different incision techniques for surgical treatment of stress urinary incontinence with concomitant anterior vaginal wall prolapse. *World J Urol* 2015;33:1045-9.
30. Aydın S, Arioglu Aydın C. Effect of concomitant single incision vaginal surgery on mid urethral sling success. *Neurourol Urodyn* 2015.
31. Hameed A, Chingwundoh F, Thwaini A. Prevention of catheter-related urinary tract infections. *Br J Hosp Med (Lond)* 2010;71:148-50,51-2.
32. Schiotz HA, Tanbo TG. Postoperative voiding, bacteriuria and urinary tract infection with Foley catheterization after gynecological surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:476-81.
33. Hakvoort RA, Elberink R, Vollebregt A, et al. How long should urinary bladder catheterisation be continued after vaginal prolapse surgery? A randomised controlled trial comparing short term versus long term catheterisation after vaginal prolapse surgery. *BJOG* 2004;111:828-30.
34. Thiagamoorthy G, Khalil A, Leslie G, et al. Should we pack it in ? A prospective randomised double blind study assessing the effect of vaginal packing in vaginal surgery. *Int Urogynecol J* 2010;21:S145-6.
35. Glavind K, Morup L, Madsen H, et al. A prospective, randomised, controlled trial comparing 3 hour and 24 hour postoperative removal of bladder catheter and vaginal pack following vaginal prolapse surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:1122-5.
36. Ottesen M, Sorensen M, Rasmussen Y, et al. Fast track vaginal surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:138-46.



# Ketamine Sedation of Case with Unknown Posterior Fossa Tumor

## *Posterior Fossa Tümörü Olduğu Bilinmeyen Olguda Ketamin Sedasyonu*

Bengü Gülhan Aydın, Mehmet Akın\*, Gamze Küçükosman, Murat Çimencan, Özcan Pişkin, Dilek Okyay, Hilal Ayoğlu

*Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Zonguldak, Turkey*

*\*Bartın State Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Bartın, Turkey*

### Abstract

Ketamine, chosen for many years for anesthetic practice, is the only agent with analgesic, hypnotic and amnesic effects. Since the use of ketamine may cause uncontrolled increases in intracranial pressure, in the literature, there are concerns about its use, especially for patients with increased intracranial pressure. In this article, we aimed to present the case of a patient with an unknown posterior fossa tumor who did not recover after ketamine administered for sedation.

**Keywords:** Ketamine, sedation, intracranial mass

### Öz

Anestezi pratiğinde uzun yıllardan beri tercih edilmekte olan ketamin, analjezik, hipnotik ve amnezik etkileri olan tek ajandır. Literatürde ketamin kullanımının kontrol edilemeyen kafa içi basınç artışlarına yol açması nedeniyle özellikle artmış kafa içi basıncı olan hastalarda kullanımı ile ilgili endişeler mevcuttur. Yazımızda posterior fossa tümörü olduğu bilinmeyen, sedasyonu için ketamin uygulanması sonucu derlenemeyen olgunun sunulması amaçlanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Ketamin, sedasyon, intrakraniyal kitle

### Introduction

Ketamine is frequently preferred intravenous (iv) anesthetic agent because it provides minimal respiratory depression and powerful analgesia. Ketamine should not be used alone or without taking other precautions for patients with intracranial pathologies since it also has cerebral vasodilator effects and increases blood flow and oxygen consumption (1).

Posterior fossa tumors represent 45-60% of the central nervous system tumors in childhood. Masses in this region can compress the brain stem or lead to compression by pushing up the tentorium. The symptoms are linked to increased intracranial pressure (ICP) or hydrocephalus as an interruption in the cerebrospinal fluid can cause confusion in these patients (2). In this paper, we present the case of a patient with an unknown posterior fossa tumor who did not recover after ketamine administered for sedation.

### Case

A 6-year-old boy weighing 18 kg was referred to our hospital for emergency intracranial mass operation. Physical examination of the patient showed poor general condition. Glasgow coma scale (GCS) score was 4, blood pressure- 110/64 mmHg, pulse-93/min, and pulse oximeter was 98%. Natural respiratory sounds and rhythmic heart beats were noted. Cranial computed tomography showed a 4.7x4 cm hyperdense mass in the cerebellum lateralized to the right of the midline; the 4<sup>th</sup> ventricle could not be imaged. Emergency intracranial mass excision was planned. According to the epicrisis report, the patient had a history of fatigue, headache, and nausea-vomiting 15 days ago; after complaints had resolved, the patient was taken for circumcision at another hospital under elective conditions with American Society of Anesthesiologists physical status class I. After routine monitoring, 2 mg midazolam and 2 mg/kg ketamine iv were administered



and the vital signs were stable during the operation. In the recovery period, the patient was sleepy, when his GCS score regressed to 11, cranial tomography was taken which showed a cerebellar mass, and the patient was referred to our hospital. Emergency posterior fossa surgery was planned. Electrocardiogram, pulse oximetry, heart rate, noninvasive arterial blood pressure, and end-tidal carbon dioxide (ETCO<sub>2</sub>) monitoring was done in the patient who underwent emergency posterior fossa surgery. Anesthesia was induced with iv lidocaine 1 mg/kg, propofol 2.5 mg/kg, fentanyl 1 µg/kg, and rocuronium 0.6 mg/kg and was maintained with 2% sevoflurane in 50% air and oxygen and remifentanyl infusion. We preferred controlled mechanical ventilation for our patient. Intraoperative vital signs were stable, appropriate fluid and blood replacement and brain edema treatments were administered. The operation was uneventful. After the operation, the patient was taken to the intensive care unit with a GCS of three while still being intubated. Monitored on a ventilator, the patient was extubated on the postoperative day 11.

### Discussion

Ketamine is a sedative-hypnotic agent with potent analgesic properties (3). It is used for sedation and analgesia in induction of general anesthesia and perioperative period. Under appropriate sedation with controlled ventilation conditions, ketamine does not increase ICP, however, when given at 2 mg/kg or above in awake children and adults, it increases ICP and, especially, if there is high ICP this increase is more pronounced. These patients have effective respiration as ETCO<sub>2</sub> and arterial CO<sub>2</sub> do not increase and it is stated that nearly all have obstructed ventricular system (due to no shunt or shunt not working) (4-8).

Case reports related to increased ICP due to ketamine were published in 1970-1972. Gardner et al. (4) reported that in a 13-year-old patient with the diagnosis of glioma, nausea-vomiting at intervals and midline shift with spontaneous respiration, who was administered 2 mg/kg ketamine to take pneumoventriculography, ICP increased from 42 cmH<sub>2</sub>O to 107.5 cmH<sub>2</sub>O. Lockhart and Jenkins (5) administered 50 mg intramuscular ketamine to a pediatric patient with ICP symptoms to insert a ventriculoperitoneal shunt and found that after induction, apnea developed. They stated that if ketamine is administered in the presence of increased ICP, clinicians should be more careful for possible side effects.

Belopavlovic and Buchthal (9) reported that 1 mg/kg ketamine administered after midazolam or diazepam induction in patients with brain tumors or hydrocephalus, increased ICP and that in superficial anesthesia, this

increase was more pronounced after muscle relaxants and tracheal intubation.

Mayberg et al., (10) stated that administering 1 mg/kg ketamine to patients with high ICP and diagnosis of supratentorial tumor and aneurysm, under isoflurane (0.4%) and 50:50% nitrous oxide/oxygen anesthesia with moderate hypocapnia (34±1 mmHg), did not increase ICP and mean arterial pressure.

Benzodiazepines reduce cerebral blood flow and ICP, depress the ventilatory response to CO<sub>2</sub> and this effect is not clear once they are not administered with other respiratory depressants (11).

In our case, 2 mg midazolam and 2 mg/kg iv ketamine were administered and spontaneous respiration was preserved. Because of the tendency to sleep in the postoperative period and regression of GCS, cranial tomography was taken. It was observed that a cerebellar mass was observed but the 4<sup>th</sup> ventricle could not be seen. This suggests that administration of sedation in our case with an unknown tumor preoperatively increased ICP and contributed to the emergence of symptoms.

In our case, midazolam administered with ketamine possibly depressed the respiratory response to CO<sub>2</sub> in the postoperative period, with the increase in partial carbon dioxide pressure contributing to secondary ICP increase.

### Conclusion

We believe that the complaints of our patient 15 days before admission were secondary findings of increased ICP. Before administration of ketamine for sedation, preoperative evaluation should definitely include complete cranial nerve examination and questioning patients about symptoms that may be caused by increased ICP.

### Ethics

Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Bengü Gülhan Aydın, Mehmet Akın. Concept: Bengü Gülhan Aydın, Mehmet Akın. Design: Bengü Gülhan Aydın. Data Collection or Processing: Bengü Gülhan Aydın, Mehmet Akın, Dilek Okyay, Özcan Pişkin. Analysis or Interpretation: Gamze Küçükosman, Bengü Gülhan Aydın, Hilal Ayoğlu. Literature Search: Murat Çimencan, Hilal Ayoğlu. Writing: Bengü Gülhan Aydın.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

## References

1. Sehdev RS, Symmons DA, Kindl K. Ketamine for rapid sequence induction in patients with head injury in the emergency department. *Emerg Med Australas* 2006;18:37-44.
2. Özköse Z. Anesthesia For Posterior Fossa Surgery. *Turkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2008;1:15-26.
3. Lewine WC, Allain RM, Alston TA, et al. *Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital* 8th eds ed. Lippincott Williams & Wilkins 2014. p.155.
4. Gardner AE, Dannemiller FJ, Dean D. Intracranial cerebrospinal fluid pressure in man during ketamine anesthesia. *Anesth Analg* 1972;51:741-5.
5. Lockhart CH, Jenkins JJ. Ketamine-induced apnea in patients with increased intracranial pressure. *Anesthesiology* 1972;37:92-3.
6. Crumrine RS, Nulsen FE, Weiss MH. Alterations in ventricular fluid pressure during ketamine anesthesia in hydrocephalic children. *Anesthesiology* 1975;42:758-61.
7. Shaprio HM, Wyte SR, Harris AB. Ketamine anaesthesia in patients with intracranial pathology. *Br J Anaesth* 1972;44:1200-4.
8. Himmelseher S, Durieux ME. Revising a dogma: ketamine for patients with neurological injury? *Anesth Analg* 2005;101:524-34.
9. Belopavlovic M, Buchthal A. Modification of ketamine-induced intracranial hypertension in neurosurgical patients by pretreatment with midazolam. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;26:458-62.
10. Mayberg TS, Lam AM, Matta BF, et al. Ketamine does not increase cerebral blood flow velocity or intracranial pressure during isoflurane/nitrous oxide anesthesia in patients undergoing craniotomy. *Anesth Analg* 1995;81:84-9.
11. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. *Morgan Mikhail' Clinical Anesthesiology. Clinical Pharmacology* 5th Ed: McGraw-Hill Lange; 2015; p.181.



# Recurrent Takotsubo Cardiomyopathy

## *Tekrarlayan Takotsubo Kardiyomiyopati*

Erkan Yıldırım, Emrah İpek, Emrah Ermiş, Selami Demirelli

*Erzurum Bölge Training and Research Hospital, Clinic of Cardiology, Erzurum, Turkey*

### Abstract

Stress-induced cardiomyopathy or takotsubo syndrome is a transient cardiac dysfunction which is precipitated by intense emotional or physical stress. It mimics acute coronary syndrome clinically (chest pain and dyspnea) and has specific echocardiographic findings in the absence of significant coronary stenosis. The underlying pathophysiologic mechanism is mostly due to stress-induced catecholamine release. This syndrome is more commonly seen in females especially in the postmenopausal period. The prognosis of stress-induced cardiomyopathy is usually favorable with a prevalence of in-hospital mortality of less than 2%. Reports of a single episode of stress-induced cardiomyopathy are common in the literature, but recurrence of stress-induced cardiomyopathy is rare. Herein, we present an uncommon case of recurrent stress-induced cardiomyopathy in order to provide an explanation of the pathophysiology of this unique syndrome.

**Keywords:** Acute coronary syndrome, takotsubo, recurrent

### Öz

Strese bağlı kardiyomiyopati yoğun duygusal ya da fiziksel stres tarafından tetiklenen geçici kardiyak disfonksiyon sendromudur. Belirgin koroner arter hastalığı yokluğunda, spesifik ekokardiyografik bulgular ve klinik prezentasyon (göğüs ağrısı ve dispne) akut koroner sendromu taklit edebilir. Patofizyoloji sıklıkla stresin tetiklediği katekolamin salınımı ile ilişkilidir. Sendrom, çoğunlukla postmenopozal yaş grubu kadınlarda siktir. %2'den daha az hastane içi mortalite ile prognozu iyidir. Tek epizodlu strese bağlı kardiyomiyopati literatürde yaygındır fakat tekrarlayan epizodlu olgular nadirdir. Bu sendromun doğasının daha iyi anlaşılması için bu olguyu sunduk.

**Anahtar Sözcükler:** Akut koroner sendrom, takotsubo, tekrarlayan

### Introduction

Stress-induced cardiomyopathy (SIC) is a non-ischemic cardiomyopathy with reversible left ventricular (LV) dysfunction which is mostly seen in post menopausal women. It is also known as takotsubo cardiomyopathy, broken heart syndrome and transient LV apical ballooning syndrome. An apparent relationship of emotional and physical stress, and adverse cardiac events, such as myocardial infarction (MI), with death has been reported (1,2). Recurrence of this disease is rarely observed. Until now, in large series, the rate of recurrence has been reported to be 2.7% (3).

### Case

A 56-year-old female patient with a history of hypertension and hyperlipidemia was admitted to our emergency clinic with the complaint of chest pain just after she heard about her mother's death. Initial

physical examination was normal. Electrocardiography (ECG) revealed negative T waves in precordial V1 to V6 leads (Figure 1). The troponin I level was 2.39 µg/L (normal reference value is <0.1µg/L). In transthoracic echocardiography, the ejection fraction was 30% and LV apical and mid segments were akinetic with basal segment hyperkinesia. Coronary angiography was normal with an impaired ventriculography which showed akinetic apical and mid, and hyperkinetic basal segments (Figure 2a, 2b). A therapy with aspirin 100 mg po qd, perindopril 5 mg po qd, metoprolol 50 mg po qd with a twice daily subcutaneous injection of 0.6 cc enoxaparine was started. She was hemodynamically stable during follow-up. After four days, she was discharged on aspirin 100 mg po qd, perindopril 5 mg po qd, metoprolol 50 mg po qd. On the second week, during transthoracic echocardiography, we detected normal LV systolic functions. Her ECG and troponin level were also found to be normal.

Eight weeks after discharge, she was admitted to our emergency clinic with similar complaints which started again just after she heard about the loss of her sister. We have detected similar ECG findings with negative precordial T waves (Figure 1b). The troponin I was 1.28 µg/L. The second coronary angiogram was normal with similar previous ventriculographic and echocardiographic findings. After stabilization, she was discharged on the same therapy. In the echocardiography after four weeks, the LV functions were found to be normal.

### Discussion

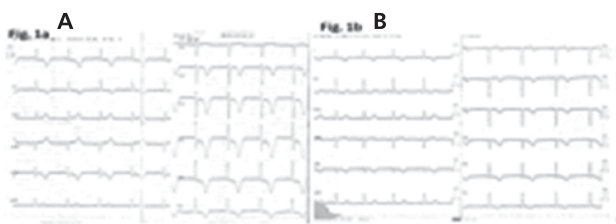
SIC has been classified as a cardiomyopathy since 2006 by American Heart Society (4). According to the case reports and reviews in the literature, the incidence of SIC is between 1.5% and 2.2% in patients with suspected acute anterior MI (3,5).

SIC is more commonly detected in postmenopausal females compared to males (6). Although the underlying pathophysiologic mechanism is unclear, sudden catecholamine discharge plays some important role in this syndrome. In some animal studies, catecholamine discharge was shown to be able to lead myocardial injury (7,8).

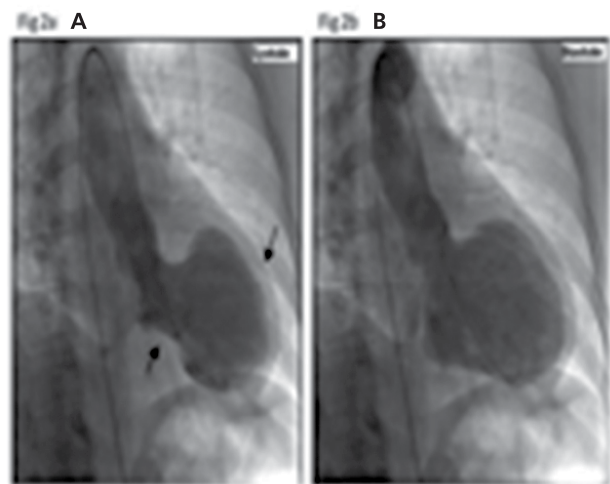
Emotional and physical traumas are the main causes of this disease. Emotional stress, such as death or sickness of the loved one, arguments, armed robbery and financial loss, and physical stress, such as vigorous exercise, swimming, alcohol deprivation, cocaine abuse and non cardiac surgery can trigger this syndrome (7,8). In our patient, the death of her mother and sister possibly had triggered the event.

SIC can mimic ACS clinically. The most common symptom is chest pain. As a result of decreased stroke volume, hypotension and dyspnea can be observed. Syncope and cardiac arrest can be rarely seen. The clinical presentation of the patients can be variable in a spectrum from mild to severe. 20% of patients need inotropic support or intraaortic balloon pump. The hemodynamic parameters of our patient were normal in both hospitalizations. In most of the patients, precordial ST segment elevation or typical diffuse T wave negativity

is common (6). The ECG changes are generally related to mild troponin elevation (6). The mild troponin elevation and diffuse T wave negativity in our patient was consistent with the previous data. LV apical and mid segment akinesia and basal segment hyperkinesia are generally observed during echocardiography. The exact cause of apical and mid segment involvement of LV is still unknown. However, it is speculated that apical segment is more prone to sympathetic stimulation or has an increased density of catecholamine sensitive receptors (9,10). Coronary angiography is the gold standard for diagnosis and is not correlated well with ECG and echocardiographic findings (6). Since the presentation mimics ACS, the initial therapy should be similar to the ACS treatment. After diagnosis, ACE inhibitor and beta blocker therapy should be started because of LV dysfunction. Thrombocyte aggregation is assumed to be increased in these patients; as a result, antithrombotics should be added to the therapy (6). In about 20% of patients, the most common complication is heart failure more likely affecting the right ventricular myocardium. In these cases, diuretics and vasodilators can be effective therapeutic options. Cardiogenic shock with LV failure can be seen and balloon counter pulsation is usually needed. In order to prevent thromboembolism, anticoagulation may be an option in patients with unresolved hypokinesia. The short-and long-term prognosis is favorable. Additionally, the long-term survival does not differ from that in the general age-matched individuals (6). In-hospital mortality rate varies from 0% to 8%. From the point of view of associated mortality, the outcome is slightly worse than in the normal population, however, it is better than in patients with MI. Recurrence of this syndrome is uncommon. In the largest series with 88 patients so far the recurrence rate has been reported to be 2.7% (3). We



**Figure 1A, B.** Electrocardiography sinus rhythm with negative precordial T waves



**Figure 2A, B.** Ventriculography with left ventricular systolic (2a) diastolic (2b) images showing akinesia \*in apical and mid, and hyperkinesia\* in basal segments (\*shown with arrow)

have presented this SIC case since it is uncommon, caused by emotional stress and was recurrent.

### **Ethics**

Informed Consent: Informed consent was obtained from all patients.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

### **Authorship Contributions**

Surgical and Medical Practices: Erkan Yıldırım, Emrah İpek. Concept: Erkan Yıldırım, Emrah Ermiş. Design: Erkan Yıldırım, Emrah İpek. Data Collection or Processing: Erkan Yıldırım, Selami Demirelli. Analysis or Interpretation: Erkan Yıldırım, Selami Demirelli. Literature Search: Emrah Ermiş, Emrah İpek. Writing: Erkan Yıldırım, Emrah İpek.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

### **References**

1. Willich SN, Maclure M, Mittleman M, et al. Sudden cardiac death. Support for a role of triggering in causation. *Circulation* 1993;87:1442-50.
2. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, et al. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:809-13.
3. Elian D, Osherov A, Matetzky S, et al. Left ventricular apical ballooning: not an uncommon variant of acute myocardial infarction in women. *Clin Cardiol* 2006;29:9-12.
4. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006;113:1807-16.
5. Parodi G, Del Pace S, Carrabba N, et al. Incidence, clinical findings, and outcome of women with left ventricular apical ballooning syndrome. *Am J Cardiol* 2007;99:182-5.
6. Kotla SK, Nathaniel C. Recurrent stress-induced cardiomyopathy: a case report and review article. *Case Rep Med* 2011;2011:160802.
7. Ueyama T, Kasamatsu K, Hano T, et al. Emotional stress induces transient left ventricular hypocontraction in the rat via activation of cardiac adrenoceptors: a possible animal model of 'tako-tsubo' cardiomyopathy. *Circ J* 2002;66:712-3.
8. Ueyama T, Senba E, Kasamatsu K, et al. Molecular mechanism of emotional stress-induced and catecholamine-induced heart attack. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003;41 Suppl 1:115-8.
9. Lyon AR, Rees PS, Prasad S, et al. Stress (Takotsubo) cardiomyopathy-a novel pathophysiological hypothesis to explain catecholamine-induced acute myocardial stunning. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008;5:22-9.
10. Mori H, Ishikawa S, Kojima S, et al. Increased responsiveness of left ventricular apical myocardium to adrenergic stimuli. *Cardiovasc Res* 1993;27:192-8.



# First Trimester Ultrasonographic Diagnosis of Unruptured Rudimentary Horn Pregnancies in Two Cases

## *Rüptüre Olmamış Rudimenter Horn Gebeliğinin İlk Trimesterdeki Ultrasonografik Tanısı: İki Olgu Sunumu*

Derya Akdağ Cırık, Rıza Dur, Füsün Bocutoğlu, Nazife Kartal, Metin Kaplan, Metin Altay

*Etilik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey*

### Abstract

Pregnancy in a woman with unicornuate uterus with non-communicating uterine horn is a considerably rare condition with an incidence of one in 100.000 cases. Fertilization occurs by transperitoneal migration of sperm and, uterine rupture is a considerably frequent complication of those pregnancies. Therefore, early diagnosis is of great importance due to the potential risk of maternal mortality. Herein, we present two cases of rudimentary horn pregnancy diagnosed by ultrasonography in the first trimester, and treated with laparoscopic approach. These two patients attended the hospital in the sixth and twelfth gestational weeks respectively, and the first case was misdiagnosed with tubal ectopic pregnancy in the emergency unit. After detailed transvaginal ultrasonographic examination, a gestational sac separate from the uterus and surrounded by myometrium was seen and the final diagnosis was the rudimentary horn pregnancy. The diagnosis was also confirmed after laparoscopy in both cases, and the patients underwent excision of the rudimentary horn.

**Keywords:** Pregnancy, rudimentary horn, unicornuate uterus, ultrasonography

### Öz

Unikollis uterus ile birlikte nonkomünike rudimenter hornu olan bir kadında gebelik oluşması 100000 olguda bir görülen nadir bir durumdur. Bu gebeliklerde fertilizasyon spermin peritondan migrasyonu ile oluşur ve uterin rüptür bu gebeliklerde sık görülen bir komplikasyondur. Bu nedenle, bu gebeliklerin erken tanısı olası maternal mortalite için oldukça önemlidir. Biz de burada ilk trimesterde ultrasonografi ile erken tanısı konulan ve laparoskopi ile tedavisi yapılan iki rudimenter horn gebeliğini sunuyoruz. İki olguda hastalar sırasıyla altıncı ve on ikinci gebelik haftasında hastaneye başvurmuş olup, ilk olgu yanlışlıkla acil serviste tubal ektopik gebelik tanısı almıştır. Sonrasında yapılan detaylı ultrasonografik incelemede, uterusun ayrı olarak gestasyonel kese ve çevresinde miyometriyum izlenmiş ve hastalarda rudimenter horn gebeliği tanısı kesinleşmiştir. Laparoskopiyeye alınan iki olguya da tedavi amacıyla rudimenter horn eksizyonu yapılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Gebelik, rudimenter horn, unikollis uterus, ultrasonografi

### Introduction

Unicornuate uterus with a rudimentary horn is one of the lateral fusion defects. This uterine anomaly occurs with the hypoplasia of the contralateral Mullerian duct and development of unilateral Mullerian duct. Pregnancy in the non-communicating horn, which exists by transperitoneal

migration of sperm, is seen in one of 100.000 pregnancies (1). Rudimentary horn pregnancies are also important for maternal mortality, since more than 80% of cases are diagnosed after uterine rupture (2). We therefore, aimed to present two cases of non-communicating rudimentary horn pregnancies diagnosed by ultrasonographic investigation in the first trimesters in our clinic.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Derya Akdağ Cırık  
Etilik Zübeyde Hanım Women's Health Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey Phone: +90 312 567 40 00/4330 E-mail: deryaakdag@yahoo.com

**Received/Geliş Tarihi:** 01 February 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 07 February 2016

*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,  
published by Galenos Publishing.*

*Haseki Tıp Bülteni,  
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.*

## Case Reports

### Case 1

A 38-year-old patient (five gravidities, three parities, one abortion and three living children), who was in the sixth week of pregnancy according to her last menstrual period, was admitted to our emergency room with the only complaint of delayed menses and abdominal discomfort. Physical and abdominal examinations of the patient did not indicate any abnormal sign. Her gynecological examination revealed a mobile uterus in normal size, and a mobile mass about 5 cm in size in the right adnexal area with regular margins. The  $\beta$ -hCG value was determined to be 8625 mIU/mL, and she was hospitalized with the initial diagnosis of tubal ectopic pregnancy. Her transvaginal ultrasonographic examination performed in the early pregnancy ultrasonography unit after her hospitalization did not reveal a gestational sac in the cavity. The endometrial thickness was found to be 20 mm; in addition, a rudimentary horn pregnancy, which was 17x19 mm in size was visualized in a separate cavity, left lateral of the empty uterus. This gestational sac was surrounded by a regular hyperechogenic halo, and was considered to include a myometrium (Figure 1a). The patient was informed about her situation, and she underwent laparoscopy. Intraoperative laparoscopic investigation revealed a rudimentary horn, which was about 4-5 cm in diameter and was connected to the uterus with a fibrous band on the right side (Figure 1b). Right ovary and tuba connected with the rudimentary horn and left ovary and tuba connected with the unicornuate uterus in the left were also visualized. The rudimentary horn and tuba were excised, but the right ovary was preserved.



**Figure 1a.** A transvaginal ultrasonography of sixth weeks of pregnancy in a rudimentary horn: Thin arrow shows the gestational sac in the rudimentary horn, separate from the main uterus and the thick arrow shows the normal unicornuate uterus on the right side

The rudimentary horn and the pregnancy material were taken out of the abdomen with endobag (Figure 1c). Histopathological investigation revealed decidua and chorionic villi in the rudimentary horn, and, thus, the final diagnosis was made.

### Case 2

A 31-year-old, 12 weeks' pregnant patient according to her last menstrual period (three gravidities, two parities, and two living children) attended our hospital for the first trimester screening test. The level of  $\beta$ -hCG was found to be 105544 mIU/mL. In the ultrasonographic examination, it was observed that the pregnancy was not within the main uterine cavity and was located in another separate uterine cavity. Pelvic examination revealed a single external cervical orifice, and unicornuate uterus was softly palpable in the anterior. In the detailed ultrasonographic evaluation, a rudimentary horn was visualized on the left side of the unicornuate uterus; the rudimentary horn included a twelfth weeks pregnancy with 59 mm CRL. A corpus luteum was observed in the left ovary which existed on the same side of the rudimentary horn. The right ovary and tuba appeared normal. After informed consent, a laparoscopy was planned for the following day. Intraoperative laparoscopy revealed a unicornuate uterus on the right that was in continuation with the cervix, and in normal appearance (Figure 2a). On the left side, a thinned non-communicating rudimentary horn was visualized including a 12 weeks pregnancy material, and it existed with a tendency to rupture. Endometrial biopsy was applied to the right uterine cavity. On the left side, salpingectomy and excision of the left rudimentary horn were performed. The material was extracted with endobag by enlarging the umbilical incision. Histopathological evaluation revealed a rudimentary horn with decidua and chorionic villi, a 3.5-month old male fetus, and uterine muscle tissue (Figure 2b).

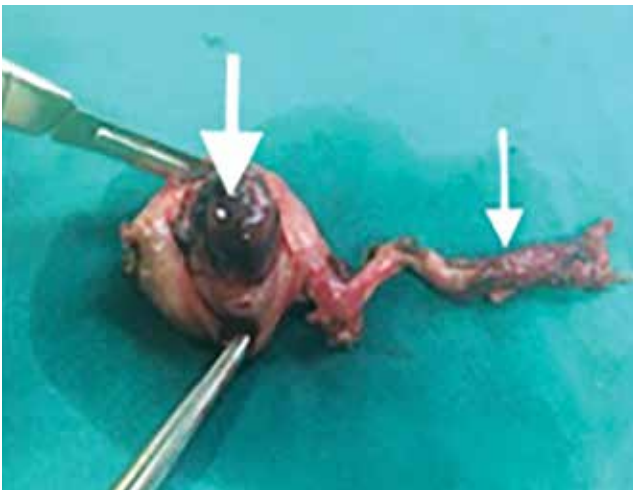


**Figure 1b.** Intraoperative photograph of the case: The arrow shows the non-communicating rudimentary horn that is separate from the unicornuate uterus. There is a fibrous band between these structures

## Discussion

Unicornuate uteri have been classified in four groups by the American Society for Reproductive Medicine as follows; a rudimentary horn communicating with the uterus, non-communicating with the uterus and including endometrial cavity, non-communicating with the uterus and not including endometrial cavity, and isolated unicornuate (3). Rudimentary horn pregnancies are rarely reported in the literature. Myometrium in the rudimentary horn is thin, and the endometrium may be nonfunctional; therefore, severe complications like placenta accreta and uterine rupture are considerably frequent in these pregnancies (4). Rudimentary horn pregnancies have serious risks regarding the maternal and perinatal mortalities; early diagnosis therefore has vital importance for the mother. Although the non-communicating rudimentary horn could be diagnosed before pregnancy with hysterosalpingography and laparoscopy, and transvaginal ultrasonography is preferred when pregnancy exists; only 22% of cases can be diagnosed accurately with ultrasonography. Magnetic resonance imaging, which is especially performed in the late gestational weeks, possesses a high diagnostic success, however, it is considerably expensive for the routine application. In our study, prenatal diagnosis could be achieved by transvaginal ultrasonography in both cases, in their first trimesters.

Three states that can be confused with this diagnosis in ultrasonographic examination are as follows; tubal ectopic pregnancy, cornual pregnancy and an intrauterine pregnancy in a bicornuate uterus. As it was also the fact in our cases, the initial diagnosis of the patients is generally tubal ectopic pregnancy. However, differential diagnosis



**Figure 1c.** Morphological examination of the rudimentary horn pregnancy after excision of the horn. The thick arrow shows the gestational tissue in the rudimentary horn and the thin arrow shows the fibrous band between rudimentary horn and unicornuate uterus

can easily be made with the absence of myometrium surrounding the gestational sac in the tubal ectopic pregnancy. A large distance between the two uterine cornua, and difference in the thickness of myometrium are the signs for considering a rudimentary horn pregnancy. In bicornuate uterus, endometrium within the gestational sac is in continuation with the other uterine horn. Diagnostic criteria for rudimentary horn pregnancies suggested by Tsafrir et al., (5) are as follows; similar appearance to an asymmetric bicornuate uterus, disconnection between the horn with pregnancy and the endocervical canal and the existence of myometrial tissue around the gestational sac. In addition, existence of hypervascularization similar to placenta accreta also supports the diagnosis.

Rupture risk increases in the rudimentary horn pregnancies that have reached up to the thirteenth gestational week, as also existed in our second case. This case was diagnosed during her attendance for the first trimester screening test, because of the suspected appearance in the ultrasonographic examination. In a study by O'leary and O'leary (6) that investigated 328 pregnancies existing in the non-communicating rudimentary horn, it was reported that only 1% of these



**Figure 2a.** Intraoperative photograph shows the rudimentary horn separated from the unicorn uterus. On the left side unicorn uterus is shown



**Figure 2b.** Morphologic examination of twelfth weeks of gestation extracted from the rudimentary horn



pregnancies reach term viable, and that 89% of them result in rupture. There are studies reporting that conservative approach may be preferred till the maintenance of viability in the selected cases that exist with a thick myometrial layer around the gestational sac. However, since these pregnancies may result in rupture both spontaneously and when induced, current studies recommend surgical excision and termination in these pregnancies as soon as they have been diagnosed (7). In the cases diagnosed early in their first trimesters, as cases presented in our study, laparoscopic surgery is accepted to be the standard surgical treatment. However, pregnancy in the rudimentary horn enlarges in the advanced gestational weeks and, thus, laparotomy exists as the treatment of choice.

### Conclusion

As a conclusion, rudimentary horn pregnancy is a considerably rare condition. In the cases diagnosed with sonographic guidance in the first trimester, it can safely be treated by laparoscopic approach. However, when it is missed out for any reason, it can lead to maternal morbidity and mortality because of the rupture resulting in severe intraabdominal bleeding. Therefore, specific sonographic signs of the rudimentary horn pregnancy have to be known by all physicians who follow-up the pregnant cases. Surgical treatment is essential in such pregnancies, and when suspected, the cases have to be referred without delay to a tertiary medical center for diagnostic confirmation and treatment.

### Ethics

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internal peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Derya Akdağ Cırık, Metin Altay. Design: Rıza Dur, Metin Kaplan. Data Collection or Processing: Füsün Bocutoğlu, Nazife Kartal. Analysis or Interpretation: Derya Akdağ Cırık, Rıza Dur. Literature Search: Metin Kaplan, Füsün Bocutoğlu, Nazife Kartal. Writing: Derya Akdağ Cırık, Rıza Dur.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

### References

1. Panayotidis C, Abdel-Fattah M, Leggott M. Rupture of rudimentary uterine horn of a unicornuate uterus at 15 weeks' gestation. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:323-4.
2. Edelman AB, Jensen JT, Lee DM, et al. Successful medical abortion of a pregnancy within a noncommunicating rudimentary uterine horn. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:886-7.
3. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49:944-55.
4. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy. The 20th-century worldwide experience of 588 cases. *J Reprod Med* 2002;47:151-63.
5. Tsafrir A, Rojansky N, Sela HY, et al. Rudimentary horn pregnancy: first-trimester prerupture sonographic diagnosis and confirmation by magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 2005;24:219-23.
6. O'Leary JL, O'Leary JA. Rudimentary Horn Pregnancy. *Obstet Gynecol* 1963;22:371-5.
7. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 2009;91:1886-94.



# Anesthesia for a Patient with Myotonic Dystrophy

## *Miyotonik Distrofili Olguda Anestezi*

Dilek Kalaycı, Özlem Şen, Selda Muslu, Tuğba Aşkın, Fetiye Eylem Akkuş\*, Menşure Kaya, Süheyla Ünver

*Abdurrahman Yurtarlan Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey*

*\*Diyarbakır Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Diyarbakır, Turkey*

### Abstract

Myotonic dystrophy is the most common myotonic syndrome causing abnormalities of the skeletal and smooth muscles as well as problems related to the cardiac, gastrointestinal and endocrine systems. In affected people, reduced functional residual capacity, vital capacity, and peak inspiratory pressure are observed within the respiratory system. As would be expected, anesthetic management of these patients is challenging for anesthesiologists. In addition, delayed recovery from anesthesia and cardiac and pulmonary complications may develop in the intraoperative and early postoperative periods due to sensitivity to sedatives, anesthetic agents, and neuromuscular blocking agents. Myotonic dystrophy can be performed with the use of appropriate anesthesia procedures as well as carefully communication between anesthesiologists and surgeons. In conclusion, myotonic dystrophy has variations, which makes it important to preoperatively determine specific surgical and anesthetic management strategies for each patient. In this article, we present a patient with myotonic dystrophy who underwent laparoscopic cholecystectomy surgery for symptomatic cholelithiasis and to discuss the relevant literature.

**Keywords:** Anesthesia, myotonic dystrophy, epidural

### Öz

Miyotonik distrofi miyotonik sendromlar içinde en sık karşılaşılanıdır. İskelet ve düz kaslarda anormalliklerle birlikte kardiyak, gastrointestinal ve endokrin sistemle ilgili problemler içerir. Etkilenen kişilerde respiratuvar sistemde fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma, vital kapasite ve pik inspiratuvar basınçlarda azalma gözlenir. Bu hastaların anestezi yönetimi özelliğidir ve anestezi uzmanları için ciddi bir problemdir. Ayrıca sedatif, anestezi ve nöromusküler ajanlara hassasiyetten dolayı, intraoperatif ve erken postoperatif dönemde anestezi denetlenmede uzama, kardiyak ve pulmoner komplikasyonlar gelişebilir. Miyotonik distrofi farklı varyasyonlar şeklinde görülebildiğinden her hastaya özel cerrahi ve anestezi yönetiminin preoperatif olarak belirlenmesinin önemli olduğunu düşünüyoruz. Biz de bu yazıda semptomatik safra kesesi taşı nedeni ile laparoskopik kolesistektomi operasyonu olan bir hastayı sunarak literatür bilgileri ışığında tartışmayı amaçladık.

**Anahtar Sözcükler:** Anestezi, miyotonik distrofi, epidural

### Introduction

Myotonic dystrophy (MD) was first identified by Steinhart in 1909 (1). The disease is transmitted in an autosomal dominant fashion and the mutated gene causing MD is located on the long arm of chromosome 19 (1). Symptoms, which usually arise between the second and fourth decades of life, coexist with cardiomyopathy, frontal baldness, testicular atrophy, cataracts, and intellectual and emotional abnormalities. Weakness and atrophy occur in the facial, sternocleidomastoid, distal, and pharyngeal muscles. Myotonia is the principle manifestation early in

the disease, while atrophy becomes more prominent as the disease progresses (2). In affected people, reduced functional residual capacity, vital capacity, and peak inspiratory pressure are observed within the respiratory system. As would be expected, anesthetic management of these patients is challenging for anesthesiologists. Hypothermia, postoperative shivering, and electrical stimulation can induce myotonic contractions, therefore, careful observation is required in the intraoperative and postoperative periods. In addition, delayed recovery from anesthesia and cardiac and pulmonary complications may develop in the intraoperative and early postoperative

periods due to sensitivity to sedatives, anesthetic agents, and neuromuscular blocking (NMB) agents. In this article, we present a patient who underwent laparoscopic cholecystectomy surgery for symptomatic cholelithiasis and to discuss the relevant literature.

### Case

A 40-year-old male patient, weighing 75 kg and with American Society of Anesthesiologists physical status 2 was scheduled to undergo laparoscopic cholecystectomy surgery for symptomatic cholelithiasis. He had a medical history of MD diagnosed at the age of 15 and he had been smoking 1 pack per day for the past 10 years. Laboratory investigations were within normal limits and his physical examination findings of all systems were normal except for frontal baldness. After he provided informed consent, an 18-gauge (G) intravenous cannula was placed in the back of his left hand in the premedication room and a 0.9% sodium chloride infusion was initiated at 10 mL/kg<sup>-1</sup>. He was taken to the operating room without being given any premedication. Noninvasive arterial blood pressure, electrocardiography, and peripheral oxygen saturation were monitored with a Julian Plus (Dräger, Germany) anesthesia device and the thoracic 9-10 interspace was determined with the patient in the sitting position. After the area was sterilized, 60 mg of lidocaine (Aritmal 2%, Osel Medicine, Turkey) was injected into the subcutaneous area. Using an 18-G (Portex, United Kingdom) epidural needle, we entered the epidural space using the loss of resistance technique, and placed the catheter. After negative aspiration was observed and a test dose was applied without a problem, 25 mg of 0.5% bupivacaine (Marcaine, Astra Zeneca, England) and 5 mL of 0.9% sodium chloride were injected through the epidural catheter. Anesthesia was induced with 200 mg of propofol (Propofol 1%, Fresenius Kabi AB, Sweden), 100 mg of aritmal, and 20 mg of atracurium (Neucurium 50 mg/5 mL, Vem Medicine, Turkey) and he was intubated with an 8.5-mm internal diameter endotracheal tube. Anesthesia was maintained with 3 L/min of (40% O<sub>2</sub>+60% air) fresh air flow containing 1% sevoflurane to set the monitored anesthesia care at 0.5%. An intravenous infusion of remifentanyl (Ultiva 2 mg/5 mL GlaxoSmithKline, Italy) at a rate of 0.1 µg/kg/minute was applied during the surgery. Intra-abdominal pressure was 12 mmHg intraoperatively. The surgery lasted one hour and no unusual circumstances or complications were encountered during the operative period.

For postoperative analgesia, 20 mg of 0.25% bupivacaine was injected through the epidural catheter. When the patient began to breathe spontaneously, he was extubated and taken to the postoperative intensive care unit. To avoid probable hypothermia, intravenous solutions were warmed with enFlow Controller Model 121

(GE Healthcare Company, New Jersey, and USA) during the operation. In the postoperative period, we prevented hypothermia and shivering, which might induce a myotonic crisis. Except for right shoulder pain, the patient did not complain of pain in the postoperative period. He was followed up for 24 hours and then discharged, as his control creatine kinase levels were within the normal limits and no additional problems were observed.

### Discussion

MD, the most common myotonic syndrome, includes abnormalities of the skeletal and smooth muscles as well as, problems related to the cardiac, gastrointestinal and endocrine systems. All of these problems create serious difficulties for anesthesiologists in the perioperative and postoperative periods. In the respiratory system, in particular, intubation difficulty due to involvement of the laryngeal and pharyngeal muscles (3), reduced functional residual capacity and vital capacity and carbon dioxide retention caused by chronic alveolar hypoventilation are important problems.

Patients with MD are very sensitive to hypothermia, postoperative shivering, electrical and mechanical stimulations (4), and some anesthetic agents. As such, both surgeons and anesthesiologists should be very careful in the pre, intra and postoperative periods. Some inhalation agents, NMB agents and their antagonists and opioids are included among the agents that induce myotonic crisis (5). The safest anesthetic technique for MD is not yet clear. General anesthesia is often preferred, however to avoid the related risks, local anesthesia may be preferable (6). In the literature, there are cases of laparoscopic cholecystectomy using the thoracic epidural anesthesia technique (7). However, complications, such as shoulder pain, nausea, and vomiting can disrupt patient comfort in the intraoperative period (7). It was observed in the literature that, intra-abdominal pressure was kept high at 20 mmHg in a patient who was not administered any NMB agents. In our case, in addition to general anesthesia, we successfully used a thoracic epidural catheter for intra- and postoperative pain control. However, we did not use it alone due to probable shoulder pain and the deep intraoperative sedation requirement. Of the induction agents, thiopental causes prolonged apnea and respiratory depression (8). Alternatively, propofol can be used to induce or maintain anesthesia. In patients with diabetes mellitus, different responses to propofol have been observed (9). However, there are cases in which it was used without any problems (10). There are other cases in which etomidate was used safely in myotonic patients (11). We used propofol to induce anesthesia and encountered no complications. Although we do not prefer fentanyl for

anesthesia induction, we used an intravenous infusion of remifentanyl during the surgery due to the short-acting nature of remifentanyl. NMB agents are routinely used in laparoscopic cholecystectomy surgery. They are not used if higher intra-abdominal pressure is required. Responses to NMB agents vary among patients as high sensitivity, normal responses or resistance to them (12,13). Of the NMB agents, succinylcholine, in particular, may induce myotonic crisis since it causes muscle contraction and hyperkalemia; as such, its use is not recommended in myotonic patients (14). In the literature, also there are cases in which succinylcholine has been used in urgent situations that did not result in any complications (15). In our case, we did not use succinylcholine because of its tendency to induce myotonic crisis. If NMB agents are going to be used, those with a short duration of action that do not require anticholinesterases should be preferred. Accordingly, atracurium seems to be the most suitable NMB (16). Neuromuscular monitoring is useful for evaluating muscle potentials in patients administered NMB. We used atracurium in this case and our patient did not require additional doses during the surgery. After sufficient tidal volume was confirmed, he was extubated at the end of the surgery. We could not provide train-of-four monitoring intraoperatively due to technical deficiencies, but we did not notice any desaturation during the postoperative follow-up.

In patients with MD, myotonia may be induced by perioperative shivering. As such, hypothermia is undesirable in these patients. A sympathetic blockade during local anesthesia causes heat loss precipitating shivering in these patients (17). Therefore, to avoid hypothermia, patients should be heated pre-and intraoperatively, and solutions should be warmed prior to administration. Opioids are often used to prevent shivering. However, epidural injection of opioids may lead to respiratory depression, thus, if opioids are to be used by epidural injection, breathing should be monitored more carefully (17).

Various complications can be observed during the postoperative follow-up of these patients. In a study of 219 patients with myotonia who underwent surgery for different procedures, it was observed that the rate of complications was 8.4% and that most were related to the respiratory system. These complications are more expected in patients undergoing upper abdominal surgery (18).

In light of the literature, laparoscopic cholecystectomy surgery in patients with MD can be performed with the use of appropriate anesthesia procedures as well as carefully communication between anesthesiologists and surgeons. Avoiding drugs that can induce myotonic crisis and carefully monitoring these patients is critical. MD has

variations which makes it important to preoperatively determine specific surgical and anesthetic management strategies for each patient.

### Ethics

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internal peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Dilek Kalaycı, Menşure Kaya. Concept: Dilek Kalaycı, Tuğba Aşkın. Design: Dilek Kalaycı, Özlem Şen, Süheyla Ünver. Data Collection or Processing: Dilek Kalaycı, Menşure Kaya, Fetiye Eylem Akkuş, Selda Muslu. Analysis or Interpretation: Dilek Kalaycı, Özlem Şen. Literature Search: Dilek Kalaycı, Özlem Şen. Writing: Dilek Kalaycı.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study received no financial support.

### References

- Buxton J, Shelbourne P, Davies J, et al. Characterization of a YAC and cosmid contig containing markers tightly linked to the myotonic dystrophy locus on chromosome 19. *Genomics* 1992;13:526-31.
- Ranum LP, Cooper TA. RNA-mediated neuromuscular disorders. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:259-77.
- Mahr A, Attof Y, Flamens C, et al. [Anaesthetic management of patients with Steinert myotonia: two case reports]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2009;28:161-4.
- Takhar AS, Thaper A, Byrne A, et al. Laparoscopic cholecystectomy in a patient with myotonic dystrophy. *J R Soc Med* 2004;97:284-5.
- Russell SH, Hirsch NP. Anaesthesia and myotonia. *Br J Anaesth* 1994;72:210-6.
- Araujo FS, Bessa Junior RC, Castro CH, et al. [Anesthesia in a patient with Steinert disease: case report.]. *Rev Bras Anesthesiol* 2006;56:649-53.
- El-Dawlatly A, Aldohayan A, Nawaz S, et al. Anesthetic management of a patient with myotonic dystrophy for laparoscopic cholecystectomy—a case report. *Middle East J Anaesthesiol* 2008;19:1135-40.
- Dundee JW. Thiopentone in dystrophia myotonia. *Curr Res Anesth Analg* 1952;31:257-62.
- White RJ, Bass SP. Myotonic dystrophy and paediatric anaesthesia. *Paediatr Anaesth* 2003;13:94-102.
- Gandhi R, Jain AK, Sood J. Desflurane anaesthesia in myotonic dystrophy. *Indian J Anaesth* 2011;55:61-3.
- Muller H, Punt-van Manen JA. Maxillo-facial deformities in patients with dystrophia myotonica and the anaesthetic implications. *J Maxillofac Surg* 1982;10:224-8.
- Diefenbach C, Lynch J, Abel M, et al. Vecuronium for muscle relaxation in patients with dystrophia myotonica. *Anesth Analg* 1993;76:872-4.

13. Kodama K, Akata T, Sasaki T, et al. Unexpected resistance to pancuronium in a patient with myotonic dystrophy (myotonia dystrophica). *J Anesth* 2000;14:160-3.
14. Azar I. The response of patients with neuromuscular disorders to muscle relaxants: a review. *Anesthesiology* 1984;61:173-87.
15. Tomlinson S, Macartney I, Lam S. Dystrophica myotonia and suxamethonium. *Anaesthesia* 1999;54:1234.
16. Miller JD, Chingmuh L. Muscle disease. In: Katz J, Benumof JL, Kadis LB, editors. *Anesthesia and Uncommon Disease*. 3rd ed ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1990. p. 590-644.
17. Pauca AL, Savage RT, Simpson S, et al. Effect of pethidine, fentanyl and morphine on post-operative shivering in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:138-43.
18. Mathieu J, Allard P, Gobeil G, et al. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology* 1997;49:1646-50.



# Süt Çocuğunda Primer Genital Herpes Enfeksiyonu

## Primary Genital Herpes Diseases in Infancy

Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker\*, Muhammet Ali Varkal, İsmail Yıldız, Ayşe Kılıç

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Alerji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Erken çocukluk döneminde semptomatik primer genital herpes enfeksiyonu nadirdir. İlk enfeksiyon %20-50 olasılıkla tip 1 herpes simpleks virüsü ile meydana gelir. Genelde ılımlı ve kendini sınırlayıcı enfeksiyonlardır fakat bağışıklık sistemi yetmezliklerinde şiddetli seyredebilir. Çocuklarda genital herpes görüldüğü zaman cinsel istismar varlığı mutlaka değerlendirilmelidir. Yazımızda 17 aylık genital herpes enfeksiyonu ile başvuran bir olgu üzerinden çocuklarda genital herpes enfeksiyonuna yaklaşımı değerlendireceğiz.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, genital herpes, herpes simpleks virüsü

### Abstract

Symptomatic primary genital herpes infection is very rare in early childhood. Herpes simplex virus 1 type is the infectious agent in 20-50% percent of primery infections. Sexual abuse should be considered when genital herpes is seen in a person before sexual active age. It is mild and self limiting unless the patient is immune compramisid. In this paper we discussed a 17 months old patient with genital herpes and approach to genital herpes in children.

**Keywords:** Child, genital herpes, herpes simplex virus

### Giriş

Herpes enfeksiyonları hakkındaki ilk bilgiler 2000 yıl önceye dayanır. Yunan tarihçi Herodot tarafından ürperten deri hastalığı olarak tarif edilmiş ve adı bu tanımlamadan gelmiştir. Genital herpes ise klinik olarak ilk kez 1736'da tanımlanmıştır (1).

Genomu DNA yapısında ve zarflı virüsler olan *herpesviridae* ailesindeki herpes virüslerin alfa-herpes virüs alt grubunda tip 1 herpes simpleks virüsü (HSV 1) ve tip 2 herpes simpleks virüsü (HSV 2) bulunmaktadır. Bilinen tek kaynağı insan olan virüs kuru ortamda yaşayamaz, bu sebeple aktif enfeksiyon alanından yakın kişisel temas ile bulaşır. Enfeksiyon primer, latent veya rekürren olabilir. İnsan popülasyonunun üçte birinde var olacak kadar yaygındır (1,2).

Genital herpeste HSV 1 veya HSV 2 etken olabilir. Geçmişte sıklıkla HSV 2'ye bağlı olduğu bildirilmişse de son yıllarda HSV 1'in prevalansı giderek artmaktadır. HSV 1'e bağlı gelişen herpes genitalis tüm genital herpeslerin %20-50'sini oluşturmaktadır (2-4). Genital HSV 1

enfeksiyonlarının artmasında seksüel çeşitliliğin artması ve otoinokülasyonun etkili olduğu düşünülmektedir. Kazanılmış HSV enfeksiyonu esnasında virüsün vücudun farklı bir alanında yeni bir enfeksiyona yol açması otoinokülasyon olarak isimlendirilir. Kişilerin kendi elleri aracılığıyla endojen veya bakım veren kişilerden temas yoluyla ekzojen inokülasyon ile bulaşarak genital herpes enfeksiyonuna neden olabilir (4). Cinsel aktif yaştan önce görülen primer genital herpes enfeksiyonlarında cinsel istismar mutlaka akılda tutulmalıdır. Diğer cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından değerlendirme yapılmalıdır (2-4). Yazımızda primer genital herpes tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

### Olgu

On yedi aylık kız hasta, bez bölgesinde bir aydır devam eden pişik yakınmasının son üç gündür hızla artması ve sulu şekil alması yakınması ile tarafımıza başvurdu. Ek yakınması, özgeçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vücut ısısı 38,5°C, diğer vital bulguları normaldi. Anal ve genital bölgede birleşme eğiliminde,

veziküler döküntü görüldü (Resim 1). Vücudunun başka bir bölgesinde veziküler döküntüye rastlanmadı. Diğer sistem muayenesi normaldi. Genital herpes düşünülen hastada cinsel istismarı düşündüren ek bulgu saptanmadı. Annede ala nasi lateralinde deri üzerinde eritemli zeminde krutlu lezyon dikkati çekti. Ancak lezyon aktif dönemde olmadığı için örnek gönderilmedi. Anne sorgulandığında lezyonun önce sulu tarzda olduğu, zaman zaman benzer lezyonun çıktığı öğrenildi.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit  $15,4 \cdot 10^3/\text{mcl}$  (%62 polimorf nüveli lökositler), C-reaktif protein 50,98 mg/L, immünoglobulin profili yaşına göre normal değerlerde saptandı. Vezikül sıvısından HSV 1 ve HSV 2 için viral polimeraz zincirleme tepkimesi (PCR) çalışılmak üzere sürüntü örneği, HSV enfeksiyonu ile görülme sıklığı arttığı bilinen HIV ve genital ülser ayırıcı tanısında önemli olan sifiliz için serolojik tarama testleri istendi. Hastaya 15 mg/kg/doz, günde beş dozda oral asiklovir başlanarak, %2 Goulard solüsyonu ile günde iki kez ıslak pansuman önerildi.

Bir hafta sonra yapılan kontrolde veziküllerin kaybolduğu, döküntünün krutlanarak iyileşmekte olduğu görüldü (Resim 2). Vezikül sıvısı örneğinden PCR (Light Cyler 2.0-Roche) ile yapılan çalışmada HSV 1 DNA pozitif, HSV 2 DNA negatif saptandı. HSV 1 ve HSV 2 immünoglobülin M ve G, sifiliz için bakılan VDRL-RPR (venereal disease reseach laboratory-rapid plasma reagin) ve anti HIV antikor negatif saptandı. Hastaya annenin teması ile geçen primer HSV 1 enfeksiyonu tanısı konularak takibe alındı. Aileye döküntülerin tekrarlayabileceği konusunda bilgi verildi.



**Resim 1.** Anal ve genital bölgede veziküler lezyonlar

## Tartışma

Erken çocukluk döneminde semptomatik primer herpes enfeksiyonunun gingivostomatit şeklinde ortaya çıkması alışıl gelmiş bir tablo iken genital herpes nadirdir. Genital herpes sıklıkla HSV 2 şeklinde görülse de HSV 1'in de görülebileceği akılda tutulmalıdır (3,5-9). Anne ve çocuğa bakım veren kişilerde bulunan HSV 1 enfeksiyonu ile doğrudan temasla ve hatta latent enfeksiyon varlığında enfekte kişinin sekresyonu ile bulaşabilir. Olgumuzun enfeksiyon kaynağının annedeki burun yan tarafında olan herpes enfeksiyonu olabileceği düşünüldü.

Genital herpes enfeksiyonu genellikle ılımlı ve kendini sınırlayan bir enfeksiyondur. Ancak bağışıklığı baskılanmış hastalarda hayatı tehdit edici boyuta ulaşabilir. Dizüri, ateş, inguinal bölgede ağrılı lenfadenopati, hatta %15 olguda aseptik menenjit eşlik edebilir (5,6). Olgumuzun muayenesinde ateş yüksekliği dışında sistemik bulgusu yoktu. Hastanın hikayesi, kan sayımı ve immünoglobulin profilinde bağışıklık sistemi yetmezliğini düşündüren bir bulgu yoktu.

Cinsel aktif yaş öncesi genital herpes görüldüğü zaman cinsel istismar varlığı mutlaka değerlendirilmelidir (3,7). Biz de olgumuzda cinsel istismarı göz önünde tutarak ayrıntılı muayenesini yaptık ancak şüpheli bir bulguya rastlamadık. Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan HIV ve sifiliz mutlaka ayırıcı tanıda düşünölmeli ve tetkik edilmelidir. Bizim olgumuzda her ikisi de saptanmadı.

Tanıda altın standart viral kültürde HSV'nin üretilmesi olsa da uygulaması kolay, hızlı ve oldukça spesifik ve sensitif olan vezikül sıvısından alınan sürüntü örneğinde



**Resim 2.** Krutlanmış veziküler döküntü

PCR ile viral DNA varlığının gösterilmesi klinik uygulamada en yararlı tanı yöntemi olarak önerilmektedir (3,9,10). Olgumuzda vezikül sıvısından alınan sürüntü örneğinde HSV 1 DNA saptanmıştı. HSV 1 serolojisinin negatif olması ilk defa etkenle karşılaşıldığını yani primer bir enfeksiyon ile karşı karşıya olduğumuzu göstermektedir.

Çocuklarda genital herpes tedavisinde önerilen bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Çocuklarda oral herpes, yetişkinlerde oral ve genital herpes için üç gün içinde başlanan antiviral tedavinin enfeksiyonun şiddetini, süresini ve virüs yayılımını azalttığı fakat latent enfeksiyon gelişme ve tekrarlama olasılığına etki etmediği bilinmektedir (11,12). Olgumuzda genital bölgede bulunan veziküller döküntülere ek olarak ateş yakınmasının da olması nedeni ile sistemik asiklovir (15 mg/kg/doz-5 dozda-po) tercih edildi. Üç gün içinde ateş ve ağrının, bir hafta sonra da lezyonların gerilediği görüldü.

### Sonuç

Herpes doğru şekilde tedavi edilse dahi latent ve rekürren enfeksiyona dönüşebilir. HSV enfeksiyonlarında asıl önemli noktanın bulaştan korunma olduğu unutulmamalıdır. HSV ile enfekte olduğu bilinen çocuğa bakım veren kişiler aktif lezyonu olmasa da bakım öncesi mutlaka el yıkamaları konusunda uyarılmalıdır.

### Etik

Hasta Onayı: Olgumuzun velisinden bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker. Konsept: Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammed Ali Varkal. Dizayn: Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammed Ali Varkal. Veri Toplama veya İşleme: Sevinç Gümüş Pekacar. Analiz veya Yorumlama: Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammed Ali Varkal, İsmail Yıldız, Ayşe Kılıç. Literatür Arama: Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammed Ali Varkal, İsmail Yıldız. Yazan: Sevinç Gümüş Pekacar, Deniz Özçeker, Muhammed Ali Varkal.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

- Whitley RJ, Kimberlin DW, Roizman B. Herpes simplex viruses. *Clin Infect Dis* 1998;26:541-53.
- Nahmias AJ, Von Reyn CF, Josey WE, et al. Genital herpes simplex virus infection and gonorrhoea. Association and analogies. *Br J Vener Dis* 1973;49:306-9.
- Stanberry LR. Herpes Simplex Virus. In: RM K, editor. *Nelson The textbook of paediatrics*. 19th edition ed. Philadelphia, USA: Elsevier Inc; 2011. p. 1097-104.
- Forward KR, Lee SH. Predominance of herpes simplex virus type 1 from patients with genital herpes in Nova Scotia. *Can J Infect Dis* 2003;14:94-6.
- Bromberg K, Hammerschlag M, Rawstron SA, et al. Sexually Transmitted Disease in Children and Adolescents. In: Harper J, Orange A, Prose N, editors. *Textbook of Pediatric Dermatology*. First ed ed. Oxford: Blackwell Sci; 2002. p. 1510-29.
- Corey L, Adams HG, Brown ZA, et al. Genital herpes simplex virus infections: clinical manifestations, course, and complications. *Ann Intern Med* 1983;98:958-72.
- Kaplan KM, Fleisher GR, Paradise JE, et al. Social relevance of genital herpes simplex in children. *Am J Dis Child* 1984;138:872-4.
- Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet* 2007;370:2127-37.
- Amir J, Harel L, Smetana Z, et al. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ* 1997;314:1800-3.
- Ramaswamy M, McDonald C, Smith M, et al. Diagnosis of genital herpes by real time PCR in routine clinical practice. *Sex Transm Infect* 2004;80:406-10.
- Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 1983;308:916-21.
- Sanders JE, Garcia SE. Pediatric herpes simplex virus infections: an evidence-based approach to treatment. *Pediatr Emerg Med Pract* 2014;11:1-19.





# İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü Enfeksiyonu İlişkili *Pneumocystis Jiroveci* Pnömonisi ve İntihar: Bir Otopsi Olgu Sunumu

## *Human Immunodeficiency Virus Infection Related Pneumocystis Jiroveci Pneumonia and Suicide: An Autopsy Case Report*

Taner Daş, Cumhuriyet Topal\*, Gökhan Umut\*\*, Murat Nihat Arslan\*\*\*, Gülhan Yağmur\*\*\*\*, Aytül Sargan\*\*\*\*\*, Hızır Aslıyüksek\*\*\*\*\*, Muzaffer Yıldırım, Ahmet Selçuk Gürler\*\*\*

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi, Patoloji Şubesi, İstanbul, Türkiye

\*Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

\*\*Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi AMATEM, 11. Psikiyatri Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*Adli Tıp Kurumu, Morg İhtisas Dairesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

\*\*\*\*\*Adli Tıp Kurumu Başkanlığı, İstanbul, Türkiye

### Öz

*Pneumocystis jiroveci* edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunda en sık rastlanan ve ciddi bir oportunistik enfeksiyondür. İnsan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu saptanan olgularda %80'e varan oranlarda gelişebilmektedir. Bu olgu intihar eden 32 yaşında HIV pozitif bir hastada gelişmiş *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi olgusudur. Olgu, akciğerlerde saptanan histopatolojik bulguların sunulması yanında HIV pozitif hastaların intihar eğilimi göstermelerine dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi, histopatoloji, akciğer, edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu, intihar

### Abstract

*Pneumocystis jiroveci* is the most common and serious opportunistic infection in acquired immune deficiency syndrome patients. It is detected in approximately 80% of human immunodeficiency virus (HIV) infected individuals. In this paper, we present a case of pneumocystic jiroveci pneumonia in a 32-year-old HIV-infected patient who committed suicide. We also present histopathological findings in the lung and aim to draw attention to suicidal tendency in HIV-infected individuals.

**Keywords:** *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, histopathology, lung, acquired immune deficiency syndrome, suicide

### Giriş

*Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PJP) edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu (AIDS) hastalığının en sık rastlanan ve ciddi bir komplikasyonudur (1). Kemoprofilaksi yapılmayan insan bağışıklık yetmezlik virüsü (HIV)

enfeksiyonlu olgularda %80'e varan oranlarda PJP gelişebilmektedir (2-4). Ayrıca kemoprofilaksi almayan organ transplant hastalarında %3,4-43, kemoterapi alan malignite hastalarında ise %2,6-43 oranlarında görüldüğü bildirilmiştir (2,4). Jia ve ark.'nın (5) intihar girişimi nedeniyle

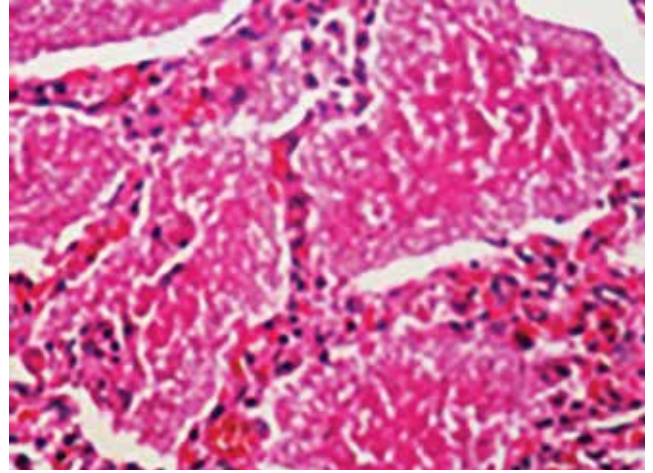
ölmüş 9900 kişilik erkek örneklemin 189037 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmalarında psikiyatrik hastalık oranı AIDS/HIV enfeksiyonu hastalarında %43,8, kontrol grubunda ise %5,6 olarak bulunmuştur. İntihar grubunun %0,44'ünde, kontrol grubunun ise %0,05'inde AIDS/HIV enfeksiyonu saptanmış olup psikiyatrik hastalık öyküsü olanlarda ve AIDS/HIV enfeksiyonu olanlarda intihar riskinin arttığı bildirilmiştir (5).

Bu olguda intihar sonucu ölen HIV pozitif bir hastada akciğerde saptanan histopatolojik bulgular literatür eşliğinde tartışılmıştır.

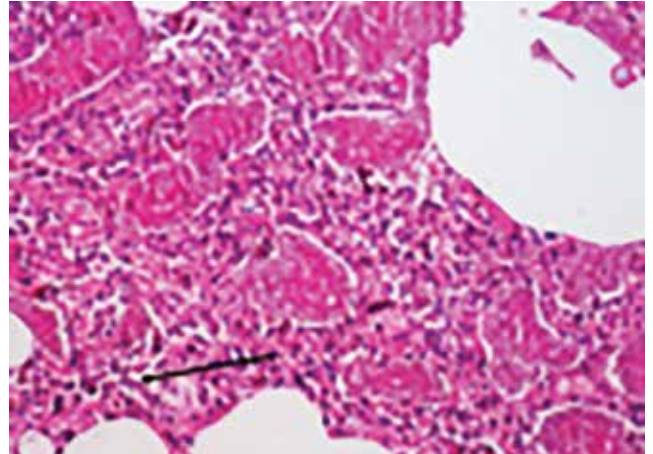
### Olgu

Bu olgu 32 yaşında erkek olup AIDS tedavisi gördüğü hastanenin yedinci kattaki penceresinden atlayarak öldüğü bildirilmiştir. Olguya ait tıbbi evrakların incelemesinde, ani nefes darlığı nedeniyle başvurduğu dış merkezlerde serolojik incelemede ELISA anti HIV testinin pozitif bulunduğu ve akciğer grafisinde bal peteği görünümü, toraks bilgisayarlı tomografisinde multipl nodüler lezyonlar saptandığı bildirilmiştir. Bu nedenle öncelikle PJP düşünüldüğü belirtilerek sulfamethoxazole/trimethoprim tedavisi başlandığı belirtilmiştir. Hekimin hastayı ziyaretinde psikolojik olarak olağan dışı bir durum saptamamasına rağmen hekimin hasta odasından ayrılmasından kısa bir süre sonra hastanın kendisini pencereden dışarıya atarak intihar girişiminde bulunduğu, yapılan müdahalelere rağmen hastanın eksitus olarak değerlendirildiği bilgisine ulaşılmıştır. Aynı odada bulunan diğer hastalar kişinin hiçbir ajitasyon ve depresyon bulgusu göstermediğini, kendilerinin müdahale etmesine fırsat kalmadan pencereden atlayarak intihar ettiğini belirtmişlerdir. Olguda sadece hastane evraklarına ulaşılabilmiş olup gönderilen belgeler arasında akciğer grafileri mevcut olmadığından bu konuda bir değerlendirme yapılamamıştır. Yapılan otopside, ölümün genel beden travmasına bağlı kafatası, pelvis ve kemik kırıklarıyla birlikte beyin kanaması ve beyin doku harabiyeti sonucu meydana geldiği saptanmıştır. Toksikoloji laboratuvarının raporuna göre kanda alkol, uyutucu, uyuşturucu madde bulunmamıştır. Olguda otopsi incelemesinde sağ akciğer 620 gram, sol akciğer 450 gram ağırlığında saptanmıştır. Akciğer yüzeyleri süngerimsi kıvamda ve antrakotik görünümde olup kesitlerinde yer yer gri renk değişimi dışında makroskopik patolojik özellik görülmemiştir. Beyinde yaygın subaraknoid kanama ve kontüzyon alanları izlenmiş olup kafatasında çok parçalı kırık saptanmıştır. Diğer organlarda makroskopik patolojik bulgu görülmemiştir.

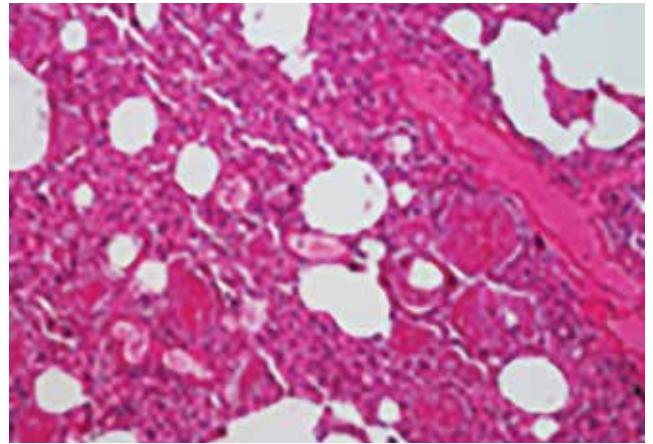
Olguda kalp, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin, beyincik, beyin sapı ve duradan alınan doku örneklerine 72 saat %10 formaldehit fiksasyonunu takiben rutin doku takibi prosedürü uygulanmıştır. Hematoksilen ve eosin boyama



**Resim 1.** *Pneumocystis jiroveci* pnömonisinde alveolar eozinofilik eksuda (daire içinde) (H&E 400 BBA)  
BBA: Büyük büyütme alanı



**Resim 2.** Alveol lümenlerinde eozinofilik köpüksü eksuda yanında tip II pnömositlerde hiperplastik değişiklikler (ok) (H&E x200 BBA)  
BBA: Büyük büyütme alanı



**Resim 3.** Alveol lümenlerinde eozinofilik köpüksü eksuda (daire içinde) (H&E x100 BBA)  
BBA: Büyük büyütme alanı

yöntemi sonrasında elde edilen kesitler ışık mikroskobu ile incelenmiştir. Mikroskobik incelemede akciğerlerde hafif interstisyel kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu ile alveol lümenlerinde difüz eozinofilik köpüksü eksuda, intersitisyel fibrozis ve dev hücreler saptanmış ve bu bulgular klinik bulgularla birlikte yorumlandığında PJP lehine değerlendirilmiştir (Resim 1, 2, 3).

### Tartışma

*Pneumocystis jirovecii* önceleri bir protozoa olduğu düşünülmüş ve *Pneumocystis carinii* olarak adlandırılmıştır. Ancak günümüzde moleküler biyolojik çalışmalara dayanarak ascomycetes ile ilişkili bir mantar (fungus) olduğu bilinmektedir (6). *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carinii*) ikinci dünya savaşı sırasında ve sonrasında malnütrisyonlu çocuklarda plazma hücreli pnömoni ile birlikte tanımlanmıştır (7,8). Bugün ise PJP en sık AIDS ve transplant hastalarında görülmektedir (8,9). T hücre immün yetmezliği olan hastalarda organizmanın immün cevabı zayıf olup sıklıkla lenfosit, makrofaj ve plazma hücrelerini içerir (8). *Pneumocystis jirovecii* ultrastrüktürel olarak çevresinde trofozoid prosesler ve vakuoller içeren kalın duvarlı yuvarlak şekilli intakt kistler ve kresent şeklinde çöküntülü kistlerden meydana gelir. Kistler 4 µm çapında olup dış yüzünde kalın ve iç yüzünde nispeten daha ince bir tabakadan oluşur. Kistlerin içi boş olabilmekte birlikte sporozoidler içerebilir. Trofozoidler 1,5-12 µm uzunluğunda, pleomorfik, intrakistik veya ekstrakistik nükleus ve sitoplazmaya sahiplerdir (10). Benfield ve ark. (1) elektron mikroskobu incelemesinin rutin boyama ile kullanılan ışık mikroskobuna kıyasla teşhis avantajının olmadığını belirtmektedir. PJP'de saptanan enflamasyon, interstisyel fibrozis ve alveol epitel erozyonunun gelişen respiratuvar yetmezliğin temeli olduğu düşünülmüştür (1). PJP'de ışık mikroskobunda alveoller, eksudatif pulmoner ödem veya alveolar lipoproteinoza benzer köpüksü eozinofilik eksudat ile dolu olarak görülür. Olgunun mikroskobik incelemesinde, alveol lümenlerinde eozinofilik köpüksü eksuda yanında tip II pnömositlerde hiperplastik değişiklikler ve dev hücreler görülmektedir (Resim 1, 2, 3). Mikroskobik olarak organizma yükünün az olduğu biyopsilerde histoplazma ve kriptomokkusu dışlamak zor olabilir. Bu tip durumlarda spesifik immünohistokimyasal inceleme teşhisi destekleyebilir (11).

*Pneumocystis jirovecii* morfolojik olarak saptamaya yönelik çok sayıda boya kullanılmaktadır (12,13). Ayrıca *pneumocystis jirovecii* tanısında moleküler tanı yöntemlerinin *mikroskopik tanı* yöntemlerinden daha yüksek oranda duyarlılığa sahip olduğu bildirilmiştir (14). Ancak bu olguda mikrobiyolojik örnekleme yapılmadığından yukarıdaki sayılan boyama ve polimeraz zincirleme tepkimesi yöntemleri uygulanamamıştır.

Stres-diyatez modeline göre yalnızca psikiyatrik hastalıkla değil bir diyatez (yatkinlik) ile de intihar eylemi gerçekleştirilebileceği ileri sürülmüştür. Bu modelde kişilerin daha dürtüsel olduğu belirtilmiştir (15). Ayrıca ümitsizliğin de intihar eylemi için bir risk etkeni olduğu gösterilmiştir (16). İntihar öncesi herhangi bir ajitasyon ya da depresyon bulgusu göstermediği bildirilen olguda tek başına depresyon gelişmeden ortaya çıkan çaresizlik hissinin intihara yol açmış olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca stres-diyatez modeline göre olguda intihar eylemi dürtüsel, anlık bir karar sonucu da gerçekleşmiş olabilir.

### Sonuç

Çalışmada HIV enfeksiyonu olan hastalarda immün yetmezliğe bağlı olarak gelişebilecek PJP'de akciğerlerde saptanan histopatolojik bulgulara dikkat çekmek istenmiştir ve bunun yanında bu tip hastalarda intihar etme eğiliminin akılda tutulması ve gerekli tedbirlerin alınmasının önemi vurgulanmıştır.

### Etik

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen olgu otopsi olgusu olduğundan Adli Tıp Kurumu Bilimsel Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Taner Daş, Aytül Sargan, Ahmet Selçuk Gürler. Konsept: Taner Daş, Murat Nihat Arslan, Hızır Aslıyüksel, Ahmet Selçuk Gürler. Dizayn: Taner Daş, Aytül Sargan. Veri Toplama veya İşleme: Taner Daş, Cumhuriyet Selçuk Topal, Gökhan Umut, Hızır Aslıyüksel. Analiz veya Yorumlama: Taner Daş, Cumhuriyet Selçuk Topal, Gökhan Umut, Gülhan Yağmur, Muzaffer Yıldırım, Hızır Aslıyüksel. Literatür Arama: Taner Daş, Aytül Sargan. Yazan: Taner Daş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Benfield TL, Prento P, Junge J, et al. Alveolar damage in AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest* 1997;111:1193-9.
2. Mansharamani NG, Balachandran D, Vernovsky I, et al. Peripheral blood counts during *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunocompromised patients without HIV infection. *Chest* 2000;118:712-20.
3. Barry SM, Johnson MA. *Pneumocystis carinii* pneumonia: a review of current issues in diagnosis and management. *HIV Med* 2001;2:123-32.
4. Dinmez S, Çilli A, Özbudak Ö. İmmün Yetmezliği Olmayan Sağlıklı Bir Kişide *Pneumocystis Jirovecii* (*Pneumocystis Carinii*) Pnömonisi. *Toraks Dergisi* 2005;6:77-80.

5. Jia CX, Mehlum L, Qin P. AIDS/HIV infection, comorbid psychiatric illness, and risk for subsequent suicide: a nationwide register linkage study. *J Clin Psychiatry* 2012;73:1315-21.
6. Brooks GF, Butel JF, Morse SA. Jawetz, Melnick, and Adelberg's Medical Microbiology. New York: Appleton & Lange/Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2001.
7. Nouza M. *Pneumocystis carinii* pneumonia after 40 years. *Infection* 1992;20:113-7.
8. Schnadig VJ. Cytopathology of infectious and inflammatory disease. In: Kradin RL, editor. *Diagnostic pathology of infectious disease*. 2010. 1<sup>st</sup> edition ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier. p.56.
9. Thomas CF, Jr., Limper AH. *Pneumocystis pneumonia*. *N Engl J Med* 2004;350:2487-98.
10. Farris III AB, Selig MK, Nielsen GP. Ultrastructural diagnosis of infection. In: Kradin RL, editor. *Diagnostic pathology of infectious disease*. 1st edition ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2010. p. 90-3.
11. Kradin RL, Mark EJ. Pulmonary Infections. In: RL K, editor. *Diagnostic pathology of infectious disease*. 1st edition ed. Philadelphia: PA: Saunders Elsevier; 2010. p. 137-8.
12. Hadley WK, Valerie LNG. *Pneumocystis*. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al., editors. *Manuel of Clinical Microbiology*. 7th edition ed. Washington: ASM Pres; 1999. p. 1200.
13. Walzer PD. Principles and Practice of Infectious Diseases. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. 4th edition ed. New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 2475.
14. Lipschik GY, Gill VJ, Lundgren JD, et al. Improved diagnosis of *Pneumocystis carinii* infection by polymerase chain reaction on induced sputum and blood. *Lancet* 1992;340:203-6.
15. Mann JJ, Waternaux C, Haas GL, et al. Toward a clinical model of suicidal behavior in psychiatric patients. *Am J Psychiatry* 1999;156:181-9.
16. Gooding P, Tarrier N, Dunn G, et al. Effect of hopelessness on the links between psychiatric symptoms and suicidality in a vulnerable population at risk of suicide. *Psychiatry Res* 2015;230:464-71.