



# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2016  
Cilt/Volume 54  
Sayı/Issue 4  
Aralık/December

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

# 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: savasozturk@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 Kliniği, 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 Pehlivanoğlu

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 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

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Muğla, Türkiye

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

##### Mustafa Velet

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

E-mail: mustafavelet@yahoo.com

#### Esmâ Yücetaş

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

#### Cerrahi Bilimler / Surgical Medicine

##### Sami 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 Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

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

#### Macit Koldaş

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

#### Murat Haluk Özkuş

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

#### Savaş Öztürk

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

#### Feyza Önder

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

#### Gönül Şengöz

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 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 Hastalıklar 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/alkaline 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 hazırlanma süreci ve baskısı 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 İkleri'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.



Yayıncı/Publisher

Erkan Mor

Yayın Yönetmeni/Publication Director

Nesrin Çolak

Yayın Koordinatörü/Publication Coordinator

Burak Sever

Proje Koordinatörü/Project Coordinator

Ebru Boz

Web Koordinatörleri/Web Coordinators

Eren Arsel

Turgay Akpınar

Proje Asistanları/Project Assistants

Hatice Balta

Eda Koluksa

Zeynep Altındağ

Grafik Departmanı/Graphics Department

Ayda Alaca

Çiğdem Birinci

Araştırma&Geliştirme/Research&Development

Büşrah Toparlan

Mali İşler Koordinatörü/Finance Coordinator

Sevinç Çakmak

Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1

34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27

E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.

Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Aralık 2016/December 2016

ISSN: 1302-0072

Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır. International scientific journal published quarterly.



# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

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

**Uz. Dr. Süleyman Ahabab**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları 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**  
Bezmialem 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 Atoağlı**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları 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. Saime Gül Barut**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

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

**Prof. Dr. Adrian Covic**  
G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

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

**Doç. Dr. Erhan Çetin**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

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

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

**Doç. Dr. Banu Dane**  
Bezmialem 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

**Kalkas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ABD, Kars, Türkiye**

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

**Doç. Dr. Hayrettin Daşkaya**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Tevlik Ecdar**  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Prof. Dr. Murat Erel**  
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 Zerrin Erkal**  
Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, 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 Hastanesi, Londra, İngiltere

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

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

**Prof. Dr. Richard J Johnson**  
Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

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

**Doç. Dr. Mehmet Kanbay**  
Koç 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 Hastalıkları 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 Kazancıoğlu**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Mehmet Kendir**  
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

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

**Prof. Dr. Kadir Kotil**  
İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, 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**  
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Gökçen Orhan**  
Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi 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 Anabilim Dalı, Ordu, Türkiye

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

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

**Prof. Dr. Orhan Özturan**  
Bezmialem 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, Cincinnati, ABD

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

**Prof. Dr. Tevlik 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 Süleyman Demirel Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

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

**Prof. Dr. Dilşad Sindel**  
İstanbul Üniversitesi 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 Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Bebek Kliniği, Ankara, Türkiye

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

**Uzm. Dr. Özgür Tanrıverdi**  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi 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 Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**Doç. Dr. Sedat Üstünoğlu**  
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-İstanbul-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.

### 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-İstanbul-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-İstanbul-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.**

#### 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

**Fax:** +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

Findıkzade - 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 ölçüler arasında 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 yayını, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm ölçüler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalarıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, metinde 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>) kuralına göre düzenlenmelidir.

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

Dergi kaynaklarda kullanılmak üzere Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmamalıdır.

Haseki Tıp Bülteni makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

#### Genel Kurallar

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

Bu sistem ile toplanan makaleler ICME-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulaklim-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 da 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtiği yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır.

Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün ), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı 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 sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

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

Hastalar mahremiyet hakkında sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiş bir onay vermediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir taslağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, bilgilendirilmiş 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 çalışmalarında ise "Guide for the care and use of laboratory animals (<https://oacu.oir.nih.gov/regulations-standards>) doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmek ve kurullardan etik kurul onay raporu alınmalıdır. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çatışması ve maddi destekleri bildirmelidir.

#### 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 yazılarda 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, dergiye 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 ayrıntı içermelidir. Kullanılan istatistik yöntemler açık olarak belirtilmelidir.

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

Tartışma bölümünde, elde edilen bulguların doğru ve ayrıntılı bir yorumu verilmelidir. Bu bölümde kullanılacak literatürün, yazarların bulguları ile direkt ilişkili 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 kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özetle ve metinde yapılan kısaltmalar birbirinden bağımsız olarak ele alınmalıdır. Özet bölümünde kısaltılması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

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

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

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

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan 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, 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) 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/nccid/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 amaçla hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alınıp 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 konusundaki 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 değerlendirmeye yazılabilir. 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. The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

#### 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 author(s), 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 "(name), unpublished data, 19)".

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 Q, 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):[24 screens]. Available from: URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/ED/aid.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

- 194 Sağlık Hizmetleri Sunumunda İnovasyon**  
Haluk Şengün, İstanbul, Türkiye

### Özgün Araştırmalar

- 199 Farelerde Hipoksi Reaksiyasyonu Hasarında Eritropoietinin Ortalama Trombosit Hacim Düzeyleri Üzerindeki Akut Etkisi**  
Constantinos Tsompos, Constantinos Panoulis, Konstantinos Toutouzas, Aggeliki Triantafyllou, George Zografos, Apostolos Papalois, Mesologi, Atina, Pikermi, Yunanistan
- 207 Çocuklarda Sugammadeks ve Neostigmin Kullanımının Ekstübasyon Süreleri Açısından Karşılaştırılması**  
Dilek Güzelce, Pınar Kendigelen, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Güner Kaya, Fatih Altıntaş, İstanbul, Türkiye
- 212 Sevofluran Remifentanil Anestezisiyle Laparoskopik Kolesistektomi Uygulanan Hastalarda Analjezi Nosisepsiyon İndeksi Kullanılarak Hemodinamik Reaktivite Tahmini**  
Ali Şefik Köprülü, Mehmet Toptaş, Yaşar Gökhan Gül, Ali Haspolat, Halime Yılmaz, Ecder Özenç, İstanbul, Türkiye
- 219 İlk Trimester Tekrarlayan Spontan Gebelik Kayıplarında Servikal Elastosonografinin Tanısal Değeri**  
Doğa Fatma Öcal, Yasemin Çekmez, Esengül Türkyılmaz, İsmail Burak Gültekin, Yeşim Uçar, Mehmet Fırat Mutlu, Tuncay Küçüközkan, Ankara, Türkiye
- 224 Gebelikte Ultrason: Güneybatı Türkiye'deki Gebe Kadınların Bilgi ve Beklentilerinin Kesitsel Çalışması**  
Burcu Kasap, Emine Neşe Yeniçeri, Melike Nur Akın, Eren Akbaba, Mert Küçük, Nilgün Öztürk Turhan, Aylin Sağlam, Muğla, İstanbul, Türkiye
- 232 Elektif Cerrahi Operasyon Planlanan Hastaların Pre-operatif Nutrisyonel Durumunun Değerlendirilmesi ve Nutrisyonel Destek Gereksiniminin Belirlenmesi**  
Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak, Cihad Tatar, Adil Koyuncu, Suat Benek, Hüsnü Aydın, Gamze Çitlak, Halit Özgül, İstanbul, Türkiye
- 237 Perkütan Nefrolitotomi Sonrası Gelişen Plevral Efüzyonların Değerlendirilmesi: 49 Olgunun Analizi**  
Erkan Akar, Mikat Arif Haberal, Sedat Öner, Mehmet Hakan Üstün, Abdullah Erdoğan, Bursa, Türkiye

### Olgu Sunumları

- Retroperitoneal Miyelolipom İlişkili Cushing Sendromu**  
**241** Betül Çavuşoğlu, Evrim Çakır, Süleyman Ahabab, Fatih Türker, Esra Ataoğlu, Mustafa Yenigün, İstanbul, Türkiye
- Bir Yenidoğanda Freeman-Sheldon Sendromunun Hemofili A ile Birlikteliği**  
**243** Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar, Hüseyin Arslan, Fatma Betül Çakır, İstanbul, Türkiye
- Bilateral Primer Lakrimal Bez Lenfoması**  
**246** Kürşad Ramazan Zor, Erkut Küçük, Nesrin Tutaş Günaydın, Ayşe Feyza Önder, Niğde, İstanbul, Türkiye
- Anterior Üretraya Uzanım Gösteren Glans Penis Ateşli Silah Yaralanması: Nadir Bir Olgu Sunumu**  
**249** Özkan Onuk, Burak Arslan, Fatih Yanaral, Aydın İsmet Hazar, Arif Özkan, Tuğrul Cem Gezmiş, Barış Nuhoğlu, İstanbul, Türkiye
- Düşük Doz ile Ortaya Çıkan Şiddetli Metotreksat Toksikitesi: Bir Olgu Sunumu**  
**252** Filiz Topaloğlu Demir, Yavuz Tezcan, Zafer Türkoğlu, Şerife Başaran, İstanbul, Türkiye
- İstanbul Sultanahmet Meydanı Bombalı İntihar Eylemi Sonrası Acil Servis Yönetimi: Bir Hastanenin Deneyimi**  
**255** Asım Kalkan, Özgür Söğüt, İstanbul, Türkiye





# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Contents

#### Review

- 194** **Innovation in Health Care Delivery**  
Haluk Şengün, İstanbul, Turkey

#### Original Articles

- 199** **The Acute Effect of Erythropoietin on Mean Platelet Volume Levels during Hypoxia Reoxygenation Injury in Rats**  
Constantinos Tsompos, Constantinos Panoulis, Konstantinos Toutouzas, Aggeliki Triantafyllou, George Zografos, Apostolos Papalois, Mesologi, Athens, Pikermi, Greece
- 207** **Comparison of Sugammadex and Neostigmine in Terms of Time to Extubation in Pediatrics**  
Dilek Güzelce, Pınar Kendigelen, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Güner Kaya, Fatih Altıntaş, İstanbul, Turkey
- 212** **Prediction of Hemodynamic Reactivity during Sevoflurane Remifentanyl Anesthesia for Laparoscopic Cholecystectomy Using Analgesia Nociception Index**  
Ali Şefik Köprülü, Mehmet Toptaş, Yaşar Gökhan Gül, Ali Haspolat, Halime Yılmaz, Ecder Özenç, İstanbul, Turkey
- 219** **Diagnostic Value of Elastasonographic Evaluation of Cervix in Idiopathic Recurrent Spontaneous Miscarriage in the First Trimester**  
Doğa Fatma Öcal, Yasemin Çekmez, Esengül Türkyılmaz, İsmail Burak Gültekin, Yeşim Uçar, Mehmet Fırat Mutlu, Tuncay Küçüközkan, Ankara, Turkey
- 224** **Ultrasound in Pregnancy: A Cross-sectional Study of Knowledge and Expectations among Pregnant Women in Southwest Turkey**  
Burcu Kasap, Emine Neşe Yeniçeri, Melike Nur Akın, Eren Akbaba, Mert Küçük, Nilgün Öztürk Turhan, Aylin Sağlam, Muğla, İstanbul, Turkey
- 232** **Assessment of the Pre-operative Nutritional Status of Patients who were Scheduled for Elective Surgery and Determination of Nutritional Support Requirements**  
Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak, Cihad Tatar, Adil Koyuncu, Suat Benek, Hüsnü Aydın, Gamze Çıtlak, Halit Özgül, İstanbul, Turkey
- 237** **Evaluation of Pleural Following after Percutaneous Nephrolithotomy: An Analysis of 49 Cases**  
Erkan Akar, Mikat Arif Haberal, Sedat Öner, Mehmet Hakan Üstün, Abdullah Erdoğan, Bursa, Turkey

#### Case Reports

- 241** **Retroperitoneal Myelolipoma-related Cushing's Syndrome**  
Betül Çavuşoğlu, Evrim Çakır, Süleyman Ahabab, Fatih Türker, Esra Ataoğlu, Mustafa Yenigün, İstanbul, Turkey
- 243** **Freeman-Sheldon Syndrome Associated with Hemophilia-A in a Newborn**  
Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar, Hüseyin Arslan, Fatma Betül Çakır, İstanbul, Turkey
- 246** **Bilateral Primary Lacrimal Gland Lymphoma**  
Kürşad Ramazan Zor, Erku Küçük, Nesrin Tutaş Günaydın, Ayşe Feyza Önder, Niğde, İstanbul, Türkiye
- 249** **Management of Gunshot Injury of Glans Penis that Extends to Anterior Urethra: A Rare Case Report**  
Özkan Onuk, Burak Arslan, Fatih Yanaral, Aydın İsmet Hazar, Arif Özkan, Tuğrul Cem Gezmiş, Barış Nuhoğlu, İstanbul, Turkey
- 252** **A case of Severe Low-dose Methotrexate-induced Toxicity**  
Filiz Topaloğlu Demir, Yavuz Tezcan, Zafer Türkoğlu, Şerife Başaran, İstanbul, Turkey
- 255** **Emergency Department Management Following the Sultanahmet Square Suicide Bombing in İstanbul: One Hospital's Experience**  
Asım Kalkan, Özgür Söğüt, İstanbul, Turkey



# Sağlık Hizmetleri Sunumunda İnovasyon

## Innovation in Health Care Delivery

Haluk Şengün

Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye

### Öz

Bilgi çağında yaratıcılık ekonomisine geçişin simgesi haline gelen inovasyon, yeni yaklaşımların, teknolojilerin ve çalışma şekillerinin gelişim sürecidir. Bilgiyi kullanılabilir hale dönüştüren yaratıcı süreçlerin bütünüdür. İnsani ve finansal kaynaklarımızı en verimli şekilde harekete geçiren, "dönüştüren ve değiştiren", yaşam bilimlerindeki devrimi insanımızın ve insanlığın refahı için kullanan ve bilimin öncülüğünde ulusal ekonominin hızlandırıcı olan inovasyon ve destek sistemlerinin kurulması, verimli bir şekilde yürütülmesi için gerekli alt yapının ve denetimlerin sağlanması, ülkelere özgü çözümler içeren sektörel stratejilerin belirlenmesi, alanında uzun vadeli sürdürülebilir, tutarlı ve öngörülebilir politikalarla ilerlenmesi kaydıyla anlamlı olacaktır. Son yıllarda teknolojiye yaşanan devrimsel gelişmeler, teşhis ve tedavi hizmetlerinin sunum şekline ve kalitesine etkileriyle sağlıkta önemli dönüşümlere sebep olmuştur. İnovatif uygulamaların en büyük kaynağı ve kullanıcılarından biri olan sağlık hizmetlerindeki konsept değişikliğinin Türkiye'deki ve dünyadaki durumu ve inovasyonun sağlık sektöründeki yeri ve önemi bütünsel bakış açısıyla sentezlenmiştir.

**Anahtar Sözcükler:** İnovasyon, sağlık sistemi, araştırma-geliştirme

### Abstract

Innovation has become the symbol of transforming into creative economy and is a process of development for new approaches, technologies and working methods. It is a whole of processes that makes information useable. The innovative capacity of the industry is considered to be one of the most important elements determining international competition. Developing innovation and support systems, providing the infrastructure and inspections required for running them effectively, forming industrial problem solving strategies tailored for individual countries, progressing in accordance with long-term, sustainable, consistent and predictable policies as a whole is the only viable method to implement innovations, which utilize manpower and economic resources, transform and change, use revolutions in life sciences for the good of the public and human welfare and are catalysts for national economy in the light of science. The revolutionary developments in technology in the recent years have caused crucial transformations in healthcare field through their improvements on presentation formats and quality in diagnosis and treatment services. The status of conceptual changes in healthcare industry, which is one of the major sources and utilizers of innovative practices, the place and importance of innovation in healthcare system in Turkey and in the world are synthesized in a holistic approach.

**Keywords:** Innovation, healthcare system, research-development

### Giriş

Son yıllarda teknolojiye yaşanan devrimsel gelişmeler, teşhis ve tedavi hizmetlerinin sunum şekline ve kalitesine etkileriyle sağlıkta önemli dönüşümlere sebep olmuştur. İnovatif uygulamaların en büyük kaynağı ve kullanıcılarından biri olan sağlık hizmetlerindeki konsept değişikliğinin ülkemizdeki ve dünyadaki durumu ve inovasyonun sağlık sektöründeki yeri ve önemi bütünsel bakış açısıyla sentezlenmiştir.

Bilgi çağında yaratıcılık ekonomisine geçişin simgesi haline gelen inovasyon, yeni yaklaşımların, teknolojinin ve çalışma şekillerinin gelişim sürecidir. Yenilik iyi bir fikirle başlamaktadır; ancak iyi bir fikirden daha fazlası ile devam etmektedir. İnovasyon, iyiyi kullanılabilir hale dönüştüren yaratıcı sürecin bütünüdür. Tamamlanabilir, başarılı ve gelecek vaat eden her şey sağlığın geliştirilmesi, hastalıkların önlenmesi ve hasta bakım yönetimini daha iyi hale getirmede bir araç olabilmektedir. İnovasyon, bazen uzak hedeflere ulaşmak için yola çıkılan ve büyük

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Haluk Şengün  
Bahçeşehir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Sağlık Yönetimi Bölümü, İstanbul, Türkiye  
E-posta: haluksengun@hotmail.com

**Geliş Tarihi/Received:** 13 Ocak 2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07 Mart 2016

©Telif Hakkı 2016 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2016 by The Medical Bulletin of  
Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

başarılarla sonuçlanan bir süreçtir. Tarih boyunca birçok küçük başlangıç, hasta sağlığı, toplum ve sağlık sisteminin düzeltilmesinde anlamlı gelişmeler yaratmıştır. Hemşirelik bakım hizmetleri boyutundan konuyu örneklerirsek; 1860'da Nightingale'in öncü istatistiksel çalışması hasta bakım alanında önemli bir inovasyondur. Ölüm oranlarının en sık olarak hastanede doğum yapan kadınlarda olduğunu kanıtlayan ve bakımın önemini vurgulayan bu yenilikle, doğum yapan kadınların hayatları kurtarılmıştır. Kuzey Afrika'da, hemşirelerin HIV/AIDS'li bireyleri desteklemek için cep telefonları ile iletişim kurarak antiretroviral tedaviye telefon görüşmeleriyle hasta danışmanı olarak katılması sonucunda hastaların distreslerinin anlamlı derecede azaldığı belirlenmiştir. Kanguru anne bakımı, toplumsal olarak kabul edebilir; kolay, ekonomik ve güvenli bir yöntemdir. Amerikalı bir hemşire tarafından geliştirilen bu yeni fikrin Zimbabwe ve gelişmekte olan ülkelerde neonatal mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir.

İnovasyon sözcüğü Türkçede "yenilik", "yenileme/yenilenme", "yenilikçi" gibi sözcüklerle karşılanmaya çalışılsa da, anlamı tek bir sözcükle ifade edilemeyecek kadar geniştir (1). İnovasyon süreç olarak, "bir fikri pazarlanabilir bir ürün ya da hizmete, yeni ya da geliştirilmiş bir imalat yahut dağıtım yöntemine, ya da yeni bir toplumsal hizmete dönüştürmektir" (2). Günümüzde rekabet üstünlüğünün önemli belirleyicisi haline gelen inovasyon, bilgiyi pazar değeri taşıyan ürünlere dönüştürerek ekonomik ve toplumsal refahı artırmaktadır. Sağlık sektörü, teknolojik ve bilgi yoğun hem de yüksek inovatif potansiyelli sektörlerin başında gelmektedir. Sağlık sektörü için yaşamsal öneme sahip olan inovasyon, getirdiği yenilik ve ilerlemelerle toplumsal refahın ve yaşam kalitesinin temel belirleyicilerinden biri haline gelmektedir. İnovasyonun sağladığı yenilikçi ürün ve hizmetler, erken teşhis ve tedavi imkanlarını artırarak ileride karşılaşılabilecek maliyetlerin önüne geçilmesini sağlamaktadır. Bu sayede uzun dönemde sağlık sisteminde sağlanan verimlilik artışıyla hasta yararına alternatif çözüm seçenekleri oluşturulabilmektedir. Ayrıca sağlıkla iç içe yatay-dikey bağlantılı birçok sektöre de pozitif dışsallıklar sağlanabilmektedir. İnovasyon sayesinde kaynakların çok kısıtlı olduğu sağlık hizmetlerinde ileri teknolojilerin kullanılarak ucuz ve erişilebilir çözümler üretilmesi esas olmaktadır. Nüfusun artması ve giderek yaşlanması sonucunda hastalık yapısı ve buna bağlı olarak sağlık bakım ihtiyaçları da değişmektedir. Birleşmiş Milletler tarafından yapılan ileriye yönelik hesaplamalara göre, bugün gelişmiş ülkelerin nüfusunun beşte biri 60 yaş üzerinde iken, bu oranın 2050 yılında üçte bire çıkması ve her çocuk başına iki yaşlı düşeceği öngörülmektedir. Yaşlı nüfusun artması ve yaşam biçimlerindeki değişimler, kronik hastalıklarda çok hızlı bir artışa neden olmaktadır. Bugün için dünyada bir yıl

içerisinde gerçekleşen ölümlerin yüzde 59'undan, toplam hastalık yükünün ise yüzde 46'sından kronik hastalıklar sorumlu tutulmaktadır (3). Kişilerin gelir düzeyi arttıkça, sağlık hizmetlerinden beklentileri de farklılaşmakta ve talep yapısı değişmektedir (4). İnovasyonun getirdiği genetik tanı ve tedavi yöntemleri, lazer teknolojisi, kansız cerrahi yöntemler, tele tıp, robotik tıp alanındaki gelişmeler ile uzaktan izleme imkanı sağlayan bilişim teknolojileri ve sağlık altyapısının yaygınlaşmasıyla hastanelerin yakında tümüyle tele tıp platformlarına dönüşeceği ve tüm sağlık işlemlerinin ve hizmetlerinin daha gelişmiş mobil cihazlar aracılığıyla sunulacağı, hastanede yatış oranları ve sürelerinin daha da azalacağı, evde bakım ve izlem hizmetlerinin ön plana çıkacağı düşünülmektedir. Sağlık yöneticilerinin, kuruluşları yönetmenin yanı sıra ve bundan daha çok, teknoloji yönetimi, evde bakım, uzaktan izlem ile hasta ve yakınlarının eğitimi işlerinin düzenlenmesine ağırlık vermeleri beklenmektedir (5). Bu gelişmelerin paralelinde doktorların uzmanlık alanlarının, hemşirelerin ve diğer sağlık personelinin görev tanımlarının değişmesi, alanda yeni yeni mesleklerin ortaya çıkması öngörülmektedir.

Sağlık hizmetlerinde çarpıcı bir başka konsept değişikliği de kişiselleşen, kişinin kendi sağlığı üzerinde sorumluluk aldığı, tüketici odaklı hastane ve doktor üzerinden aşırı yüklü sağlık hizmeti almaya yönelik, koruyucu sağlık uygulamalarını destekleyen bilişim ve iletişim teknolojilerinin yoğun kullanıldığı ve inovasyonun sağlığın her detayında büyük önem kazandığı bir hizmet anlayışında yaşanmaktadır (6).

Uluslararası çalışmalar sağlık harcamalarındaki artışın, ekonomik büyümeden %50 daha fazla gerçekleşme eğiliminde olduğunu göstermektedir. Avrupa Birliği-15 (AB) ülkelerinde %9 civarında olan sağlık harcamalarının Gayri Safi Yurt İçi Hasıla (GSYİH) içerisindeki payının, 2020 yılında %16'ya çıkacağı tahmin edilmektedir (Avrupa Komisyonu İşletme ve Sanayi Genel Müdürlüğü, 2004). Türkiye'de ise 2007'de %6 düzeyinde olan sağlık harcamalarının GSYİH içindeki payının, 2033 yılına kadar %9,7'ye ulaşacağı öngörülmektedir (2).

Türkiye'nin önünde sağlık sektöründe yaratacağı yenilikçi ürün ve hizmetlere ilişkin önemli fırsatlar mevcuttur. Türkiye'nin doğu ile batı arasında köprü konumunda olması bir taraftan sağlık turizmi açısından önemli fırsatlar sağlarken bir taraftan da önüne iki farklı pazar dinamiğinin yaratmış olduğu özel fırsatları sunmaktadır. Batıda gittikçe yaşlanan, kalite ve verimlilik konusunda yüksek standartları olan oldukça rekabetçi zor bir pazar ile güney ve doğuda genç nüfusu yoğun, hızla gelişen bir orta sınıfa sahip ancak teknolojik imkanları ve hizmet kalitesi henüz gelişmemiş yine zor ve rekabetçi bir başka pazar, Türkiye için ilginç ancak hızlı ve etkin tepki vermeyi gerektiren ürün ve hizmet kombinasyonlarına dair fırsatları

da beraberinde getirmektedir (7). Ayrıca nüfus büyüklüğü ve sağlık sigortası kapsamının yaygınlaştırılmasıyla artan sağlık hizmeti talebinin yanında, coğrafi açıdan dünya pazarlarına yakınlığının da yaratacağı önemli bir avantaja sahiptir.

Türkiye, sağlık turizmi için öncelik verilmesi gereken bir cazibe merkezidir. Sağlık turizminin desteklenmesiyle, sağlık hizmetleri sunumunda ve finansmanında yenilikçi uygulamaların hızlanması kaçınılmaz görülmektedir (yenilikçi tedavilerin, ilaç ve cihazların Türkiye’de kullanılıyor olması, elektronik sağlık kayıtlarının transfer edilebilmesi, Avrupa sağlık sigorta sistemleriyle uyumlu çalışabilen sistemler, vs.) (8).

İnovasyonun desteklenmesi hem toplumun sağlık düzeylerinde iyileştirmelere hem de sağlık sektörü ekonomisine katkılar sağlar. Ancak inovasyon kendiliğinden gelişen bir süreç değildir. Sağlık sektöründe inovasyonun belirleyicilerini harekete geçirerek toplumun sağlık düzeyinin yükseltilmesi tüm hükümetlerin öncelikli hedeflerinden birini oluşturur (8,9). Birlikte yürütülmesi gereken karmaşık işlevler nedeniyle, hükümetlerin sağlık sektörüne ilişkin inovatif süreçleri desteklemesi de ancak stratejik düzeyde politika belirleme ve planlama süreçleriyle kapsamlı ve bütünlük bir yaklaşım gerektirir.

Yenilikçi uygulamalara zemin hazırlayan önemli bir husus da, açık ve katılımcı kurum kültürüdür. Yenilikçi girişimleri teşvik eden, ödüllendiren ve iyi uygulamaları yaymayı hedefleyen kurum kültürünün oluşturulması gerekmektedir. Ayrıca fikri mülkiyet haklarının hem mevzuatta hem de pratikte uluslararası düzeyde korunması, uluslararası standartlarda bir patent sisteminin oluşturulması ve patent haklarının korunması önemli konulardan biridir.

İnovasyon ürün yenilikleri, süreç yenilikleri, pazarlama yenilikleri ve organizasyonel yenilikler şeklinde gerçekleştirilebilir. Ürün yeniliği, yeni ürün ve geliştirilmiş ürün yeniliği; süreç yeniliği ise yeni üretim süreci, iyileştirilmiş üretim süreci, yeni dağıtım süreci ve iyileştirilmiş dağıtım süreci olarak ortaya çıkabilmektedir. Ürün yeniliği ile süreç yeniliği arasındaki ayırım belirgin olmayabilirken, bir ürün yeniliği tamamlayıcı süreç yeniliğini gerektirebilmektedir. Organizasyonel yenilikler de yeni ve iyileştirilmiş organizasyonlar olarak ortaya çıkabilmektedir (8).

Teknolojik inovasyon, üniversite, kamu ve özel sektörün buluşma noktası kabul edilen tekno-kentler, bilim parkları ve sanayi kümelenmelerindeki araştırma-geliştirme (AR-GE) faaliyetlerinin sağladığı sinerjiyle ivme kazanmaktadır. Üniversiteler, kamu ve özel sektör arasında karşılıklı saygıya dayalı kesintisiz iletişim kültürü, gelişen inovasyon sistemi için iyi bir temel oluşturmaktadır. Bir sektörün inovasyon kapasitesi, uluslararası rekabet gücünü belirleyici en önemli faktörlerden sayılmaktadır. Sağlık ekonomisinde sürdürülebilir büyümeyi sağlayan kilit olgulardan birisi yenilik yeteneği geliştirme kapasitesidir.

İnovasyon yaratıcılık ve bilgi birikiminin bütünleşmesiyle gerçekleşmektedir. Bu da, ancak eğitilmiş ve parlak beyinler işbirliğiyle gerçekleştirilmektedir. Bu alanda çabaların boşa gitmemesi için yeterli insan kaynağı ve entelektüel aktivasyona ihtiyaç bulunmaktadır. İnsan kaynağı yetiştirmek için yaratıcılığa yol verecek eğitimin erken yaşta başlaması gerekmektedir. Öğrendiklerini sorgulayan, teşvik eden ve farklı branşları rahatlıkla keşfedip seçmeye olanak tanıyan eğitim sistemi, uzun vadede yaygın inovasyon için şart görülmektedir. Ayrıca yaratıcı beyinlerin yurtdışına göç etmesine engel olarak onlardan maksimum düzeyde faydalanabilme hususunda gerekli ortamın sağlanması öncelikli olmalıdır. Beyin göçünün, mali teşvikler ve entelektüel tatmin sağlayacak rekabetçi çalışma ortamıyla Türkiye’ye çekilmesi gerekmektedir (10).

İnovasyon ekonomik ve toplumsal getirileri olan bir sanayi projesidir. Gelecek vaat eden bir inovasyon ürünü, gelişmiş bir market stratejisi, pazarlama, iş geliştirme, finansman yönetimi gibi zor, karmaşık ve uzun soluklu bir sürecin sonunda oluşmaktadır. İnovasyon faaliyetlerinin, hasta ve kullanıcı odaklı ve taleplere göre yaşam kalitesi ve sağlığı iyileştirme temel hedefine göre tasarlanması gerekmektedir (11).

Tedavi ve bakım hizmetlerinin hastanelerden evlere doğru akışı, bilgisayar destekli operasyonlar ve uygulamalardaki artışa paralel olarak, sağlık hizmetlerinin her aşamasında tıbbi cihazların kullanım oranının ve çeşitlerinin gittikçe daha büyük ölçüde artacağı öngörülmektedir. Yeni ürünlerin yaşam döngüsünün ortalama 18 ay olduğu sektörde, araştırma ve geliştirme faaliyetleri büyük önem arz etmektedir. Bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme, robotik cerrahi gibi tıbbi cihazlar için teknolojik gelişmeler tıbbi etkinlik açısından bakımın kalitesini, hasta memnuniyeti ve operasyonel etkililiği arttırmaktadır (12). Türkiye’de tıbbi cihaz kullanımı 2010 yıl sonu itibarı ile 1,9 milyar dolar tutarında bir pazar büyüklüğüne ulaşmıştır. Oysa tıbbi cihaz üretimi Türkiye’de oldukça sınırlı durumdadır. Pazarda yer alan tıbbi cihazların tutar olarak %85’e yakın bölümünün ithal edildiği görülmektedir (6).

İlaç geliştirme pahalı ve riskli bir süreçtir. İlaç firmaları, inovasyon maliyetlerini azaltmak ve daha hızlı olması nedeniyle Ar-Ge çalışmalarında ortak girişim, birliktelik ve dış kaynak gibi farklı stratejileri uygulamaktadırlar. Araştırma maliyetleri, pre-klinik molekül başına yaklaşık olarak ortalama 50 milyon dolar civarındadır (13).

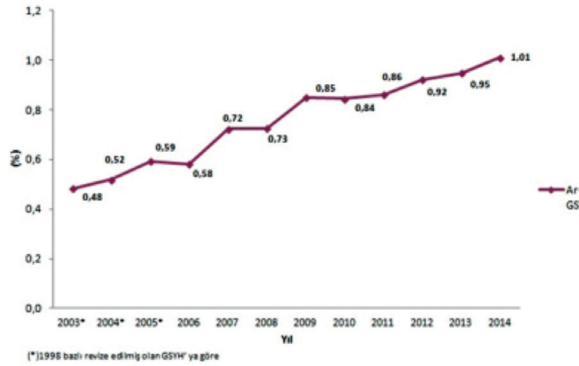
İlaçta inovasyon ürün alanları; biyolojik ilaçlar, aşılar ve in-vitro tanılardır. Araştırma ve geliştirme için esas hedefler kanserler, bulaşıcı hastalıklar, oto-immün hastalık durumları, HIV/AIDS ve etkili tedavisi bulunmayan diğer hastalıklar için tedavilerdir. Biyo-teknolojiyle geliştirilmiş ilaçlar 2010’da 67 milyar dolar değerine ulaşmış ve bugün

linik test süreçlerinin veya Gıda ve İlaç Kurumun'dan onay bekleyen yeni ilaçların dörtte birini oluşturarak eczacılık sektörünün büyüyen bir bileşeni olmuşlardır (14).

Türkiye de Bilim Teknoloji Yüksek Kurulu'nun 2013/106 no'lu "Sağlık Alanının Öncelikli Alan Olması" kararı ile sağlık sektörünü öncelikli alan olarak kabul etmiştir. Sağlıkta öncelikli alanlar ise; biyo-malzemeler, aşılar, ilaçlar, biyo-medikal ekipmanlar ve tıbbi tanı kitleridir. Bilim Sanayi ve Teknoloji Bakanlığı verilerine göre ülkemizde AR-GE harcamalarının GSYİH'ye oranı 2004 yılında %0,52 iken 2013'te %0,95'e, 2014 yılında %1,01'e yükselmiştir (Şekil 1).

Stratejik planda ise Ar-Ge harcamalarının payının 2018 itibarıyla %1,8'e çıkması hedeflenmiştir (15). Kişi başına Ar-Ge harcamaları 2004 yılında 53 dolar iken, 2013 yılında 174 dolar, 2014 yılında ise 189 dolara yükselmiştir (Şekil 2).

2007-2013 yılları arasında hazırlanan projelerin sektörlere göre dağılımında 62 medikal, 20 ilaç ve kozmetik, üç biyo-teknoloji projesi verilmiştir (9). Teknoloji geliştirme bölgelerindeki firmaların sektörel dağılımı %3



Şekil 1. Araştırma-geliştirme harcamalarının Gayri Safi Yurt İçi Hasıla oranı (Türkiye İstatistik Kurumu, 2014)

GSYH: Gayri Safi Yurt İçi Hasıla, Ar-Ge: Araştırma-geliştirme

	Milyon kişi başına düşen patent sayısı	İnovasyon performansı endeksi	82 ülke arasında sıralama
Türkiye	0,554	5,42	52
Dünya ortalaması		6,28	

Economist Intelligence Unit, A New Reality of the World's Most Innovative Countries, April, 2009

	Doğrudan girdi endeksi	82 ülke arasında sıralama	İnovasyon çevresi endeksi	82 ülke arasında sıralama	Toplam inovasyonu olanaklı kılan koşullar endeksi	82 ülke arasında sıralama
Türkiye	4,75	56	5,26	60	4,88	59
Dünya ortalaması	6,31		6,00		6,31	

Economist Intelligence Unit, A New Reality of the World's Most Innovative Countries, April, 2009

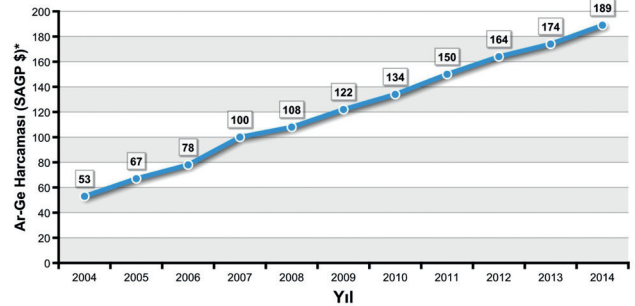
medikal bio-medikal, %2 tıp, %57 bilgi teknolojileri olarak yer almıştır (16).

Türkiye'de, 2012 yılının ilk yarısında genel istihdamın %5,6'sı sağlık alanında konumlanmıştır. Türkiye, 2006-2007 yıllarında "Küresel Rekabetçilik Endeksi" sıralamasında 125 ülke arasında 58. sıradayken; 2013-2014 aralığında ise, 148 ülke içinde 44. sıraya yükselmiştir. Aynı dönemlerde alt endekslerde; "iş gücü piyasası etkinliği" sıralamasında 114. sıradan 130. sıraya; "teknolojik hazırlıkta" ise 50. sıradan 58. sıraya gerilemesi dikkat çekmektedir. Avrupa Komisyonu tarafından yayımlanan 2013 Yenilikçilik Birliği Skor Tablosu'na göre de; Türkiye yenilikçilik performansı açısından AB ortalamasının altında ve iddiası olmayan ülkeler arasında yer almaktadır.

Ekonomist İstihbarat Birimi'nin (EİB) 2009 yılında en yenilikçi ekonomileri sıraladığı çalışmasında toplam 82 ülke inceleme altına alınmıştır (EİB, 2009). Sıralamada kullanılan metodolojiye göre Türkiye'nin konumu aşağıdaki tablolarda ortaya konmaktadır (Tablo 1, 2) (17).

## Sonuç

Türkiye'nin yüksek teknolojik içerikli sağlık sektöründe ileri ülkelerle arasındaki açığı kapatması teknolojiyi sadece kullanmak yerine onu yaratacak yeteneği geliştirmesi ve sürekli yenilemeyi başarabilmesiyle mümkün olabilir. Oysa sanayi-üniversite-kamu işbirliği istenilen düzeyde gerçekleşemediğinden, teknolojiyi üretmek yerine



Şekil 2. Kişi başına araştırma-geliştirme harcaması (Türkiye İstatistik Kurumu, 2014)

\*Türkiye İstatistik Kurumu tarafından yayımlanan "Ekonomik Kalkınma ve İşbirliği Örgütü ülkelerine yönelik karşılaştırmalar çerçevesinde, Türkiye'de satın alma gücü paritesi göstergeleri" (Amerika Birleşik Devletleri Doları=1,00) kullanılmıştır

Ar-Ge: Araştırma-geliştirme, SAGP: Satın alma gücü paritesi

transfer etme eğilimi mevcuttur. Ülkemizde bu konuda iyi niyetli girişimlerin sayısı son yıllarda artsa da sistemli bir işbirliği mekanizmasının işlerliğinden söz etmek güçtür. İnovatif çabaların ulusal nitelikte bütünleşik bir stratejiyle hayata geçirilmesi, kısa, orta ve uzun vadede hangi alt sektörler ve değer zinciri aşamalarına odaklanması gerektiğinin analizler sonucu ortaya konması, sağlıkta küresel bir oyuncu olabileceği niş alanların yaratılması uluslararası aktörlerle işbirliği ve araştırma çıktılarının ticarileşmesinin desteklenmesi sağlık sektörünün rekabet gücü ve kapasitesini hızla artıracaktır. İnsani ve finansal kaynaklarımızı en verimli şekilde harekete geçiren, dönüştüren ve değiştiren, yaşam bilimlerindeki devrimi insanımızın ve insanlığın refahı için kullanılan ve bilimin öncülüğünde ulusal ekonominin hızlandırıcısı inovasyon ve destek sistemlerinin kurulması, verimli bir şekilde yürütülmesi için gerekli alt yapının ve denetimlerin sağlanması, ülkemize özgü çözümler içeren sektörel stratejilerin belirlenmesi, alanında uzun vadeli sürdürülebilir, tutarlı ve öngörülebilir politikalarla ilerlenmesi kaydıyla anlamlı olacaktır. Ancak bu sayede birçok alanda inovatif düşüncüyü besleyen bir ekosistem düzeneği oluşturularak, ülkemize evrensel düzeyde değerler kazandırabilecek inovasyon üsleri ve bir inovasyon işbirliği bağlantısı yaratmakla mümkün olabilecektir.

#### **Etik**

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafınca değerlendirilmiştir.

#### **Kaynaklar**

1. Yavuz A. Ulusal İnovasyon Politikaları ve Kamu Harcamaları: Çeşitli Ülkeler Üzerine Bir Karşılaştırma. Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi Dergisi 2009;14.
2. OECD OECD and the World Bank, (2014).

3. WHO (2013). Facts related to chronic diseases and Chronic conditions: Current systems of care [www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/chronic/en](http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/chronic/en) (Erişim: 25.11.2014).
4. Arslanhan S. Biyoekonomiye Doğru: Türkiye Bu Sürecin Neresinde. TEPAV Politika Notu. [http://www.tepav.org.tr/upload/files/1328686209-\(Erişim:27.11.2015\).](http://www.tepav.org.tr/upload/files/1328686209-(Erişim:27.11.2015).) 2012.
5. Hayran O. Sağlık hizmetlerinde gelişmeler, yönetim anlayışında değişimler. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi:14-8.
6. <http://www.ttg.org.tr/tr/yayinlar>. (Erişim: 27.11.2015).
7. Telçeken Y. Optimist dergi Türkiye için biyoteknolojide strateji önerisi. 2011:23-6.
8. Ökem G. Türkiye'nin Avrupa Birliği'ne Üyelik Sürecinde Sağlıkta İnovasyon. TÜSİAD Yayınları İstanbul 2011:71-8.
9. Abel-Smith B. An Introduction to Health: Policy, Planning and Financing. 1994:45-54.
10. Buharalı, C. Deloitte. Türkiye'de ve Dünyada İlaç sanayi gelişme Potansiyelleri, Sağlık ve İlaç Endüstrisi. 2009.
11. Wolper LF. Health Care Administration: Planning, Implementing, and Managing Organized Delivery Systems. 4th ed. Jones and Bartlett Publishers; 2004. p. 375.
12. <http://www.scimagojr.com> (Erişim tarihi: 29.10.2014).
13. Aspects Of Research And Development Contract Terms In The Bio/Pharmaceutical Sector, Tannista Banerjee, The Economics of Medical Technology, Advances In Health Economics And Health Services Research, Volume 23.p. 125.
14. Branzei O, Vertinsky I., Strategic Pathways to Product Innovation Capabilities in SMEs. Journal of Business Venturing 2006:21.
15. Tarım M., Sağlık politikaları ve Ar-Ge. Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi: 32-15.
16. Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK), (Erişim 17.10.2014).
17. Economist Intelligence Unit, A New Reality of the World's Most Innovative Countries (April 2009).



# The Acute Effect of Erythropoietin on Mean Platelet Volume Levels during Hypoxia Reoxygenation Injury in Rats

## Farelerde Hipoksi Reoksijenasyon Hasarında Eritropoietinin Ortalama Trombosit Hacim Düzeyleri Üzerindeki Akut Etkisi

Constantinos Tsompos, Constantinos Panoulis\*, Konstantinos Toutouzas\*\*, Aggeliki Triantafyllou\*\*\*, George Zografos\*\*, Apostolos Papalois\*\*\*\*

Mesologi County Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Mesologi, Greece

\*Aretaieion Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Athens, Greece

\*\*Ippokrateion Hospital, Clinic of Surgery, Athens, Greece

\*\*\*Athens University Faculty of Medicine, Department of Biologic Chemistry, Athens, Greece

\*\*\*\*ELPEN Pharmaceuticals, S.A. Inc., Co, Experimental Research Centre, Pikermi, Greece

### Abstract

**Aim:** This biomedical study tested the effect of erythropoietin (Epo) in rat model, especially in a hypoxia-reoxygenation one. The trend of this factor was evaluated hematologically using serum mean platelets volume (MPV) values.

**Methods:** Forty rats with a mean mass 247.7 g were used. MPV values were evaluated at 60 min (for groups A and C) and at 120 min (for groups B and D) of reoxygenation. Epo was provided only in groups C and D.

**Results:** Epo administration non-significantly lowered the MPV levels by 0.12% +2.13% (p=0.9513). Reoxygenation time non-significantly augmented the MPV levels by 1.37%+2.11% (p=0.4873). However, Epo administration together with reoxygenation time non-significantly reduced the MPV levels by 0.27%+0.92% (p=0.7585).

**Conclusion:** Epo administration had a non-significant short-time decline effect on MPV levels.

**Keywords:** Hypoxia, erythropoietin, reoxygenation, mean platelets volume

### Öz

**Giriş:** Bu deneysel çalışmada, eritropoietinin (Epo) etkisi fare modelinde, özellikle bir hipoksi-reoksijenasyon protokolü dahilinde incelendi. Bu molekülün etkisi, kan ortalama trombosit düzeyleri (MPV) kullanılarak hematolojik olarak incelendi.

**Yöntemler:** Ortalama 247,7 gr ağırlığa sahip 40 adet fare çalışmada kullanıldı. MPV düzeyleri 60 dakikalık (A ve C grupları) ve 120 dakikalık (B ve D grupları) reoksijenasyonlarla ölçüldü. Sadece C ve D gruplarına Epo verildi.

**Bulgular:** Epo uygulanması MPV düzeylerini kayda değer olmayan bir şekilde %0,12±%2,13 (p=0,9513) oranında yükseltirken reoksijenasyon süresi MPV düzeylerini kayda değer olmayan bir şekilde %1,37±%2,11 (p=0,4873) arttırdı. Ancak, Epo verilmesi ile reoksijenasyon süresi bir araya geldiğinde MPV değerlerini %0,27±%0,92 (p=0,7585) oranında düşürerek ortak bir etki yarattı.

**Sonuç:** Epo uygulamasının MPV düzeyleri üzerinde kayda değer olmayan bir kısa vadeli azalma etkisi olduğu görüldü.

**Anahtar Sözcükler:** Hipoksi, eritropoietin, reoksijenasyon, ortalama trombosit hacmi

## Introduction

Erythropoietin (Epo) is probably the most well-studied growth factor. Epo is included in over 29.025 known biomedical studies at present. At least 8.77% of these experiments concern tissue hypoxia-reoxygenation (HR) models. In addition, a noteworthy progress has been achieved regarding the Epo usage in transient or permanent HR injury repair including adjacent tissues, organs and certainly the patients' health. However, basic questions regarding dosage, administration timing and action velocity have not been answered yet. The knowledge must be promoted away from the original action of Epo in stem blood cells reproduction. However, specific HR matters have not been completely studied. A numeric evaluation of the Epo influence is provided by a meta-analysis of 32 published serum variables, based on the same experiment, for the same endpoints (Table 1). Mean platelet volume (MPV) is a variable produced by machine-calculated measurements. It reflects the average size of platelets found in blood and is typically included in complete blood count tests. When the body produces increased numbers of platelets, the average platelet size is larger. MPV test results can infer about platelet production in bone marrow or platelet destruction problems. The MPV variable is higher upon platelets destruction. This happens in Bernard-Soulier syndrome, myeloproliferative diseases, immune thrombocytopenic purpura and inflammatory bowel disease (1). It may also implicate the recovery from transient hypoplasia and pre-eclampsia (2). Impaired stem production as in aplastic anemia may correlate with abnormally low MPV values as in thrombocytopenia. Low MPV values can correlate with abnormally small platelet size, sometimes a symptom of a genetic spectrum referred to as Wiskott-Aldrich syndrome (3). The typical range of 9.7-12.8 femtolitre (fL) platelet volumes equals to spheres 2.65 to 2.9  $\mu\text{m}$  in diameter. The normal range is 7.5-11.5 fL (4). The aim of this experiment was to estimate the effect of Epo on a rat model, especially in a HR protocol. The effects of that factor were studied by measuring blood MPV values.

## Methods

### Animal Preparation

A Prefectural vet in East Attiki provided the experiment 3693/12-11-2010 and 14/10-1-2012 licenses. ELPEN Pharmaceuticals Co. Inc. S.A. in Pikermi, Attiki, granted all substances, equipment and required consumables. Appropriate humanistic animal care was adopted for female albino Wistar rats. One week pre-experimental normal housing in laboratory included ad libitum diet. Prenarcosis electrocardiogram, acidometry and oxygen supply preceded nonstop intra-experimental general anesthesia (5-12), post-experimental euthanasia did

not permit preservation of the rodents. 40 rodents were randomly delivered to four equal experimental groups. All the 40 rats had the preceded hypoxia stage of 45 min induced by laparotomic forceps clamping the inferior aorta over the renal arteries. Afterwards, the clamp removal restored the inferior aorta patency and reoxygenation. Reoxygenation of 60 min was followed in group A. Reoxygenation of 120 min was followed in group B. Reoxygenation of 60 min and intravenous (iv) Epo administration was followed in group C. Reoxygenation of 120 min and iv Epo administration were followed in group D. The Epo dosage was 10 mg/kg body mass per animal. Epo was administered at the time of reoxygenation through catheterized inferior vena cava. MPV evaluations were performed at 60 min of reoxygenation for A and C groups and at 120 min of reoxygenation for B and D groups. The mean mass of the 40 female Wistar albino rats was 247.7 g [standard deviation (SD): 34.99172 g; range: 165 g-320 g]. Rats' mass could be probably a confusing factor, e.g. the more thin rats to have lower MPV levels. That assumption was also tested.

### Model of Hypoxia-reoxygenation Injury

#### Control Groups

Twenty control rats with a mean mass of 252.5 g [SD: 39.31988 g] experienced 45 min hypoxia followed by reoxygenation.

Group A: Reoxygenation lasted 60 min with a mean mass of 243 g [SD: 45.77724 g] and mean MPV level of 6.15 fL [SD: 0.347211 fL] (control rats n=10) (Table 2).

Group B: Reoxygenation lasted 120 min with a mean mass of 262 g [SD: 31.10913 g] and mean MPV level of 6.51 fL [SD: 0.4433459 fL] (control rats n=10) (Table 2).

#### Erythropoietin group

Twenty Epo rats with a mean mass of 242.9 g [SD: 30.3105 g] experienced 45 min hypoxia followed by reoxygenation along with 10 mg iv Epo/kg body weight.

Group C: Reoxygenation lasted 60 min with a mean mass of 242.8 g [SD: 29.33636 g] and mean MPV level of 6.39 fL [SD: 0.6756889 fL] (Epo rats n=10) (Table 2).

Group D: Reoxygenation lasted 120 min with a mean mass of 243 g [SD: 32.84644 g] and mean MPV level of 6.25 fL [SD: 0.5502525 fL] (Epo rats n=10) (Table 2).

#### Statistical Analysis

Each group was compared with each one from three other groups for mass and MPV values applying successive statistical standard t-tests (Table 3). If any possible significant difference among MPV values was appeared, further investigation would be made for any respective possible significant difference in mass (Table 3). Then, the generalized linear models (GLM) were applied. They included MPV values as a dependant variable. The three independent variables were the Epo or no administration,



the reoxygenation time and their interaction. Inserting the rats' mass as forth independent variable in GLM, a non significant correlation was turned on with MPV values ( $p=0.3951$ ), so as to further investigation was interrupted. The statistical analysis was made by Stata 6.0 statistical software [Stata 6.0, StataCorp LP, Texas, USA].

## Results

Epo administration non-significantly reduced the MPV values by 0.01 fL (-0.3454506 fL, -0.3254508 fL) ( $p=0.9522$ ). This finding was the same with the standard t-test ( $p=0.9505$ ). Reoxygenation time non-significantly augmented the MPV values by 0.11 fL, [-0.223516

**Table 1. The erythropoietin influence ( $\pm$  standard deviation) on the levels of some seric (5) variables concerning reperfusion time**

Variable	1h rep	p	1.5h rep	p	2h rep	p	Interaction of Epo and rep	p
White BCC	+24.01% $\pm$ 13.38%	0.1012	+22.09% $\pm$ 9.11%	0.0163	+20.17% $\pm$ 12.94%	0.0902	+14.63% $\pm$ 5.40%	0.0080
Red BCC	+1.45% $\pm$ 3.31%	0.6589	+0.37% $\pm$ 3.02%	0.9048	-0.70% $\pm$ 4.68%	0.8844	+0.81% $\pm$ 1.79%	0.6446
Hematocrit	+0.14% $\pm$ 2.89%	0.9626	-0.61% $\pm$ 2.37%	0.8072	-1.37% $\pm$ 4.05%	0.7485	+0.24% $\pm$ 1.38%	0.8586
Hemoglobin (10)	+4.09% $\pm$ 5.20%	0.3350	+2.15% $\pm$ 2.63	0.4527	+0.20% $\pm$ 5.08%	0.9584	+1.31% $\pm$ 1.59%	0.3984
MCH	+0.01% $\pm$ 1.29%	0.9904	+0.67% $\pm$ 0.80%	0.3549	+1.34% $\pm$ 1.08%	0.1509	-0.36% $\pm$ 0.47%	0.4430
MCV (9)	+0.01% $\pm$ 1.08%	0.9904	+0.56% $\pm$ 0.66%	0.3549	+1.12% $\pm$ 0.91%	0.1509	+0.30% $\pm$ 0.39%	0.4430
MCHC (7)	+1.82% $\pm$ 0.56%	0.0076	+1.73% $\pm$ 0.50%	0.0016	+1.65% $\pm$ 0.92%	0.0721	+0.89% $\pm$ 0.31%	0.0061
RBC DW	-1.85% $\pm$ 4.24%	0.6703	-1.64% $\pm$ 2.53%	0.5159	-1.43% $\pm$ 3.34%	0.6078	-1.06% $\pm$ 1.43%	0.4733
Platelet crit (6)	-7.32% $\pm$ 13.11%	0.5219	-2.14% $\pm$ 8.04%	0.7581	+3.04% $\pm$ 10.78%	0.7204	-0.16% $\pm$ 4.76%	0.9725
Platelet DW	$\pm$ 1.60% $\pm$ 0.80%	0.0765	+1.36% $\pm$ 0.58%	0.0205	$\pm$ 1.13% $\pm$ 0.74%	0.1152	$\pm$ 0.37% $\pm$ 0.37%	0.0615
Platelet crit	-16.47% $\pm$ 10.40%	0.0921	-13.74% $\pm$ 7.01%	0.0158	-11.01% $\pm$ 7.34%	0.0882	-6.88% $\pm$ 3.69%	0.0615
Glucose (11)	+0.75% $\pm$ 8.11%	0.9307	+5.59% $\pm$ 6.46%	0.3208	+10.44% $\pm$ 10.99%	0.3491	+4.94% $\pm$ 3.81%	0.1892
Urea	+21.42% $\pm$ 7.84%	0.0115	+20.11% $\pm$ 7.25%	0.0059	+18.80% $\pm$ 9.44%	0.0709	+15.64% $\pm$ 4.04%	0.0003
Creatinine	-0.10% $\pm$ 9.78%	0.9904	-4.84% $\pm$ 5.78%	0.3721	-9.59% $\pm$ 7.74%	0.1509	-2.62% $\pm$ 3.49%	0.4430
Uric acid	+10.13% $\pm$ 15.10%	0.4917	+15.86% $\pm$ 10.21%	0.1408	+21.59% $\pm$ 15.45%	0.1940	+9.33% $\pm$ 6.16%	0.1264
Total Protein	-0.02% $\pm$ 2.47%	0.9904	-1.27% $\pm$ 1.51%	0.3721	-2.52% $\pm$ 2.03%	0.1509	-0.68% $\pm$ 2.48%	0.4430
Albumin	-4.61% $\pm$ 4.21%	0.2530	-9.28% $\pm$ 3.20%	0.0054	-13.96% $\pm$ 5.03%	0.0095	-5.37% $\pm$ 2.73%	0.0072
ALT	+18.89% $\pm$ 12.42%	0.1372	+7.63% $\pm$ 18.94%	0.6396	-3.63% $\pm$ 25.19%	0.8617	+8.03% $\pm$ 11.36%	0.4698
AST	+29.53% $\pm$ 9.72%	0.0096	+26.71% $\pm$ 13.17%	0.0235	+23.89% $\pm$ 21.59%	0.1709	+19.73% $\pm$ 7.70%	0.0119
GT	-19.35% $\pm$ 18.58%	0.2362	-12.70% $\pm$ 13.11%	0.3541	-6.06% $\pm$ 19.96%	0.7800	-4.62% $\pm$ 7.97%	0.5534
ALP	+0.20% $\pm$ 18.57%	0.9904	+10.70% $\pm$ 12.78%	0.3549	+21.20% $\pm$ 17.11%	0.1509	+5.79% $\pm$ 7.72%	0.4430
ACP	+0.06% $\pm$ 5.79%	0.9904	+3.11% $\pm$ 3.71%	0.3172	+6.16% $\pm$ 4.97%	0.1509	+1.68% $\pm$ 2.23%	0.4430
CPK	+0.15% $\pm$ 14.09%	0.9904	+7.91% $\pm$ 9.44%	0.3549	+15.67% $\pm$ 12.65%	0.1509	+4.28% $\pm$ 5.70%	0.4430
CK-MB (8)	+0.08% $\pm$ 7.90%	0.9904	+4.28% $\pm$ 5.11%	0.3721	+8.49% $\pm$ 6.85%	0.1509	+2.32% $\pm$ 3.09%	0.4430
LDH	+0.08% $\pm$ 7.92%	0.9904	+4.48% $\pm$ 5.35%	0.3549	+8.89% $\pm$ 7.17%	0.1509	+2.42% $\pm$ 3.22%	0.4430
Sodium	+0.72% $\pm$ 0.74%	0.3054	+0.21% $\pm$ 0.63%	0.7136	-0.29% $\pm$ 1.09%	0.7670	-0.11% $\pm$ 0.38%	0.7531
Potassium	-6.17% $\pm$ 4.94%	0.1540	-2.21% $\pm$ 3.66%	0.5134	+1.74% $\pm$ 5.43%	0.7299	+0.18% $\pm$ 2.22%	0.9338
Calcium	0.28% $\pm$ 1.19%	0.8065	-0.56% $\pm$ 1.13%	0.5761	-1.41% $\pm$ 2.08%	0.4100	-0.34% $\pm$ 0.68%	0.6095
Phosphorus	+1.92% $\pm$ 5.25%	0.6982	+3.95% $\pm$ 3.35%	0.2100	+5.98% $\pm$ 4.81%	0.2930	$\pm$ 2.45% $\pm$ 2.01%	0.2168
Magnesium	$\pm$ 1% $\pm$ 6.20%	0.8596	-1.09% $\pm$ 3.34%	0.7248	-3.19% $\pm$ 3.90%	0.3729	-0.19% $\pm$ 1.93%	0.9197
Amylase	$\pm$ 6.50% $\pm$ 9.15%	0.4161	$\pm$ 5.04% $\pm$ 6.12%	0.3831	$\pm$ 3.59% $\pm$ 8.42%	0.6649	$\pm$ 4.36% $\pm$ 3.65%	0.2258
Progesteron	-0.20% $\pm$ 18.65%	0.9904	-8.86% $\pm$ 10.58%	0.3549	-17.53% $\pm$ 14.15%	0.1509	-4.79% $\pm$ 6.39%	0.4430
Mean	$\pm$ 2.15% $\pm$ 9.92%	0.5824	$\pm$ 2.67% $\pm$ 9.06%	0.3645	$\pm$ 3.2% $\pm$ 10.34%	0.3583	$\pm$ 2.26% $\pm$ 5.91%	0.4041

Rep: Reperfusion, Epo: Erythropoietin, LDH: Lactate dehydrogenase, CK-MB: Creatine kinase, CPK: Creatine phosphokinase with isoenzymes, ACP: Acid phosphatase, AST: Aspartate aminotransferase, ALP: Alkaline phosphatase, ALT: Alanine aminotransferase

fL, -0.4435162 fL] ( $p=0.5084$ ) also the same with the standard t-test ( $p=0.4663$ ). However, epo administration and reoxygenation time together nonsignificantly reduced the MPV values by 0.03 fL [-0.2329483 fL, -0.1711302 fL] ( $p=0.7585$ ). The Tables 4 and 5 depict the alteration influence of Epo versus reoxygenation time, after process of the above results with the data of Table 3.

## Discussion

Hypoxia may influence MPV levels. Tsompos et al. (9) concluded that MPV was associated with acute ischemic stroke severity and it was of high value for discriminating severe from mild ischemic stroke ( $p=0.012$ ). Tsompos et al. (10) identified MPV levels [6.5 fL to 11.7 fL] as an independent predictor of the presence of slow coronary flow ( $p=0.03$ ). Tsompos et al. (11) measured significantly higher MPV values 24 hours after stroke ( $p=0.001$ ) in patients than in controls on admission. Increased platelet size contributes to the progression of ischemic stroke.

**Table 2. Weight and mean platelet volume levels and standard deviation of groups**

Groups	Variable	Mean	Standard deviation
A	Weight	243 g	45.77724 g
	MPV	6.15 fL	0.347211 fL
B	Weight	262 g	31.10913 g
	MPV	6.51 fL	0.4433459 fL
C	Weight	242.8 g	29.33636 g
	MPV	6.39 fL	0.6756889 fL
D	Weight	243 g	32.84644 g
	MPV	6.25 fL	0.5502525 fL

MPV: Mean platelet volume

**Table 3. Statistical significance of mean values difference for groups after statistical standard t test application**

DG	Variable	Difference	p
A-B	Weight	-19 g	0.2423
	MPV	-0.36 fL	0.0820
A-C	Weight	0.2 g	0.9900
	MPV	0.24 fL	0.2901
A-D	Weight	0 g	10000
	MPV	-0.10	0.3676
B-C	Weight	19.2 g	0.2598
	MPV	0.12 fL	0.6633
B-D	Weight	19 g	0.1011
	MPV	0.26 fL	0.2618
C-D	Weight	-0.2 g	0.9883
	MPV	0.14 fL	0.5245

MPV: Mean platelets volume, DG: Difference for groups

Damaske et al. (12) found increased MPV values in patients with slow coronary flow than in controls. Ertas et al. (13) stated that increased MPV was an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure ( $p=0.004$ ). Açıkgöz et al. (14) noted significantly higher MPV values in patients with ischemic cardiomyopathy regardless of the etiology compared to those in controls ( $p<0.001$ ). Ntaios et al. (15) showed that MPV was significantly increased in acute ischemic non-lacunar strokes 24 hours after stroke onset and related them with poor functional outcome. Slavka et al. (16) concluded that patients with increased MPV values ( $\geq 11.01$  fL) were at a higher risk of ischemic heart disease. İlhan et al. (17) found a significant difference in MPV levels between patients with symptomatic lacunar stroke infarcts and controls ( $p<0.01$ ). Mayda-Domac et al. (18) observed that MPV was an independent risk factor for ischemic stroke ( $p=0.007$ ) and hemorrhagic stroke ( $p=0.001$ ). In their study evaluating MPV within 30 hours since stroke onset, Pikija et al. (19) reported that higher MPV values were associated with larger infarct volume ( $p=0.046$ ), greater risk of short-term and greater risk of death/dependence 7 days post-stroke ( $p=0.036$  and  $0.048$ , respectively), and MPV was a determinant of severity and outcome

**Table 4. The alteration influence of erythropoietin in connection with reoxygenation time**

Change	95% c. in.	Reoxygenation time	p	
			t-test	GLM
+0.24 fL	-0.2647072 fL - 0.7447075 fL	1 h	0.2901	0.3310
-0.01 fL	-0.3454506 fL - 0.3265508 fL	1.5 h	0.9505	0.9522
-0.26 fL	-0.7294672 fL - 0.2094671	2 h	0.2618	0.2598
+0.11 fL	-0.223516 fL - 0.4435162 fL	-	0.4663	0.5084
-0.03 fL	-0.2329483 fL - 0.1711302 fL	-	0.7585	-

GLM: Generalized linear models

**Table 5. The (%) alteration influence of erythropoietin in connection with reperfusion time**

Change	±Standard deviation	Reperfusion time	p
+3.82%	±4.10%	1 h	0.3105
-0.12%	±2.13%	1.5 h	0.9513
-4.07%	±3.75%	2 h	0.2608
+1.37%	±2.11%	-	0.4873
-0.27%	±0.92%	Interaction	0.7585

of the acute ischemic stroke. Durmaz et al. (20) found higher MPV in aspirin nonresponder stable coronary artery disease patients than in responders. Yetkin (21) stated that MPV was independently associated with ischemic electrocardiographic changes in elderly population. Muscari et al. (22) found an association between MPV values and the prevalence of ischemic ECG alterations ( $p=0.004$ ) in elderly population. In their study, Bitigen et al. (23) found that MPV values in patients with isolated coronary artery ectasia were significantly higher than in controls, and they suggested that increased MPV might be associated with ischemic events ( $p<0.0001$ ). Ihara et al. (24) demonstrated a significant relationship between MPV and ischemic heart disease. In their another study, Ihara et al. (25) found significantly higher MPV levels in patients with negative angiograms than in those with positive ones. Nadar et al. (26) found lower MPV values in patients with acute stroke compared to uncomplicated hypertensive patients who had significantly higher MPV values than normal controls. McCabe et al. (27) supported the hypothesis that reticulated platelets are larger than more mature 'non-reticulated' platelets in ischemic cerebrovascular disease ( $p<0.01$ ). Greisenegger et al. (28) demonstrated that patients within the highest quintile of MPV had a significantly higher risk of severe stroke and worse outcome, compared with those within the lowest quintile ( $p=0.013$ ). O'Malley et al. (29) found higher MPV levels measured within 48 hours after acute stroke ( $p<0.001$ ) and in available survivors. They stated that an increase in MPV and a reduction in platelet count were features of both acute and nonacute phases of cerebral ischemia. Kristensen et al. (30) defined high MPV as a risk factor for myocardial infarction (MI) patients and death in patients with a recent MI. Legrand et al. (31) described the occurrence of platelet fragmentation in the circulation in patients with ischemic cerebrovascular disease. Dudley et al. (32) set 5 criteria but MPV levels failed such as to distinguish primary thrombocytopenia from reactive thrombocytosis.

Epo may also influence MPV levels. Asanuma et al. (33) noted that MPV levels were slightly higher in hemodialysis (HD) patients receiving recombinant human (rHu) Epo at 9000 IU/week than in healthy controls. Kirkeby et al. (34) reported that treatment with Epo (50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) increased MPV levels by 37% in rats. Kapsoritakis et al. (35) found significantly decreased MPV values in patients with active inflammatory bowel diseases such as ulcerative colitis and Crohn's disease compared to those with inactive disease and healthy controls. Weisbach et al. (36) suggested a pronounced rise in Epo after platelet collection apheresis procedure as a stimulus for a subsequent thrombopoiesis that expands to initiate early megakaryocytopoiesis.

Sowade et al. (37) observed that preoperative hematocrit increase in rHu-Epo-treated patients was accompanied with an MPV drop in patients undergoing cardiac surgery. Bath et al. (38) found that MPV was increased by 0.4 fL in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). They suggested that increased MPV in ADPKD may be a marker and may contribute to the development of premature vascular disease and sudden cardiac death. Krzeslowska et al. (39) demonstrated significant rises in MPV by 4 month treatment of HD patients with rHu-Epo. In their study investigating the toxicity profile of recombinant human interleukin-6 (rhIL-6) and its effect on hematopoiesis, biochemical parameters and other cytokines, van Gameren et al. (40) found that MPV was decreased in 20 patients with breast carcinoma or nonsmall cell lung cancer receiving rhIL-6 kg/d. Sharpe et al. (41) got on increased MPV levels, megakaryocyte development and thrombosis risk ( $p<0.001$ ) after six months rHu-Epo administration in chronic renal failure patients than in controls. Fabris et al. (42) reported that MPV levels were decreased in anemic children with end-stage renal disease after 6 and 12 weeks of rHu-Epo treatment. In a study by Akizawa et al. (43) MPV was significantly increased in HD patients with renal anemia 12 weeks after rHu-Epo therapy (stage II) compared with pretreatment (stage I). Kinugasa et al. (44) reported a significant increase in MPV in patients with renal anemia receiving HD 12 weeks after iv administration of 3000 IU rHu-Epo at the end of every HD session and 6 weeks after rHu-Epo discontinuation compared with pretreatment state. MPV values cannot be dissociated from platelet count, coagulation physiology and blood clotting. Furthermore, in their study investigating the effects of Gynura segetum in rats with hepatic veno-occlusive disease, Fang et al. (45) found an association of increase in MPV values with increased platelet distribution, prothrombin time (PT), thrombin time, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin ratio and international normalized ratio (INR), but with decreased PT%, fibrinogen level and platelet aggregation ( $p<0.05$ ), platelet count and plateletcrit, as well as blood clotting time and platelet aggregation. Qureshi and Kanwal (46) investigated dose-dependent anticoagulation effect of kisspeptin via in vivo administration of kisspeptin to laboratory rats. They have found that following in vivo kisspeptin administration, coagulation time, bleeding time, PT, and APTT were significantly prolonged; INR was increased, while serum calcium concentration and mean platelet count were significantly declined. MPV was increased only at the highest tested dose. Yuce et al. (47) considered MPV as a marker of platelet size and platelet function determinant

since larger platelets are hemostatically more reactive than normal size platelets, increasing the propensity to thrombosis. In a study evaluating the efficiency and effectiveness of batch preparing cryopreserved fresh platelet-rich plasma, Ouyang et al. (48) showed that plasma clotting time induced by cryopreserved fresh platelet-rich plasma was significantly shorter than that induced by fresh platelet-rich plasma. Teitel (49) JM52 claimed that coagulation defects lead to impaired fibrin clot formation and delayed bleeding after primary hemostasis is characteristic of hyperfibrinolysis. Van der Planken et al. (50) who have studied platelet prothrombinase activity and investigated its correlation with microvascular disease and MPV, found no difference either in MPV or in platelet mass between diabetic and control platelet-rich plasma. The outer layer of platelet phospholipid membrane is more pro-coagulant than in quiescent state, stimulating the thrombin formation in plasma. This platelet phenomenon is called platelet pro-coagulant activity. Gunsilius et al. (51) calculated the vascular endothelial growth factor content per 109 platelets at  $2.51 \pm 2.39$  pg as dependent on MPV levels. Van der Planken et al. (52) evaluated the evolution of platelet procoagulant activity and the MPV of stored platelets prepared using the platelet-rich method (PRM) and the buffy coat method (BCM). They found that the MPV of BCM concentrates was significantly higher ( $p < 0.0005$ ) than the MPV of PRM concentrates at any storage day. Higher platelet procoagulant activity expression in BCM concentrates may be explained by an intrinsic platelet property, such as their difference in MPV values. Nelson et al. (55) measured significantly increased MPV values ( $p < 0.01$ ); shortened PT by 1 sec ( $p < 0.01$ ) during the consumption period of dietary n-3 fatty acids with salmon diet. van Wersch et al. (54) found a significant decline in platelet counts, MPV and total thrombocytic clotting capacity with training for a 42-km run. Mammen et al. (55) found a marked increase in all clotting factors and measured near normal levels 48 hours post-operatively in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. Platelet counts remained low, however, the decrease in factors rarely dropped below the compromised hemostasis level ( $< 30\%$ ). Although antithrombin levels decreased below 60%, the heparinization was not compromised. A significant drop in MPV was recorded upon protamin administration. Twenty-four hours post-operatively, the MPV were normal again. MPV is considered a rather insignificant variable when evaluating the clotting situations. However, the above literature confirms the hypothesis of competition between precursor stem cells of the erythrocytic and megakaryocytic cell lines (stem-cell competition) as the cause of thrombocytopenia in Epo-treated individuals until

5 days from Epo administration. After the 5<sup>th</sup> day, the impact on platelet count, MPV and coagulation increases, nevertheless, in either endpoint, the role of MPV is not subordinate to other platelet characteristics and should be taken into consideration when assessing the clotting profiles. In particular, MPV alterations have immediate clinical significance accordant with the majority of the literature: MPV augmentations increase the coagulation as well. The acute or short-term ( $< 5$  days) effect of Epo on MPV levels is confusing and not significant by the present experiment. However, if the competitive hypothesis and the parallel action of Epo on platelet count and MPV is accepted, thus, the non-significant acute reducing effect of Epo on MPV (by  $0.27\% + 0.92\%$   $p = 0.7585$ ) from the present experiment must also be accepted. Given the short-term anti-coagulation tendency of Epo through MPV decline, the resultant short-term effect of Epo on the clotting tendency of blood can be determined only by the most appropriate assays evaluating the extrinsic pathway of coagulation. These assays which unpleasantly were not included in the present experiment are the PT, the prothrombin ratio (PR) and the INR that must be evaluated in a future experiment.

### Conclusion

Epo administration had non-significant short-term MPV lowering effects along with resultant clot attenuating one. Longer study periods, exactly longer than 5 days, reverse these effects. Nevertheless, the total coagulation tendency of Epo can be revealed only after PT, PR and INR evaluation inclusion in a future experiment.

Acknowledgment: This study was funded by Scholarship by the Experimental Research Center ELPEN Pharmaceuticals (E.R.C.E), Athens, Greece. The research facilities for this project were provided by the aforementioned institution. This study was funded by Scholarship by the Experimental.

### Ethics

Ethics Committee Approval: It was taken. Informed Consent: Consent form was filled out by all participants.

Peer-review: Externally and Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: George Zografos. Concept: Apostolos Papalois. Design: Constantinos Panoulis. Data Collection or Processing: Constantinos Tsompos. Analysis or Interpretation: Konstantinos Toutouzas. Literature Search: Aggeliki Triantafyllou. Writing: Constantinos Tsompos.

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

- Liu S, Ren J, Han G, et al. Mean platelet volume: a controversial marker of disease activity in Crohn's disease. *Eur J Med Res* 2012;17:27.
- Lippi G, Filippozzi L, Salvagno GL, et al. Increased mean platelet volume in patients with acute coronary syndromes. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:1441-3.
- <http://primaryimmune.org/about-primaryimmunodeficiencies/specificdisease-types/wiskott-aldrich-syndrome>.
- <http://www.diabetesexplained.com/mean-platelet-volume.html>.
- Tsompos C, Panoulis C, Toutouzas K, et al. The Effect of Erythropoietin on Aspartate Aminotransferase Levels during Ischemia Reperfusion Injury in Rats. *Electronic Journal of Biology* 2016;12:161-7.
- Tsompos C, Panoulis C, Toutouzas K, et al. The acute trend of erythropoietin on platelet count during hypoxia reoxygenation injury in rats. *Medical Channel Karachi* 2016;22:7-13.
- Tsompos C, Panoulis C, Toutouzas K, et al. The acute effect of erythropoietin on mean corpuscular hemoglobin concentration levels during hypoxia - reoxygenation injury in rats. *J Med Soc* 2016;30:79-83.
- Tsompos C, Panoulis C, Toutouzas K, et al. The effect of erythropoietin on creatine kinase MB levels during hypoxia reoxygenation injury in rats. *J Pharmacol Toxicol* 2015;1:51-3.
- Tsompos C, Panoulis C, utouzas K, Triantafyllou A, ografos G, Papalois A. The acute effect of erythropoietin on mean corpuscular volume levels during hypoxia-reoxygenation injury in rats. *Journal of Cellular Biotechnology* 2 (2016) 77–83.
- Tsompos C, Panoulis C, utouzas K, Triantafyllou A, ografos G, Papalois A. The Short-Term Effect Of Erythropoietin On Hemoglobin During Ischemia Reperfusion Injury In Rats. *Fiziologia* 2013.23.3:26-32.
- Tsompos C, Panoulis C, utouzas K, Triantafyllou A, ografos G, Papalois A. The Acute Effect of Erythropoietin on Glucose Levels during Ischemia Reperfusion Injury. *FMI* 2016;52:14-8.
- Damaske A, Muxel S, Fasola F, et al. Peripheral hemorheological and vascular correlates of coronary blood flow. *Clin Hemorheol Microcirc* 2011;49:261-9.
- Ertas G, Kozdag G, Emre E, et al. Effect of enhanced external counterpulsation treatment on mean platelet volume in patients affected by ischemic chronic heart failure. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:127-31.
- Açikgöz N, Ermiş N, Yağmur J. The evaluation of mean platelet volume levels in patients with idiopathic and ischemic cardiomyopathy: an observational study. *Anatol J Cardiol* 2011;11:595-9.
- Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, et al. Hypertension is an independent predictor of mean platelet volume in patients with acute ischaemic stroke. *Intern Med J* 2011;41:691-5.
- Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:1215-8.
- Ilhan D, Ozbabalik D, Gulcan E, et al. Evaluation of platelet activation, coagulation, and fibrinolytic activation in patients with symptomatic lacunar stroke. *Neurologist* 2010;16:188-91.
- Mayda-Domac F, Misirli H, Yilmaz M. Prognostic role of mean platelet volume and platelet count in ischemic and hemorrhagic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2010;19:66-72.
- Pikija S, Cvetko D, Hajduk M, et al. Higher mean platelet volume determined shortly after the symptom onset in acute ischemic stroke patients is associated with a larger infarct volume on CT brain scans and with worse clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:568-73.
- Durmaz T, Keles T, Ozdemir O, et al. Heart rate variability in patients with stable coronary artery disease and aspirin resistance. *Int Heart J* 2008;49:413-22.
- Yetkin E. Mean platelet volume not so far from being a routine diagnostic and prognostic measurement. *Thromb Haemost* 2008;100:3-4.
- Muscari A, De Pascalis S, Cenni A, et al. Determinants of mean platelet volume (MPV) in an elderly population: relevance of body fat, blood glucose and ischaemic electrocardiographic changes. *Thromb Haemost* 2008;99:1079-84.
- Bitigen A, Tanalp AC, Elonu OH, et al. Mean platelet volume in patients with isolated coronary artery ectasia. *J Thromb Thrombolysis* 2007;24:99-103.
- Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, et al. Relationship between hemostatic factors and the platelet index in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:388-91.
- Ihara A, Kawamoto T, Matsumoto K, et al. Relationship between platelet indexes and coronary angiographic findings in patients with ischemic heart disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2006;35:376-9.
- Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost* 2004;92:1342-8.
- McCabe DJ, Harrison P, Sidhu PS, et al. Circulating reticulated platelets in the early and late phases after ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Br J Haematol* 2004;126:861-9.
- Greisenegger S, Endler G, Hsieh K, et al. Is elevated mean platelet volume associated with a worse outcome in patients with acute ischemic cerebrovascular events? *Stroke* 2004;35:1688-91.
- O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, et al. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995;26:995-9.
- Kristensen SD, Husted SE, Nielsen HK, et al. [Interaction between thrombocytes and blood vessel wall—significance for acute ischemic coronary syndromes]. *Ugeskr Laeger* 1995;157:2295-8.
- Legrand C, Woimant F, Haguenu M, et al. Platelet surface glycoprotein changes in patients with cerebral ischemia. *Nouv Rev Fr Hematol* 1991;33:497-9.
- Dudley JM, Messinezy M, Eridani S, et al. Primary thrombocythaemia: diagnostic criteria and a simple scoring system for positive diagnosis. *Br J Haematol* 1989;71:331-5.

33. Asanuma M, Seino K, Mizuno T, et al. Plasma thrombopoietin level and platelet indices in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Int J Lab Hematol* 2010;32:312-9.
34. Kirkeby A, Torup L, Bochsén L, et al. High-dose erythropoietin alters platelet reactivity and bleeding time in rodents in contrast to the neuroprotective variant carbamyl-erythropoietin (CEPO). *Thromb Haemost* 2008;99:720-8.
35. Kapsoritakis AN, Koukourakis MI, Sfiridaki A, et al. Mean platelet volume: a useful marker of inflammatory bowel disease activity. *Am J Gastroenterol* 2001;96:776-81.
36. Weisbach V, Friedlein H, Glaser A, et al. The influence of automated plateletpheresis on systemic levels of hematopoietic growth factors. *Transfusion* 1999;39:889-94.
37. Sowade O, Ziemer S, Sowade B, et al. The effect of preoperative recombinant human erythropoietin therapy on platelets and hemostasis in patients undergoing cardiac surgery. *J Lab Clin Med* 1997;129:376-83.
38. Bath PM, Saggat-Malik AK, Macdougall IC, et al. Original articles: increased platelet volume in patients with adult polycystic kidney disease. *Platelets* 1995;6:336-9.
39. Krzeslowska J, Rysz J, Cierniewski CS, et al. Expression of fibrinogen receptors and GPIIb molecules on uraemic platelets: effect of recombinant human erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10:653-6.
40. van Gameren MM, Willemsse PH, Mulder NH, et al. Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood* 1994;84:1434-41.
41. Sharpe PC, Desai ZR, Morris TC. Increase in mean platelet volume in patients with chronic renal failure treated with erythropoietin. *J Clin Pathol* 1994;47:159-61.
42. Fabris F, Cordiano I, Randi ML, et al. Effect of human recombinant erythropoietin on bleeding time, platelet number and function in children with end-stage renal disease maintained by haemodialysis. *Pediatr Nephrol* 1991;5:225-8.
43. Akizawa T, Kinugasa E, Kitaoka T, et al. Effects of recombinant human erythropoietin and correction of anemia on platelet function in hemodialysis patients. *Nephron* 1991;58:400-6.
44. Kinugasa E, Nabeshima K, Niikura K, et al. [The effects of r-HuEPO on platelet function and coagulation factors in hemodialysis patients]. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1990;32:1109-16.
45. Fang J, Zhang G, Teng X, et al. [Hematologic toxicity of Gynura segetum and effects on vascular endothelium in a rat model of hepatic veno-occlusive disease]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2015;23:59-63.
46. Qureshi IZ, Kanwal S. Novel role of puberty onset protein kisspeptin as an anticoagulation peptide. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:40-9.
47. Yuce M, Cakici M, Davutoglu V, et al. Relationship between mean platelet volume and atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:722-5.
48. Ouyang XL, Liu JH, Pan JC, et al. [Qualitative analysis of batch preparing cryopreserved fresh platelet rich plasma]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2004;12:841-4.
49. Teitel JM. Clinical approach to the patient with unexpected bleeding. *Clin Lab Haematol* 2000;22(Suppl 1):9-11.
50. van der Planken MG, Vertessen FJ, Vertommen J, et al. Platelet prothrombinase activity, a final pathway platelet procoagulant activity, is overexpressed in type 1 diabetes: no relationship with mean platelet volume or background retinopathy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2000;6:65-8.
51. Gunsilius E, Petzer A, Stockhammer G, et al. Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology* 2000;58:169-74.
52. van der Planken MG, Vertessen F, Mortelmans E, et al. The evolution of platelet procoagulant activity of remnant platelets in stored platelet concentrates prepared by the platelet-rich plasma method and the buffy coat method. *Ann Hematol* 1999;78:1-7.
53. Nelson GJ, Schmidt PC, Corash L. The effect of a salmon diet on blood clotting, platelet aggregation and fatty acids in normal adult men. *Lipids* 1991;26:87-96.
54. van Wersch JW, Kaiser V, Janssen GM. Platelet system changes associated with a training period of 18-20 months: a transverse and a longitudinal approach. *Int J Sports Med* 1989;10 Suppl 3:S181-5.
55. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:281-92.



# Çocuklarda Sugammadex ve Neostigmin Kullanımının Ekstübasyon Süreleri Açısından Karşılaştırılması

## Comparison of Sugammadex and Neostigmine in Terms of Time to Extubation in Pediatrics

Dilek Güzelce, Pinar Kendigelen, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Güner Kaya, Fatış Altıntaş

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

### Öz

**Amaç:** Sugammadex rezidüel nöromusküler bloğun kısa sürede tam olarak geri dönüşünü sağlayan siklodekstrin grubu bir ilaçtır. Bu çalışmada sugammadex ve neostigminin dördü uyarı (Train of Four - TOF) 0,9 oranına ulaşma zamanı ve ekstübasyon süreleri (TE) değerlendirildi.

**Yöntemler:** Alt üriner sistem veya inguinal herni cerrahisi geçiren, akciğer hastalığı, nöromusküler hastalığı olmayan 37 hasta, iki gruba ayrılarak çalışmaya dahil edildi. Hastalar cerrahi operasyon sonunda nöromusküler monitorizasyon yapılarak ekstübe edildi. Grup neostigmin (grup N): Cerrahi operasyon bitiminde TOF 2 olduğunda, intravenöz 0,05 mg/kg neostigmin uygulandı. Grup sugammadex (grup S): Cerrahi operasyon bitiminde TOF 2 olduğunda, intravenöz 2 mg/kg sugammadex uygulandı, TOF  $\geq$ 0,9 ulaşma süresi (T<sub>0,9</sub>) ve antagonist enjeksiyonunda ekstübasyona kadar geçen süre kaydedildi. Parametreler istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Grup N'deki olgularda TE 6,06 $\pm$ 2,47 dakika, grup S'deki olgularda TE 4,30 $\pm$ 2,48 dakika olarak saptandı (p<0,041).

**Sonuç:** Sugammadexin, neostigmine göre daha kısa sürede nöromusküler bloğu ortadan kaldırdığı saptandı. Ölçüm zamanlarının hiçbirinde hemodinamik bakımdan ve komplikasyonlar açısından ciddi bir değişiklik saptanmadı. Fakat çocuklarda ilacın güvenilirliği ve yan etkilerinin değerlendirilmesi açısından sınırlı sayıda çalışma mevcuttur ve ilacın klinik uygulamasındaki güvenilirliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Sugammadex, neostigmin, nöromusküler blok, pediatrik

### Abstract

**Aim:** Sugammadex is a cyclodextrin compound which provides complete recovery of residual neuromuscular blockade. In this study, we compared sugammadex and neostigmine in terms of time to achieve a train-of-four (TOF) ratio of 0.9 and extubation time (TE).

**Methods:** Thirty-seven patients, without lung disease and neuromuscular disease undergoing lower urinary tract surgery and inguinal hernia, were included in the study. Noninvasive arterial pressure, heart rate, pulse oximetry, and TOF-watch SX values were monitored during the surgery and, these parameters were recorded. After the surgery was completed, the patients were randomized into two groups: patients received either group neostigmine (group N) 0.05 mcg/kg and group sugammadex (group S) 2 mg/kg at reappearance of TOF ratio T<sub>2</sub>. Time to recovery to the TOF ratio of 0.9 (T<sub>0,9</sub>) and TE were compared between sugammadex and neostigmine

**Results:** TE was found to be statistically longer in group N (6.06 $\pm$ 2.47 minute) than in group S (4.30 $\pm$ 2.48 minute) (p<0.041).

**Conclusion:** We observed that sugammadex was more rapidly and effectively reversed the neuromuscular blockade compared to neostigmine. There were no serious adverse effects and significant hemodynamic changes in any measurement time. However, there is a limited number of studies on the safety and side effects of sugammadex in pediatric patients and additional data are needed to establish the safety in clinical practice.

**Keywords:** Sugammadex, neostigmine, neuromuscular block, pediatric

## Giriş

Anesteziye sinir-kas ileti bloğunun geri döndürülmesinin yetersizliği "postoperatif rezidüel kûrarizasyon (PORK)", klinik olarak önemli bir problemdir. PORK'un klinik bulgu vermediği durumda dahi sinir-kas plağındaki reseptörlerin %60-70'inin halen kûrarize olabileceği bilinmektedir (1).

Dekûrarizasyonda kullanılan kolinesteraz inhibitörü ajanların özellikle nikotinik reseptörler yanında muskarinik sistemi de uyarmaları nedeniyle ciddi yan etkileri olmaktadır. Sugammadeks, aminosteroid yapılı nöromüsküler blok ajanı olan rokuronyum ve vekuronyuma selektif etki eden ve bu molekülleri mekanik olarak bağlayan, hızlı atılım ve dekûrarizasyon sağlayan siklodekstrin grubu bir ilaçtır. Bu tip dekûrarizasyonda rekûrarizasyon ve muskarinik yan etkiler beklenmez (2).

Bu çalışmada; minör cerrahi girişim geçiren 2-17 yaş arası Amerikan Anesteziyoloji Derneği (ASA) sınıflaması I pediatrik hastada rokuronyum kullanımı sonrasında nöromüsküler bloğun döndürülmesinde neostigmin ile sugammadeks etkinliği karşılaştırıldı. Sinir kas iletiminin değerlendirilmesi, akseleromiyografi ve dörtlü uyarı (Train of Four - TOF) yöntemiyle incelenmesi (3-5) yan etki ve ekstübasyon süreleri (TE) açısından farklılıklarının ortaya koyulması planlandı.

## Yöntemler

Araştırmamız etik kurul onayı (02.07.2013/18842) alındıktan sonra, çocuk cerrahisi ameliyathanesinde 01.01.2014-20.04.2014 tarihleri arasında, prospektif randomize olarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya, genel anestezi altında alt üriner sistem cerrahisi (inmemiş testis, orşipeksi, sünnet vb.) ve inguinal herni ameliyatı planlanan, öngörülen cerrahi süresi 100 dakikayı aşmayan, 2-17 yaş grubu ASA I sınıfı, akciğer hastalığı, nöromüsküler hastalığı olmayan ve operasyon sonrası ekstübe edilmesi planlanan toplam 37 hasta dahil edildi. ASA sınıflaması I'den büyük olanlar, hepatik ve renal böbrek yetmezliği, müsküler distrofi, miyopatisi olan, neostigmin veya sugammadekse alerjisi olan çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya katılan çocukların ebeveynlerinden aydınlatılmış onamları alındıktan sonra, hasta sayısı, %95 güven aralığında, %5 alfa düzeyi dikkate alınarak minimum 14 olarak belirlendi. Hastalar zarf çekme yöntemiyle randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Yirmi bir hastada nöromüsküler blok antagonizması için neostigmin (grup N), 16'sında sugammadeks (grup S) kullanıldı.

Grup N: Cerrahi operasyon bitiminde TOF 2 olduğunda, İV 0,02 mg/kg atropin (Atropin sulfat ampul, Galen, Türkiye) sonrası İV 0,05 mg/kg neostigmin (neostigmin ampul, Adeka, Türkiye) uygulandı.

Grup S: Cerrahi operasyon bitiminde TOF 2 olduğunda, İV 2 mg/kg sugammadeks (Bridion 200 mg/2 mL flakon, MSD, USA) uygulandı.

Hastalara midazolam ve ketamin ile premedikasyon sonrasında, standart anestezi monitorizasyonu uygulandı [elektrokardiyografi, periferik oksijen satürasyonu-SpO<sub>2</sub> sürekli; kalp atım hızı (KAH), noninvasiv sistolik arter basıncı (SAB) ve diastolik arter basıncı (DAB) takibi].

Anestezi induksiyonu 1-2 µg/kg fentanil (fentanyl ampul 0,5 mg/mL, Abbott, Illinois, USA), 5-7 mg/kg pentotal (tiyopental sodyum flakon, Abbott, USA) ile sağlandı. Sinir kas bloğu, akselomiyografi cihazı (TOF Watch SX, Organon Ltd., Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland) ile elde ulnar sinirin innerve ettiği adduktor pollicis kasında değerlendirildi. TOF elektrotları ön kolun distaline, transduser baş parmağa sabitlendi. El ve ön kol sarılarak ısısının 32°C altına düşmesi engellendi.

TOF cihazı 15 saniyede bir ölçüm yapacak şekilde ayarlandı ve ölçüme başlandı. Rokuronyum 0,6 mg/kg (Esmeron amp 10 mg/mL MerckSharp&Dohme, Whitehouse Station, USA) İV verildi ve TOF sıfır olduğunda orotrakeal entübasyon yapıldı. Hastalar, volüm kontrolü modda; FiO<sub>2</sub>: %50 (oksijen/hava), I:E 1/1,5; pozitif end ekspiratuvar basınç: 5 cm H<sub>2</sub>O, tidal volüm 8-10 mL/kg, ETCO<sub>2</sub>: 35-38 mmHg olacak şekilde solunum frekansı ayarlanarak ventile edildi (Datex-ohmeda S/5 Avance GE Healthcare, Madison, USA). Anestezik ajan olarak %2 sevofluran (sevorane likit solüsyon, Abbott, USA) kullanıldı. Nöromüsküler blok derecesi TOF ≤2 olacak şekilde, gerektiğinde ek rokuronyum (0,15 mg/kg) uygulanarak sağlandı.

Cerrahi operasyon bitiminde, TOF 2 olduğunda, zaman sıfır olarak kabul edildi ve TOF cihazı otomatik ölçüme alındı. Hastalara dekûrarizasyon amacıyla grup N'ye 20 µg/kg atropin (atropin sulfat ampul, Galen, Türkiye) ile 50 µg/kg neostigmin, grup S'ye 2 mg/kg sugammadeks İV verildi. TOF ölçümleri esnasında ağrı duyulmaması için işlem bitene kadar inhalasyon ajanı devam edildi. TOF oranı ≥0,9 olduğunda TOF ölçümü sonlandırıldı. Hastaların neostigmin ve sugammadeks verilmesinden TOF 0,9'a ulaşma zamanı (T 0,9) kaydedildi ve sevofluran kesildi. Spontan göz açma ve ekstremite hareketi endikasyon alınarak ekstübe edildiler. Neostigmin ve sugammadeks enjeksiyonundan ekstübasyona kadar geçen zaman TE olarak kaydedildi. Ameliyat ortasından itibaren postoperatif analjezi amacıyla 10 mg/kg parasetamol (peralgan 10 mg/mL flakon, Bristol-Myers Squibb, USA) İV yolla uygulandı. Hastalar derlenme odasında 30 dakika süreyle dekûrarizasyon yetersizliğinin göstergesi olarak çift görme, solunum yetersizliği; ayrıca yan etki olarak bulantı, kusma, hipersensivite reaksiyonları açısından izlendi. Modifiye Aldrete skoru (aktivite, solunum, dolaşım, şuur, O<sub>2</sub> satürasyonunun değerlendirildiği) ≥9 olanlar servise gönderildi.

Gruplar; hemodinamik parametreler, ek rokuronyum dozu, bloğun geri dönüş süresi (T 0,9) ve TE açısından karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistik analizinde NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&Power Analysis and Sample Size 2008 Statistical Software (Utah, USA)



programı kullanıldı. Veriler değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, oran, minimum, maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Student t testi; normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırılmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Yates Continuity Correction testi (düzeltilmiş ki-kare testi) kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Grup N ve grup S'deki olguların sırayla yaşları 2-16 yıl ( $7,02 \pm 4,46$ ), 2-16 yıl ( $6,37 \pm 4,08$ ), ağırlıkları 9-50 kg ( $25,30 \pm 17,06$ ), 10-50 kg ( $21,09 \pm 10,26$ ), cinsiyetleri; 4 erkek, 17 kız 17 ve 3 erkek 3, 13 kız idi ve gruplar arasında fark yoktu ( $p > 0,05$ ).

Ameliyat süresi grup N ve grup S'te sırasıyla ortalama  $87,5 \pm 7,67$  ve  $65,5 \pm 7,07$  dakika idi ve süreler arasında fark yoktu ( $p > 0,005$ ).

Grup N ve grup S'te sırasıyla uygulanan ek rokuronyum dozu ortalama  $13,97 \pm 11,28$  ve  $13,18 \pm 10,87$  mg olarak

bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,005$ ).

Grupların neostigmin ve sugammadex enjeksiyonundan sonra uyanma aşamasındaki 1. dakika, 5. dakika, 10. dakikalarda sistolik, diastolik arter basınçları KAH değerleri ve  $SpO_2$  ölçümleri farklı değildi (Tablo 1).

Grup N ve grup S'teki olgularda TOF  $\geq 0,9$ 'a ulaşma zamanı (T 0,9) sırasıyla ortalama  $5,30 \pm 2,98$  ve  $1,68 \pm 0,97$  dakika olarak ölçüldü ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0,000$ ) (Tablo 2).

Grup N'deki olgularda TE  $6,06 \pm 2,47$  dakika, grup S'deki olgularda TE  $4,30 \pm 2,48$  dakika olarak saptandı.

Hastaların tümü yarım saat derlenme odasında izlendi, bu süre sonunda tüm hastaların Modifiye Aldrete skoru 9 üzerinde idi. Hiçbir hastada rezidüel nöromüsküler bloğa işaret edebilecek çift görme, solunum sıkıntısı gibi klinik bir bulguya rastlanmadı. Hastalarda bulantı/kusma ve hipersensitivite reaksiyonu olabilecek bir klinik bulgu gözlenmedi.

### Tartışma

Cerrahi sonrası nöromüsküler bloğun uzaması veya yetersiz antagonize edilmesi, üst solunum yollarında

**Tablo 1. Gruplara göre hemodinamik veri ve oksijen saturasyonlarının karşılaştırılması**

SpO <sub>2</sub> %	Grup N (n=21)		Grup S (n=16)		p
	Minimum - Maksimum	Ortalama $\pm$ SD	Minimum - Maksimum	Ortalama $\pm$ SD	
1. dakika	98-100	99,7 $\pm$ 0,57	99-100	99,8 $\pm$ 0,40	0,725
5. dakika	98-100	99,6 $\pm$ 0,49	98-100	99,6 $\pm$ 0,56	0,394
10. dakika	99-100	99,3 $\pm$ 0,56	99-100	99,67 $\pm$ 0,58	0,506
<b>KAH</b>					
1. dakika	82-120	100,2 $\pm$ 0,70	92-130	107,7 $\pm$ 12,32	0,079
5. dakika	110-132	113,7 $\pm$ 10,17	112-130	109,5 $\pm$ 12,04	0,051
10. dakika	100-125	113,9 $\pm$ 7,19	98-120	110,3 $\pm$ 7,47	0,154
<b>Sistolik arter basıncı</b>					
1. dakika	80-110	90,71 $\pm$ 9,80	80-113	90,12 $\pm$ 11,05	0,303
5. dakika	90-122	103,1 $\pm$ 14,57	85-120	101,3 $\pm$ 12,93	0,695
10. dakika	84-110	97,42 $\pm$ 10,68	80-110	94,62 $\pm$ 10,47	0,430
<b>Diastolik arter basıncı</b>					
1. dakika	40-74	61,04 $\pm$ 12,17	40-76	57,38 $\pm$ 11,61	0,355
5. dakika	40-63	53,28 $\pm$ 7,04	43-62	50,86 $\pm$ 7,98	0,343
10. dakika					0,636

KAH: Kalp atım hızı, SD: Standart deviasyon

**Tablo 2. Gruplara göre ekstübasyon ve dörtlü uyarı  $\geq 0,9$ 'a ulaşma (T 0,9) zamanı**

	Grup N (n=21)		Grup S (n=16)		p
	Minimum - Maksimum	Ortalama $\pm$ SD	Minimum - Maksimum	Ortalama $\pm$ SD	
T 0,9 (dk)	4,10-15,15	5,30 $\pm$ 2,98	0,30-4,05	1,68 $\pm$ 0,97	0,000*
TE (dk)	4,50-15,20	6,06 $\pm$ 2,47	1,20-8,30	4,30 $\pm$ 2,48	0,041**

\* $p < 0,005$ : T 0,9 ulaşma süresi iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı

\*\* $p < 0,005$ : TE zamanı iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı

SD: Standart deviasyon

obstrüksiyon, hipoksi, postoperatif solunum yetersizliği ve aspirasyon gelişmesine neden olabilmektedir. Anesteziyle ilişkili ölümlerin en çok erken derlenme döneminde ve hipoventilasyon veya havayolu obstrüksiyonu nedeniyle olduğu bildirilmiştir (6).

Nöromüsküler blok sonrası solunum komplikasyonları yaşamamak için, TOF monitörizasyonu ile yapılan ölçümlerde ekstübasyon için T4/T1 oranının  $\geq 0,9$  olması önerilmektedir (7,8). Kolinesteraz enzim inhibitörleri ise nöromüsküler kavşakta asetil kolini yıkan kolinesterazları bloke ederek kavşakta asetil kolin miktarını arttırmakta ve böylece nöromüsküler blokajı yarışma antagonizması yoluyla geriye çevirebilmektedirler. Ancak bu ajanların tam nikotinik seçicilikleri olmayışı nedeniyle muskarinik sistemi de uyarmaları ciddi yan etkilere (bradikardi, QT sendromu uzaması, bronkokonstriksiyon, hipersalivasyon, motilite artışı) sebep olabilmektedirler. Muskarinik etkileri, ancak yüksek dozda verildiğinde önleyebilen antikolinerjiklerin kendine has yan etkileri olmaktadır (7). Sugammadeks, lipofilik nükleusu olan hidrofilik siklodekstrin molekülüdür ve rokuronyum ya da vekuronyumun oluşturduğu nöromüsküler bloğun hızlı bir şekilde geri döndürülmesinde kullanılan ilk selektif ajandır. Etkisini steroid yapıdaki nöromüsküler ajanları enkapsüle ederek gösterir (7,8). Dolayısıyla kolinesteraz inhibitörlerine göre önemli avantajları olmaktadır.

Sugammadeks kullanımı ile ilişkili araştırmalar öncelikle erişkinlerde yapılmıştır. Rokuronyumun klinik etki süresi infantlarda çocuklara göre daha uzun, potensi erişkinlerle kıyaslandığında infantlarda büyük, çocuklarda daha azdır. Yaş artışıyla birlikte sugammadeks kullanımı sonrası TOF oranının 0,9'a ulaşma süresinin artmasına rağmen ilacın kullanım dozunda, yaşa bağlı değişiklik önerilmemektedir (9). Sevofluran anestezisi altında derin nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde TOF oranının 0,9'a ulaşılması için gerekli sürenin sugammadeks ile neostigmine göre 18 kat kısa olduğu gösterilmiştir (10).

Sorgenfrei ve ark. (11) elektif genel cerrahi operasyonu geçiren 27 erişkin hastada rokuronyum kullanımı sonrası nöromüsküler bloğu geri çevirmede sugammadeksin doz cevap ilişkisini, güvenliğini ve farmakokinetiğini incelemişler; 2 mg/kg ve üstündeki sugammadeks dozunun güvenli olduğunu, TOF 0,9'a ulaşma süresini 2 mg/kg doz ile 3,3 dakika, 4 mg/kg ile 1,1 dakika olarak bulmuşlardır. Benzer bir çalışmada, 30 erişkin hastada rokuronyumla sağlanan nöromüsküler bloğun kaldırılmasında sugammadeksin farklı dozları karşılaştırılmıştır, TOF 2 olması beklenenek sugammadeks sırasıyla 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg dozlarında verilmiştir. TOF 0,9'a ulaşma süreleri sırasıyla 6,4; 2,4; 2,3; 1,4; 1,2 dakika bulunmuştur. Çalışmanın sonuçlarına göre doz ile orantılı olarak sugammadeksin TOF 0,9'a ulaştırma süresi kısalmaktadır (12).

Sugammadeks ile çocuklarda yapılan yayınlar sınırlıdır, ancak sinir kas blokunu kaldırmada ve kas hastalıklarında çok önemli olan bu etkisi ile ilgili yayınlar artmaktadır (13).

Plaud ve ark. (7) tarafından yapılan çalışmada 0,6 mg/

kg rokuronyum uygulanan 8 infant, 22 çocuk (2-11 yaş), 28 adolesan, 26 erişkin (18-65) hastada sugammadeksin farklı dozları (0,5; 1,0; 2,0; 4,0 mg/kg) çalışılmıştır. TOF 0,9'a ulaşma süresi plasebo grubunda sırasıyla 21 dakika, 19 dakika, 23 dakika, 28,5 dakika iken, 2 mg/kg verilen sugammadeks ile sırasıyla 0,6 dakika, 1,2 dakika, 1,1 dakika, 1,2 dakika olarak bulunmuştur. 2 mg/kg sugammadeks ile hızlı derlenme sağlandığı bildirilmiştir.

Gümüş ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada adenotonsillektomi uygulanan 2-12 yaş arası, 60 çocuk hastada rokuronyumun neden olduğu nöromüsküler bloğun kaldırılmasında 2 mg/kg sugammadeks ile 50 µg/kg neostigmin karşılaştırılmıştır, TOF  $>0,9$  oluncaya kadar geçen süre, grup N'deki olgularda 219,4±60,7 saniye, grup S'te ise 96,8±20,8 saniye, TE grup N'de 200,0±61,7 saniye, grup S'te ise 96,8±20,8 saniye olarak tespit edilmiştir ( $p<0,0001$ ).

Benzer şekilde bizim çalışmamızda grup N'de TOF 0,9'a ulaşma süresi 5,3 dakika iken, grup S'te 1,68 dakika olarak bulundu.

Sugammadeks uygulanan bir hasta, 24 saat içinde tekrar opere edilmesi gerekiyorsa ve nöromüsküler bloker bir ajan kullanılacaksa, non-steroid özelliğe sahip bir ajan (örneğin; atrakuryum, mivakuryum gibi) kullanılması önerilmektedir (15).

Lemmens ve ark.'na (16) ait bir çalışmada, elektif genel cerrahi ameliyatı geçiren 83 erişkin (ASA IV) hastada sugammadeksin arter basıncı, kalp atım sayısı, solunum ve termoregülasyon üzerinde önemli bir etkiye yol açmadığı saptanmıştır. Rokuronyum ve vekuronyumun tekrarlayan dozlarıyla oluşturulan nöromüsküler bloğun geri döndürülmesinde; neostigmin ya da sugammadeks kullanılan hastalarda yapılan randomize faz 3 çalışmada, sugammadeks kalp hızı üzerinde anlamlı hiçbir etki oluşturmamıştır. Benzer bir çalışmada Sacan ve ark. (17) elektif cerrahi ameliyat geçiren 60 erişkin hastada ve neostigmin-glikopirolat uygulaması sonrası 2. dakika ve 5. dakika KAH'ında anlamlı artış bulmuşlardır.

Gümüş ve ark. (14) çalışmalarında sugammadeks ile hemodinamik parametrelerin etkilenmediğini söylemektedirler.

Bizim çalışmamızda da neostigmin ve sugammadeks verilmesini izleyen 1,5. ve 10. dakikalarda KAH, SAB, DAB değerlerinde iki grup arasında fark bulunmamıştır.

Kolinesteraz inhibitörlerinin bildirilen yan etkilerine karşın sugammadeks yan etkiler açısından değerlendirildiğinde; Plaud ve ark. (7) çalışmalarında herhangi bir hipersensitivite reaksiyonu gözlememişlerdir.

Sarı ve ark. (18) sugammadeks uygulanmış yaş aralığı 28 gün - 17 yaş olan 46 hastada peroperatif, postoperatif 24 saat ve sonrası kayıtları incelemişler ve hiçbir hastada hipersensitivite bulgularına ve sugammadeks ile ilişkilendirilen yan etkiye rastlanmadığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da sugammadeks uygulaması sonrası postoperatif dönemde herhangi bir yan etki veya alerjik reaksiyon gözlenmemiştir.

## Sonuç

Çalışmamızda ve değinilen benzer yayınlarda da desteklenen sonuçlara göre, sugammadexin muskarinik yan etkilerden uzak bir şekilde güvenli ve derin nöromusküler bloğu dahi uygun dozda kullanımı ile hızlı bir şekilde kaldırdığı görülmektedir.

Sugammadexin en önemli kullanım endikasyonu zor havayolu/zor ventilasyon durumlarında sağladığı hızlı ve etkin dekürarizasyondur. Bu kullanım ile ilgili pek çok olgu sunumu literatürde yer almaktadır ve ilacın maliyetiyle ilgili kullanım kısıtlanmasına bakılmaksızın doğru bir endikasyon olarak görülmektedir (19,20). Bu özelliği ile her anestezi kliniğinde bulundurulması gereken bir ilaç olarak yerini almıştır. Benzer şekilde kas hastalığı bulunan hastaların genel anestezi uygulamasında kas gevşetici ajanlarla ilgili yaşanan zorlukların aşılmasında kullanılabileceği bildirilmiştir (21). Sayılan pek çok endikasyonun yanı sıra rezidüel kürarizasyonun tehlikeleri ve olası komplikasyonların sağlığa etkileri ve harcamalar göz önüne alındığında sugammadex istenmeyen etkileri görülme, klinikte çok önemli bir boşluğu gideren bir ilaç olarak yorumlanabilir (22). Çocuklarda yaptığımız bu çalışmamızda rokuronyum ile sağlanan sinir kas bloğunun geri çevrilmesinde sugammadexin neostigmine göre sinir kas bloğunu hızla kaldırdığı ve TE'yi kısalttığı gösterilmiştir.

Teşekkür: İstatistiksel değerlendirmeler İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalından Doç. Dr. Suphi Vehid tarafından yapılmıştır, katkıları nedeniyle kendisine teşekkür ederiz.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Etik Kurul Komitesi'nden alınmıştır (tarih/no: 02.07.2013/18842), Hasta Onayı: Tüm hastalardan onam alınarak çalışma gerçekleştirilmiştir.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Dilek Güzelce, Fatış Altıntaş, Güner Kaya Pınar Kendigelen, Ayşe Çiğdem Tütüncü. Konsept: Fatış Altıntaş, Güner Kaya. Dizayn: Fatış Altıntaş, Güner Kaya. Veri Toplama veya İşleme: Dilek Güzelce, Pınar Kendigelen, Ayşe Çiğdem Tütüncü. Analiz veya Yorumlama: Fatış Altıntaş, Dilek Güzelce. Literatür Arama: Dilek Güzelce, Pınar Kendigelen, Ayşe Çiğdem Tütüncü. Yazan: Dilek Güzelce, Fatış Altıntaş, Güner Kaya, Ayşe Çiğdem Tütüncü, Pınar Kendigelen.

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. Kaan MN. Postoperatif nöromusküler blokaj. Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics 2011;4:67-74.
2. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. Anaesthesia 2009;64(Suppl 1):45-54.

3. Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. In: Miller RD, editor. Anaesthesia. 4th ed. New York, Edinburgh, London, Melbourne: Churchill Livingstone Inc; 1994. p. 1345-61.
4. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. Can J Anaesth 2007;54:58-72.
5. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assessment. Anesthesiology 2003;98:1037-9.
6. Mhyre JM, Riesner MN, Polley LS, et al. A series of anesthesia-related maternal deaths in Michigan, 1985-2003. Anesthesiology 2007;106:1096-104.
7. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. Anesthesiology 2009;110:284-94.
8. Naguib M. Pharmacology of muscle relaxant and their antagonists. Neuromuscular physiology and pharmacology. In: Miller RD editor. Anaesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2006. p. 481-572.
9. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. Anesthesiology 2011;114:318-29.
10. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesiology 2008;109:816-24.
11. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. Anesthesiology 2006;104:667-74.
12. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 2006;96:36-43.
13. Üstün YB, Sarıhasan B, Kocamanoğlu İS, et al. Use of sugammadex in myasthenia gravis and Becker muscular dystrophy: Four cases. J Neurol Sci 2012;33:826-31.
14. Gümüş F, Kurtipek Ö, Bedirli N. Çocuklarda nöromusküler bloğun geri çevrilmesinde neostigmin ile sugammadexin karşılaştırılması. Özet Kitabı. TARK; 2012. p. 47.
15. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. Anesthesiology 2010;113:1054-60.
16. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, et al. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. BMC Anesthesiol 2010;10:15.
17. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. Anesth Analg 2007;104:569-74.
18. Sarı S, Taşdemir B, Sözkısacık S, et al. Side effects of sugammadex use in pediatric patients. J Clin Exp Invest 2013;4:265-8.
19. McTernan CN, Rapeport DA, Ledowski T. Successful use of rocuronium and sugammadex in an anticipated difficult airway scenario. Anaesth Intensive Care 2010;38:390-2.
20. Paal P, Herff H, Mitterlechner T, et al. Anaesthesia in prehospital emergencies and in the emergency room. Resuscitation 2010;81:148-54.
21. Yamada M, Kimura T. [Successful use of sugammadex in a muscular dystrophy patient]. Masui 2011;60:1205-6.
22. Abrishami A, Ho J, Wong J, et al. Cochrane corner: sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. Anesth Analg 2010;110:1239.



# Sevofluran Remifentanil Anestezisiyle Laparoskopik Kolesistektomi Uygulanan Hastalarda Analjezi Nosisepsiyon İndeksi Kullanılarak Hemodinamik Reaktivite Tahmini

## *Prediction of Hemodynamic Reactivity during Sevoflurane Remifentanyl Anesthesia for Laparoscopic Cholecystectomy Using Analgesia Nociception Index*

Ali Şefik Köprülü, Mehmet Toptaş\*, Yaşar Gökhan Gül\*\*, Ali Haspolat\*\*\*, Halime Yılmaz\*, Ecder Özenç\*

Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

\*Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Bilgi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksek Okulu, Perfüzyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Kolan Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

### Abstract

**Amaç:** Laparoskopik kolesistektomide uygulanan pnömoperitoneum riskli hastalarda ciddi yan etkiler oluşturabilir. Son yıllarda peroperatuar analjezi yeterliliği Analjezi Nosisepsiyon indeksi (ANI) ile ölçülmektedir. Bu çalışmada ANI'de olan ani değişikliklerle olası hemodinamik etkileşimin tahmin edilip edilemeyeceğini irdeledik.

**Yöntemler:** Retrospektif olarak gerçekleştirilen bu çalışmada, laparoskopik kolesistektomi uygulanan 31 hastanın entübasyon, nazogastrik sonda uygulaması, intraperitoneal gaz ensüflasyonu, cerrahi insizyon öncesi ve sonrası kaydedilen rutin hemodinamik parametreleri (kalp atım hızı, sistolik/diastolik arter basıncı) ve ANI değerleri eşleştirilmiş t testi ile karşılaştırıldı. Ek olarak bazal izleme değerlerine oranla 30 saniyeden fazla süren ANI'de %20, hemodinamik parametrelerde %15'den fazla artış ya da azalış "ani değişiklik" sayıldı ve parametrelerin korelasyonuna bakıldı.

**Bulgular:** Premedikasyon öncesi ve sonrasında tüm parametrelerde istatistiksel anlamlı fark saptandı. Endüksiyon sonrasında kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncında istatistiksel anlamlı düşme varken ANI'de değişiklik olmadı. Nazogastrik uygulaması sonrasında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı görüldü. Pnömooperitoneum ve cerrahi insizyon sırasında ise kalp atım hızı, sistolik arter basıncı, diastolik arter basıncında istatistiksel anlamlı değişiklik saptanmazken ANI'de belirgin ve anlamlı düşüş gözlemlendi. Ani değişiklik gösteren ANI değerleri ve hemodinamik parametreler arasındaysa korelasyon saptanmadı.

**Sonuç:** ANI'nin peroperatuar dönemde anestezi altında analjezi değerlendirilmesi amacıyla kullanımının uygun olduğunu ancak aynı indekste oluşan değişikliklerin olası hemodinamik etkileşimin ön görülmesinde kullanımının güvenilir olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Laparoskopik kolesistektomi, Analjezi Nosisepsiyon indeksi, hemodinamik reaktivite tahmini

**Aim:** Pneumoperitoneum may cause serious side effects in high-risk patients during laparoscopic cholecystectomy. Perioperative analgesic sufficiency has been measured by the Analgesia Nociception index (ANI) in recent years. We examine the possibility of predicting hemodynamic reactivity by observing sudden changes in ANI during operation.

**Methods:** In this retrospective study, recorded hemodynamic parameters (including heart rate, systolic/diastolic blood pressure values) and ANI values, before and after intubation, nasogastric tube application, intraperitoneal gas insufflation, and surgical incision in 31 patients who were applied laparoscopic cholecystectomy were compared by paired t-test. Additionally, an increment or decrement of 20% in ANI and 15% in hemodynamic parameters with respect to basal observation values were called "sudden changes". Correlation of these parameters with sudden changes in ANI values was examined either.

**Results:** There was a statistically significant difference in parameters after premedication and intubation. After induction, a statistically significant decrement was detected only in heart rate and systolic/diastolic blood pressure values. There was no significant change after nasogastric tube insertion. During pneumoperitoneum and surgical incision, there was no change in heart rate and systolic/diastolic blood pressure values, but a statistically significant decrement was observed in ANI. No correlation was detected between sudden changes in ANI values and hemodynamic parameters.

**Conclusion:** We assume that use of ANI in analgesia evaluation under general anesthesia at perioperative period is suitable, however, it is not reliable in predicting hemodynamic interaction.

**Keywords:** Laparoscopic cholecystectomy, Analgesia Nociception index, prediction of hemodynamic reactivity

## Giriş

Laparoskopik kolesistektomi daha kozmetik skar, ameliyat sonrası çabuk derlenme, kolay kontrol edilebilir postoperatif ağrı, azalmış hasta yatış süresi, daha az etkilenen solunumsal ve gastrointestinal fonksiyonlar ve belirgin azalmış morbidite/mortalite nedeniyle safra kesesi ameliyatlarında altın standarttır (1-3). Ancak karbondioksit kullanılarak oluşturulan pnömoperitoneumun otonom sinir sistemini uyararak sempatik cevabı arttırdığı, bunun da ortalama arter basıncı ve sistemik vasküler dirençte artış oluşturduğu bilinen bir gerçektir (4,5). Bu artış sağlıklı kişilerden farklı olarak esansiyel hipertansiyonlu, iskemik kalp hastalıklı ve artmış intrakraniyal/intraoküler basınçlı risk grubu hastalarda ciddi yan etkiler oluşturabilir (6,7).

Anestezistler açısından sempatik cevabın yeterince baskılanması iyi bir anestezi uygulamasının gereği sayılır. Anestezi sırasında parasempatik otonom sinir sisteminin tonusunu ölçerek nosisepsiyon-analjezi dengesini ve dolayısıyla peroperatuvar dönemde analjezi yeterliliğini gösteren Analjezi Nosisepsiyon indeksi [ANİ, (Metrodolaris, Fransa)] yeni bir parametre olarak son yıllarda ortaya çıkmıştır (8,9). ANİ, kalp hızı varyasyonları içinde iki R dalgası arasındaki zaman aralığının solunum siklusu ile değişkenliğinin filtre edilerek ölçülmesi ve değerlendirilmesiyle elde edilen parasempatik tonusu ( $p\Sigma$ ) gösteren, 0-100 arasında değişen sayısal bir değerdir. Otuzun altı; şiddetli ağrıyı, 30-50 arası; orta dereceli ağrıyı, 50-70 arası; yeterli analjeziyi göstermektedir (10,11). İkincil olarak bu değer 50'nin altında olması durumunda takip eden 5-10 dakika içinde büyük ihtimalle hemodinamik reaktivite gelişeceği, 50 ile 70 arasında saptadığında ise takip eden 5-10 dakikalık periyot içinde hemodinamik reaktivitenin olası olmadığı belirtilmektedir (10,12,13).

Biz de bu retrospektif çalışmamızda sevofluran/remifentanil anestezi altında operasyon süresince ANİ monitörizasyonu ile analjezi takibi yapılan ve laparoskopik kolesistektomi uygulanan bir grup Amerikan Anestezisyoloji Derneği (ASA) sınıflamasına göre sınıf I ve II hastada, ani değişen ANİ değerleriyle saptanan ya da oluşması beklenen hemodinamik reaktivitenin ilişkisini irdeledik.

## Yöntemler

Çalışmamız için hastanemizde Ocak 2014 - Eylül 2015 tarihleri arasında volatil anestezi olarak sevofluran ve analjezi amacıyla remifentanil perfüzyonu anesteziyle laparoskopik kolesistektomi uygulanan ve ANİ'yle takip edilen hastaların kayıtları tarandı. İlgili etik kurul izni alındıktan sonra tüm tıbbi verilerinin ismi gizli kalmak şartıyla tıbbi çalışmalarda kullanılabileceğine dair imzalı onamları olan hastalar çalışmaya kabul edildi. Tıbbi kayıtlar retrospektif olarak değerlendirildi; 18 yaş altı, 75 yaş üstü, ASA I, II dışında ASA sınıfına giren hastalar, beta bloker kullanılan kronik hipertansif hastalığı, diabetes

mellitus tanısı, belirgin kardiyak rahatsızlığı (primer aritmi, elektrokardiyografi anomalisi, koroner iskemi, kalp yetmezliği vb.) entübasyon güçlüğü, preoperatif belirgin kronik ağrısı, otonom sinir sistemi anomalisi (epilepsi, geçirilmiş serebro vasküler olay vb.) olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Cerrahi teknikten kaynaklanan cerrahi stimülasyon farklılığını minimize etmek amacıyla tüm cerrahi operasyonların sadece iki cerrahi ekipten birinde yapılmış olmasına özen gösterildi. Kayıtlar titizlikle incelenerek ameliyatın herhangi bir döneminde atropin, beta bloker ve diğer katekolaminlerin kullanılmadığından emin olundu. Kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışma grubuna seçilen bütün hastalarda anestezi kliniğimizin laparoskopik kolesistektomilerdeki genel uygulamasına paralel aynı anestezi protokolü kullanıldı. Klinik gereksinim nedeniyle rutin uygulama dışına çıkılması gereken hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Uygulanan anestezi protokolü;

- Premedikasyon: midazolam (0,03 mg/kg), fentanil (1  $\mu$ 1,
- Anestezi endüksiyonu: Propofol (1,5 mg/kg),
- Kas gevşemesi, orotrakeal entübasyon: Roküronyum bromür (0,6 mg/kg),
- Anestezi idamesi: 0,8-1,2 MAC sevofluran,  $fiO_2$  %50 olacak şekilde hava/ $O_2$  karışımı,
- Analjezi: Remifentanil infüzyon (0,04  $\mu$ 4 nentan,
- Ventilasyon: Volüm kontrollü mod 6-8 mL/kg tidal volüm [pulse oksimetre ( $SpO_2$ ) %96-100, end tidal karbondioksit ( $ETCO_2$ ) %35-40 aralığında kalacak şekilde],
- Ek kas gevşemesi: roküronyum bromür (0,15 mg/kg),
- Peroperatuvar sıvı infüzyonu: Kristaloit (ek bir endikasyon yok ise 4 mL/kg/saat),
- Pnömooperitoneum: Maksimum karbondioksit gaz ensüflasyon basıncı  $\leq 15$  mmHg,
- Peroperatuvar dönemde vücut ısılarının 36,5-37,0°C arasında sabit (intravenöz sıvılar vücut ısısında, eksternal ısıtma).

Operasyona alınan hastalarda rutin uygulanan 5 elektrod 2 kanal elektrokardiyografi,  $SpO_2$ , noninvazif arteriyel tansiyon,  $ETCO_2$  ve vücut ısısı dışında ANİ monitörünün de (Metrodolaris, SAS, Fransa) uygulandığı hastalar arasından çalışma grubu için seçim yapıldı. Operasyon süresince rutin kayıt edilmiş olan hemodinamik ve ANİ değerlerinin tümü tekrar bilgisayar ortamında değerlendirildi. Preoperatif dönemden monitörize edilmesini takiben başlayarak otomatik kayıt edilen, ayrıca premedikasyon, orotrakeal entübasyon, nazogastrik sonda uygulanması, periton içine ilk gaz/karbondioksit ensüflasyon ve cerrahi insizyon dönemi öncesi ve sonrası, ek olarak da beklenmeyen ani değişiklikler özellikle işaretlenmiş hastaların kayıtları gözden geçirilerek veri tablosu oluşturuldu. Bazal izleme değerlerine oranla 30

saniyeden fazla süren ANİ'de  $>20\%$ , kalp atım hızı (KAH) ve sistolik arter basıncı ve diastolik arter basıncındaki (SAB/DAB)  $>15\%$ 'lik artış ya da azalmalar "ani değişiklik" kabul edilerek ek olarak not edildi (14). Bu sırada eş zamanlı olarak KAH, SAB ve DAB, SpO<sub>2</sub> ve ETCO<sub>2</sub> değerlerinde de  $15\%$ 'ten fazla değişimler de işaretlendi (14). Aynı şekilde ani değişiklik gösteren KAH, SAB/DAB değerlerinin saptanmasından 5 dakika önceki ANİ değerleri de araştırmaya dahil edildi.

### İstatistiksel Analiz

Rutin monitörize edilen değişken parametreler (KAH, SAB, DAB, ANİ) ölçüm dönemlerindeki değerleri açısından karşılaştırıldı. İstatistiki işlemde eşleştirilmiş t testi kullanıldı. Ayrıca ANİ değerlerindeki değişimlerle bunu takip eden 5 dakika içindeki KAH, SAB ve DAB değişikliklerinin korelasyonuna bakıldı. Korelasyon için Pearson korelasyon testi ile "R" değerleri bulunarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Aynı şekilde KAH, SAB/DAB ani değişikliklerden 5 dakika önceki ANİ değerleri de işaretlenerek benzer istatistiksel değerlendirme yapıldı.  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

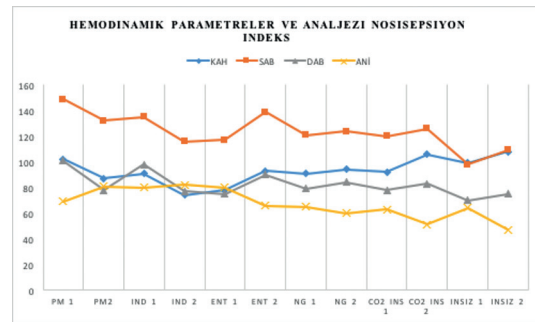
ASA I ve II, 10'u erkek 21'i kadın toplam 31 hastanın yaş ortalaması 48,12,±6,29 idi. Hastaların kilo ortalaması 77,45±9,16 kg, boy ortalaması 167,35±12,85 cm ve vücut kitle indeksi ortalaması 27,73±1,74 olarak bulundu. Operasyon süresi 54,71±12,48 dakika idi. Hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hastaların premedikasyon öncesi KAH 102,21±12,85 iken sonrasında 87,17±9,77'ye indi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı şekilde SAB 148,78±18,91'den 132,17±21,72'ye, DAB ise 101,21±11,82'den 77,65±9,81'e indi. Her iki değerdeki azalma da istatistiksel olarak anlamlıydı. ANİ artışı da bu bulgulara uygun seyretti; 68,5±14,3'den 81,4±17,6'ya yükseldi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Grafik).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve operasyon süreleri	
Çalışma grubu	n=31
ASA I/II (n)	19/12
Cinsiyet (K/E) (n)	21/10
Yaş (yıl)	49,12±6,29
Kilo (kg) (ortalama ± SD)	77,45±9,16
Boy (cm) (ortalama ± SD)	167,35±12,85
Vücut kitle indeksi	27,73±1,74
Operasyon süresi (dakika) (t <sub>op</sub> )	54,71±12,48
ASA: Amerikan Anesteziyoloji Derneği, K: Kız, E: Erkek	

İndüksiyon öncesi ve sonrasında sırasıyla KAH 91,23±10,45 atım/dakikadan 74,44±8,62 atım/dakikaya, SAB 135,45±13,85 mmHg'den 115,71±24,66 mmHg'ye, DAB ise 98,43±10,02 mmHg'den 76,59±8,71 mmHg'ye düştü. ANİ değeri 79,6±13,8'den 82,2±11,5'e yükseldi ise de fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Entübasyon sonrasında ise her dört parametrede de istatistiksel değeri olan farklılıklar saptandı; KAH 77,63±6,78 atım/dakikadan 93,14±8,46 atım/dakikaya, SAB 116,89±22,37 mmHg'den 139,17±15,82 mmHg'ye, DAB 75,41±9,19 mmHg'den 89,68±10,13 mmHg'ye yükseldi. ANİ değeri ise 80,3±12,8'den 66,1±17,7'ye düştü ( $p<0,05$ ). Nazogastrik sonda uygulamasıyla KAH 91,18±7,62 atım/dakikadan 94,23±5,88 atım/dakikaya, SAB 121,48±19,94 mmHg'den 124,32±17,88 mmHg'ye, DAB 79,45±9,21 mmHg'den 84,23±11,17 mmHg'ye yükseldi. ANİ değeri 64,7±15,4'den 59,8±18,6'ya düştü. Ancak hiçbir parametrede istatistiki anlamlı değişiklik oluşmadığı görüldü.

PNömo-peritoneum oluşturmak için yapılan karbondioksit ensüflasyonu KAH 92,35±6,79 atım/dakikadan 106,65±4,05 atım/dakikaya, SAB 119,81±15,44 mmHg'dan 126,23±16,95 mmHg'ya, DAB 77,89±8,18 mmHg'den 83,41±9,25 mmHg'ye yükseldi. Bu üç parametrede bir miktar yükselme saptanmış olmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. ANİ ise 63,3±14,6'dan 51,4±15,4'e düşerek istatistiksel olarak anlamlı azalma gösterdi. Aynı değişiklikler, torakalrın batına ilerletildiği cerrahi insizyon aşamasında da saptandı. Cerrahi insizyon öncesi ve sonrası değerler, KAH 99,38±8,59 atım/dakikadan 108,41±9,21 atım/dakikaya, SAB 99,19±11,21 mmHg'den 109,21±10,44 mmHg'ye, DAB 69,73±7,48 mmHg'den 75,41±8,29 mmHg'ye yükseldi. ANİ değeri 64,2±16,3'den 47,7±13,1'e düştü. Bu değişikliklerden sadece ANİ değerindeki



**Grafik.** Çalışma süresince saptanan hemodinamik ve Analjezi Nosisepsiyon indeks değerleri  
KAH: Kalp atım hızı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı, ANİ: Analjezi Nosisepsiyon indeksi, PM: Parametre, NG: Nazogastrik

değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı. KAH, SAB ve DAB değerlerindeki yükselişler istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm bulgular Tablo 2’de özetlenmiştir.

Uygulanan korelasyon testleri sonucunda, ölçüm dönemlerinde KAH ve ANİ değerleri arasında yüksek ilişki ( $r=0,84$ ) saptanırken, SAB ( $r=0,52$ ) ve DAB ( $r=0,48$ ) değerleri arasındaki ilişki orta düzeyde bulundu. Ancak aynı olumlu ilişki, peroperatuvar dönemde gelişen “ani değişiklik” kabul edilen hemodinamik parametreler ve ANİ değerleri arasında gösterilemedi. Toplam 31 hastanın operasyonu süresince, standart ölçüm yapılan zamanlar dışında stabilize olmuş değerden sapma, ANİ için toplam 26 kez %20’den fazla artış; 19 kez de %20’den fazla azalma olarak gerçekleşti. Bu değişimi takip eden hemodinamik parametre değişiklikleri Tablo 3’te özetlenmiştir. Ancak bu değerler arasında bir korelasyon saptanamamıştır. Ek olarak hemodinamik parametrelerdeki (KAH, SAB, DAB) %15’lik artma ya da azalma niteliğindeki ani değişimlerin 5 dakika öncesinden olay anına dek olan ANİ takibinde de benzer şekilde bir korelasyon saptanamamıştır. Bulgular Tablo 4’te gösterilmiştir.

### Tartışma

Genel anestezi, vital fonksiyonlarda kalıcı değişiklik olmadan geçici bilinç kaybı ve refleks aktivitede azalma

ile karakterize genel duyusuzluk hali olarak tanımlanabilir (15). Bu tanım genel anlamda bilinç kaybı (amnezi), kas gevşemesi, analjezi ve otonom reflekslerin baskılanması öğelerini içerir (16). Bu fonksiyonların gerçeğe yakın monitörizasyonu optimum dozda hipnotik, sedatif, kas gevşetici ve analjezik ilaç kullanımını sağlar. Böylece yüksek veya düşük miktarda ilaç uygulanmasına bağlı gelişebilecek komplikasyonların, dolayısıyla artan morbidite/mortalitenin önüne geçilebilir (17).

Anestezik ajanlar, serebral fizyoloji ile beraber elektroensefalografi paternlerini de etkiler. Elektroensefalografi anestezi derinliğinin bir ölçütü olarak kabul edilmektedir (18-20). Operasyon sırasında anestezik ajanların sedatif ve hipnotik etkileri, diğer bir deyişle anestezinin derinliği, beynin elektriksel aktivitesinden yararlanılarak geliştirilmiştir. Anestezik ajanların etkisi bispektral İndeks gibi parametrelerin ve benzer parametreleri takip eden monitörlerin geliştirilmesiyle operasyon sırasında izlenebilir olmuş ve anestezik ilaçların titrasyonunu kolaylaştırmıştır (21,22).

Aynı şekilde nöromusküler bloker ajanların etkileri de monitörize edilebilmektedir. Anestezi uygulaması sırasında sık olarak kullanılan nöromusküler bloker ajanların oluşturduğu kas paralizisinin derecesi, süresi ve bunun geri dönüşünün izlenmesi pek çok olguda

		Kalp atım hızı	Sistolik basınç	Diastolik basınç	ANİ
Premedikasyon	Öncesi	102,21±12,85	148,78±18,91	101,21±11,82	68,5±14,3
	Sonrası	87,17±9,77*	132,17±21,72*	77,65±9,81*	81,4±17,6*
Endüksiyon	Öncesi	91,23±10,45	135,45±13,85	98,43±10,02	79,6±13,8
	Sonrası	74,44±8,62*	115,71±24,66*	76,59±8,71*	82,2±11,5*
Entübasyon	Öncesi	77,63±6,78	116,89±22,37	75,41±9,19	80,3±12,8
	Sonrası	93,17±8,46*	139,17±15,82*	89,68±10,13*	66,1±17,7*
Nazogastrik sonda takılması	Öncesi	91,18±7,62	121,48±19,94	79,45±9,21	64,7±15,4
	Sonrası	94,23±5,88	124,32±17,88	84,23±11,17	59,8±18,6
CO <sub>2</sub> ensüflasyonu	Öncesi	92,35±6,79	119,81±15,44	77,89±8,18	63,3±14,6
	Sonrası	106,05±	126,23±16,95	83,41±9,25	51,4±15,4*
Cerrahi girişim	Öncesi	99,38±	99,19±11,21	69,73±7,48	64,2±16,3
	Sonrası	108,41±	109,21±10,44	75,41±8,29	47,4±13,1*

\*p<0,05  
ANİ: Analjezi nosisepsiyon indeks

ANİ değişim	n	KAH’de değişim		SAB’de değişim		DAB’de değişim	
		Artma >%15	Azalma <%15	Artma >%15	Azalma <%15	Artma >%15	Azalma <%15
ANİ >%20	26	12	4	8	3	5	4
ANİ <%20	19	6	7	5	6	3	2

ANİ: Analjezi Nosisepsiyon indeks, KAH: Kalp atım hızı, SAB: Sistolik arter basıncı, DAB: Diastolik arter basıncı

**Tablo 4. Otuz saniyeden fazla süren hemodinamik “ani değişiklikleri” takiben 5 dakika içerisinde gelişen Analjezi Nosisepsiyon indeks cevabı**

	Artış >%15	ANI'de değişim		Azalma <%15	ANI'de değişim	
		>20	<20		>20	<20
Kalp atım hızı	21	4	7	10	4	1
Sistolik basınç	17	3	3	9	3	2
Diastolik Basınç	15	1	2	8	2	1

ANI: Analjezi Nosisepsiyon indeks

gerekli olmaktadır. Bu amaçla genelde bir periferik sinir stimülatörü kullanılır. Stimülatörün uyarıcı elektrotları ulnar sinir trasesi üzerine yerleştirilmiş elektrotlara tespit edilir. Böyle bir monitörizasyonla, kas gevşemesinin düzeyi, blok tipi (depolarizan, nondepolarizan), idame dozunun zamanı, operasyonun bitiminde kas gevşekliğinin zamanı ve yeterliliğinin değerlendirilmesi ve böylece komplikasyonların önüne geçmek mümkün olur (23).

Uyanık hastalarda iyi tanımlanmış görsel analog veya sayısal skorlama sistemleriyle ağrının objektif değerlendirilmesi mümkündür. Ancak tam tersine uyanıklığın olmadığı anestezi koşulları altında ağrıyı değerlendirmek zordur. Anestezi altında yetersiz analjezi kendisini ancak otonomik reaksiyonlarla gösterir. Kalp atımında hızlanma, kan basıncında artış, terleme, pupil çapında artış, solunumun hızlanması, göz yaşarması veya hareket etme bu indirekt parametrelerin en sık görülenleridir (12). Son birkaç yılda, anestezinin dört temel ögesinden biri olan analjezi ve otonom reflekslerin, anesteziğin deneyimi dışında objektif olarak değerlendirilebilecek farklı parametreler üzerinde çalışılmıştır (24-25). Bunlardan en önemlilerinden biri de çalışma grubumuzda kullandığımız ANİ'dir (8,9,26). KAH değişkenliğinden yararlanan bu indekste yeterli analjezi varlığında değişkenlik sadece solunumsal aritmiden kaynaklanır ve bu durum parasempatik tonus hakimiyetini gösterir. Ağrılı uyarın belirginleştğinde ise KAH'taki değişkenlik artar, sempatik sistem hakimiyeti belirginleşir. Tüm bu değişimler ve solunumsal aritmi etkisi, yazılımsal algoritmayla düzenlenerek cihaz ekranına sayısal bir değer ve grafi olarak yansıtılır (10-12).

Çalışma grubunu oluşturan hastalarımızın premedikasyon sonrasında ölçülen tüm hemodinamik parametrelerinde saptanan istatistikî anlamlı düşme, uygulanan ilaçların sempatik sistemi baskılamasıyla oluşan ve normal sınırlarda kaldığı sürece sedasyonda hedeflenen bir etkidir. Aynı şekilde bu azalmaya ANİ değerlerinde de bir yükselme eşlik etmiştir. Bu da aslında amaçlanan bir etkidir. Çalışmamızda gözlemlediğimiz kadarıyla en azından kronik ağrısı olmayan ve sedatize edilmiş hastalarda ANİ değerlerinin spontan solunumda da olsa kliniği yansıttığını düşünmekteyiz.

Endüksiyon sonrası ANİ hariç diğer parametrelerde saptanan istatistikî anlamlı düşme, kullanılan ajanların sistemik baskılayıcı etkisine bağlıdır (27-30). ANİ'de ise değişiklik saptanmamış olup preoperatif yeterli sedatize edilen ve ek ağırlı uyarın verilmeyen hastalarda bu bulgu doğaldır. Orotrakeal entübasyon sırasında KTA, SAB ve DAB yükselirken ANİ değerlerinde de düşme kaydedilmiştir. Bu, yapılan işlemlerin sempatoadrenarjik etkisi ile doğru orantılıdır ve ANİ değerlerinde otonom yanıtla uyumlu düşme (yani parasempatik tonusta azalma, sempatik tonusta artış) kaydedilmiştir. Bu literatürdeki diğer pek çok çalışmayla da uyum göstermektedir (10-14).

Nazogastrik sonda takılması hiçbir parametrede anlamlı değişiklik oluşturmamıştır. Bu sonuç genel anestezi altındaki hastalarda beklentilerimizle paraleldir. Nazogastrik sonda takılması anestezi altındaki hastada ek sempatik uyarıya neden olacak şiddette bir uyarı oluşturmamıştır.

Deri insizyonu ve batına yapılan gaz ensüflasyonu sırasında hemodinamik parametrelerde anlamlı değişiklik yokken ANİ değerindeki anlamlı düşme önemlidir. Genel anesteziye karşın bu uygulamaların sanıldığı kadar ağrısız ve stresten uzak bir uygulama olmadığını ve sempatik deşarja neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca ANİ monitorizasyonu, literatürde bazı yazarların da bildirdiği üzere sempatik uyarılara KTA, SAB, DAB'den daha hassas görünmektedir (10). Laparoskopik cerrahide ANİ'yi değerlendiren diğer araştırmalarda da benzer bulgular mevcuttur. Laparoskopik kolesistektomi ve apendektomi olgularını değerlendiren bir çalışmada, bizim bulgularımızla paralel, ANİ indeksinin cerrahi stimülusa daha erken yanıt verdiği ve daha hassas olduğu belirtilmiştir (10). Aynı paralelde karma hasta gruplu çalışmalarda da benzer bildirimler mevcuttur (12-14).

ANİ'nin yanı sıra ağrıyı/sempatik tonusu değerlendiren başka indeksler de mevcuttur. Bazı araştırmacılar propofol-remifentanil anestezi sırasında ANİ'yi Surgical Pleth Index ile birlikte kullanmışlar ve her iki indeksin de KAH, SAB/DAB ve Bispektral İndeks'e oranla sempatik uyarı oluşturan stimülasyonları saptamada çok daha hassas olduğunu belirtmişlerdir (12).

Çalışmamızda “ani değişiklik” kabul edilen ANİ değişimlerinin KAH, SAB ve DAB değişimleriyle korelasyonu gösterilememiştir. Oluşan ani ANİ değişimleri anlamlı kabul edilebilecek >%15'den fazla KAH ve SAB/DAB değişikliğine neden olmamıştır. Bir başka deyişle ANİ değişikliklerine bakarak oluşabilecek hemodinamik etkileşim tahmin edilememektedir. Literatürde bizim bulgularımızın aksini iddia eden yayınlar olduğu (10,13) kadar paralelinde çalışmalar da vardır (12,14). Yayınlar arasındaki farklılıkları açıklamaya çalışan yazarlar, kullanılan farklı anestezi ajanlarının, özellikle halojenize ajanların (sevofloran gibi) etkilerine ve olgu sürelerindeki farklılıklara dikkat



çekmektedir (31). Hemodinamik parametreler için %15, ANİ için %20 sınırının değişmesiyle farklı sonuçların elde edilmesi mümkündür. Ancak konuyla ilgili diğer çalışmaların tümünde bu sınırlar eşik değer kabul edilmiştir (10-14). Biz de verilerimizi diğer yayınlarla karşılaştırabilmek amacıyla aynı değerleri eşik değer olarak kabul ettik.

Ayrıca ANİ'nin sadece hemodinamik istenmeyen olayların erken saptanması dışında postoperatif ağrı yönetiminde de kullanılabileceğine ve ANİ değerleriyle postoperatif ağrı şiddetinin ön görülebileceğine dair yayınlar da vardır (9,32). Bilindiği üzere ameliyat sonrası oluşan ağrı operasyonun büyüklüğü ile paralel değildir. Küçük sayılabilen bazı operasyonlardan sonra da bazı hastalarda şiddetli ağrılar (Visual Analog Skala  $\geq 70$ ) gelişebilmektedir. Hemen operasyon sonrası saptanan ANİ değerinin oluşacak postoperatuvar ağrının şiddetini tahmin etmek için kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Ancak sadece hemodinamik etkileşimin değil, ağrı yoğunluğunun ANİ kullanılarak erken ön görülmesi konusunda da henüz fikir birliği oluşmamış olup, bunun aksini bildiren araştırmalar da vardır (33,34). Kliniğimizde de bu konuda çalışmalar devam etmektedir.

Çalışmamızın hasta sayısı diğer yayınlarla karşılaştırılabilecek düzeydedir. Aynı cerrahi ve anestezi ekipleri tercih edilerek teknik farklılıklardan doğacak etkiler minimize edilmeye çalışılmıştır. Ancak çalışmamız retrospektif olup kontrol grubunun bulunmadığı unutulmamalıdır. Seçilen hasta grubu, bu tip cerrahi operasyon endikasyonu olan hastaların küçük bir alt grubunu oluşturmaktadır. Çalışma dışı bırakılan diğer hasta gruplarında ve peroperatuvar dönemde atropin, beta bloker ve diğer katekolaminlerin kullanımı gereken hastalarda değerlendirme koşullarının değişmesi beklenir. Ayrıca daha büyük sayıda benzer ve farklı hasta gruplarında, ANİ monitörizasyonu eş zamanlı anestezi derinliği ve kas gevşemesinin de monitörize edildiği prospektif bir modelin, diğer değişkenleri de standardize ederek daha güvenilir sonuçlar vereceğini düşünmekteyiz.

### Sonuç

ANİ'nin belirli bir hasta grubunda peroperatuvar dönemde antinosisepsiyon/nosisepsiyon dengesini yansıtmada subjektif parametrelere oranla belli bir standart çerçevesinde sayısal değerlendirme imkanı sağlayan bir alternatif olduğunu, anestezi altında analjezi değerlendirilmesi amacıyla kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Ancak peroperatuvar dönemde aynı indekste oluşan ani değişikliklerin, olası hemodinamik etkileşimin erken tahmininde güvenilir olduğunun gösterilemediğini düşünmekteyiz. Bu konuda daha büyük hasta sayısı ile yapılacak kontrol gruplu randomize prospektif çalışmaların bu ilişkinin değerlendirilmesinde önemli katkılar sağlanabileceğine inanıyoruz.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma. Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Ali Şefik Köprülü, Yaşar Gökhan Gül. Dizayn: Ali Şefik Köprülü, Yaşar Gökhan Gül. Veri Toplama ve İşleme: Mehmet Toptaş, Halime Yılmaz, Ecder Özenç. Analiz ve Yorumlama: Ali Şefik Köprülü, Mehmet Toptaş, Yaşar Gökhan Gül. Literatür Arama: Yaşar Gökhan Gül, Ali Haspolat. Yazan: Ali Şefik Köprülü, Mehmet Toptaş, Yaşar Gökhan Gül.

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. NIH Consensus conference. Gallstones and laparoscopic cholecystectomy. JAMA 1993;269:1018-24.
2. Osborne DA, Alexander G, Boe B, et al. Laparoscopic cholecystectomy: past, present, and future. Surg Technol Int 2006;15:81-5.
3. Bhandari D, Tidke S, Sharma V, et al. Hemodynamic changes associated with laparoscopic cholecystectomy: Effect of oral clonidine premedication". IOSR Journal of Pharmacy 2012;2:72-77 2012;2:72-7.
4. Hayden P, Cowman S. Anaesthesia for laparoscopic surgery. Continuing Education in anaesthesia. Critl Care Pain 2011;11:177-80.
5. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. Dig Surg 2004;21:95-105.
6. Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ, et al. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 1993;76:1067-71.
7. O'Leary E, Hubbard K, Tormey W, et al. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position. Br J Anaesth 1996;76:640-4.
8. Logier R, Jeanne M, De Jonckheere J, et al. PhysioDoloris: a monitoring device for analgesia/nociception balance evaluation using heart rate variability analysis. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2010;2010:1194-7.
9. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Begou G, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). Br J Anaesth 2013;111:453-9.
10. Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, et al. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. J Clin Monit Comput 2012;26:289-94.
11. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: effects of nociception and analgesia. Auton Neurosci 2009;147:91-6.

12. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, et al. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 2013;110:1024-30.
13. Boselli E, Bouvet L, Begou G, et al. Prediction of hemodynamic reactivity during total intravenous anesthesia for suspension laryngoscopy using Analgesia/Nociception Index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol* 2015;81:288-97.
14. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, et al. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative haemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:74-9.
15. Myles PS, Leslie K, McNeil J, et al. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
16. Monk TG, Weldon BC. Does depth of anesthesia monitoring improve postoperative outcomes? *Curr Opin Anaesthesiol* 2011;24:665-9.
17. Büget İM, Orhan Sungur M. Anestezi derinliği ve analjezi ölçümü. *Türkiye Klinikleri J Anest Reanim-Special Topics* 2015;8:57-64.
18. Stanski DR, Shafer SL. Measuring Depth of Anesthesia, Miller's Anesthesia; Ronald D. Miller, Sixth edition, volume 1, chapter 31;1249-57.
19. Kochs E, Bischoff P, Pichlmeier U, et al. Surgical stimulation induces changes in brain electrical activity during isoflurane/nitrous oxide anesthesia. A topographic electroencephalographic analysis. *Anesthesiology* 1994;80:1026-34.
20. Guignard B, Coste C, Menigaux C, et al. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:308-14.
21. Kakinohana M, Miyata Y, Kawabata T, et al. Bispectral index decreased to "0" in propofol anesthesia after a cross-clamping of descending thoracic aorta. *Anesthesiology* 2003;99:1223-5.
22. Technology Overview: Bispectral Index. Aspect Medical Systems, Inc., <http://www.aspectmedical.com>. (Erişim tarihi 23.02.2016).
23. Uzun Ş, Başgül E. Perioperatif non-invaziv monitorizasyon. *Anestezi Dergisi* 2009;917:133-9.
24. Ledowski T, Albus S, Stein J, et al. Skin conductance for monitoring of acute pain in adult postoperative patients: influence of electrode surface area and sampling time. *J Clin Monit Comput* 2011;25:371-6.
25. Hans P, Verscheure S, Uutela K, et al. Effect of a fluid challenge on the Surgical Pleth Index during stable propofol-remifentanil anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012;56:787-96.
26. Le Guen M, Jeanne M, Sievert K, et al. The Analgesia Nociception Index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth* 2012;21:146-51.
27. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, et al. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology* 1992;76:725-33.
28. Win NN, Fukayama H, Kohase H, et al. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005;101:97-102, table of contents.
29. Latson TW, McCarroll SM, Mirhej MA, et al. Effects of three anesthetic induction techniques on heart rate variability. *J Clin Anesth* 1992;4:265-76.
30. Zickmann B, Hofmann HC, Pottkamper C, et al. Changes in heart rate variability during induction of anesthesia with fentanyl and midazolam. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996;10:609-13.
31. Boselli E, Jeanne M. Analgesia/nociception index for the assessment of acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2014;112:936-7.
32. Boselli E, Bouvet L, Begou G, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth* 2014;112:715-21.
33. Ledowski T, Tiong WS, Lee C, et al. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. *Br J Anaesth* 2013;111:627-9.
34. Szentel JA, Webb A, Weeraratne C, et al. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI(R)) monitoring: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth* 2015;114:640-5.



# Diagnostic Value of Elastasonographic Evaluation of Cervix in Idiopathic Recurrent Spontaneous Miscarriage in the First Trimester

## İlk Trimester Tekrarlayan Spontan Gebelik Kayıplarında Servikal Elastasonografinin Tanısal Değeri

Doğa Fatma Öcal, Yasemin Çekmez, Esengül Türkyılmaz\*, İsmail Burak Gültekin, Yeşim Uçar, Mehmet Firat Mutlu\*\*, Tuncay Küçüközkan

Dr. Sami Ulus Maternity, Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

\*Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

\*\*Yüksek İhtisas Üniversitesi Koru Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, Ankara, Turkey

### Abstract

**Aim:** To detect prognostic role of cervical elastasonography (ES) among women with a history of idiopathic recurrent spontaneous miscarriage (IRSM) in early pregnancy.

**Methods:** There were 40 women enrolled in the study. Of the 40, 20 were women diagnosed with IRSM in the first trimester and 20 were healthy women who had at least one childbirth experience. All patients underwent ES evaluation of the cervix. Strain ratio values of certain cervical tissue were recorded for all women.

**Results:** The results of elastasonographic measures showed that external part of the upper lip of the cervix was significantly softer than the internal part and lower lip in women with IRSM. However, for women who had not experienced miscarriage, the results were not different. There were no significant differences observed between cervical length and elasticity among either group.

**Conclusion:** Although we found that Region A was softer than Region C and D in women with IRSM, we also found similar results for women who have not experienced miscarriage. Our results support that cervical elasticity may not play a central role in the detection of etiopathogenesis of IRSM. Further studies with larger groups are needed.

**Keywords:** Elastasonography, recurrent spontaneous miscarriage, cervix, elastography

### Öz

**Amaç:** İlk trimesterde tekrarlayan idiyopatik spontan düşükleri olan kadınlarda servikal elastasonografinin klinik ve tanısal önemini belirlemek.

**Yöntemler:** Toplam 40 hasta çalışmaya alındı. Bunlardan 20 tanesi ilk trimesterde tekrarlayan idiyopatik spontan düşükleri olan kadınlar ve 20 tanesi de bir kez doğum yapmış sağlıklı kadınlardı. Tüm hastalara servikal elastografi uygulandı. Her hasta için doku gerginlik oranları elde edildi.

**Bulgular:** Elastasonografik ölçüm sonuçlarına göre idiyopatik tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda serviksin üst ve dış kısmının iç ve alt kısımlarından daha yumuşak olduğu saptandı. Ancak düşük yapmamış kadınlarda da sonuçlar farklı değildi. Gruplar arasında servikal uzunluk ve elastisite açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Her ne kadar idiyopatik tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda A bölgesini C ve D bölgelerinden daha yumuşak bulmuşsak da düşük yapmamış kadınlarda da benzer sonuçlar bulduk. Bizim sonuçlarımız idiyopatik tekrarlayan spontan düşüklerin etiopatogenezinin belirlenmesinde servikal elastisitenin rolü olmadığını göstermektedir. Geniş hasta sayısına sahip ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Elastasonografi, idiyopatik tekrarlayan düşükler, serviks, elastografi

## Introduction

Three or more repetitive pregnancy losses before 20 weeks are defined as recurrent spontaneous miscarriage (RSM) (1,2). RSM affects approximately 1-3% of women. There may be several factors associated with recurrent pregnancy losses. Despite many known risk factors, the etiology is still obscure in almost half of the women with RSM (3).

Cervical abnormalities are well-known risk factors for prematurity (4). Cervical insufficiency, cervical dilatation, and the angle between cervix and corpus uteri are all believed to be associated risks of RSM (5). These risk factors may be diagnosed by the use of ultrasound.

Elastosonography (ES) is a relatively new technique in obstetrics and gynecology practice. It compares the tissues according to the levels of deformation. There are reports about the use of ES for differential diagnosis of masses in breast and thyroid imaging. Also, applications in gynecology and obstetrics have been reported (6-10).

In the present study, cervix uteri was examined by ES to detect the prognostic value of ES in women with idiopathic RSM (IRSM) and the utility of ES to predict IRSM.

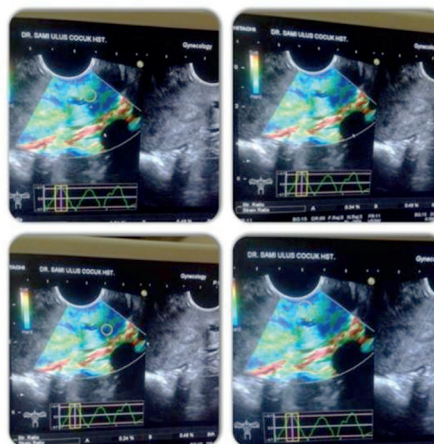
## Methods

The study was performed in Dr. Sami Ulus Maternity, Child Health and Diseases Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology between January 2014 and April 2014. Ethical approval was received from Keçiören Medical and Research Hospital's review board. Written informed consent was obtained from each woman. 20 women, who had been diagnosed with IRSM with no delivery history, constituted the study group. 20 women who had one caesarean section with no history of vaginal delivery, preterm delivery or abortion were included in the control group. None of the women had any history of surgical procedures, such as cervical conization, which may affect the cervix. We defined IRSM for this study as three or more spontaneous miscarriages, which have not been shown to correlate with currently known causes of RSM.

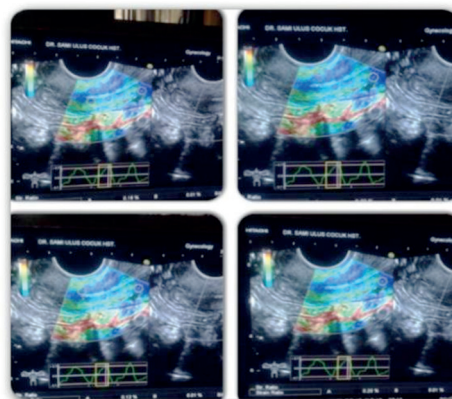
All the sonographic examinations were performed with Hitachi real-time elastography (RTE), HI-VISION Preirus, Japan ultrasound device. We used the transvaginal probe of the device. The same operator, who had 10 years of experience in ultrasound examinations, and blinded to the study design acquired the ES images. The women positioned in the dorsal lithotomy position with an empty bladder. Elastosonographic evaluation was performed by a transvaginal probe with 4-13 MHz bandwidth. After placing the vaginal probe in the anterior fornix and imaging the endocervical area clearly, the extent of the cervix was measured in a sagittal view. We applied

repetitive compressions, each taking almost one second, over the cervix to perform RT ES and acquire compression decompression cycles. The two images B-mode and elastogram were demonstrated side-by-side on the screen. The most symmetrical waveform was selected among the cycles. Color mapped elastosonographic images were obtained. There were different colors each showing the different degree of tissue elasticity. Tissues with low elasticity were represented by red signal while the ones with high elasticity were green.

Four parts of the cervix were selected: the external and superior lip (region A), the internal and superior lip (region B), the internal and inferior lip (region C), and the external and inferior lip (region D), as shown in Figure 1 and 2. Our reference point for each region was the adjacent myometrial



**Figure 1.** Cervical elastographic image showing regions of interest selected for quantification in cases without idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. Clockwise from the top left; Region A: external and superior cervical lip. Region B: internal and superior cervical lip. Region C: internal and inferior cervical lip. Region D: external and inferior cervical lip



**Figure 2.** Cervical elastographic image showing regions of interest selected for quantification in cases with idiopathic recurrent spontaneous miscarriage. Clockwise from the top left; Region A: external and superior cervical lip. Region B: internal and superior cervical lip. Region C: internal and inferior cervical lip. Region D: external and inferior cervical lip

tissue. One 3-5 mm-diameter circle was placed on each tissue to calculate the strain ratio (one was on the interested area of the cervix and the other was on the reference myometrial tissue). The strain ratios of the interested areas were calculated automatically by the software.

We performed the statistical analyses by the Statistic Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0. For comparing the groups, independent samples t-test and chi-square test were used. The elastosonographic values of different areas of the cervix were compared by repeated measures ANOVA test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.  $\alpha=0.0125$  value was used for binary comparison of different regions and  $p<\alpha$  was considered statistically significant.

**Table 1. Group characteristics**

	Study group (with IRSM)	Control group (without IRSM)	p
Age	24.4±2.4	23±1.9	p>0.05
Gravidity	4 (3-11)	1 (1-1)	p<0.05
Parity	0 (0-0)	1 (1-1)	p<0.05
Abortion	4 (3-11)	0 (0-0)	p<0.05
Curettage after abortion	0 (0-2)	0 (0-0)	p>0.05

IRSM: Idiopathic recurrent spontaneous miscarriage

**Table 2. Comparison of strain ratios of cervix and cervical length**

	Study group (with IRSM)	Control group (without IRSM)	p
srA	1.23±0.97	1.28±1.77	p>0.05
srB	1.13±1.16	0.98±0.92	p>0.05
srC	0.93±1.22	0.76±0.72	p>0.05
srD	1.23±0.97	0.85±1.12	p>0.05
Cervical length (cm)	36.67±4.1	36.37±4.74	p>0.05

IRSM: Idiopathic recurrent spontaneous miscarriage, sr: Strain ratio

**Table 3. Comparison of elastographic measurements for different regions of the cervix between two groups ( $\alpha=0.0125$ )**

Cervical regions	Mean difference	Standard error	95% CI Lower bound	95% CI Upper bound	Significance
srA - srB	0.14012	0.06038	0.01995	0.26030	0.023
srA - srC	0.34813	0.06528	0.21819	0.47806	0.000
srA - srD	0.29263	0.08572	0.12200	0.46325	0.001
srB - srC	0.20800	0.06388	0.08085	0.33515	0.002
srB - srD	0.15250	0.068021	0.00113	0.30387	0.048
srC - srD	-0.05550	0.06674	-0.18833	0.07733	0.408

CI: Confidence interval, sr: Strain ratio

## Results

Table 1 shows the characteristic properties of the subjects. Both the study group and control group were similar for maternal age (years) at admission ( $p>0.05$ ). Cervical lengths were observed to be similar between the groups ( $p>0.05$ ) (Table 2).

According to the elastographic measurements, the superior and external part of the cervix (region A) was the softest area in both groups ( $p<0.05$ ) (Table 2, Figures 1, 2). There were no significant differences in elastographic values of different parts of the cervix between the groups (Table 3). When elastographic values in different parts of the cervix in each class itself were examined, it was observed that presented region A as being softer than region D in all groups -women with IRSM and without miscarriage- ( $p<0.0125$ ) (Tables 4 and 5, Figure 3, 4).

## Discussion

Repetitive losses of pregnancies (three or more) in early weeks of gestation is called as recurrent pregnancy miscarriage (1,2). Although approximately half of the cases were unexplained general etiologies of IRPM consisted of anatomic abnormalities, immunological

**Table 4. Intraclass correlation of elastographic measurements for different regions of the cervix in women with idiopathic recurrent pregnancy miscarriage ( $\alpha=0.0125$ )**

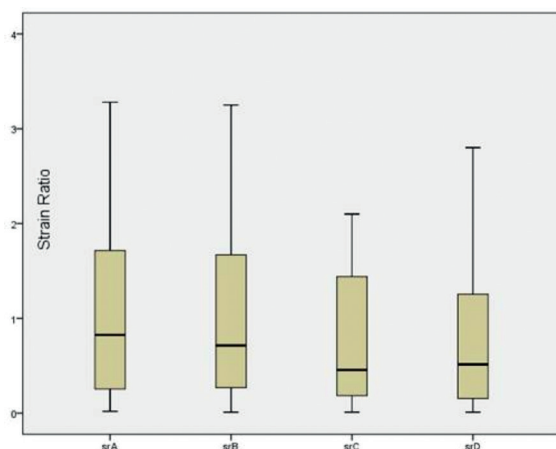
Cervical regions	Mean difference	Standard error	95% CI Lower bound	95% CI Upper bound	Significance
srA - srB	0.10450	1.00108	-0.21566	0.42466	0.513
srA - srC	0.29950	1.21384	-0.08870	0.68770	0.127
srA - srD	0.34300	0.89959	0.05530	0.63070	0.012
srB - srC	0.19500	0.62645	-0.00535	0.39535	0.056
srB - srD	0.23850	1.11929	-0.11947	0.59647	0.186
srC - srD	0.04350	1.11145	-0.31196	0.39896	0.806

CI: Confidence interval, sr: Strain ratio

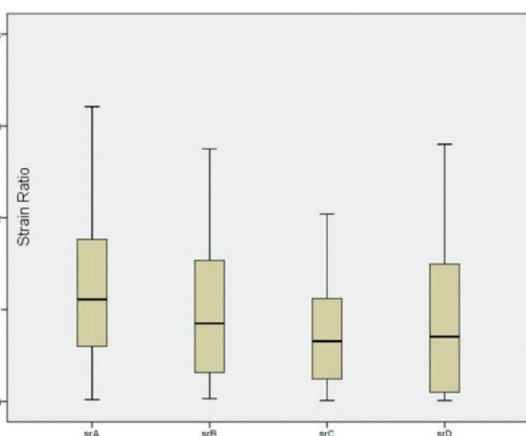
**Table 5. Intraclass correlation of elastographic measurements for different regions of the cervix in women without idiopathic recurrent pregnancy miscarriage ( $\alpha=0.0125$ )**

Cervical regions	Mean difference	Standard error	95% CI Lower bound	95% CI Upper bound	Significance
srA - srB	0.29750	1.51129	-0.18584	0.78084	0.221
srA - srC	0.52175	1.37665	0.08148	0.96202	0.021
srA - srD	0.39800	1.45750	-0.06813	0.86413	0.009
srB - srC	0.22425	0.67978	0.00685	0.44165	0.044
srB - srD	0.10050	0.82557	-0.16353	0.36453	0.446
srC - srD	-0.12375	0.77112	-0.37036	0.12286	0.316

CI: Confidence interval, sr: Strain ratio



**Figure 3.** Box-and-whisker plots of elastographic measurements for different regions of the cervix in women with idiopathic recurrent pregnancy miscarriage. srA: the external and superior cervical lip. srB: the internal and superior cervical lip. srC: the internal and inferior cervical lip. srD: the external and inferior cervical lip. The medians (lines within boxes), interquartile ranges (IQR, boxes), and values within 1.5 IQR (whiskers) are also shown. sr: Strain ratio



**Figure 4.** Box-and-whisker plots of elastographic measurements for different regions of the cervix in women without idiopathic recurrent pregnancy miscarriage. srA: the external and superior cervical lip. srB: the internal and superior cervical lip. srC: the internal and inferior cervical lip. srD: the external and inferior cervical lip. The medians (lines within boxes), interquartile ranges (IQR, boxes), and values within 1.5 IQR (whiskers) are also shown. sr: Strain ratio

factors, chromosomal abnormalities, various infections, endocrinopathies, and environmental factors. Generally the etiology is unknown, which we define as “idiopathic” (11).

We can perform several tests to evaluate a woman who has a history of RPM. Ultrasonographic measurement of the length of the cervix is usually performed for detecting the abnormalities of the uterus and cervix (11). In our study, we compared the women according to the cervical length measurements. The results were similar between the groups. According to our results, we conclude that to

measure the length of the cervix by ultrasound is not a helpful method to evaluate women with IRPM.

In recent years ultrasound-derived ES has become popular in obstetrics and gynecology. There have been several studies about ES; some of them included cervical ES. These studies focused on the prediction of preterm birth through the use of ES to evaluate the cervix. Hernandez-Andrade et al. (12) for instance, used ES for evaluating the strain of cervical tissue and examined the association between low strain levels of internal cervical ostium and lower risk of spontaneous preterm delivery.

In our previous study, we evaluated the cervix in women who experienced pregnancy loss related to cervical insufficiency (10).

In the present study, we investigated the cervix uteri through the use of ES in women with IRPM presenting in their first trimester. According to the elastographic measurements, we found that the external part of the upper lip of the cervix was significantly softer than the internal part and lower lip in each group. This result was compatible with the results of Molina et al. (13) who found that the superior and external regions of the cervix were significantly softer than the inferior and internal regions. However, we believe that this result may still be open to criticism. We assume that different studies on cervical thickness to be performed in the future may report different results.

Based on the elastographic measurement data, we found that the superior and external part of the cervix (region A) was the softest area in both groups ( $p < 0.05$ ) (Table 2). When we examined intraclass correlation of elastographic measurements in different regions of the cervix, we observed that region A was softer than region D in both study and control groups (Tables 4, 5). According to our results, we could not find a statistically significant difference between the two groups.

As far as we could discern, this is the first study evaluating the cervix with ES in patients with a history of IRPM. The small sample size proved to be the major obstacle for this study. The force applied during the ES for compressing the tissue cannot be standardized, and this is the major limitation of the ES technique.

## Conclusion

In conclusion, we report that ES is not a reliable method to evaluate these patients. Therefore, further studies are required in order to report more comprehensive results.

## Ethics

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

Peer-review: Externally and Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Doğa Fatma Öcal. Design: İsmail Burak Gültekin. Data Collection or Processing: Yeşim Uçar. Analysis or Interpretation: Esengül Türkyılmaz. Literature Search: Mehmet Firat Mutlu. Writing: Yasemin Çekmez.

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. Toth B, Jeschke U, Rogenhofer N, et al. Recurrent miscarriage: current concepts in diagnosis and treatment. *J Reprod Immunol* 2010;85:25-32.
2. Ford HB, Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2:76-83.
3. Bates SM. Consultative hematology: the pregnant patient pregnancy loss. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:166-72.
4. Mazza E, Parra-Saavedra M, Bajka M, et al. In vivo assessment of the biomechanical properties of the uterine cervix in pregnancy. *Prenat Diagn* 2014;34:33-41.
5. Kirchoff H, Haupt W. [Value of radiographic studies on the cervix uteri and internal uterine orifice with reference to irregular pregnancies (abortus-premature labor)]. *Zentralbl Gynakol* 1977;99:1159-65.
6. Cespedes I, Ophir J, Ponnekanti H, et al. Elastography: elasticity imaging using ultrasound with application to muscle and breast in vivo. *Ultrason Imaging* 1993;15:73-88.
7. Ophir J, Alam SK, Garra B, et al. Elastography: ultrasonic estimation and imaging of the elastic properties of tissues. *Proc Inst Mech Eng H* 1999;213:203-33.
8. Ophir J, Cespedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging* 1991;13:111-34.
9. Parker KJ, Dooley MM, Rubens DJ. Imaging the elastic properties of tissue: the 20 year perspective. *Phys Med Biol* 2011;56:R1-R29.
10. Ocal FD, Cekmez Y, Erdogdu E, et al. The utility of cervical elastasonography in prediction of cervical insufficiency: cervical elastasonography and cervical insufficiency. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015;28:812-8.
11. Feltovich H, Hall TJ, Berghella V. Beyond cervical length: emerging technologies for assessing the pregnant cervix. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:345-54.
12. Hernandez-Andrade E, Romero R, Korzeniewski SJ, et al. Cervical strain determined by ultrasound elastography and its association with spontaneous preterm delivery. *J Perinat Med* 2014;42:159-69.
13. Molina FS, Gomez LF, Florido J, et al. Quantification of cervical elastography: a reproducibility study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:685-9.



# Ultrasound in Pregnancy: A Cross-sectional Study of Knowledge and Expectations among Pregnant Women in Southwest Turkey

## Gebelikte Ultrason: Güneybatı Türkiye'deki Gebe Kadınların Bilgi ve Beklentilerinin Kesitsel Çalışması

Burcu Kasap, Emine Neşe Yeniçeri\*, Melike Nur Akın, Eren Akbaba, Mert Küçük, Nilgün Öztürk Turhan, Aylin Sağlam\*\*

Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Muğla, Turkey

\*Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Muğla, Turkey

\*\*Tekden Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

### Abstract

### Öz

**Aim:** Ultrasound scanning has become universally accepted tool in prenatal care. We sought to evaluate the knowledge and expectations of pregnant women in Turkey towards ultrasound use during pregnancy.

**Methods:** We performed a cross-sectional study of 108 pregnant women in Muğla Sıtkı Koçman University. The subjects completed a questionnaire consisting of three sections: Sociodemographic characteristics, 13-question assessment of knowledge regarding the use of ultrasound during pregnancy, and assessment of expectations. The patients were awarded one point for every correct answer, with total scores categorized into three groups: 0-4 points insufficient, 5-8 points moderately sufficient, and 9-13 points sufficient. Comparisons were performed using the chi-square test.

**Results:** The mean age of the respondents was 28.6±4.9 years (18-39). Patient knowledge was insufficient in 34 participants (31.4%), moderately sufficient in 56 participants (51.9%), and sufficient in 18 participants (16.7%). Among respondents, 31.5% believed that structural abnormalities would be detected in at least 40%, while 99% expected to learn the gender of baby.

**Conclusion:** The majority of our study population had insufficient to moderately sufficient knowledge regarding the use of ultrasound during pregnancy, with a high degree of misinformation regarding patient expectations. These results suggest a greater need for national education in terms of the diagnostic capabilities and limitations of pregnancy ultrasound.

**Keywords:** Expectation, knowledge, ultrasound, pregnancy, Turkey

**Amaç:** Ultrason prenatal bakımda kabul edilmiş uluslararası bir araçtır. Biz de Türkiye'deki gebe kadınların gebelikte ultrason kullanımına yönelik bilgi ve beklentilerini araştırmayı hedefledik.

**Yöntemler:** Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi'ndeki 108 gebe kadının katılımıyla kesitsel bir çalışma yapıldı. Katılımcıların tamamladığı anket üç bölümden oluşmaktaydı: Sosyodemografik karakteristikler, gebelikte ultrason kullanımıyla ilgili bilginin değerlendirildiği 13 soru, beklentilerin değerlendirilmesi. Hastalar her doğru cevap için bir puan alacakları şekilde nihai puanlarıyla üç kategoriye ayrıldılar: 0-4 puan yetersiz, 5-8 puan orta düzeyde yeterli ve 9-13 puan yeterli. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar ki-kare testi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Katılımcıların yaş ortalaması 28,6±4,9 yaş (18-39 yaş) idi. Hastaların bilgi düzeyi 34 katılımcıda (%31,4) yetersiz, 56 katılımcıda (%51,9) orta düzeyde yeterli ve 18 katılımcıda (%16,7) yeterli olarak değerlendirildi. Katılımcıların %31,5'i hastaların en az %40'ında yapısal anomalilerin tespit edileceğine inanmaktayken, %99'u bebeğin cinsiyetini öğrenme beklentisi içindeydi.

**Sonuç:** Çalışmaya dahil olan toplumun çok büyük kısmı gebelikte ultrason kullanımı ile ilgili yetersiz ile orta düzeyde yeterli bilgi düzeyine sahipken hasta beklentileri ile ilgili yüksek düzeyde yanlış bilgilendirme mevcuttu. Bu sonuçlara göre gebelik ultrasonunun tanılabilir kapasitesi ve kısıtlılıkları hakkında ulusal düzeyde daha fazla hasta eğitime ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Beklenti, bilgi, ultrason, gebelik, Türkiye

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Burcu Kasap  
Muğla Sıtkı Koçman University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Muğla, Turkey  
Phone: +90 252 211 51 56 E-mail: burcuharmandar@gmail.com

**Received/Geliş Tarihi:** 10 April 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 26 April 2016

**2015 14<sup>th</sup> Congress of Turkish Gynecology and Obstetrics Association, Antalya, Turkey**

©Copyright 2016 by The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.  
©Telif Hakkı 2016 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



## Introduction

Ultrasound scans have become universally accepted tools in prenatal care throughout much of the world (1), used for both screening and diagnosis (2). As a screening tool, ultrasound is used for low-risk patients to confirm gestational age, multiple pregnancy, and fetal abnormalities (3,4). Congenital abnormalities are most commonly seen in patients with no known risk factors. As detection of most malformations becomes possible in the late first trimester, the optimum time for an anomaly scan is 18-20 weeks (5). While the vast majority of pregnant women react positively to the use of ultrasound during pregnancy, many women report feelings of anxiety regarding the possibility of bad news (1), particularly those from lower sociodemographic groups (6). To overcome such difficulties, patients should be informed as to who is performing the scan, its purpose, and what is occurring during the procedure. Adherence to these basic guidelines has been shown to positively affect both the knowledge level and expectations of pregnant women regarding the use of ultrasound. Greater recognition of differences in patient knowledge, along with both realistic and unrealistic expectations within the pregnant population, is important for healthcare workers as a means of limiting negative consequences associated with ultrasound examinations. While studies examining the knowledge and expectations of pregnant women regarding the use of ultrasound during pregnancy have been conducted in Denmark (7), Ireland (8), Sweden (9), United Kingdom (10), and China (11), these studies cannot be adapted to the Turkish population due to significant sociodemographic discrepancies. For this reason, we devised a cross-sectional survey using self-administered questionnaires to evaluate the knowledge and expectations of Turkish pregnant women regarding the use of ultrasound during pregnancy.

## Methods

We performed a cross-sectional survey of pregnant women seen in Muğla Sıtkı Koçman University prenatal clinic in Muğla, Turkey. Ethical approval for this study was obtained from the Health Sciences Ethics Committee of Muğla Sıtkı Koçman University and therefore the study has been performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. All participants signed written informed consents. The questionnaire was based upon those used in similar studies from Denmark (12) and China (11). The questionnaire was initially validated by offering a pilot questionnaire form among 20 pregnant women to determine whether the questions were written at an appropriate understanding level of the participants. Five gynecologists were asked to criticize the content of the questionnaire. The questionnaire forms were sent to a

total of 122 responders who had not undergone first trimester prenatal screening tests, while 14 questionnaire forms were not completed adequately. The questionnaire consisted of three sections. The first part evaluated the sociodemographic characteristics of the study participants, including maternal age, gestational age, education levels of both the pregnant woman and her partner, monthly family income, occupational status, previous visits to state-employed or private obstetricians, previous visits to a family physician, gravidity and parity numbers, and awareness of the term perinatology. The first section also evaluated the source of knowledge about using ultrasound in pregnancy. The second section consisted of 13 questions evaluating the level of patient knowledge regarding the use of ultrasound during pregnancy. The contents focused on the goals of pregnancy ultrasound, the detection rate for abnormalities, the limitations of ultrasound, the gestational period during which anomaly scans are performed, and the safety of ultrasound examinations. The patients were awarded one point for every correct answer, with total scores categorized into three groups: 0-4 points was classified as insufficient, 5-8 points was classified as moderately sufficient, and 9-13 points was deemed sufficient. The third part of the questionnaire examined expectations of the pregnant women prior to pregnancy ultrasound. Here, questions focused on the detection rate of pregnancy ultrasound for anomalies, the number of scans performed over the course of pregnancy, the identity of the sonographer (obstetrician/radiologist/family physician), and desire to learn the gender of the baby. Variables were categorized according to the data of the Women's Health Project in Turkey (13). All data were recorded and analyzed using the SPSS for Windows software (v. 20.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Simple descriptive statistics were used for the sociodemographic data. Categorical variables were compared using the chi-square test. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

## Results

A full list of patient demographic data can be found in Table 1. The mean age of the respondents was 28.6±4.9 years (range: 18-39 years). The mean gestational age was 11.21±2.65 weeks (range: 4-14 weeks). Among pregnant women and their partners, 50.9% and 67.6%, respectively, reported an educational level higher than high school diploma. In total, 53% of the participants had a monthly household income higher than the minimum wage (~\$350 USD); 47% of participants lived in the city. Among respondents, 62% were unemployed. The rate of the previous visits to state-employed obstetricians, private obstetricians, and family physicians was 63%, 38.9% and

51.8%, respectively. In terms of prior pregnancies, 37.9% were nulliparous; the remaining 62.1% reported at least one prior pregnancy, of which 75.9% had more than two previous pregnancies. Only 12.9% of pregnant women were aware of the term perinatology. For part two of the survey, 34 participants (31.4%) were categorized as having an insufficient level of knowledge (0-4 correct answers), 56 (51.9%) were categorized as having a moderately sufficient level of knowledge (5-8 correct answers), and 18 (16.7%) were categorized as having a sufficient level of knowledge (9-13 correct answers) (Table 2).

The relationship between knowledge about pregnancy ultrasound and sociodemographic characteristics is shown in Table 3. Univariate analysis showed that the level of knowledge about pregnancy ultrasound was significantly correlated with age ( $p=0.017$ ), education level ( $p=0.009$ ), place of residency ( $p=0.039$ ), previous visits to private obstetricians and family physicians ( $p=0.0025$  and  $p\leq 0.001$ , respectively), and parity ( $p\leq 0.001$ ). It was found that the level of knowledge about pregnancy ultrasound was not associated with the level of the partner's education, monthly family income, occupational status, previous visits to state-employed obstetricians, or gravidity. Doctors, healthcare staff, and brochures were the most commonly cited sources of ultrasound-related information, while television and radio were the least common (Figure 1). Within these data, a statistically significant correlation was observed between women who had previously visited a private obstetrician and those citing doctors, healthcare staff, and brochures as their primary source of information, while women who had not previously visited a private obstetrician were more likely to cite television and radio

	n	%
<b>Age (years)</b>		
<30	61	56.5
≥30	47	43.5
<b>Education level of pregnant women</b>		
<High school	53	49.1
≥High school	55	50.9
<b>Education level of partner</b>		
<High school	35	32.4
≥High school	73	67.6
<b>Family income</b>		
≤USD 350	51	47
>USD 350	57	53
<b>Place of residency</b>		
Village, county	57	53
City	51	47
<b>Occupation</b>		
Employed	41	38
Unemployed	67	62
<b>Previous visits to state-employed obstetrician</b>		
Yes	68	63
No	40	37
<b>Previous visits to private obstetrician</b>		
Yes	42	38.9
No	66	61.1
<b>Previous visits to family physician</b>		
Yes	56	51.8
No	52	48.2
<b>Gravidity</b>		
1	23	24.1
≥2	85	75.9
<b>Parity</b>		
Nulliparous	41	37.9
Multiparous	67	62.1

	Questions	Correct answer n (%)	Wrong answer n (%)	Don't know n (%)
1	Can ultrasound evaluate fetal growth?	84 (77.8)	17 (15.7)	7 (6.5)
2	Can ultrasound evaluate fetal morphology?	54 (50)	44 (40.7)	10 (9.3)
3	Can ultrasound evaluate amniotic fluid volume?	63 (58.3)	29 (26.9)	16 (14.8)
4	Can ultrasound evaluate the placental site?	60 (55.6)	30 (27.8)	18 (16.7)
5	Can ultrasound diagnose chromosomal or genetic abnormalities (e.g. Down syndrome, thalassemia)?	32 (29.6)	10 (9.3)	66 (61.1)
6	Is any specific preparation needed prior to an ultrasound examination (e.g. fasting)?	59 (54.6)	9 (8.3)	40 (37)
7	Can ultrasound evaluate the level of fetal intelligence?	56 (51.9)	17 (15.7)	35 (32.4)
8	When is the routine morphology scan usually performed?	18 (16.7)	6 (5.6)	84 (77.8)
9	Is morphology ultrasound obligatory?	76 (70.4)	21 (19.4)	11 (10.2)
10	Is ultrasound safe to fetuses?	47 (43.5)	9 (8.3)	52 (48.1)
11	Can ultrasound diagnose all structural abnormalities?	14 (13)	20 (18.5)	74 (68.5)
12	Is transvaginal ultrasound safe for both fetus and mother?	21 (19.4)	22 (20.4)	65 (60.2)
13	Which pregnant women are recommended to have an anomaly scan?	68 (63)	20 (18.5)	20 (18.5)

as their primary source of information ( $p \leq 0.001$ ). In terms of patient expectations, 10% of participants believed that ultrasound would detect structural abnormalities in >90% of individuals (Figure 2). Among all respondents, 31.5% of women believed that structural abnormalities would be detected in >40% of patients (data not shown),

although nearly 80% of participants admitted that they did not know the detection rate. In total, 80% of patients expected scanning to be performed at every visit (Figure 3), with 99% assuming that the healthcare provider performing the scan was an obstetrician. More than 99% of respondents expected to be able to learn the gender of their baby.

**Table 3. The relationship between the knowledge level of pregnant women about ultrasound and their sociodemographic characteristics (n=108).**

Knowledge level of the pregnant women about ultrasound				
	Insufficient (n=34)	Moderately sufficient (n=56)	Sufficient (n=18)	p
<b>Age (years)</b>				
<30	26	27	8	*0.017
≥30	8	29	10	
<b>Education level of pregnant woman</b>				
<High school	24	23	6	*0.009
≥High school	10	33	12	
<b>Education level of partner</b>				
<High school	15	15	5	0.211
≥High school	19	41	13	
<b>Monthly family income</b>				
≤USD 350	20	23	8	0.254
>USD 350	14	33	10	
<b>Place of residency</b>				
Village, county	22	30	5	*0.039
City	12	26	13	
<b>Occupation</b>				
<b>Employed</b>				0.457
Unemployed (housewife)	11	21	9	
	23	35	9	
<b>Previous visits to public hospital obstetrician</b>				
Yes	24	39	5	0.978
No	10	17	13	
<b>Previous visits to private obstetrician</b>				
Yes	10	20	12	*0.025
No	24	36	6	
<b>Previous visits to family physician</b>				
Yes	5	39	12	*0.000
No	29	17	6	
<b>Gravidity</b>				
1	9	9	5	0.386
≥2	25	47	13	
<b>Parity</b>				
Nulliparous	24	11	6	*0.000
Multiparous	10	45	12	
<b>Being aware of the term perinatology</b>				
Yes	4	5	5	0.113
No	30	51	13	

USD: United states dollar  
\* p<0.05

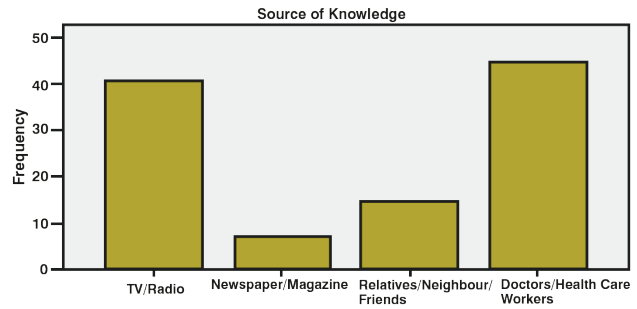


Figure 1. Source of information

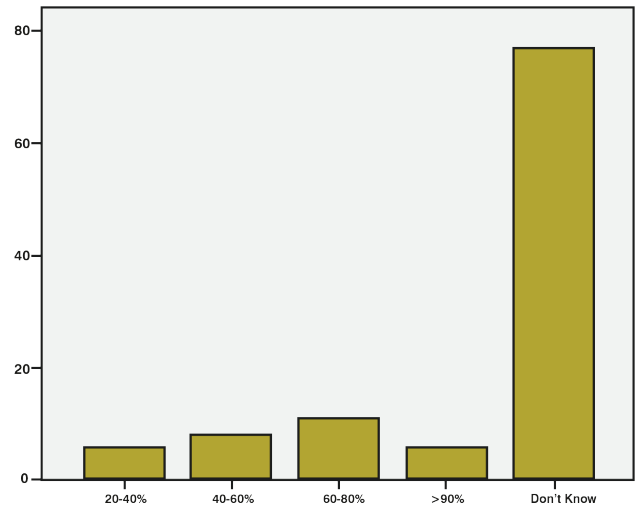


Figure 2. Detection rate expectation

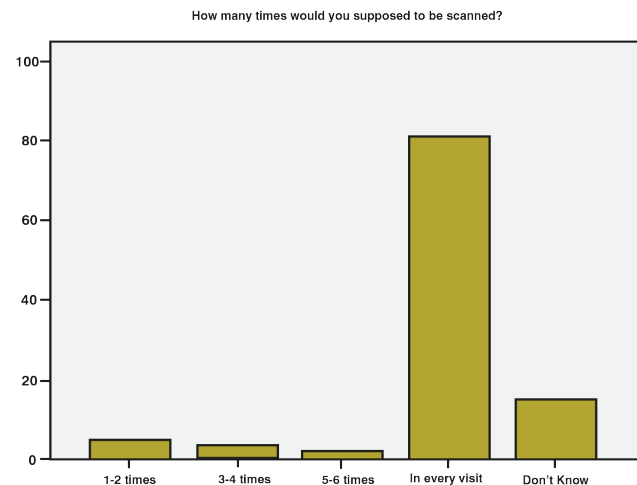


Figure 3. Number of scans expectation

## Discussion

This cross-sectional study was conducted at a university hospital in Muğla, a city in Southwestern Turkey with a population of 890.000, to evaluate the knowledge levels and expectations of pregnant women regarding the use of ultrasound during pregnancy. Our results revealed a considerable lack of knowledge regarding the use of ultrasound during pregnancy, despite considerable interest in the procedure. The present study demonstrated that the main sources of information for pregnancy ultrasound among our study population were doctors, healthcare staff, and brochures. This observation is in marked contrast with a previous study which found that health professionals provide little information to women during their pregnancy (9). A similar study by Chan et al. (11) reported that the major sources of ultrasound knowledge for nulliparous women were friends, relatives, and private doctors, whereas prior experience and healthcare providers were the primary sources of knowledge for multiparous women. Here, we observed a significant discrepancy in patient knowledge based upon healthcare providers, with those who had previously visited private obstetricians exhibiting greater knowledge of ultrasound use during pregnancy than those who had visited state-employed obstetricians. This difference is likely due to the lower number of patients examined at private prenatal clinics, which generally allows for longer examination times, and better patient education. This observation suggests a need for longer examination times in public hospitals, a need to develop efficient educational tools to convey information in busy settings to enable better patient education. In another perspective, physicians who work for public health should be motivated to instruct appropriate skills for patient education. The highest level of knowledge regarding the use of ultrasound during pregnancy was seen in multiparous women, as well as in those >30 years of age, likely the result of experience gained during previous pregnancies. A strong association was also seen between ultrasound knowledge and patient educational level, as expected. Women living in the city had higher levels of knowledge relative to those living in more rural areas, consistent with the findings of a similar study from China (11).

The overall correct answer rate for fetal growth, amniotic fluid volume, and the placental site were satisfactory, however, 40.7% of participants did not know that ultrasound could be used to assess fetal morphology. While 61.1% of respondents indicated that they did not know if ultrasound could be used to diagnose chromosomal or genetic abnormalities (e.g. Down syndrome or thalassemia), only 29.6% were able to answer correctly. Similarly, 68.5% of respondents did

not know whether or not ultrasound could be used to diagnose any kind of abnormality. According to the Eurofetus study, the largest prospective study ever performed, the overall fetal detection rate for anomalous fetuses was 61.4% (14). In another study, the detection rate for significant abnormalities was found to be 55% (15). In our study, the majority of the participants did not know the detection rate of ultrasound examinations and only 13% were correct in their estimation of the detection rate of fetal abnormalities. The primary objective of the 18-23-week anomaly scan is to reassure the patient that the fetus has no pronounced structural abnormality, a goal which should be clear to all patients prior to performing the scan (16). However, in our study, only 22.2% of respondents were able to correctly identify the interval for the anomaly scan. These results suggest a need for more patient education regarding the timing and purpose of the anomaly scan, ideally at the beginning of prenatal care. The expected anomaly rate in our study was very high, with 31.5% of the pregnant women reporting an expected anomaly rate  $\geq 40\%$ , albeit lower than that of Chan et al. (11) who reported that over 70% of their study population believed the overall detection rate of ultrasound to be  $>40\%$ . These observations are broadly consistent with that of a previous report on women's perception and knowledge of the second trimester, where only 8% of respondents knew the detection rate of the anomaly scan (10). In the present study, 8% of respondents anticipated an anomaly detection rate  $>90\%$  from the ultrasound examination. Since these unrealistic over-expectations may lead to both medical and legal complications, greater efforts must be made to correct these misconceptions. Overall knowledge levels regarding the need for specific preparation prior to ultrasound were satisfactory. Transabdominal ultrasonography scanning with a full bladder might increase the quality of images in the first trimester, although this is generally not necessary at advanced gestational ages. Also, fasting is not necessary for obstetric examinations. This knowledge may reduce the number of patients waiting in a state of hunger for several hours, which on occasion can lead to both dizziness and fainting. In terms of expectations regarding ultrasound safety, 43.5% of participants thought that ultrasound was safe; while 8.3% worried that ultrasound may be harmful to the fetus. These results are considerably lower than those of Eurenus et al. (9) and Chan et al. (11) studies in which 99% and 83.3% of pregnant women, respectively, believed ultrasound to be safe. Despite its widespread use, the safety of ultrasound is not without debate. Ultrasound can cause biological effects through heating, cavitation, and micro-streaming, though it has been shown that ultrasound is safe for the developing embryo

at temperatures up to 1°C (17). Therefore, pregnant women should be reassured that ultrasound scanning is safe when examination times are not prolonged and the lowest output settings are used. Transvaginal ultrasound is more uncomfortable than abdominal ultrasound and, when performing vaginal ultrasound, the application of gentle pressure to the uterus and transducer rotation in combination with manual abdominal pressure is necessary. For this reason, only 19.4% of participants thought that transvaginal ultrasound was safe, compared to 20.4% who thought that the procedure may be harmful for either the mother or the fetus. In a study conducted by Levmore-Tamir et al. (18) it was demonstrated that a transvaginal ultrasound anomaly scan conducted in the early second trimester of pregnancy is safe for the fetus, and does not cause adverse perinatal outcomes, such as placental abruption or cord entanglement when compared to an abdominal non-vaginal ultrasound anomaly scan.

In low-risk pregnancies with a background prevalence of 2% fetal abnormalities, ultrasound screening has proven effective in the diagnosis of fetal abnormalities. According to the Routine Antenatal Diagnostic Imaging with Ultrasound Study, only 39% of the prenatal population constituted a truly low-risk group (19,20). In our study, 63% of the participants knew that anomaly scans are recommended in all patients, not just for high-risk pregnancies, while 70% of participants knew that the second trimester anomaly scan is not obligatory, and they have the right to refuse an ultrasound examination. This result is similar to that of a Chinese study in which 65% of participants knew that ultrasound was not compulsory (11). Beyond basic diagnostic uses, ultrasound imaging may also have a bonding effect between the mother, partner, and fetus (21), although scans are not necessarily performed at every visit. In Denmark, since the introduction of the Danish National Board of Health guidelines in 2004, all Danish pregnant women have been offered two ultrasound scans, one at 11-14 weeks as a risk evaluation for Down syndrome, and one at 18-20 weeks as a fetal anomaly scan (22). Expert opinion asserts that, when there are no specific indications for a first trimester examination, 18-20 weeks gestation is the appropriate time for a single ultrasound examination. All patients should be informed of the advantages and disadvantages of ultrasonography (23). According to the prenatal care guidelines of the Turkish Ministry of Health, five or six prenatal examinations are recommended, although the number of recommended ultrasound scans is not addressed (24). In our study, 80% of participants expected to be scanned at every prenatal examination, an unrealistic expectation given the added time and expense associated with ultrasound scans.

Ultrasounds are routinely performed by three different groups of medical professionals: Sonographers, radiologists, and obstetricians. A sonographer is a medical specialist who uses sound waves to obtain images, while a radiologist is a doctor who specializes in scientific imaging. In Denmark, sonographers are often midwives or nurses certified by the Fetal Medicine Foundation to perform routine ultrasound scans, with doctors only consulted in cases of pathological conditions (22). In our study, there was an almost universal expectation among the pregnant population (99%) to be scanned by an obstetrician rather than a radiologist or family physician. This is likely due to the lack of formal training available for family practitioners in pregnancy ultrasound, as well as the unwillingness of pregnant women to schedule appointments with a radiologist, a process that may keep patients waiting for months. Despite a lack of formal training for family practitioners, the level of ultrasound knowledge was positively associated with prior visits to both private prenatal clinics and family physicians. In contrast, previous visits to public prenatal clinics were not correlated with an increase in the level of knowledge regarding ultrasound examinations. As the physical and mental preparation of women for pregnancy should begin at their primary care facility, expanded training programs for family physicians may enable better prenatal care, reducing the burden on obstetricians. Modern ultrasound machines allow us to readily identify the gender of the fetus. The detection rate of fetal gender at 16 weeks ranges from 64-97%, with an accuracy of 93-99% (25). In our study, 99% of women expected to learn the gender of their fetus during their ultrasound examination. In a study of 472 pregnant women by Harrington et al. (26) 74.7% wanted to know the gender of the baby. Given a standard 20 minutes for each anomaly scan, without any additional time to detect the gender of the fetus, 96.7% of the scans produced a correct diagnosis for gender (26). The highest rate of patients wanting to know the gender of their fetus was reported by Chan et al. (11) who observed that >90% of their population wanted to know the gender of the baby, an outcome likely associated with traditional Chinese culture, and the preference for male offspring (11). In contrast, these levels were considerably lower among Caucasian populations (7,8). While it is generally reasonable to provide this information to prospective parents, it is important for patients to be aware of both the limitations and misdiagnosis rates associated with ultrasound detection of gender. This study had several limitations. One of the main limitations was that the pregnant women were surveyed regarding their knowledge of ultrasound in general. This level of knowledge did not address the use of separate routine and anomaly scans. The study also could not ascertain if women were aware of specific fetal

abnormalities. Conducting the study at a university prenatal clinic, which serves a predominantly high-income, well-educated population, is also likely to have influenced our results.

### Conclusion

The majority of our study population was deemed to have insufficient to moderately sufficient knowledge regarding the use of ultrasound during pregnancy, with a high degree of misinformation regarding patient expectations. These observations suggest a need for detailed information packs and informed consent forms as a means of better-educating patients about the use and outcomes associated with pregnancy ultrasound. While the results presented here do show important differences relative to previous studies, it is important to assess each pregnant woman's knowledge and expectations relative to the social values of her own country. Informed consent forms should be reviewed in detail with each woman before the ultrasound examination, with an emphasis on the goals and limitations of the procedure, to overcome unrealistic expectations. Additional training of ultrasound examination staff may be necessary to achieve these goals.

### Acknowledgements

We would like to thank the pregnant women who participated in this study, and to the staff in the Muğla Sıtkı Koçman University Training and Research Hospital Antenatal Clinics for their efforts in data collection during busy routine works.

### Ethics

Ethics Committee Approval: Ethical approval for this study was obtained from the Health Sciences Ethics Committee of Muğla Sıtkı Koçman University. Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Burcu Kasap, Emine Neşe Yeniçeri, Nilgün Öztürk Turhan. Design: Mert Küçük. Data Collection or Processing: Burcu Kasap, Melike Nur Akın, Eren Akbaba. Analysis or Interpretation: Burcu Kasap, Emine Neşe Yeniçeri. Literature Search: Burcu Kasap, Aylin Sağlam. Writing: Burcu Kasap.

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

- Garcia J, Bricker L, Henderson J, et al. Women's views of pregnancy ultrasound: a systematic review. *Birth* 2002;29:225-50.
- Seeds JW. The routine or screening obstetrical ultrasound examination. *Clin Obstet Gynecol* 1996;39:814-30.
- Tunon K, Eik-Nes SH, Grottum P. The impact of fetal, maternal and external factors on prediction of the day of delivery by the use of ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:99-103.
- Bricker L, Garcia J, Henderson J, et al. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess* 2000;4:1-193.
- Rayburn WF, Jolley JA, Simpson LL. Advances in ultrasound imaging for congenital malformations during early gestation. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2015;103:260-8.
- Rice PL, Naksook C. Pregnancy and technology: Thai women's perceptions and experience of prenatal testing. *Health Care Women Int* 1999;20:259-78.
- Larsen T, Nguyen TH, Munk M, et al. Ultrasound screening in the 2nd trimester. The pregnant woman's background knowledge, expectations, experiences and acceptances. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:383-6.
- Lalor JG, Devane D. Information, knowledge and expectations of the routine ultrasound scan. *Midwifery* 2007;23:13-22.
- Eurenius K, Axelsson O, Gallstedt-Fransson I, et al. Perception of information, expectations and experiences among women and their partners attending a second-trimester routine ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:86-90.
- Basama FM, Leonard B, Leighton M. Audit: women's perception and knowledge of the 20 weeks anomaly scan. *J Obstet Gynaecol* 2004;24:44-6.
- Chan LW, Chan OK, Chau MC, et al. Expectation and knowledge of pregnant women undergoing first and second trimester ultrasound examination in a Chinese population. *Prenat Diagn* 2008;28:739-44.
- Larsen T, Nguyen TH, Munk M, et al. Ultrasound screening in the 2nd trimester. The pregnant woman's background knowledge, expectations, experiences and acceptances. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:383-6.
- Turkey Women Health project, General Directorate of Health Research, Ministry of health, [http://www.sagem.gov.tr/kadin\\_sagligi\\_arastirmasi\\_28\\_04\\_2014.pdf](http://www.sagem.gov.tr/kadin_sagligi_arastirmasi_28_04_2014.pdf).
- Grandjean H, Larroque D, Levi S. Sensitivity of routine ultrasound screening of pregnancies in the Eurofetus database. The Eurofetus Team. *Ann N Y Acad Sci* 1998;847:118-24.
- Boyd PA, Chamberlain P, Hicks NR. 6-year experience of prenatal diagnosis in an unselected population in Oxford, UK. *Lancet* 1998;352:1577-81.
- RCOG Working Party Routine Ultrasound Screening in Pregnancy: Standards and Training. London, RCOG Press, 2000.
- National Council on radiation protection and measurements (NCRP). Exposure criteria for medical diagnostic ultrasound: I. Criteria based on thermal mechanisms. (Report No. 113). Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements; 1992.
- Levmore-Tamir M, Tsafirir A, Boldes R, et al. Early second trimester transvaginal ultrasound anomaly scan does not cause adverse perinatal outcome. *Early Hum Dev* 2015;91:239-42.

19. Ewigman BG, Crane JP, Frigoletto FD, et al. Effect of prenatal ultrasound screening on perinatal outcome. RADIUS Study Group. *N Engl J Med* 1993;329:821-7.
20. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC, et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:392-9.
21. Van der Zalm JE, Byrne PJ. Seeing baby: women's experience of prenatal ultrasound examination and unexpected fetal diagnosis. *J Perinatol* 2006;26:403-8.
22. Thorup TJ, Zingenberg H. Use of 'non-medical' ultrasound imaging before mid-pregnancy in Copenhagen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:102-5.
23. American College of O, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 101: Ultrasonography in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;113:451-61.
24. Turkish Republic Ministry of Health association of Public Health. Antenatal Care Management Guideline. Department of Woman and Reproduction Health, Publication No:924, Ankara,2014.
25. Natsuyama E. Sonographic determination of fetal sex from twelve weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:748-57.
26. Harrington K, Armstrong V, Freeman J, et al. Fetal sexing by ultrasound in the second trimester: maternal preference and professional ability. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8:318-21.



# Elektif Cerrahi Operasyon Planlanan Hastaların Pre-operatif Nütrisyonel Durumunun Değerlendirilmesi ve Nütrisyonel Destek Gereksiniminin Belirlenmesi

## *Assessment of the Pre-operative Nutritional Status of Patients who were Scheduled for Elective Surgery and Determination of Nutritional Support Requirements*

Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak, Cihad Tatar, Adil Koyuncu, Suat Benek, Hüsnü Aydın, Gamze Çıtlak, Halit Özgül

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

### Öz

### Abstract

**Amaç:** Elektif cerrahi planlanan hastaların klinik, antropometrik ve laboratuvar yöntemleriyle nütrisyonel durumunun belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Yöntemler:** Dört yıllık retrospektif çalışmada, 90 hasta incelendi. Hastalar tümör (grup 1) ve diğer operasyon grubu (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. İstatistiksel analiz için, Student t, Mann Whitney U ve ki-kare testleri kullanıldı.

**Bulgular:** Yaş ortalaması 62,8±11,0 yıl olan üç erkek sekiz kadın toplam 11 hastaya tümör nedeniyle (grup 1), yaş ortalaması 47,7±16,2 yıl olan 35 erkek 44 kadın toplam 79 hastada (grup 2) diğer nedenlerle operasyon planlanmıştır. İkinci grubun yaş ortalaması 1. gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalamaları 30,1±6,6 olup %46,7'si obezdi. Triceps kalınlığı ortalama 2,2±0,8 cm, üst orta kol çevresi 28,6±4,2 cm idi. Tüm hastaların Subjektif Global Değerlendirme (SGD) sınıflaması A olup Beslenme Risk Taraması [Nutritional Risk Screening (NRS)] 2002 sınıflaması sadece iki hastada orta riskli idi. NRS 2002 sınıflamasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Gastrointestinal sistem bulguları grup 1'de istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Hastaların hastanede kalış süreleri ortalama 2,6±2,4 gündü. Grup 1'in yatış süresi diğerine göre istatistiksel olarak anlamlı uzundu. Grup 1'de sedimantasyon ve açlık kan şekeri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. Komplikasyonların dördü grup 2'de, ikisi grup 1'de görüldü. Cinsiyet, VKİ, triceps kalınlığı, üst orta kol çevresi, komplikasyon oranlarında ve SGD'de istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Nütrisyonel riskli hastalar NRS 2002 testi ile tespit edilmiştir. Tüm hastaların %2'sinde, grup 1'in %18'inde pre-operatif nütrisyonel destek gerektiği saptandı. Ancak antropometrik ölçümlerin, biyokimyasal testlerin, VKİ ve SGD'nin avantajı gösterilememiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Albumin, vücut kitle indeksi, elektif, nütrisyon, Nutritional Risk Screening 2002, Subjektif Global Değerlendirme

**Aim:** We aimed to evaluate the nutritional status with clinical, anthropometric and laboratory methods in patients who were scheduled for elective surgery.

**Methods:** Retrospective evaluation of 90 patients in a period of 4 years was performed. Patients with tumors (group 1) were compared with controls (group 2) in regard to nutritional status. Student t-test, Mann-Whitney U test and chi-square test were used for statistical analysis.

**Results:** The mean age of patients in group 1 (3 males, 8 females) and group 2 (35 males, 44 females) was 62.8±11.0 and 47.7±16.2 years, respectively. The mean body mass index (BMI) was 30.1±6.6. Triceps thickness and circumference of the upper mid-arm were 2.2±0.8 and 28.6±4.2 cm, respectively. All patients had a Subjective Global Assessment (SGA) score A, but two patients were classified as having moderate nutritional risk according to Nutritional Risk Screening (NRS) 2002. The mean length of hospital stay was 2.6±2.4 days. Complications were observed in four patients of group 2 and in two patients of group 1. Gender, SGA score, albumin, prealbumin, BMI, triceps thickness, circumference of the upper mid-arm and complication rates were statistically similar between the groups. There was a statistically significant difference in age, NRS 2002, gastrointestinal system findings, length of hospital stay, sedimentation and fasting blood glucose levels between the groups.

**Conclusion:** Patients with nutritional risk can be detected using the NRS 2002. Nutritional support was necessary in 2% of all cases and in 18% of group 1 patients. However, advantages of anthropometric measurements, biochemical tests, BMI and SGA could not be shown.

**Keywords:** Albumin, body mass index, elective, nutrition, Nutritional Risk Screening 2002, Subjective Global Assessment



## Giriş

Cerrahi hastada beslenme desteğinin amacı hasarın veya hastalığın katabolik etkilerini geri çevirmek ya da bunlardan korumaktır. Beslenme desteğinin en geçerli göstergesi hastanın klinik olarak iyileşmesi ve fonksiyonlarının yerine gelmesidir. Nutrisyon desteği, cerrahi hastaların tedavisinin önemli bir parçasıdır. Cerrahi hastaları protein-enerji malnutrisyonuna girmeye oldukça yatkın bir hasta grubudur ve bu durum nazokomiyal enfeksiyon ve çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonlara yol açarak hem hastanede kalış süresinin uzamasına, hem de morbidite ve mortalitede artışa neden olmaktadır (1). Total parenteral nutrisyon ve hatta enteral nutrisyonun kendine göre komplikasyonları vardır. Bu nedenle ameliyat öncesi hastanın beslenme durumunun belirlenmesi ve ona göre ilave nutrisyonel destek sağlanması gerekliliği hasta için daha yararlı olacaktır (2). Çalışmamızda elektif cerrahi uygulanan hastalarda beslenme durumunun değerlendirilmesi ve nutrisyonel destek ihtiyacı olan hastaların tespit edilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Genel cerrahi kliniğimizde 2009-2013 tarihleri arasında elektif cerrahi uygulanan hastalarda beslenme durumunu değerlendirmek amacıyla 90 hastanın klinik, antropometrik ve laboratuvar verisi retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar tümör nedeniyle opere edilenler (grup 1) ve tümör dışı nedenlerle opere edilenler (grup 2) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların klinik testleri, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri incelenerek kullanılacak parametreler; yaş, cinsiyet, üre, kreatinin, sedimentasyon, glukoz, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total kolesterol, düşük yoğunluklu

lipoprotein (LDL), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), albumin, pre-albumin, lökosit, B12, folat, ferritin, kas kaybı, subkutan yağ dokusu kaybı, sakral bölgede ve bileklerde ödem, triseps ve deri kalınlığı, ortalama üst orta kol çevresi, boy ve kilo olarak belirlendi. Hastaların diyetle değişiklik durumu ve gastrointestinal sistem (GİS) bulguları kaydedilmişti. Tüm hastaların vücut kitle indeksi (VKİ; düşük kilolu, normal kilolu, obez, morbid obez), Subjektif Global Değerlendirme (SGD; A: İyi beslenmiş, B: Yetersiz beslenme, C: Ağır yetersiz beslenme) ve Beslenme Risk Taraması [Nutritional Risk Screening (NRS); hafif, orta, şiddetli] durumlarına göre sınıflamaları yapıldı. Hastaların postoperatif hastanede kalış süreleri ve komplikasyonlar (hipokalsemi, yara yeri enfeksiyonu, hematoma, fistül) incelendi.

Hastaların tümüne çalışmayla ilgili bilgi verilip onamları alındı. Çalışmamız retrospektif olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 17.0 (Chicago, IL, USA) for Windows programı, Student t test, Mann Whitney U testi, ki-kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05 ten küçük olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Grup 1 ve 2'nin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmaya 38 kadın 52 erkek olmak üzere 90 hasta alınmış olup yaş ortalamaları 49,6±16,4'tür. Grup 1'de üç erkek sekiz kadın olmak üzere toplam 11 hasta olup yaş ortalamaları 62,8±11,0 idi. Grup 2'de 35 erkek 44 kadın olmak üzere toplam 79 hasta olup yaş ortalamaları 47,7±16,2 idi. Gruplar arası cinsiyet oranlarında

**Tablo 1. Klinik ve laboratuvar testlerin karşılaştırmaları**

	Grup 2		Grup 1		Toplam	
	Ortalama ± SD (ortanca) n (%)	Minimum - maksimum	Ortalama ± SD (ortanca) n (%)	Minimum - maksimum	Ortalama ± SD (ortanca) n (%)	Minimum - maksimum
VKİ	30,4±6,4 (29,5)	28,9-31,8	27,9±7,8 (25)	22,7-33,2	30,1±6,6 (29,0)	28,7-31,4
Albumin (g/dL)	4,3±0,4 (4,3)	4,2-4,4	4,2±0,5 (4,3)	3,9-4,6	4,3±0,4 (4,3)	4,2-4,4
Sedimentasyon	19,2±16,1 (14)	15,6-22,8	33,5±31,4 (25)	12,4-54,7	21,0±19,0 (15,0)	17,0-25,0
AKŞ	96,8±24,9 (90,5)	91,2-102,4	122,2±53,7 (102)	86,1-158,3	99,9±30,6 (91,0)	93,5-106,4
Pre-albumin (mg/dL)	23,9±5,4 (23)	22,7-25,1	21,2±6,1 (22)	17,1-25,3	23,6±5,5 (23,0)	22,4-24,8
SGD	79 (100,0)		11 (100,0)		90 (100,0)	
NRS 2002 orta skor	0 (0,0)	0,0-4,6	2 (18,2)	5,1-47,7	2 (2,2)	0,6-7,7
Hastane kalış süresi	2,1±0,5 (2)	1,9-2,2	6,6±5,2 (6)	3,2-10,1	2,6±2,4 (2,0)	2,1-3,1

VKİ: Vücut kitle indeksi, SGD: Subjektif Global Değerlendirme, AKŞ: Açlık kan şekeri, NRS: Beslenme Risk Taraması (Nutritional Risk Screening)

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı ( $p=0,345$ ). Ancak yaş ortalamaları farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Grup 1'de tümörler üç hastada mide, iki hastada kolon, iki hastada meme, bir hastada ileum, bir hastada özofagus, bir hastada rektum ve bir hastada sürrenal yerleşimli olup gerekli onkolojik cerrahi tedavi prosedürleri uygulanmıştı. Grup 2'de ise 24 hastaya kronik taşlı kolesistit, 18 hastaya inguinal herni, 10 hastaya nodüler guatr, dokuz hastaya pilonidal sinüs, beş hastaya insizyonel herni, beş hastaya kronik anal fissür, iki hastaya meme fibroadenom, iki hastaya umbilikal herni, bir hastaya epigastrik herni, bir hastaya sırtta lipom, bir hastaya varis ve bir hastaya perianal fistül tanısı ile gerekli cerrahi prosedürler uygulanmıştı. Hastaların VKİ ortalamaları  $30,1\pm 6,6$  olup %46,7'si obezdi. VKİ ortalamalarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ( $p=0,304$ ). Hastaların hiç birinde kas kaybı, subkutan yağ dokusu kaybı, sakral bölgede ve bileklerde ödem yoktu. Triseps kalınlığı ortalama  $2,2\pm 0,8$  cm, üst orta kol çevresi  $28,6\pm 4,2$  cm idi. Gruplar arası triseps kalınlığı ve üst orta kol çevresi ortalamaları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,260$  ve  $p=0,781$ ). Tüm hastalar SGD sınıflaması A olup, NRS 2002 sınıflaması sadece iki hastada ortaydı ve bu iki hasta da birinci gruptaydı. NRS 2002 sınıflamasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ). Hastaların hiç birinde diyet değişikliği yoktu. Hastaların %88,9'unda GİS bulguları yoktu. GİS bulguları grup 1'de grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0,001$ ). Hastaların hastanede kalış süreleri ortalama  $2,6\pm 2,4$  gündü. Grup 1'de yatış süresi  $6,6\pm 5,2$  gün, grup 2'de  $2,1\pm 0,5$  gün olup gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Hastaların biyokimyasal parametrelerinin ortalamaları Tablo 1'de özetlenmiştir. Grup 1'de bu parametrelere sedimantasyon ve açlık kan şekeri düzeyi ortalaması diğer gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla;  $p=0,043$  ve  $p=0,040$ ).

Biyokimyasal parametrelere normal sınırlar dışında olan hastaların oranları şu şekildedeydi; albumin  $<4$  g/dL (%14,4), pre-albumin  $<15$  g/dL (%5,6); AST  $>50$  U/L (%6,7); ALT  $>55$  U/L (%10,0); üre  $>43$  mg/dL (%12,2); kreatinin  $>1,1$  mg/dL (%12,4); HDL  $<40$  mg/dL (%47,8);

LDL  $>130$  mg/dL (%39,9); kolesterol  $\geq 240$  mg/dL (%8,9); trigliserid  $>200$  mg/dL (%11,1). Grupların normal sınırlar dışında olan hasta oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla;  $p=0,657$ ;  $p=0,098$ ;  $p=0,155$ ;  $p=1,000$ ;  $p=1,000$ ;  $p=0,621$ ;  $p=0,631$ ;  $p=0,143$ ;  $p=0,208$ ;  $p=0,586$ ).

Hastaların %93,3'ünde operasyon sonrası herhangi bir komplikasyon görülmezken; üç hastada hipokalsemi, bir hastada fistül, bir hastada hematoma, bir hastada yara yeri enfeksiyonu gelişmişti. Grupların komplikasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ( $p=0,050$ ). Tüm hastaların %2'sinde, grup 1'deki hastaların %18'inde inceleme sonucu pre-operatif nutrisyonel destek gerektiği saptandı (Tablo 2).

### Tartışma

Beslenmenin sağlık ve fonksiyonel kapasite üzerine önemli bir etkisi vardır. Toplumda sağlıklı yaşlılar arasında malnütrisyon insidansı %15 civarında iken, sağlıklı olan yaşlılarda protein enerji malnütrisyonu büyük bir sorundur (3,4). Özellikle hastaneye yatırılan yaşlılarda bu oran %30-65 arasında iken uzun dönem bakım merkezleri veya bakım evlerinde yaşayanlarda ise %25-60 arasındadır (5).

Collins ve ark. (6) 10 normal yetişkin ve 82 ameliyat hastasını dahil ettikleri çalışmada protein birikimlerini değerlendirmede antropometrinin güvenilirliğini araştırmıştır. Bu çalışmada çalışmaya alınanların kilo kayıpları, boy-kilo ölçümleri, kol çevreleri, kol kas alanları ve vücut nitrojenleri karşılaştırılmıştır. Hasta gruplarında antropometrinin protein nütrisyonunu değerlendirmede güvenli olduğu, fakat varyansın büyüklüğü, kişisel tek ölçümler için uygunsuz olduğu, 35 hasta için 2 hafta sonra ölçümler tekrarlandığında vücut nitrojenindeki değişimlerde ve antropometrik ölçüm değişimlerinde herhangi bir ilişki bulunmadığı saptanmıştır. Bu sonuçlar ile antropometrinin kısa dönemde tek başına vücut nitrojeni değişimlerini takip etmede güvenli olmadığı düşünülmüştür.

Hill ve ark. (7); kilo kaybı, kol kasında inceleme, anemi, vitamin eksikliği ve düşük albumin seviyesinin tek başına yeterli olmayıp, kombine edildiklerinde malnütrisyonun ve kötü klinik gidişin gösterilmesinde iyi bir gösterge olabileceğini göstermişlerdir.

Tablo 2. Post-operatif komplikasyonların karşılaştırılması						
Komplikasyon olmayan	Grup 2		Grup 1		Toplam	
	n (%)	Minimum - maksimum	n (%)	Minimum - maksimum	n (%)	Minimum - maksimum
Yok	75 (94,9)	87,7-98,0	9 (81,8)	52,3-94,9	84 (93,3)	86,2-96,9
Fistül	0 (0,0)	0,0-4,6	1 (9,1)	1,6-37,7	1 (1,1)	0,2-6,0
Hematoma	1 (1,3)	0,2-6,8	0 (0,0)	0,0-25,9	1 (1,1)	0,2-6,0
Hipokalsemi	3 (3,8)	1,3-10,6	0 (0,0)	0,0-25,9	3 (3,3)	1,1-9,3
Yara yeri enfeksiyonu	0 (0,0)	0,0-4,6	1 (9,1)	1,6-37,7	1 (1,1)	0,2-6,0

Çalışmamızda pre-operatif nutrisyonel durumun değerlendirilmesinde yapılan antropometrik ölçümlerde, boy- kilo ölçümleri, orta kol çevresi ve triseps deri kıvrım kalınlığı açısından gruplar arasında fark yoktu. Her iki grubun da pre-operatif nutrisyonel durumu iyiydi.

Yetersiz Beslenme Evrensel Tarama Aracı (Malnutrition Universal Screening Tool), NRS 2002, Mini Nutrisyonel Değerlendirme (Mini Nutritional Assessment), Kısa Beslenme Değerlendirme Anketi (Short Nutritional Assessment Questionnaire), Yetersiz Beslenme Tarama Aracı [Malnutrition Screening Tool (MST)] ve SGD gibi testler yatan hastalarda nutrisyon risk değerlendirmesi amacıyla kullanılan en önemli testlerdir. Ferguson ve ark. (8) medikal ve cerrahi tedavi nedeniyle takip edilen hastalar üzerinde yaptığı çalışmada MST testinin malnutrisyon riski bulunan hastaları %93-97 güvenilirlikle tespit edebildiğini, kolay ve hızlı uygulanabilen bir test olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte hastanın nutrisyon durumunu değerlendirmek için VKİ'nin bir kriter olarak kullanılmamasının testin güvenilirliğini arttıran bir faktör olduğu söylenebilir.

Wu ve ark. (9) gastrointestinal tümör nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda malnutrisyon riskini SGD testi ile belirleyip, bu testin hastanede kalış süresini ve medikal harcamaları belirlemede güvenilir bir test olduğunu bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise mide tümörlü hastaların preoperatif nutrisyon risk değerlendirmesi NRS 2002 testi ile yapılmış ve NRS 2002 skoru  $\geq 3$  olan hastaların post-operatif komplikasyon ve hastanede kalış süresinin güvenilir şekilde belirlenebileceği bildirilmiştir (2).

Bizim çalışmamız da malignite ve diğer nedenler ile elektif cerrahi operasyon yapılan 31-73 yaş arası 90 hastanın pre-operatif değerlendirildiği VKİ %25 ve 30 olarak bulunmuş olup, her iki grup arasında SGD skoru değerlendirmesinde anlamlı fark olmayıp, NRS 2002 sınıflaması sadece iki hastada orta risk grubunda ve iki hastada birinc grupta idi. Pre-operatif nutrisyonel durumun değerlendirilmesinde NRS 2002'nin SGD ve VKİ ile karşılaştırıldığında daha iyi bir nutrisyonel değerlendirme yöntemi olduğu görülmektedir. NRS 2002 sınıflamasında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

Beslenme durumunun değerlendirilmesinde kullanılan albumin, pre-albumin, transferrin, retinol bağlayıcı protein gibi plazma proteinlerinin hiçbiri tam olarak sensitif ya da spesifik değildir. Gibbs ve ark. (10) yaptıkları çalışmada, ameliyat öncesinde albumin değeri düşüklüğünün kötü klinik gidişte önemli bir göstere olduğunu göstermiştir. Sepsis ve enflamatuvar durumlarda albumin düşüklüğü olabileceği için, tek başına albumin ile beslenme durumunu değerlendirmek yetersizdir.

Bizim çalışmamızda da hastaların pre-operatif beslenme durumunun değerlendirmek için yapılan serum albumin, pre-albumin düzeyleri, kan lipid ve elektrolit

profili, renal ve karaciğer fonksiyonları oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Pre-operatif serum değerleri genel olarak normal sınırlar içerisinde idi. Bu da biyokimyasal parametrelerin tek başına nutrisyonel durumu değerlendirmekten ziyade nutrisyonel durumun enteral veya parenteral beslenmeye cevabını değerlendirmede daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

Günlük kalori ve protein alımları, kan glukoz düzeyleri, serum albumin, pre-albumin düzeyleri, kan lipid ve elektrolit profili, renal ve karaciğer fonksiyonları ve antropometrik ölçümler, VKİ, SGD, sonuçları karşılaştırıldığında, gruplar arasında nutrisyonel durumda anlamlı bir fark olmadığı saptandı.

### Sonuç

Nutrisyonel riskli hastalar NRS 2002 testi ile tespit edilmiştir. Tüm hastaların %2'sinde, grup 1'in %18'inde pre-operatif nutrisyonel destek gerektiği saptandı. Ancak antropometrik ölçümlerin, biyokimyasal testlerin, VKİ ve SGD'nin avantajı gösterilememiştir.

### Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif bir çalışma olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır. Hasta Onayı: Hastalardan onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak. Dizayn: Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak. Veri Toplama ve İşleme: Cihad Tatar, Adil Koyuncu, Suat Benek, Hüsnü Aydın, Gamze Çıtlak, Halit Özgül. Analiz ve Yorumlama: Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak. Literatür Arama: Cihad Tatar, Adil Koyuncu, Suat Benek, Hüsnü Aydın, Gamze Çıtlak, Halit Özgül. Yazan: Bahri Özer, Ahmet Kocakuşak, Cihad Tatar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### Kaynaklar

1. Brunicaudi Charles F. Systemic Response for injury and metabolic support. Schwartz's Principles of Surgery. 9th ed; 2010. p. 15-51.
2. Guo W, Ou G, Li X, et al. Screening of the nutritional risk of patients with gastric carcinoma before operation by NRS 2002 and its relationship with postoperative results. J Gastroenterol Hepatol 2010;25:800-3.
3. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces postoperative septic complications. The results of a meta-analysis. Ann Surg 1992;216:172-83.

4. Rhoads JE, Dudrick SJ, Vars HM. History of Intravenous Nutrition. In: Rombeau JL, Caldwell MD, editors. Parenteral Nutrition: Clinical Nutrition Philadelphia: WB Saunders; 1986.
5. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. JAMA 1999;281:2013-9.
6. Collins JP, McCarthy ID, Hill GL. Assessment of protein nutrition in surgical patients—the value of anthropometrics. Am J Clin Nutr 1979;32:1527-30.
7. Hill GL, Blackett RL, Pickford I, et al. Malnutrition in surgical patients. An unrecognised problem. Lancet 1977;1:689-92.
8. Ferguson M, Capra S, Bauer J, et al. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. Nutrition 1999;15:458-64.
9. Wu BW, Yin T, Cao WX, et al. Clinical application of subjective global assessment in Chinese patients with gastrointestinal cancer. World J Gastroenterol 2009;15:3542-9.
10. Gibbs J, Cull W, Henderson W, et al. Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study. Arch Surg 1999;134:36-42.



# Perkütan Nefrolitotomi Sonrası Gelişen Plevral Efüzyonların Değerlendirilmesi: 49 Olgunun Analizi

## *Evaluation of Pleural Following after Percutaneous Nephrolithotomy: An Analysis of 49 Cases*

Erkan Akar, Miktat Arif Haberal, Sedat Öner\*, Mehmet Hakan Üstün\*, Abdullah Erdoğan\*

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, Bursa, Türkiye

\*Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, Bursa, Türkiye

### Öz

### Abstract

**Amaç:** Perkütan nefrolitotomi sonrasında gelişen toraks komplikasyonları ve tedavi etkinliği araştırıldı.

**Yöntemler:** Kasım 2003-Ağustos 2014 tarihleri arasında böbrek taşı nedeni ile perkütan nefrolitotomi uygulanan 2527 hastadan, sonrasında intratorasik patoloji gelişen 49 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Perkütan nefrolitotomi uygulanan hastaların 49'unda plevral efüzyon geliştiği görüldü. Hastaların yaş ortalaması 46,1 ve yaş dağılımları 13-85 arasında idi. Hastaların 19'u (%39) kadın, 30'u (%61) erkekti. Hastaların 40'ına (%82) suprakostal girişim, 9'una (%18) subkostal girişim yapılmıştı. Subkostal girişimlerden yedisi (%78) 12'nci kaburga üzerinden, ikisi de (%22) 11'inci kaburga üzerinden uygulanmıştı. Perkütan nefrolitotomi sonrasında hastaların 43'ünde (%88) hemorajik plevral efüzyon, altısında (%12) hidropnömotoraks geliştiği tespit edildi. Tanıda, posteroanterior akciğer grafisi ilk kullanılan ve tanı bıraktıran radyolojik görüntülemeydi.

**Sonuç:** Perkütan nefrolitotomi iyatrojenik toraks komplikasyonlarının bir nedenidir ve özellikle 12. kot üzerinden yapılan girişlerde plevra ve akciğerlerin en fazla yaralanan organlar olduğu bilinmektedir. Postoperatif erken dönemde posteroanterior akciğer grafisi torasik komplikasyonların erken tanısı için kullanılmalıdır. Bu tip komplikasyonların tedavisi için tüp torakostomi genellikle yeterli olmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Komplikasyon, perkütan nefrolitotomi, torasik

**Aim:** Thoracic complications developing after percutaneous nephrolithotomy and the efficacy of their treatment were studied.

**Methods:** Among 2527 patients who were operated on using the percutaneous nephrolithotomy technique for kidney stones between November 2003 and August 2014, the medical records of 49 patients who had intrathoracic pathologies after the procedure were retrospectively reviewed.

**Results:** It was observed that pleural effusion developed in 49 patients who were operated with percutaneous nephrolithotomy. The mean age of the patient population was 46.1 years and the age range was 13-85 years. Nineteen (39%) patients were female and 30 (61%) were male. A supracostal intervention was applied in 40 (82%) patients. A subcostal intervention was applied in nine (18%) patients. Seven (78%) of the subcostal interventions were performed above 12<sup>th</sup> rib and 2 (22%) above 11<sup>th</sup> rib. After percutaneous nephrolithotomy operation, a hemorrhagic pleural effusion developed in 43 (88%) patients and hydropneumothorax in six (12%) patients.

**Conclusion:** Percutaneous nephrolithotomy is a cause of iatrogenic thoracic complications and pleura and lungs are reportedly the most commonly injured organs. In the case of early postoperative, a posteroanterior chest x-ray should be obtained for an early diagnosis of thoracic complications. Tube thoracostomy usually suffices for these types of complications.

**Keywords:** Complication, percutaneous nephrolithotomy, thoracic

## Giriş

Konsültasyon, bir hastanın takip ve tedavisinde hastalığıyla ilgili hekimlerin fikrini almak, önerileri doğrultusunda hastanın izlemine yön vermektir (1). Göğüs cerrahisi konsültasyonları solunum sistemi ile ilgili cerrahi müdahale gerekebilecek hastaları ya da diğer cerrahi kliniklerce operasyon öncesi ve sonrası solunum sisteminin değerlendirilmesi amacıyla istenir (2).

Plevral aralıkta sıvı toplanması olarak tanımlanan plevral efüzyonlar sık görülen ve konsültasyonlarda sık karşılaşılan göğüs cerrahisi patolojileridir. Çeşitli nedenlerle oluşular da temelde plevral membranın devamlılığının ya da plevranın dinamik dengesinin bozulmasıyla meydana gelirler (3,4).

Birçok branşta yapılan spesifik cerrahi girişimlerde olduğu gibi üroloji kliniğince yapılan perkütan nefrolitotomi (PNL) işlemi de plevral hasar oluşturmakta, pnömotoraks, plevral efüzyon ve alt loblarda yaralanma gibi istenmeyen intratorasik komplikasyonlara neden olabilmektedir (5).

Çalışmamızda, üroloji kliniğinde postoperatif dönemde konsülte edilen ya da yapılan PNL işlemi sonrası nefes darlığı, göğüs ağrısı ile kliniğimize müracaat eden ve plevral patoloji tespit edilen hastaları irdeleyip, sonuçları literatür bilgileri ışığında paylaşmayı amaçladık.

## Yöntemler

Kasım 2003-Ağustos 2014 tarihlerinde nefrolitiazis nedeniyle PNL yapılan 2527 hastadan, sonrasında intratorasik komplikasyon gelişen 49 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş ortalaması 46,1 ve yaş dağılımları 13-85 yaş arasında idi. Hastaların 19'u (%39) kadın, 30'u (%61) erkek idi. Hastaların şikayetleri, laboratuvar bulguları, hastalığın yeri, tanı yöntemleri, cerrahi yöntemler, komplikasyonlar ve yatış süreleri tespit edildi. Mortalite, morbiditeleri irdelendi. Hastalara çalışmaya dahil edilme veya dışlanma kriterleri uygulanmadı.

Özellikle her subrakostal PNL girişiminde, erken ameliyat sonrası oturur ya da ayakta durur pozisyonda arka-ön [posteroanterior (PA)] akciğer grafisi, toraks komplikasyonların erken tanısı için kullanılmıştı. Toraks komplikasyonu gelişen hastaların postoperatif PA akciğer grafileri preoperatif grafileri ile beraber değerlendirilmişti. Plevral efüzyonların ayırımı için diagnostik torasentez yapılarak komplikasyonlu bütün hastalara tüp torakostomi uydulanmıştı. Günlük sıvı drenajı ve hava kaçağı takipleri PA akciğer grafisi ile yapılmıştı. Akciğerin ekspansiyonu olması, hava kaçağı ve sıvı drenajının olmaması durumunda göğüs tüpü sonlandırılmıştı.

## Bulgular

Üroloji kliniği tarafından toplam 2527 hastaya PNL yapıldığı, PNL işlemi sonrası 49 hastada (%1,93) plevral komplikasyon geliştiği tespit edildi.

Plevral efüzyon gelişen hastaların yaş ortalaması 46,1 ve yaş dağılımları 13-85 yaş arasında idi. Hastaların 19'unun (%39) kadın, 30'unun (%61) erkek ve plevral efüzyonun 34 (%69) hastada sağ [kadın: 11 (%32), erkek: 23 (%68)], 15 (%31) hastada sol yerleşimli [kadın: 8 (%53), erkek: 7 (%47)] olduğu görüldü (Tablo).

Hastaların 40'ına (%82) suprakostal [sağ: 30 (%75), sol: 10 (%25), erkek: 25, kadın: 15], 9'una (%18) subkostal girişim [sağ: 4 (%44), sol: 5 (%56), erkek: 5, kadın: 4] yapılmıştı. Subkostal girişimlerden yedisinin (%78) 12'nci kaburga üzerinden, ikisinin (%22) 11'inci kaburga üzerinden yapılmıştı. PNL sonrasında hastaların 43'ünde (%88) hemorajik plevral efüzyon, altısında (%12) hidropnömotoraks geliştiği ve hiçbir hastada izole pnömotoraks olmadığı tespit edildi.

Hastalardaki semptomlar, plevral aralıkta biriken sıvının miktarıyla ilişkiliydi. En sık karşılaşılan semptomlar nefes darlığı ve göğüs ağrısıydı. 300 mL altındaki plevral sıvılarda fizik muayene bulguları genellikle normaldi. Sıvı miktarı 300 mL üzerinde olduğunda sıvı olan tarafta göğüs hareketleri azalmış, sıvı düzeyinde perküsyon ile matite alındığı, solunum seslerinin azalmış olarak duyulduğu veya hiç duyulmadığı belirtilmişti. Tanıda, PA akciğer grafisinde plevral serbest sıvı miktarına bağlı olarak kostofrenik sinüslerde kapanma, diyafragma konturunda silinmeyi takiben açıklığı yukarı bakan homojen dansite artışı ile kolaylıkla tanı konulabilen ilk radyolojik görüntüleme idi (Şekil). Toraks ultrasonografisinin ise bir kaç hastada kullanıldığı görüldü.

Tedavide bütün hastalara tüp torakostomi uygulandı ve bu yöntemle tedavi edildiği, hava kaçağının kesilmesi ve günlük sıvı drenajının 50 mL/24h altında olması durumunda göğüs tüpünün sonlandırıldığı görüldü.

Hastaların ortalama yatış süreleri 4±2,7 gün idi. Mortalite ve morbidite tespit edilmemişti.

**Tablo. Çalışma grubunun genel özellikleri**

Değişkenler		Hastalar (n=49)
Yaş (yıl) <sup>1</sup>	Ortalama ± SS	46,1
	Minimum - maksimum	13-85
Yatış süresi (gün) <sup>1</sup>	Ortalama ± SS	4±2,7
	Minimum - maksimum	3-6
Cinsiyet	Erkek	30 (%61)
	Kadın	19 (%39)
Plevral efüzyon	Sağ	34 (%69)
	Sol	15 (%31)
PNL	Suprakostal	40 (%82)
	Subkostal	9 (%18)
Komplikasyon	Hemorajik mayi	43 (%88)
	Hidropnömotoraks	6 (%12)

<sup>1</sup>Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir

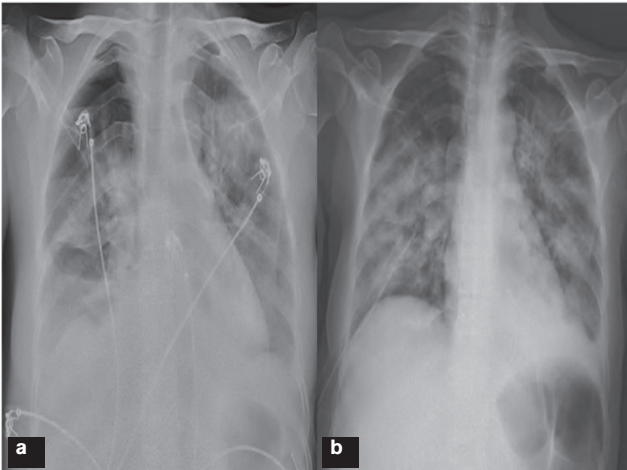
PNL: Perkütan nefrolitotomi, SS: Standart sapma

## Tartışma

Plevral membranın devamlılığının ya da plevranın dinamik dengelerinin bozulması plevral efüzyonların oluşumuna neden olur (3). Çalışmamızdaki hastalar, plevral kaviteyle temasın olduğu ve membran bütünlüğünün bozulduğu hastalardı.

Birçok cerrahi girişimlerden sonra göğüs cerrahi konsültasyonu gerekebileceği gibi PNL işlemi de pnömotoraks, hidropnömotoraks, plevral efüzyon ve alt loblarda yaralanma gibi göğüs cerrahisi müdahalesi gerektiren intratorasik komplikasyonlara neden olabilir (5). Özellikle 12'nci kosta üzerinden gerçekleştirildiği zaman plevral yaralanma riskinin arttığı bildirilmiştir. On ikinci kosta üzerinden yapılan girişler posterior kostofrenik açıdaki plevral kaviteyi bozarak hidrotoraksa veya akciğerin alt lobunun alt sınırına veya plevraya hasar verebilir. Komplikasyon oranından ötürü (%12) bu teknik bazı patolojiler dışında (büyük veya çoklu üst kaliks taşı, ureteropelvik darlıkla birlikte taş veya üst ureteral patolojilerin tedavisi gibi) çok tercih edilmemektedir (6). Çalışmamızda yer alan hastalardan yedisine subkostal yaklaşımla 12'nci kosta üzerinden, iki hastaya da 11'inci kaburga seviyesinde müdahale edildiği ve buna bağlı komplikasyon geliştiği tespit edildi.

PNL, subkostal ve suprakostal olarak iki şekilde yapılmaktadır. Subkostal girişlerin, suprakostal girişlere göre teknik olarak daha kolay yapılabilmesi, interkostal arter yaralanmasına yol açmaması ve daha düşük akciğer ve plevra yaralanması gibi avantajları varken, suprakostal girişlerde plevra ya da akciğer yaralanması riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (7-9). Çalışmamızda, plevral efüzyon gelişen hastalarda suprakostal yaklaşımın, subkostal yaklaşımdan daha fazla intratorasik komplikasyonlara



**Şekil.** Kırk iki yaşında kadın hastada sağ perkütan nefrolitotomi sonrası gelişen hidropnömotoraks (a) ve tüp torakostomi sonrasında akciğerin ekspansiyonu olduğu (b) posteroanterior akciğer grafisi görülmektedir

neden olduğu görüldü (suprakostal yaklaşım: 40, subkostal yaklaşım: 9).

Suprakostal girişte plevra ve/veya akciğer komplikasyonu oluşturma olasılığı literatürde %0-12 arasında bildirilmiştir (10). Yüz iki, 1350, 240 olguluk farklı serilerde suprakostal PNL girişimlerinde intratorasik komplikasyon oranları sırasıyla; %10, %20, %1,8 olarak bildirilmiş ve suprakostal girişimlerde subkostal girişime göre daha fazla yan etki oranı belirtilmiştir (11-13). Yazkan ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada komplikasyon oranları; suprakostal girişimde %1,39 ve subkostalde ise %0,54 olarak belirtilmişti. Bizim PNL yapılan 2527 hastalık serimizde ise, plevral efüzyon gelişme oranı %1,93 olarak bulundu. Bunun %1,58'i suprakostal yaklaşımda, %0,35'i ise subkostal yaklaşımda meydana gelmişti.

Hastalarda postoperatif gelişen semptomlar, plevral aralıkta biriken sıvının miktarıyla ilişkilidir. En sık karşılaşılan şikayetler nefes darlığı ve göğüs ağrısı iken, öksürük, ateş titreme, bulantı diğer şikayetler olarak karşımıza çıkar (3). Bjurlin ve ark. (15) 214 olguluk serilerinde PNL sonrası iki hastada göğüs tüpü gerektirecek hidropnömotoraks geliştiğini görmüşlerdir. Göğüs radyolojisinde plevral yaralanma bulgularını ve klinik olarak da ateş, nefes darlığının geliştiğini bildirmişlerdir. Bizim olgularımızda da postoperatif dönemde ani nefes darlığı, göğüs ağrısı şikayetleri en sık rastlanan bulgulardı. Hastalarımızın %88'inde hemorajik plevral efüzyon tespit edilirken, %12'sinde efüzyona eşlik eden pnömotoraks mevcuttu.

Tanıda, akciğer grafisi plevranın değerlendirilmesinde ilk ve en iyi radyolojik görüntülemidir. Ultrasonografi, çok az sınırları göstermede ve sıvının yerinin tespitinde en iyi tanı aracıdır (16). Hastalarımızda primer tanı yöntemi akciğer grafisiydi.

Plevral efüzyonların tedavisinde, gözlem, torasentez, tüp torakostomi, torakoskopi veya torakotomi uygulanan yöntemlerdir (17). Postoperatif dönemde oluşacak ani nefes darlığı ve göğüs ağrısı durumunda beklemeden tüp torakostomi uygulamayı öneren yayınlar olduğu gibi hastanın durumuna göre torasentez öneren otörler de mevcuttur (7-9). Çalışmamızdaki hastaların tümüne tüp torakostomi uygulanmıştı.

## Sonuç

Sonuç olarak, özellikle suprakostal girişim ile yapılan PNL'de, solid organ yaralanmaları yanında akciğer, plevra ve diafragma yaralanmalarının da oluşabileceği akılda tutulmalıdır. Bu komplikasyonları azaltmak adına dikkatli postoperatif radyolojik ve klinik değerlendirme yapılmalı, gerekirse tüp torakostomi uygulamasından kaçınılmamalıdır.

## Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma için Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır, Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

#### **Yazarlık Katkıları**

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Erkan Akar, Miktat Arif Haberal. Konsept: Erkan Akar, Abdullah Erdoğan, Sedat Öner. Dizayn: Erkan Akar, Mehmet Hakan Üstün, Miktat Arif Haberal. Veri Toplama ve İşleme: Erkan Akar, Abdullah Erdoğan, Sedat Öner. Analiz ve Yorumlama: Erkan Akar, Sedat Öner, Mehmet Hakan Üstün. Literatür Arama: Erkan Akar, Miktat Arif Haberal, Abdullah Erdoğan. Yazan: Erkan Akar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

#### **Kaynaklar**

1. Smith DH. Ethics in the doctor-patient relationship. *Crit Care Clin* 1996;12:179-97.
2. Uçar N, Alpar S, Mutlu AG. Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Merkezinden istenilen göğüs hastalıkları konsültasyonlarının değerlendirilmesi. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:160-4.
3. Yataco JC, Dweik RA. Pleural effusions: evaluation and management. *Cleve Clin J Med* 2005;72:854-6.
4. Soysal Ö, Ziyade S. Benign plevra sıvıları. İçinde: Ökten İ, Kavukçu HŞ, editörler. *Göğüs Cerrahisi*. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi; 2013. p. 1585-601.
5. Telli O, Gülpınar Ö, Süer E. Perkütan nefrolitotomide komplikasyonlar. *Turk Urol Sem* 2011;2:336-9.
6. Irby PB, Schwartz BF, Stoller ML. Percutaneous access techniques in renal surgery. *Tech Urol* 1999;5:29-39.
7. Soyupek S, Armağan A, Özorak A, et al. Perkütan nefrolitotomi sonrası gelişen hidropnömotoraks: Bir olgu sunumu. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2008;15:42-4.
8. Jun-Ou J, Lojanapiwat B. Supracostal access: does it affect tubeless percutaneous nephrolithotomy efficacy and safety? *Int Braz J Urol* 2010;36:171-6.
9. Tuynun C, Gücük A, Göktuğ G, et al. Üst kaliks taşları olan hastalarda subkostal giriş tekniği ile perkütan nefrolitotomi sonuçları. *Gülhane Tıp Dergisi* 2009;51:17-20.
10. Netto NR, Jr., Ikonmidis J, Ikari O, et al. Comparative study of percutaneous access for staghorn calculi. *Urology* 2005;65:659-62.
11. Yalçın V, Önal B, Çitgez S, et al. Üst kaliks girişi yapılan perkütan nefrolitotomi olgularında istenmeyen yan etki oranları ve sonuçlar. *Turk J Urol* 2007;33:196-201.
12. Kekre NS, Gopalakrishnan GG, Gupta GG, et al. Supracostal approach in percutaneous nephrolithotomy: experience with 102 cases. *J Endourol* 2001;15:789-91.
13. Munver R, Delvecchio FC, Newman GE, et al. Critical analysis of supracostal access for percutaneous renal surgery. *J Urol* 2001;166:1242-6.
14. Yazkan R, Oksay T, Özorak A, et al. Percutaneous nephrolithotomy: a cause of specific and iatrogenic thoracic complications. *Turk Gogus Kalp Dama* 2013;21:987-9.
15. Bjurlin MA, O'Grady T, Kim R, et al. Is routine postoperative chest radiography needed after percutaneous nephrolithotomy? *Urology* 2012;79:791-5.
16. Soysal Ö. Plevral efüzyonlar. İçinde: Ökten İ, Güngör A, editörler. *Göğüs Cerrahisi*. Ankara: Sim Matbaacılık Ltd. Şti; 2003. p. 791-815.
17. Molnar TF. Current surgical treatment of thoracic empyema in adults. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:422-30.





# Retroperitoneal Myelolipoma-related Cushing's Syndrome

## *Retroperitoneal Miyelolipom İlişkili Cushing Sendromu*

Betül Çavuşoğlu, Evrim Çakır\*, Süleyman Ahbab, Fatih Türker, Esra Ataoğlu, Mustafa Yenigün

Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey

\*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Endocrinology and Metabolic Diseases, İstanbul, Turkey

### Abstract

Myelolipoma (ML) is a benign mesenchymal tumor that can be localized in the adrenal gland and may present as an extraadrenal tumor. Extraadrenal ML can secrete cortisol rarely and cause Cushing's syndrome findings. Radiological imaging (magnetic resonance) is important in identifying extraadrenal masses. Accurate diagnosis can be made by pathological investigation of the biopsy specimen taken from the mass. This case is presented to emphasize ML as a rare cause of Cushing's syndrome.

**Keywords:** Cushing's syndrome, retroperitoneal, myelolipoma

### Öz

Miyelolipom (ML) adrenal ve ekstra-adrenal yerleşimli olabilen mezenkimal benign tümördür. Ekstra-adrenal yerleşimli ML nadiren kortizol salgılayabilir ve Cushing sendromu bulgularına sebep olabilir. Radyolojik görüntüleme ekstra-adrenal kitleyi tespit etmede önemlidir. Kesin tanı kitleden alınan biyopsiy ile konur. Olgumuzda Cushing sendromunun nadir bir sebebi olarak retroperitoneal ekstra-adrenal ML anlatılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Cushing sendromu, retroperitoneal, miyelolipom

### Introduction

Myelolipoma (ML) is a benign mesenchymal tumor composed of adipose and hematopoietic tissues. ML can be localized in the adrenal gland and may present as an extraadrenal tumor. ML can secrete cortisol rarely and cause the clinical features of Cushing's syndrome (1). In this paper, we present a case of ML as a rare cause of Cushing's syndrome.

### Case

A 34-year-old diabetic and hypertensive female patient was admitted to our hospital with the complaints of muscle weakness, fatigue and amenorrhea. She was treated with insulin for diabetes mellitus. There was Cushingoid appearance with truncal obesity, sebaceous moon face, acanthosis nigricans and abdominal striae (Figure 1). Laboratory tests provided the following results: glucose: 170 mg/dL (70-100), urea: 42.3 mg/dL (17-43), creatinine: 0.82 mg/dL (0.51-0.95), erythrocyte sedimentation rate: 35 mm/hour (0-30), hemoglobin A1c:

8.8%, follicle-stimulating hormone: 1.59 mIU/mL (4.54-22.51), luteinizing hormone: 0.31 mIU/mL (12-12.86 mIU/mL), estradiol: 16 pg/mL (49-291), progesterone: 1.75 ng/mL (5.16-18.56), total testosterone: 0.48 pg/mL (0.1-0.75), cortisol: 30.40 ug/dL (6.7-22.6), adrenocorticotrophic hormone (ACTH): <1 pg/mL (7.2-63.3). Eosinopenia, lymphocytopenia and neutrophilia were observed in whole blood cell evaluation. Cortisol level was 27.60 ug/dL after 1 mg dexamethasone suppression test, demonstrating failure of suppression. Pituitary magnetic resonance imaging (MR) was normal. A contrast-enhanced abdominal MR showed multiple lobulated bilateral perirenal masses. The majority of the perirenal masses measuring 5.4 cm in diameter were localized in the right perirenal area (Figure 2). F-18 fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography demonstrated increased FDG uptake in the right pararenal area. ML was diagnosed by fine needle biopsy of the perirenal mass. Sepsis, hypoxia and respiratory distress syndrome developed during the treatment and she was

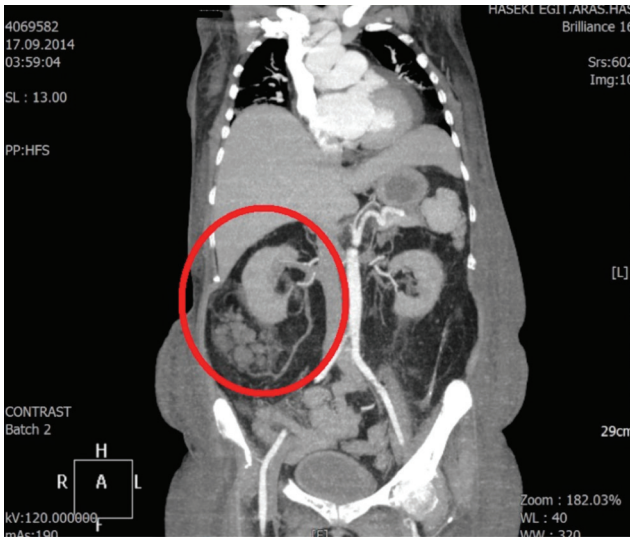
**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Betül Çavuşoğlu  
Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Internal Medicine, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 536 366 16 67 E-mail: cavusoglubetul@hotmail.com

**Received/Geliş Tarihi:** 16 November 2015 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23 February 2016  
European Congress of Endocrinology 2015, Dublin, Ireland.

©Copyright 2016 by The Medical Bulletin of  
Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.  
©Telif Hakkı 2016 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



**Figure 1.** Axillary acanthosis nigricans as a feature of Cushing's syndrome



**Figure 2.** Magnetic resonance imaging shows a retroperitoneal, para-renal lobulated mass

transferred to the intensive care unit. Her clinical status worsened in the intensive care unit and she died after two weeks.

### Discussion

Cushing's syndrome is caused by increased levels of cortisol. It has a multifactorial etiology, such as excessive glucocorticoid intake (the most common cause), unilateral or bilateral adrenal hyperplasia, pituitary adenoma (Cushing's disease) and ectopic ACTH or cortisol secretion (2). Patients present with trunk obesity, sebaceous moon

face, hirsutism, muscle wasting, insulin resistance, glucose intolerance, dyslipidemia, thin extremities, decreased bone density, amenorrhea, high blood pressure, and abdominal striae. Our patient had all these clinical features and the laboratory tests revealed a high cortisol level, which demonstrates failure of suppression in dexamethasone suppression test. Serum ACTH level can distinguish whether Cushing's syndrome is due to an ACTH-dependent or independent cause. The ACTH level in our patient was 1 pg/mL, demonstrating ACTH-independence. MLs usually do not secrete hormones, such that only 10% of them cause endocrine disorders, such as Cushing's syndrome, congenital adrenal hyperplasia, Conn's syndrome, pheochromocytoma, hyperparathyroidism and adrenogenital syndrome (3). In our case, the extra-adrenal perirenal ML secreted cortisol, leading to Cushing's syndrome. In an autopsy series according to the archives of the Armed Forces Institute of Pathology between 1981 and 1997, only 10 out of 67 cases were extra-adrenal (4). Cases of adrenal ML associated with Cushing's syndrome have also been reported previously. However, this is the first case of an extra-adrenal perirenal ML associated with Cushing's syndrome in the literature.

### Ethics

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

**Peer-review:** Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

**Concept:** Betül Çavuşoğlu. **Design:** Evrim Çakır. **Data Collection or Processing:** Evrim Çakır, Süleyman Ahabab. **Analysis or Interpretation:** Betül Çavuşoğlu, Esra Ataoğlu. **Literature Search:** Fatih Türker, Mustafa Yenigün. **Writing:** Betül Çavuşoğlu, Evrim Çakır.

**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. Franiel T, Fleischer B, Raab BW, et al. Bilateral thoracic extraadrenal myelolipoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:1220-2.
2. Hakim A, Rozeik C. Adrenal and extra-adrenal myelolipomas - a comparative case report. *J Radiol Case Rep* 2014;8:1-12.
3. Rao P, Kenney PJ, Wagner BJ, et al. Imaging and pathologic features of myelolipoma. *Radiographics* 1997;17:1373-85.
4. Goldman S, Kenney P. The adrenal gland. In: LEE J, editor. *Computed body tomography with MRI correlation*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1311-73.



# Freeman-Sheldon Syndrome Associated with Hemophilia-A in a Newborn

## *Bir Yenidoğanda Freeman-Sheldon Sendromunun Hemofili A ile Birlikteliği*

Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar\*, Hüseyin Arslan\*\*, Fatma Betül Çakır\*\*\*

Bezmialem Foundation University Faculty of Medicine, Department of Neonatology, İstanbul, Turkey

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

\*\*Medipol University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey

\*\*\*Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology, İstanbul, Turkey

### Abstract

The Freeman-Sheldon syndrome (FSS) (whistling face) is a congenital autosomal dominant disease (rarely described in its autosomal recessive form) characterized by small "whistling" mouth, a flat mask-like face, joint contractures (commonly involving the fingers and hands) and underdevelopment of the nasal cartilage. Other clinical features include full forehead, deep set eyes, epicanthal folds, high palate, H-shaped cutaneous dimpling on the chin, ulnar deviation of the hands, seizures, and dislocation of the hip. A 10-day-old male newborn was admitted to our neonatal intensive care unit with jaundice and hyperthermia. He had fever of 42.5°C, small whistling mouth, a flat mask-like face, joint contractures of the fingers, and ulnar deviation of the hands. The parents were consanguineous and one of the boys died when he was 1 years old due to intracranial hemorrhage. To our knowledge, there have been more than 60 cases diagnosed with FSS. This is the first reported case of Freeman-Sheldon syndrome associated with hemophilia A and the second case of FSS associated with fever without anesthesia.

**Keywords:** Whistling face syndrome, newborn, hyperthermia, hemophilia

### Öz

Freeman-Sheldon sendromu, ısıklı çalar şeklinde küçük ağız, maske şeklinde yüz, eklem kontraktürleri (özellikle el ve parmaklarda), gelişmemiş burun kıvrımağı ile karakterize otozomal dominant (nadiren otozomal resesif olgular da bildirilmiştir) geçiş gösteren bir hastalıktır. Diğer klinik bulguları; geniş alın, derin yerleşimli gözler, epikantal kıvrımlar, yüksek damak, H şeklinde çukurlaşan çene, ellerin ulnar deviasyonu, nöbetler ve kalça çıkığıdır. Yenidoğan yoğun bakım ünitemize 10 günlük erkek hasta sarılık ve yüksek ateş nedeniyle yatırıldı. Hastamızın 42,5°C ateşi, ısıklı çalar şeklinde küçük ağız, maske şeklinde yüzü, parmaklarda eklem kontraktürleri, ellerinde ulnar deviasyonu vardı. Anne baba akraba idi ve 1 yaşında bir erkek çocuklarını intrakraniyal hemoraji nedeniyle kaybetmişlerdi. İngilizce literatür taramalarında 60 olgudan fazla Freeman-Sheldon sendromu olgusu bulunduğu görülmekle birlikte olgumuz hemofili A ile birlikteliği olan ilk, anestezi almadan hipertermi görülen ikinci olgudur.

**Anahtar Sözcükler:** Isıklı çalan yüz sendromu, yenidoğan, hipertermi, hemofili

### Introduction

Freeman-Sheldon syndrome (FSS) is a congenital autosomal dominant disease (rarely described in its autosomal recessive form) characterized by small "whistling" mouth (whistling face), joint contractures, commonly involving the fingers and hands, and underdevelopment of the nasal cartilage which makes the face look flat and

mask-like. Other clinical features include full forehead, deep set eyes, epicanthal folds, high palate, H-shaped cutaneous dimpling on the chin, ulnar deviation of the hands, seizures, and dislocation of the hip (1). The features of this syndrome is secondary to increasing tone of muscles (1,2).

FSS was first described in 1938 (OMIM 277720); less than 100 cases have been reported in the literature since

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Süleyman Bayraktar  
Haseki Training and Research Hospital, Department of Pediatrics, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 212 529 44 00 E-mail: bsuleyman@hotmail.com

**Received/Geliş Tarihi:** 24 February 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 20 March 2016  
This study was presented in 20<sup>th</sup> National Neonatology Congress.

©Copyright 2016 by The Medical Bulletin of  
Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.  
©Telif Hakkı 2016 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

then (1,3). Here, we describe a patient diagnosed as having FSS with hemophilia A. To our knowledge, this is the first reported case in the literature.

### Case

A 10-day-old male baby was transferred to our neonatal intensive care unit (NICU) with hyperbilirubinemia. The baby was born at home. The labor was uneventful. The parents took him to a local hospital for feeding problems. At admission, he had fever (42.5°C-axillary), icteric skin and ecchymotic areas on both forearms. He was the fifth child of consanguineous parents. His mother had 6 brothers, all of whom had hemophilia A. One of her male children died at 1 year of age because of an intracranial hemorrhage due to hemophilia A. He, like our case, had also had fever which was thought to be a central fever due to intracranial hemorrhage. It is possible that he also had FSS and hemophilia A. In addition, the baby's uncles had dimples on their chins which were the sign of FSS.

On examination, the baby's face seemed dysmorphic. He had whistling face including small puckered mouth, thin-pursed lips, long philtrum, prominent cheeks, and broad forehead. The upper limbs had camptodactyly with ulnar deviation of fingers and wrists with contracture of thumbs in adduction (Figure 1, 2). A sepsis work-up was done with the following results: white blood cell: 9600/mm<sup>3</sup> hemoglobin: 13.2 mg/dL, platelet: 329.000/mm<sup>3</sup>, polymorphonuclear leukocyte: 54%, lymphocyte: 40%, monocyte: 6% and C-reactive protein: 0.4 mg/dL (negative). Blood, urine and cerebrospinal fluid cultures were negative.



**Figure 1.** Typical Whistling face of the patient

Because of the ecchymotic areas on his skin and the family history of hemophilia A, we looked at prothrombin time, activated partial thromboplastin time, international normalized ratio and factor 8 and the results were: 20.8 sec, >120 sec, 1.75, and 0.7%, respectively. Abdominal ultrasonography revealed mild hepatomegaly. His cranial magnetic resonance imaging (MRI) disclosed delayed myelination and hypoxic-ischemic encephalopathy. Cervical MRI showed bulging on C5-6 and C6-7. During the follow up, he had cyclic fever of up to 38.5°C every 2 or 3 days. He had persistent tonic seizures at admission treated with phenobarbital and phenytoin. The baby had sucking and swallowing disorders and was fed via orogastric tube. He was discharged from the NICU when he was 30 days old still on orogastric tube feeding. At the 4 months of age, he was admitted to the hospital with severe respiratory distress and died on the 7<sup>th</sup> days of hospitalisation.

### Discussion

FSS is known as distal arthrogryposis type 2A. Most of the features are secondary to increased muscle tone. The known genetic etiologies of distal arthrogryposis syndromes involve abnormalities of the contractile apparatus of fast-twitch myofibers. The children with FSS are recognized by the characteristic facial appearance and the associated joint abnormalities. The syndrome has three characteristics: deformity of the face, camptodactyly with ulnar deviation of the fingers and/or wrists and bilateral clubfoot. As babies, they have feeding difficulties (e.g., poor suckling, vomiting and regurgitation), failure to thrive, and respiratory problems. Complicating their condition are recurrent respiratory infections (2). There may be early mortality related to aspiration. Difficulties with speech and oral hygiene can be a problem. Speech therapy is beneficial. Microcephaly and mental retardation have been reported in about one third of these children (3). Neuroimaging abnormalities include cerebral-cerebellar and brain stem atrophy, enlarged cisterna magna and interhemispheric fissure, ventricular dilatation, and cerebral venous thrombosis (4-6). Our patient had abnormal myelination and hypoxic ischemic encephalopathy.



**Figure 2.** Ulnar deviations of the fingers and the hematoma of the wrist

Parents are given genetic counseling. Prenatal diagnosis is possible by level 2 ultrasound scan. In the second trimester of pregnancy, facial and limb abnormalities can be detected (7-9). Vimercati et al. (7) have prepared a standard chart for fetal lip width to detect these abnormalities. Individuals with FSS should be counseled that recurrent risk for FSS is 50% (1). Most cases of FSS in the literature were reported as sporadic, but it can also be in a form of autosomal recessive or X-linked recessive patterns (2). In addition, mutations in the embryonic myosin heavy chain (MYH3) gene at 17p-13.1-pter have been showed (10).

The treatment of FSS includes surgical correction of skeletal deformities (surgical procedures are performed mostly on the limbs) and improving respiratory function. The risk of malignant hyperthermia and postoperative pulmonary complications are very high in these patients (11). The surgical procedures are done mostly on the limbs. Difficulty with intubation is a common complication, with hyperpyrexia reported in FSS patients after anesthesia. It has been suggested that hyperpyrexia is due to induction of the anesthetic agents because of myopathy (2). Our patient is the second case reported in the literature who had hyperthermia without anesthesia (12). His hyperpyrexia was characterized by a fever of 38.3°C to 42.5°C once in a day persisting for two weeks.

This is the first case of FSS associated with hemophilia A in the literature and the second case of FSS associated with fever without anesthesia. We report this case to raise awareness of the neonatologists and geneticists about this rare syndrome and associated disorders as a result of consanguineous marriages.

### Ethics

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar. Design: Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar. Data Collection or Processing: Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar, Hüseyin Arslan, Fatma Betül Çakır. Analysis or Interpretation: Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar, Hüseyin Arslan, Fatma Betül Çakır. Literature Search: Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar. Writing: Bilge Tanyeri Bayraktar, Süleyman Bayraktar.

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. Jones KL. Freeman Sheldon (Whistling Face Syndrome). In: Jones KL, editor. *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*. 7th ed. Philadelphia: PA: Elsevier Saunders Company; 200. p. 242.
2. Stevenson DA, Carey JC, Palumbos J, et al. Clinical characteristics and natural history of Freeman-Sheldon syndrome. *Pediatrics* 2006;117:754-62.
3. Gurjar V, Parushetti A, Gurjar M. Freeman-sheldon syndrome presenting with microstomia: a case report and literature review. *J Maxillofac Oral Surg* 2013;12:395-9.
4. Zampino G, Conti G, Balducci F, et al. Severe form of Freeman-Sheldon syndrome associated with brain anomalies and hearing loss. *Am J Med Genet* 1996;62:293-6.
5. Al-Sajee DM, Habbal OA, Reyes ZS. Freeman-Sheldon syndrome with cerebral venous thrombosis: is it a coincidence? *J Postgrad Med* 2010;56:37-9.
6. Schrandt-Stumpel C, Fryns JP, Beemer FA, et al. Association of distal arthrogryposis, mental retardation, whistling face, and Pierre Robin sequence: evidence for nosologic heterogeneity. *Am J Med Genet* 1991;38:557-61.
7. Vimercati A, Scioscia M, Burattini MG, et al. Prenatal diagnosis of Freeman-Sheldon syndrome and usefulness of an ultrasound fetal lip width normogram. *Prenat Diagn* 2006;26:679-83.
8. Hegde SS, Shetty MS, Rama Murthy BS. Freeman-Sheldon syndrome—prenatal and postnatal diagnosis. *Indian J Pediatr* 2010;77:196-7.
9. Robbins-Furman P, Hecht JT, Rocklin M, et al. Prenatal diagnosis of Freeman-Sheldon syndrome (whistling face). *Prenat Diagn* 1995;15:179-82.
10. Toydemir RM, Rutherford A, Whitby FG, et al. Mutations in embryonic myosin heavy chain (MYH3) cause Freeman-Sheldon syndrome and Sheldon-Hall syndrome. *Nat Genet* 2006;38:561-5.
11. Ferrari D, Bettuzzi C, Donzelli O. Freeman-Sheldon syndrome. A case report and review of the literature. *Chir Organi Mov* 2008;92:127-31.
12. Altunhan H, Annagur A, Ertugrul S, et al. Freeman-Sheldon (whistling face) syndrome with hyperpyrexia in the newborn: case report. *Genet Couns* 2010;21:347-51.



# Bilateral Primer Lakrimal Bez Lenfoması

## *Bilateral Primary Lacrimal Gland Lymphoma*

Kürşad Ramazan Zor, Erkut Küçük, Nesrin Tutaş Günaydın, Ayşe Feyza Önder\*

Niğde Devlet Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, Niğde, Türkiye

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

### Öz

Lakrimal bez lenfomaları nadir görülmektedir. Tanı konulan hastaların çoğunda unilateral tutulum izlenmektedir. Vakamızda kliniğimize başvuran ve bilateral lakrimal bez lenfoması tespit edilen bir hastanın tanı aşamalarını sunmayı amaçladık. Hasta kliniğimize başvurduğunda sağ gözde inferomediyale doğru olan ekzantrik propitozis mevcuttu. Bu gözde, yukarı ve dışa hareket kısıtlılığı da olan hastanın orbita manyetik rezonans görüntülemesinde her iki gözde lakrimal bez ile uyumlu bölgede kitle tespit edildi. Sağ lateral orbitotomi yaklaşımlı eksizyonel biyopsinin patoloji sonucu lakrimal bezi tutan ektranodal marjinal zon lenfoma olarak rapor edildi. Hastanın sistemik araştırmalarında herhangi başka bir lenfoma odağı tespit edilmedi. Hasta, tedavi planlanması açısından onkoloji bölümüne yönlendirildi. Sonuç olarak, bilateral lakrimal bez tutulumu nadir görülmekle birlikte altta yatan lenfoma gibi ciddi hastalıkları da gösterebilmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Lenfoma, lakrimal bez, bilateral

### Abstract

Lymphoma involving the lacrimal gland is rare. Most of the cases are unilateral at presentation. In this case, we present the diagnostic evaluation of a patient with bilateral lacrimal gland lymphoma. At presentation, the patient had inferomedial eccentric proptosis of the right eye. The patient also had limitation in the upper and lateral gaze in this eye. On magnetic resonance imaging, a mass was detected not only in the right but also in the left eye corresponding to the area of the lacrimal gland. Excisional biopsy was performed in the right eye with lateral orbitotomy approach. Histopathological examination revealed extranodal marginal zone lymphoma involving the lacrimal gland. No concurrent systemic lymphoma was detected during systemic evaluation of the patient. The patient was directed to the oncology department for systemic treatment planning. In conclusion, bilateral involvement is rare in lacrimal gland diseases but it can show severe diseases like lymphoma.

**Keywords:** Lymphoma, lacrimal gland, bilateral

### Giriş

Lakrimal bezin hastalıkları, çoğunlukla unilateral olarak görülür. Seyrek görülen bilateral lakrimal bez tutulumu ise çeşitli nedenlerle ortaya çıkar. Etiyolojide en sık enflamatuvar sebepler görülür. Bunu, yapısal ve lenfoproliferatif hastalıklar takip eder (1). Lenfoid tümörler, orbita ve oküler adneksleri tutabilirler. Erişkinlerin orbita malign tümörleri arasında lenfoid tümörler ilk sırayı alırlar (2). Ancak yine de lakrimal bez lenfoması nadir görülen bir hastalıktır. Bu çalışmamızda bilateral lakrimal bez lenfoması olan bir hastanın tanı aşamalarını sunmayı amaçladık.

### Olgu

Bir yıldır çift görme, sağ gözünde öne doğru büyüme, kızarıklık ve sulanma şikayetleri ile polikliniğimize başvuran 56 yaşındaki erkek hastanın yapılan muayenesinde; her iki gözde görmeleri tashihle 0,9 düzeyinde idi. Hastada sağ gözde inferomediyale doğru ekzantrik propitozis tespit edildi. Göz hareketleri incelendiğinde sağ gözde yukarı (-3) ve dışa (-3) bakış kısıtlılığı olduğu görüldü. Sol gözde ise yukarı (-1) ve dışa (-1) bakış kısıtlılığı tespit edildi. Ön segment muayenesinde sağ gözde palpebral ve bulber konjonktiva hiperemik görünümdeydi. Diğer ön segment yapıları ve sol göz ön segment muayenesi doğal olarak

kaydedildi. Her iki gözde fundus muayenesi doğaldı. Hastadan orbita manyetik rezonans (MR) görüntülemesi istendi. Sağ orbita lateral ve superior duvar birleşiminde lakrimal bez orijinli orbita apeksine uzanan 3x2,5x1,5 cm superior rektus kasını mediyale, globu arkaya iten ekstranodal kitle ile solda 2,5x1x0,5 cm aynı özellikte lakrimal gland yerleşimli kitle rapor edildi.

Tam kan sayımı ve lökosit formülünün de içinde bulunduğu rutin kan tetkikleri ve akciğer grafisi normal olarak gelen hastaya sağ lakrimal gland ile uyumlu bölgedeki kitle için tanı amaçlı sağ lateral orbitotomi yaklaşımı eksizyonel biyopsi yapıldı. Operasyon sırasında lakrimal bezden 3x5x2 cm kitle, tümör etrafındaki yağ dokusu ile orbita yağ dokusundan örnekler alınarak patolojiye gönderildi. Patoloji sonucu lakrimal bezi tutan CD5 ve CD4 pozitif T hücrelerinden çok zengin B hücreli ekstranodal marjinal zone lenfoma (mukoza-ilişkili lenfatik doku lenfoma) olarak rapor edildi. Hastanın yapılan sistemik araştırmalarında herhangi bir lenfoma odağı saptanmadı. Hasta evreleme ve kemoterapi gereksinimi açısından onkoloji bölümüne yönlendirildi.

### Tartışma

Nedeni belli olmayan, lokalize benign reaktif hiperplaziden malign lenfomaya kadar giden hastalıklar "lenfoproliferatif hastalıklar" başlığı altında değerlendirilmektedir. Bazen orbitada benign lenfoid hiperplazisi olan bir olguda ekstraorbital malign lenfoma gelişebilirken, bazen de orbita içerisinde lokalize olan, lokal tedaviye çok iyi yanıt veren ve sistemik olmayan malign lenfomalara da rastlamak mümkündür. Bu nedenle bu grup hastalıklar aynı başlık altında değerlendirilebilir (3). Orbitanın lenfoid hastalıkları (konjonktival ve intraorbital lenfomalar hariç) histolojik olarak dört gruba ayrılır. Bunlar; enflamatuvar psödötümör, reaktif lenfoid hiperplazi, atipik lenfoid hiperplazi ve malign lenfomadır (4). Malign lenfomaların Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasına göre kırktan fazla türü vardır (5). Malign lenfomalar, nodal veya ekstranodal olabilir. Oküler adneksiyal lenfomalar, ekstranodal lenfomaların %2'sini oluşturmaktadır. Bununla birlikte orbitanın malign tümörleri içinde en sık görülenidir (6). Orbita ve adneksilerinin lenfoması her yaşta görülebilmesine rağmen daha çok 50-70 yaş gurubunun hastalığıdır (4). Lakrimal bez lenfomaları nadir görülmektedir, oküler adneksiyal lenfomaların %2-26'sını oluşturduğu bildirilmiştir. Lakrimal bez lenfomalarının en sık görülen alt tipi ekstranodal marjinal zone lenfomadır (7). Diğer görülen alt tipler ise foliküler lenfoma, difüz B hücreli lenfoma, mantle hücreli lenfoma, kronik lenfositik lösemi ya da küçük hücreli lenfositik lenfoma ve sınıflandırılmamış B hücreli lenfomadır.

Lakrimal bezin primer tümörleri (lenfoma hariç) hemen her zaman tek taraflıdır. Enflamatuvar hastalıkları ise iki taraflı olabilir. Lenfoma, daha sıklıkla tek taraflıdır ancak iki taraflı da olabilir (8).

Orbita ve adneksilerini tutan lenfomalarda sistemik yayılım konjonktiva ve kapak tutulumu olan hastalara göre daha yüksektir. Oküler lenfoma tanısı konduğunda sistemik lenfoma tespit edilmese dahi, ilerleyen yıllarda sistemik bulgular ortaya çıkabilmektedir. Bu yüzden hastalar sistemik lenfoma açısından on yılı bulan sürelerle takip edilmelidirler (9,10). Oküler adneks lenfomalarında ekstranodal marjinal zone lenfoma alt tipi tanısı prognoz açısından önemlidir. Bu alt tip, tanı anında çoğunlukla lokal olarak sınırlanmış olarak görülür. Takiplerde ise en az sistemik yayılım gösteren alt tiptir. Sistemik yayılım gösterse bile seyri çoğunlukla zararsız olup uzun süreli sağkalım sıklıkla elde edilir (7).

Rasmussen ve ark.'nın (11) çalışmalarında lakrimal bez lenfoması tanısı alan 27 hasta incelenmiş ve lakrimal bez lenfomalarının yaklaşık %11 oranında bilateral görülebildiği, %56 oranında primer lakrimal bez lenfoması olduğu, %44 oranında ise lakrimal bezin sekonder olarak tutulduğu bildirilmiştir.

Lakrimal bez lenfoması olan hastaların kliniğinde sıklıkla yavaş ilerleyen proptosis ve globun aşağı içe doğru yer değiştirmesi görülebilir. Bu yer değiştirmeye bağlı olarak da çift görme gelişebilir.

Biz, olgumuzda bilateral lakrimal bez lenfoması tespit edilen bir hastanın tanı sürecini sunmayı amaçladık. Hastanın yaklaşık bir yıldır çift görme ve göz hareketlerinde kısıtlılık şikayetleri vardı. Muayenesinde sağ gözde inferomediyale doğru propitosisi mevcuttu. Göz hareketleri incelendiğinde sağ gözde yukarı (-3) ve dışa (-3) bakış kısıtlılığı olduğu görüldü. Sol gözde ise yukarı (-1) ve dışa (-1) bakış kısıtlılığı tespit edildi. Hastanın MR görüntülemesinde her iki lakrimal bezde kitle tespit edilmesi üzerine orbitotomi ile eksizyonel biyopsi uygulandı. Patoloji sonucu, ekstranodal marjinal zone lenfoma olarak rapor edildi. Hastanın sistemik araştırmalarında ise herhangi bir odak tespit edilmedi ve hasta, bilateral primer lakrimal bez lenfoması olarak kabul edildi.

Çeşitli sebeplerle ortaya çıkabilen bilateral lakrimal bez hastalığı oldukça seyrek görülmektedir. Tang ve ark.'nın (1) bilateral lakrimal bez hastalığı olan 97 hastayı inceledikleri çalışmalarında tanıları dört kategoride değerlendirmişlerdir. En sık enflamatuvar sebeplerin (%53) görüldüğünü, bunu yapısal (%21), lenfoproliferatif (%20) ve nadir görülen (%7) sebeplerin takip ettiğini bildirmişlerdir. Tek tek tanıları bakıldığında ise lakrimal bez hastalıkları, idiyopatik orbital enflamasyon (%30), sarkoidoz (%20), lakrimal bez prolapsusu (%15), lenfoma (%11), lenfoid hiperplazi (%8) ve dakriyops (%5) olarak bildirilmiştir (1).

Bilateral lakrimal bez tutulumu nadir görülmekle birlikte altta yatan ciddi hastalıkları gösterebilmektedir. Enflamatuvar hastalıklar daha çok genç yaşlarda, birlikte olan ağrı ve diğer enflamatuvar bulgular ile seyretmektedir. Lenfoma ise daha çok ileri yaşlarda ve aktif enflamasyon bulgusu olmadan görülmektedir. Bu nedenle orta ve ileri yaş hasta grubunda bilateral ağrısız lakrimal bez tutulumunda akla lakrimal bez lenfoma ön tanısı da gelmeli ve buna göre değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu olası tanının düşünülmesi ve buna yönelik araştırmaların yapılması hastanın morbidite ve mortalitesi açısından oldukça önemlidir.

#### **Etik**

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışındaki kişilerce değerlendirilmiştir.

#### **Yazarlık Katkıları**

Konsept: Kürşad Ramazan Zor, Dizayn: Erkut Küçük. Veri Toplama ve İşleme: Kürşad Ramazan Zor. Analiz ve Yorumlama: Ayşe Feyza Önder. Literatür Arama: Nesrin Tutaş Günaydın. Yazan: Kürşad Ramazan Zor.

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. Tang SX, Lim RP, Al-Dahmash S, et al. Bilateral lacrimal gland disease: clinical features of 97 cases. *Ophthalmology* 2014;121:2040-6.
2. Henderson JW. *Orbital tumors*. New York 1994. p. 284-304.
3. Orbita Tümörlerinin Tanı ve Tedavisi. Oküloplastik Gözyaşı sistemi, Gözkapağı, Orbita. Türk Oftalmoloji Derneği Eğitim Yayınları 2003:374-90.
4. Mayadağlı A, Koçak M, Özdemir Z, et al. Orbita yerleşimli non-hodgkinlenfoma: Bir olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *J Kartal TR* 2011;22:29-34.
5. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL. *WHO Classification of Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2008.
6. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology* 2004;111:997-1008.
7. Jakobiec FA. Ocular adnexal lymphoid tumors: progress in need of clarification. *Am J Ophthalmol* 2008;145:941-50.
8. Ehlers JP, Shah CP. *The willsey manual*. 2008:145-66.
9. Jakobiec F, Front R. Lymphoid tumors. *Ophthalmic pathology* 1986;12:2663-9.
10. Pazarlı H, Yolar M, Yiğitsubay U, et al. Orbita ve oküler adnekslenfomaları. *Turk J Ophthalmol* 2003;33:435-40.
11. Rasmussen P, Ralfkiaer E, Prause JU, et al. Malignant lymphoma of the lacrimal gland: a nation-based study. *Arch Ophthalmol* 2011;129:1275-80.





# Management of Gunshot Injury of Glans Penis that Extends to Anterior Urethra: A Rare Case Report

## *Anterior Üretraya Uzanım Gösteren Glans Penis Ateşli Silah Yaralanması: Nadir Bir Olgu Sunumu*

Özkan Onuk\*, Burak Arslan\*, Fatih Yanaral, Aydın İsmet Hazar\*, Arif Özkan\*, Tuğrul Cem Gezmiş\*, Barış Nuhoğlu\*

*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey*

*\*Taksim Training and Research Hospital, Clinic of Urology, İstanbul, Turkey*

### Abstract

Penetrating genital injuries are seen infrequently and most cases are associated with multiple organ trauma. Other rare isolated lesions could occur with gunshot wounds, human or animal bites, and self-mutilation. In this paper, we present a rare case of penile gunshot wound and highlight the optimal management of the patient.

**Keywords:** Genital trauma, gunshot wound, penile injury

### Öz

Penetrant genital yaralanmalar nadir görülürler ve çoğu durumda çoklu organ travması ile ilişkilidirler. Diğer nadir izole lezyonlar ateşli silah yaralanmaları, insan veya hayvan ısırıkları ve hastanın kendisini yaralaması ile meydana gelebilir. Bu yazıdaki amacımız, penil kurşun yarası olan nadir bir olguya en uygun yaklaşımı irdelemektir.

**Anahtar Sözcükler:** Genital travma, ateşli silah yarası, penil yaralanma

### Introduction

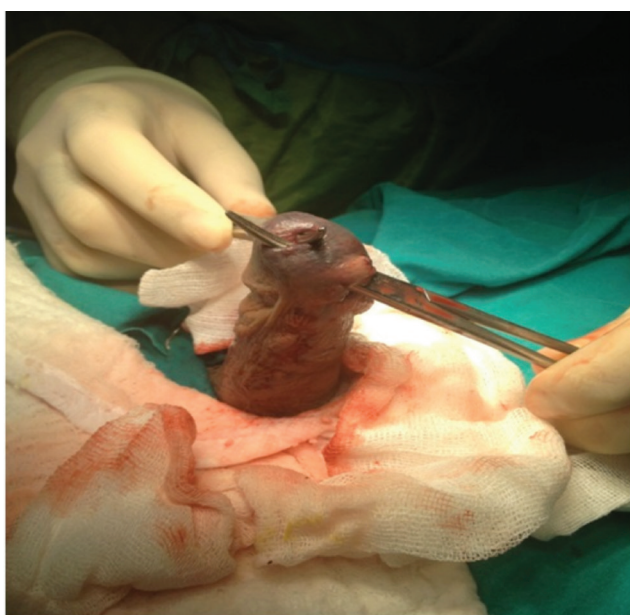
External genital injuries, including penetrating or blunt injuries, burn, amputation, and fracture injuries account for 33-66% of all urological injuries (1). Penile fracture caused by inflection of the erect penis during sexual intercourse, and testicular rupture caused by blunt scrotal trauma are the most common types of genital injuries (2,3). Penetrating genital injuries are seen infrequently and most cases are associated with multiple organ trauma (4,5). Other rare isolated lesions could occur with gunshot wounds, human or animal bites, and self-mutilation due to the psychological reasons (6,7). The extent of penetrating injury may vary from mild to severe, depending on its location and whether it involves the cavernosal body, urethra or penile cutaneous tissue alone. In an effort to assess and manage penile injuries adequately, a penile injury severity scale was published by the American Association for the Surgery of Trauma (8). Cutaneous and Buck's fascia

(corpus cavernosum) lacerations are classified as grade 1 and 2, a cutaneous avulsion/laceration through glans/meatus/cavernosum or urethral defect <2 cm is classified as grade 3, partial and total penectomy are classified as grade 4 and 5, respectively. The aim of our report was to present a rare case of a penile gunshot wound and highlight the optimal management of the patient.

### Case

A 56-year-old male patient was admitted to the emergency department at our hospital with penetrating gunshot injury to the penis. During the physical examination, two bullet signs were seen on the glans penis. The entrance of the bullet was located on the left side and its exit was located at the opposite of the entrance, on the right side of the glans penis (Figure 1). There was a noticeable defect at glandular urethra with minimal tissue loss and the cavernous bodies of penis were intact. Retrograde urethrogram was performed before urethral

catheterization and no extravasation was seen except fossa navicularis. Antibiotic prophylaxis (ceftriaxone 1 gr and metronidazole 500 mg) was performed for an hour before the operation. Devitalised tissue due to the thermal impact of the bullet was debrided. Fossa navicularis and lesions on glans penis were repaired with primary closure using absorbable sutures. An 18 Fr silicone urethral Foley catheter was placed after the reconstruction (Figure 2). Broad spectrum antibiotic was given orally for a week. The urethral catheter was removed 7 days after surgery and the patient was discharged. Due to occurrence of meatal



**Figure 1.** Bullet signs on the glans penis



**Figure 2.** The glans penis after reconstruction

stenosis during the follow-up, meatotomy was performed. One month after the intervention, the micturition pattern was normalized and the surgical wound was completely healed.

### Discussion

Since the majority of patients with penile injuries do not seek medical treatment due to social embarrassment, the real incidence is underreported (9). If hospital admission is delayed after a penile injury, the risk of complications, such as penile curvature, erectile dysfunction and loss of tissue, increases. Krishna Reddy et al. (10) evaluated 156 cases of male external genitalia injuries and reported that early surgical treatment led to restoration of penile function without serious complications especially in penile fracture.

Primary assessment includes a clinical history and physical examination. Ultrasound can be used to assess the extent of damage or to exclude. A study conducted by Cavalcanti et al. (11) retrospectively assessed 43 patients with penile lesions from gunshot wounds in Brazil. Forty-one patients underwent surgical exploration on the basis of physical examination and the surgeons noticed that four (9.5%) patients had superficial lesion. Consequently, these four patients were operated although they could be managed nonoperatively.

In cases with blood in the meatus or microscopic/macroscopic hematuria in urinalysis, retrograde urethrocytogram should be done to exclude urethral damage (12). According to the literature, penetrating penile injuries may be associated with concomitant urethral injuries in 11-29% of cases (3,13). Primary closure, end-to-end anastomosis and autologous or xenograft are the treatment options according to the extension of the damage. Particularly in our case, the patient had a lesion on fossa navicularis only, thus, we were convinced that primary closure was sufficient. Since post-operative complications including wound infection and stricture have been reported in 9% of cases, the management should include antibiotics due to risk of infection, and an urethral catheter for reconstruction (14). In the present case, a meatal stenosis emerged in early postoperative period and was treated surgically under local anesthesia. Evaluation and management of gunshot wounds to the penis may be complex. Retrograde urethrogram should be performed in all cases except for insignificant and superficial wounds. Penile lesions from gunshot wounds should be treated with immediate surgical intervention. In exceptional situations featuring superficial lesions only, conservative treatment may be applied.

### Ethics

Peer-review: Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Burak Arslan, Fatih Yanaral, Barış Nuhoğlu.  
Design: Burak Arslan, Fatih Yanaral, Özkan Onuk, Aydın İsmet Hazar.  
Data Collection or Processing: Burak Arslan, Fatih Yanaral, Özkan Onuk.  
Analysis or Interpretation: Burak Arslan, Fatih Yanaral, Özkan Onuk.  
Literature Search: Arif Özkan, Tuğrul Cem Gezmiş.  
Writing: Burak Arslan, Özkan Onuk.

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. Brandes SB, Buckman RF, Chelsky MJ, et al. External genitali aguns hot wounds: a ten-year experience- with fifty-six cases. *J Trauma* 1995;39:266-71.
2. Morey AF, Brandes S, Dugi DD, et al. Urotrauma: AUA guideline. *J Urol* 2014;192:327-35.
3. Cass AS, Luxenberg M. Testicular injuries. *Urology* 1991;37:528-30.
4. Tiguert R, Harb JF, Hurley PM, et al. Management of shotgun injuries to the pelvis and lower genitourinary system. *Urology* 2000;55:193-7.
5. Phonsombat S, Master VA, McAninch JW. Penetrating external genital trauma: a 30-year single institution experience. *J Urol* 2008;180:192-5.
6. Gomez RG, Castanheira AC, McAninch JW. Gunshot wounds to the male external genitalia. *J Urol* 1993;150:1147-9.
7. Jezior JR, Brady JD, Schlossberg SM. Management of penile amputation injuries. *World J Surg* 2001;25:1602-9.
8. Mohr AM, Pham AM, Lavery RF, et al. Management of trauma to the male external genitalia: the usefulness of American Association for the Surgery of Trauma organ injury scales. *J Urol* 2003;170:2311-5.
9. Eke N. Fracture of the penis. *Br J Surg* 2002;89:555-65.
10. Krishna Reddy SV, Shaik AB, Sreenivas K. Penile injuries: A 10-year experience. *Can Urol Assoc J* 2014;8:E626-31.
11. Cavalcanti AG, Krambeck R, Araujo A, et al. Penile lesion from gunshot wound: a 43-case experience. *Int Braz J Urol* 2006;32:56-60.
12. Summerton DJ, Djakovic N, Kitrey ND. Guidelines on urologic trauma. *EAU Guideline* 2015.
13. Cline KJ, Mata JA, Venable DD, et al. Penetrating trauma to the male external genitalia. *J Trauma* 1998;44:492-4.
14. Orvis BR, McAninch JW. Penile rupture. *Urol Clin North Am* 1989;16:369-75.



# A case of Severe Low-dose Methotrexate-induced Toxicity

## *Düşük Doz ile Ortaya Çıkan Şiddetli Metotreksat Toksisitesi: Bir Olgu Sunumu*

Filiz Topaloğlu Demir, Yavuz Tezcan, Zafer Türkoğlu, Şerife Başaran\*

*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey*

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

### Abstract

Methotrexate (MTX) is an antimetabolite which competitively inhibits dihydrofolic acid reductase; inhibits purine and thymidylc acid synthesis, which in turn interferes with DNA synthesis, repair, and cellular replication. MTX is a good treatment option for neoplastic, rheumatic and dermatological diseases. However, rarely, may cause side effects, such as agranulocytosis and bone marrow suppression, mucosal tissue inflammation and necrotic changes, liver cell necrosis and hepatic cirrhosis, pulmonary fibrosis, and severe renal dysfunction. Herein, we report a 67-year-old female patient with a history of psoriasis for 15 years and MTX 15 mg/sc/week use for 8 years who was admitted due to the complaints of pancytopenia, mucositis and ulcers on psoriatic plaques despite low-dose MTX use. We present this case to remind that MTX toxicity might occur with low-dose MTX usage and to draw attention to various factors that facilitate the low-dose MTX toxicity, such as age, renal insufficiency, low albumin levels, infections, proton pump inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs.

**Keywords:** Methotrexate toxicity, mucositis, ulcer

### Öz

Metotreksat (MTK), dihidrofolat redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek, pürin ve timidin sentezini bozan ve DNA sentezini inhibe eden antimetabolit bir ilaçtır. Onkolojik, romatolojik ve dermatolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan iyi bir tedavi ajanıdır. Fakat nadiren agranülositoz, kemik iliği süpresyonu, mukozal doku enflamasyonu ve nekrotik değişiklikler, karaciğer hücre nekrozu, siroz, pulmoner fibroz ve böbrek yetmezlik gibi ciddi yan etkilere neden olabilir. Bu olguda, 15 yıldır psoriasis tanısı olan, sekiz yıldır 15 mg/hafta subkutanöz yolla MTK kullanan, 67 yaşında bir kadın hasta, düşük doz MTK kullanmasına rağmen ortaya çıkan pansitopeni, mukozit ve psoriyatik plaklar üzerinde gelişen ülserler nedeniyle sunulmaktadır. Amacımız MTK toksisitesinin düşük doz kullanımı ile de ortaya çıkabileceğini hatırlatmak ve MTK toksisitesini kolaylaştıran; yaş, renal yetmezlik, düşük albümin düzeyi, enfeksiyonlar, proton pompa inhibitörü ve non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar gibi çeşitli faktörlere dikkat çekmektir.

**Anahtar Sözcükler:** Metotreksat toksisitesi, mukozit, ülser

### Introduction

Methotrexate (MTX) is an effective but potentially toxic antimetabolite anticancer drug which has been in use since 1960s (1,2). Low-dose MTX therapy used in psoriasis rarely causes toxicity (3). A 67-year-old female patient, who had chronic plaque-type psoriasis for 15 years and has been used MTX 15 mg/sc/week for eight years, presented with ulcerations of psoriatic plaques on the chest and back, oral ulcers and pancytopenia. The diagnosis of low-dose MTX-induced toxicity was established.

### Case

A 67-year-old female patient with a 15-year history of psoriasis was admitted to our hospital with a one week history of painful ulcers on psoriatic plaques and oral ulcers. It was learned from the patient's history that she had been using 15 mg MTX injection weekly for eight years without any side effects. She reported non-adherence to medication occasionally. She had been taking drugs for hypertension and diabetes for the past 25 years. Other home medications included a proton pump inhibitor

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Filiz Topaloğlu Demir  
Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Dermatology, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 533 659 98 89 E-mail: filizsvet@hotmail.com

**Received/Geliş Tarihi:** 21 March 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 20 April 2016  
1<sup>st</sup> International Dermatology and Cosmetology Congress (INDERCOS).

©Copyright 2016 by The Medical Bulletin of  
Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.  
©Telif Hakkı 2016 Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

(PPI) (lansoprazole) and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Physical examination revealed confluent, shallow ulcerations covered by yellow fibrin or brown slough along the intermammary area and buttocks on the declining psoriatic plaques (Figure 1). During the oral examination, ulcers and erosions, some of them covered with white membrane, on the buccal mucosa and tongue were noted (Figure 2).

A skin biopsy revealed changes consistent with MTX toxicity, including diffuse epidermal necrosis, acanthotic and spongiotic epidermis with overlying parakeratosis and scattered dyskeratotic keratinocytes. A mild superficial and perivascular lymphocytic infiltrate with rare eosinophils was detected within the dermis, underlying the ulcer. Fibroblast proliferation extended all the way into the subcutaneous septae (Figure 3). No evidence of infectious process or vasculitis was seen. Periodic acid-schiff was negative for fungi.

Laboratory studies revealed pancytopenia with a white blood cell count of 2.31 K/ $\mu$ L, platelet count of 33 K/ $\mu$ L, hemoglobin of 9.5 g/dL, hematocrit value of 28.3%, and absolute neutrophil count of 1.6 K/ $\mu$ L. Her creatinine and liver enzymes slightly elevated while serum albumine



**Figure 1.** Shallow ulcers located on the psoriasis plaques over the intermammary region



**Figure 2.** Ulcers and erosions, some with white membrane, on the buccal mucosa

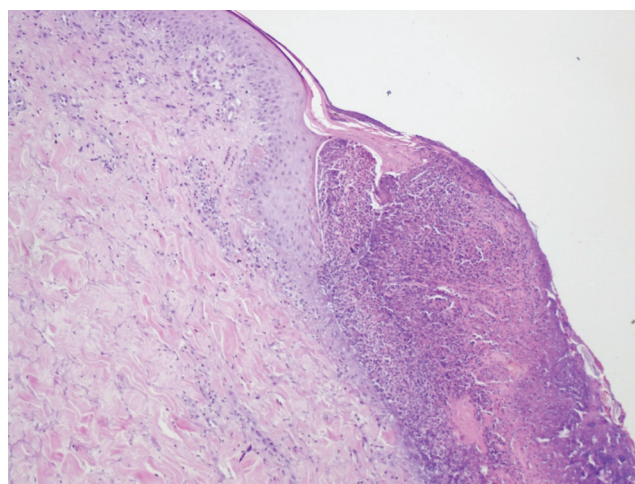
was low. MTX blood level was 0.04  $\mu$ mol/L. Urinary tract infection was detected. Laboratory testing results are shown in Table 1. The patient was started on intravenous fluids and daily oral folic acid, and MTX was held. Her renal function returned to baseline after receiving fluids and her skin began to re-epithelialize. Blood counts began to normalize on day 7. Treatment was supportive.

## Discussion

MTX is an antifolate agent used as a mainstay of treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis because of its efficacy and long track record of safety (4). The most common minor adverse events associated with low-dose MTX use are stomatitis, headaches, nausea, fatigue, and anorexia (5,6). While hepatotoxicity has historically been the most feared side effect, pancytopenia is now emphasized as the most serious adverse event. It has been observed in approximately 1.5% of patients taking low-dose MTX (4,6,7). Psoriatic plaque erosion is a rare cutaneous manifestation of low-dose MTX toxicity with unknown prevalence and has been hypothesized that a painful erosion of psoriatic plaque is an early cutaneous sign of pancytopenia (8).

The most common risk factors for psoriatic plaque erosion are being the initiation or reinstatement of MTX after a drug hiatus, an increase in the MTX dose, renal impairment, and the use of NSAIDs or aspirin. Age >55, folate deficiency, low serum albumin level, and drug-drug interactions are also common risk factors (Table 2) (5,7,8).

Drug-drug interactions are key contributors to toxicity (Table 2). NSAIDs (drug retention), aspirin sulfonamides, penicillin, and colchicines (decreases MTX clearance), barbiturates, nitrofurantoin (impair folate absorption), trimethoprim-sulfamethoxazole, triamterene, pyrimethamine, ethanol (inhibit the enzyme dihydrofolate reductase) phenytoin, probenecid,



**Figure 3.** Histological changes consistent with methotrexate toxicity (Hematoxylin&eosin, x20)

salicylates, sulfonamides, tetracycline, chloramphenicol, sulfonyleureas (displace MTX from albumin), PPIs (the renal excretion of MTX) are the main accused drugs (4,5,7,9).

**Table 1. Laboratory testing results of the patient**

WBC: 2.31 U/L	Glucose: 128 mg/dL
RBC: 3.38 U/L	Urea: 82.4 mg/dL
MCV: 83.8 FL	Creatine: 1.96 mg/dL
MCHC: 33.4 G/DL	Cholesterol: 147 mg/dL
HGB: 9.5 G/DL	Triglyceride: 122 mg/dL
HCT: 28.3%	AST: 93 U/L
RDW: 14.8%	ALT: 99 U/L
PLT: 33 10 E9/	GGT: 29.7 U/L
NEU: 1.68 10 E9/L	LDH: 213.7 U/L
LYM: 0.32 10 E9/L	Albumin: 3.1 g/dL
MON: 0.06 10 E9/L	Total protein: 7.2 g/dL
PDW: 16.4 GSD	Direct bilirubin: 0.4 mg/dL
	Total bilirubin: 1.3 mg/dL
	CRP: 202 mg/dL
	Ferritin: 744 mg/mL
	Sedimentation: 111 mm/hour
	Urine tests: (+++++) leukocyte
	MTX doses on blood: 0.04 umol/L

WBC: White blood cells, RBC: Red blood cells, MCV: Mean corpuscular volume, MCHC: Mean corpuscular hemoglobin concentration, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, RDW: Red cell distribution width, PLT: Platelet, LYM: Lymphocyte, PDW: Platelet distribution width, AST: Aspartate transaminase, ALT: Alanine aminotransferase, GGT: Gamma glutamyl transferase, LDH: Lactate dehydrogenase, CRP: C-reactive protein, MTX: Methotrexate

**Table 2. Risk factors for methotrexate toxicity**

Age >55	Drug-drug Interactions
Alteration of methotrexate dose	Non-steroidal anti-inflammatory drugs
Renal Impairment	Salicylates (aspirin)
Low serum albumine	Sulfonamides
Infection	Phenytoin
Psoriatic flare	Probenecid
Folate deficiency	Tetracycline,
	Chloramphenicol
	Sulfonyleureas
	Penicillin
	Colchicine
	Ciprofloxacin
	Barbiturates
	Nitrofurantoin
	Ethanol
	Diuretics
	Proton pump inhibitors

In conclusion, we describe a patient with a rare presentation of low-dose MTX toxicity. Our patient's risk factors for MTX toxicity were age, low serum albumine level, urinary tract infection, irregular use of MTX, renal impairment, and PPIs and NSAIDs usage. Particularly in elderly patients, risk factors for MTX intoxicity, especially drugs should be evaluated thoroughly. As it was in our case, PPIs and/or NSAIDs usage is a risk factor for MTX toxicity that we can easily overlook.

### Ethics

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

Peer-review: Externally and Internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: Filiz Topaloğlu Demir. Design: Filiz Topaloğlu Demir. Data Collection or Processing: Yavuz Tezcan, Şerife Başaran. Analysis or Interpretation: Filiz Topaloğlu Demir. Literature Search: Zafer Türkoğlu. Writing: Filiz Topaloğlu Demir.

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

- Pearce HP, Wilson BB. Erosion of psoriatic plaques: an early sign of methotrexate toxicity. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:835-8.
- Cassettey CT, Shupack JL, Washenik K. Cytotoxic and antimetabolic agents. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 2398-409.
- Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI, et al. Methotrexate in psoriasis: revised guidelines. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:145-56.
- Bangert CA, Costner MI. Methotrexate in dermatology. *Dermatol Ther* 2007;20:216-28.
- Primka EJ, Camisa C. Methotrexate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:815-8.
- Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:824-37.
- Bookstaver PB, Norris L, Rudisill C, et al. Multiple toxic effects of low-dose methotrexate in a patient treated for psoriasis. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:2117-21.
- Kaplan DL, Olsen EA. Erosion of psoriatic plaques after chronic methotrexate administration. *Int J Dermatol* 1988;27:59-62.
- Bezabeh S, Mackey AC, Kluetz P, et al. Accumulating evidence for a drug-drug interaction between methotrexate and proton pump inhibitors. *Oncologist* 2012;17:550-4.



# Emergency Department Management Following the Sultanahmet Square Suicide Bombing in İstanbul: One Hospital's Experience

*İstanbul Sultanahmet Meydanı Bombalı İntihar Eylemi Sonrası Acil Servis Yönetimi: Bir Hastanenin Deneyimi*

Asım Kalkan, Özgür Söğüt

*Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey*

## To the Editor,

The number of suicide bombings is increasing worldwide. One such suicide bombing, in Sultanahmet Square, İstanbul, on January 12, 2016, killed 10 people and injured 14. Some of the injured were brought to the İstanbul Haseki Training and Research Hospital, one of the hospitals closest to the scene of the explosion. Here, we describe our procedures and review what should happen before and after hospital arrival in the event of such tragedies. The bombing occurred at approximately 9:30 a.m. Ambulances, the fire service, and police teams reached the scene within 10 minutes. Neighboring hospitals, including the physician in charge of our emergency department, were alerted. Immediately after receiving news of the blast, our hospital orthopedics, general surgery, cardiovascular surgery, anesthesia, and ophthalmology specialists were ready and waiting in our emergency department. Patients already present in our emergency department who were in poor general condition were reassessed by internal medicine and anesthesia specialists and immediately placed in the intensive care unit. The outpatient door to the emergency department was closed, and outpatient admission was suspended. The emergency physicians serving in the emergency department were divided into six groups, and each was given an emergency medicine intern. Preparations were made in the red and yellow zones. During these preparations, gurneys were taken outside, each to an area in which at least two physicians could work on one patient. The equipment

accompanying each gurney included oxygen cylinders and aspiration and intubation sets. Additional assistants and nurses were borrowed from other departments. The first patient reached our hospital at approximately 9:50 a.m.

The first of the three patients brought to our hospital was a 75-year-old man in cardiorespiratory arrest. Resuscitation had been started in the ambulance, and this was continued. The physical examination revealed burned hair and an approximately 2-cm wound in the left upper abdominal quadrant. When the patient was intubated, fluid and hemorrhagic foam emerged from the intubation tube. Resuscitation was continued for 30 minutes with no response. Bedside, ultrasonography showed diffuse fluid present inside the abdomen. Terrorists generally use small metal fragments or nails to increase the effect of the blast during suicide bombings (1). We attributed our patient's abdominal injury to such shrapnel and suspected that the burnt hair was due to his close proximity to the blast. We attributed the hemorrhagic fluid from the lungs to the pressure effect occurring secondary to the explosion. In bombing attacks, the main cause of death is the overpressure that forms at the time of the explosion and the impact of bomb fragments (2).

Our second patient was a 60-year-old woman with a Glasgow coma score of 7. A heart beat was present, but her respirations were shallow, and she was intubated. The left eye was perforated. No wounds were found in the body, but her hair was also burned. Bedside, ultrasonography was normal. Computed tomography

of the brain revealed a subdural hematoma extending approximately 3 cm in the left parietal lobe. The patient was immediately taken for surgery. Postoperatively, treatment continued in the intensive care unit. Our third patient was a 35-year-old woman. Her general condition was good, and she was conscious. Physical examination revealed a tissue loss injury on the left thigh 3-4 cm in diameter. Otherwise, the systems examination and peripheral pulses were normal. Direct radiography revealed a metal foreign body in the proximal lateral thigh. She was hospitalized for monitoring. The metal object was removed, and the patient was discharged on the second day.

Since it is impossible to determine how many people have been affected by a suicide bombing in the early stage, the initial hospital preparations must be thorough. Inter-hospital coordination of the ambulance dispatch system and the organized transport of equal numbers of patients to different hospitals will help reduce the burden on each emergency department. The presence of various surgical specialists and the rapid organization of red and yellow zone trauma rooms enabled us to react to our patients effectively. Injuries arising from the overpressure secondary to the explosion, from the penetration of metal bomb fragments, and burns must not be overlooked during patient examinations (3). We observed all three in our patients. With the increasing numbers of suicide bombings, we believe that emergency departments,

especially those in large cities, must make thorough pre- and in-hospital preparations and that all emergency department personnel must receive regular training.

**Keywords:** Emergency department, management, suicide bombing, Sultanahmet square

**Anahtar Sözcükler:** Acil servis, yönetim, bombalı intihar, Sultanahmet meydanı

#### **Ethics**

Peer-review: Externally peer-reviewed.

#### **Authorship Contributions**

Concept: Özgür Söğüt. Design: Özgür Söğüt. Data Collection or Processing: Özgür Söğüt, Asım Kalkan. Analysis or Interpretation: Özgür Söğüt. Literature Search: Asım Kalkan. Writing: Asım Kalkan, Özgür Söğüt.

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. Wightman JM, Gladish SL. Explosions and blast injuries. *Med* 2001; 37:664-78.
2. Katz E, Ofek B, Adler J, et al. Primary blast injury after a bomb explosion in a civilian bus. *Ann Surg* 1989;209:484-8.
3. Almogy G, Belzberg H, Mintz Y, et al. Suicide bombing attacks: update and modifications to the protocol. *Ann Surg* 2004;239:295-303.



## 2016 Hakem Dizini / 2016 Referee Index

---

Ahmet Çetin  
Ahmet Kocakuşak  
Ahmet Midi  
Akif Erbin  
Ayşe Özlem Çokar  
Banu Dane  
Cem Dane  
Çağrı Büke  
Derya Büyükkayhan  
Dilek Güven  
Ecder Özenç  
Emrah Arslan  
Erkan Erkan  
Esmâ Yücetaş  
Esra Ataoğlu  
Evrin Çakır  
Fazilet Erözgen  
Filiz Topaloğlu Demir  
Gamze Çıtlak  
Gönül Şengöz  
Hasan Önal  
Hatice Nilgün Selçuk Duru  
Hayrettin Daşkaya  
Hüsâmettin Yaşar  
İbrahim Kaya  
İbrahim Rafet  
İlknur Kıvanç Altunay

Kadir Eltutar  
Kadir Kotil  
Kahraman Öztürk  
Kazım Karaarslan  
Mehmet Mustafa Can  
Mehmet Özgür Erdoğan  
Meltem Gürsu  
Mesut Ayer  
Murat Binbay  
Murat Elevli  
Murat Yayla  
Mustafa Burak Sayhan  
Mustafa Velet  
Nadira Arıcan  
Nedret Ergüven  
Özgür Söğüt  
Öznur Şen  
Rüştü Köse  
Şule Poturoğlu  
Süleyman Cüneyt Karakuş  
Taner Çiftci  
Tolga Akman  
Yalçın Berberoğlu Kaplan  
Yıldıray Savaş  
Zafer Türkoğlu  
Zeynep Karaali

# 2016 Konu Dizini / 2016 Subject Index

2,4 diklorofenil-p-nitrofenil eter/2,4-dichlorophenyl-pnitrophenyl ether .....	62	Enürezis noktürna/Enuresis nocturna .....	7
25-hidroksi vitamin D/25-hydroxyvitamin D .....	36	Epidural/Epidural .....	183
Abortus/Abortion .....	57	Fentanil/Fentanyl .....	152
Adenokanser/Adenocancer .....	32	Fetüs/Fetus .....	57
Akciğer/Lung .....	190	Fibrinojen/Fibrinogen .....	26
Akut faz reaktanı/Acute-phase reactant .....	26	Fistül/Fistulas .....	94
Akut koroner sendrom/Acute coronary syndrome .....	176	Fokal segmental glomerülosklerozis/Focal segmental glomerulosclerosis .....	137
Anestezi yönetimi/Anesthesia management .....	115	Gebelik/Pregnancy .....	57, 179
Anestezi/Anesthesia .....	183	Genetik danışma/Genetic counseling .....	44
Anne/Mother .....	70	Genital herpes/Genital herpes .....	187
Anneden bebeğe bulaş/Mother-to-child transmission .....	106	Glomerülo nefrit/Glomerulonephritis .....	137
Anterior herniorafi/Anterior herniorraphy .....	90	Hemoglobin A1c/Hemoglobin A1c .....	36
Anterior vajinal duvar prolapsusu/Anterior vaginal wall prolapsed .....	166	Herpes simpleks virüsü/Herpes simplex virus .....	187
Antimikrobiyal direnç/Antimicrobial resistance .....	97	Histerektomi/Hysterectomy .....	13
Apendektomi/Appendectomy .....	133	Histopatoloji/Histopathology .....	190
Apse/Absces .....	158	Hodgkin lenfoma/Hodgkin lymphoma .....	124
Aşırı aktif mesane/Overactive bladder .....	19	İmmünitesi zayıflamış/Immunocompromised .....	106
Ateşli silah yaralanması/Ateşli silah yaralanması .....	112	İnguinal herni/Inguinal hernia .....	44
Atipik kızamık/Atypical measles .....	50	İntihar/Suicide .....	190
B-Lynch/B-Lynch .....	47	İntrakraniyal kitle/Intracranial mass .....	173
Baba/Father .....	70	İntraperitoneyal hemoraji/Intraperitoneal hemorrhage .....	118
Boyun/Neck .....	158	Jarcho Levin sendromu/Jarcho-Levin syndrome .....	115
Böbrek leiomyoma/Renal leiomyoma .....	41	Kalsiyum/Calcium .....	76
Bupivakain/Pupivacaine .....	152	Kan kültürü/Blood cultures .....	97
Commet assay/Commet assay .....	144	Ketamin/Ketamine .....	173
Couvellaire uterus atoni/Couvellaire uterus atony .....	47	Kist/Cysts .....	94
Çocuk/Child .....	187	Ko-insidental renal tümörü/Co-incident renal tumor .....	103
Çocukluk çağı/Childhood .....	1	Kolporafi anterior/Anterior colporrhaphy .....	166
D vitamini eksikliği/Vitamin D deficiency .....	76	Kompresyon suture/Compression suture .....	47
D-dimer/D-dimer .....	26	Kronik lenfositik lösemi/Chronic lymphocytic leukemia .....	124
Dabigatran/Dabigatran .....	118	Labial füzyon/Labial fusion .....	67
Desfluran/Desflurane .....	144	Laparoskopi/Laparoscopy .....	41
Desiduozis/Deciduozis .....	120	Laparoskopik cerrahi/Laparoscopic surgery .....	133
Diabetes mellitus/Diabetes mellitus .....	19	Laringeal maske/Laryngeal mask .....	115
Diyabet/Diabetes .....	36	Manuel seperasyon/Manual separation .....	67
Doğum/Birth .....	83	Mesane disfonksiyonu/Bladder dysfunction .....	19
Doğumsal diyafragmatik herni/Congenital diaphragmatic hernia .....	62	Mesane/Bladder .....	112
Döküntü/Exanthem .....	50	Meş/Meş .....	166
Edinsel bağışıklık yetmezliği sendromu/Acquired immune deficiency syndrome .....	106, 190	Miyotonik distrofi/Myotonic dystrophy .....	183
Egzersiz tedavisi/Exercise therapy .....	53	Morbidite/Morbidity .....	161
Ekonomik durum/Economic status .....	83	Morfin/Morphine .....	152
Ektopik desidua/Ectopic decidua .....	120	Mortalite/Mortality .....	161
El yardımcı laparoskopik apendektomi/Hand assisted laparoscopic appendectomy .....	133	Motivasyon tedavisi/Motivation therapy .....	7
Elektrik stimülasyonu/Electric stimulation .....	53	Nüks inguinal herni/Recurrent inguinal hernia .....	90
		Parafarengial bölge/Parapharyngeal space .....	158
		Parathormon/Parathyroid hormone .....	36
		Paratiroid hormon/Parathyroid hormone .....	76
		Paravajinal defekt onarımı/Paravaginal defect repair .....	166

## 2016 Konu Dizini / 2016 Subject Index

---

Parsiyel nefrektomi/Partial nephrectomy.....	41	Sistrunk operasyonu/Sistrunk operation.....	94
Pediyatrik/Pediatric.....	144	Skolyoz/Scoliosis.....	53
Periton diyaliz/Peritoneal dialysis.....	118	Sorgulama formu/Symptom questionnaire.....	19
Peritoneal karsinomatozis/Peritoneal carcinomatosis.....	120	Süt çocuđu/Infant.....	70
Plasenta previa/Placenta previa.....	13	Takotsubo/Takotsubo.....	176
Pneumocystis jiroveci pnömonisi/Pneumocystis jiroveci pneumonia.....	190	Tamamlayıcı beslenme/Complementary feeding.....	70
Pnömoni/Pneumonia.....	26,50	Teknolojik gelişmeler/Technological developments.....	127
Posterior hernioraf/Posterior herniorraphy.....	90	Tekrarlayan/Recurrent.....	176
Postpartum depresyon/Postpartum depression.....	83	Tıbbi etik/Medical ethics.....	57
Postpartum hemoraji/Postpartum hemorrhage.....	13	Topikal östrojen/Topical estrogen.....	67
Primer monoseptomatik/Primary monosymptomatic.....	7	Trakeal oklüzyon/Tracheal occlusion.....	62
Proteinüri/Proteinuria.....	137	Transrektal biyopsi/Transrectal biopsy.....	32
Radikal prostatektomi/Radical prostatectomy.....	32	T travma/Trauma.....	112
Renal biyopsi/Renal biopsy.....	137	Ultrasonograf/Ultrasonography.....	179
Renal hücreli karsinom/Renal cell carcinoma.....	103	Unikollis uterus/Unicornuate.....	179
Richter transformasyonu/Richter transformasyonu.....	124	Uterin atoni/Uterine atony.....	13
Robotik cerrahi/Robotic surgery.....	127	Üriner sistem taş hastalığı/Urinary stone disease.....	1
Rudimenter horn/Rudimentary horn.....	179	Ürolitiazis/Urolithiasis.....	1
Sedasyon/Sedation.....	173	Ürolojide robot/Robot in urology.....	127
Sevofluran/Sevoflurane.....	144	Ürotelyal karsinom/Urothelial carcinoma.....	103
Sezaryen/Cesarean.....	152	Van der Knaap hastalığı/Van der Knaap disease.....	44
Sistogram/Cystogram.....	112	Yenidoğan/Newborn.....	161
Sistosel/Cystocele.....	166	Yoğun bakım ünitesi/Intensive care unit.....	97
		Yoğun bakım/Intensive care unit.....	161

## 2016 Yazar Dizini / 2016 Author Index

Abdullah Şumnu .....	118	Dilay Demirayak .....	137
Abdölmecit Yıldız .....	137	Dilek Kalaycı .....	183
Abdölmuttalip Şimşek .....	32,41	Dilek Okyay.....	173
Adil Koyuncu .....	90	Dođan Yıldırım .....	133
Adnan Hut.....	133	Eda Eylemer.....	137
Ahmet Behlöl.....	118	Egemen Cebeci .....	118
Ahmet Bilgehan Şahin.....	137	Emel Ataoğlu .....	161
Ahmet Çetin .....	47	Emel Tatlı .....	118
Ahmet Kocakuşak.....	133	Emine Küçükateş .....	97
Ahmet Selçuk Gürler.....	190	Emrah Aydın .....	62
Ahmet Yalçın Berberoğlu .....	32,41	Emrah Ermiş .....	176
Ahmet Yıldırım.....	152	Emrah İpek .....	176
Akif Erbin.....	127	Emre Yener.....	62
Ali Akın Uğraş.....	53	Engin Çakar .....	53
Ali Alkan.....	161	Engin Kurt.....	57
Ali Alper Bayram.....	94,158	Eren Akbaba .....	13
Ali Karakuş .....	106	Eren Vurgun .....	76
Alparslan Ersoy .....	137	Erkan Yıldırım .....	176
Aslı Yalçın .....	115	Ertuğrul Alkurt .....	90
Ayşe Bahar Budan Çalışkan .....	106	Faruk Özgör.....	32,41,127
Ayşe Çiğdem Tütöncü .....	144	Fatih Akbulut .....	41
Ayşe Kılıç .....	187	Fatiş Altındaş .....	144
Ayşe Saygılı.....	67	Fatma Ezgi Can .....	137
Ayşegöl Oruç .....	137	Fatma Saraç.....	67
Aytöl Sargan .....	120,190	Fatma Tezcan.....	36
Bahar Örmén .....	50	Ferhunde Dilek Subaşı.....	152
Bahri Özer .....	90	Fetin Rüstü Yıldız .....	120
Bayram Korkut.....	137	Fetiye Eylem Akkuş .....	183
Bengü Gülhan Aydın .....	115,173	Figen Kaptan.....	50
Burak Arslan .....	41	Fösun Bocutođlu .....	179
Burak Üçpınar .....	41	Gamze Küçükosman .....	115,173
Burcu Kasap.....	13	Gökalp Öner .....	13
Bölent Günlösoy .....	112	Gökhan Ocakođlu .....	137
Celal Kızılkaya .....	90	Gökhan Umut.....	190
Cemal Hacı .....	94,158	Gonca Batmaz .....	166
Cihad Tatar .....	90	Göl Babacan Abanonu .....	19
Cumhur Selçuk Topal .....	190	Göldem Turan.....	152
Çağrı Arnođlu Aydın.....	166	Gölden Sincan .....	124
Deniz Özçeker .....	187	Gölhan Yağmur.....	190
Derya Akdađ Cırık.....	179	Gölşén Bosna.....	152
Derya Büyökkayhan .....	161	Göner Kaya.....	144
Derya Sivri Aydın.....	47	Hakan Düger .....	137
Dölara Fucucuođlu .....	7	Halil Uđur Hatipođlu .....	106

Halit Özgül .....	90	Nil Üstündağ.....	62
Hatice Nilgün Selçuk Duru .....	44,106,161	Nilay Şengül Samancı.....	118
Hızır Aslıyüksek.....	190	Nilgün Selçuk Duru .....	1,26
Hilal Ayoğlu .....	173	Nilgün Turhan Öztürk .....	13
Hilal Peri Ayoğlu.....	115	Nurbanu Sezak .....	50
Hüseyin Avaroğlu.....	133	Nurhan Erzurumluoğlu.....	120
Hüsnü Aydın .....	90	Oğuz Durmuş .....	53
İbrahim Halil Bozkurt .....	103	Oğuzhan Sunamak .....	133
İbrahim Küçüktürkmen .....	103,112	Okan Dikker.....	36
İlhami Kiki.....	124	Onur Küçüktopçu.....	32
İlknur Saral.....	53	Osman Ekinci .....	152
İsmail Bayrakçı .....	137	Osman Evliyaoğlu .....	36,76
İsmail Yıldız.....	187	Ömer Sarılar .....	32
Kadir Kayataş.....	19	Ömer Yüksel.....	19
Kamil Şahin.....	26,44,67,161	Özcan Pişkin .....	173
Levent Verim.....	19	Özgü Aydoğdu .....	103
Leyla Koç.....	118	Özgül Yiğit.....	7,70
Mahinur Betül Çalışkan .....	166	Özlem Bostan Gayret.....	7,70
Mahmut Çivilibal.....	1,26,44,106,161	Özlem Şen.....	183
Maide Hacer Tekin .....	36	Pınar Çilesiz Göksedef.....	47
Mehmet Ağırman .....	53	Pınar Kendigelen.....	144
Mehmet Akın.....	173	Rabia Zehra Bakar.....	166
Mehmet Baki Şentürk .....	83	Reşit Murat Açıkalın.....	94,158
Mehmet Toptaş .....	67	Rıza Dur.....	179
Melike Nur Akın.....	13	Rüya Deveer .....	13
Meltem Erol.....	7,70	Samet Çağrı Coşkun.....	94,158
Meltem Gürsu .....	118	Sami Uzun.....	118
Menşure Kaya.....	183	Savaş Öztürk.....	118
Mert Küçük.....	13	Sedat Işııkay.....	44
Metin Altay.....	83,179	Selami Demirelli .....	176
Metin Kaplan .....	179	Selda Muslu.....	183
Metin Savun .....	32,41	Selver Özekinci .....	120
Muhammet Ali Varkal .....	187	Sembol Yıldırım.....	36,76
Murat Baykal .....	41	Semih Uşaklıoğlu .....	94
Murat Binbay .....	41,127	Serdar Aydın .....	166
Murat Çimencan.....	173	Serhat Karadağ.....	118
Murat Ekmez .....	47	Serpil Çakmakkaya.....	144
Murat Esvli.....	1,26,44,106,161	Sevcan Demir.....	83
Murat Nihat Arslan .....	190	Sevgi Büyükbeşe Sarsu.....	44,67
Murat Şahan.....	41	Sevinç Gümüş Pekacar .....	187
Mushviqe Hasanova.....	47	Sezen Aksu.....	7
Mustafa Akan.....	137	Sina Ferahman.....	133
Mustafa Güllülü .....	137	Suat Benek .....	90
Muzaffer Akıncı .....	133	Süheyla Ünver.....	183
Muzaffer Yıldırım.....	190	Taner Daş .....	190
Nazife Kartal.....	179	Tansu Değirmenci.....	103,112
Nazmi Gültekin.....	97	Tarık Yonuç.....	103
Nesrin Türker .....	50	Tuğba Aşkın.....	183
Nihal Durmaz.....	26	Tuğba Ocak .....	137

## 2016 Yazar Dizini / 2016 Author Index

---

Tuna Demirdal .....	50	Yusuf akmak .....	83
Turgut Dönmez.....	133	Yusuf Tunca .....	57
Ümmü Sena Sarı.....	50	Zafer Gezinadam .....	94,158
Ünsal Özkuvancı .....	7	Zafer Gökhan Gürbüz .....	32
Volkan Şen .....	103,112	Zafer Kozacıođlu.....	112
Yasin Ceylan .....	112	Zeki Aydın.....	118
Yavuz Ayar .....	137	Zerrin Alper .....	19
Yeşim Işıkçı .....	144	Zeynep Kaya .....	70
Yıldız Kuplay .....	152		
Yusuf Bilen.....	124		