



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2017
Cilt/Volume 55
Sayı/Issue 3
Eylül/September

www.hasekidergisi.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yayın Kurulu / Editorial Board



Baş Editör / Editor-in-Chief

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: savasozturkdr@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0961-3810

Yardımcı Editörler / Associate Editors

Reşit Murat Açıkalin

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

E-mail: magiacikaln@hotmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8080-3134

Özgür Tanrıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

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

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0598-7284

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mustafa Velet

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-mail: mustafavelet@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5030-799X

Esma Yücetaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

E-mail: esmayucetas@yahoo.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4329-7268

İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

Bu dergide kullanılan kağıt ISO 9706: 1994 standardına uygundur. (Requirements for Permanence) National Library of Medicine biyomedikal yayınlarda asitsiz kağıt (acid-free paper/alkalin kağıt) kullanılmasını önermektedir.

The paper used to print this journal conforms to ISO 9706: 1994 standard (Requirements for Permanence). The National Library of Medicine suggests that biomedical publications be printed on acid-free paper (alkaline paper).

Dergide yayınlanan makalelerin, dergi standartlarına uygunluğunun kontrolü, dizimi, İngilizce makale ve özetlerin, kaynakların kontrolü, düzeltilmesi ve kaynaklara link verilmesi derginin yayına hazır hale getirilmesi ve 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 İlkeleri'ne uymaktadır.

All rights are reserved. Rights to the use and reproduction, including in the electronic media, of all communications, papers, photographs and illustrations appearing in this journal belong to the The Medical Bulletin of University of Health Sciences 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

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Eren Arsel
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Koluksa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Melis Kuru
Zeynep Altındağ

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: Bizim Basım Limited Şirketi
Litros Yolu 2. Matbaacılar Sitesi ZD1 Topkapı, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 709 75 25

Basım Tarihi/Printing Date: Ekim 2017/October 2017

ISSN: 1302-0072 E-ISSN: 2147-2688

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

Bülent Acunaş

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Girişimsel Radyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Süleyman Ahabab

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ali Osman Akdemir

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Muzaffer Akıncı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fadullah Aksoy

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Aydın Alper

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Hayriye Esra Ataoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Doğan Atılhan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mesut Ayer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Semih Ayta

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

Saime Gül Barut

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Binbay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mehmet Mustafa Can

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

G. I. Popa Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Iasi, Romanya

Evrin Çakır

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Çetin

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

Mahmut Ercan Çetinus

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mahmut Çivilibal

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

Ayşe Özlem Çokar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Cem Dane

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

Banu Dane

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

Hayrettin Daşkaya

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

H. Nilgün Selçuk Duru

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

Soner Duru

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Düzce, Türkiye

Süleyman Tevfik Ecder

İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Murat Eevli

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

Zehra Zerrin Erkol

Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Haldun Ertürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

David Goldsmith,

Renal Unit at Guy's and St Thomas' NHS Foundation Hastanesi, Londra, İngiltere

Deniz Göksedef

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Richard J Johnson

Colorado Üniversitesi Anschutz Tıp Fakültesi, Böbrek Hastalıkları ve Hipertansiyon Bölümü, Colorado, ABD

Ateş Kadioğlu

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Mehmet Kanbay

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Zeynep Karaali

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Rümeysa Kazancıoğlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Ahmet Kocakuşak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Celalettin İbrahim Kocatürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Macit Koldaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, İstanbul, Türkiye

Kadir Kotil

İstanbul Arel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nöroşirürji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



Abdulkaki Kumbasar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Meral Mert

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ahmet Yaser Müslümanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özcan Nazlıcan

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği (Emekli), İstanbul, Türkiye

Nahide Onsun

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

Gökçen Orhan

Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi, Kalp Damar Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Feyza Önder

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Ejder Özenç

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Murat Haluk Özkul

İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Vahit Özmen

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Orhan Özturan

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Savaş Öztürk

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Filiz Pehlivanoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Jose L. Peiró,

Cincinnati Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Pediatri ve Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Cincinnati, ABD

Şule Poturoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Nilüfer Sansoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yıldırım Savaş

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fatih Selçukbiricik

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özlem Selçukbiricik

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Dilşad Sindel

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özgür Söğüt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Acil Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fuat Şar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Saliha Şenel

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Gönül Şengöz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özgür Tanıverdi

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

Lütfi Telci

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

Zafer Türkoğlu

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Fikriye Uras

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Halide Nur Ürer

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Hüsamettin Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

Mustafa Yenigün

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, (Emekli), İstanbul, Türkiye

Alaaddin Yıldız

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Amaç ve Kapsam

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. 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 yayınlır.

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 verilmektedir.

Abone İşlemleri

Haseki Tıp Bülteni, S.B.Ü. 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 adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

Yazışma Adresi

S.B.Ü. 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
E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.
Dergimizde "acid-free" kağıt kullanılmaktadır.

Editör:

Doç. Dr. Savaş Öztürk
Sağlık Bilimleri Üniversitesi 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
E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editor yardımcısına yapılmalıdır
S.B.Ü. 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
E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.
Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093
Findıkzade - İstanbul - Türkiye
Tel.: +90 212 621 99 25
Faks: +90 212 621 99 27
E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve 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 University of Health Sciences 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 University of Health Sciences 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. Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: 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.

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital,
Clinic of Nephrology

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: 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-İstanbul-Türkiye

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from 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 from 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 tip 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 otoriteler arasından seçilir.

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

Yazılar, editör ve yardımcı editör tarafından ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Editör veya yardımcı editör tarafından onay 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 özetler bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalıdır.

Tüm yazılar, editör ve ilgili editör yardımcıları ile en az üç danışman hakem tarafından incelenir. Yazarlar, yayına kabul edilen yazılarda, 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 kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmalıdır.

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

Genel Kurallar

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

Makale gönderimi yapılırken sorumlu yazarın ORCID (Open Researcher ve Contributor ID) numarası belirtilmelidir. <http://orcid.org> adresinden ücretsiz olarak kayıt oluşturulabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-www.icmje.org, Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulaklim-Türk Tip Dizin 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 kenarlarında 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 1, 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir). Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başından rakamlarla (Onbeş yaşında bir kız hasta) 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, kaynaklar, şekiller ve tablolar ile ilgili kurallar bu dergide basılan tüm yayın türleri için geçerlidir.

Hastalar mahremiyet hakkına sahiptirler. Belirleyici bilgiler, hasta isimleri ve fotoğraflar, bilimsel olarak gerekli olmayan durumlarda ve hasta (ebeveyn veya koruyucu) tarafından yayınlanmasına yazılı olarak bildirilmiştir bir onay verilmediği 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 sağlanmalıdır.

Haseki Tıp Bülteni'ne yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalar ve 2013'de gözden geçirilmiş Helsinki Bildirisi'ne uygun etik kurul onayı 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 belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onayı raporu almalıdırlar. Etik kurul onayı (onay numarası ile birlikte) ve "bilgilendirilmiş gönüllü olur formu" alındığı araştırmanın "Yöntemler" bölümünde belirtilmelidir. Yazarlar, makaleleriyle ilgili çıkar çıkmış ve maddi destekleri bildirmelidirler.

Orijinal Makaleler

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

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

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

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

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

belirtilmelidir.

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

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

Özet bölümünde kaynaklar gösterilmemelidir. Özet bölümünde kısaltmalardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Yapılacak kısaltmalar metinlerdeki bağimsiz olarak ele alınmalıdır.

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

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

Metinde Ana Başlıklar Şunlardır: Giriş, Yöntemler, Bulgular, Tartışma, Çalışmanın Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

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

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek 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 yapılamayanlar 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 kısaltması yapılan kelimeler, metinde ilk geçtiği yerde tekrar uzun şekilleri ile yazılıp kısaltılmamalıdır.

4) Kaynaklar: Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur.

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

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

Kaynaklar listesi makale metninin sonunda ayrı bir sayfaya yazılmalıdır. Altıdan fazla yazarın olduğu kaynaklarda 3. isimden sonraki yazarlar için "et al" ("ve ark") kısaltması kullanılmalıdır. Dergi isimlerinin kısaltmaları Index Medicus'taki stile uygun olarak yapılır. Tüm referanslar Vancouver sisteminde göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

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

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

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

Birden fazla editör varsa: editors.

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

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1):124 screens. Available from: S URL:<http://www.cdc.gov/ncidoc/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 kısmında mutlaka açıklanmalıdır. Özellikle tablolar metni açıklayıcı ve kolay anlaşılır hale getirme amacı ile hazırlanmalı ve metnin tekrarı olmamalıdır. Başka bir yayından alıntı yapıyorsanız 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-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: 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 ORCID (Open Researcher and Contributor ID) number of the correspondence author should be provided while sending the manuscript. A free registration can create at <http://orcid.org>.

The manuscripts gathered with this system are archived according to ICMJE-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/limes, 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(s), 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 O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

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

f) Thesis: Kaplan S. 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 Advar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

- 165 Kalp Yetmezliği Tedavisinde Peritoneal Ultrafiltrasyonun Yeri**
Tuba Elif Şenel, Egemen Cebeci, Savaş Öztürk, İstanbul, Türkiye
- 175 Postiktal Psikiyatrik Semptomlarda Benzodiazepin ve Haloperidolün Nöbet Tekrarına Etkilerinin Karşılaştırılması**
Pınar Hanife Kara, Erden Erol Ünlüer, İzmir, Türkiye
- 181 Tek Başına Transvajinal Bant ve Transvajinal Bant ile Birlikte Yapılan Vajinal Histerektominin Orta Dönem Etkinlik ve Komplikasyonlar Açısından Karşılaştırılması**
Emre Sinan Güngör, Ağahan Han, Hüseyin Kıyak, İstanbul, Türkiye
- 187 Akım Aracılı Dilatasyon ve Asimetrik Dimetilargi Periton Diyalizi Hastalarında Mortalite Prediktörü Değildir**
Sami Uzun, Serhat Karadağ, Meltem Gürsu, Egemen Cebeci, Ahmet Gürdal, Tuba Elif Şenel, Ayça Eroğlu, Savaş Öztürk, İstanbul, Türkiye
- 194 Türkiye'de İlk *Cryptosporidium hominis* Enfeksiyonu Olgusuna İlişkin Olarak İnsanlarda Cryptosporidiosis**
Nadim Yılmaz, Şadiye Kaplan Küçük, Gürkan Akyıldız, Ayşen Gargılı, Sırrı Kar, Tekirdağ, İstanbul, Türkiye
- 199 Oksibutinin Palmar ve Aksiller Hiperhidrozis Tedavisinde Cerrahi Kadar Etkili mi?**
Celal Buğra Sezen, Süleyman Anıl Akboğa, Anar Süleymanov, Anıl Gökçe, Ali Çelik, İsmail Cüneyt Kurul, İstanbul, Ankara, Türkiye
- 205 Rejyonel Anestezi Altında Laparoskopik Abdominal Cerrahi: Bir Retrospektif Değerlendirme**
Sinan Uzman, Turgut Dönmez, İstanbul, Türkiye
- 212 Kronik Hepatit ve Siroz Ayrımında Fibrozis İndeksinin Değeri**
Gökhan Söker, Bozkurt Gülek, Agah Bahadır Öztürk, Özgür Karabıyık, Mehmet Ali Akın, Ömer Kaya, Okan Dilek, Cengiz Yılmaz, Adana, Adıyaman, Kayseri, Türkiye
- 216 Tiroid İnce İğne Aspirasyonda Hangi Sitolojik Özellikler Papiller Karsinom için Daha Değerlidir?**
Cansu Benli Işık, Halide Nur Ürer, Kamile Altundal, Mehmet Zeki Günlüoğlu, Pınar Fırat, İstanbul, Türkiye
- 221 Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonunda Profilaktik Amaçlı Antibiyotik Kullanımının Çocuklarda Antibiyotik Direnç Gelişimine Etkisi**
Mehmet Karacı, Kazım Karagöz, Zühal Örnek, Adem Yaşar, Necla Yüce, Özgür Okumuş, İstanbul, Zonguldak, Yozgat, Türkiye
- 229 Çocukluk Çağında Ender Görülen Bir Kardiyak Tümör**
Murat Elevli, Ahmet Şaşmaz, Mahmut Çivilibal, Ahmet Çelebi, Musa Şahin, Chousen Amed, Emine Kılıç, İstanbul, Türkiye
- 232 Pankreatik Divisum ve Ampuller Nöroendokrin Tümörün Nadir Birlikteliği ve Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi**
Fatma Kulalı, Aslıhan Semiz Oysu, Yaşar Bükte, İstanbul, Türkiye
- 235 Laparoskopik Kolesistektomide Güvenli Cerrahi**
Serhan Derici, Ali Kadir Değirmenci, Ali Durubey Çevlik, İzmir, Türkiye
- 239 Ekstrapulmoner Tüberküloz: İki Olgu Sunumu**
Firuze Midi Kursat, Yıldız Okuturlar, Hakan Kursat, Hakan Koçoğlu, İsmet Bahtiyar, Bahar Özdemir, Betül Erişmiş, Meral Mert, Mehmet Hurşitoğlu, Özlem Harmanakaya, Abdülbaki Kumbasar, İstanbul, Türkiye
- 243 Katarakt Cerrahisi Sırasında Göz İçi Basınç Artışına Bağlı Gelişen Nonarteritik İskemik Optik Nöropati Olgusu**
Sadık Etka Bayramoğlu, Nihat Sayın, Mehmet Erdoğan, Dilbade Yıldız Ekinci, İstanbul, Türkiye

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



Contents

- 165 Role of Peritoneal Ultrafiltration in Heart Failure Treatment**
Tuba Elif Şenel, Egemen Cebeci, Savaş Öztürk, İstanbul, Turkey
- 175 Comparison of the Effects of Haloperidol and Benzodiazepines Used for Postictal Psychiatric Symptoms on Seizure Recurrence: A Pilot Study**
Pınar Hanife Kara, Erden Erol Ünlüer, İzmir, Turkey
- 181 Comparison of Midterm Efficiency and Complications of Tension-Free Vaginal Tape Alone and Tension-Free Vaginal Tape Performed with Vaginal Hysterectomy**
Emre Sinan Güngör, Ağahan Han, Hüseyin Kıyak, İstanbul, Turkey
- 187 Flow-Mediated Dilatation and Asymmetric Dimethylarginine do not Predict Mortality in Peritoneal Dialysis Patients**
Sami Uzun, Serhat Karadağ, Meltem Gürsu, Egemen Cebeci, Ahmet Gürdal, Tuba Elif Şenel, Ayça Eroğlu, Savaş Öztürk, İstanbul, Turkey
- 194 Cryptosporidiosis in Humans with Reference to the First Case of *Cryptosporidium hominis* Infection in Turkey**
Nadim Yılmaz, Şadiye Kaplan Küçük, Gürkan Akyıldız, Ayşen Gargılı, Sırrı Kar, Tekirdağ, İstanbul, Turkey
- 199 Is Oxybutynin Treatment as Effective as Surgery in Palmar and Axillary Hyperhidrosis?**
Celal Buğra Sezen, Süleyman Anıl Akboğa, Anar Süleymanov, Anıl Gökçe, Ali Çelik, İsmail Cüneyt Kurul, İstanbul, Ankara, Turkey
- 205 Laparoscopic Abdominal Surgery Under Regional Anesthesia: A Retrospective Evaluation**
Sinan Uzman, Turgut Dönmez, İstanbul, Turkey
- 212 The Value of Fibrosis Index in Discrimination of Chronic Hepatitis and Cirrhosis**
Gökhan Söker, Bozkurt Gülek, Agah Bahadır Öztürk, Özgür Karabıyık, Mehmet Ali Akin, Ömer Kaya, Okan Dilek, Cengiz Yılmaz, Adana, Adıyaman, Kayseri, Turkey
- 216 Which Cytological Characteristics are More Valuable for Papillary Carcinoma in Thyroid Fine-needle Aspiration?**
Cansu Benli Işık, Halide Nur Ürer, Kamile Altundal, Mehmet Zeki Günlüoğlu, Pınar Fırat, İstanbul, Turkey
- 221 Effect of Prophylactic Antibiotic Use in the Development of Antibiotic Resistance in Children with Recurrent Urinary Tract Infections**
Mehmet Karacı, Kazım Karagöz, Zühal Örnek, Adem Yaşar, Necla Yüce, Özgür Okumuş, İstanbul, Zonguldak, Yozgat, Turkey
- 229 A Rare Cardiac Tumor in Childhood**
Murat Eleveli, Ahmet Şaşmazel, Mahmut Çivilibal, Ahmet Çelebi, Musa Şahin, Chousen Amed, Emine Kılınç, İstanbul, Türkiye
- 232 Pancreatic Divisum Associated with Ampullary Neuroendocrine Tumor and the Role of Magnetic Resonance Imaging**
Fatma Kulalı, Aslıhan Semiz Oysu, Yaşar Bükte, İstanbul, Turkey
- 235 Safety Surgery in Laparoscopic Cholesistectomy**
Serhan Derici, Ali Kadir Değirmenci, Ali Durubey Çevlik, İzmir, Turkey
- 239 Extrapulmonary Tuberculosis: Two Case Reports**
Firuze Midi Kursat, Yıldız Okuturlar, Hakan Kursat, Hakan Koçoğlu, İsmet Bahtiyar, Bahar Özdemir, Betül Erişmiş, Meral Mert, Mehmet Hurşitoğlu, Özlem Harmankaya, Abdülbaki Kumbasar, İstanbul, Turkey
- 243 Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy Due to the Increased Intraocular Pressure During Cataract Surgery: A Case Report**
Sadık Etka Bayramoğlu, Nihat Sayın, Mehmet Erdoğan, Dilbade Yıldız Ekinci, İstanbul, Turkey



Role of Peritoneal Ultrafiltration in Heart Failure Treatment

Kalp Yetmezliği Tedavisinde Peritoneal Ultrafiltrasyonun Yeri

Tuba Elif Şenel, Egemen Cebeci, Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, İstanbul, Turkey

Abstract

Cardiorenal syndrome (CRS) is a general term that can reflect different clinical conditions in which cardiac and renal dysfunctions coexist. The main pathogenetic mechanisms playing a role in heart failure (HF) and CRS are neurohumoral adaptation, right ventricular dilatation and dysfunction and systemic inflammation. Persistence of these factors cause focal and segmental glomerulosclerosis, and tubulointerstitial fibrosis in the renal parenchyma. Diuretics, beta blockers, renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors, and vasodilators are the main medical treatments besides conventional approach, such as salt and water restriction and quitting smoking, in HF treatment. Diuretic resistance is the main problem emerging during diuretic treatments. Two renal replacement treatments have become prominent for removal of excess fluids via ultrafiltration in HF patients with diuretic resistance extracorporeal ultrafiltration with hemodialysis and peritoneal dialysis (PD). Herein, the role of these two ultrafiltration modalities, especially peritoneal ultrafiltration (PUF) in the treatment of HF is discussed. The main studies and advantages of PUF in HF treatment were discussed. Moreover, effects of PD on glomerular filtration rate, hospitalization and mortality were investigated. In conclusion, PD is an alternative cheap, practical and convenient therapy in reducing cardiac volume burden in HF patients who do not respond well to standard treatments and/or require frequent hospitalization.

Keywords: Cardiorenal syndrome, heart failure, peritoneal dialysis, ultrafiltration

Öz

Kardiyorenal sendrom (KRS), kalp ve böbrek fonksiyon bozukluklarının birlikte bulunduğu, farklı klinik tabloları yansıtabilen genel bir terimdir. Kalp yetmezliği (KY) ve KRS'de rol oynayan temel patogenetik mekanizmalar; nörohumoral adaptasyon, sağ ventriküler dilatasyon, ventriküler disfonksiyon ve sistemik enflamasyondur. Süregelen bu faktörler renal parankimde fokal ve segmental glomerüloskleroza, tübülointerstisyel fibrozise neden olmaktadır. KY tedavisinde geleneksel yaklaşımlardan olan tuz ve suyun kısıtlanması, sigaranın bırakılması yanında kullanılan medikal tedavilerin başlıcaları diüretikler, renin-anjiyotensin-aldosteron sistem inhibitörleri, beta blokerler ve vasodilatatörlerdir. Diüretik kullanımı ile ortaya çıkabilecek başlıca problem ise diüretik direncidir. Diüretik direnci olan KY hastalarında fazla sıvının ultrafiltrasyon ile uzaklaştırılmasında iki renal replasman tedavisi öne çıkmaktadır ki bunlar, ekstrakorporeal ultrafiltrasyon ve periton diyalizidir (PD). Bu derlemede KY tedavisinde iki ultrafiltrasyon modalitesinden özellikle peritonel ultrafiltrasyon (PUF) tartışılmıştır. PUF ile ilgili başlıca çalışmalar ve PUF'un KY tedavisindeki avantajları irdelenmiştir. Bunun yanı sıra PD'nin glomerüler filtrasyon hızı, hastane yatışı ve mortalite üzerine etkisi araştırılmıştır. Sonuç olarak PD, standart tedavilere iyi yanıt vermeyen, sık hastaneye yatış gerektiren KY hastalarında kardiyak volüm yükünü azaltmakta kullanılabilecek ucuz, pratik, uygun bir alternatif tedavidir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyorenal sendrom, kalp yetmezliği, periton diyalizi, ultrafiltrasyon

Introduction

Heart failure (HF) is a medical condition with high mortality rate affecting quality of life adversely with accompanying symptoms and frequent hospitalization. According to the classification by ejection fraction (EF) in current cardiology guidelines, an EF of $\geq 50\%$ is defined as HF with preserved EF, an EF $< 40\%$ as HF with reduced EF, and an EF between 40-49% is classified as "grey zone" (1).

The prevalence is 1-2% in adult population in developed countries, however, this rate is above 10% in individuals older than 70 years of age (2-4). In the HF prevalence and predictors in Turkey (HAPPY) study performed in people aged ≥ 35 years in our country, the prevalence of HF was found to be higher than in western countries (absolute 2.9%, estimated 6.9%) (5).

The heart-kidney interaction has bidirectional nature. Cardiac diseases are associated with decreased kidney functions and progression in kidney diseases, whereas chronic kidney disease is an independent risk factor for cardiovascular events (6,7). Glomerular filtration rate (GFR) is < 60 mL/min in 30-60% of patients with HF (8-11). Renal dysfunction has a greater impact on mortality than impaired cardiac function [EF and New York Heart Association (NYHA) class] in advanced HF patients (10,12).

Cardiorenal Syndrome

Cardiorenal syndrome (CRS) is a general term that can reflect different clinical conditions in which cardiac and renal dysfunctions coexist. CRS which is an interaction between cardiovascular and renal systems was described by the National Heart, Lung, and Blood Institute in 2004 as worsening of the renal function due to deterioration in left ventricular function (13). However, the classification was made with consideration of chronicity of disease and affected organs, because this description do not include details about different clinical conditions affecting the heart and kidney (14).

- Type 1: Acute worsening of cardiac function leading to renal dysfunction,
- Type 2: Chronic abnormalities in cardiac function leading to renal dysfunction,
- Type 3: Acute worsening of renal function causing cardiac dysfunction,
- Type 4: Chronic abnormalities in renal function leading to cardiac disease (coronary artery disease, heart failure (HF), arrhythmia, etc.),
- Type 5: Systemic conditions (sepsis, diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, etc.) causing simultaneous dysfunction of the heart and kidney.

The main pathogenetic mechanisms playing role in HF and CRS are listed below;

a) Neurohumoral Adaptation

The stroke volume decreases as a result of left ventricular dysfunction. As a response, systemic arterial vasoconstriction occurs to protect the perfusion to two vital organs (heart and brain). Whenever afterload increases with vasoconstriction, deterioration in renal perfusion occurs.

Neurohumoral adaptation mechanisms, such as renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and sympathetic nervous system (SNS) activation, and compensatory elevation of antidiuretic hormone (ADH) occur as a response to decreased EF. Blood urea nitrogen (BUN) level might be an indicator of neurohumoral activation in HF and, a high BUN level is related with mortality in HF (15).

Renin-angiotensin-aldosterone system activation:

Tubuloglomerular feedback occurs as a result of decreased amount of sodium reaching the macula densa as a result of decreased renal perfusion pressure in HF. Then vasodilatation of the afferent arteriole occurs while RAAS is activated with secretion of renin from the macula densa. Vasoconstriction of the efferent arteriole occurs via activated RAAS and water and sodium reabsorption increases in the kidney as well.

Antidiuretic hormone: With increase ADH secretion by stimulation of non-osmotic receptors which is response to decreased effective systemic arterial pressure; free water reabsorption increases in collective tubules; simultaneously arterial and venous vasoconstriction occurs via V1a receptors. At the same time, arterial and venous vasoconstriction occurs via vascular V1a receptors. As a result of these mechanisms, the cardiac preload and afterload increase (16).

Sympathetic nervous system activation:

Baroreceptors located in the aorta are stimulated by decreased stroke volume as a result of HF and by this way, SNS becomes activated and systematic vasoconstriction occurs.

Ongoing RAAS and SNS activation, increased ADH level and systemic inflammation with HF cause focal and segmental glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis in the renal parenchyma (17,18).

b) Right Ventricular Dilatation and Dysfunction

Two pathogenic mechanisms causing left ventricular filling restriction are discussed in this topic. The first one is increased renal venous pressure and the other one is increased right ventricular pressure (reverse Bernheim phenomenon) (19). Increased systemic congestion due to right ventricular dysfunction independent of left ventricular EF has a negative effect on the kidney as well as other organs. There have been studies reporting that increased right atrial and central venous pressure were related with loss of renal function and, renal function recovery

was observed with decreased systemic congestion (20-26). Although it is not clear, proinflammatory cytokines secreted as a result of endothelial stretch might be responsible (27).

Conventional Treatment of Heart Failure

Diuretics, beta blockers, RAAS inhibitors, and vasodilators are the main medical treatments besides conventional approach such as salt and water restriction and quitting smoking in patients with HF. Intravenous inotrope therapy, cardiac resynchronization treatment, mechanical ventilation support, and cardiac transplantation are more aggressive approaches (28).

Diuretics are effective in relieving congestive symptoms by removing excess fluid from the body. They activate RAAS and SNS and lower systemic blood pressure and, GFR. Rebound sodium reabsorption from the tubules decreasing the efficiency of the treatment can be seen in diuretic users. Combined diuretic use is needed to prevent this condition, however, side effects such as decreased GFR, hyponatremia, and hyperkalemia may develop (29-34). Although the frequency of diuretics use is high, mineralocorticoid-receptor antagonists are the only diuretic effective on survival (35).

Diuretic resistance is another problem emerging during diuretic treatments. Weight loss is not observed in approximately 20% of patients having intravenous diuretic treatments who are hospitalized because of acute decomposed HF and these patients are accepted as diuretic resistant. None compliance with sodium restriction, RAAS activation secondary to intravascular volume decrease following diuretic treatment, subsequent Na-Cl cotransporter hyperplasia and distal tubule hypertrophy, following sodium blockage in the thin ascending limb of the Henle's loop may be the mechanism contributing to diuretic resistance (36,37).

Two renal replacement treatments become prominent for removal of excess fluids via ultrafiltration (UF) in HF patients with diuretic resistance: extracorporeal (EC) UF and PD.

Extracorporeal Ultrafiltration with Hemodialysis in Heart Failure

EC-UF with hemodialysis (HD) is thought to be an alternative or supportive to conventional treatment in HF. EC-UF has been studied in type 1 and 3 CRS patients who were admitted with acute decompensated congestive HF. In addition to this, the importance of EC-UF for type 2 and 4 CRS patients, who do not need renal replacement treatment, is less known than that for type 1 and 3 CRS patients.

There have been three large randomized studies [Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients

Hospitalized for Acute Decompensated Congestive HF (UNLOAD), Relief for Acutely-Fluid Overloaded Patients with Decompensated Congestive HF (RAPID-CHF) and Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated-HF (CARRESS-HF)] which compared diuretic treatment and EC-UF in acute decompensated HF. Mean creatinine levels in patients who were included in those studies were 1.5, 1.7 and 2.0 mg/dL, respectively. One hundred eighty-eight patients were enrolled in CARRESS-HF study and more intensive diuretic treatment was administered compared to that in the other two studies (thiazide diuretic was added to the intravenous diuretic treatment after bolus administration of vasodilator and/or intravenous inotropes were given to selected cases). Weight loss via treatment was similar between the two groups ($p>0.05$) whereas worsening in renal function and frequency of side effects were found to be significantly high in UF group ($p=0.003$ and $p=0.003$, respectively). UNLOAD study consisted of 200 patients; weight loss was greater in UF group whereas the duration of hospitalization was found to be shorter than in other group ($p=0.003$, $p=0.022$, respectively). In RAPID-CHF study that had a smaller sample size (40 patients), weight loss was found to be greater in UF group.

When the follow-up durations in the three large randomized studies, UNLOAD, RAPID-CHF, and CARRESS-HF, are analyzed there is not enough information to discuss the effect of EC-UF on long-term morbidity and mortality (90, 30, 60 days, respectively).

In the literature, there are not enough studies which compared HD and peritoneal dialysis (PD) in HF patients having renal replacement treatment because of end-stage renal disease. In a study including 107.922 patients with the diagnosis of HF between 1995 and 1997, newly diagnosed end-stage renal disease patients receiving renal replacement treatment were followed up for two years. At the end of the follow-up period, the mortality rate was found to be higher in PD group than in HD patients (38). However, the PD technique was not well-developed at the time of the study; thus, patients receiving PD were prone to complications. In addition, 'icodextrin' which was especially chosen for HF patients, and low glucose degradation product solutions were not available in these years. In another study in which 'French Renal Epidemiology and Information Network Registry' data for the years between 2002 and 2008 were used, mortality rate among patients, who were followed up with HF diagnosis and were started PD and HD (933 and 3468 patients, respectively) as renal replacement treatment, when needed, was compared and survival was found to be significantly higher in HD group than in PD group (HD group 36.7 months, PD group 20.4 months; HF: 1.48) (39). However, the average age of the patients and NYHA

stage in the PD group were higher than in HD group in this study. Further randomized controlled trials are needed to clarify this issue.

Why Peritoneal Dialysis is Chosen in the Treatment of Heart Failure?

The use of PD in HF dates back to the 1940's (40). When PD is compared with diuretic treatment, neurohumoral activation (SNS activation, RAAS activation, endothelin, ADH, increase in atrial natriuretic peptide secretion), which occurs because of abrupt volume depletion with diuretics, causes vicious cycle in HF pathogenesis and increases rebound water and sodium absorption. The peritoneal dialysis does not introduce this vicious cycle because it removes the excess fluid from the body continuously and in a slow manner (41). However, there are no abrupt changes in renal hemodynamics with UF which is made slowly and controlled by PD and, by this way, PD has superiority to diuretics by preserving residual renal function (42).

Filtration in PD is isosmotic to the plasma, but fluid loss with diuretic treatment is more hypotonic (43,44). When the amount of sodium removal is compared between peritoneal UF (PUF) and diuretic treatment, 130-150 mmol/L sodium is removed by PUF and 50-100 mmol/L sodium is removed by diuretic treatment (45). In the light of this information, PUF seems to be more efficient than diuretic treatment to excrete excess fluid and sodium from the body in patients with HF.

RAAS blockers, which are proven to decrease mortality in HF patients, can not be used in some patients due to the side effects associated with hyperkalemia. Since potassium is not present in peritoneal dialysate, better potassium control can be provided and this gives opportunity to maximum congestive HF treatment which is also important with regard to survival.

Cytokines such as atrial natriuretic peptide, tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 are known to increase apoptosis of cardiac myocyte and to have negative inotropic effect. These mediators whose molecular weight ranges between 500 and 30000 Dalton can penetrate from the peritoneal membrane, by this way PD allows clearance of these agents while contributing to the support for the heart directly (46,47).

Unlike extracorporeal UF, PD feasible at home and offers additional advantages in terms of cost, other advantages of PD in HF. Especially in patients with HF who are planned to undergo PD for UF the use of 'icodextrin' can provide long-term UF, reduces the number of fluid exchange, thus reducing the load on fluid exchange (48,49). The advantages of PUF in HF are summarized in Table 1.

Peritoneal Dialysis in Heart Failure

The Effects on Hospitalization

HF is one of the diseases in which recurrent hospitalization is frequently required. It has been shown that frequent and long-term hospitalization is related with high mortality (50-54). In the CHARM study, 7572 patients with preserved or low EF were analyzed for hospitalization frequency and mortality. Mortality after hospitalization was increased [HF 3.2; 95% confidence interval (CI) 2.8-3.5] and this risk was the highest in the first month and then decreased gradually (50).

Decrease in the number of hospital admissions is quite important for protection of life quality of patient and also for national economy. Size of patient population and cost of treatment become an important part of medical expenditures of countries estimated economical cost of HF in the United State of America) was about 30.7 billion dollars in 2012, and this amount was expected to increase to 69.7 billion dollars in 2030 (55).

It is thought that by decreasing hospitalization rate in HF patients, life quality will get better, economical burden will get reduced, and mortality rate will decrease in long term. PUF was found to decrease the rate of hospitalization because of acute decomposed HF in several studies (56-63).

Can Peritoneal Dialysis Decrease Mortality Rate?

Mortality rates are quite high in patients followed up for HF. In a study, five-year mortality after diagnosis was found to be 52.6% for HF patients, 24.4% in patients under sixty years old, and 54.4% in patients above 80 years old (64). This rate is higher in NHYA III-IV group patients. When expected survival in this patient group and the mean age of patient who were included in the study are taken into consideration, the effect of treatment regimen which was started during follow-up is hardly determined. Besides, heterogeneity of low number patients makes difficult randomization when the presence of additional diseases

Table 1. The advantages of peritoneal ultrafiltration in heart failure treatment

Slow and controlled in PD
Effective in protecting residual renal functions
Prevents rebound neurohumoral activation
Higher amount of removed sodium besides diuretic treatment
Eliminates cytokines that may have negative effects on the heart
Conventional treatment is more efficient in terms of cost
Reduces hospitalization
Regression in heart failure related symptoms and providing increase in ejection fraction
PD: Peritoneal dialysis

in HF patients, number and variety of medical treatments, and the number of patients in the studies are considered. In a prospective study by Núñez et al. (65) in 2012, it was reported that the mortality rate was lower in PD group than in conventional treatment group (HF = 0.40; 95% CI, 0.21-0.75; $p=0.005$).

There is a need for further randomized controlled studies to show the relationship between mortality and PUF precisely.

How does Peritoneal Dialysis Affect Ejection Fraction or New York Heart Association Class?

An increase in ventricular preload promotes increases in end-diastolic volume, the length of muscle fiber; leading to increase in ventricular contraction force. Than the stroke volume and cardiac output rapidly increases (Frank-Starling law). Cardiac output falls down due to decreased contractility in HF, the body increases end-diastolic volume by increasing water and sodium absorption in the framework of the Frank-Starling law to increase stroke volume. The diastolic end volume, which is increased compensatory beyond the physiological limits, is responsible for pulmonary venous congestion and congestive symptoms.

Excess fluid is cleared slowly from the body by PD without rebound mechanisms are enabled, thus, an increase in EF and a decrease in symptoms are expected according to the Frank-Starling law. One reason for the increase in EF is thought to be the removal of cardio depressant agents by PD (66). In many of these studies, the exercise capacities of HF patients were assessed by the NYHA classification and the results shows that NYHA class regresses and EF increases with PUF (58,67-73).

How does Peritoneal Dialysis Affect Glomerular Filtration Rate?

An increase in serum creatinine level is observed in 21-45% of patients admitted with acute decompensated HF (74-77). Activation of RAAS and SNS due to reduced cardiac output volume and the effects of increased intra-abdominal pressure (IAB) on the kidney are thought to be the causative mechanisms (24). One of the mechanisms of the effect of the IAB on the kidney is the increase of the interstitial pressure in the kidney by the reflex of the increased IAB to the renal veins resulting in renal ischemia. This condition can be similar to ischemic hepatitis occurring in HF. It has been showed that lowering IAB in HF patients improves renal function (20-26). On the other hand, unlike CARRESS, which was one of the three major studies comparing diuretic treatment with extracorporeal UF in patients with acute decompensated HF, weight loss was similar in both groups while the rate of deterioration in

renal function in the extracorporeal UF group was greater than in the UF group ($p=0.003$) (78).

In two prospective studies, the study by Kunin et al. (63) with 37 patients and the study of Koch et al. (69) with 118 patients in which PUF and diuretic therapy used in the long-term treatment of patients with HF diagnosis were compared in the same patient groups, and the patients were observed before and after PUF, a decrease in GFR was found after P9). In many of the other studies that examined the effect of PUF on GFR, PUF was found to be ineffective on GFR (42,56,68,79). In a meta-analysis including six studies with a total of 282 patients without indications of renal replacement therapy, there was no significant difference in GFR before and after PUF (80). However, the analysis of the effect of GFR before and after treatment on mortality is quite difficult because of the small and heterogeneous group of patients, the lack of controlled studies, and the high expected mortality rates in patients. In addition, single-centered, non-randomized studies including small patient groups do not seem to be sufficient to predict this issue since adjustment of the volume status in patients with HF is highly sensitive and renal ischemia and decline in GFR might be thought except for the conditions in the case of hypervolemia in which pre-renal failure is seen. Possible loss of GFR during the follow-up in these patients is another question mark. The main studies on PUF in patients with HF are summarized in Table 2.

In Which Patient Group Peritoneal Ultrafiltration may be Recommended?

Mental and physical capacity of the patient to be able to pay attention to PD independent of the disease, is essential for performing PD. UF is not recommended for routine treatment by the cardiac failure guidelines, and is recommended for a group of patients unresponsive to diuretic therapy or for those with resistant volume loading (1).

Most of the studies about the use of PUF in diuretic-resistant HF patients found promising results, such as a reduction in hospitalization and mortality rates, increase in EF, and decrease in NYHA grade. In the light of the data in the literature, we recommend PUF for patients with NYHA class 3-4 who are hospitalized with the diagnosis of acute decompensated HF 2-3 times per year despite standard medical care. However, there is a need for further randomized studies in these groups of patients. The main issues about which patient group followed up with HF should be considered for PUF are summarized in Table 3.

Peritoneal Dialysis Catheter Placement Procedure and Peritoneal Dialysis Prescription

The use of PD for UF in patients with HF is a very practical and easy-to-use treatment method for units having the necessary equipment and devices. In patient-based assessments, good results are obtained in experienced centers. One of the most important issues that should not be overlooked here is that cardiologists should have a high awareness of the fact that PD is a treatment options for refractory HF patients.

Patients should be trained appropriately about technical and hygienic details and, the role of these details should be discussed carefully with the patient.

After the patient is selected, percutaneous insertion of the PD catheter with local anesthesia may be preferred in this group of patients because of the high risk of anesthesia. Here, a different strategy can be considered for each patient, taking into account the experience of the center, the experience of the surgeon and the clinical situation of the patient. It should also be noted that

this group of patients has a high rate of antiaggregants or anticoagulants use. Bleeding is less likely to occur in midline cuts, and also there are centers that do this procedure with local anesthesia and without stopping anticoagulation or antiaggregan therapy. Beginning to use the catheter immediately after insertion increases the rate of mechanical complications such as leakage from the catheter site. Stegmayr et al. (81) from Sweden proposed in their prospective study of 61 patients in which using a

Table 3. In which conditions should peritoneal ultrafiltration be recommended for patients with heart failure?

Despite standard medical treatment, hospitalization due to acute decomposed HF over 2-3 times per year
Despite standard medical treatment, NYHA classes 3-4 HF
Advanced hypotension and/or hemodynamic instability and/or no need inotrope
Side effects observed with standard medical treatment (hyperkalemia, hypotension etc.)
Mental and physical capacity that can be done PD carefully
HF: Heart failure, NYHA: The New York Heart Association, PD: Peritoneal dialysis

Table 2. The studies of peritoneal ultrafiltration in heart failure

Study	Type of study, years	Number of the patients	Mean of age (years)	Follow up period (month)	Compared situations	Effect of PD; on hospitalization*, on GFR	Effect of PD; on NYHA, on EF, on PAP
Courivaud et al. (58)	Retrospective two center 2014	126	72±11	16±16	Before and after PD at the same patient group	Decrease in hospitalization N/A on GFR	N/A on NYHA increase in EF N/A on PAP
Bertoli et al. (56)	Retrospective multicenter 2014	48	74±9	At least 6 months	Before and after PD at the same patient group	Decrease in hospitalization non effective on GFR	Decrease on NYHA increase in EF decrease on PAP
Kunin et al. (63)	Prospective 2013	37	66 (median)	42	Before and after PD at the same patient group	Decrease in hospitalization decrease in GFR	Decrease on NYHA non effective on EF N/A on PAP
Núñez et al.** (65)	Prospective 2012	62	74	16 (median)	PD and control group	Decrease in hospitalization	N/A on NYHA non effective on EF N/A on PAP
Koch et al. (69)	Prospective single center 2012	118	73±11	13.3±14	Before and after PD at the same patient group	N/A on hospitalization decrease in GFR	Decrease on NYHA non effective on EF non effective on PAP
Sánchez et al. (68)	Prospective single center 2010	17	64±9	15±9	Before and after PD at the same patient group	Decrease in hospitalization non effective on GFR	Decrease on NYHA non effective on EF decrease on PAP
Nakayama et al. (42)	Prospective single center 2010	12	81±6	26.5 (median)	Before and after PD at the same patient group	N/A on hospitalization non effective on GFR	Decrease on NYHA non effective on EF N/A on PAP
Gotloib et al. (47)	Prospective single center 2005	20	65±7	19.8±7.3	Before and after PD at the same patient group	Decrease in hospitalization N/A on GFR	Decrease in NYHA N/A on EF N/A on PAP

*Admission to acute decomposed heart failure

**Mortality was reduced with peritoneal dialysis

PD: Peritoneal dialysis, GFR: Glomerular filtration rate, NYHA: The New York Heart Association, EF: Ejection fraction, PAP: Pulmonary artery pressure, N/A: Not available

3-bag suture technique for catheter insertion, as a way to prevent leakage even if peritoneal dialysis was immediately initiated (81). However, if possible, we still suggest a two-week waiting period after catheter insertion.

Patient's preference as well as the clinical situation determines primarily the choice of UF for night or day and instrumental or manual methods. It has been shown that the rate of infection was lower with the use of single change instead of multiple changes (42,47,68,82). Especially in patients with residual renal function, the use of 'icodextrin', which provides long-term UF and allows single change, appears to be a more practical and appropriate option.

Because fluid passage through 'icodextrin' is mostly from pores, the so-called 'sodium sieving' phenomenon that can be seen in glucose-based fluids using aquaporin channels is not observed and also the patient is not exposed to glucose toxicity (56,83).

Conclusion

In conclusion, PD is an alternative therapy that can be used to reduce cardiac volume burden in patients who do not respond well to standard treatments and require frequent hospitalization. It is a cheap, practical and convenient method when appropriate treatment is scheduled to appropriate patient at the appropriate center.

Authorship Contributions

Concept: T.E.Ş., S.Ö. Design: E.C. Data Collection or Processing: T.E.Ş. Analysis or Interpretation: T.E.Ş., E.C. Literature Search: T.E.Ş. Writing: T.E.Ş., S.Ö.

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

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Rev Esp Cardiol* 2016;69:1167.
- Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-46.
- Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004;25:1614-9.
- Ceja F, Fonseca C, Mota T, et al. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-9.
- Değertekin M, Erol C, Ergene O, et al. [Heart failure prevalence and predictors in Turkey: HAPPY study]. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2012;40:298-308.
- Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, Kurth T, Levey AS, Salem D. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med* 2007;167:1130-6.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
- Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1587-92.
- Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-10.
- Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, et al. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-30.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004;109:1004-9.
- Chan EJ, Dellsperger KC. Cardiorenal Syndrome: The Clinical Cardiologists' Perspective. *Cardiorenal Med* 2011;1:13-22.
- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
- Schrier RW. Blood urea nitrogen and serum creatinine: not married in heart failure. *Circ Heart Fail* 2008;1:2-5.
- Sarraf M, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute heart failure syndromes. *Int J Nephrol* 2011;2011:293938.
- Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:3-8.
- Cruz DN, Schmidt-Ott KM, Vescovo G, et al. Pathophysiology of cardiorenal syndrome type 2 in stable chronic heart failure: workgroup statements from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013;182:117-36.
- Alpert JS. The effect of right ventricular dysfunction on left ventricular form and function. *Chest* 2001;119:1632-3.
- Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a

- broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:582-8.
21. Damman K, Voors AA, Hillege HL, et al. Congestion in chronic systolic heart failure is related to renal dysfunction and increased mortality. *Eur J Heart Fail* 2010;12:974-82.
 22. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:589-96.
 23. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Taylor DO, Starling RC, Tang WH. Prompt reduction in intra-abdominal pressure following large-volume mechanical fluid removal improves renal insufficiency in refractory decompensated heart failure. *J Card Fail* 2008;14:508-14.
 24. Mullens W, Abrahams Z, Skouri HN, et al. Elevated intra-abdominal pressure in acute decompensated heart failure: a potential contributor to worsening renal function? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:300-6.
 25. Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M. Cardiorenal interactions: insights from the ESCAPE trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1268-74.
 26. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, et al. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Heart Fail* 2010;3:340-6.
 27. Sinkeler SJ, Damman K, van Veldhuisen DJ, Hillege H, Navis G. A re-appraisal of volume status and renal function impairment in chronic heart failure: combined effects of pre-renal failure and venous congestion on renal function. *Heart Fail Rev* 2012;17:263-70.
 28. Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, Park ME, Meier DE. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009;120:2597-606.
 29. De Vecchis R, Ariano C, Esposito C, Giasi A, Cioppa C, Cantatrione S. In right or biventricular chronic heart failure addition of thiazides to loop diuretics to achieve a sequential blockade of the nephron is associated with increased risk of dilutional hyponatremia: results of a case-control study. *Minerva Cardioangiol* 2012;60:517-29.
 30. Ellison DH. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 1991;114:886-94.
 31. Knauf H, Mutschler E. Sequential nephron blockade breaks resistance to diuretics in edematous states. *J Cardiovasc Pharmacol* 1997;29:367-72.
 32. Fallick C, Sobotka PA, Dunlap ME. Sympathetically mediated changes in capacitance: redistribution of the venous reservoir as a cause of decompensation. *Circ Heart Fail* 2011;4:669-75.
 33. Zeidel ML, Kikeri D, Silva P, Burrowes M, Brenner BM. Atrial natriuretic peptides inhibit conductive sodium uptake by rabbit inner medullary collecting duct cells. *J Clin Invest* 1988;82:1067-74.
 34. Janssen WM, de Zeeuw D, van der Hem GK, de Jong PE. Atrial natriuretic peptide-induced decreases in renal blood flow in man: implications for the natriuretic mechanism. *Clin Sci* 1989;77:55-60.
 35. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
 36. Wilcox CS, Mitch WE, Kelly RA, et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J Lab Clin Med* 1983;102:450-8.
 37. Ellison DH, Velazquez H, Wright FS. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J Clin Invest* 1989;83:113-26.
 38. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int* 2003;64:1071-9.
 39. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E; REIN Registry. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int* 2011;80:970-7.
 40. Schneierson SJ. Continuous peritoneal irrigation in the treatment of intractable edema of cardiac origin. *Am J Med Sci* 1949;218:76-9.
 41. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001;96:132-43.
 42. Nakayama M, Nakano H, Nakayama M. Novel therapeutic option for refractory heart failure in elderly patients with chronic kidney disease by incremental peritoneal dialysis. *J Cardiol* 2010;55:49-54.
 43. Johnson DW, Agar J, Collins J, et al. Recommendations for the use of icodextrin in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2003;8:1-7.
 44. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:675-83.
 45. Musetti C, Ciurlino D, Bertoli SV. Free water transport measured by double mini-PET may be increased by higher glucose exposure in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012;32:211-5.
 46. Ross EA, Kazory A. Ultrafiltration therapy for cardiorenal syndrome: physiologic basis and contemporary options. *Blood Purif* 2012;34:149-57.
 47. Gotloib L, Fudin R, Yakubovich M, Vienken J. Peritoneal dialysis in refractory end-stage congestive heart failure: a challenge facing a no-win situation. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 7):vii32-6.
 48. Ho-dac-Pannekeet MM, Schouten N, Langendijk MJ, et al. Peritoneal transport characteristics with glucose polymer based dialysate. *Kidney Int* 1996;50:979-86.

49. Ota K, Akiba T, Nakao T, Nakayama M, Maeba T, Park MS. Peritoneal ultrafiltration and serum icodextrin concentration during dialysis with 7.5% icodextrin solution in Japanese patients. *Perit Dial Int* 2003;23:356-61.
50. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482-7.
51. Michalsen A, König G, Thimme W. Preventable causative factors leading to hospital admission with decompensated heart failure. *Heart* 1998;80:437-41.
52. Opasich C, Rapezzi C, Lucci D, et al. Precipitating factors and decision-making processes of short-term worsening heart failure despite "optimal" treatment (from the IN-CHF Registry). *Am J Cardiol* 2001;88:382-7.
53. Tsuyuki RT, McKelvie RS, Arnold JM, et al. Acute precipitants of congestive heart failure exacerbations. *Arch Intern Med* 2001;161:2337-42.
54. Lee DS, Austin PC, Stukel TA, et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *Am J Med* 2009;122:162-9.
55. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013;6:606-19.
56. Bertoli SV, Musetti C, Ciurlino D, et al. Peritoneal ultrafiltration in refractory heart failure: a cohort study. *Perit Dial Int* 2014;34:64-70.
57. Paniagua R, Orihuela O, Ventura MD, et al. Echocardiographic, electrocardiographic and blood pressure changes induced by icodextrin solution in diabetic patients on peritoneal dialysis. *Kidney Int Suppl* 2008:125-30.
58. Courivaud C, Kazory A, Crépin T, et al. Peritoneal dialysis reduces the number of hospitalization days in heart failure patients refractory to diuretics. *Perit Dial Int* 2014;34:100-8.
59. Tormey V, Conlon PJ, Farrell J, Horgan J, Walshe JJ. Long-term successful management of refractory congestive cardiac failure by intermittent ambulatory peritoneal ultrafiltration. *QJM* 1996;89:681-3.
60. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, et al. Peritoneal ultrafiltration and refractory congestive heart failure. *Adv Perit Dial* 1997;13:93-7.
61. Elhalel-Dranitzki M, Rubinger D, Moscovici A, et al. CAPD to improve quality of life in patients with refractory heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:3041-2.
62. Cnossen TT, Kooman JP, Konings CJ, Uszko-Lencer NH, Leunissen KM, van der Sande FM. Peritoneal dialysis in patients with primary cardiac failure complicated by renal failure. *Blood Purif* 2010;30:146-52.
63. Kunin M, Arad M, Dinour D, Freimark D, Holtzman EJ. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: potential prognostic factors. *Blood Purif* 2013;35:285-94.
64. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, et al. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
65. Núñez J, González M, Miñana G, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and clinical outcomes in patients with refractory congestive heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:986-95.
66. Zemel D, Imholz AL, de Waart DR, Dinkla C, Struijk DG, Krediet RT. Appearance of tumor necrosis factor-alpha and soluble TNF-receptors I and II in peritoneal effluent of CAPD. *Kidney Int* 1994;46:1422-30.
67. Ryckelynck JP, Lobbedez T, Valette B, et al. Peritoneal ultrafiltration and treatment-resistant heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(Suppl 4):56-9.
68. Sánchez JE, Ortega T, Rodríguez C, et al. Efficacy of peritoneal ultrafiltration in the treatment of refractory congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:605-10.
69. Koch M, Haastert B, Kohnle M, et al. Peritoneal dialysis relieves clinical symptoms and is well tolerated in patients with refractory heart failure and chronic kidney disease. *Eur J Heart Fail* 2012;14:530-9.
70. Sotirakopoulos NG, Kalogiannidou IM, Tersi ME, Mavromatidis KS. Peritoneal dialysis for patients suffering from severe heart failure. *Clin Nephrol* 2011;76:124-9.
71. Hébert MJ, Falardeau M, Pichette V, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis for patients with severe left ventricular systolic dysfunction and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995;25:761-8.
72. Kagan A, Rapoport J. The role of peritoneal dialysis in the treatment of refractory heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 7):28-31.
73. Takane H, Nakamoto H, Arima H, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis is effective for patients with severe congestive heart failure. *Adv Perit Dial* 2006;22:141-6.
74. Chittineni H, Miyawaki N, Gulipelli S, Fishbane S. Risk for acute renal failure in patients hospitalized for decompensated congestive heart failure. *Am J Nephrol* 2007;27:55-62.
75. Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, et al. Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2000;85:1110-3.
76. Smith GL, Vaccarino V, Kosiborod M, et al. Worsening renal function: what is a clinically meaningful change in creatinine during hospitalization with heart failure? *J Card Fail* 2003;9:13-25.
77. Forman DE, Butler J, Wang Y, et al. Incidence, predictors at admission, and impact of worsening renal function among

- patients hospitalized with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:61-7.
78. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296-304.
79. Diez Ojea B, Rodriguez Suarez C, Vidau P, et al. [Peritoneal dialysis role in heart failure treatment, experience in our center]. *Nefrologia* 2007;27:605-11.
80. Lu R, Muciño-Bermejo MJ, Ribeiro LC, et al. Peritoneal dialysis in patients with refractory congestive heart failure: a systematic review. *Cardiorenal Med* 2015;5:145-56.
81. Stegmayr BG, Sperker W, Nilsson CH, Degerman C, Persson SE. Few outflow problems with a self-locating catheter for peritoneal dialysis: A randomized trial. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(48):e2083
82. Ruhi Ç, Koçak H, Yavuz A, Süleymanlar G, Ersoy FF. Use of peritoneal ultrafiltration in the elderly refractory congestive heart failure patients. *Int Urol Nephrol* 2012;44:963-9.
83. Struijk DG. Volume status in CAPD and APD: does treatment modality matter and is more always better? *Perit Dial Int* 2007;27:641-4.



Comparison of the Effects of Haloperidol and Benzodiazepines Used for Postictal Psychiatric Symptoms on Seizure Recurrence: A Pilot Study

Postiktal Psikiyatrik Semptomlarda Benzodiazepin ve Haloperidolün Nöbet Tekrarına Etkilerinin Karşılaştırılması

Pinar Hanife Kara, Erden Erol Ünlüer

İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, İzmir, Turkey

Abstract

Aim: Patients with epilepsy may experience a number of psychiatric and cognitive symptoms or behavioral manifestations during the period of a seizure and the postictal period. The aim of this pilot study was to compare the effects medications commonly used in emergency departments for postictal psychiatric symptoms on seizure recurrence.

Methods: Data of 32 epileptic patients, who presented to İzmir Katip Çelebi University Atatürk Research and Training Hospital Emergency Department with postictal psychiatric symptoms between January 2013 and December 2014, were retrospectively collected. Demographic and clinical data were obtained from the emergency department charts and neurology and psychiatry consultation records. Data regarding administered drugs were obtained from the hospital data processing system. The chi-square test, Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were used as statistical methods. Bonferroni correction was performed for post-hoc analysis.

Results: There were no differences in the seizure recurrence rate between benzodiazepine, haloperidol and without medication groups ($p>0.05$).

Conclusion: Our results suggest that benzodiazepines and haloperidol do not affect the development of recurrent seizures when administered for postictal symptoms.

Keywords: Postictal, emergency department, haloperidol, benzodiazepines

Öz

Amaç: Epilepsi hastaları postiktal dönemlerinde psikiyatrik, bilişsel ve davranışsal semptomlar gösterebilirler. Bu pilot çalışmada acil servislerde postiktal semptomlarda sıklıkla kullanılan haloperidol ve benzodiazepinin nöbet tekrarına etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2013 ve Aralık 2014 arasında İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisi'nde postiktal psikiyatrik semptomlarla başvurmuş 32 hasta hastane veri kayıt sisteminden taranmıştır. Veri olarak elektronik arşivden acil servis hasta kartları, nöroloji ve psikiyatri konsültasyon kayıtları ve elektronik hemşire order bilgileri kullanılmıştır. İstatistiksel yöntem olarak ki-kare, Mann-Whitney U ve Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Post-hoc analizlerde Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

Bulgular: Nöbet tekrarı açısından benzodiazepin, haloperidol ve ilaç kullanılmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).

Sonuç: Postiktal psikiyatrik semptomlarda benzodiazepin ve haloperidolün nöbet tekrarına anlamlı bir etkisi olmadığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Postiktal, acil servis, haloperidol, benzodiazepin

Introduction

Healthcare workers, especially general practitioners and emergency department staff, are likely to encounter patients exhibiting aggression and violence. This behavior

may be caused by a medical illness, a psychiatric illness, or drug intoxication or withdrawal (1). Agitation is a psychomotor disturbance characterized by markedly increased motor and psychological activity (2). Patients

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Pinar Hanife Kara
İzmir Katip Çelebi University Atatürk Training and Research Hospital, Clinic of Emergency
Medicine, İzmir, Turkey
E-mail: hpinarkara@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1261-4272

Received/Geliş Tarihi: 19 June 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 04 May 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

with extremely violent, agitated behavior may require treatment with psychotropic medications. However, these drugs have a number of potential side effects, including sedation, ventilatory depression, and seizure threshold changes. Indeed, all antipsychotic drugs have the propensity to cause paroxysmal electroencephalogram abnormalities and induce seizures (3,4). Low-potency antipsychotics are not very safe drugs to be used in the management of acute psychotic episodes. They can cause deep sedation, hypotension, arrhythmia and lowering the seizure threshold. Contrarily high-potency antipsychotics (e.g. haloperidol) are associated with a lower events of excessive sedation, hypotension, lower risk of quinidine related QT prolongation (lower possibility of cardiac arrhythmia), and less effects in reducing the seizure threshold (4,5).

Nineteen to 80% of epileptic patients experience a psychotic episode at some point during the course of the disease (6). Three types of psychiatric disorders have been described in patients with epilepsy: disorders due to brain abnormalities, disorders directly related to the seizures, and disorders without a direct relationship with the seizures (7). Behavioral changes occur during and immediately after most seizures (8). These changes may be associated with serious morbidity and mortality. Both verbal and physical violence may occur; the latter can cause serious or even life-threatening injuries to the patient or others (9).

Benzodiazepines or atypical antipsychotic drugs are often used to treat postictal psychosis, especially when the psychosis is accompanied by agitation and aggression (1,9-11). Haloperidol can be administered by intramuscular injection, has a rapid onset of action, and acts for 2 to 4 hours. Toxicity manifests as over-sedation or hypotension. Extrapyramidal adverse effects (e.g. dystonia), neuroleptic malignant syndrome, arrhythmias, and akathisia may also occur, even after a single dose of the drug. Haloperidol may also lower the seizure threshold although it appears to be associated with a lower seizure risk than other antipsychotic agents (1,2,8,12).

Increasing doses of benzodiazepines produce a progressive spectrum of effects from anxiolysis and anticonvulsant activity to amnesia, sedation, and eventually hypnosis and anesthesia. Toxicity is usually related to very high doses and results in excessive sedation and airway obstruction. Whereas benzodiazepines are generally safe drugs, they may contribute to cardiovascular and respiratory depression (1).

Postictal psychiatric and cognitive symptoms are known to occur, but their prevalence and clinical characteristics have not been firmly established (13). Some studies showed that midazolam and haloperidol

have similar efficacy and safety for the improvement of restless and violent behavior symptoms in patients referred to the emergency department (14). However, no previously published study has evaluated the effects of medications used for postictal psychiatric symptoms on seizure recurrence in emergency department patients. Therefore, the aim of this retrospective, pilot study was to compare the rate of recurrent seizure associated with the administration of drugs commonly used in emergency departments to treat postictal psychiatric symptoms.

Methods

Study Participants and Data Collection

Of the 1133 adult admissions to the İzmir Katip Çelebi University Atatürk Research and Training Hospital Emergency Department for epileptic seizures between 01.01.2013 and 30.12.2014, data were retrospectively collected from 32 epileptic patients with postictal psychiatric symptoms. Demographic and clinical data were obtained from the emergency department charts, as well as the neurology and psychiatry consultation records. Information regarding the administered drugs was obtained from the hospital data processing system via electronic nurse order charts.

The exclusion criteria were as follows: children or pregnant women, patients with an intracranial mass, substance abuse, poststroke epilepsy, status epilepticus, or previous shunt operation, seizures secondary to infection or sepsis, electrolyte imbalance, hydrocephalus, alcohol abuse, and pseudo-epilepsy, or drug overdoses.

Psychiatric symptoms were categorized as positive or negative, according to Devinsky's (8) definitions. Positive symptoms included tangential, incoherent speech and thought; hallucinations or delusions; aggression; and exaggerated, bizarre, or disorganized behavior. Negative symptoms included poverty of speech or speech content, flat affect, social withdrawal, anhedonia, apathy, and impaired attention and self-monitoring. If a patient exhibited symptoms belonging to both groups, the symptoms were designated as positive or negative, depending on the group with the greatest number of symptoms. In this study, postictal psychiatric symptoms included agitation, visual hallucinations, homicidal ideation, crying, violence, perseveration, speech failure, stuttering, and social withdrawal. Only those seizures that occurred after treatment for postictal symptoms (with haloperidol, benzodiazepines) or without medication were considered recurrent seizures.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS-17®) for Windows,

with 95% confidence intervals. Categorical variables were reported as frequencies and percentages, and continuous variables were reported as mean \pm standard deviation or median (range) values. Numerical variables were examined by the Shapiro-Wilk test for compatibility to a normal distribution. The chi-square test was used to analyze the relationship between categorical variables. The relationship between two independent samples was analyzed using the Mann-Whitney U test, and the Kruskal-Wallis test was used to compare median values for more than two independent samples. Bonferroni correction was performed for post-hoc analysis. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results

This study included 32 epileptic patients with postictal psychiatric symptoms. The baseline characteristics of the patients are presented in Table 1. The mean age of the subjects was 39 (± 15.3) years and the mean disease duration was 25 months. Nineteen (59.4%) patients were male. Epilepsy treatment consisted of just one antiepileptic drug in 21 (65.6%) patients, no antiepileptic drug in seven (21.9%) patients, and multiple drugs for epilepsy in four (12.5%) patients. An additional psychiatric condition was present in 20 (62.5%) patients, and seven (21.9%) patients were chronically receiving a psychiatric drug. In the majority of patients ($n=21$; 75%), the postictal psychiatric symptoms were positive symptoms, whereas in the remaining 25%, the symptoms were negative. Seizure recurrence occurred in seven (21.9%) patients. After receiving treatment for the postictal symptoms, nine (28.1%) patients were admitted to the hospital and 23 (71.9%) were discharged home. The seizures were generalized tonic-clonic in 29 (90.6%) patients and focal in three (9.4%).

Comparison of the benzodiazepine, haloperidol and without medication groups is shown in Table 2. Gender, age, disease duration, additional psychiatric disease, prognosis, and seizure type did not differ between the three groups ($p > 0.05$). Additionally, there was no difference in the rate of seizure recurrence between the three groups ($p > 0.05$). Positive symptoms were more common in the benzodiazepine and haloperidol groups and patients with positive symptoms were more likely to receive haloperidol and benzodiazepine as medication ($p < 0.05$).

The relationship between seizure recurrence and other variables is shown in Table 3. Gender, age, disease duration, prognosis, seizure type, and types of psychiatric symptoms (positive or negative) did not differ between patients who did or did not have a recurrent seizure ($p > 0.05$). The patients with seizure recurrence were more likely to be hospitalized than patients with no seizure recurrence. The

relationship between the types of postictal psychiatric symptoms and other variables is presented in Table 4. Gender, age, disease duration, prognosis, and seizure type did not differ between patients with positive or negative symptoms ($p > 0.05$).

Discussion

The postictal period is defined by changes in behavior, motor function, and neuropsychological performance that last until the return to a presumed baseline (15,16). Postictal behavioral changes can include psychosis, aggression, and mood changes, and many of them are commonly observed in patients with epilepsy (17). Postictal symptoms differ in seriousness, duration, and response to treatment with interictal symptomatology (18).

Table 1. Patient demographics and other characteristics	
Variable	Value
Age (y)	39.0 \pm 15.3
Gender	
Male	19 (59.4)
Female	13 (40.6)
Disease duration (mo)	25.0 (0-456)
Chronic antiepileptic drug use	
None	7 (21.9)
Single drug	21 (65.6)
Multiple drugs	4 (12.5)
Additional psychiatric disorder	
No	20 (62.5)
Yes	12 (37.5)
Psychiatric drug	
No	25 (78.1)
Yes	7 (21.9)
Symptoms	
Negative	8 (25.0)
Positive	24 (75.0)
Seizure recurrence	
No	25 (78.1)
Yes	7 (21.9)
Disposition	
Discharged	23 (71.9)
Hospitalized	9 (28.1)
Seizure type	
Generalized	29 (90.6)
Focal	3 (9.4)

Violent behavior is observed in postictal confusion as an evidence of unconscious, strong resistance against efforts of surrounding people to prevent the affected individual from walking around or fumbling about (19). Postictal behaviors and symptoms often require special evaluation and treatment. Medical and emergency physicians need featured education to manage behaviors associated with postictal symptoms in order to protect patients while their confusion resolves (4).

The pathophysiological causes of postictal psychosis are poorly understood (6). Neural damage, brain extracellular glutamate levels (20), limbic psychotic trigger reaction (21), dysfunction involving the medial temporal and prefrontal cortex (22), substantial changes in cerebral blood flow, endogenous opiates, and changes in monoamines (3) have all been implicated in the development of postictal behavioral problems.

Agitation is a psychomotor disturbance characterized by a marked increase in motor and psychological activity, which can cause major interference with assessment and treatment in the healthcare setting (2,10). It consists of aggressive and non-aggressive components, which may be verbal and/or physical in nature (10). Current evidence indicates that there is much variability in the approach of agitation in emergency department settings (10-12,23). Soever, quick and effective pharmacological treatment is often required to be sure for the safety of patients, as well as healthcare providers (10).

Haloperidol and benzodiazepines are among the most widely used agents for agitation (1,9-11). Rapid tranquilization is a routine method for agitated psychotic patients by use of neuroleptics, benzodiazepines, or both (24). The most frequently used drugs to control psychomotor agitation include classical antipsychotics like haloperidol or benzodiazepines like diazepam (5).

	Without medication (n=7)	Benzodiazepin (n=18)	Haloperidol (n=7)	p
Age (y)	40.7±13.2	37.7±18.1	40.4±10.2	0.726
Gender				
Male	5 (71.4)	11 (61.1)	3 (42.9)	0.572
Female	2 (28.6)	7 (38.9)	4 (57.1)	
Disease duration (mo)	30 (1-264)	12.5 (0-420)	192.5 (0-456)	0.258
Additional psychiatric disorder (n, %)				
No	5 (71.4)	11 (61.1)	4 (57.1)	0.899
Yes	2 (28.6)	7 (38.9)	3 (42.9)	
Psychiatric drug (n, %)				
No	6 (85.7)	15 (83.3)	4 (57.1)	0.501
Yes	1 (14.3)	3 (16.7)	3 (42.9)	
Symptoms (n, %)				
Negative	6 (85.7)	2 (11.1)	0 (0)	<0.001 ^{a,b}
Positive	1 (14.3)	16 (88.9)	7 (100)	
Seizure recurrence (n, %)				
No	5 (71.4)	14 (77.8)	6 (85.7)	>0.999
Yes	2 (28.6)	4 (22.2)	1 (14.3)	
Disposition (n, %)				
Discharged	5 (71.4)	13 (72.2)	5 (71.4)	>0.999
Hospitalized	2 (28.6)	5 (27.8)	2 (28.6)	
Seizure type (n, %)				
Generalized	5 (71.4)	18 (100)	6 (85.7)	0.073
Focal	2 (28.6)	0 (0)	1 (14.3)	

a: Without medication-benzodiazepin, b: Without medication-haloperidol

In the current study, benzodiazepines and haloperidol were administered most commonly to patients with positive symptoms, and patients with negative symptoms could not take medication for their signs. The use of haloperidol and benzodiazepines in patients with positive psychotic symptoms, including aggression, is consistent with medical approaches reported in the literature (1,9-11).

Neither haloperidol nor benzodiazepines affected the rate of seizure recurrence in the current study. The recurrence

Variable	Seizure recurrence		p
	No	Yes	
Age (y)	41.0±15.3	31.7±14.2	0.138
Gender			
Male	14 (56.0)	5 (71.4)	0.671
Female	11 (44.0)	2 (28.6)	
Disease duration (mo)	30.0 (0-456)	19.0 (1-456)	0.446
Seizure type			
Generalized	23 (92.0)	6 (85.7)	0.536
Focal	2 (8.0)	1 (14.3)	
Disposition			
Discharged	22 (88.0)	1 (14.3)	0.001
Hospitalized	3 (12.0)	6 (85.7)	
Symptoms			
Negative	6 (24.0)	2 (28.6)	>0.999
Positive	19 (76.0)	5 (71.4)	

Variable	Symptoms		p
	Negative	Positive	
Age (y)	38.8 (13.3)	39.0 (16.2)	0.913
Gender			
Male	6 (75.0)	13 (54.2)	0.420
Female	2 (25.0)	11 (45.8)	
Disease duration (mo)	39.0 (1-264)	24.0 (0-456)	0.605
Seizure type			
Generalized	6 (75.0)	23 (95.8)	0.147
Focal	2 (25.0)	1 (4.2)	
Disposition			
Discharged	6 (75.0)	17 (70.8)	>0.999
Hospitalized	2 (25.0)	7 (29.2)	

rate was similar in haloperidol and benzodiazepine groups and in patients without medication. The lack of effect was observed despite the potential for haloperidol to lower the seizure threshold. Thus, in this first published study comparing these drugs for postictal psychiatric symptoms in an emergency department setting, both seem to be appropriate to use with respect to seizure recurrence.

Study Limitations

This study has limitations. It is a retrospective study, with the typical limitations inherent in this study design. Besides, the number of patients was small. Although a small number was planned, as this was merely a pilot study, large randomized controlled trials should be performed in the future to confirm our results. Furthermore, other potential complications (besides seizure recurrence) associated with the use of haloperidol or benzodiazepines were not recorded, as this information was not readily available in the reviewed records. However, the most serious complications, such as potentially lethal cardiac arrhythmias (torsade de pointes) with haloperidol (10) or severe respiratory depression with benzodiazepines (10) are rare and would not likely be detected by a small pilot study.

Conclusion

Patients with epilepsy may experience a number of psychiatric and cognitive symptoms or behavioral manifestations around the time of a seizure. When treating agitation in the postictal period, the effect of medications on seizure recurrence is a potential concern. Our study demonstrated that haloperidol and benzodiazepines did not affect the risk of seizure recurrence compared to that in those receiving no medication. Thus, we assume that to avoid using these drugs in the postictal period is not necessary.

Ethics

Ethics Committee Approval: Retrospectively study.

Informed Consent: Retrospectively study.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: P.H.K. Concept: P.H.K. Design: P.H.K. Data Collection or Processing: P.H.K., E.E.Ü. Analysis or Interpretation: E.E.Ü., P.H.K. Literature Search: E.E.Ü., P.H.K. Writing: P.H.K.

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. Fulde G, Preisz P. Managing aggressive and violent patients. *Australian Prescriber* 2011;34:115-8.

2. Chevrolet JC, Jolliet P. Clinical review: agitation and delirium in the critically ill—significance and management. *Crit Care* 2007;11:214.
3. Sachdev PS. Alternating and postictal psychoses: review and a unifying hypothesis. *Schizophr Bull* 2007;33:1029-37.
4. Krauss G, Theodore WH. Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy Behav* 2010;19:188-90.
5. Mantovani C, Migon MN, Alheira FV, Del-Ben CM. Managing agitated or aggressive patients manejo de paciente agitado ou agressivo. *Rev Bras Psiquiatr* 2010;32(Suppl 2):96-103.
6. González Mingot C, Gil Villar MP, Calvo Medel D, et al. Epileptic peri-ictal psychosis, a reversible cause of psychosis. *Neurologia* 2013;28:81-7.
7. Adachi N, Matsuura M, Hara T, et al. Psychoses and epilepsy: are interictal and postictal psychoses distinct clinical entities? *Epilepsia* 2002;43:1574-82.
8. Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):34-40.
9. Devinsky O. Postictal psychosis: common, dangerous, and treatable. *Epilepsy Curr* 2008;8:31-4.
10. Pacciardi B, Mauri M, Cargioli C, et al. Issues in the management of acute agitation: how much current guidelines consider safety? *Front Psychiatry* 2013;7:4-26.
11. Alexander J, Tharyan P, Adams C, John T, Mol C, Philip J. Rapid tranquillisation of violent or agitated patients in a psychiatric emergency setting. Pragmatic randomised trial of intramuscular lorazepam v. haloperidol plus promethazine. *Br J Psychiatry* 2004;185:63-9.
12. Esmailian M, Ahmadi O, Taheri M, Zamani M. Comparison of haloperidol and midazolam in restless management of patients referred to the Emergency Department: A double-blinded, randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2015;20:844-9.
13. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology* 2004;62:708-13.
14. Esmailian M, Ahmadi O, Taheri M, Zamani M. Comparison of haloperidol and midazolam in restless management of patients referred to the Emergency Department: A double-blinded, randomized clinical trial. *J Res Med Sci* 2015;20:844-9.
15. Rémi J, Noachtar S. Clinical features of the postictal state: correlation with seizure variables. *Epilepsy Behav* 2010;19:114-7.
16. Fisher RS, Engel JJ Jr. Definition of the postictal state: when does it start and end? *Epilepsy Behav* 2010;19:100-4.
17. Ito M. Neuropsychiatric evaluations of postictal behavioral changes. *Epilepsy Behav* 2010;19:134-7.
18. Kanner AM. Recognition of the various expressions of anxiety, psychosis, and aggression in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45:22-7.
19. Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. Violence and postictal psychosis: a comparison of postictal psychosis, interictal psychosis, and postictal confusion. *Epilepsy Behav* 2010;19:162-6.
20. Cornaggia CM, Beghi M, Provenzi M, Beghi E. Correlation between cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):34-9.
21. Verhoeven WM, Egger JI, Gunning WB, Bevers M, De Pont BJ. Recurrent schizophrenia-like psychosis as first manifestation of epilepsy: a diagnostic challenge in neuropsychiatry. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010;6:227-31.
22. Tassinari CA, Tassi L, Calandra-Buonaura G, et al. Biting behavior, aggression, and seizures. *Epilepsia* 2005;46:654-63.
23. Pandya NS, Vrbancic M, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Epilepsy and homicide. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:667-73.
24. Battaglia J, Moss S, Rush J, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.



Comparison of Midterm Efficiency and Complications of Tension-Free Vaginal Tape Alone and Tension-Free Vaginal Tape Performed with Vaginal Hysterectomy

Tek Başına Transvajinal Bant ve Transvajinal Bant ile Birlikte Yapılan Vajinal Histerektominin Orta Dönem Etkinlik ve Komplikasyonlar Açısından Karşılaştırılması

Emre Sinan Güngör, Ağahan Han*, Hüseyin Kıyak*

Süleymaniye Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

*İstanbul University of Health Sciences Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: To evaluate and compare the results and complications of tension-free vaginal tape (TVT) when performed alone or with vaginal hysterectomy (VH) and to evaluate the mid-term success rates of TVT for both groups.

Methods: A retrospective study was performed on 179 patients who had TVT alone for stress urinary incontinence (SUI) or TVT with VH for SUI and vaginal prolapse. Demographic, outcome and complication data were obtained from medical records. The main outcome measures were postoperative SUI and voiding dysfunction.

Results: The mean age of the patients who underwent TVT and TVT+VH were 50.2±6.8 and 52.2±8.1, respectively ($p>0.05$) and the mean parity was 4±2.07 and 4.15±2.02, respectively ($p>0.05$). The success rate was significantly higher in TVT alone group than in TVT+VH group (93.6% vs. 84.5%, $p<0.05$). The postoperative follow-up period was 15.1±4.3 months for TVT group and 14.4±3.3 months for TVT+VH group ($p>0.05$). Overall complication rate was higher in TVT+VH group (4.2% vs. 9.5%, $p<0.05$). Postoperative residual urine volumes were significantly higher than preoperative residual urine volumes in both groups ($p=0.001$). Due to mesh rejection, second surgery was performed in one patient from both groups to remove the mesh.

Conclusion: Midterm success rates were significantly higher in TVT group than in TVT+VH group, but success rates in TVT+VH were acceptable. Overall complication rates were higher in TVT+VH group; requirement for a second surgery was similar for both groups.

Keywords: Stress urinary incontinence, tension-free vaginal tape, pelvic surgery, prolapse repair

Öz

Amaç: Tek başına veya vajinal histerektomi (VH) ile beraber uygulandığında gerilimsiz vajinal bant (TVT) prosedürünün sonuçlarını ve komplikasyonlarını değerlendirmek ve karşılaştırmak; her iki grup için TVT'nin orta vadede sonuçlarını değerlendirmektir.

Yöntemler: Stres üriner inkontinans (SUI) nedeniyle sadece TVT uygulanan ve SUI'ya vajinal prolapsusun da eşlik ettiği durumlarda TVT ile beraber VH uygulanan 179 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Demografik, sonuç ve komplikasyon dataları medikal kayıtlardan elde edildi. Postoperatif SUI ve işeme disfonksiyonları ana değerlendirmelerdi.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşları TVT ve TVT+VH için sırasıyla 50,2±6,8 ve 52,2±8,1 ($p>0,05$); pariteleri sırasıyla 4±2,07 ve 4,15±2,02 ($p>0,05$) idi. Sadece TVT uygulanan grupta başarı oranı TVT+VH uygulanan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi (sırası ile %93,6 vs. %84,5, $p<0,05$). Postoperatif ortalama takip süresi TVT grubu için 15,1±4,3 ay, TVT+VH grubu için 14,4±3,3 ay idi ($p>0,05$). Genel komplikasyon oranı TVT+VH grubunda daha yüksekti (sırasıyla %4,2 vs. %9,5, $p<0,05$). Postoperatif rezidüel idrar hacmi her iki grupta da preoperatif rezidüel hacimlere kıyasla anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$). Mesh rejeksiyonu nedeni ile her iki gruptan birer hastaya mesh çıkarılması için ikincil cerrahi uygulandı.

Sonuç: Sadece TVT yapılan grupta orta dönem başarı oranı TVT+VH'den daha yüksekti ancak TVT+VH'nin de başarı oranı kabul edilebilir seviyelerde idi. Genel komplikasyon oranları TVT+VH grubunda daha yüksek; ikinci cerrahi ihtiyacı her iki grupta benzerdi.

Anahtar Sözcükler: Stres üriner inkontinans, gerilimsiz vajinal bant, pelvik cerrahi, prolapsus onarımı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Emre Sinan Güngör
Süleymaniye Obstetrics and Gynecology Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 532 557 40 55 E-mail: doksinangungor@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0689-1743

Received/Geliş Tarihi: 14 July 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 14 November 2016

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

*Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Stress urinary incontinence (SUI) can be defined as involuntary loss of urine by physical exertion that is generally bothersome to the patient and frequently affects quality of life negatively. Approximately 15.7% of adult women are affected with this condition (1). Treatment alternatives for SUI range from conservative to surgical.

Mid-urethral slings are now the most frequently used surgical intervention for women with SUI. Tension-free vaginal tape (TVT) procedure for the treatment of female SUI was first described by Ulmsten et al. (2) and because of its short hospital stay, minimal injury and high cure rate, this procedure has been widely adopted. According to the latest reports, TVT is a widely used surgical technique for the treatment of SUI (3). Retropubic sling placement is considered to be a fast and effective surgery associated with an average long-term subjective cure rate of 84.3% (4).

Women undergoing surgical treatment of SUI often require concomitant pelvic organ prolapse (POP) surgery for benign uterine disorders and pelvic relaxation, such as uterine descensus, cystocele, rectocele (5,6). POP (uterine descensus, cystocele, rectocele) accompanies SUI in approximately 63% of patients (7). Therefore, for many patients with SUI, POP surgery is essential during SUI surgery. When TVT procedure is performed during POP surgery, patient is prevented from the risks of a second surgery done for SUI and it reduces the risk of anesthesia-related morbidity from a second surgery and also it reduces the costs (8). However, the efficacy of TVT performed during vaginal hysterectomy (VH) and other pelvic floor reconstructive procedures is still controversial.

In this context, the aims of this study were; to evaluate the results and the complications of TVT procedure when performed with VH; to compare the results in patients having TVT alone and to evaluate the mid-term success rates of TVT in both groups.

Methods

Study Design

In this retrospective study, we reviewed a cohort of 179 patients with pure stress incontinence who had undergone TVT alone or combined with pelvic floor surgery from January 2012 to July 2014. Among them, 95 women (53.1%) underwent TVT procedure (TVT only-group, group 1) and 84 women (46.9%) underwent TVT procedure after VH (TVT-hysterectomy group, group 2). The indications for VH were uterine prolapse, abnormal uterine bleeding or pain. Considering the whole study group, the main complaint was urinary incontinence and

stress test was positive in all patients included in the study. All clinically stress-incontinent women admitted to our department for surgical correction of severe genitourinary prolapse were considered for enrollment. We included patients with a follow-up of at least 10 months in the study. Exclusion criteria were negative Q-tip test, negative stress test, intrinsic sphincter deficiency (defined as a Valsalva leak point pressure of less than 60 cm H₂O) and limited postoperative follow-up time (less than 10 months). None of the patients had previous incontinence surgery.

Preoperative Assessment

The urethral axis and urethrovesical junction mobility were assessed by the cotton swab test (Q-tip test). Urethral hypermobility was defined as a straining angle of more than 30° (positive cotton swab test).

The degree of the prolapse was assessed in the lithotomy position while the patient performed a Valsalva maneuver. If the presenting part descends halfway to the introitus, it was defined as first-degree prolapse; if the presenting part descends to the introitus, it was defined as second-degree prolapse, and if the presenting part protrudes outside the introitus, it was defined as third-degree prolapse (9). Anterior and/or posterior colporrhaphy was planned for patients with cystocele and/or rectocele according to pelvic examination for both groups.

Besides pelvic examination and Q-tip test; all patients underwent a full urodynamic evaluation including urethral pressure analysis, urethrocytometry, and residual urine volume measurement preoperatively. The methods, definitions, and units conformed to the standards proposed by the International Continence Society (10). A stress test was performed at a bladder volume of 350 to 450 mL. A positive stress test was defined as the involuntary loss of urine during increased intra-abdominal pressure, without a change in the detrusor pressure. The main outcome measures were postoperative SUI, voiding dysfunction, and recurrence of prolapse.

This study was approved by Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Ethics Committee for Clinical Investigations (approval number: 2014/5).

Surgical Technique

Two incisions, 1.5-2 cm length, 5 cm apart, were made in the skin above the superior rim of the pubic bone. The anterior vaginal wall was incised at the level of the mid-urethra, starting 1 cm from the urethral meatus, and measuring 1.5 to 2 cm in length. After bilateral paraurethral dissections of the vaginal wall, the bladder was pushed to the opposite side of the trocar, and tape (Betamix vaginal sling, Betatech laboratories, Turkey) was placed through

the urogenital diaphragm into the retropubic space just behind the internal pubic bone up to the skin incision. The same procedure was performed on the other side. For patients who needed concomitant VH and colporrhaphy, the TVT sling was inserted afterwards the hysterectomy and colporrhaphy surgery, from a separate incision done on the anterior vaginal wall for TVT at the level of the mid-urethra. The tape was then inserted as described above. All patients were operated under regional anesthesia.

Postoperative Follow-up

A Foley catheter was inserted after the TVT procedure, and was removed after 48 hours in both groups. Postvoid residual urine volumes were evaluated six hours after the removal of the catheter. In patients with intraoperative bladder injury, a Foley catheter was inserted for seven days and antibiotic was given during this period, then the postvoid residual urine was checked. The incidence of pre- and post-operative complications was recorded in all cases.

Pelvic examination and Q-tip tests were performed at every visit postoperatively. Cough stress test and multichannel urodynamic examination were performed for objective assessment at the 1st and 12th months postoperatively. Objective cure was defined as a negative cough stress test and no urine leakage during the multichannel urodynamic examinations. "Failure" was defined as a positive cough stress test and/or urine leakage during the urodynamic examination (11). The follow-up visits were scheduled at 1, 6, 12, and 18 months, postoperatively.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed using SPSS for Windows (SPSS, Chicago, USA). The data were summarized as the mean \pm standard deviation or the percentage according to the variables. Paired-samples t-test was used to compare preoperative and postoperative results. The chi-squared test was used to compare categorical variables. Student's t-test and the Mann-Whitney U test were used to assess differences in group means. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 179 patients who underwent mid-urethral sling operations were included in the study. From these, 95 patients had TVT operation because of SUI; 84 patients had TVT+VH-colporaphy anterior-posterior (CAP) operation. All these 84 patients had symptomatic genital prolapse and SUI, which was the main indication for VH + CAP + TVT. The mean age and parity were not statistically

different between the patients (50.23 \pm 6.82 vs. 52.2 \pm 8.12 and 4 \pm 2.07 vs. 4.53 \pm 2.01, respectively; $p > 0.05$). There was no statistically significant difference in body mass index, type of birth and menauposal status between the groups. The mean follow-up time was 15.18 \pm 4.3 months for group 1 and 14.43 \pm 3.31 months for group 2 ($p > 0.05$). Demographic data of the patients are shown in Table 1.

Group 1 underwent a total of 137 concomitant procedures: eight two anterior colporrhaphies, 43 posterior colporrhaphies and 12 cervical amputations. Group 2 underwent a total of 203 concomitant operations: eight four anterior colporrhaphies, 71 posterior colpoperineorrhaphies, 48 sacrospinous ligament fixation of the vaginal vault.

In group 1, one bladder perforation occurred and one patient experienced mesh rejection and mesh was removed five months after the operation. Urinary retention lasting more than five days occurred in two patients, urethral catheterization was performed for these patients and mesh was removed from one patient 20 days after the operation, and overall complication rate in group 1 was 4.2% (4/95).

In group 2, two bladder perforations occurred during TVT procedure and one bladder perforation occurred

Table 1. Demographic characteristics of patients undergoing tension-free vaginal tape alone and tension-free vaginal tape + vaginal hysterectomy

	TVT (n=95)		TVT+VH (n=84)		p
Age	50.23 \pm 6.82		52.2 \pm 8.12		NS
Gravida	5.03 \pm 2.18		4.53 \pm 2.01		NS
Parity	4 \pm 2.07		4.15 \pm 2.02		NS
BMI	28.14 \pm 3.15		28.71 \pm 3.15		NS
Vaginal birth	89	(93.6%)	71	(84.5%)	NS
Postmenopause	53	(55.8%)	57	(67.8%)	NS
Systemic disease -	55	(57.8%)	34	(40.4%)	NS
Systemic disease +	40	(42.2%)	50	(59.6%)	

TVT: Tension-free vaginal tape, VH: Vaginal hysterectomy, BMI: Body mass index, NS: Not significant

Table 2. Perioperative and postoperative complications

	TVT (n=95)	TVT+VH (n=84)	Total
Bladder perforation	1	3	4
Mesh rejection	1	1	2
Urinary retention	2	4	6
Rectovaginal hematoma	0	1	1
Total	4/95 (4.2%)	8/84 (9.5%)	12/179 p=0.001

TVT: Tension-free vaginal tape, VH: Vaginal hysterectomy

during VH surgery; all perforations were repaired during the operations. Urinary retention lasting more than five days occurred in four patients; urethral catheterization was performed for these patients and mesh was removed from one patient 15 days after the operation. Another patient had rectovaginal hematoma, and the overall complication rate for group 2 was 9.5% (8/84). Two patients (one from both groups) were reoperated for removal of the vaginal mesh. Complication rate was higher in group 2 (4.2% vs. 9.5%; $p < 0.05$) (Table 2).

Table 3 shows the comparison of the results in both groups. Postoperative SUI was observed to be significantly lower in group 1 than in group 2 (success rate: 93.6% vs. 84.5%; $p < 0.05$).

Postoperative residual urine volumes were significantly higher than preoperative residual urine volumes in group 1 (9.3 ± 4.9 vs. 19.8 ± 8.6 ; $p = 0.0001$). Similarly, postoperative residual urine volumes were significantly higher than preoperative residual volumes in group 2 (24.7 ± 14.7 vs. 30.5 ± 19.4 ; $p = 0.0001$).

Discussion

SUI is frequently associated with other pelvic floor defects in women. Usually vaginal surgery is preferred because concomitant cystocele, rectocele, as well as vaginal vault suspension can be accomplished by the same approach.

There are lots of surgical techniques reported for the treatment of SUI, but midurethral sling is recognized with proven long-term success rates (80%-85% dry at five years in most series) and acceptable complication rates (12). Midurethral sling procedures aim to elevate and stabilize the bladder neck. As previously reported, TVT method can be considered a good alternative for the treatment of urinary incontinence (13,14). The short-term results associated with this procedure are encouraging (15). Moreover, one large meta-analysis studied the surgical treatment of stress incontinence and reported that only the colposuspension and sling procedures were found

to yield consistent, long-term continence rates of greater than 80% (16).

We report a cure rate of 93.6% in TVT-alone group and 84.5% in TVT+VH group. Even though there was a statistically significant difference between the two groups; the success rate in group 2 patients was also high. Thubert et al. (4) reported a long-term success rate of 84.3% for retropubic sling placement. Our results are also similar with those of Darai et al. (5) and Haab et al. (15). They reported more than 90% short-term objective cure rate for the TVT-alone technique. In addition, Wei et al. (17) found that after 12 months of follow-up, 7.3% of their patients, who underwent sling surgery, required subsequent treatment for SUI.

Our urinary retention percentage was 2.1% for group 1 and 4.7% for group 2 ($p > 0.05$). There are different reported data about postoperative urinary retention in the literature. Partoll analyzed the outcome of TVT performed with other pelvic floor reconstructive surgeries (12) and their short-term results were good with 94% of the patients dry; urinary retention was the main postoperative complication and its frequency was 43%. Different from them, in a prospective study, Gordon et al. (18) evaluated TVT performed during prolapse repair and reported that none of the patients developed postoperative SUI; postoperative de novo detrusor instability was diagnosed in four patients (13%) and none of the patients had clinical evidence of bladder outlet obstruction. It is critical that the sling must be positioned at midurethra and not at the bladder neck, as with a traditional midurethral sling. The tape should be placed as loosely as possible to avoid urinary retention. Anterior wall procedures performed during VH may cause migration of the sling toward the bladder neck when the entire anterior wall is opened, thus, to avoid this problem, the tape may be placed from a different incision used from colporrhaphy anterior procedure.

Peschers et al. (19) reported that increased postoperative residual urine was far more common after combined procedures than reported after TVT alone. Similar with this study, we also found significantly higher residual urine measurement in TVT+VH group, but we also found a similar data for TVT alone group. Although residual volume increased significantly post-operatively for both groups, the increase percentage of the residual volume was significantly higher in TVT alone group when compared with TVT+VH group. These results are different from Huang et al. (20) as they found that postvoid residual volume decreased after surgery.

Table 3. Pre- and post-operative results of patients undergoing tension-free vaginal tape operation with or without vaginal hysterectomy

		TVT group		TVT+VH group		p
Postop SUI	Negative	89	93.6%	71	84.5%	<0.05
	Positive	6	6.4%	13	15.5%	
Residual volume (cc)	Preop	9.3±4.9		24.7±14.7		<0.05
	Postop	19.8±8.6		30.5±19.4		<0.05
	p	0.0001		0.0001		

TVT: Tension-free vaginal tape, VH: Vaginal hysterectomy, SUI: Stress urinary incontinence

The incidence of bladder perforation in both groups in our study was 1.6% which is similar with the results of Huang et al. (20) and Rafii et al. (8).

The type of anesthesia performed during surgery is also important. Huang et al. (20) reported that the efficacy and safety of the TVT procedure were irrespective of the method of anesthesia (8). We believe that the success rates of TVT surgery increases when regional anesthesia used. It protects the patient from the risks of general anesthesia and also allows cooperation with the patient during the surgery so that the patient may cough. Therefore, we performed our surgeries with regional anesthesia.

We acknowledge the limitations of our study. A longer follow-up would make our results more powerful. The study lacked statistical power to detect small differences in rare complications.

Conclusion

As a result, TVT procedure is a safe and effective surgical technique for the treatment of SUI. Although we found a lower success rate for SUI after combined surgery, its cure rates are still high and acceptable, therefore, it seems to be logical to perform a TVT with VH to prevent the risks of second surgery. Prospective trials with larger series and longer follow-up will clarify the indeterminate points.

Ethics

Ethics Committee Approval: This study was approved by Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital Ethics Committee for Clinical Investigations (approval number: 2014/5).

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.K., E.S.G. Concept: A.H., H.K. Design: E.S.G., A.H., H.K. Data Collection or Processing: A.H., H.K. Analysis or Interpretation: H.K., A.H. Literature Search: A.H., E.S.G. Writing: E.S.G., A.H.

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

- Nygaard I, Barber MD, Burgio KL, et al. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women. *JAMA* 2008;300:1311-6.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1996;7:81-5.
- Berger AA, Zhan T, Montella JM. The role of obesity in success and complications in patients undergoing retropubic tension-free vaginal tape surgery. *Female Pelvic Med Recon Surg* 2016;22:161-5.
- Thubert T, Canel V, Vinchant M, Wigniolle I, Fernandez H, Deffieux X. Bladder injury and success rates following retropubic mid-urethral sling: TVT EXACT vs. TVT. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;198:78-83.
- Darai E, Jeffry L, Deval B, Birsan A, Kadoch O, Soriano D. Results of tension-free vaginal tape in patients with or without vaginal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;103:163-7.
- Grody MH. Urinary incontinence and concomitant prolapse. *Clin Obstet Gynecol* 1998;41:777-85.
- de Tayrac R, Gervaise A, Chauveaud-Lambling A, Fernandez H. Combined genital prolapse repair reinforced with a polypropylene mesh and tension-free vaginal tape in women with genital prolapse and stress urinary incontinence: a retrospective case-control study with short-term follow-up. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:950-4.
- Rafii A, Paoletti X, Haab F, Levardon M, Deval B. Tension free vaginal tape and associated procedures: a case control study. *Eur Urol* 2004;45:356-61.
- Beecham CT. Classification of vaginal relaxation. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:957-8.
- Abrams PH, Blaivas JG, Stanton SL, Andersen JT. The standardization of lower urinary tract function. *Neurourol Urodyn* 1988;7:403-26.
- Wang AC, Lo TS. Tension-free vaginal tape. A minimally invasive solution to stress urinary incontinence in women. *J Reprod Med* 1998;43:429-34.
- Partoll LM. Efficacy of tension-free vaginal tape with other pelvic reconstructive surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:1292-8.
- Ulmsten U, Falconer C, Johnson P, et al. A multicenter study of tension-free vaginal tape (TVT) for surgical treatment of stress urinary incontinence. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1998;9:210-3.
- Leach GE, Dmochowski RR, Appell RA, et al. Female Stress Urinary Incontinence Clinical Guidelines Panel summary report on surgical management of female stress urinary incontinence. The American Urological Association. *J Urol* 1997;158:875-80.
- Haab F, Sananes S, Amarenco G, et al. Results of the tension-free vaginal tape procedure for the treatment of type II stress urinary incontinence at a minimum follow of 1 year. *J Urol* 2001;165:159-62.

16. Jarvis GJ. Surgery for genuine stress incontinence. *Br J Obstet Gynaecol* 1994;101:371-4.
17. Wei JT, Nygaard I, Richter HE, et al. A Midurethral Sling to Reduce Incontinence after Vaginal Prolapse Repair. *N Engl J Med* 2012;366:2358-67.
18. Gordon D, Gold RS, Puzner D, Lessing JB, Groutz A. Combined genitourinary prolapse repair and prophylactic tension-free vaginal tape in women with severe prolapse and occult stress urinary incontinence: preliminary results. *Urology* 2001;58:547-50.
19. Peschers UM, Tunn R, Buczkowski M, Perucchini D. Tension-free vaginal tape for the treatment of stress urinary incontinence. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:670-5.
20. Huang KH, Kung FT, Liang HM, Huang LY, Chang SY. Concomitant surgery with tension-free vaginal tape. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:948-53.



DOI: 10.4274/haseki.10820
Med Bull Haseki 2017;55:187-93

Flow-Mediated Dilatation and Asymmetric Dimethylarginine Do Not Predict Mortality in Peritoneal Dialysis Patients

Akım Aracılı Dilatasyon ve Asimetrik Dimetilargi Periton Diyalizi Hastalarında Mortalite Prediktörü Değildir

Sami Uzun, Serhat Karadağ, Meltem Gürsu*, Egemen Cebeci, Ahmet Gürdal**, Tuba Elif Şenel, Ayça Eroğlu, Savaş Öztürk

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology, İstanbul, Turkey

*Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine, Department of Nephrology, İstanbul, Turkey

**İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Cardiology, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is associated with increased coronary artery disease risk through endothelial dysfunction in dialysis patients. We aimed to investigate the role of flow-mediated dilatation (FMD), a non-invasive indicator of endothelial function, and ADMA in mortality in peritoneal dialysis (PD) patients.

Methods: PD patients aged 18-80 years; with dialysis duration of at least three months were included. FMD measurement and ADMA levels were recorded. Outcome of the patients on the third year were analyzed with binary logistic analyses.

Results: The mean age of the 55 patients was 53±15 years and the mean follow-up duration was 36 months. Mean FMD and ADMA levels were 10.6±6.4% and 81.8±48.0 mol/L, respectively. Eighteen patients died during follow-up. Age, presence of diabetes mellitus and ischemic heart disease, ultrafiltration amount and serum albumin level were related with mortality while gender, weekly Kt/V and ADMA levels were not. There was no significant relationship between ADMA level and FMD (p=0.873). FMD was negatively correlated with systolic and diastolic blood pressures (p=0.001, p<0.001, respectively). Hypertension was found to be the most important single factor determining FMD (p=0.037).

Conclusion: Estimating endothelial function by FMD or measuring serum ADMA levels may not be useful for predicting mortality in PD patients.

Keywords: Flow mediated dilatation, asymmetric dimethylarginine, endothelial dysfunction, peritoneal dialysis, mortality

Öz

Amaç: Diyaliz hastalarında asimetrik dimetilarginin (ADMA) endotel disfonksiyonu yoluyla artmış koroner arter hastalığı riski ile ilişkilidir. Bu çalışmada periton diyalizi (PD) hastalarında endotel disfonksiyonunun non-invaziv bir göstergesi olan akım aracılı dilatasyon (AAD) ve ADMA'nın mortalite ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmaya 18-80 yaş aralığında, en az üç aydır diyaliz uygulanan PD hastaları dahil edildi. AAD ölçümü ve ADMA düzeyleri kaydedildi. Üçüncü yılda hasta sonuçlarında "binary lojistik analizi" kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın yaş ortalaması 53±15 yıl, ortalama takip süresi 36 ay idi. Ortalama AAD ve ADMA düzeyleri sırasıyla %10,6±6,4 ve 81,8±48,0 mol/L idi. On sekiz hasta takip sırasında öldü. Yaş, diyabet ve iskemik kalp hastalığı varlığı, ultrafiltrasyon miktarı ve serum albümin düzeyleri mortalite ile ilişkili iken cinsiyet, haftalık Kt/V ve ADMA düzeyleri ilişkili değildi. ADMA düzeyleri ve AAD arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,873). AAD ile klinik parametrelerden sistolik ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı negatif korelasyon vardı (p=0,001, p<0,001). Tüm parametreler arasında AAD'yi belirleyen en önemli tek faktör hipertansiyondu (p=0,037).

Sonuç: AAD ile endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi veya serum ADMA düzeylerinin ölçülmesi periton diyalizi hastalarında mortaliteyi tahmin etmek için yararlı olmayabilir.

Anahtar Sözcükler: Akım aracılı dilatasyon, asimetrik dimetilarginin, endotel disfonksiyonu, periton diyalizi, mortalite

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sami Uzun
University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Nephrology,
İstanbul, Turkey
Phone: +90 212 529 44 00 E-mail: drsamiuzun@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7843-164x
Received/Geliş Tarihi: 23 December 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 25 December 2016

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Despite the progress in dialysis treatments, the most important cause of mortality in end-stage renal disease (ESRD) patients is still cardiovascular diseases (CVD) (1,2). Multiple complex mechanisms increase the risk for cardiovascular events in ESRD. Endothelial dysfunction is the beginning of atherosclerosis process leading to CVD. Evidence for endothelial dysfunction in renal disease patients mainly relies on measurements of circulating biomarkers (3,4) and *in vivo* assessment of endothelial function in larger vessels (5). Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is an endogenous amino acid, formed by methylation of arginine in vascular endothelial cells (6). Although it is metabolized mainly in the liver, its circulating level is elevated in uremic patients. ADMA is a potent inhibitor of nitric oxide synthesis. Hence, it is accepted as a cardiovascular risk factor by causing endothelial dysfunction (7). ADMA levels have been shown to be increased in different patient populations including in those with diabetes mellitus (DM), coronary heart disease, renal impairment, hypertension (HT), hypercholesterolemia, and hyperhomocysteinemia (8-12). Impairment of endothelium-dependent vasodilation is defined as endothelial dysfunction and brachial artery flow-mediated dilation (FMD) is a widely used non-invasive method for testing endothelial function (13).

There are a limited number of studies evaluating ADMA-endothelial dysfunction interplay in peritoneal dialysis (PD) patients with conflicting results. Although there are few studies on the relationship between endothelial dysfunction and atherosclerotic process in PD patients (14), there is no study evaluating the effect on mortality of ADMA levels and FMD, and the relationship between these two parameters in PD patients who have increased risk for cardiovascular complications. We have previously studied the relationship between ADMA levels and cardiac functions in PD patients (15). We aimed in the present study to investigate the relationship of ADMA levels and endothelial functions with mortality in PD patients in the same cohort.

Methods

Patients

The study population is the same with our study published previously. Fifty-five PD patients with a dialysis duration longer than three months, who were followed up in our outpatient unit, were included. Patients who did not give informed consent, those younger than 18 or older than 80 years, patients with dialysis duration less than three months, valvular heart disease, dysrhythmias, heart failure (NYHA class 3 or 4), clinically evident hypervolemia, active systemic infection, active malignancy and history of

peritonitis within the last month were excluded from the study. According to the local criterion, the study did not necessitate ethics committee approval due to the design of the study which did not include any invasive procedures or drug use.

Age, gender, body mass index (BMI), renal disease causing renal failure, duration of chronic kidney disease and PD, comorbidities, and the medications prescribed were recorded. Blood pressure was measured after 12 hours of fasting for cigarette, caffeine and beverages containing alcohol, and at least ten minutes of rest. Patients were recorded as having ischemic heart disease (IHD) if they had a positive past medical history, clinical signs or electrocardiographic findings.

Laboratory Methods

Blood samples were taken after an overnight fasting of 8-12 hours for measurement of glucose, urea, creatinine, sodium, potassium, uric acid, cholesterol, triglyceride, alanine transaminase, aspartate transaminase, calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), total protein, albumin, leukocyte, hemoglobin, hematocrit, ferritin, high-sensitive C-reactive protein (hsCRP), and ADMA levels.

Biochemical analysis and hematological tests were performed using a Siemens Advia 2400 auto analyzer and ABX Pentra DX120 machine, respectively. Intact PTH and ferritin levels were analyzed by the Advia Centaur® XP system and the hsCRP levels with Advia 2400® machine.

Serum samples for ADMA measurement were kept frozen at -80°C until analysis performed by competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method using Cusabio Biotech CO. LTD, Human ADMA ELISA Kit.

Standard peritoneal equilibration test was performed for measurement of Kt/V, urea and creatinine clearances. A residual urine volume of 200 mL or more was regarded as significant. Total daily fluid removal was calculated for each patient by adding daily urine volume to ultrafiltration volume.

Flow Mediated Dilatation

FMD of the brachial artery was evaluated in PD group only by ultrasonographic method using Vingmed System Five, (GE Vingmed AS, Horten, Norway) linked to a 10 MHz linear transducer. Measurements were done after at least ten minutes of rest and 8-12 hours of fasting at 21-23°C temperature. The patients did not consume any beverages containing alcohol or caffeine for 12 hours before the study. The inner diameter of the brachial artery of the non-dominant arm was measured with the patient in the supine position followed by five minutes of 200 mmHg pressure applied by sphygmomanometer to induce ischemia in the forearm. The measurement was repeated sixty seconds after deflation of the sphygmomanometer.

FMD was calculated by the formula $[(\text{diameter after deflation} - \text{basal diameter}) / \text{basal diameter}] \times 100$.

The outcome of the patients (still on PD, death, transplantation, transfer to hemodialysis, transfer to another center) was recorded after three years of follow-up.

Statistical Analysis

Statistical analysis was carried on by Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 15.0 standard version. Numerical parameters were expressed as mean \pm standard deviation. Student's paired t-test or the Mann-Whitney U test was used for comparison of two groups. Pearson's and Spearman's rho correlation coefficients were used for correlation analysis of numerical and non-numerical parameters, respectively. A p value of less than 0.05 or 95% confidence interval was considered statistically significant. Factors affecting the levels of ADMA and FMD variables were analyzed by linear regression analysis (Backward method). Three-year survival analysis was performed by binary logistic regression analysis. Age, gender, PD duration, presence of DM, IHD, ultrafiltration volume, Kt/V and albumin levels besides ADMA and FMD were analyzed in the model.

Results

Fifty-five PD patients fulfilling the inclusion criteria who were followed up in our outpatient unit were included. The mean age and male/female ratio of the patients were 53 ± 15 years and 24/31, respectively. The mean PD duration was 40.6 ± 25 months. The dialysis modality was continuous ambulatory PD in 63.3% (n=35), automated PD in 32.1% (n=17) and hybrid regimes in 5.7% (n=3). DM was the most common cause of ESRD (30.9%). HT was the most common comorbidity (78.2%). Primary kidney diseases, major comorbidities and the medications prescribed are presented in Table 1. Eleven patients had IHD, and five of them were hypertensive. Twelve patients were on ASA treatment due to IHD (n=9) or with the aim of primary prophylaxis (n=3) for IHD.

The mean BMI was 27.7 ± 6.5 kg/m². Mean systolic, diastolic and mean blood pressures were 129.3 ± 21.3 mmHg, 80.1 ± 10.6 mmHg and 96.6 ± 13.7 mmHg, respectively (Table 1).

The laboratory data of the patients are presented in Table 2. Mean Kt/V and daily urine output were 2.49 ± 0.65 and 800 ± 784 mL/day, respectively. The mean weekly residual and dialysate creatinine clearance and the mean ultrafiltration volume were 33 ± 32 mL/week, 45 ± 12 mL/week and 931 ± 619 mL/day, respectively.

The mean FMD and ADMA levels were determined as $10.6 \pm 6.4\%$ and 81.8 ± 48.0 $\mu\text{mol/L}$, respectively. There was no statistically significant correlation between ADMA

and FMD ($r = -0.025$, $p = 0.873$). Patients with HT had significantly lower FMD levels compared to those without (9.01 ± 5.79 vs. 14.89 ± 6.63 , $p = 0.012$). Similarly, diabetic patients had lower FMD than nondiabetics (7.73 ± 4.01 vs. 11.74 ± 6.98 , $p = 0.022$). There was no relationship of FMD with other comorbidities and the etiology of ESRD. None of the laboratory parameters studied was correlated with FMD. FMD was not statistically correlated with PD-related parameters, including total, residual and dialysate Kt/V, residual and dialysate urea, and creatinin clearance. The medications that the patients used (renin-angiotensin aldosterone system blockers, beta blockers, calcium channel blockers, acetylsalicylic acid, statins) were not related with FMD, neither.

The variables with an alpha significance level below 0.10 in univariate analysis (systolic and diastolic blood pressure, presence of HT, DM) were analyzed with

Table 1. Baseline demographic data of the patients

Parameter	Mean \pm standard deviation	
Age (years)	53 \pm 15	
Gender (female/male)	31/24	
Duration of chronic kidney disease (years)	7.1 \pm 4.6	
Peritoneal dialysis duration (months)	40.6 \pm 25.0	
Diabetes mellitus (n, %)	17 (30.9)	
Hypertension (n, %)	43 (78.2)	
Ischemic heart disease (n, %)	11 (20)	
Hyperlipidemia (n, %)	23 (41.8)	
Primary kidney disease	Hypertensive nephrosclerosis (n, %)	8 (14.5)
	Diabetic nephropathy (n, %)	16 (29.1)
	Unknown (n, %)	14 (25.5)
	Glomerulonephritis (n, %)	6 (10.9)
	Chronic pyelonephritis (n, %)	5 (9.1)
	ADPKD (n, %)	3 (5.5)
	VUR nephropathy (n, %)	3 (5.5)
Weight (kg)	71.5 \pm 16.4	
Body mass index (kg/m ²)	27.7 \pm 6.5	
Systolic blood pressure (mmHg)	129.3 \pm 21.3	
Diastolic blood pressure (mmHg)	80.1 \pm 10.6	
Mean blood pressure (mmHg)	96.6 \pm 13.7	
ADPKD: Autosomal dominant polycystic kidney disease, VUR: Vesicoureteral reflux		

multivariate analysis in which HT was found to be single most important factor determining FMD (B=-5.37, Beta=0.379, p=0.010). Age and gender did not have any effect when added to the model.

Survival analysis was performed at the end of three years. Eighteen patients (32.7%) died due to any reason. Another 18 patients (32.7%) were lost to follow-up because of renal transplantation or transfer to hemodialysis. One patient was transferred to another center, while the remaining 18 patients (32.7%) are still being followed up in our unit. The patients were grouped according to the median levels of ADMA and FMD. The subgroups had similar survival rates when compared by a chi-square test (p=0.63 and p=0.50, respectively). The parameters found by binary logistic regression analysis to be related with three-year mortality were age, presence of DM and IHD, total daily fluid removal, serum albumin level; while gender, total weekly Kt/V, FMD and ADMA did not have any effect on survival (Table 3).

Discussion

Endothelial dysfunction is an early feature in the development of vascular complications, responsible for majority of mortality and morbidity. In the present study, we investigated associations of endothelial functions with FMD in PD patients who are at high risk for CVD. The presented study did not detect any correlation between FMD and ADMA which was shown to cause endothelial damage in different population of patients. There are many studies showing concordance between ADMA levels and endothelial dysfunction in non-uremic patients (16-19). It is known that ADMA level increases as renal functions decrease reaching very high levels in case of ESRD (20). However, there are conflicting results regarding the effect of elevated ADMA level on endothelial function. No correlation was detected in two studies in which ADMA and FMD were studied in PD patients (21,22). Kielstein et al. (21) carried on the first study on this subject. They evaluated in their controlled study the relationship between ADMA and atherosclerotic disease in hemodialysis (HD) and PD patients. PD patients had similar ADMA levels with the control group, while HD patients had significantly higher ADMA levels that were related to atherosclerotic disease. The difference between this study and the others was that ADMA levels in PD patients were not higher than in healthy control subjects (20). In a controlled study by Kocak et al. (22), nondiabetic PD patients with no atherosclerotic disease had higher ADMA levels than control subjects, but there was no relationship between ADMA and endothelial dysfunction. Diabetic patients and those with CVD were also included in our study. In another study, PD patients were found to

have higher ADMA levels than controls, but endothelial dysfunction in these patients could not be explained by this increased level (23). Many mechanisms are known to be effective on endothelial dysfunction in uremic patients, increased ADMA level being only one of them (24). There are concordant and discordant results in larger broad-based studies carried on HD patients (21-25). The reason for lack of evidence for correlation in patients with ESRD having many comorbidities, while the evidence is stronger in non-uremic patients with lower cardiovascular risk, may be coexistence of many cardiovascular risk factors (26). The absence of this correlation in our study population may also be due to the presence of many cardiovascular risk factors. The frequency of comorbidities that are also risk factors for CVD (DM, HT, IHD, hyperlipidemia) were substantially high (Table 1).

Moreover, diabetic and hypertensive patients in our study population had significantly lower FMD. The relationship with DM disappeared in multivariate analysis while that with HT remained independent from age and

Table 2. Baseline laboratory data of the patients

Parameter	Mean ± standard deviation
Glucose (mg/dL)	136±80
Urea (mg/dL)	100±34
Uric acid (mg/dL)	6.1±1.0
Sodium (mmol/L)	137±4
Potassium (mmol/L)	4.1±0.6
Aspartate transaminase (U/L)	19±18
Alanine transaminase (U/L)	17±10
Alkaline phosphatase (U/L)	134±191
Gamma glutamyl transferase (U/L)	30±49
Calcium (mg/dL)	9.0±0.6
Phosphorus (mg/dL)	5.0±1.2
Calcium x Phosphorus (mg/dL) ²	45±12
Total protein (g/dL)	6.5±0.7
Albumin (g/dL)	3.74±0.39
High sensitive C-reactive protein (mg/dL)	2.0±4.2
Iron (µgr/dL)	66±23
Total iron binding capacity (µgr/dL)	247±35
Triglyceride (mg/dL)	170±93
Total cholesterol (mg/dL)	189±44
HDL cholesterol (mg/dL)	42±16
WBC (/mL)	8365±2643
Hematocrit (%)	32.6±4.1
Hemoglobin (g/dL)	10.8±1.4
HDL: High-density lipoprotein, WBC: White blood cells	

gender. These findings may be interpreted as endothelial dysfunction in our study population was independent from ADMA level. Similarly, Philpott et al. (27) showed in their study with non-uremic subjects that FMD was related only with HT among cardiovascular risk factors; while endothelial dysfunction was shown to be related with other risk factors by methods other than FMD.

Studies performed with non-uremic population show that the effect of multiple traditional cardiovascular risk factors on indirect findings of endothelial dysfunction may be different from the effect seen with each one separately. In a recent study by Mizia-Stec et al. (28) carried on with 617 non-uremic patients, it was shown that patients without cardiovascular risk factors had higher FMD; and those with more than one cardiovascular risk factor did not have an additional decrease in FMD compared to patients with only one risk factor. Other studies also support the hypothesis that FMD is a valuable test for endothelial dysfunction, but loses its power as the number of cardiovascular risk factors increases (26,29). This may explain the persistent relationship between HT and FMD in multivariate analysis while the effect of DM disappeared.

Neither FMD nor ADMA were found to be related with mortality analyzed at the end of the third year. Only age, presence of DM and IHD, ultrafiltration volume and serum albumin level were found to affect survival (Table 2). The association of FMD with increased risk of cardiovascular

events in patients at risk is well known (30). Besides, uremia is known to cause endothelial dysfunction and increase cardiovascular risk (31). However, there are no recent studies about the effect of endothelial dysfunction in PD patients except that by Lee et al. (14) who studied with PD patients without DM and other cardiovascular risk factors. They reported that FMD was related to major cardiovascular events during 42 months of follow up. The exclusion of patients with DM and other risk factors provides homogeneity, but the population in this study was not the prototype for PD patients faced by physicians in clinics. DM is the leading cause of ESRD, and about half of PD patients have impaired fasting glycaemia due to the glucose content of dialysis solutions. Thus, inclusion of diabetic subjects may provide more realistic data about risk-survival analysis of PD patients (32). The presence of DM and IHD among the factors effective on survival in our study (Table 3) supports this idea.

We did not find any relationship between serum ADMA level and mortality in both univariate and multivariate analyses. Although there are a limited number of studies about the effect of ADMA on survival of PD patients, it is not surprise not to find a relationship between ADMA and mortality as ADMA-endothelial dysfunction interaction was not shown by two previous studies and our study. Moreover, it is interesting that the presence of DM is a prognostic factor although not related with ADMA level and FMD.

Similarly, albumin level is a stronger prognostic factor for mortality than FMD and ADMA in our study. Serum albumin level has been known as a strong predictor of mortality in PD patients (33).

Hypervolemia is an important predictor of morbidity and mortality in PD patients (34). On the other hand, we did not find a correlation of endothelial dysfunction with residual renal functions, total fluid removal, and dialysis adequacy parameters. The reason for this finding may be the exclusion of patients with clinically overt hypervolemia. There are a limited number of studies in the literature about the relationship between residual functions and endothelial dysfunction. Han et al. (35) reported that endothelial function was preserved with preserved renal functions. On the other hand, ADMA levels in patients with preserved residual renal functions were found to be lower compared to that in PD patients with lost residual functions and in HD patients (36). We did not find a relationship between residual renal functions and ADMA.

There are some limitations of our study. Lack of a control group and low number of patients prevent a more reasonable interpretation of our findings. However, in contrast to non-uremic subjects, the number of studies and the number of PD patients in studies in the literature

Table 3. The parameters related to mortality at the end of three years of follow-up with binary logistic regression analysis

	p	OR	95% CI for OR		
			Lower	Upper	
Constant	0.111	1738880			
Diabetes mellitus	0.017	39.225	1.903	808.675	
Serum albumin	0.016	0.003	0.000	0.338	
Age	0.043	1.133	1.004	1.278	
Gender	0.891	1.156	0.147	9.116	
FMD	0.303	3.249	0.344	30.640	
ADMA	0.189	0.167	0.011	2.419	
Total fluid removal	0.104	1.002	1.000	1.005	
Ischemic heart disease	0.118	0.079	0.003	1.910	
Total Kt/Vurea	0.224	0.192	0.013	2.746	
Transport type	High	0.321			
	High average	0.408	0.266	0.012	6.121
	Low average	0.941	1.140	0.036	36.063
	Low	0.241	44.097	0.079	24630.341

FMD: Flow-mediated dilatation, ADMA: Asymmetric dimethylarginine, CI: Confidence interval, OR: Odds ratio

are already low all over the world. Another shortcoming of the study is lack of information about death individually and also non-fatal cardiovascular events. In spite of these factors, our study can be the one leading to more broad based studies as it is one of the first studies evaluating the relationship between FMD and ADMA.

Conclusion

Estimating endothelial function by FMD or measuring serum ADMA levels may not be useful for predicting mortality in PD patients.

Ethics

Ethics Committee Approval: It was not taken.

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.U., S.K., A.G. Concept: S.Ö. Design: S.Ö., M.G. Data Collection or Processing: E.C., T.E.Ş., A.E. Analysis or Interpretation: S.U., S.Ö. Literature Search: S.U. Writing: S.U.

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

- Collins AJ, Li S, Ma JZ, Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4 Suppl 1):26-9.
- Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;21:77-80.
- Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K, et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am J Kidney Dis* 2006;47:42-50.
- Felmeden DC, Lip GY. Endothelial function and its assessment. *Expert Opin Investig Drugs* 2005;14:1319-36.
- Ghiadoni L, Versari D, Giannarelli C, Faina F, Taddei S. Non-invasive diagnostic tools for investigating endothelial dysfunction. *Curr Pharm Des* 2008;14:3715-22.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine: A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1709-15.
- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003;59:824-33.
- Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-54.
- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
- Zoccali C, Bode-Böger S, Mallamaci F, et al. Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001;358:2113-7.
- Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998;98:1842-7.
- Dayal S, Lentz SR. ADMA and hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2005;10(Suppl 1):27-33.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-5.
- Lee MJ, Han SH, Lee JE, et al. Endothelial dysfunction is associated with major adverse cardiovascular events in peritoneal dialysis patients. *Medicine (Baltimore)* 2014;93:e73.
- Ozturk S, Karadag S, Yegen M, et al. The relationship of plasma ADMA levels with cardiac functions and metabolic parameters in peritoneal dialysis patients. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:431-6.
- Henry RM, Ferreira I, Kostense PJ, et al. Type 2 diabetes is associated with impaired endothelium-dependent, flow-mediated dilation, but impaired glucose metabolism is not; The Hoorn Study. *Atherosclerosis* 2004;174:49-56.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990;323:22-7.
- Clarkson P, Celermajer DS, Powe AJ, Donald AE, Henry RM, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation is impaired in young healthy subjects with a family history of premature coronary disease. *Circulation* 1997;96:3378-83.
- Norata GD, Grigore L, Raselli S, et al. Post-prandial endothelial dysfunction in hypertriglyceridemic subjects: molecular mechanisms and gene expression studies. *Atherosclerosis* 2007;193:321-7.
- Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Marked increase of asymmetric dimethylarginine in patients with incipient primary chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:170-6.
- Kielstein JT, Böger RH, Bode-Böger SM, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:594-600.
- Kocak H, Gumuslu S, Sahin E, et al. Advanced oxidative protein products are independently associated with endothelial function in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2009;14:273-80.
- Mittermayer F, Schaller G, Pleiner J, et al. Asymmetrical dimethylarginine plasma concentrations are related to basal nitric oxide release but not endothelium-dependent vasodilation of resistance arteries in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1832-8.

24. Brunet P, Gondouin B, Duval-Sabatier A, et al. Does uremia cause vascular dysfunction? *Kidney Blood Press Res* 2011;34:284-90.
25. Kumagai H, Sakurai M, Takita T, et al. Association of homocysteine and asymmetric dimethylarginine with atherosclerosis and cardiovascular events in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006;48:797-805.
26. Witte DR, Westerink J, de Koning EJ, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1987-93.
27. Philpott AC, Lonn E, Title LM, et al. Comparison of new measures of vascular function to flow mediated dilatation as a measure of cardiovascular risk factors. *Am J Cardiol* 2009;103:1610-5.
28. Mizia-Stec K, Wiecek J, Orszulak M, et al. Flow-mediated dilatation (FMD) and prevalence of cardiovascular risk factors - the value of FMD assessment in high risk patients is limited. *Kardiol Pol* 2014;72:254-61.
29. Tomiyama H, Matsumoto C, Yamada J, et al. The relationships of cardiovascular disease risk factors to flow-mediated dilatation in Japanese subjects free of cardiovascular disease. *Hypertens Res* 2008;31:2019-25.
30. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol* 2013;16:344-51.
31. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2008;18:4.
32. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. New-onset hyperglycemia in nondiabetic chinese patients started on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007;49:524-32.
33. Rocco MV, Jordan JR, Burkart JM. The efficacy number as a predictor of morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993;4:1184-91.
34. Ateş K, Nergizoğlu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:767-76.
35. Han SH, Lee SC, Kang EW, et al. Reduced residual renal function is associated with endothelial dysfunction in patients receiving peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2012;32:149-58.
36. Eiselt J, Rajdl D, Racek J, Siroká R, Trefil L, Opatrná S. Asymmetric dimethylarginine in hemodialysis, hemodiafiltration, and peritoneal dialysis. *Artif Organs* 2010;34:420-5.



Cryptosporidiosis in Humans with Reference to the First Case of *Cryptosporidium hominis* Infection in Turkey

Türkiye’de İlk *Cryptosporidium hominis* Enfeksiyonu Olgusuna İlişkin Olarak İnsanlarda Cryptosporidiosis

Nadim Yılmaz, Şadiye Kaplan Küçük**, Gürkan Akyıldız, Ayşen Gargılı*, Sırrı Kar

Namık Kemal University Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Tekirdağ, Turkey

*Marmara University Faculty of Health Sciences, Department of Nursing, İstanbul, Turkey

**Tekirdağ State Hospital, Microbiology Laboratory, Tekirdağ, Turkey

Abstract

Aim: Cryptosporidiosis is a worldwide zoonosis. Microscopic examinations may fail due to indistinctive morphological peculiarities of causative species. Hence, molecular diagnostics has become more important.

Methods: Stool samples from 150 patients were examined using carbol-fuchsin stain to determine *Cryptosporidium* spp. oocysts. Combined nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) technique was used for establishing different species in positive samples. The samples were also screened for other parasites by wet-mount and zinc sulfate flotation methods.

Results: Microscopic examinations and molecular techniques revealed 0.67% (1/150) and 8.93% (5/56) positivity, respectively. Nested PCR-RFLP enabled the detection of *Cryptosporidium hominis* (*C. hominis*) in one sample, while *Cryptosporidium parvum* (*C. parvum*) was detected in four samples. With this study, *C. hominis* was reported from humans for the first time in Turkey. Among infected ones, three of which were children, four patients excreted *C. parvum* oocysts had gastroenteritis, and a patient positive for *C. hominis* had gastroenteritis accompanied by nausea and vomiting. No *Giardia* spp. and *Entamoeba* spp. were detected in all infected individuals.

Conclusion: *C. parvum* cases outnumbered *C. hominis* cases, suggesting a zoonotic transmission although infected individuals were living in an urban area where animal husbandry was not allowed. However, water-borne pathogen contamination in the city’s water supply is considered a factor for transmission.

Keywords: Cryptosporidiosis, human, Turkey, polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism

Öz

Amaç: Cryptosporidiosis dünya çapında bir zoonozdur. Mikroskopik muayene, etken türlerin belirgin olmayan morfolojik özellikleri nedeniyle başarısız olabilir. Bu nedenle moleküler tanı daha da önem kazanmıştır.

Yöntemler: *Cryptosporidium* spp. oosistlerini belirlemek için 150 hastanın dışkı örnekleri karbol-fuksin boya kullanılarak incelendi. Pozitif örneklerde farklı türlerin belirlenmesi için nested polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi (PZR-RPUP) kullanıldı. Örnekler, diğer parazitler için yaş preparasyon ve çinko sülfat flotasyonu yöntemleriyle de araştırıldı.

Bulgular: Mikroskopik muayene ve moleküler yöntemlerle sırasıyla %0,67 (1/150) ve %8,93 (5/56) pozitiflik saptandı. Nested PZR-RPUP bir örnekte *Cryptosporidium hominis*’in (*C. hominis*), dört örnekte ise *Cryptosporidium parvum*’un (*C. parvum*) saptanmasına olanak verdi. Bu çalışma ile *C. hominis* Türkiye’de ilk kez insanlarda bildirildi. Enfekte olanlar arasında üçü çocuktu, dışkısında *C. parvum* oosistleri görülen dört hastada gastroenterit, *C. hominis* pozitif olan bir hastada ise mide bulantısı ve kusmanın eşlik ettiği gastroenterit vardı. Enfekte kişilerin hiçbirinde *Giardia* spp. ve *Entamoeba* spp. saptanmadı.

Sonuç: *C. parvum* olgularının *C. hominis* olgularından fazla olması, enfekte kişilerin hayvancılık yapılmasına izin verilmeyen kentsel alanda yaşamasına rağmen, bir zoonotik bulaşma olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte, şehir suyundaki su kaynaklı patojen kirliliği bir bulaşma faktörü olarak düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Cryptosporidiosis, insan, Türkiye, polimeraz zincir reaksiyonu-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Nadim Yılmaz
Namık Kemal University, Faculty of Arts and Sciences, Department of Biology, Tekirdağ, Turkey
Phone: +90 282 250 26 30 E-mail: nyilmazer@nku.edu.tr

Received/Geliş Tarihi: 09 January 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 03 February 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Cryptosporidiosis is a worldwide zoonotic infectious disease caused by *Cryptosporidium* species. Infection may occur in avian, reptilian, fish and amphibian species along with 150 mammalian species including humans. Serious and life-threatening diarrhea can be resulted from this infection, especially in children and immunosuppressive adults (1,2).

The agent of the disease is mainly transmitted by the fecal-oral route. Transmission may also occur with ingestion of water or food contaminated with oocysts, the infectious stage of *Cryptosporidium*, which are infective when shed with the feces of an infected host. A limited number of oocysts may establish an infection in a new host (1). Up to the present, around 30 species and more than 40 genotypes have been reported from various hosts, although validity of some species is controversial (3). On the other hand, 19 species are considered valid according to morphological characteristics and molecular analyses (2).

Different species or genotypes may reveal different clinical presentations and prognoses in the same host type (4). A number of *Cryptosporidium* species have zoonotic potential and may circulate among various animal species. Confirmation of these parasites in hosts as well as water and food is important to reveal the transmission dynamics and control the infection. However, microscopic examinations may fail due to indistinctive morphological peculiarities of *Cryptosporidium* species, and, hence, molecular diagnostics has become more important (5).

The aim of this study was to determine *Cryptosporidium* species which affect humans in the province of Tekirdag in the European part of Turkey, and to handle the cases on the basis of clinical features and basic environmental characteristics.

Methods

Fecal Samples

In the present study conducted in Tekirdag, the most populated city in European Turkey, fecal materials left after completion of all tests requested by physicians were used. A total of 150 single stool samples were collected from patients who applied to the State Hospital with the complaints of diarrhea and other related gastrointestinal symptoms during the year of 2011, and stored in clean and disposable plastic cups. Stool consistency and clinical findings of the selected patients were noted. Ninety patients were male and 60 were female, and the average age of the patients was 19.2 years (2 months-78 years).

Microscopic Examination of Feces

Carbol fuchsin staining method: This method was used to display oocyst existence of *Cryptosporidium* spp. in

stool samples and performed according to the description of Heine (6). Briefly, 50 µl of homogenized fresh sample was taken over a slide. Then, an equal amount of carbol fuchsin was added. The sample was mixed and then a thin smear was prepared and air dried. This smear was mounted with a drop of immersion oil and was examined for oocysts under a light microscope at x40 magnification.

Wet-mount and zinc sulfate flotation methods:

Microscopic examination of wet-mount of the stools was performed on each fresh sample. The remaining stool samples were preserved in 1:1 ratio with 2.5% potassium dichromate (w/v), and stored at 4°C until examination with saturated zinc sulfate centrifugal flotation method (7). Using both methods, the existence of leukocytes, erythrocytes, cysts of *Giardia* spp. and *Entamoeba* spp. was screened to evaluate the possible relationship between these parameters and cryptosporidiosis.

Nested Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism

Of the 150 stools, 55 samples were chosen, which were more susceptible for cryptosporidiosis according to the clinical description of the patients, and macroscopic and microscopic examination of the stools. In addition, one sample which was positive by the carbol fuchsin staining method was included in this group.

DNA was extracted from 56 of 150 samples (including the positive sample detected by carbol fuchsin staining) by using QIAamp DNA stool kit (QIAGEN, Germany), as suggested by the manufacturer. Nested polymerase chain reaction (PCR) and the subsequent restriction fragment length polymorphism (RFLP) analysis were carried out according to the protocol described by Xiao and Ryan (3). Primary PCR amplification was performed with primers SSU-F2 (5-TTCTAGAGCTAATACATGCG-3) and SSU-R2 (5-CCCATTTCCTTCGAAACAGGA-3) amplifying a fragment of the SSU rRNA gene, which is about 1325-bp long. Primer sets of SSU-F3 (5-GGAAGGGTTGTATTATTAGATAAAG-3) and SSU-R4 (5-CTCATAAGGTGCTGAAGGAGTA-3) which amplify a region of about 840 bp were used for the nested PCR. *Cryptosporidium* species were differentiated by RFLP analysis of the secondary PCR products with endonucleases SspI (Promega, USA) and VspI (Promega, USA). The restriction digests were run and visualized by ethidium bromide staining on a 2.5% agarose gel.

Results

In the study, microscopic examination enabled the detection of *Cryptosporidium* spp. in one stool (0.67%; 1/150), whereas combined nested PCR-RFLP technique revealed the presence of the parasite in five stools (8.93%; 5/56). According to the results of PCR-RFLP examination,

four samples were identified as *Cryptosporidium parvum* (*C. parvum*) and the other one as *Cryptosporidium hominis* (*C. hominis*) (Figure 1).

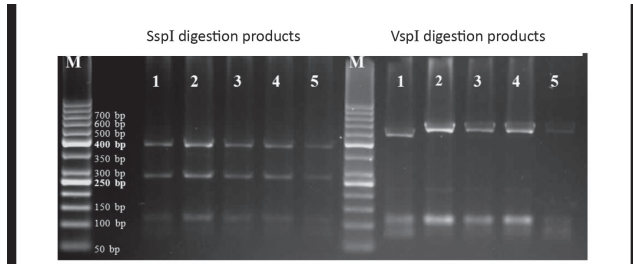


Figure 1. Electrophoretic separation of nested polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism products of *Cryptosporidium*-SSU rRNA gene on 2.5% agarose gel for five positive samples (sample numbers are the same as in Table 1; Lane 1: *C. hominis*, Lanes 2-5: *C. parvum*, Lane M: 50 bp ladder). Nested polymerase chain reaction products of positive samples were digested with *VspI* and *SspI*. The expected fragments were: After *SspI* digestion, 450, 267, 111, 12, and 11 bp for *C. hominis*, 450, 267, 108, 12, and 11 bp for *C. parvum*; after *VspI* digestion, 561, 115, 104, and 71 bp for *C. hominis*, 629, 115, and 104 bp for *C. parvum*. The fragments smaller than 71 bp are not visible in the gel

From the clinical evaluation of the patients, it was reported that four patients who excreted *C. parvum* oocysts had gastroenteritis while one patient positive for *C. hominis* had gastroenteritis accompanied by nausea and vomiting. In the fecal examination, neither *Giardia* spp. nor *Entamoeba* spp. cysts were detected. Furthermore, there were no leukocytes or erythrocytes on fecal microscopy of the patient infected with *C. hominis*. On the other hand, concerning *C. parvum*-positive feces, both leukocytes and erythrocytes were present in two samples, whereas only leukocytes were seen in one sample, and one sample lacked these cell types. Based on the causative species, some important clinical data of the patients are shown in Table 1.

Discussion

In previous studies, the prevalence of cryptosporidiosis was found to be between 0.4% and 35.5% in humans from different age groups and with different immune status in Turkey (8). It has been reported that the prevalence of cryptosporidiosis in humans and animals varied from country to country, and even among different regions of the same country. Differences between prevalence rates are related to the zoonotic nature of the disease, socio-economical conditions, water and food contamination, and general hygiene conditions. Infection is more prevalent among children and in immunosuppressive adults (1,9). In this study, three of five positive individuals were children.

Studies have revealed that a variety of animal species including cats and dogs (10) can serve as a source of zoonotic cryptosporidiosis, and calves are likely the most important source. Up to date, *C. hominis*, *C. parvum*, *C. meleagridis*, *C. felis*, *C. canis*, *C. muris*, *C. suis*, *C. andersoni*, and *Cryptosporidium* cervine genotype and chipmunk genotype have been reported from humans. It was shown that *C. hominis* and especially *C. parvum* are responsible for 90% of human cases worldwide and the rest of the cases are seen as sporadic (2,3,11).

Human cryptosporidiosis caused by *C. parvum* mainly occurs in rural areas (12) and detection of the agent in persons with animal contact (10) refers to the zoonotic transmission (13,14). In the present study, *C. parvum* cases outnumbered *C. hominis* cases, suggesting a zoonotic transmission. Although studies on the presence or prevalence of cryptosporidiosis in animals are as yet unavailable for the Thrace region, it is well known that cryptosporidiosis is endemic in animals (15-17) and present in humans (17-19) in Turkey. Animals harbour *C. parvum* (20), *C. bovis* and *C. ryanae* (21) in various parts of Turkey. On the other hand, five *Cryptosporidium*-positive individuals were living in an urban area where animal husbandry was not allowed. Consequently, contamination of the water supplies could be assigned as an issue. In fact, the risk of water contamination is higher during the

Table 1. Some data related to the positive samples

Sample	Pathogen	Age (year) and gender of patients	Sampling month	First clinical symptoms	Microscopic examination
1	<i>C. hominis</i>	2; male	July	Gastroenteritis, nausea, vomiting	CF (+)#, Other parasites* (-), Leukocyte (-), Erythrocyte (-)
2	<i>C. parvum</i>	4; female	November	Gastroenteritis	CF (-)#, Other parasites* (-), Leukocyte (+), Erythrocyte (+)
3	<i>C. parvum</i>	21; female	June	Gastroenteritis	CF (-)#, Other parasites* (-), Leukocyte (+), Erythrocyte (+)
4	<i>C. parvum</i>	37; male	July	Gastroenteritis	CF (-)#, Other parasites* (-), Leukocyte (+), Erythrocyte (-)
5	<i>C. parvum</i>	5; male	July	Gastroenteritis	CF (-)#, Other parasites* (-), Leukocyte (-), Erythrocyte (-)

CF: Carbol fuchsin staining
 **Giardia* spp. and *Entamoeba* spp. cysts
 #Existence of *Cryptosporidium* spp. oocysts by carbol fuchsin staining

rainy season (3), however four cases were seen in June and July. In addition, the patients were living in different localities of the city, hence excluding the possibility of a local water contamination. Recently, molecular analyses revealed that *C. parvum* has genetically distinct subtypes/subgenotypes in humans and cattle, and a number of these subgenotypes are specific to humans, and some of them show anthropogenic transmission whereas others are zoonotic (3,22). Thus, these subgenotypes can contribute to an explanation of *C. parvum* infections in humans with no animal contact. Herein, synanthropic rodents are a factor that we may take into consideration since transmission of *Cryptosporidium tyzzeri* and *C. parvum* from wild mice to humans can occur as demonstrated in a case by Rašková et al. (23).

C. parvum is the most common in the Middle East, and the prevalence varies between countries and regions. *C. hominis* has been reported to be more prevalent in Netherlands (12) and Egypt (14), whereas *C. parvum* in Ireland (24), Ethiopia (13) and Iran (25). The prevalence of the species reported here is similar to that in the UK (9). In the USA, *C. hominis* is responsible for the majority of cryptosporidiosis outbreaks, and zoonotic species have been reported from sporadic cases (26,27). In Turkey, *C. parvum* and *C. meleagridis* (28) have been reported from humans. The present study reported *C. parvum* (in four samples) and *C. hominis* (in one sample) from five positive samples, and *C. hominis* was encountered in the country for the first time. However, it is noteworthy that this species was encountered in a person in England, who returned from a travel to Turkey (29). Although cryptosporidiosis is generally characterized by homogeneous, yellowish and aqueous diarrhea (1), different species or genotypes may lead to different clinical manifestations and prognoses in the same host type (3,27). Clinical table of the disease may vary from subclinical form to life-threatening diarrhea, depending on factors such as age and immune status of the patient (30). *C. hominis*, which is associated with a longer duration of symptoms and oocyst shedding, leads to more severe clinical features in humans rather than *C. parvum*. Additionally, *C. hominis* infections have been reported to be seen in children, while *C. parvum* affects adults (12,31,32). It has also been presented that clinical and pathological characteristics can vary depending on the subtypes of the agent, and some *C. hominis* subtypes, such as subtype Ib identified by GP60 sequence, may cause severe diarrhea accompanied by vomiting and malaise (3,27). These clinical diversities were encountered in the patients in the present study. These results indicate that in spite of the variety of the factors affecting clinical characteristics of cryptosporidiosis, definition of these

factors could be helpful for the diagnosis of the disease and prediction of the agent at the species level.

Conclusion

This study has important implications for understanding the transmission dynamics of *Cryptosporidium* spp. which affect humans in Thrace, the European part of Turkey, an important area for transmission of diseases from Asia to Europe or vice versa. The study reports the first occurrence of human *C. hominis* infection from Turkey. The outcome of our study will be crucial to better reveal the epidemiology and transmission of cryptosporidiosis in our country, and also to bring highlights to the clinical evaluation of this disease. Higher rate of *C. parvum* among the positive samples suggests a zoonotic transmission, although infected individuals were living in an urban area. However, sources of contamination other than animal contact, such as the contamination of the water supplies, should be taken into consideration.

Ethics

Ethics Committee Approval: It was not taken.

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept and Design: S.K., Ş.K.K., N.Y. Data Collection or Processing: Ş.K.K., G.A. Analysis or Interpretation: S.K., A.G. Literature Search: N.Y., S.K. Writing: N.Y., S.K., A.G.

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. Sears CL, Kirckpatrick BD. Cryptosporidiosis and isosporiosis. In: Gillespie SH, Pearson RD, editors. Principles and Practice of Clinical Parasitology. 1st ed. UK: John Wiley & Sons Ltd. Press; 2001. p. 139-64.
2. Fayer R. Taxonomy and species delimitation in *Cryptosporidium*. Exp Parasitol 2010;124:90-7.
3. Xiao L, Ryan UM. Molecular epidemiology. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium* and *Cryptosporidiosis*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 119-72.
4. Xiao L. Molecular epidemiology of cryptosporidiosis: an update. Exp Parasitol 2009;124:80-9.
5. Jex AR, Smith HV, Monis PT, Campbell BE, Gasser RB. *Cryptosporidium*-biotechnological advances in the detection, diagnosis and analysis of genetic variation. Biotechnol Adv 2008;26:304-17.
6. Heine J. Eine einfache Nachweismethode für Kryptosporidien im Kot. Zbl Vet Med B 1982;29:324-7.
7. Truant AL, Elliott SH, Kelly MT, Smith JH. Comparison of formalin-ethyl ether sedimentation, formalin-ethyl acetate

- sedimentation, and zinc sulfate flotation techniques for detection of intestinal parasites. *J Clin Microbiol* 1981;13:882-4.
8. Uyar Y, Taylan Ozkan A. Antigen detection methods in diagnosis of amebiasis, giardiasis and cryptosporidiosis. *Turkish Parazitoloj Derg* 2009;33:140-50.
 9. Nichols G. Epidemiology. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 79-118.
 10. Stantic-Pavlinic M, Xiao L, Glaberman S, et al. Cryptosporidiosis associated with animal contacts. *Wien Klin Wochenschr* 2003;115:125-7.
 11. Coklin T, Uehlinger FD, Farber JM, Barkema HW, O'Handley RM, Dixon BR. Prevalence and molecular characterization of *Cryptosporidium* spp. in dairy calves from 11 farms in Prince Edward Island, Canada. *Vet Parasitol* 2009;160:323-6.
 12. Wielinga PR, de Vries A, van der Goot TH, et al. Molecular epidemiology of *Cryptosporidium* in humans and cattle in The Netherlands. *Int J Parasitol* 2007;38:809-17.
 13. Adamu H, Petros B, Hailu A, Petry F. Molecular characterization of *Cryptosporidium* isolates from humans in Ethiopia. *Acta Trop* 2010;115:77-83.
 14. Abd El Kader NM, Blanco MA, Ali-Tammam M, et al. Detection of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* in human patients in Cairo, Egypt. *Parasitol Res* 2012;110:161-6.
 15. Sarı B, Aktaş MS, Arslan MÖ. Erzurum yöresinde buzağlarda *Cryptosporidium* türlerinin prevalansı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2008;32:116-9.
 16. Gül A, Çiçek M, Kılınc Ö. Van yöresi buzağlarında *Eimeria* spp., *Cryptosporidium* spp. ve *Giardia* spp.'nin yaygınlığı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2008;32:202-4.
 17. Çiçek M, Körkoca H, Gül A. Van belediye mezbahasında çalışan işçilerde ve kesimi yapılan hayvanlarda *Cryptosporidium* spp.'nin araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2008;32:8-11.
 18. Otağ F, Aslan G, Emekdaş G, Aydın E, Ök AT, Çeber K. Mersin ilinde ilkokul öğrencilerinde *Cryptosporidium* spp. oookistlerinin araştırılması. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2007;31:17-9.
 19. Tamer GS, Balıkçı E, Erbay A. Lösemi ve lenfoma tanısı alan çocuklarda cryptosporidiosis prevalansı. *Türkiye Parazitoloj Derg* 2008;32:192-7.
 20. Arslan MO, Itik-Ekinci A. Determination of *Cryptosporidium parvum* subtypes in cattle in Kars province of Turkey. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012;18(Suppl-A):221-6.
 21. Şimsek AT, İnci A, Yıldırım A, Çiloğlu A, Bişkin Z, Düzlü Ö. Nevşehir yöresinde ishalleri buzağlarda *Cryptosporidium* türlerinin moleküler prevalansı ve karakterizasyonu. 17. Ulusal Parazitoloji Kongresi ve Kafkasya ve Ortadoğu Parazitler Hastalıklar Sempozyumu; 4-10 Eylül 2011; Kars, Türkiye. *Türkiye Parazitoloji Derneği*; 2011. p. 158-9.
 22. Widmer G, Sullivan S. Genomics and population biology of *Cryptosporidium* species. *Parasite Immunol* 2012;34:61-71.
 23. Rašková V, Kvetonová D, Sak B, et al. Human cryptosporidiosis caused by *Cryptosporidium tyzzeri* and *C. parvum* isolates presumably transmitted from wild mice. *J Clin Microbiol* 2013;51:360-2.
 24. Zintl A, Proctor AF, Read C, et al. The prevalence of *Cryptosporidium* species and subtypes in human faecal samples in Ireland. *Epidemiol Infect* 2009;137:270-7.
 25. Nazemalhosseini-Mojarad E, Haghghi A, Taghipour N, et al. Subtype analysis of *Cryptosporidium parvum* and *Cryptosporidium hominis* isolates from humans and cattle in Iran. *Vet Parasitol* 2011;179:250-2.
 26. Feltus DC, Giddings CW, Schneck BL, Monson T, Warshauer D, McEvoy JM. Evidence supporting zoonotic transmission of *Cryptosporidium* spp. in Wisconsin. *J Clin Microbiol* 2006;44:4303-8.
 27. Cama VA, Ross JM, Crawford S, et al. Differences in clinical manifestations among *Cryptosporidium* species and subtypes in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2007;196:684-91.
 28. Usluca S, Aksoy U. Detection and genotyping of *Cryptosporidium* spp. in diarrheic stools by PCR/RFLP analyses. *Turk J Med Sci* 2011;41:1029-36.
 29. Chalmers RM, Hadfield SJ, Jackson CJ, Elwin K, Xiao L, Hunter P. Geographic linkage and variation in *Cryptosporidium hominis*. *Emerg Infect Dis* 2008;14:496-8.
 30. Warren CA, Guerrant RL. Clinical disease and pathology. In: Fayer R, Xiao L, editors. *Cryptosporidium and Cryptosporidiosis*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2008. p. 235-54.
 31. Guk SM, Yong TS, Park SJ, Park JH, Chai JY. Genotype and animal infectivity of a human isolate of *Cryptosporidium parvum* in the Republic of Korea. *Korean J Parasitol* 2004;42:85-9.
 32. Bushen OY, Kohli A, Pinkerton RC, et al. Heavy cryptosporidial infections in children in northeast Brazil: comparison of *Cryptosporidium hominis* and *Cryptosporidium parvum*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2007;101:278-84.



Oksibutin'in Palmar ve Aksiller Hiperhidrozis Tedavisinde Cerrahi Kadar Etkili mi?

Is Oxybutynin Treatment as Effective as Surgery in Palmar and Axillary Hyperhidrosis?

Celal Buğra Sezen, Süleyman Anıl Akboğa*, Anar Süleymanov*, Anıl Gökçe*, Ali Çelik*, İsmail Cüneyt Kurul*

Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Bizim bu çalışmadaki amacımız hiperhidrozis tedavisinde cerrahinin ve oksibutininin uzun dönemdeki yanıtlarını ve komplikasyonlarını karşılaştırarak değerlendirmektir.

Yöntemler: Palmar ve aksiller hiperhidrozis nedeniyle başvuran 56 hastanın medikal ve cerrahi tedavi sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya 29 kadın, 27 erkek hasta alındı. Hastaların ortalama yaşları 26,6±6,3' idi (minimum: 18 - maximum: 48). Cerrahi tedavi uygulanan hastalara sempatik ganglion ligasyonu yapıldı. Medikal tedavi uygulanan hastalara ise oksibutin tedavisi 2,5 mg/gün başlanarak tedavi yanıtlarına göre ilaç dozları artırıldı. Hastaların yaşam kalitelerini değerlendirmek amacıyla Amir tarafından uygulanan yaşam kalite indeksi Türkçe'ye modifiye edilerek kullanıldı.

Bulgular: Palmar hiperhidrozisli hastaların postoperatif yaşam kalite skorlamasının T3-T4 seviyelerinde T2-T3-T4 seviyelerine göre daha iyi olduğu saptandı (p=0,015). Aksiller hiperhidroziste ise T2-T3-T4 seviyeleri ile T4-T5 seviyeleri arasında fark yoktu (p>0,05). Medikal tedavi başlanan hastaların ortalama yaşam kalite skoru 28,54±5,74 olarak saptandı. Oksibutin tedavisi sonrasındaki yaşam kalite skoru ile cerrahi tedavi olan hastalar karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı (p=0,786).

Sonuç: Hiperhidrozis tedavisinde oksibutin yanıt oranlarının cerrahi tedavi kadar etkin olduğu düşünüyoruz.

Anahtar Sözcükler: Sempatektomi, hiperhidrozis, oksibutin

Abstract

Aim: Our aim in this study was to evaluate the surgical treatment of hyperhidrosis versus oxybutynin medical treatment comparing the response and long-term complications.

Methods: We evaluated medical and surgical treatment results of 56 palmar and axillary hyperhidrosis patients (29 female, 27 male). Patients mean age was 26.6±6.3 (minimum: 18 - maximum: 48) years old. Sympathetic ganglion ligation was performed in patients treated with surgery. In patients we used medical treatment, oxybutynin treatment was started at 2.5 mg/day and the doses of the drug were increased according to the treatment response. The quality of life index implemented by Amir was adapted into Turkish and used for evaluating life quality of the patients in the study.

Results: Postoperative the quality of life scores of palmar hyperhidrosis patients were found to be higher in T3-T4 levels than in T2-T3-T4 levels (p=0.015). In patients with axillary hyperhidrosis, there was no difference between T2-T3-T4 and T4-T5 level surgical operations (p>0.05). The average the quality of life score of patients who received medical treatment was 28.54±5.74. There was no significant difference in the quality of life scores between patients treated with surgery and medical therapy with oxybutynin.

Conclusion: We assume that the response rates to oxybutynin are as favorable as surgery in the treatment of hyperhidrosis.

Keywords: Sympathectomy, hyperhidrosis, oxybutynin

Giriş

Hiperhidrozis günümüzün sosyal hayatı kısıtlayan en önemli hastalıklarından biri haline gelmiştir. Ekran ter bezlerinin aşırı sekresyonuna bağlı oluşmaktadır. Hastalar genellikle sosyal yaşamlarında sıkıntılarla başvurmaktadır. Hiperhidrozis hastalarda psikolojik yanılsamalara ve kaçınma davranışlarına neden olmaktadır. Bu sorunlar hastaların sosyal, duygusal hayatlarını etkilemektedir. Hiperhidrozis tedavisinde farklı yöntemler bulunmaktadır.

Bizim bu çalışmadaki amacımız hiperhidrozis tedavisindeki cerrahi ve oksibutinin uzun dönemdeki yanıtlarını ve komplikasyonlarını değerlendirmektir.

Yöntemler

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne 2006 ile 2015 yılları arasında hiperhidrozis nedeniyle başvuran 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların dataları retrospektif olarak hastanenin bilgi sisteminden ve hastalara ulaşılarak analiz edildi. Dört hastanın datalarına ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Palmar ve aksiller hiperhidrozis nedeniyle başvuran 56 hastanın medikal ve cerrahi tedavi sonuçları değerlendirildi.

Ameliyat öncesinde tüm hastalardan rutin biyokimya, kanama testleri, hemogram, tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla T3, T4, tiroid stimulan hormon ve kardiyak fonksiyonları değerlendirmek amacıyla elektrokardiyogram istendi. Vücut kitle indeksi 25 ve altında olan hastalar operasyona uygun olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan hiperhidrozisli hastalar cerrahi ve medikal tedavi olarak iki gruba ayrıldı ve 2013 yılından sonra tüm hastalara ameliyat öncesinde oksibutinin tedavisi önerildi.

Oksibutinin tedavisi alan hastalara 2,5 mg/g başlangıç dozu başlanarak haftalık olarak dozları tedavi yanıtlarına göre artırıldı. Hastalara maksimum 15 mg/g dozda ilaç tedavisi uygulandı. İlaç tedavisini kabul etmeyen hastalara ise endoskopik torakal sempatektomi uygulandı.

Ameliyata alınan hastalar genel anesteziyi takiben çift lümenli tüple entübe edildi. Semi-fowler pozisyonuna 45 derecelik açı ile yatırıldı. Ön aksiller hattın, iki-üçüncü interkostal aralık hizasından yaklaşık 1 cm'lik deri kesi yapılarak 11 inch torokar yardımı ile toraksa ulaşıldı. Otuz derecelik optik ve 45 derecelik disektör yardımı ile sempatik sinir explore edildi.

Kliniğimizde opere ettiğimiz palmar ve aksiller hiperhidrozisli hastalarda, 2012 yılına kadar T2-T3 ve T4 sempatik gangliyonlar kesildi; 2012 yılından itibaren palmar hiperhidroziste T3 ve T4 sempatik gangliyonlar, aksiller hiperhidroziste ise T4-T5 sempatik gangliyonlar kesildi. Operasyon bitiminde hastalara birer adet katater yerleştirilerek toraks içerisindeki hava aspire edildi. Hastalar ameliyattan tüpsüz olarak çıkarıldı. Postoperatif ağrı şikayetlerini azaltmak amacıyla hastalara bupivakain ile

Yaşam Kalite Değerlendirme Anketi			
Ameliyat öncesinde hayat kaliteniz nasıldı?		Ameliyat sonrasındaki 30 günde hayat kalitenizi nasıl belirtiyorsunuz?	
Mükemmel	1	Çok iyi	1
İyi	2	Neredeyse İyi	2
Orta	3	Aynı	3
Kötü	4	Neredeyse Kötü	4
Oldukça Kötü	5	Çok Kötü	5
Cerrahi Öncesi Dönem ile Karşılaştırıldığında			
1. Fonksiyonel/Sosyal olarak hayat kalitenizi aşağıdaki nedenler ile nasıl karşılaştırırsınız?			
	Ameliyattan Önce	Ameliyattan Sonra	
Yazma	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Elle Çalışma	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Günlük Hayatta	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Spor	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
El sıkışma	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Sosyalleşme	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Objeleri Tutarken	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Dans Ederken	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
2. Eşiniz ya da partnerinizle olan ilişkinizi hayat kalitenize göre nasıl belirtiyorsunuz?			
	Ameliyattan Önce	Ameliyattan Sonra	
Elini Tutarken	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Dokunurken	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
İlişki Durumunda	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
3. Duygu Durumunuz: Terlemenizin size neden olduğu durumu nasıl değerlendiriyorsunuz?			
Kendimi kaçınıyorum	Ameliyattan Önce	Ameliyattan Sonra	
İnsanlar terlememden dolayı kaçınırlar	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
4. Özel Durumlarda: Hayat kalitenizi nasıl skorlarsınız?			
	Ameliyattan Önce	Ameliyattan Sonra	
Sıcak veya kapalı ortamlarda	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Aşırı gergin veya endişeli olduğunuzda	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Sorunları düşünürken	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Sınav öncesi veya Toplum içerisinde konuşma yapacağınızda	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Terlik giydiğinizde	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Renkli kıyafet giydiğinizde	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
İşte veya okulda problem olduğunda	1 2 3 4 5	1 2 3 4 5	
Toplam Skor:			

Resim. Amir sınıflamasının Türkçe'ye revize edilmiş hali

interkostal sinir blokajı uygulandı. Postoperatif hastaların 24 saat süreyle vital bulguları takip edildi.

Operasyondan 24 saat sonra hastaların klinik beklentileri değerlendirildi. Bu değerlendirmede hastaların memnuniyetleri 1-5 puan arasında yapıldı. (1 çok kötü, 2 kötü, 3 aynı, 4 iyi, 5 mükemmel) olarak değerlendirildi.

Çalışmada tedavi başarılarını değerlendirmek amacıyla Amir ve ark.'nın (1) tanımladığı yaşam kalite skoru Türkçe'ye revize edilerek kullanıldı (Resim). Bu değerlendirmede klasik uygulanan memnuniyet değerlendirmesinden farklı olarak hastaların sosyal ve duygusal durumları incelenmektedir. Değerlendirme sonrası hastaların yaşam kalite skorları 20-100 arasında hesaplandı. Yaşam kalite skoru 84 ve üzeri çok kötü, 69-84 arasında kötü, 52-68 arasında iyi, 36-51 arasında çok iyi, 20-35 arasında ise mükemmel olarak kabul edildi.

Hastaların takipleri tedavi sonrasında ilk 24 saate, 1. haftada, 3. ayda ve 1. yılda düzenli olarak yapıldı. Bu kontrollerde hastalara memnuniyet skorlaması ve hayat kalite skorlaması yapıldı. Oluşan ilk üç aydaki komplikasyonlar hastaların yaşam kalite skorları ile karşılaştırıldı.

Çalışmanın etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Sayı: 2012-KEAK-15/1296).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Windows 21.0 kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma ve medyan (minimum - maksimum) ile kategorik değişkenler

ise sayı ve yüzde ile değerlendirildi. Gruplar sayısal değişkenler bakımından karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımları (normallik ve varyansların homojenliği) kontrol edildi. Ameliyat öncesi ve sonrası yaşam kalitesi puanlarının arasında fark olup olmadığı bağımlı gruplarda t-testi ile incelendi. Medikal tedavi gruplarında yaşam kalitesi değişiminin farklı olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile belirlendi. Cerrahi tedavi gruplarının yaşam kalitesi değişimi yönünden karşılaştırılması ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

Bulgular

Kliniğimize hiperhidrozis tedavisi nedeniyle başvuran 28 (%50) izole palmar, 8 (%14,3) izole aksiller ve 20 (%35,7) palmar ve aksiller hasta çalışmaya alındı. Cerrahi ve medikal gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,675$). Hastaların 27'si kadın, 29'u erkek idi ($p=0,106$). Ortalama yaş $26,6 \pm 6,3$ (minimum: 18, maksimum: 48) olarak saptandı (Tablo 1).

Cerrahi tedavi uygulanan 29 hastada hiperhidrozis bölgesine göre farklı teknikler uygulandı. 2012 yılına kadar opere ettiğimiz yedi izole palmar, üç aksiller ve dört aksiller ve palmar hiperhidrozisli hastanın T2-T3 ve T4 sempatik gangliyon kesildi. 2012 yılından itibaren izole palmar veya palmar-aksiller birlikteliği olan 13 (%86,7) hastaya T3-T4 sempatektomi uygulandı. İzole aksiller hiperhidrozisi olan iki (%13,3) hastaya ise T4-T5 sempatektomi yapıldı (Tablo 2).

Ameliyat öncesi yaşam kalite skoru ortalama $82,13 \pm 7,64$ olarak saptandı. Cinsiyet ve ameliyat seviyeleri ile preoperatif yaşam kalitesi arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,699$; $p=0,63$). Cerrahi tedaviye alınan hastaların preoperatif yaşam kalite skoru $83,79 \pm 7,25$ olarak olarak, oksibutinin tedavisine seçilen hastaların tedavi öncesindeki yaşam kalite skoru ise $80,33 \pm 7,78$ olarak saptandı ($p=0,118$) (Tablo 3).

Cinsiyet ile postoperatif yaşam kalite skorları karşılaştırıldığında anlamlı fark yoktu ($p=0,191$). Oksibutinin tedavisi sonrasındaki yaşam kalite skoru $28,54 \pm 5,74$ iken cerrahi tedavi alan hastaların postoperatif yaşam kalite skor ortalaması $31,93 \pm 9,5$ olarak bulundu ($p=0,786$) (Tablo 3).

İzole palmar, aksiller ve ikisinin birlikte olduğu hiperhidrozis hastalarının tedavi sonrasındaki yaşam kalite skorları değerlendirildiğinde cerrahi tedavi ile oksibutinin

	n=(%)	Cerrahi	Medikal	p
Hiperhidrozis bölgesi				
Palmar	30 (%53,6)	14 (%46,7)	16 (%53,3)	0,675
Aksiller	8 (%14,3)	5 (%62,5)	3 (%37,5)	
Palmar ve Aksiller	18 (%32,1)	10 (%55,6)	8 (%44,4)	
Cinsiyet				
Erkek	27 (%48,2)	17 (%63,0)	10 (%37)	0,106
Kadın	29 (%51,8)	12 (%41,3)	17 (%58,6)	
Yaş	$26,68 \pm 6,3$	$26,6 \pm 6,7$	$26,74 \pm 6,06$	0,761

	Palmar		Aksiller		Palmar ve aksiller	Total	
T2-T3-T4	7	%50,0	3	%21,4	4	%28,6	14 (%100)
T3-T4	7	%53,8	0	%0,0	6	%46,2	13 (%100)
T4-T5	0	%0,0	2	%100,0	0	%0,0	2 (%100)
Medikal	16	%59,3	3	%11,1	8	%29,6	27 (%100)

tedavisi arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,728$; $p=0,143$; $p=0,696$).

Operasyon sonrasındaki ilk 24 saatteki memnuniyet skorlamasında palmar ve aksiller hiperhidrozis tedavisinde seviyeler arasında anlamlı fark saptanmadı (ortalama $4,37\pm0,669$; $4,63\pm0,518$) ($p=0,50$). Aksiller ve palmar hiperhidroziste ise T2-T3-T4 ile T4-T5 arasında postoperatif erken dönemde hasta memnuniyeti açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,03$).

İzole palmar hiperhidrozisli hastaların postoperatif yaşam kalite skorlaması T3-T4 seviyelerinde T2-T3-T4 seviyelerine göre daha iyi saptandı ($p=0,015$). İzole aksiller hiperhidroziste T2-T3-T4 seviyeleri ile T4-T5 seviyeleri

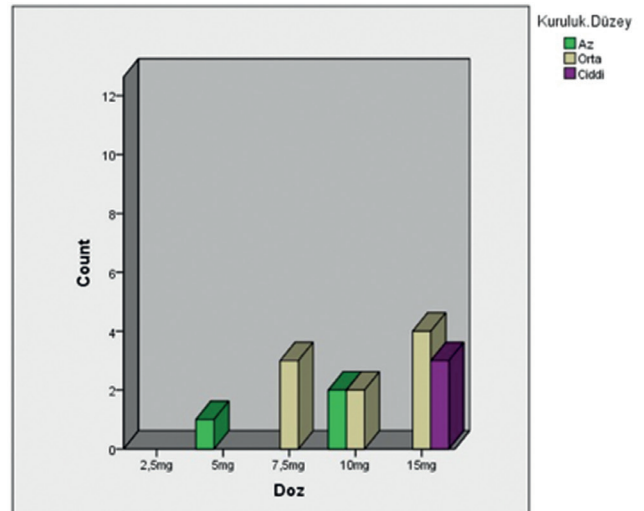
Tablo 3. Hastaların tedavi öncesi ve sonrasındaki hayat kalite skorlarının değerlendirilmesi			
	Tedavi öncesi hayat kalitesi	Tedavi sonrası hayat kalitesi	p
Cinsiyet			
Erkek (n=27)	81,78±7,15	29,78±6,58	0,191
Kadın (n=29)	72,45±8,19	32,90±8,82	
Tedavi			
Cerrahi (n=29)	83,79±7,25	31,93±9,5	0,786
Oksibutin (n=27)	80,33±7,78	28,54±5,74	
İlaç dozları			
2,5 mg	78,33±8,7	29±8,18	0,841
5 mg	80,15±7,4	31,7±5,15	
7,5 mg	79,33±11,3	31,6±5,68	
10 mg	81±9,0	31±4,08	
15 mg	75,21±9,19	29,43±7,95	
Operasyon seviyeleri			
T2-T3-T4 (n=14)	85±6,64	37,93±10,2	0,006
T3-T4 (n=13)	77,14±8,3	26,62±4,75	
T4-T5 (n=2)	86,0±2,82	24,50±3,53	

Tablo 4. Kompansatuvar hiperhidrozisin cerrahi seviyeler ile karşılaştırılması				
	Seviye	Refleks hiperhidrozis		p
		Yok	Var	
Palmar	T2-T3-T4	5 (%71,4)	2 (%28,5)	0,72
	T3-T4	5 (%71,4)	2 (%28,5)	
Aksiller	T2-T3-T4	3 (%100)	0 (%0)	0,52
	T4-T5	2 (%100)	0 (%0)	
Palmar ve aksiller	T2-T3-T4	1 (%25)	3 (%75)	0,52
	T3-T4	4 (%66,7)	2 (%33,39)	

arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Aksiller ve palmar birlikteliğinde T2-T3-T4 seviyeleri, T3-T4 seviyelerine göre daha kötü yaşam kalite skoru izlendi ($p=0,10$). Preoperatif yaşam kaliteleri açısından palmar, aksiller, aksiller ve palmar birlikteliklerinde cerrahi seviyeler ile arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,479$, $p=0,374$, $p>0,05$).

Medikal tedavi başlanan hastaların ortalama yaşam kalite skoru $28,54\pm5,74$ olarak saptandı. Tedavi sonrasında hastaların ilaç dozları ile tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,841$) (Tablo 3).

Çalışmada 26 hastada (%46,4) tedavi sonrasında komplikasyon izlendi. Medikal tedavi uygulanan 12 (%44,4) hastada ve cerrahi tedavi uygulanan 15 (%51,7) hastada komplikasyon gelişti ($p=0,770$). Oksibutin tedavisi uygulanan iki hastada (%7,4) baş ağrısı, 10 hastada (%37) ağız kuruluğu izlendi. Hastaların ilaç dozları ile komplikasyonlar arasındaki ilişkiye bakıldığında ilaç dozları arttıkça ağız kuruluğu şikayetlerinin arttığı görüldü (Tablo 4) (Grafik). Cerrahi tedavi uygulanan hastaların ise %48,3'ünde ($n=14$) tedavi sonrasında komplikasyon gelişti. T2-T3-T4 seviyelerinde yapılan sempatektomilerde %35,7 ($n=5$) oranında en fazla refleks hiperhidrozis izlendi (Tablo 5). Ayrıca dört hastada (%7,1) operasyon sonrasında



Grafik. Kuruluk düzeyi ile ilaç dozları arasındaki ilişki

Tablo 5. Oksibutin dozları ile ağız kuruluğu arasındaki ilişki					
Doz	Ağız kuruluğu		p		
	Yok	Var			
2,5 mg/g	3	%100,0	0	%0	<0,001
5 mg/g	11	%84,6	2	%15,4	
7,5 mg/g	1	%33,3	2	%66,7	
10 mg/g	0	%0,0	4	%100,0	
15 mg/g	0	%0,0	7	%100,0	

pnömotoraks ve dört hastada (%7,1) ilk üç haftada ellerde aşırı kuruma şikayetleri oluştu.

Tartışma

Hiperhidrozis hastaların yaşam kalitelerini düşüren ve psikososyal bozukluğa neden olup depresyona iten bir durumdur (2). Gençlerde %0,6-4,4 oranında görülmektedir. Hastalar genellikle günlük yaşamlarından kaçınma davranışları içerisindedir. Özellikle sosyal olaylardan kaçınma, korku ve endişe duyumsamalarından dolayı tedavi edilmesi gereken bir hastalıktır. Günümüzde halen tedavi yaklaşımları tartışmalı olmakla beraber en etkin tedavi yöntemi halen cerrahi yaklaşımdır.

Hiperhidrozis özellikle gençlerde ve kadınlarda daha sık olarak izlenen bir hastalıktır. Bunun en önemli nedeni estetik kaygısının erkeklere oranla kadınlarda daha fazla olmasıdır (3). Yazbek ve ark. (4) hastaların ortalama yaşını 23,4±5,3 olarak belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da en sık kadınlarda (%51,8) hiperhidrozis saptandı. Ayrıca hastaların ortalama yaşı Yazbek ve ark.'na (4) benzer olarak 26,68±6,3 idi. Bu sonuçlar diğer literatürler ile de benzerlik göstermektedir (5-7).

Çalışmamızda iki farklı cerrahi yaklaşımı ve oksibutin'in tedavisinin hiperhidrozisli hastalardaki sonuçlarını inceledik. Özellikle de medikal tedavinin günümüzde oldukça yaygın olarak başlanması nedeniyle T2 sinir rezeksiyonu ile medikal tedavinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini değerlendirdik. Kliniğimizde 2012 yılına kadar biz de hiperhidrozis tedavisi için T2 sempatik sinir rezeksiyonunu savunduk. Ancak hastaların takiplerinde refleks hiperhidrozisin artması ve literatürde T2 gangliyonunun eksize edildiği olgularda kompensatuvar hiperhidrozisin %50-85 oranında görülmesi nedeniyle T2 sempatik sinir rezeksiyonundan uzaklaştık (8). Ishy ve ark.'nın (9) yaptıkları çalışmada T3 ve T4 sinir rezeksiyonu sonrasında bir yıllık takiplerinde hastaların yaşam kalitelerinin arttığını belirtmişlerdir (p=0,43). Özellikle de palmar hiperhidroziste T3 ve T4 sempatik gangliyon eksizyonlarında oldukça başarılı sonuçlar göstermişlerdir. Yazbek ve ark. (4) 60 hasta üzerinde yaptıkları prospektif çalışmada T3 sinir rezeksiyonun T2'ye oranla daha az refleks terlemeye neden olduğunu belirtmiştir (p=0,007). Wolosker ve ark. (10) T3-T4 sempatektomilerinde %95 oranında cerrahi sonrasında anhidrozis geliştiğini saptamışlardır. Katara ve ark. (11) ise yaptıkları T2-T3 karşılaştırmasında %80 oranında başarılı sonuç elde ettiklerini ve seviyeler arasında benzer sonuçlar saptadıklarını vurgulamışlardır. Biz çalışmamızda izole palmar hiperhidrozisli hastalarda T3-T4 gangliyon eksizyonun T2-T3-T4'e oranla daha iyi sonuçları olduğunu saptadık. İzole aksiller ve palmar, aksiller birlikteliğinde seviyeler arasında fark saptamadık. Çalışmada iki farklı memnuniyet ölçeği kullanıldı. Klasik

uygulanan 1-5 arasındaki ölçekte erken dönemde izole palmar ve aksiller hiperhidrozis cerrahi tedavisinde anlamlı fark saptanmaz iken aksiller ve palmar birlikteliğinde anlamlı fark saptandı. Amir ve ark.'nın (1) tanımladığı yaşam kalite ölçeği hastaların cerrahi öncesindeki ve sonrasındaki hayat kalitelerini değerlendirmektedir. Özellikle hastaların postoperatif dönemdeki sosyal ve duygusal durumlarının değerlendirilmesi ölçeğin sonuçları daha anlamlandırdığını düşünüyoruz.

Sempatektomi işlemi sırasında prosedürün gelişen teknolojik imkanlar ile daha kolay bir hale gelmesiyle komplikasyonlar azalmaktadır. Literatüre baktığımızda Horner sendromu, hemotoraks, pnömotoraks gibi komplikasyonlar izlenmiştir (5). Endoskopik torasik sempatektominin en yaygın komplikasyonu ise kompensatuvar terlemedir. İnsidansı değişkenlik göstermek ile birlikte %3 ile %98 arasında bildiren yayınlar bulunmaktadır (12,13). Gossot ve ark. (5) 2003 yılında yaptıkları 382 hastalık çalışmada cerrahi sonrasında %100 başarı elde ettiklerini ancak %86,4 oranında kompensatuvar hiperhidrozis geliştiğini belirtmişlerdir. Aynı şekilde Katara ve ark. (11) ise %20 oranında kompensatuvar hiperhidrozis saptamışlardır. Biz özellikle T2-T3-T4 seviyelerinde yapılan sempatektomilerde %35,7 oranında refleks hiperhidrozis saptadık. Hiperhidrozis bölgeleri ile yapılan cerrahileri karşılaştırdığımızda komplikasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Son yıllarda hiperhidrozis tedavisinde alfa blokerler sık kullanılmaya başlanmıştır. 2011 yılında yapılan 50 olguluk plasebo-oksibutin'in karşılaştırmasında oksibutin'in hiperhidrozis tedavisinde ilk tercih haline gelmesi gerektiğini belirtilmiştir (14). Bizim çalışmamızda cerrahi tedavi ile oksibutin'in tedavisini karşılaştırdığımızda tedavi sonrasında yaşam kalite skorları benzerdi (p=0,118). Oksibutin'in tedavisi doz bazlı değerlendirildiğinde ilaç dozları ile tedavi yanıtları arasında istatistiksel olarak fark bulunmadı.

Wolosker ve ark.'nın (15) plasebo ve oksibutin'in tedavisi üzerine yaptığı çalışmada ilaç dozları arttıkça izlenen komplikasyonların arttığı belirtilmiştir. Özellikle 10 mg/g dozlarda kullanıldığında hastalarda ciddi ağız kuruluğu şikayetleri saptamışlardır. On beş mg doz idrar retansiyonu nedeniyle ürologlar tarafından kullanılan doz olması nedeniyle biz de oksibutin'in maksimum dozunu 15 mg/gün olarak seçtik. Hastalara 2,5 mg/gün dozlarda tedavilerini başladık. Çalışmamızda oksibutin'in 10 mg/g ve 15 mg/gün dozlara çıkıldığında hastalarda %100 oranında ağız kuruluğu şikayetlerinin oluştuğunu gördük.

Sonuç

Hiperhidrozis tedavisinde oksibutinin tedavisinin yanıt oranlarının cerrahi tedavi kadar etkin olduğu düşüncesindeyiz. Eğer tedaviye yanıt alınamıyorsa cerrahi tedavinin önerilmesi uygun olacaktır. Cerrahi tedavi uygulanacak izole palmar hiperhidrozisli olgularda ise T3-T4 gangliyonlarının kesilmesi tedavideki başarı şansını arttırmaktadır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu Sayı: 2012-KEAK-15/1296.

Hasta Onayı: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Prof. Dr. İsmail Cüneyt Kurulu'nun izni ile hasta datalarından retrospektif olarak çalışma yapılmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.B.S., S.A.A., İ.C.K. Konsept: A.S., A.G., C.B.S. Dizayn: A.Ç., İ.C.K. Veri Toplama veya İşleme: C.B.S., S.A.A. Analiz veya Yorumlama: C.B.S., A.Ç. Literatür Arama: A.Ç., A.S. A.G., C.B.S. Yazan: C.B.S., S.A.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Amir M, Arish A, Weinstein Y, Pfeffer M, Levy Y. Impairment in quality of life among patients seeking surgery for hyperhidrosis (excessive sweating): preliminary results. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1999;37:25-31.
- Atkins JL, Butler PE. Hyperhidrosis: a review of current management. *Plast Reconstr Surg* 2002;110:222-8.
- Cerfolio RJ, De Campos JR, Bryant AS, et al. The Society of Thoracic Surgeons expert consensus for the surgical treatment of hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1642-8.
- Yazbek G, Wolosker N, Kauffman P, Campos JR, Puech-Leão P, Jatene FB. Twenty months of evolution following sympathectomy on patients with palmar hyperhidrosis: sympathectomy at the T3 level is better than at the T2 level. *Clinics* 2009;64:743-9.
- Gossot D, Galetta D, Pascal A, et al. Long-term results of endoscopic thoracic sympathectomy for upper limb hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1075-9.
- Gossot D, Kabiri H, Caliandro R, Debrosse D, Girard P, Grunenwald D. Early complications of thoracic endoscopic sympathectomy: a prospective study of 940 procedures. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1116-9.
- Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, de Oliveira LA, Munia MA, Jatene FB. Evaluation of quality of life over time among 453 patients with hyperhidrosis submitted to endoscopic thoracic sympathectomy. *J Vasc Surg* 2012;55:154-8.
- Licht PB, Ladegaard L, Pilegaard HK. Thoracoscopic sympathectomy for isolated facial blushing. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1863-6.
- Ishy A, de Campos JR, Wolosker N, et al. Objective evaluation of patients with palmar hyperhidrosis submitted to two levels of sympathectomy: T3 and T4. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12:545-8.
- Wolosker N, Yazbek G, de Campos JR, et al. Quality of life before surgery is a predictive factor for satisfaction among patients undergoing sympathectomy to treat hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2010;1190-4.
- Katara AN, Domino JP, Cheah WK, So JB, Ning C, Lomanto D. Comparing T2 and T2-T3 ablation in thoracoscopic sympathectomy for palmar hyperhidrosis: a randomized control trial. *Surg Endosc* 2007;21:1768-71.
- Kwong KF, Hobbs JL, Cooper LB, Burrows W, Gamliel Z, Krasna MJ. Stratified analysis of clinical outcomes in thoracoscopic sympathectomy for hyperhidrosis. *Ann Thorac Surg* 2008;85:390-4.
- Döngel İ, Özkan B, Tanju S, Toker A. Palmar ve aksiller hiperhidroz tedavisinde iki taraflı torakoskopik sempatektominin uzun dönem sonuçları: Sekiz yıllık deneyim. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21:990-4.
- Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, et al. An alternative to treat palmar hyperhidrosis: use of oxybutynin. *Clin Auton Res* 2011;21:389-93.
- Wolosker N, de Campos JR, Kauffman P, Puech-Leão P. A randomized placebo-controlled trial of oxybutynin for the initial treatment of palmar and axillary hyperhidrosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1696-700.



Rejyonal Anestezi Altında Laparoskopik Abdominal Cerrahi: Bir Retrospektif Değerlendirme

Laparoscopic Abdominal Surgery Under Regional Anesthesia: A Retrospective Evaluation

Sinan Uzman, Turgut Dönmez*

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

*Lütfiye Nuri Burat Devlet Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Laparoskopik abdominal cerrahi girişimler genellikle genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir. Bu retrospektif çalışmada rejyonel anestezi ile gerçekleştirilen laparoskopik cerrahi girişimleri değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntemler: Mayıs 2014'ten Temmuz 2016'ya kadar rejyonel anestezi altında gerçekleştirilen laparoskopik kolesistektomi (LK), laparoskopik appendektomi (LA) ve laparoskopik total ekstraparitoneal (TEP) inguinal herni tamirini içeren 171 laparoskopik cerrahi hastasının retrospektif dosya taraması gerçekleştirildi. Demografik veriler, anestezi ve cerrahi tipi, Amerikan Anestezistler Derneği [American Society of Anesthesiologist (ASA)] fizyolojik skoru, prosedür süreleri, yanda hastalıklar, peroperatif ve postoperatif yan etkiler, postoperatif cerrahi alan ağrısı ve hasta memnuniyeti kaydedildi.

Bulgular: Peroperatif yan etkiler abdominal ağrı/rahatsızlık (%18,7), omuz ağrısı (%13,5), anksiyete (%7,6) ve hipotansiyon (%3,5). Postoperatif yan etkiler omuz ağrısı (%8,7), üriner retansiyon (%7), baş ağrısı (%6,4) ve postoperatif bulantı kusmayı (%2,3). Cerrahiden sonraki ilk altı saatte analjezik ihtiyacı gösteren cerrahi-alan ağrısı olan hiçbir hasta yoktu. Hastaların %97,7'sinde hasta memnuniyeti yeterliydi.

Sonuç: Rejyonel anestezi postoperatif ağrı kontrolünün iyi olması, minimal yan etkiler, yüksek hasta memnuniyeti ve entübasyona bağlı komplikasyonların olmaması nedeniyle LK, LA ve laparoskopik TEP inguinal herni tamirinde etkili ve güvenli bir anestezi tekniğidir.

Anahtar Sözcükler: Laparoskopik kolesistektomi, laparoskopik appendektomi, laparoskopik inguinal herni tamiri, spinal anestezi, epidural anestezi

Abstract

Aim: Laparoscopic abdominal surgical procedures are usually performed under general anesthesia. In this retrospective study, we aimed to evaluate laparoscopic surgical operations performed with regional anesthesia.

Methods: We performed a retrospective chart review of 171 laparoscopic surgery patients including laparoscopic cholecystectomy (LC), laparoscopic appendectomy (LA) and laparoscopic totally extraperitoneal (TEP) inguinal hernia repair under regional anesthesia from May 2014 to July 2016. Demographic data, type of anesthesia and surgery, American Society of Anesthesiologist (ASA) physical status score, length of procedure, co-existing disease, preoperative and postoperative side effects, postoperative surgical-site pain, and patient satisfaction were recorded.

Results: Preoperative side effects were abdominal pain/discomfort (18.7%), shoulder pain (13.5%), anxiety (7.6%) and hypotension (3.5%). Postoperative side effects were shoulder pain (8.7%), urinary retention (7%), headache (6.4%), nausea and vomiting (2.3%). In the first six hours after the surgery, no patients had surgical site pain requiring analgesic treatment. Patient satisfaction was sufficient in 97.7% of patients.

Conclusion: Regional anesthesia is an effective and safe anesthesia technique in LC, LA and laparoscopic TEP inguinal hernia repair due to good postoperative pain control, minimal side effects, high patients satisfaction rates and absence of intubation-related complications.

Keywords: Laparoscopic cholecystectomy, laparoscopic appendectomy, laparoscopic inguinal hernia repair, spinal anesthesia, epidural anesthesia

Giriş

Semm'in (1) 1983 yılında gerçekleştirdiği ilk laparoskopik apendektomiden günümüze laparoskopik cerrahideki gelişmeler cerrahi prosedürlerde devrim yaratmıştır. Minimal invaziv bir girişim olmasına bağlı olarak daha kısa hastanede yatış süresi, gündelik aktiviteye hızlı dönüş, daha iyi kozmetik sonuçlar, postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacının daha az olması, daha düşük yara yeri enfeksiyonu insidansı, perioperatif ve postoperatif mortalite ve morbiditede iyileşme laparoskopik cerrahinin açık cerrahiye olan üstünlükleridir (2,3).

Tüm bu yararlarına karşın anestezi uzmanları, laparoskopik cerrahi sırasında karbondioksit gaz insüflasyonu ile oluşturulan pnömoperitoneum ve ekstrem hasta pozisyonlarının yol açtığı respiratuvar, kardiyovasküler ve renal sistemdeki patofizyolojik değişiklikler gibi yeni sorunlarla tanışmak zorunda kalmışlardır (4-6).

Laparoskopik prosedürler geleneksel olarak endotrakeal entübasyon eşliğinde kontrole ventilasyon ve genel anestezi altında gerçekleştirilmektedir. Bunun nedeni uyanık hastalarda, aspirasyonun ve girişim sırasında uyanık hastalar tarafından tolere edilemeyeceği düşünülen pnömoperitoneuma sekonder solunumsal ve abdominal rahatsızlık hissi ve omuz ağrısının önlenmesi veya yetersiz kas gevşemesi olabilir (7-10). Rejyonal anestezi altında gerçekleştirilen ilk laparoskopik cerrahi girişimler genel anestezinin riskli olduğu hastalarla sınırlıydı (11-13).

Son yıllarda laparoskopik olarak gerçekleştirilen kolesistektomi, apendektomi ve inguinal herni onarımında rejyonal anestezi tekniklerine artan bir ilgi vardır (14,15). Bu çalışmada kombine spinal epidural anestezi (KSEA) ve spinal anestezi (SA) altında laparoskopik olarak gerçekleştirilen 171 kolesistektomi, apendektomi ve total ekstraparitoneal (TEP) inguinal herni tamiri olgusunu retrospektif olarak değerlendirdik.

Yöntemler

Bu rejyonal anestezi altında gerçekleştirilen laparoskopik cerrahi girişimlerin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmadır. Mayıs 2014-Temmuz 2016 tarihleri arasında KSEA veya SA altında uygulanan laparoskopik kolesistektomi (LK), laparoskopik appendektomi (LA) ve laparoskopik TEP inguinal herni tamirini içeren laparoskopik cerrahi girişimlerin uygulandığı tüm hastalar çalışmaya alındı. Açık cerrahiye veya genel anesteziye geçilmek zorunda kalan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Veriler, hasta dosyalarının taranması ve hastane veri kayıt sisteminin incelenmesiyle elde edildi. Veri kayıt sisteminden bilgiler özel bir bilgisayar programı (Panates Bilgi, Bornova, İzmir, Türkiye) yardımıyla elde edildi. Her hasta için demografik veriler, uygulanan cerrahi ve rejyonal anestezi tipi, Amerikan Anestezistler Derneği [American

Society of Anesthesiologist (ASA)] fizyolojik skor, yandaş hastalıklar, cerrahi süre (ilk insizyon ile son dikiş arasındaki süre), toplam süre (spinal giriş ile son sütür arasındaki süre), perioperatif ve postoperatif yan etkiler, postoperatif ağrı düzeyi ve hasta memnuniyeti bilgileri kaydedildi.

Hipotansiyon, ortalama arter basıncında %30 daha fazla düşüş veya sistolik arter basıncının 90 mmHg'nin altına inmesi; bradikardi, kalp hızının 50 atım/dakikanın altında olması ve hipoksemi, periferik oksijen saturasyonunun %90'dan daha düşük olması olarak tanımlandı.

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonuçlarının değerlendirilmesinde, Windows için SPSS istatistik paket programı (Statistical Package for Social Sciences, version 16.0, SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik sonuçları numerik değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) ve kategorik değişkenler için hasta sayısı ve/veya yüzdesi olarak verildi. Kategorik değişkenlerin oranı gruplar arasında ki-kare testi ile karşılaştırıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Mayıs 2014-Temmuz 2016 tarihleri arasında KSEA veya SA altında laparoskopik olarak kolesistektomi, apendektomi ve TEP inguinal herni tamirinin başarı ile tamamlandığı 171 hasta retrospektif olarak değerlendirildi (Tablo 1). Tüm prosedürlerin aynı cerrahi ve anestezi ekip tarafından gerçekleştirildiği görüldü. Tüm hastalarda standart KSEA ve SA tekniği uygulanmış ve girişimden 20 dakika önce i.v. 10 mL/kg ringer laktat ile sıvı ön yüklemesi ve operasyon süresince 6 mL/kg/saat ile idame sıvı infüzyonu yapılmıştı.

SA bir 26G "pencil point" spinal iğne ile oturur pozisyonda, orta hattan L3-L4 interspinöz aralıktan subaraknoid aralığa 3 mL %0,5'lik (15 mg) hiperbarik bupivakain ve 10 μ g fentanil verilerek uygulanmıştı. KSEA, bir "Tuohy" iğnenin içinden 26G spinal iğne geçirilerek subaraknoid aralığa enjekte edilen 15 mg hiperbarik bupivakain ile birlikte 10 μ g fentanil ve sefalet doğru yönlendirilen bir epidural kateterden epidural boşluğa verilen 10 mL %0,5'lik bupivakain, 5 mL %2'lik lidokain, 1 mL fentanil ve 4 mL izotonik salin ile gerçekleştirilmişti. İşlem tamamlandıktan hemen sonra hastalara 15°C trendelenburg pozisyonu verilerek, hem SA hem de KSEA uygulanan hastalarda duysal blok düzeyi 1 dakika aralarla pin prik testiyle kontrol edilmiş ve cerrahi girişim için kabul edilen yeterli duysal blok (T4) düzeyine ulaşıldığında cerrahi başlatılmıştı.

Hastaların tümünde sürekli elektrokardiyografi, non-invaziv kan basıncı, kalp hızı, solunum hızı ve periferik oksijen saturasyonunu (SpO₂) içeren standart anestezi monitörizasyonu sağlanmıştı.

Hastaların yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, beden kitle indeksi (BKİ), ASA sınıflaması, maksimal duysal blok yüksekliği ve yandaş hastalık sıklığı (diabetes mellitus, hipertansiyon, diğer) ve prosedür süreleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Pnömooperitoneum sonrası en sık gözlenen perioperatif yan etki abdominal rahatsızlık/ağrı (%18,7), sağ omuz ağrısı

(%13,5) ve anksiyete (%7,6) idi ve fentanil 1-2 µg/kg ve/veya midazolam 0,015-0,030 mg/kg tedavisiyle tümünde iyileşme sağlanmıştı. Laparoskopik TEP inguinal herni tamiri uygulanan hiçbir hastada abdominal rahatsızlık/ağrı gözlenmedi ve bu LK ve LA’ya göre anlamlı ölçüde farklıydı (p=0,024). Altı hastada (%3,5) sıvı replasmanı ile kısa sürede düzelen ve vasopressör tedavi gerektirmeyen hipotansiyon meydana gelmişti. Omuz ağrısı, hipotansiyon ve anksiyete görülme sıklıklarının uygulanan cerrahi tipine göre anlamlı bir fark göstermediğini bulduk. LK uygulanan bir hastada perioperatif olarak i.v. 8 mg ondansetron ile düzelen bulantı meydana gelmişti. Hiçbir hastada bradikardi veya solunum sıkıntısı/depresyonu görülmemişti (Tablo 2). Perioperatif olarak 111 hastada (%64,9) hiçbir yan etkiye rastlanmadığı tespit edildi.

Operasyondan sonraki ilk 24 saatte gözlenen yan etkiler Tablo 3’te gösterildi. Toplam 15 hasta (%8,8) cerrahiden sonraki ilk birkaç saat içinde tedavi gerektirmeden ortadan kaybolan hafif omuz ağrısı bildirmişti. On iki hastada (%7,0) üriner kateterizasyon ile tedavi edilen ve buna bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmeksizin ilk saat içinde çekilen üriner retansiyon (ÜR) gelişmişti. Postoperatif bulantı kusmaya (POBK) sadece LK uygulanan dört hastada (%2,3) rastlanmıştı. Postspinal dural zedelenmeye bağlı baş ağrısı insidansının, LA uygulanan hastalarda anlamlı ölçüde daha fazla olduğu görüldü (p=0,009).

Postoperatif cerrahi-alan ağrısı operasyondan hemen sonra ve 6, 12 ve 24. saatlerde vizüel analog skala (VAS) ile değerlendirilmişti (sırasıyla VAS-0, VAS-6, VAS-12 ve VAS-24). Postoperatif cerrahi-alan ağrısı, VAS \geq 3 olduğunda, 100 mL salin içinde 50 mg tramadolün 30 dakikada infüzyonuyla tedavi edilmişti. Cerrahiden hemen sonra 118 hastada (%69) VAS=0 olarak ölçülmüştü ve ilk altı saatte hiçbir hastanın analjezik tedaviye ihtiyaç duymadığı görüldü. Postoperatif altıncı saatte tüm hastalarda VAS değeri 3-6 arasındaydı ve tramadol ile uygulanan analjezik tedavinin yeterli olduğu görülmüştü. Postoperatif 12. saatte ise 26 hastada (%15,2) tramadol ile analjezik tedavi tekrarlanmıştı. Operasyondan 24 saat sonra hiçbir hasta tedavi gerektirecek düzeyde bir ağrıdan şikayet etmemişti (Tablo 4).

Tablo 1. Hastaların özellikleri	
Yaş (yıl)	44±17
Cinsiyet (n)	
Erkek	88 (%51,5)
Kadın	83 (%48,5)
Ağırlık (kg)	78±14
Boy (cm)	168±8
BKİ (kg/m ²)	27,81±5,29
ASA I / II / III (n)	
I	113 (%66,1)
II	45 (%26,3)
III	13 (%7,6)
MBY (dermatom seviyesi) (n)	
T2	16 (%9,4)
T3	121 (%70,8)
T4	34 (%19,9)
Dren kullanımı (n)	20 (%11,7)
Yandaş hastalık (n)	41 (%24)
Hipertansiyon	30 (%17,5)
Diabetes mellitus	24 (%14)
Diğer	12 (%7)
Prosedür süreleri (dakika)	
Cerrahi süre	31±7
Toplam süre	60±9
Laparoskopik prosedür (n)	
Kolesistektomi	112 (%65,5)
Apendektomi	33 (%19,3)
TEP inguinal herni tamiri	26 (%15,2)
BKİ: Beden kitle indeksi, ASA: Amerikan Anestezistler Derneği (American Society of Anesthesiologist), MBY: Maksimal blok yüksekliği, TEP: Total ekstraparitoneal	

Tablo 2. Perioperatif yan etkiler					
Perioperatif yan etki	LK (n=112)	LA (n=33)	LapTEP-HT (n=26)	Toplam (n=171)	p
Abdominal rahatsızlık/ağrı	26 (%23,2)	6 (%18,2)	0 (%0)	32 (%18,7)	0,024
Omuz ağrısı	13 (%11,6)	8 (%24,2)	2 (%7,7)	23 (%13,5)	0,113
Anksiyete	8 (%7,1)	5 (%15,2)	0 (%0)	13 (%7,6)	0,088
Hipotansiyon	2 (%1,8)	2 (%6,1)	2 (%7,7)	6 (%3,5)	0,228
Bulantı/kusma	1 (%0,09)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0,767
LK: Laparoskopik kolesistektomi, LA: Laparoskopik apendektomi, LapTEP-HT: Laparoskopik total ekstraparitoneal herni tamiri					

Prosedürden duyulan hasta memnuniyeti beş ölçekli Likert skalası (1=hiç memnun değilim, 5=çok memnunum) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hastaların prosedürden duydukları memnuniyetin %97,7'sinde yeterli olduğu görüldü (Tablo 5).

Tartışma

Laparoskopik abdominal cerrahi girişimler için endotrakeal entübasyon ve kontrole ventilasyona imkan sağlaması nedeniyle genel anestezi tercih edilmektedir. Bu çalışmada KSEA ve SA'nın LK, LA ve laparoskopik TEP inguinal herni tamirini içeren laparoskopik cerrahi girişimler için uygun ve güvenli bir anestezi tekniği olduğunu ve genel anesteziye bir alternatif olabileceğini gösterdik. Elde ettiğimiz bu sonuçlar önceki çalışmaların sonuçlarını güçlendirmektedir (7-18).

Rejyonal anestezi ile gerçekleştirilen laparoskopik cerrahilerde aşılması gereken en önemli problem yeterli anestezi düzeyi ve kas gevşemesinin sağlanmasıdır. Optimal

duysal blok için bir konsensus olmamasına rağmen, T3-T4 dermatomal seviyedeki duysal bloğun bu girişimler için yeterli anestezi sağladığı bildirilmektedir (16,18-21). Elde ettiğimiz T2-T3 duysal bloğun rejyonal anesteziye bağlı kardiyovasküler ve solunumsal herhangi bir ciddi yan etkiye yol açmaksızın yeterli anestezi sağladığını gördük.

Subaraknoid ve epidural alana uygulanan lokal anestetik ve opioidlerin etkisinin cerrahi sonrasında da devam etmesine bağlı olarak postoperatif ilk altı saat boyunca iyi bir cerrahi alan ağrı kontrolü sağlanmış ve analjezik tedaviye gerek duyulmamıştır. Bu bulgular rejyonal anestezinin genel anesteziye göre daha iyi postoperatif ağrı kontrolü sağladığı ve daha az analjezik ihtiyacı olduğunu gösteren çalışmaları desteklemektedir (7,10,18).

LK ve LA uygulanan hastalarda en sık görülen yan etki abdominal rahatsızlık/ağrıydı (sırasıyla %23,2 ve %18,2). Bu abdominal ağrı/rahatsızlık LK ve LA'da intraperitoneal karbondioksit gaz insüflasyonu ve LA'da ayrıca hastaya baş aşağı pozisyon verilmesine bağlı olarak meydana gelen intraabdominal basınç artışının bir sonucudur (10,16,22). Buna karşın laparoskopik TEP inguinal herni tamirinde karbondioksit gaz insüflasyonunun peritoneal boşluğa değil ekstraperitoneal alana yapılması nedeniyle hiçbir hastada abdominal rahatsızlık/ağrı şikayeti gözlemedik. Abdominal rahatsızlık/ağrı, rejyonal anestezi altındaki uyanık hastalarda anksiyeteye yol açabilir. Anksiyetesi olan tüm hastalarımızda aynı zamanda abdominal rahatsızlık/ağrı olması, midazolam ve fentanil tedavisi ile anksiyetenin ortadan kalkması ve laparoskopik TEP inguinal herni tamiri uygulanan hastalarda anksiyete olmaması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Pnömooperitoneuma bağlı olarak ortaya çıkan bir diğer perioperatif yan etki olan omuz ağrısı, tedavi gerektirmeyecek derecede hafif olabildiği gibi, i.v. opioid uygulanmasını veya genel anesteziye geçilmesini gerektirecek kadar şiddetli de olabilir (16,18,23). Tüm hastalarda i.v. fentanil tedavisinin omuz ağrısının ortadan kaldırılmasında yeterli olduğunu gördük ve hiçbir hastada genel anesteziye geçilmedi. Pnömooperitoneum basıncındaki azalma omuz ağrısı görülme sıklığını azaltmaktadır (24). Çalışmamızda omuz ağrısı insidansının düşük olmasını pnömooperitoneum basıncının 10 mmHg ile sınırlandırılmasıyla açıklayabiliriz. Omuz ağrısı, karbondioksit pnömooperitoneuma bağlı diafragma irritasyonunun bir sonucudur ve frenik sinir (C3-C5) tarafından taşınan bir yansıma ağrısıdır (25). Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da LA'da omuz ağrısının, LK'ya göre yaklaşık olarak iki kat, laparoskopik TEP inguinal herni tamirine göre ise üç kat daha fazla görüldüğünü bulduk. LA'da hastaya baş aşağı pozisyon verilmesiyle intraabdominal sıvı

Tablo 3. Postoperatif yan etkiler

Postoperatif yan etki	LK (n=112)	LA (n=33)	LapTEP-HT (n=26)	Toplam (n=171)	p
Omuz ağrısı	10 (%8,9)	3 (%9,1)	2 (%7,7)	15 (%8,7)	0,978
Üriner retansiyon	6 (%5,4)	4 (%2,1)	2 (%7,7)	12 (%7,0)	0,405
Baş ağrısı	4 (%3,6)	6 (%18,2)	1 (%3,8)	11 (%6,4)	0,009
POBK	4 (%3,6)	0 (%0)	0 (%0)	4 (%2,3)	0,340

LK: Laparoskopik kolesistektomi, LA: Laparoskopik appendektomi, LapTEP-HT: Laparoskopik total ekstraperitoneal herni tamiri, POBK: Postoperatif bulantı kusma

Table 4. Postoperatif ağrı değerlendirilmesi

Ölçüm zamanı	VAS değeri medyan (min-maks)
VAS-0	0 (0-2)
VAS-6	4 (3-6)
VAS-12 h	1 (0-4)
VAS-24 h	1 (0-2)

VAS: Visual analog skala, Min.: Minimum, Maks.: Maksimum

Tablo 5. Hasta memnuniyetinin değerlendirilmesi

Likert ölçeği	Hasta sayısı n (%)
5=çok memnunum	47 (%27,5)
4=memnunum	93 (%54,4)
3=ne memnunum, ne değilim	27 (%15,8)
2=memnun değilim	4 (%2,3)
1=hiç memnun değilim	0 (%0)

ve kanın diafragma doğru yönlendiği daha sık omuz ağrısı görülmesinin nedeni olabilir (8,16). Laparoskopik TEP herni tamirinde karbondioksit insüflasyonu her ne kadar ekstrapitoneal alana yapılırsa da, disseksiyon sırasında periton yırtıklarına bağlı olarak pnömoperitoneum gelişebilir (9). Sung ve ark. (26) laparoskopik TEP inguinal herni tamiri sırasında hastaların yaklaşık olarak üçte birinde pnömoperitoneum geliştiğini ve bu hastalarda pnömoperitoneum gelişmeyenlere göre omuz ağrısının daha sık görüldüğü bildirmektedir. Biz omuz ağrısı insidansını Sung ve ark.'na (26) göre daha düşük bulduk (%7,7'ye karşı %23,7). Bu, cerrahi deneyim ve hasta özelliklerine bağlı olarak daha düşük oranda periton hasarı ve pnömoperitoneuma bağlı olabilir. Hipotansiyon SA'ya bağlı en önemli komplikasyonlardan birisidir. Sempatik efferent liflerin blokajıyla oluşan periferik vazodilatasyon ve kalbe venöz geri dönüşte azalma hipotansiyonun nedenidir ve duysal blok yüksekliği arttıkça hipotansiyonun şiddeti ve sıklığı artar (27,28). Rejyonal anestezi ile gerçekleştirilen laparoskopik cerrahide pnömoperitoneumun kendisi de SA'nın etkilerini dengeleyen hemodinamik değişikliklere yol açar. Batın içi basınçta artış renin-angiotensin-aldosteron sistemini uyararak sempatik tonusu artırır ve yeterli intravasküler hacim varlığında iç organlardaki kanı sistemik venlere yönlendirerek kalp debisi ve sistemik arter basıncında artışa neden olur (6,29,30). Laparoskopik cerrahide SA'ya bağlı hipotansiyon insidansı %11,5 ile %18,2 arasında bildirilmektedir (8,14,16,30). Bu çalışmada kardiyovasküler değişiklikler minimaldi ve hipotansiyon 250 mL izotonik salinin 5 dakika içinde verilmesiyle kolaylıkla tedavi edilmiş ve hiçbir hastada bradikardi görülmemiştir. T2-T4 duysal blok yüksekliği elde etmemize rağmen hipotansiyona az rastlamamızı, SA'dan önce yeterli sıvı ön-yüklemesinin sağlanması; 6 mL/kg/saat hızda idame sıvı infüzyonuna devam edilmesi ve pnömoperitoneumun yukarıda anlatılan etkileri ile açıklayabiliriz.

Bu çalışmada omuz ağrısı, üriner retansiyon, spinal baş ağrısı ve POBK, postoperatif komplikasyonlar olarak tespit edildi. Postoperatif omuz ağrısı insidansı rejyonal anestezi için %5,3-16 olarak bildirilmektedir ve bizim sonuçlarımıza benzerlik göstermektedir (8,19,20,22,31). Omuz ağrısı residüel karbondioksitin neden olduğu diafragma irritasyonunun bir sonucudur (32). Batın içinde kalan karbondioksit kana difüze olarak ventilasyonla atılır (6). Rejyonal anestezinin pulmoner fonksiyonlar üzerindeki etkisinin minimal olması, postoperatif olarak kana difüze olan karbondioksitin kolaylıkla elimine edilmesini sağlayacaktır (33). Bu postoperatif omuz ağrısı insidansın neden düşük ve kısa süreli olduğunu açıklamaktadır. ÜR ve dural delinmeye bağlı baş ağrısı rejyonal anesteziye

bağlı olarak gelişen postoperatif komplikasyonlardır. ÜR ve üriner kateterizasyon antibiyoterapi gerektiren üriner enfeksiyonlara yol açarak hastanede yatış süresinin uzamasına yol açabilir (10). Çalışmamızdaki ÜR insidansı, önceki raporlarla benzerdi (10,14,20). SA'ya bağlı baş ağrısı insidansı laparoskopik cerrahi sonrası %0-8,3 olarak bildirilmektedir (14,19,20,26). Baş ağrısı, küçük çaplı travmatik spinal iğnelerin kullanıma girmesiyle önemli oranda azalmasına rağmen birkaç güne kadar uzayabilmekte ve hastaneden çıkışı geciktirebilmektedir (14,34). Bu çalışmada baş ağrısı insidansını öncekilere benzer olarak %6,4 bulduk. Ancak LA uygulanan hastalarda baş ağrısı insidansını diğer prosedürlere göre anlamlı olarak daha yüksek olarak bulduk. LA hastaları diğer prosedürlerin uygulandığı hastalara göre daha genç (28±10'a karşı 48±16) ve daha düşük BKİ'de (23,83±3,79'a karşı 28,76±5,16) sahiptiler. SA'ya bağlı baş ağrısı için iki bağımsız risk faktörünü olan genç yaş ve düşük BKİ'nin bunun nedeni olduğunu düşündük (35). Ek olarak 1 L izotonik salin ve i.v. 50 mg tramadol verilmesiyle baş ağrısı başarılı bir şekilde tedavi edildi ve hiçbir hastada hastaneden çıkışta gecikmeye neden olmadı.

POBK, genel anestezi altında gerçekleştirilen laparoskopik cerrahilerde hastaların neredeyse yarısında görülen ve hastanede yatış süresinin uzamasına neden olan önemli bir şikayettir (14,35). Rejyonal anestezi ile POBK insidansında önemli düşüşler olduğu bildirilmektedir (36). Bu çalışmada rejyonal anestezi ile POBK'nin önemli bir problem olmadığını gördük.

Sonuç

LK, LA ve laparoskopik TEP inguinal herni operasyonları için rejyonal anestezinin uygun ve güvenli bir teknik olduğunu gördük. Yan etki insidansının düşük ve kolaylıkla tedavi edilebilir olması, yüksek hasta memnuniyeti, uzun bir postoperatif ağrısız dönem sağlaması, POBK'nin az görülmesi ve entübasyona bağlı komplikasyonlardan koruması gibi avantajlara sahip olması KSEA ve SA'yı genel anesteziye iyi bir alternatif yapmaktadır. Özellikle genel anestezi için yüksek riskli hastalarda uygun bir seçenek olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Retrospektif çalışma.

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: T.D. Konsept: S.U., T.D. Dizayn: S.U., T.D. Veri Toplama veya İşleme: S.U., T.D. Analiz

veya Yorumlama: S.U. Literatür Arama: S.U. Yazan: S.U., T.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983;15:59-64.
2. Jaschinski T, Mosch C, Eikermann M, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open appendectomy in patients with suspected appendicitis: a systematic review of meta-analyses of randomised controlled trials. *BMC Gastroenterol* 2015;15:48.
3. Coccolini F, Catena F, Pisano M, et al. Open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis. Systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2015;18:196-204.
4. Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-Khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth* 2006;18:67-78.
5. Wittgen CM, Andrus CH, Fitzgerald SD, Baudendistel LJ, Dahms TE, Kaminski DL. Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1991;126:997-1000.
6. Cunningham AJ. Anesthetic implications of laparoscopic surgery. *Yale J Biol Med* 1998;71:551-78.
7. Yu G, Wen Q, Qiu L, Bo L, Yu J. laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia vs. general anesthesia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol* 2015;15:176.
8. Mane RS, Patil MC, Kedarshvara KS, Sanikop CS. Combined spinal epidural anesthesia for laparoscopic appendectomy in adults: A case series. *Saudi J Anaesth* 2012;6:27-30.
9. Molinelli BM, Tagliavia A, Bernstein D. Total extraperitoneal preperitoneal laparoscopic hernia repair using spinal anesthesia. *JLS* 2006;10:341-4.
10. Tzovaras G, Fafoulakis F, Pratsas K, Georgopoulou S, Stamatiou G, Hatzitheofilou C. Spinal vs general anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: interim analysis of a controlled randomized trial. *Arch Surg* 2008;143:497-501.
11. Pursnani KG, Bazza Y, Calleja M, Mughal MM. Laparoscopic cholecystectomy under epidural anesthesia in patients with chronic respiratory disease. *Surg Endosc* 1998;12:1082-4.
12. Gramatica L Jr, Brasesco OE, Mercado Luna A, et al. Laparoscopic cholecystectomy performed under regional anesthesia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Surg Endosc* 2002;16:472-5.
13. Ferzli G, Sayad P, Huie F, Hallak A, Usal H. Endoscopic extraperitoneal herniorrhaphy. A 5-year experience. *Surg Endosc* 1998;12:1311-3.
14. Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic surgery using spinal anesthesia. *JLS* 2008;12:133-8.
15. Bajwa SJ, Kulshrestha A. Anesthesia for laparoscopic surgery: General vs regional anesthesia. *J Minim Access Surg* 2016;12:4-9.
16. Jun GW, Kim MS, Yang HJ, et al. Laparoscopic appendectomy under spinal anesthesia with dexmedetomidine infusion. *Korean J Anesthesiol* 2014;67:246-51.
17. Olonisakin RP, Sotunmbi PT, Afuwape OO, Ayandipo OO, Adigun TA. Regional anaesthetic technique for laparoscopic appendectomy in Ibadan. *Afr J Med Med Sci* 2014;43:219-23.
18. Tiwari S, Chauhan A, Chatterjee P, Alam MT. Laparoscopic cholecystectomy under spinal anaesthesia: A prospective, randomised study. *J Minim Access Surg* 2013;9:65-71.
19. Imbelloni LE. Spinal anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: Thoracic vs. Lumbar Technique. *Saudi J Anaesth* 2014;8:477-83.
20. Donmez T, Erdem VM, Sunamak O, Erdem DA, Avaroglu HI. Laparoscopic total extraperitoneal repair under spinal anesthesia versus general anesthesia: a randomized prospective study. *Ther Clin Risk Manag* 2016;12:1599-608.
21. Mehta N, Dar MR, Sharma S, Mehta KS. Thoracic combined spinal epidural anesthesia for laparoscopic cholecystectomy: A feasibility study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2016;32:224-8.
22. van Zundert AA, Stultiens G, Jakimowicz JJ, et al. Laparoscopic cholecystectomy under segmental thoracic spinal anaesthesia: a feasibility study. *Br J Anaesth* 2007;98:682-6.
23. Kar M, Kar JK, Debnath B. Experience of laparoscopic cholecystectomy under spinal anesthesia with low-pressure pneumoperitoneum-prospective study of 300 cases. *Saudi J Gastroenterol* 2011;17:203-7.
24. Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Low pressure versus standard pressure pneumoperitoneum in laparoscopic cholecystectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD006930.
25. Tsai HW, Chen YJ, Ho CM, et al. Maneuvers to decrease laparoscopy-induced shoulder and upper abdominal pain: a randomized controlled study. *Arch Surg* 2011;146:1360-6.
26. Sung TY, Kim MS, Cho CK, et al. Clinical effects of intrathecal fentanyl on shoulder tip pain in laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair under spinal anaesthesia: a double-blind, prospective, randomized controlled trial. *J Int Med Res* 2013;41:1160-70.
27. Brull R, Macfarlane AJR, Chan WVS. Spinal, Epidural and Caudal Anesthesia In: Miller RD, editor. *Miller's Anesthesia*. 8th. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p. 1684-1721.
28. Hartmann B, Junger A, Klasen J, et al. The incidence and risk factors for hypotension after spinal anesthesia induction: an analysis with automated data collection. *Anesth Analg* 2002;94:1521-9.
29. Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A, et al. Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg* 2004;21:95-105.

30. Dexter SP, Vucevic M, Gibson J, McMahon MJ. Hemodynamic consequences of high- and low-pressure capnoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1999;13:376-81.
31. Sinha R, Gurwara AK, Gupta SC. Laparoscopic total extraperitoneal inguinal hernia repair under spinal anesthesia: a study of 480 patients. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2008;18:673-7.
32. Sabzi Sarvestani A, Zamiri M. Residual pneumoperitoneum volume and postlaparoscopic cholecystectomy pain. *Anesth Pain Med* 2014;4:e17366.
33. Bablekos GD, Michaelides SA, Analitis A, Charalabopoulos KA. Effects of laparoscopic cholecystectomy on lung function: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2014;20:17603-17.
34. Turnbull DK, Shepherd DB. Post-dural puncture headache: pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth* 2003;91:718-29.
35. do Amaral PC, Filho Ede M, Galvao TD, et al. Factors leading to long-term hospitalization after laparoscopic appendectomy. *JSLs* 2006;10:355-8.
36. Wang XX, Zhou Q, Pan DB, et al. Comparison of postoperative events between spinal anesthesia and general anesthesia in laparoscopic cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2016;2016:9480539.



Kronik Hepatit ve Siroz Ayırımında Fibrozis İndeksinin Değeri

The Value of Fibrosis Index in Discrimination of Chronic Hepatitis and Cirrhosis

Gökhan Söker, Bozkurt Gülek, Agah Bahadır Öztürk*, Özgür Karabıyık**, Mehmet Ali Akın, Ömer Kaya, Okan Dilek, Cengiz Yılmaz

Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Adana, Türkiye

*Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Adıyaman, Türkiye

**Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, Kayseri, Türkiye

Öz

Amaç: Kronik hepatit ve siroz ayırımında Doppler ultrasonografi (US) ve fibrozis indeksinin değerini araştırmaktır.

Yöntemler: Bu çalışmaya 67 hepatit B ve C'si olan ancak siroz gelişmeyen hasta ve 28 siroz hastası katıldı. Tüm hastalara karaciğere yönelik Doppler US yapıldı. Kantitatif Doppler parametreleri elde edildi ve fibrozis indeksi hesaplandı. Sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı ve kronik hepatit ve siroz gruplarını ayırmak için fibrozis indeksi eşik değeri elde edildi.

Bulgular: Kronik hepatit hasta grubunda fibrozis indeksi değeri ortalama $3,23 \pm 0,85$ bulundu. Siroz hasta grubunda ise fibrozis indeksi değeri ortalama $5,40 \pm 1,8$ bulundu. Her iki grup arasında fibrozis indeksleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Fibrozis indeksi eşik değeri 4,57 seçildiğinde duyarlılık %97, özgüllük ise %71 bulundu.

Sonuç: Fibrozis indeksi kronik hepatit hastalarının takibinde ve biyopsi yapılacak hastaların seçiminde faydalı olabilir.

Anahtar Sözcükler: Doppler ultrasonografi, fibrozis indeksi, kronik hepatit, siroz

Abstract

Aim: To evaluate the value of Doppler ultrasonography (US) and fibrosis index in differentiating between chronic hepatitis and cirrhosis.

Methods: Sixty-seven non-cirrhotic viral hepatitis B and C patients and 28 cirrhotic patients were included in this study. All patients were examined by liver Doppler US. Quantitative Doppler parameters were obtained and fibrosis index was calculated. The results were evaluated statistically and a cut-off value for fibrosis index was obtained to differentiate between chronic hepatitis and cirrhosis groups.

Results: The mean fibrosis index value in chronic hepatitis group and cirrhotic patients was 3.23 ± 0.85 and 5.40 ± 1.8 , respectively. The difference between the two groups was statistically significant ($p < 0.05$). Taking a cut-off value of 4.57 for fibrosis index, a sensitivity of 97% and a specificity of 71% were obtained.

Conclusion: Fibrosis index may be valuable in monitoring of patients with chronic hepatitis and may be helpful in selecting patients who require biopsy.

Keywords: Doppler ultrasonography, fibrosis index, chronic hepatitis, cirrhosis

Giriş

Kronik viral hepatit sıklıkla hepatit B ve C virüsleri tarafından oluşturulur. Virüse bağlı hepatitin ana sonucu karaciğer fibrozisine ilerleme ve sirozdur (1,2). Karaciğer fibrozis evresinin doğru tanımlanması, tedavinin planlanmasında ve kronik karaciğer hastalığının takibinde önemlidir (1). Biyopsi, fibrozis evresinin belirlenmesinde standart olarak kullanılan yöntemdir. Ancak biyopsi invaziv bir işlemdir ve komplikasyon riski mevcuttur. Ayrıca bazı hastalarda yalancı sonuç verebilmektedir (3). Bu nedenler,

karaciğer fibrozis evresinin takibinde biyopsinin rutin kullanımını kısıtlamaktadır.

B mod ultrasonografi (US) kronik hepatit hastalarında ilk tercih edilen görüntüleme yöntemidir. B mod US sirozun parankimal ve portal hipertansiyona bağlı bulgularının tanısında oldukça yardımcıdır (4). Kronik karaciğer hastalarında normal karaciğer parankim ekojenitesi varlığında ve portal hipertansiyon bulguları olmadığında US'nin tanısallık değeri kısıtlanmaktadır. Kronik karaciğer hastalığı siroza ilerlerken karaciğerin hemodinamisinde

değişiklikler oluşur. Enflamatuvar sitokinler ve anatomik onarım, dilatasyon ya da konstrikasyon yoluyla hepatik sirkülasyonu etkiler (5,6). Doppler US, B mod US bulguları normal olan kronik karaciğer hastalarında dahi karaciğer hemodinamisindeki değişiklikleri belirler ve ayrıca kalitatif ve kantitatif ölçümlere olanak sağlar (7). Birçok araştırmacı farklı Doppler parametreleri kullanarak bu hemodinamik değişiklikleri değerlendirmeye çalışmıştır (2,5,8-10). Kronik karaciğer hastalığı ve sirozu ayırmada fibrozis indeksi tanımlanmış ve fibrozis indeksinin siroz hastalarında daha yüksek olduğu bulunmuştur (11). Biz bu çalışmada kronik viral hepatit ve viral hepatite bağlı siroz hastalarında elde edilen fibrozis indeksi arasında farklılık olup olmadığını daha geniş hasta grubunda araştırdık. Ayrıca bu iki hasta grubunun fibrozis indeksleri arasında eşik değeri araştırdık.

Yöntemler

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar kılavuzluğunda yapıldı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (Karar no: 35). Çalışmaya katılan tüm hastalara bilgilendirilmiş gönüllü olur formları okutuldu ve onayları alındı. Çalışmaya 95 hasta alındı. Hastalar kronik hepatit ve siroz olarak 2 gruba ayrıldı. İshak ve ark. (12) tarafından hazırlanan evrelemeye göre evre 1-4 fibrozisi olanlar kronik hepatit, evre 5 ve 6 ise siroz olarak değerlendirildi. Serolojik testlerinde hepatit B ya da C saptanan ve son altı aya ait karaciğer biyopsi sonuçları olan hastalar çalışmaya alındı. Viral hepatit dışı nedenle kronik karaciğer hastalığı olanlar, karaciğer hemodinamisini etkileyebilecek kardiyak hastalığı olanlar, hepatik kan akımını etkileyebilecek ilaç alımı olanlar, 20 gr/gün üzerinde alkol alışkanlığı olanlar, evre 2 ya da 3 hepatosteatozu olanlar, dekompanse karaciğer hastalığı hikayesi olanlar, karaciğer tümörü olanlar çalışmaya alınmadı. Her iki grupta tüm hastalara Mindray DC7 ultrason cihazı (Medical International Limited, Shenzhen, China) ile 3,5 MHz abdominal prob kullanılarak karaciğer biyopsi sonuçlarını bilmeyen tek radyolog tarafından bakıldı. Hastalara minimum altı saat açlık sonrası, işlem öncesi en az 20 dakika dinlenmeden sonra bakıldı. Öncelikle gri skalada batın US yapıldı ve daha sonra kantitatif Doppler parametreleri elde edildi. Karaciğer biyopsi sonuçları çalışma sonlandırıldıktan sonra elde edildi. Hepatik arter (HA) maksimum sistolik hız (PSV) ve HA diyasyonel hızı (EDV), interkostal aralıktan, Doppler açısı 30-60°C iken ölçüldü. HA akım formu HA'nın distalinde bifurkasyonun komşuluğundan ya da mümkünse sağ veya sol intrahepatik dalından elde edildi. HA akım formu elde edildikten sonra spektral dalga formu cihaz üzerinde manuel olarak çizildi ve HA rezistivite indeksi (RI) değerleri $HA\ PSV - HA\ EDV / HA\ PSV$ formülüne göre otomatik olarak elde edildi (2). Pik portal akım hızı (PPFV)

portal venin orta kesiminden ölçüldü. Portal ven ölçümü yine interkostal aralıktan, nefes tutma sırasında, Doppler açısı 30-60°C iken elde edildi. Hepatik fibrozis indeksi $100 \times \text{Hepatik arter rezistivite indeksi (HARI)} / \text{Pik Portal Akım Hızı (PPFV)}$ formülü kullanılarak hesaplandı (11).

İstatistiksel Analiz

İstatistik yöntemi olarak SPSS 23.0 (IBM Corporation) programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel bulgular ve gruplar arasında alıcı işletim karakteristiği (receiver operating characteristic) analizi yapılarak eşik değeri tespit edildi. Ayrıca fibrozis değeri ve indeks arasında Pearson korelasyon analizi yapıldı. Gruplar arasında tek örneklem T testi ile RI, PPFV ve fibrozis indeksleri arasındaki fark değerlendirildi ($p < 0,05$).

Bulgular

Çalışmaya katılan olguların 56'sı (%59) erkek, 39'u (%41) kadındı. Hastaların yaşı 18 ile 74 arasındaydı. Ortalama yaş 47 olarak bulundu. Hastaların 70'i (%73,6) hepatit B, 25'i (%26,4) ise hepatit C hastasıydı. Tüm hasta gruplarında; 12 hastada (%12,6) evre 1, 28 hastada (%29,5) evre 2, 19 hastada (%20) evre 3, sekiz hastada (%8,5) evre 4, beş hastada (%5,2) evre 5, 23 hastada (%24,2) evre 6 fibrozis mevcuttu.

Kronik hepatit hasta grubunda fibrozis indeks değerleri minimum 1,52 ve maksimum 6,21 arasında, ortalama $3,23 \pm 0,85$ olarak bulundu. Siroz hasta grubunda ise fibrozis indeks değerleri minimum 2,19 ve maksimum 8,85 arasında, ortalama $5,40 \pm 1,8$ olarak bulundu. Her iki grup arasında fibrozis indeksleri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). Tüm gruplar değerlendirildiğinde fibrozis evresi arttıkça fibrozis indeksinde de artışın olduğu saptandı ($r = 0,634$; $p < 0,001$).

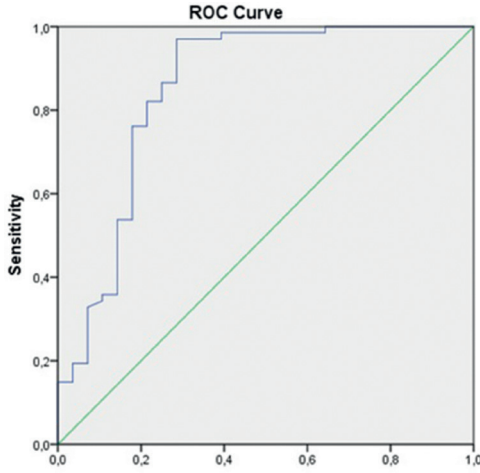
Kronik hepatit ve siroz hasta grubu arasında fibrozis indeksi açısından eşik değeri %97 duyarlılık ve %71 özgüllük ile 4,57 bulundu (Şekil 1).

Siroz grubunda ortalama RI değeri $0,76 \pm 0,06$ bulunmuşken kronik hepatit grubunda ortalama RI değeri $0,70 \pm 0,05$ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında RI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$).

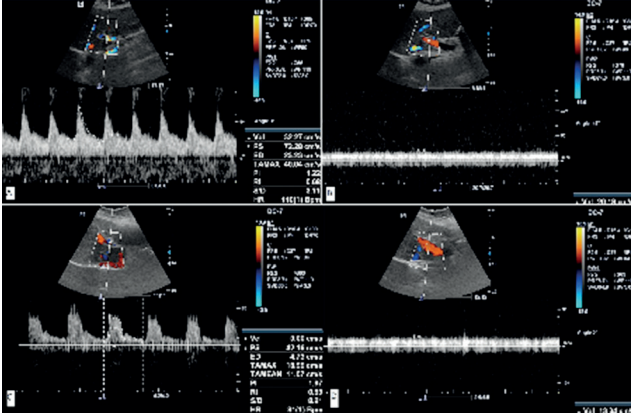
Siroz grubunda ortalama PPFV değeri $15,78 \pm 6,1$ cm/sn bulundu. Aynı değerler kronik hepatit grubu için $21,94 \pm 5,9$ cm/sn olarak hesaplandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$) (Şekil 2).

Tartışma

Erken dönemde tedavi edilebilen kronik hepatit hastalarının bir kısmı, tek tedavi seçeneği transplantasyon olan siroza ilerlediğinden dolayı kronik hepatit-siroz ayrımı son derece önemlidir. Hepatik fibrozisin varlığının ve



Şekil 1. Her iki gruba ait fibrozis indeks değerlerine ait ROC eğrisi: Eğri altındaki alan 0,851 olup istatistiksel olarak anlamlılık mevcuttur ($p < 0,05$)
ROC: Alıcı işletim karakteristiği



Şekil 2. Kırk beş yaşında evre 3 fibrozisi olan (A,B) ve 64 yaşında evre 5 fibrozisi olan (C,D) hastalardan elde edilen HARI ve PPFV değerleri

derecesinin belirlenmesinde biyopsi altın standarttır. Ancak biyopsi ağırlı, invaziv bir işlem olup komplikasyon riski taşımaktadır. Kronik hepatit siroza ilerlerken karaciğerin vasküler akımında değişiklikler oluşmaktadır. Birçok araştırmacı kantitatif Doppler parametrelerini kullanarak karaciğer fibrozisini belirlemeye çalışmıştır. Ancak sadece Doppler parametreleri ile karaciğer fibrozis evresini belirlemek mümkün değildir (2). Kronik hepatit-siroz ayırımının non-invaziv olarak yapılabilmesi büyük klinik yarar sağlayacaktır.

Mazaher ve ark.'nın (11) yaptığı bir çalışmada siroz olan 36 ve kronik hepatiti olan 24 hastada kantitatif Doppler değerleri karşılaştırılmış, her iki grubun RI, PPFV ve fibrozis indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede fark bulunmuştur. Bu çalışmada fibrozis indeks eşik değeri 3,6 seçildiğinde, kronik hepatit-siroz ayırımında duyarlılık %94,4 özgüllük ise %100 olarak hesaplanmıştır.

Bizim çalışmamızda ise kronik hepatit-siroz ayırımında fibrozis indeks eşik değeri %71 özgüllük ve %97 duyarlılık ile 4,57 bulundu. Bu farklılık hasta grupları arasındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesi nedeni ile, yüksek duyarlılık ve özgüllük oranlarına rağmen, fibrozis indeksi biyopsinin yerini alacak gibi görünmemektedir. Bunun yerine biyopsi yapılacak hastaların seçiminde fibrozis indeksi eşik değerini kullanmak daha kullanışlı olabilir.

Birçok çalışmada siroz hastalarında HARI değerinin arttığı gösterilmiştir (2,5,10,13-15). El-Kabbany ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada siroz hastalarında HA'da kan akımı azalırken vasküler direncin arttığı belirtilmektedir. Diğer yandan Sacerdoti ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada ileri evre karaciğer fibrozisinde HARI değerinin arttığı bulunmuştur. Bu çalışmada fibrozis evresi arttıkça RI değerinin de arttığı ayrıca yüksek Child-Pugh skoru olan hastalarda daha yüksek RI değerinin elde edildiği belirtilmektedir. Piscaglia ve ark. (13) tarafından yapılan bir çalışmada karaciğer fibrozisi olan hastalarda artan RI değerlerinin parankimde biriken fibröz dokudan kaynaklandığı öne sürülmüştür. Diğer bir çalışmada ise kronik hepatit ve siroz hastalarında RI eşik değeri tanımlanmaya çalışılmış ve 0,705 değeri seçildiğinde duyarlılık %82,5 ve özgüllük %72,1 bulunmuştur (2). Bu çalışmalarla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kronik hepatit ve siroz hastalarında elde edilen RI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Koda ve ark. (9) tarafından yapılan bir çalışmada hepatik fibrozisin derecesini belirlemede ortalama PFV'nin portal akım volümünden daha duyarlı olduğu belirtilmektedir (9). Diğer yandan Piscaglia ve ark. (13) ortalama PFV ile hepatik fibrozis arasında korelasyon bulmamışlardır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçlar Koda ve ark. (9) tarafından yapılan çalışma ile uyumluuydu. PPFV kronik hepatit grubunda ortalama $15,78 \pm 6,1$ cm/sn; siroz grubunda ise ortalama $21,94 \pm 5,9$ cm/sn bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Doppler US ile biyopsi zamanı arasında bazı hastalarda 3 aya ulaşan farklılık çalışmanın önemli bir limitasyonudur.

Sonuç

Kronik hepatit ve sirozun non-invaziv metotlarla ayrılabilmesi önemlidir. Bu konuda Doppler indekslerini kullanan birçok çalışma yapılmıştır. Son zamanlarda fibrozis indeksi ancak farklı çalışmalarda farklı eşik değerlerinin elde edilmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Fibrozis indeksini biyopsi yapılacak hastaların seçiminde kullanmak kronik hepatit hastalarının yönetiminde katkı sağlayabilir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (Karar no: 35).

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.B.Ö. Konsept: G.S., B.G. Dizayn: C.Y. Veri Toplama veya İşleme: M.A.A., Ö.K., O.D. Analiz veya Yorumlama: Ö.K. Literatür Arama: G.S. Yazan: G.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Davoudi Y, Layegh P, Sima H, Tatari S, Faghani R. Diagnostic Value of Conventional and Doppler Ultrasound Findings in Liver Fibrosis in Patients with Chronic Viral Hepatitis. *J Med Ultrasound* 2015;23:123-8.
2. Soker G, Bahadır Ozturk A, Gulek B, Kuscu F, Bilge Doğan U, Yılmaz C. Doppler ultrasonography helps discriminate between cirrhotic and non-cirrhotic patients with viral B and C hepatitis. *Diagn Interv Imaging* 2016;97:339-45.
3. Bernatik T, Strobel D, Hahn EG, Becker D. Doppler measurements: a surrogate marker of liver fibrosis? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:383-7.
4. Iliopoulos P, Vlychou M, Karatza C, et al. Ultrasonography in differentiation between chronic viral hepatitis and compensated early stage cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:2072-9.
5. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection—analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
6. Kok T, van der Jagt EJ, Haagsma EB, Bijleveld CM, Jansen PL, Boeve VJ. The value of Doppler ultrasound in cirrhosis and portal hypertension. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999;230:82-8.
7. McNaughton DA, Abu-Yousef MM. Doppler US of the liver made simple. *Radiographics* 2011;31:161-88.
8. Murat A, Akarsu S, Cihangiroglu M, Yildirim H, Serhatlioglu S, Kalender O. Assessment of Doppler waveform patterns and flow velocities of hepatic veins in children with acute viral hepatitis. *Diagn Interv Radiol* 2006;12:85-9.
9. Koda M, Murawaki Y, Kawasaki H, Ikawa S. Portal blood velocity and portal blood flow in patients with chronic viral hepatitis: relation to histological liver fibrosis. *Hepatogastroenterology* 1996;43:199-202.
10. El-Kabbany ZA, Hamza RT, Abd El Hakim AS, Tawfik LM. Thyroid and hepatic haemodynamic alterations among Egyptian children with liver cirrhosis. *ISRN Gastroenterology* 2012;2012:595734.
11. Mazaher H, Kashani S, Sharifian H. Fibrosis index: A new Doppler index for differentiation of cirrhosis from chronic hepatitis. *Iran J Radiol* 2006;47-10.
12. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-9.
13. Piscaglia F, Gaiani S, Calderoni D, et al. Influence of liver fibrosis on hepatic artery Doppler resistance index in chronic hepatitis of viral origin. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:647-52.
14. Walsh KM, Leen E, MacSween RN, Morris AJ. Hepatic blood flow changes in chronic hepatitis C measured by duplex Doppler color sonography: relationship to histological features. *Dig Dis Sci* 1998;43:2584-90.
15. Salvatore V, Borghi A, Peri E, et al. Relationship between hepatic haemodynamics assessed by Doppler ultrasound and liver stiffness. *Dig Liver Dis* 2012;44:154-9.
16. Sacerdoti D, Merkel C, Bolognesi M, Amodio P, Angeli P, Gatta A. Hepatic arterial resistance in cirrhosis with and without portal vein thrombosis: relationships with portal hemodynamics. *Gastroenterology* 1995;108:1152-8.



Which Cytological Characteristics are More Valuable for Papillary Carcinoma in Thyroid Fine-needle Aspiration?

Tiroid İnce İğne Aspirasyonda Hangi Sitolojik Özellikler Papiller Karsinom için Daha Değerlidir?

Cansu Benli Işık, Halide Nur Ürer*, Kamile Altundal*, Mehmet Zeki Günlüoğlu**, Pınar Fırat***

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Medical Pathology, İstanbul, Turkey

*University of Health Sciences Yedikule Chest Diseases and Thoracic Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Medical Pathology, İstanbul, Turkey

**Medipol University Faculty of Medicine, Department of Chest Surgery, İstanbul, Turkey

***İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Medical Pathology, İstanbul, Turkey

Abstract

Öz

Aim: Fine-needle aspiration plays a significant role in the evaluation of solitary thyroid nodules. Several cytological criteria are defined and these primarily aim to distinguish papillary carcinoma (PC), the most common thyroid malignancy, from other benign diseases. In our study, we aimed to determine which cytologic criteria are more valuable in diagnosing PC.

Methods: Patients, who had undergone thyroidectomy operation between January 2013 and December 2014 and had preoperative fine-needle aspiration cytology, were screened. Among cases that were postoperatively diagnosed as benign, 62 cases and among those diagnosed as PC and papillary microcarcinoma, 24 cases were included in this study. The cytologic criteria were reassessed. In the linear regression analysis, the variables associated with the diagnosis of malignancy at the level of $p < 0.05$ were considered significant for predicting the diagnosis of PC.

Results: The variables that remained as predictive for the diagnosis of cancer as the result of the Backward analysis following the multivariate analysis performed with the variables with a p value of less than 0.1 were cellular pleomorphism, nuclear atypia, papillary structures with fibrovascular cores, and intranuclear pseudoinclusion.

Conclusion: Although every cytological feature is characteristic for PC, none of them alone is specific; they should be evaluated together with all nuclear and structural features during the diagnostic approach.

Keywords: Thyroid, fine-needle aspiration, papillary carcinoma, Bethesda system

Amaç: Tiroidin soliter nodül değerlendirmesinde ince iğne aspirasyonu önemli bir rol oynar. Bir takım sitolojik kriterler tanımlanmış olup, bunlar öncelikle tiroid malignitesi içinde en sık rastlanılan papiller karsinomu (PK) diğer benign hastalıklardan ayırmayı amaçlar. Çalışmamızda hangi sitolojik kriterlerin PK tanısı koydurmada daha değerli olduğunu saptamayı amaçladık.

Yöntemler: Hastanemizde Ocak 2013 ve Aralık 2014 tarihleri arasında tiroidektomi operasyonu gerçekleşen ve preoperatif dönemde ince iğne aspirasyon sitolojisi uygulanan olgular tarandı. Postoperatif tanısı benign olanlardan 62'si, PK ve papiller mikrokarsinomlardan 24'ü çalışmaya dahil edildi. Sitolojik değerlendirme kriterleri yeniden değerlendirildi. Lineer regresyon analizinde malignite tanısıyla $p < 0,05$ düzeyinde ilişkili bulunan değişkenler PK tanısını öngörmeye anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamızda $p < 0,1$ olan değişkenlerle çok değişkenli analiz yapıp Backward analiz sonucunda kanser tanısını öngörmeye anlamlı kalan değişkenler; hücresel pleomorfizm, nükleer atipi, fibrovasküler korlu papiller yapılar ve intranükleer psödoinklüzyondur.

Sonuç: Her bir sitolojik özellik PK için karakteristik olmakla birlikte hiç birinin tek başına varlığı spesifik değildir. Tanı yaklaşımında tüm nükleer ve yapısal özelliklerle birlikte değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Tiroid, ince iğne aspirasyonu, papiller karsinom, Bethesda sistemi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Cansu Benli Işık
University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Medical Pathology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 505 798 14 89 E-mail: cansubenli19@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3805-3143

Received/Geliş Tarihi: 09 January 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 11 February 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

*Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Fine-needle aspiration plays a significant role in the evaluation of solitary thyroid nodules. Fine-needle aspiration cytology (FNAC) is a simple, minimally invasive, inexpensive, and easily performed procedure. It is considered a valuable diagnostic method due to its high specificity and sensitivity. The number of thyroidectomies has gradually decreased with the routine use of FNAC in benign diseases (1). Another role of FNAC is to differentiate patients in regarding the options of surgical and conservative treatment (1,2). The Bethesda system is used for standard reporting of thyroid cytology specimens. The defined criteria primarily aim to distinguish papillary carcinoma (PC), the most common thyroid malignancy, from the other benign diseases. However, while the cytomorphological changes are typical, they are not lesion-specific.

In our study, we aimed to determine which cytologic criteria are more valuable in diagnosing PC by investigating the cytologic features defined by FNAC.

Methods

Patients, who had undergone thyroidectomy operation between January 2013 and December 2014 and had preoperative FNAC, were screened. A total of 444 cases were detected. The postoperative histopathological diagnoses were benign, PC, and papillary microcarcinoma, and follicular neoplasm with indeterminate malignancy potential was found in 303 (68.2%), 62 (13.9%), 39 (8.7%), and 40 (9%) patients, respectively. The cytological samples of the cases were examined. The cases with inadequate cytologic preparation, in which the microscope slides were inaccessible due to consultation and the preoperatively biopsied nodule was suspected not to be the nodule that pathology was identified in the postoperative period, were excluded. Among patients who were postoperatively diagnosed with nodular or adenomatous hyperplasia, 62 cases were randomly sampled and were assigned to benign thyroid hyperplasia (BTH) group. PC and papillary microcarcinomas with or above 0.8 cm diameter were selected among the cases postoperatively diagnosed as malignant. A total of 24 cases were included in this group of PC.

The microscope slides belonging to resection and routine cytologic specimens of all cases were brought from the archive. Initially, the cytology preparations were evaluated by the pathologists. Conventional smear samples were stained using the Papanicolaou technique. Light-microscopic examination was performed again by three pathologists together (H.N.U., K.A., and C.B.I.). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology was taken into consideration in the cytological examination of the fine-needle aspiration specimens. The cytologic evaluation criteria were reassessed and graded with

the joint decision of pathologists. Cytomorphological criteria, such as cellularity level and presence of colloid were rated as "low" or "high"; honeycomb appearance, lymphocytic ground, hemosiderin-containing histiocytes, three-dimensional cell clusters, micro-follicles, squamous metaplastic cells, Hurthle cells, cellular pleomorphism, nuclear atypia, papillary cell clusters with/without fibrovascular cores, swirling cell layers, large nuclei, nuclear overlapping, long nuclear clefting, intranuclear pseudoinclusion, pale nucleus, perimembranous micronucleolus, psammoma body, and multinuclear giant cells were rated as "present" or "absent". After completion of the cytological examinations of needle aspiration specimens, resection specimens of all cases were examined with the same methodology and the final diagnoses were confirmed.

Statistical Analysis

Frequency differences between the malignancy and BTH groups of cytology criteria were initially analyzed by using chi-square (pearson) test or Fisher's exact test. Multivariate analysis was performed with the variables, the frequencies of which were found to be different with the probability ratio of $p < 0.1$ between the two groups in this univariate analysis. Linear regression analysis was used for this purpose. In the linear regression analysis performed with the backward method, the variables associated with the diagnosis of malignancy at the level of $p < 0.05$ were considered significant for predicting the diagnosis of PC.

Results

The demographic data of 86 cases included in the study are shown in Table 1.

All cytomorphological criteria were evaluated in PC and BTH. Resection results were found to be compatible with those of fine-needle biopsy aspiration.

While the most common alterations in PC were found to be long nuclear clefting, nuclear overlapping, large nucleus, nuclear pleomorphism, and insufficient colloid; psammoma bodies, Hurthle cells, and lymphocytic background were not observed at all. All cytologic features were determined in benign thyroid hyperplasia, although with variable rates.

Table 1. Demographic data of the cases

	Total (n=86)	Female (n=72)	Male (n=14)
Age (Year)			
Mean \pm SD	44.9 \pm 13	43.8 \pm 12.9	50.5 \pm 12
Median	45	44	48
Papillary carcinoma n (%)	24 (27.9%)	21 (87.5%)	3 (12.5%)
Benign thyroid hyperplasia n (%)	62 (72%)	51 (82.2%)	11 (17.7%)
SD: Standard deviation			

The intranuclear pseudoinclusion was determined with the rates of 58.3%, and 1.6% in the PC and BTH, respectively. Interestingly, the feature was common and was detected very easily in the specimens containing pseudoinclusion; in other cases, it was never seen despite prolonged scanning.

Each criterion was compared by univariate analysis. The results obtained are shown in Table 2.

The variables that remained predictive for the diagnosis of cancer as the result of the backward analysis with the linear regression method following the multivariate analysis performed with the variables with p values <0.1 were cellular pleomorphism, nuclear atypia, papillary structures with fibrovascular cores and intranuclear pseudoinclusion. The cytological changes are shown in Figures 1 to 4. In Table 3, the B coefficients and p values of these variables are given.

Discussion

Differentiation between benign and malignant thyroid nodules is important for avoiding unnecessary surgical

procedures and complications as well as determining the treatment protocol. Currently, the initial step in approaching the thyroid nodule is indisputably the FNAC method (2-4).

Based on the defined structural and cytomorphological characteristics, the success rate of detection of PC by FNAC is over 95% (2). Various cytomorphological features have been determined for this purpose. These features might not be possible to co-exist in every sample.

Table 3. The cytological variables that were found to be significant for predicting the diagnosis of papillary cancer in multivariate analysis

Criterion	B coefficient	p
Cellular pleomorphism	271	<0.0001
Nuclear atypia	266	<0.0001
Papillary cell clusters with fibrovascular cores	342	<0.0001
Intranuclear pseudoinclusion	331	<0.0001

Table 2. Cytological alterations in papillary carcinoma and benign thyroid hyperplasia together with the significance levels of the frequency differences of these cytological alterations between the two groups

Criteria	Papillary carcinoma n (%)	Benign thyroid hyperplasia n (%)	p
N	24 (100)	62 (100)	Not analyzed
Cellularity level: High	20 (83.3)	29 (46.8)	0.005
Presence of colloid: Large amount	23 (95.8)	51 (82.3)	0.166
Honeycomb pattern: Present	3 (12.5)	9 (84.5)	1
Lymphocytic background: Present	0 (0)	8 (12.9)	0.099
Hemosiderin-containing histiocytes	9 (37.5)	24 (38.7)	1
Three-dimensional cell clusters	8 (33.3)	22 (35.5)	1
Micro-follicles	12 (50)	14 (22.6)	0.026
Squamous metaplastic cells	1 (4.2)	2 (3.2)	1
Hurthle cells	0 (0)	18 (29)	0.008
Cellular pleomorphism	23 (95.8)	17 (27.4)	0.0001
Nuclear atypia	13 (54.2)	6 (9.7)	0.0001
Papillary cell clusters with fibrovascular cores	13 (54.2)	2 (3.2)	0.0001
Papillary cell clusters without fibrovascular cores	18 (75)	9 (14.5)	0.0001
Swirling cell layers	1 (4.2)	2 (3.2)	1
Large nuclei	22 (91.7)	15 (24.2)	0.0001
Nuclear overlapping	24 (100)	47 (75.8)	0.009
Long nuclear clefting	24 (100)	33 (53.2)	0.0001
Intranuclear pseudoinclusion	14 (58.3)	1 (1.6)	0.0001
Pale nuclei	9 (37.5)	2 (3.2)	0.0001
Perimembranous micro-nucleolus	13 (54.2)	26 (41.9)	0.44
Psammoma body	0 (0)	1 (1.6)	1
Multinuclear giant cells	8 (33.3)	9 (14.5)	0.07

Moreover, similar cytomorphological features can also be partially present in BTH. In this study, we investigated which feature (s), and their co-existence might be valuable in the diagnosis of carcinoma by comparing the cytology of PC and BTH. We demonstrated the combination of cellular pleomorphism, atypia, and papillae with cores and

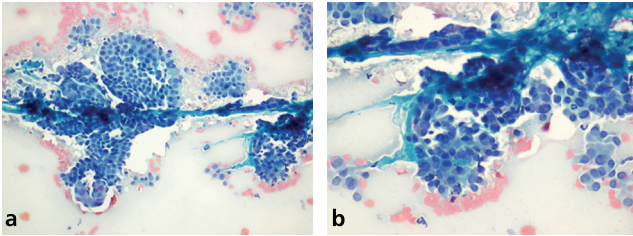


Figure 1a and 1b. Papillary structure in papillary carcinoma on fine needle aspiration cytology (Papanicolaou stain)

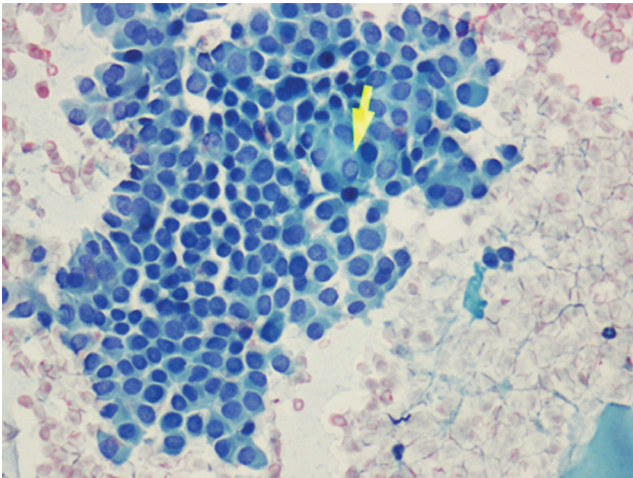


Figure 2. This sheet of follicular cells displays some features of papillary carcinoma, including nuclear enlargement, powdery chromatin, prominent intranuclear pseudoinclusions (arrow) and nuclear molding (Papanicolaou stain x 400)

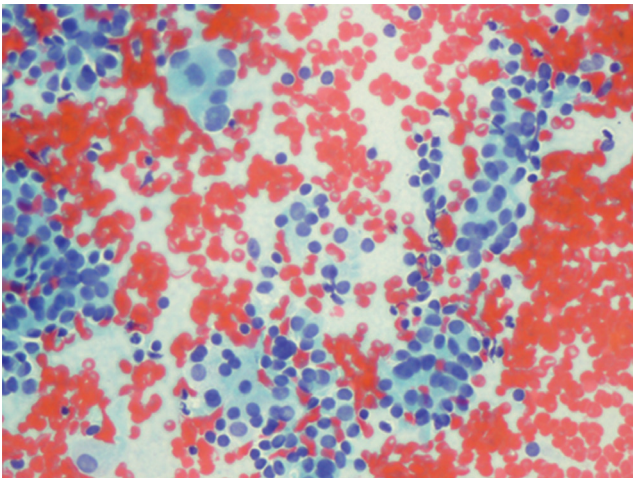


Figure 3. These follicular cells demonstrate marked anisonucleosis, pale chromatin and overlapping (Papanicolaou stain x 400)

intranuclear pseudoinclusion could be useful in diagnosing carcinoma.

In papillary thyroid carcinoma, the sizes and shapes of the cells are variable. The cells may be medium-sized or large; their shape may be cuboidal, columnar, polygonal, fusiform, or even “histiocytoid” (5,6). The last described cellular alteration may lead to a false-positive diagnosis due to the confusion created by the histiocyte clusters showing nuclear atypia in cystic nodular hyperplasia (7). Moreover, radioactive iodine treatment also causes similar changes (8). Cellular pleomorphism and atypia, having high diagnostic value, can be easily identified, however, the evaluation might be rather difficult.

It has been asserted that well-formed papillary structures with fibrovascular cores in BTH characterized by florid hyperplasia can frequently be confused with PC (9,10). On the other hand, in a colloid-rich background, the diagnosis of malignancy can come to the forefront only if the short, nonbranching papillae are co-existent with the typical nuclear alterations (11). The nature of the papillary structures and associated changes might be the factors to consider in the cytological evaluation.

Intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions are present in 50-100% of PC aspirations (5). In our study, the rate was determined as 58.3% in PC. It is known that they can also be observed in BTH, although rare. It can be suggested that intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions accompany malignancies, although it is not a validated feature if present alone. It has been suggested that a nuclear clefting of 20% or more can be diagnostic for thyroid neoplasm in FNAC in cases that this feature is not available (12). The probability of PC could be eliminated when the clefting rate was below 10%, whereas it was emphasized that the probability of malignant lesions

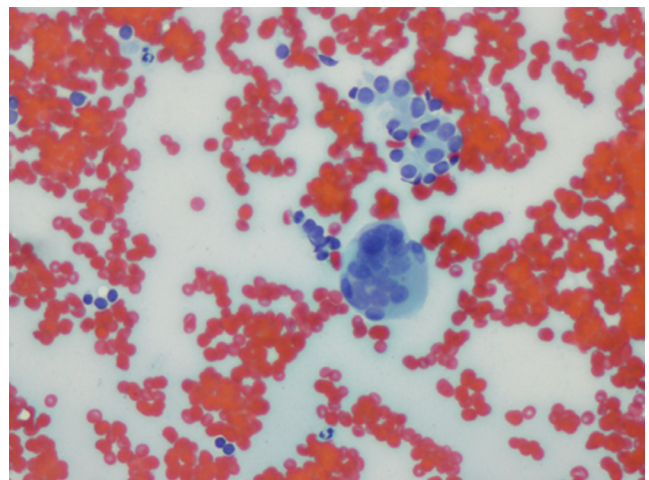


Figure 4. Multinuclear giant cells may be accompanied to papillary carcinoma (Papanicolaou stain x 400)

could occur when the clefting rate is 10-19%. The results of our study showed that nuclear clefting was valuable in diagnosing PC, whereas it did not take part in the differential diagnosis.

It has been reported that nuclear crowding and overlapping were frequently at striking levels in PC (5). However, the striking point that we identified in this regard was that the criterion was rather nonspecific due to the 75.8% rate that we found in BTH.

Psammoma body can rarely be found in benign thyroid lesions (4,5,13). LiVolsi (13) reported that the psammoma body was below 1% in benign hyperplasia. For PC, the positive predictive value of psammoma body alone was 50%, whereas it was 100% when taken into account with the other cytologic features (5,14). On the other hand, it is also the fact that psammoma bodies may not be present in every PC.

Study Limitations

In this study, there were various limitations. Firstly, it had the general limitations of the retrospective method. In addition, the bias can occur as a result of the sampling process.

Conclusion

Although every cytological feature is characteristic for PC, none of them alone is specific; they should be evaluated together with all nuclear and structural features during the diagnostic approach. However, when it is not possible to determine all of them in practice, the togetherness of cellular pleomorphism, nuclear atypia, papillary structures with fibrovascular cores and the intranuclear pseudoinclusion can gain importance.

Ethics

Ethics Committee Approval: It was not taken.

Informed Consent: It was not taken.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Concept: H.N.Ü. Design: H.N.Ü., C.B.I. Data Collection or Processing: H.N.Ü., C.B.I., K.A. Analysis or Interpretation: H.N.Ü., K.A., P.F., C.B.I., M.Z.G. Literature Search: C.B.I., H.N.Ü. Writing: C.B.I., H.N.Ü.

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. Handa U, Garg S, Mohan H, Nagarkar N. Role of fine needle aspiration cytology in diagnosis and management of thyroid lesions: A study on 434 patients. *J Cytol* 2008;25:13-7.
2. Karataş A, Giray S, Peker Ö, et al. Tiroid Nodüllerinin Değerlendirilmesinde Bethesda 2007 Sınıflamasının Klinik Sonuçları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2009;25:92-6.
3. İmamoğlu Ç, İmamoğlu FG, Dizen H, et al. Ultrasound guided fine needle aspiration cytology in thyroid nodules: Cytohistologic correlation. *Medical journal of Mugla Sitki Kocman University* 2015;2:7-11.
4. Pandey P, Dixit A, Mahajan NC. Fine-needle aspiration of the thyroid: A cytohistologic correlation with critical evaluation of discordant cases. *Thyroid Res Pract* 2012;9:32-9.
5. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, Criteria and Explanatory Notes. New York, NY, USA: Springer; 2010.
6. Renshaw AA, Gould EW. Why there is the tendency to "overdiagnose" the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2002;117:19-21.
7. Nassar A, Gupta P, LiVolsi VA, Baloch Z. Histiocytic aggregates in benign nodular goiters mimicking cytologic features of papillary thyroid carcinoma(PTC). *Diagn Cytopathol* 2003;29:243-5.
8. Anderson SR, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK, Baloch ZW. Can cytomorphology differentiate between benign nodules and tumors arising in Graves' disease? *Diagn Cytopathol* 2004;31:64-7.
9. Puzstaszeri MP, Krane JF, Cibas ES, Daniels G, Faquin WC. FNAB of benign thyroid nodules with papillary hyperplasia: a cytological and histological evaluation. *Cancer Cytopathol* 2014;122:666-77.
10. Perez-Montiel MD, Suster S. The spectrum of histologic changes in thyroid hyperplasia: a clinicopathologic study of 300 cases. *Hum Pathol* 2008;39:1080-7.
11. Khayyata S, Barroeta JE, LiVolsi VA, Baloch ZW. Papillary hyperplastic nodule: pitfall in the cytopathologic diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 2008;14:863-8.
12. Yang YJ, Demirci SS. Evaluating diagnostic significance of nuclear grooves in thyroid fine needle aspirates with a semiquantitative approach. *Acta Cytol* 2003;47:563-70.
13. LiVolsi VA. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathol* 2011;24(Suppl 2):1-9.
14. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Psammoma bodies in fine-needle aspirates of the thyroid: predictive value for papillary carcinoma. *Cancer* 1998;84:169-75.



Effect of Prophylactic Antibiotic Use in the Development of Antibiotic Resistance in Children with Recurrent Urinary Tract Infections

Tekrarlayan İdrar Yolu Enfeksiyonunda Profilaktik Amaçlı Antibiyotik Kullanımının Çocuklarda Antibiyotik Direnç Gelişimine Etkisi

Mehmet Karacı, Kazım Karagöz*, Zühal Örnek*, Adem Yaşar**, Necla Yüce, Özgür Okumuş

University of Health Sciences Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey

*Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Zonguldak, Turkey

**Bozok University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Yozgat, Turkey

Abstract

Aim: Although prophylactic antibiotic treatment is still debatable, it is currently in use in recurrent urinary tract infections (UTIs). In the present study, we aimed to observe if prophylactic antibiotic use had any effect on the development of antibiotic resistance in patients with recurrent UTIs who we followed up in our clinic.

Methods: The present study was performed on patients aged between one month and 16 years, who had recurrent UTIs, and were followed up by the Department of Pediatrics at Bülent Ecevit University Medical School. Patient files were retrospectively reviewed, and 50 patients who received antibiotic prophylaxis and 100 patients without prophylaxis were enrolled in the study. Urinary tests, subsequent urinary culture results, and antibiotic resistances were compared between the groups.

Results: The mean age was 42.7±44.2 months. The most frequently cultured isolated bacterium was *Escherichia coli* (*E. coli*) (58.4%). No difference was determined in bacteria in cultures between prophylaxis receivers and non-receivers. Isolation rate of *E. coli* was higher in urinary cultures in females than in males ($p<0.001$). When antibiotic resistance of all urinary culture-isolated bacteria was compared between the two groups, there was no statistically significant difference. However, an increased resistance against amoxicillin/clavulanic acid, ceftriaxone, and piperacillin was determined in prophylaxis group in whom *E. coli* was grown. In this study, general antibiotic resistance was most frequently observed against ampicillin (71.9%).

Conclusion: In the present study, we observed that prophylaxis did not contribute so much to resistance other than *E. coli*. We recommend not preferring antibiotics which have increased resistance in our institution especially in children receiving prophylaxis for empirical treatment.

Keywords: Childhood, urinary tract infection, prophylaxis, antibiotic resistance

Öz

Amaç: Tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonlarında (İYE) antibiyotik profilaksisi günümüzde tartışmalı da olsa kullanılmaya devam edilmektedir. Biz bu çalışmada, kendi kliniğimizde takip ettiğimiz tekrarlayan İYE'de kullanılan profilaksinin antibiyotik direnç gelişimine etkisinin olup olmadığını gözlemlemeyi amaçladık.

Yöntemler: Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Departmanı'na takip edilen bir ay ile 16 yaş arası tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu olan hastalarda yapılmıştır. Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak antibiyotik profilaksisi alan 50 ve almayan 100 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların idrar tetkikleri, sonraki kültürlerindeki üremeleri ve bunların antibiyotik dirençleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların %43,3 erkek, %56,7 kızlardan oluşmaktaydı ve ortalama yaşları 42,7±44,2 ay (1 ay-16 yaş) idi. Tüm kültürlerde en sık üreyen bakteri %58,4 ile *Escherichia Coli* (*E. coli*) idi. Profilaksi alan ve almayan gruplar arasında kültürde üreyen bakterilerin dağılımı açısından bir fark saptanmadı. Kızlardaki idrar kültürlerinde *E. coli* görülme oranı erkeklerden daha fazlaydı ($p<0,001$). Her iki grupta idrar kültürlerinde üreyen tüm bakterilerin antibiyotiklere direnci karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi. Buna karşın profilaksi grubunda idrar kültüründe *E. coli* üreyenlerde amoksisilin/klavulanik asit, seftriakson ve piperasiline karşı artmış direnç saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu çalışmada da en sık antibiyotik direnci %71,9 ile ampisiline karşı gözlemlendi.

Sonuç: Biz bu çalışmada *E. coli* dışındaki ajanlarda profilaksinin dirence çok katkısının olmadığını gözlemledik. Kendi hastanemizde özellikle profilaksi alan bir çocuk için ampirik tedavide direnç artışı saptanan antibiyotiklerin tercih edilmemesini önermekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Çocukluk çağı, idrar yolu enfeksiyonu, profilaksi, antibiyotik direnci

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Mehmet Karacı
University of Health Sciences Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey

Phone: +90 532 786 81 87 E-mail: mkaraci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8774-2562

Received/Geliş Tarihi: 12 December 2016 **Accepted/Kabul Tarihi:** 05 April 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Introduction

Urinary tract infection (UTI) is the second most commonly encountered infectious disease following upper respiratory tract infection in children (1). UTIs is an important cause of morbidity in childhood. Antibiotic therapy is generally initiated empirically because early treatment decreases the rate of morbidity resulting from UTIs (2,3). Although prophylactic antibiotic use for recurrent UTIs is decreasing nowadays, it still is in the use (4-6). However, antibiotic resistance has become an increasingly pressing problem in many countries. Moreover, there are considerable geographic variations in bacterial patterns and resistance properties depending on local antimicrobial prescription practices (3). Additionally, it is believed that prophylactic antibiotic use contributes to drug resistance.

The aim of the present study was to determine causative microorganisms in our institution in recurrent UTI cases in our clinic, etiological factors, and whether prophylactic antibiotic use had any effects on resistance development.

Methods

Design, Setting, and Participants

This was a retrospective case-control study conducted in the Department of Pediatrics, Bülent Ecevit University School of Medicine, between January 2008 and January 2013. A total of 150 patients (100 receiving no prophylaxis, and 50 receiving prophylaxis) aged between one month and 16 years, who were diagnosed with recurrent UTI in our clinic, were enrolled in the study. All patients were investigated for UTI causes. Additionally, all had population-based UTI. Antibiotic resistance rates in later urinary cultures were compared between the groups who satisfied recurrence criteria and was followed up without prophylactic antibiotic use. In addition, other tests and demographic characteristics of the patients were evaluated retrospectively.

Study Content

Urine samples were provided after perineal cleaning in children with urinary control by mid-flow urine sampling, and by catheterization in children without urinary control, and all samples were incubated in appropriate media. Suprapubic aspiration was performed in none of our patients for sampling. For biochemical analysis, non-centrifuged fresh urine samples were used. Acidity, density, leukocyte and neutrophil counts, and nitrite reaction were performed. An insight xpert u500 device was used for these data. In microscopic examination, urine samples were first centrifuged, and examined at x40 magnification there were 5 or more leukocytes in one microscopic field,

then it was diagnosed as pyuria; five or more erythrocytes per field was diagnosed as hematuria; and any number of bacteria was diagnosed as bacteriuria. Urine samples were inoculated into blood agar and eosin methylene blue agar (GBL, Turkey), and were incubated at 37°C for 18-24 hours. After the inoculation, grown up bacteria were determined according to classical methods and/or appropriate API® identification system (BioMerieux, France) after colony counting. The level of significance was determined as $\geq 10^5$ colony-forming units (CFU)/mL for mid-flow urine and $\geq 10^4$ CFU/mL for catheter cultures, if children had clinical signs.

Antibiotic sensitivities were determined by using agar disc diffusion technique. After spreading bacterial suspension prepared in 0.5 McFarland over Müller-Hinton agar (GBL, Turkey), antibiotic discs (Bioanalyse, Turkey) were used. Bacterial sensitivities were assessed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute criteria. According to antibiogram results, antibiotics were separated into two groups as susceptible and resistant. Trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), amoxicillin, nitrofurantoin, and cefixime were used according to patient age in antibiotic prophylaxis. Urinary ultrasound, voiding cystourethrogram and Tc-99m Dimercaptosuccinic acid scintigraphy were used as imaging techniques.

Statistical Analysis

Statistical analyses were performed with SPSS 18.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation and categorical variables as frequency and percent. Continuous variables were compared with the independent samples t-test and categorical variables were compared using the Pearson chi-square test or Fisher's exact test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant for all tests.

The present study was approved on 3rd September 2014 by Local Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (approval number: 2013/14).

Results

In the present study, 235 culture growths from 150 patients, who had population-based UTIs recurred within approximately five-years, were retrospectively screened in medical files and documented.

Demographic characteristics of the groups: Of the subjects, 65 (43.3%) were male, and 85 (56.7%) were female. The mean age of the patients was 42.7 \pm 44.2 months (1 month-16 years). There was no difference between the groups in gender distribution and age (Table 1). The indication for prophylaxis was vesicoureteral reflux (n=11; 22%), neurogenic bladder (n=2; 4%), renal anomalies (n=10; 20%), renal calculus (n=5; 10%), and

voiding dysfunction (n=4; 8%); the other 18 children (36%) had idiopathic recurrent UTI.

Correlation of biochemical examination of urine with cultural positivity: In both groups, *Escherichia coli* (*E. coli*) was the most common (n=137, 58.4%) bacterium among causative agents. In prophylaxis receiving group, *E. coli* was more commonly isolated compared to the other agents in the presence of leukocyte esterase in urine (p=0.017). However, no correlation was determined in other parameters (bacteriuria, pyuria, hematuria, and nitrite). Moreover, there was no similar correlation between urine analysis and culture bacteria isolated in prophylaxis non-receivers. The mean number of cultural growth was 2±2.32 and 1±1.19 in prophylaxis receivers and no-receivers, respectively (p<0.001).

Distribution of isolated bacteria in groups receiving and non-receiving prophylaxis: There was no significant difference in bacterial growth in urine cultures between prophylaxis receivers and non-receivers. The distribution of cultured microorganisms is given in Table 2.

Table 1. Gender distribution of groups

Gender	Prophylaxis		No prophylaxis		Total	p
	n	%	n	%		
Male	22	44	43	43	65	1.000
Female	28	56	57	57	85	
Total	50	100	100	100	150	

Table 2. The distribution of isolated bacteria in the urine cultures

Bacteria	Prophylaxis		No prophylaxis		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
<i>Escherichia coli</i>	60	51.3	77	65.3	137	58.4	p>0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	18	15.4	21	17.8	39	16.6	
<i>Proteus mirabilis</i>	13	11.1	11	9.3	24	10.2	
<i>Pseudomonas</i> spp.	12	10.2	1	0.8	13	5.5	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	6	5.1	4	3.4	10	4.3	
<i>Enterobakter aerogenes</i>	6	5.1	3	2.6	9	3.8	
<i>Morganella morganii</i>	1	0.9	1	0.8	2	0.8	
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.9	0	0.0	1	0.4	
Total	117	100	118	100	235	100	

In order of frequency, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and *Proteus mirabilis* were determined.

Distribution of bacteria among genders in prophylaxis receivers and non-receivers: *E. coli* was the most commonly isolated bacteria both in males and females. Isolation rate of *E. coli* was 34.5% in males and 79.2% in females. Majority of patients with *E. coli* were females, and it was more common than males (p<0.001) (Table 3) (Graphic 1).

Distribution of age range according to gender in children with isolated bacteria: Of patients with UTI, 41.5% (n=27) of males were ≤1 year old; whereas 80% (n=68) of females were ≥13 months old. UTI rate was increased in males younger than one year of age, and in females older than one year of age (p=0.007) (Table 4).

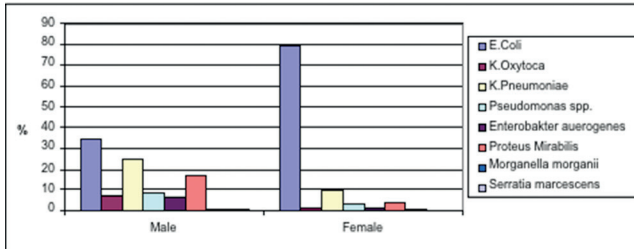
Distribution rate of antibiotics used in prophylaxis: There were a total of 50 patients in the prophylaxis receiving group, and 62.0% of them were receiving TMP-SMX, 28.0% were receiving amoxicillin, 8.0% were receiving nitrofurantoin, and 2.0% were receiving cefixime.

Table 3. Gender distribution of isolated bacteria in the urine cultures

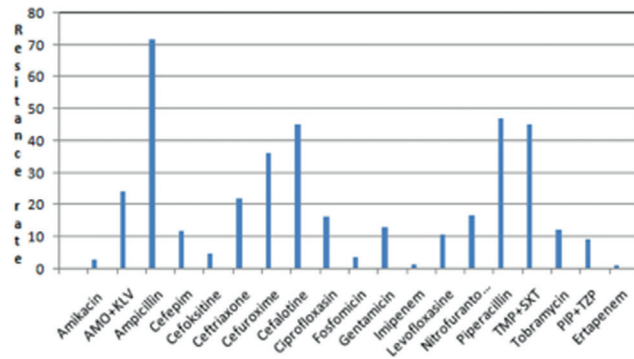
Bacteria	Male		Female		Total		p
	n	%	n	%	n	%	
<i>Escherichia coli</i>	38	34.5	99	79.2	137	58.4	p<0.001
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	27	24.5	12	9.6	39	16.6	p>0.05
<i>Proteus mirabilis</i>	19	17.3	5	4	24	10.2	
<i>Pseudomona</i> spp.	9	8.2	4	3.2	13	5.5	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	8	7.3	2	1.6	10	4.3	
<i>Enterobakter aerogenes</i>	7	6.4	2	1.6	9	3.8	
<i>Morganella morganii</i>	1	0.9	1	0.8	2	0.8	
<i>Serratia marcescens</i>	1	0.9	0	0	1	0.4	
Total	110	100	125	100	235	100	

Table 4. Distribution of age range according to gender in children with urinary culture

Age (years)	Gender				Total		p
	Male		Female		n	%	
	n	%	n	%			
≤1 year	27	41.5	17	20.0	44	29.3	0.007
>1 year	38	58.5	68	80.0	106	70.7	
Toplam	65	100	85	100	150	100	



Graphic 1. Gender distribution of isolated bacteria in the urine cultures



Graphic 2. The over all rate of antibiotic resistance in patients (%). AMO+CLV: Amoxicillin +clavulanic acid, TMX+SXT: Trimethoprim+sulfametaxazole, PIP+TZP: Piperacilline+tazobactam

Mean antibiotic resistance rate in all patients: Total resistance rate of bacteria which were isolated in urine cultures was determined as 71.9% for ampicillin, 47.0% for piperacillin, 45.3% for cefalotin, 45.1% for TMP-SMX, 4.9% for cefoxitin, 3.7% for fosfomicin, 2.9% for amikacin, 1.4% for imipenem, and 1.0% for ertapenem (Graphic 2).

Antibiotic resistance differences in cultures between prophylaxis receivers and non-receivers:

When all grown up agents were evaluated together, there was no difference in resistance development for abovementioned antibiotics between prophylaxis receivers, and non-receivers. Namely, having started prophylactic antibiotic treatment did not have any effect on antibiotic resistance development of microorganisms, which were later in urine cultures.

Effects of causative microorganisms in urine culture in antibiotic resistance development:

Increased resistance against amoxicillin/clavulanic acid (AMO/CLV) (37.5-8.7%), ceftriaxone (34.6-10.4%) and piperacillin (71.4-39.9%) was determined in patients who had *E. coli* in subsequent urine cultures and were receiving prophylaxis, when compared with prophylaxis non-receivers (Table 5). There was no significant difference in drug resistance between patients having *Klebsiella* spp. in the two groups. As the number of other bacteria grown was fewer, statistical analysis was not performed.

Discussion

Currently, empirical antibiotic treatment is recommended in all patients, who are suspected to have UTI, to start early treatment, and decrease morbidity rate. Treatment and prophylaxis plans should be performed according to regional UTI agents, and antimicrobial resistance patterns (2,7). It has been reported that UTI is more commonly encountered in female gender. (2) In a study on recurrent UTI, the rate of recurrent infection was found to be 68.2% in females and 57.4% in males, and it was determined that 42.9% of male children with the diagnosis of UTI were younger than one year of age; as age increased UTI rate was significantly decreased among these patients (8). Similar to that study, 43.3% of patients in our cohort were male, and 56.7% were female. There was no difference in gender distribution between the groups. Similar to the literature, we detected that UTI rate was increased in male children younger than one year, and in female children older than one year of age (8-11). In the present study, *E. coli* was more frequent than other agents in the presence of leukocyte esterase than in its absence in biochemical examination of urine in prophylaxis receiving group ($p=0.034$), whereas such a relationship was not found in the prophylaxis non-receiving group.

In a large-scale study, it was shown that resistance developed against prophylactic antibiotics, and chemoprophylaxis could not prevent recurrence of UTI (2,5). We observed that prophylaxis did not decrease the rate of UTI recurrence. The mean number of growth in urinary culture was 2 ± 2.32 in prophylaxis receivers, and 1 ± 1.19 in non-receivers. However, we believe that standardized patient studies (etiological cause, prophylactic antibiotic etc.) are required to clarify this issue.

In studies performed all over the world, *E. coli*, *Klebsiella* spp., and *Proteus* spp. are determined in the first three lines (7,9,12-15). Similar to the literature, it was determined in the present study that *E. coli* (58.4%) was the most commonly isolated microorganism both in females and males in both groups. It was followed by *Klebsiella* spp. (20.9%), and *Proteus* spp. (10.2%). No difference was determined in isolated bacteria between the two groups. Although the most commonly isolated agent was *E. coli* in both genders, majority of patients with *E. coli* were females (Table 3). Frequent empiric treatment of UTI increases the importance of antibiotic susceptibility characteristics of agents (3,16). In many countries, the most common antibiotic resistance in isolated species is against ampicillin. The probability of resistance development against ampicillin was determined as 45%, 50%, and 100% in children living in Canada, Europe, and Africa, respectively (17-20). Ampicillin is not recommended alone in the treatment of UTIs,

Table 5. The comparison of the groups in the breeding of antibiotic resistance in <i>E. coli</i>								
Antibiotic		<i>Escherichia coli</i>						p
		No prophylaxis		Prophylaxis		Total		
		%	n	%	n	%		
Amikacin	Antibiotic-sensitive	64	98.5	25	92.6	89	96.7	0.205
	Antibiotic-resistant	1	1.5	2	7.4	3	3.3	
	Total	65	100	27	100	92	100	
AMO+CLV	Antibiotic-sensitive	42	91.3	10	62.5	52	83.9	0.014
	Antibiotic-resistant	4	8.7	6	37.5	10	16.1	
	Total	46	100	16	100	62	100	
Ampicillin	Antibiotic-sensitive	28	40.6	6	22.2	34	35.4	0.146
	Antibiotic-resistant	41	59.4	21	77.8	62	64.6	
	Total	69	100	27	100	96	100	
Cefepim	Antibiotic-sensitive	56	94.9	19	82.6	75	91.5	0.092
	Antibiotic-resistant	3	5.1	4	17.4	7	8.5	
	Total	59	100	23	100	82	100	
Cefoksitine	Antibiotic-sensitive	68	98.6	24	96.0	92	97.9	0.463
	Antibiotic-resistant	1	1.4	1	4.0	2	2.1	
	Total	69	100	25	100	94	100	
Ceftriaxone	Antibiotic-sensitive	60	89.6	17	65.4	77	82.8	0.012
	Antibiotic-resistant	7	10.4	9	34.6	16	17.2	
	Total	67	100	26	100	93	100	
Cefuroxime	Antibiotic-sensitive	39	81.3	13	59.1	52	74.3	0.094
	Antibiotic-resistant	9	18.8	9	40.9	18	25.7	
	Total	48	100	22	100	70	100	
Cefalotin	Antibiotic-sensitive	37	69.8	11	50.0	48	64.0	0.173
	Antibiotic-resistant	16	30.2	11	50.0	27	36.0	
	Total	53	100	22	100	75	100	
Ciprofloxacin	Antibiotic-sensitive	61	88.4	19	73.1	80	84.2	0.111
	Antibiotic-resistant	8	11.6	7	26.9	15	15.8	
	Total	69	100	26	100	95	100	
Fosfomisin	Antibiotic-sensitive	64	98.5	23	100	87	98.9	1.000
	Antibiotic-resistant	1	1.5	0	0.0	1	1.1	
	Total	65	100	23	100	88	100	
Gentamicin	Antibiotic-sensitive	61	91.0	22	84.6	83	89.2	0.458
	Antibiotic-resistant	6	9.0	4	15.4	10	10.8	
	Total	67	100	26	100	93	100	
Imipenem	Antibiotic-sensitive	67	98.5	27	100	94	98.9	1.000
	Antibiotic-resistant	1	1.5	0	0.0	1	1.1	
	Total	68	100	27	100	95	100	
Levofloxacin	Antibiotic-sensitive	60	87.0	22	84.6	82	86.3	0.747
	Antibiotic-resistant	9	13.0	4	15.4	13	13.7	
	Total	69	100	26	100	95	100	
Nitrofurantoin	Antibiotic-sensitive	67	100	24	100	91	100	-
	Antibiotic-resistant	-	-	-	-	-	-	
	Total	67	100	24	100	91	100	
Piperacilline	Antibiotic-sensitive	37	60.7	6	28.6	43	52.4	0.022
	Antibiotic-resistant	24	39.3	15	71.4	39	47.6	
	Total	61	100	21	100	82	100	

TMX+SXT	Antibiotic-sensitive	38	55.9	13	48.1	51	53.7	0.650
	Antibiotic-resistant	30	44.1	14	51.9	44	46.3	
	Total	68	100	27	100	95	100	
Tobramycin	Antibiotic-sensitive	47	90.4	17	81.0	64	87.7	0.269
	Antibiotic-resistant	5	9.6	4	19.0	9	12.3	
	Total	52	100	21	100	73	100	
PIP+TZP	Antibiotic-sensitive	44	95.7	15	93.8	59	95.2	1.000
	Antibiotic-resistant	2	4.3	1	6.3	3	4.8	
	Total	46	100	16	100	62	100	
Ertapenem	Antibiotic-sensitive	44	95.7	15	93,8	59	95.2	-
	Antibiotic-resistant	2	4.3	1	6.3	3	4.8	
	Total	46	100	16	100	62	100	

AMO+CLV: Amoxicillin+clavulanicacid, TMX+SXT: Trimethoprim+sulfametaxazole, PIP+TZP: Piperacilline+tazobactam

because of high risk of resistance development (21). In a study conducted in the United Kingdom, it was almost recommended that routine antibiotic prophylaxis should be stopped in children having UTI (5,22).

The rate of resistance against ampicillin ranged between 64.9% and 88% in studies performed in Turkey and in the world (7,9,23-29). When antibiotic resistance in all patients was reviewed in the present study, the resistance rates were determined as 71.9% for ampicillin, 47.0% for piperacillin, 45.1% for TMP-SMX, 24.2% for AMO/CL, and 22.1% for ceftriaxone. We recommend that antibiotics with lower resistance rates should be selected for empiric treatments for UTI in our institution.

Ampicillin resistance of *E. coli* was determined as 50-70%, and TMP+SMX was 31.2-53% in previous studies (3,7,18,30). In a study, cefotaxime resistance in *E. coli* was significantly higher in patients receiving prophylaxis when compared with non-receivers. However, there was no increase in aminoglycoside resistance in these patients (31). Different from the former study, receiving prophylaxis did not change any microorganisms in later cultures in the present study. It was also determined that resistance was more commonly determined for AMO/CLV, ceftriaxone, and piperacillin in patients who had *E. coli* isolated in urine cultures, and received prophylaxis than the non-receivers (Table 5). However, there was no difference in resistance for other antibiotics between the groups. There was no significant difference in antibiotic resistance in patients having *Klebsiella* growth between the two groups. In conclusion, we recommend that these three antibiotics should be selected neither orally nor parenterally as empiric antibiotic in the prophylaxis, since *E. coli* is the most commonly isolated agent.

Currently, there is no consensus in the world on criteria for initiating prophylaxis. Low-dose, long-term prophylaxis is still being recommended in patients with

high renal scarring risk (2,5,6,32). However, antimicrobials in prophylaxis may increase the risk of development of resistance (5,22,31,33).

Although there are many data about UTI and antibiotic resistance in the literature, there are limited data indicating that prophylaxis might increase antibiotic resistance. In a study performed in two centers, previous urine culture results in 420 patients who received prophylaxis were compared. It was determined in both hospitals that *E. coli* infection rate was decreased in patients receiving antibiotic prophylaxis when compared with that in those with a previous UTI (23). However, there were significant decreases in susceptibility of all 3rd generation cephalosporins, ciprofloxacin, gentamicin, and amikacin in patients receiving cephalosporins prophylaxis and significant decreases were determined in susceptibility of gentamicin and ciprofloxacin in patients receiving TMP-SXT prophylaxis (23). In the study, initiation of prophylaxis caused neither *E. coli* nor other bacteria in later cultures.

The design of the present study was different from the study mentioned above. We had a total of 50 patients who received prophylaxis. As the number of patients for each prophylactic antibiotic was fewer, we compared groups as prophylaxis receivers and non-receivers. When antibiotic resistances of isolated bacteria in all urine cultures were compared in both groups, there was no statistically significant difference in increase of resistance. Thus, initiation of prophylaxis did not affect antibiotic resistance in later cultures. As there are few such designed studies in the literature, we believe that large-scale prospective studies should be performed to define any correlation between prophylaxis and resistance development.

In a study performed in Iran, it was shown that resistance was developed against antibiotic used for prophylaxis in more than half of patients with resistant UTI, who received previous prophylaxis (28). In the

present study, we did not observe increased resistance against antibiotics used in the prophylaxis in later cultures between the groups. However, resistance rate is generally increasing against prophylactic antibiotics in our institution

Study Limitations

Limitations of our study may be summarized as the patients might have used another antibiotic rather than prophylactic antibiotic previously for an infection other than the urinary system, and this might have affected susceptibility of UTI agent. Patient compliance was not definite for prophylactic antibiotics. Moreover, we did not divide patients into groups according to their underlying etiological factors, as well as we did not divide them according prophylaxis duration. Considering these factors, well-standardized prospective studies are required for the future. Similar to the world, we believe that inappropriate antibiotic use may contribute to increased antibiotic resistance also in our region.

Conclusion

In the present study, on the contrary to the common belief, we observed that prophylaxis did not increase antibiotic resistance in later urine cultures, and the rates were similar between the groups. However, we also determined increased resistance rates against AMO/CLV, ceftriaxone, and piperacillin in the prophylaxis group if *E. coli* was isolated in the culture. We recommend that empiric antibiotics should be selected considering these results and general antibiotic resistance rates in similar patients as in our institution. Consequently, we recommend that resistance studies specific for every regions should be performed and empiric treatments should be designed under the light of the study results.

Ethics

Ethics Committee Approval: The present study was approved on 3rd September 2014 by Local Ethics Committee of Zonguldak Bülent Ecevit University (approval number: 2013/14).

Informed Consent: Retrospective study.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.K. Concept: M.K., K.K. Design: M.K., K.K. Data Collection or Processing: M.K., K.K., Z.Ö. Analysis or Interpretation: M.K., Z.Ö., A.Y. Literature Search: M.K., K.K., N.Y., Ö.O. Writing: M.K., Ö.O.

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

- Hansson S, Jodal U. Urinary tract infection. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, editors. Pediatric Nephrology, Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins; 2004. p. 1007-27.
- Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610.
- Yüksel S, Oztürk B, Kavaz A, et al. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and evaluation of empirical treatment in Turkish children with urinary tract infections. Int J Antimicrob Agents 2006;28:413-6.
- Santen SA, Altieri MF. Pediatric urinary tract infections. Emerg Med Clin North Am 2001;19:675-90.
- Mori R, Lakhanpaul M, Verrier-Jones K. Diagnosis and management of urinary tract infection in children: summary of NICE guidance. BMJ 2007;335:395-7.
- Newman TB. The new American Academy of Pediatrics urinary tract infection guideline. Pediatrics 2011;128:572-5.
- Yılmaz R, Karaaslan E, Özçetin M, Arslan B, Kılınc M, Kazancı NÖ. Agents of urinary tract infections in children and their antibiotic susceptibility. J Contemp Med 2012;2:17-21.
- Akçay T, Taskın N, Akçay A, et al. Üriner sistem infeksiyonlarına tanısıl yaklaşım. İstanbul Tıp Derg 2004;1:27-30.
- Aydemir C, Aydemir H, Polat R, Pişkin İE. Pediatrik yaş grubunda üriner sistem enfeksiyonuna sebep olan üropatojenlerin dağılımının ve antibiyotik dirençlerinin değerlendirilmesi. Klimik Derg 2008;21:118-21.
- Keskinöğlü A, Mir S. The effect of recurrent urinary tract infections on somatic growth in children. Turk Arch Ped 2008;43:139-42.
- No authors listed. Practice parameter: the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement. Subcommittee on Urinary Tract Infection. Pediatrics 1999;103:843-52.
- Alpay H, Göknel G, Bilgen N. Çocukluk çağı üriner sistem infeksiyonlarında etken mikroorganizmalar ve antibiyotik duyarlılıkları. ANKEM Derg 1995;9:118-23.
- McLoughlin TG Jr, Joseph MM. Antibiotic resistance patterns of uropathogens in pediatric emergency department patients. Acad Emerg Med 2003;10:347-51.
- Karimian M, Kermani R, Khaleghi M, Kelishadi R, Atefi B, Mostafavi N. Antibiotic susceptibility patterns of isolates from children with urinary tract infection in Isfahan, Iran: Impact on empirical treatment. J Glob Antimicrob Resist 2017;9:3-7.
- Brandström P, Hansson S. Long-term, low-dose prophylaxis against urinary tract infections in young children. Pediatr Nephrol 2015;30:425-32.

16. Hryniewicz K, Szczypa K, Sulikowska A, Jankowski K, Betlejewska K, Hryniewicz W. Antibiotic susceptibility of bacterial strains isolated from urinary tract infections in Poland. *J Antimicrob Chemother* 2001;47:773-80.
17. Adjei O, Opoku C. Urinary tract infections in African infants. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24(Suppl 1):32-4.
18. Allen UD, MacDonald N, Fuite L, Chan F, Stephens D. Risk factors for resistance to 'first-line' antimicrobials among urinary tract isolates of *Escherichia coli* in children. *CMAJ* 1999;160:1436-40.
19. Haller M, Brandis M, Berner R. Antibiotic resistance of urinary tract pathogens and rationale for empirical intravenous therapy. *Pediatr Nephrol* 2004;19:982-6.
20. Ladhani S, Gransden W. Increasing antibiotic resistance among urinary tract isolates. *Arch Dis Child* 2003;88:444-5.
21. Carapetis JR, Jaquier AL, Buttery JP, et al. Randomized, controlled trial comparing once daily and three times daily gentamicin in children with urinary tract infections. *Pediatr Infect Dis* 2001;20:240-6.
22. Hajibagheri K, Priesemann M, Morrison I, Parikh A, Lessof N, Price E. NICE guidance on urinary tract infection in children abandons routine antibiotic prophylaxis. *Arch Dis Child* 2008;93:356.
23. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, et al. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteralreflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics* 2008;122:1212-7.
24. Gürgöze MK, Doğan Y, Kizirgil A, Toraman ZA, Aygün D. İdrar yolu enfeksiyonlu çocuklardan elde edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *Firat Tıp Derg* 2002;7:828-32.
25. Ergüven M, Talay S, Babaoğlu K, Toprak A, Takman Ş, Özilen S. Çocuklarda idrardan izole edilen bakterilerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları. *İnfeksiyon Derg* 1990;4:571-7.
26. Gür D, Kanra G, Ceyhan M, Seğmeer G, Kanra B, Kaymakoğlu I. Epidemiology and antibiotic resistance of gram-negative urinary pathogens in pediatric patients. *Turk J Pediatr* 1999;4:37-42.
27. Tosun SY, Demirel MM, Ertan P, Aksu S. Çocuklara ait idrar örneklerinden izole edilen bakterilerin antibiyotik duyarlılıkları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2004;13:59-62.
28. Nateghian AR, Robinson JL, Mohandessi S, Hooman N. Resistance pattern of breakthrough urinary tract infections in children on antibiotic prophylaxis. *J Infect Public Health* 2009;2:147-52.
29. İli T, Gra an S, Arapovi A, Capkun V, Subat-Dežulovi M, Saraga M. Changes in bacterial resistance patterns in children with urinary tract infections on antimicrobial prophylaxis at University Hospital in Split. *Med Sci Monit* 2011;17:355-61.
30. Cesur S, Albayrak F, Özdemir D, Kolcu Z, Tekeli E. Hastanede yatan hastaların idrar örneklerinden izole edilen gram negatif çomakların antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2002;32:174-76.
31. Lutter SA, Currie ML, Mitz LB, Greenbaum LA. Antibiotic resistance patterns in children hospitalized for urinary tract infections. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:924-8.
32. Tekgül S, Riedmiller H, Hoebcke P, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 2012;62:534-42.
33. Mori R, Fitzgerald A, Williams C, Tullus K, Verrier-Jones K, Lakhanpaul M. Antibiotic prophylaxis for children at risk of developing urinary tract infection: a systematic review. *Acta Paediatr* 2009;98:1781-6.



Çocukluk Çağında Ender Görülen Bir Kardiyak Tümör

A Rare Cardiac Tumor in Childhood

Murat Elevli, Ahmet Şaşmazel*, Mahmut Çivilibal**, Ahmet Çelebi***, Musa Şahin, Chousen Amed, Emine Kılınc****

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

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

**İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi / Medical Park Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kardiyolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

****Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

Öz

Primer kardiyak tümörlere %0,0017 ile %0,19 arasında rastlanmaktadır. Kardiyak tümörler genellikle intrakaviter olup, %75'ten fazlası benigndir. Miksomalar çocukluk çağında nadir görülür ve tüm pediatrik kalp tümörlerinin %10'unu oluşturur. Sağ ventrikül yerleşimli miksoma çocuklarda çok çok nadirdir. Biz bu makalede sağ ventriküler miksomalı 14 yaşında bir erkek çocuk sunduk.

Anahtar Sözcükler: Çocuk, kalp tümörü, miksoma, sağ ventrikül

Abstract

The prevalence of primary cardiac tumors has been reported to be between 0.19% and 0.0017%. Cardiac tumors are usually intracavitary lesions and more than 75% of them are benign. Myxomas are rare in childhood and constitute 10% of all pediatric cardiac tumors. Myxomas localized in the right ventricle are very rare in children. In this paper, we describe a 14-year-old boy with right ventricular myxoma.

Keywords: Child, cardiac tumor, myxoma, right ventricle

Giriş

Miksomalar, malign ve benign tümörler içinde en sık rastlanan (yaklaşık %30) primer kalp tümörleridir. Primer kalp tümörlerinin %75'inin benign olduğu bildirilmiştir. Miksomaların yaklaşık %75-80'i sol atriuma yerleşir, %10-20'si sağ atriuma yerleşir ve çok az bir kısmı da ventriküle yerleşir (1-3).

Kardiyak miksomalar, ailesel olabilmeleri ve emboli, inme ve ani ölüme neden olabilmeleri nedeniyle önem arz etmektedir. Erişkinlerde en yaygın karşılaşılan kardiyak tümör benign karakterli miksomalar iken, pediatrik dönemde rabdomyomlar en fazla karşılaşılan tümörlerdir (3). Miksomalar çocukluk çağında az saptanan tümörlerdir. Görülme sıklığı yaşla artar ve özellikle 2. dekattan sonra daha sık görülmeye başlar. Bu makalede, kliniğimize ateş, çarpıntı, kilo kaybı, efor dispnesi ile başvuran ve ekokardiyografi ile sağ ventrikül yerleşimli kardiyak kitle saptanan bir çocuk hasta sunulmuştur.

Olgu

On dört yaşında erkek hasta, polikliniğimize ateş, halsizlik, çabuk yorulma, çarpıntı ve kilo kaybı yakınmaları ile getirildi. Daha öncesinde herhangi bir sağlık sorunu olmayan hastanın 15 gün önce bu yakınmalarının başladığı ve özellikle son bir haftada giderek arttığı öğrenildi. Hastanın genel durumunun düşkün, soluk ve halsiz görünümü ve koltuk altı ateşinin 39,5°C olduğu belirlendi. Arteriyel kan basıncı 100/60 mmHg ve kalp tepe atımı 120/dakika, idi, mezokardiyak odakta 3/6 şiddetinde üfürüm saptandı. Solunum ve diğer sistem muayeneleri doğaldı.

Tetkiklerinde, beyaz küre sayısı 22.000/mm³, hemoglobin 11,8 g/dL, trombosit sayısı 553 bin/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 110/saat, C-reaktif protein 225 mg/dL, anti-streptolizin O (ASO) 831 IU/mL idi. Kreatinin kinaz (CK), CK-MB ve troponin dahil tüm biyokimyasal tetkikleri normal sınırlardaydı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mahmut Çivilibal
İstanbul Kemerburgaz Üniversitesi Tıp Fakültesi / Medical Park Gaziosmanpaşa Hastanesi, Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 979 30 00 E-posta: drcivilibal@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0381-8145

Geliş Tarihi/Received: 06 Mart 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 30 Mayıs 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

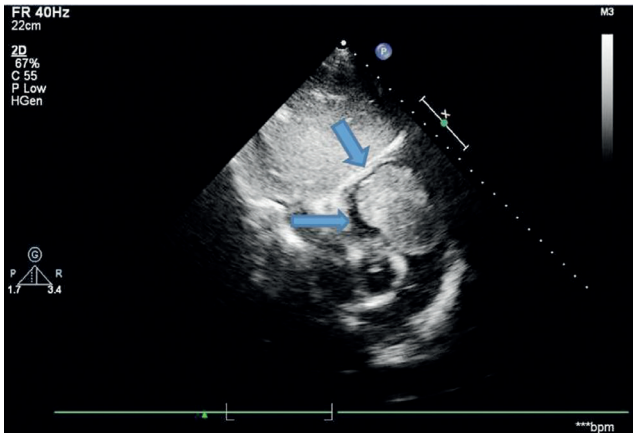
Telekardiyografisi kardiyomegali (kardiyotorasik indeks: 0,55) ve elektrokardiyografisi sinüzal taşikardi ile uyumluydu. Transtorasik ekokardiyografisinde sağ ventrikülde 4,1x4,9 cm boyutlarında, ventrikülün $\frac{3}{4}$ 'ünü dolduran, apekse doğru uzanım gösteren ve ventrikül duvarına bir sap ile bağlı olan hareketli bilobüle kitle tespit edildi (Resim 1). Ateşinin devam etmesi ve enfeksiyon parametrelerinin yüksek olması üzerine her iki koldan kan kültürü alınarak ampisillin-sulbaktam ve sefotaksim başlandı.

Hasta, Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyolojisi ve Kalp Damar Cerrahisi ile görüşülerek acil operasyon amacıyla sevk edildi. Operasyonda sağ ventrikül duvarına sapla bağlı kitle başarılı bir şekilde komplikasyonsuz olarak rezektü edildi. Kitlenin histopatolojik incelemesi miksoma ile uyumlu idi (Resim 2, 3). Postoperatif dönemde komplikasyonu olmayan hasta poliklinik kontrolüne gelmek üzere taburcu edildi.

Tartışma

Miksomalara, sıklıkla mitral kapakla etkileşerek hemodinamik bozukluklara veya sistemik dolaşımda tromboembolik olaylara neden olabilen, erişkinlerde en sık görülen primer kalp tümörüdür. Çocukluk çağında daha az sıklıkta görülür. Gevşek yapıdaki tümörden küçük parçacıkların kopması veya küçük tümörlerin hareketi sonucu sol kalp boşluklarından serebral, sağ kalp boşluklarından pulmoner emboliler olabilmektedir (4,5). Miksomalarda, valvüler tıkanıklık ve sistemik embolizasyon riski nedeniyle tanı konur konmaz cerrahi eksizyon yapılmalıdır (6).

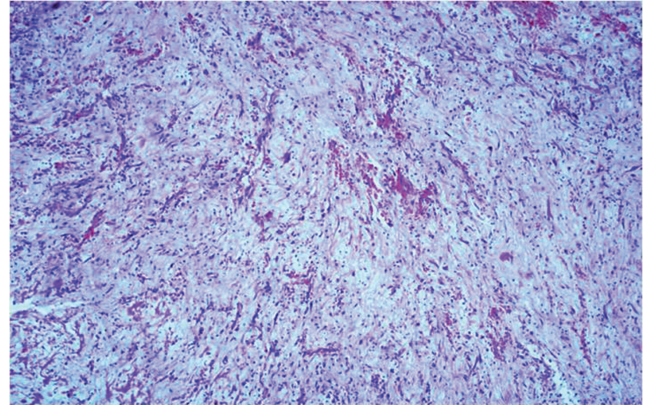
Kardiyak tümörlerin klinik belirtileri çoğunlukla nonspesifiktir ve tümörün lokalizasyonuna bağlıdır. Kalp kapaklarına komşu tümörler, kapakların darlığına veya yetersizliğine ve buna bağlı üfürümlere yola açar. İletim



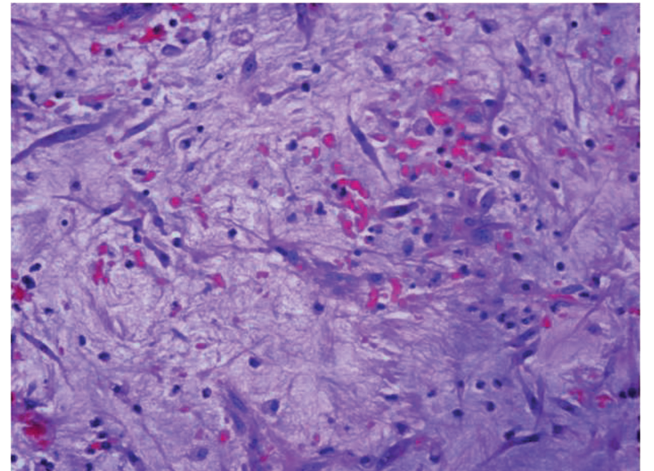
Resim 1. Sağ ventrikülde 4,1x4,9 cm çapında ventrikülün $\frac{3}{4}$ 'ünü dolduran, apekse doğru uzanım gösteren ventrikül duvarına bir sap ile bağlı hareketli, düzgün sınırlı kitle

dokusunu tutan tümörler ise aritmi veya iletim bozukluğu ile kendini gösterir. Özellikle miksomalı hastalarda bazen zor kontrol altına alınabilen ateş ve genel halsizlik belirtileri olur. Çoğunlukla tesadüfen saptanırlar veya bazen de kalpte üfürüm, aritmi, emboli ve kalp yetmezliği nedeniyle yapılan ekokardiyografi ile tanı konulur (7). Tanının şüpheli olduğu durumlarda veya anatomisinin daha ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerektiğinde tomografi ve/veya manyetik rezonans görüntüleme yapılmalıdır (8). Kesin tanı, cerrahi eksizyon veya biyopsi ile alınan materyalin histopatolojik incelenmesi ile konulur.

Olgu polikliniğimize ateş, halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı şikayetleriyle başvurmuştu. Muayenesinde mezokardiyak odakta 3/6 sistolik üfürüm duyulması, akut faz reaktanlarının ve ASO düzeyinin yüksek olması üzerine başlangıçta akut romatizmal ateş olabileceği düşünüldü. Modifiye Jones kriterlerine göre klinik majör kriterlerin olmaması üzerine ekokardiyografi planlandı.



Resim 2. (Hematoksilen&Eozin x100): Kardiyak miksoma: Mukopolisakkaridlerden zengin ödematöz matriks içerisinde tek tek dağılmış kordonlar veya vasküler boşluklar oluşturan iğsi hücreler



Resim 3. Kardiyak miksoma: Mikroid stroma içerisinde iğsi ve stellat şekilli şişkin hücrelerden oluşan hiposellüler mezenkimal neoplazm ve yer yer küçük kanama odakları

Transtorasik ekokardiyografisinde, sağ ventrikül duvarına bir sap ile bağlı ve ventrikülün $\frac{3}{4}$ 'ünü dolduran 4,1x4,9 cm boyutlu bir kitle saptanmıştı. Olgumuzdaki intrakardiyak kitlenin ayırıcı tanısında trombüsler de düşünüldü ancak en sık sol kalp boşluklarında ve özellikle apekte yerleşim göstermeleri, miksomalar gibi saplı olmamaları ve sıklıkla hareketsiz olmalarıyla uzaklaşıldı (9). Çocukluk çağındaki kalp tümörlerinin çoğunluğu rabdomyomlar olup bunların da büyük çoğunluğu özellikle bir yaş altı grupta tuberous sklerozisli hastalardır. Hastamızda deri, beyin ve böbrek bulgularının olmaması ve yaşının büyük olması nedeniyle bu hastalık da düşünülmüdü (10). Çocuklarda ikincil kardiyak tümörler primer olanlardan daha sıklıkla gözlenir. Pediatrik hastalarda en sık görülen sekonder tümörler non-Hodgkin lenfoma, lösemi ve nöroblastomlardır. Ancak hastamızın fizik muayene ve kan tetkik sonuçları primer malign bir hastalığı düşündürmedi (11). İntrakardiyak tümöral kitlelerin emboli, valvüler tıkanıklık, inme ve ani ölüme neden olabilmeleri nedeniyle olgumuza elektif koşullarda cerrahi girişim planlanarak hastanın intraventriküler saplı kitlesi rezeke edildi.

Cerrahi eksizyon materyalinin histopatolojik incelenmesi ile kesin tanı konuldu. Taburcu edildikten sonra, nüks oranı düşük olmakla beraber belli aralıklarla klinik ve ekokardiyografik inceleme için kontrole çağrıldı. Ayrıca, klasik bilgi olarak miksomalı hastaların yakınlarında da görülebileceği bilindiğinden, tüm aile fertlerine ekokardiyografik inceleme yapılması önerildi.

Sonuç olarak, miksomalar çocuklarda erişkinlere oranla çok daha az görülür ve her yaşta genellikle sol atrium yerleşimlidir. Bu olguyu diğerlerinden ayırıcı kılan iki önemli özellik, 14 yaşında bir çocuk olması ve sağ ventrikülden köken almasıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.Ş., A.Ç. Konsept: M.E. Dizayn: M.E., M.Ç. Veri Toplama veya İşleme: M.Ş., C.A.

Analiz veya Yorumlama: M.E., M.Ç. Literatür Arama: M.E., M.Ç., M.Ş., E.K. Yazan: M.E., M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Becker AE. Primary heart tumors in the pediatric age group: a review of salient pathologic features relevant for clinicians. *Pediatr Cardiol* 2000;21:317-23.
2. Cooley DA. Surgical treatment of cardiac neoplasms: 32-year experience. *Thorac Cardiovasc Surg* 1990;38(Suppl 2):176-82.
3. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Eng J Med* 1995;333:1610-7.
4. İpek G, Kırallı K, Dağlar B. Kalp içi kitleler. *Haydarpaşa Kardiyoloji ve Kardiyovasküler Cerrahi Bülteni* 1996;4:112-5.
5. Ünal N, Akçoral A, Meşe T, ve ark. Çocukluk Çağında Nörolojik Hasara Neden Olan Sol Atriyal Miksoma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1997;5:65-7.
6. Kaplan M, Demirtaş MM, Çimen S, Gerçekoğlu H, Yapıcı F, Özler A. Kardiyak miksoma: 45 olguluk deneyim. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2002;10:11-4.
7. Ha JW, Kang WC, Chung N, et al. Echocardiographic and morphologic characteristics of left atrial myxoma and their relation to systemic embolism. *Am J Cardiol* 1999;83:1579-82.
8. Murphy MC, Sweeney MS, Putnam JB Jr, et al. Surgical treatment of cardiac tumors: a 25-year experience. *Ann Thorac Surg* 1990;49:612-7.
9. Park MY. Cardiac Tumors. *Pediatric Cardiology for practitioners*. 5th ed. Philadelphia, Mosby Elsevier; 2008. p. 402-6.
10. Marx GR, Moran AM. Cardiac Tumors. In: Moss and Adam's Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents. 9th ed. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins; 2012;2:1669-79.
11. Chan HS, Sonley MJ, Moës CA, Daneman A, Smith CR, Martin DJ. Primary and secondary tumors of childhood involving the heart, pericardium, and great vessels. A report of 75 cases and review of the literature. *Cancer* 1985;56:825-36.



Pankreatik Divisum ve Ampuller Nöroendokrin Tümörün Nadir Birlikteliği ve Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi

Pancreatic Divisum Associated with Ampullary Neuroendocrine Tumor and the Role of Magnetic Resonance Imaging

Fatma Kulalı, Aslıhan Semiz Oysu, Yaşar Bükte

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Pankreatik divisum, pankreasın en sık konjenital anomalisidir. Pankreatik divisum ve malign tümör birlikteliği oldukça nadirdir. Duodenum ikinci kısım duvarında pankreatik ve biliyer kanalların birleştiği çok küçük bir alan olan ampuller bölgede, malign tümör görülme sıklığı oldukça azdır. Bu bölgede görülen tümörler, daha çok adenomlar ve karsinomlardır. Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin sistemin enterokromofin hücrelerinden kaynaklanan tümörlerdir ve ampuller bölgede oldukça nadir görülürler. Ampuller bölge yerleşimli nöroendokrin tümörlerin preoperatif tanısı oldukça zordur. Literatürde, benzer olguların görüntüleme özelliklerine vurgu oldukça azdır. Bu bildiride, nadir bir olgu olan pankreatik divisuma eşlik eden ampuller nöroendokrin tümörün bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme özellikleri sunuldu.

Anahtar Sözcükler: Pankreatik divisum, nöroendokrin tümör, kanser

Abstract

Pancreatic divisum is the most common anomaly of the pancreas. Pancreatic divisum associated with malignant tumor is rarely seen. The ampulla of Vater is formed by the union of the common bile duct and the pancreatic duct. The incidence of malignant tumor in the ampulla of Vater is very low. Adenomas and carcinomas are more common. Neuroendocrine tumors originate from enterochromaffin cells of the neuroendocrine system. Ampullary neuroendocrine tumors are very rare and preoperative diagnosis is very difficult. In the literature, the emphasis on imaging characteristics of similar cases is limited. Herein, we present a rare case of pancreatic divisum associated with ampullary neuroendocrine tumor and its characteristics of computed tomography and magnetic resonance imaging.

Keywords: Pancreatic divisum, neuroendocrine tumor, cancer

Giriş

Pankreatik divisum, pankreasın en sık konjenital anomalisidir. Görülme sıklığı, normal popülasyonda yaklaşık %1-%10 arasında değişmektedir (1). Pankreatik divisumda ventral ve dorsal pankreatik duktuslar birleşmez, duodenuma ayrı ayrı açılır. Pankreasın ekzokrin salgılarının çoğu dorsal duktus ve minör papilla yoluyla duodenuma açılır (1,2). Bu nedenle, pankreatit sık görülür. Ancak, ampuller malign tümör birlikteliği oldukça nadirdir. Adenomlar veya karsinomlar, nöroendokrin tümörlere

göre daha sık görülürler (1). Nöroendokrin tümörler, ampuller bölgede nadir görülürler ve metastazı olmayan olgularda, tedavi yöntemi cerrahidir (3). Bu sebeple, erken teşhis önemlidir. Ancak, genellikle çok küçük boyutlarda oldukları için, görüntülemeye dikkatli değerlendirilmezse gözden kaçabilir. Literatürde benzer olguların görüntüleme özelliklerine vurgu oldukça azdır (1-4). Retrospektif hazırlanmış bu olgu sunumu ile nadir bir olgu olan pankreatik divisuma eşlik eden ampuller nöroendokrin tümörün bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özelliklerini vurgulamayı amaçladık.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fatma Kulalı

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 507 739 19 16 E-posta: ftkulali@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9392-6907

Geliş Tarihi/Received: 15 Şubat 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 20 Nisan 2017

Bu çalışma 2015 yılında Antalya 36. Ulusal Radyoloji Kongresi'nde bildiri olarak yayınlanmıştır.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Olgu

Kırk altı yaşında erkek hasta, rektal kanama şikayeti ile hastanemize başvurdu. Yapılan kolonoskopide anormal bulgu saptanmadı. Fizik muayenede anal bölgede Grade 1 hemoroid tespit edilmiştir. Tümör belirteçleri normaldi. Laboratuvar bulgularında özellik yoktu. Hastanın şikayetini açıklayabilecek bir neden bulmak amacıyla i.v. oral kontrastlı tüm batın BT çekildi. Duodenum ikinci kısmında polipoid kitle ve karaciğerde tam ayırıcı tanısı yapılamayan kontrastlanan kitle saptanması üzerine hastaya, dinamik üst batın ve difüzyon MRG ve ek olarak manyetik rezonans kolanjiopankreatografi (MRKP) tetkikleri yapıldı.

İntravenöz kontrastlı batın BT tetkikinde, duodenum 2. kısmında ampullada minör papilla ve majör papillayı etkileyen yaklaşık 3,5x3,5x3 cm boyutlarında düzgün kontürlü nodüler kitlesel lezyon saptandı (Resim 1). Pankreatik divisum ile uyumlu görünüm de mevcuttu (Resim 2). Karaciğerde de 5-6. segmentte heterojen kontrastlanma gösteren yaklaşık 1 cm çapında lezyon mevcuttu. Karaciğerdeki lezyonu daha iyi tanımlamak için MRG tetkiki yapıldı. Dinamik üst batın, difüzyon MRG ve MRKP tetkiklerinde, pankreatik divisum ve ampuller kitle daha net görüntüldü. Kitle, T1 ağırlıklı incelemede hipo-izointens, T2 ağırlıklı sekansta heterojen hipointens özellikte olup heterojen kontrastlanma gösterdi (Resim 3); koledokta ve dorsal pankreatik duktusta hafif genişlemeye neden olmaktadır. Dinamik çekimde ampuller kitlenin arteriyel fazda kontrastlandığı ve portal venöz fazda kontrastlanmasının devam ettiği izlendi. Difüzyon ağırlıklı tetkikte, karaciğerde iki adet lezyon mevcuttu ve bu lezyonlarda belirgin difüzyon kısıtlanması izlendi (Resim

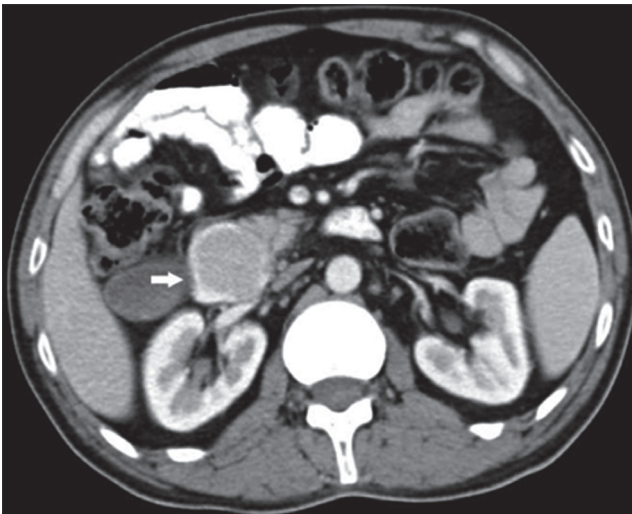
4). Karaciğerdeki lezyonlarda da, arteriyel fazda homojen kontrastlanma izlendi ve portal venöz fazda kontrastlanma sebat etti. Metastaz açısından anlamlı olduğu düşünülmedi.

Hastaya distal mide, duodenum, jejunum proksimali ve pankreas başı ve safra kesesini içeren Whipple rezeksiyonu yapıldı. Karaciğere metastazektomi uygulandı. Histopatolojik incelemede, ampuller kitle iyi diferansiye nöroendokrin tümör ve karaciğerdeki lezyonlar da metastaz olarak raporlandı.

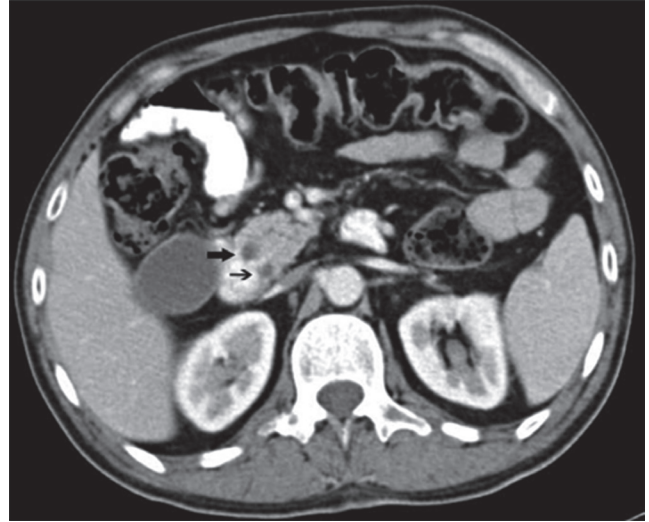
Tartışma

Nöroendokrin tümörler, nöroendokrin sistemin enterokromafin hücrelerinden kaynaklanırlar. Nadiren, ampuller bölgede de görülebilirler. Pankreatik divisum ile birlikteliği oldukça nadirdir (1-4). Olgular, çoğunlukla asemptomatiktir. Ampuller nöroendokrin tümörlerin preoperatif tanısı oldukça zordur (2). Endoskopik ultrasonografi lezyonu tanımlamada, tümör invazyonunu ve bölgesel lenfadenopatileri saptamada değerli bir yöntemdir. Endoskopik biyopsi yol gösterici olabilse de, preoperatif doğru tanı olguların sadece %14'ünde mümkün olabilmektedir (5). Doğru tanı sıklıkla operasyon sonrası konulmaktadır. Bu sebeple, preoperatif görüntüleme ve dikkatli değerlendirme oldukça önemlidir.

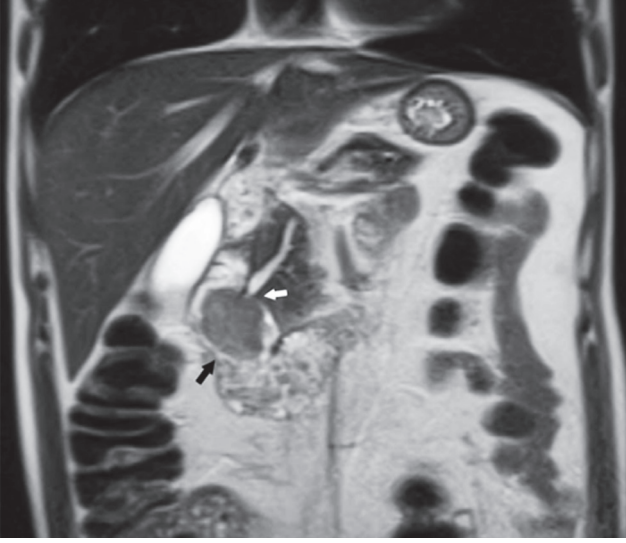
Bizim olgumuzda, BT tetkiki tek fazda yapıldığı için lezyonun benign-malign ayırımı yapılamamaktaydı. Ayırıcı tanıda, kitlenin düzgün kontürlü olması nedeniyle pankreatik divisuma eşlik eden minör papilla adenomu düşünülebilirdi. Karaciğerdeki lezyon da BT'de net tanımlanamıyordu. Ancak, difüzyon ağırlıklı sekansta karaciğerdeki kitlelerin ve ampuller bölgedeki kitlenin artmış sellülariteye bağlı kısıtlanma göstermesi ve düşük



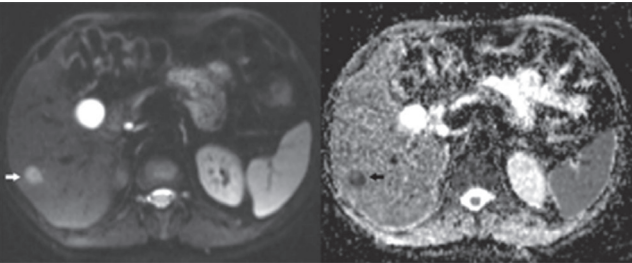
Resim 1. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi tetkikinde, ampuller bölgede kontrastlanan nodüler kitle olarak izlenen nöroendokrin tümör



Resim 2. Kontrastlı aksiyal T1 ağırlıklı manyetik rezonans görüntülemesinde, dorsal (kalın siyah ok) ve ventral duktusların (ince siyah ok) ayrı ayrı açılımı, pankreatik divisum görünümü



Resim 3. Koronal T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme tetkikinde, ampuller kitle (siyah ok) ve pankreasın dorsal duktusunda dilatasyon (beyaz ok)



Resim 4. Difüzyon ağırlıklı sekansta, karaciğerdeki metastatik lezyonda belirgin kısıtlanma

görünüştaki difüzyon katsayısı (apparent diffusion coefficient) değerleri, malignite göstergesiydi. Arteriyel fazda homojen kontrastlanma göstermesi ve portal fazda kontrast tutulumunun devam etmesi, hemanjiomlardan ayırıcı tanıyı zorlaştırmaktaydı. Ayrıca, BT tetkikinde karaciğerde tek lezyon izlenmekte iken difüzyon ağırlıklı sekansta iki adet lezyon saptandı. Bu sebeple, ampuller kitlesi olan olgularda preoperatif değerlendirme için, dinamik üst batin MRG ile birlikte difüzyon ağırlıklı inceleme yapılması gereklidir. Görüntüleme teknikleri, preoperatif yaklaşıma yol gösterebilir. Özellikle MRG, hem eşlik eden

anomali ve bulguları göstermede, hem de lezyonların karakterizasyonunda değerli non-invazif bir tetkiktir. Difüzyon ağırlıklı sekansların, kitlenin benign-malign ayırıcı tanısına ve lezyon sayısını saptamaya katkısı büyüktür. Ayrıca, pankreatik divisum saptanan olgularda, eşlik eden kitle açısından ampuller bölge dikkatli değerlendirilmelidir.

Etik

Hasta Onayı: Retrospektif çalışma.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: FK., A.S.O., Y.B. Dizayn: FK., A.S.O., Y.B. Veri Toplama veya İşleme: FK., A.S.O., Y.B. Analiz veya Yorumlama: FK., A.S.O., Y.B. Literatür Arama: FK., A.S.O., Y.B. Yazan: FK.

Çıkar Çatışması: Çalışmada yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Raffel A, Engers R, Cupisti K, Krausch M, Kreuz H, Schulte KM. Multiple neuroendocrine tumors of the pancreas associated with pancreas divisum. *Eur J Endocrinol* 2004;150:837-40.
2. Waisberg J, de Matos LL, Waisberg DR, dos Santos HV, Fernezlian SM, Capelozzi VL. Carcinoid of the minor duodenal papilla associated with pancreas divisum: Case report and review of the literature. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61:365-8.
3. Kim YG, Kim TN, Kim KO. Carcinoid tumor of the minor papilla in complete pancreas divisum presenting as recurrent abdominal pain. *BMC Gastroenterol* 2010;10:17.
4. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, Tsuruta K, Okamoto A, Funata N. Pancreatic tumor associated with pancreas divisum. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:915-8.
5. Hatzitheoklitos E, Büchler MW, Friess H, et al. Carcinoid of the ampulla of Vater. Clinical characteristics and morphologic features. *Cancer* 1994;73:1580-8.



Laparoskopik Kolesistektomide Güvenli Cerrahi

Safety Surgery in Laparoscopic Cholesistectomy

Serhan Derici, Ali Kadir Değirmenci, Ali Durubey Çevlik

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Sıkça uygulanan laparoskopik kolesistektomide en korkutucu komplikasyon safra kanalı yaralanmalarıdır. Bu duruma; cerrahi alan diseksiyonun yeterli yapılmaması ya da yapılamamasının sebep olduğu düşünülmektedir. Abdomen ultrasonografide intrahepatik safra yollarında ılımlı dilatasyon görülmesi üzerine yapılan manyetik rezonans kolanjiyopankreatografide (MRKP); safra kesesi taşı dışında herhangi bir patolojik bulgu veya safra kanalı varyasyonu saptanmayan hastaya laparoskopik kolesistektomi ameliyatı yapılmasına karar verilmişti. Laparoskopik kolesistektomi esnasında "Critical View of Safety" prensiplerine göre kolesistektomi yapıldı. Diseksiyon sırasında segment 4b'den safra kesesi boynuna uzanan aksesuar bir duktal yapı saptandı ve korunarak kolesistektomi tamamlandı. Bu olgunun sunumuyla; MRKP tetkikinin göstermede yetersiz kaldığı safra yolu anomalisinin, laparoskopik kolesistektomi esnasında "Critical View of Safety" prensiplerine uyulması sayesinde fark edilebildiğinin paylaşılması amaçlanmıştır. Laparoskopik kolesistektomi öncesi tetkiklerde safra yolu varyasyonu gösterilmemiş olsa dahi ameliyatta böyle bir tuzakla karşı karşıya kalınabileceğinin akılda tutulmasının ve her ne koşulda olursa olsun ameliyatın "Critical View of Safety" prensiplerinden uzaklaşmayarak yapılması gerektiğinin altı çizilmek istenmiştir.

Anahtar Sözcükler: Safra yolu yaralanması, Critical View of Safety, laparoskopik kolesistektomi

Abstract

Bile duct injuries are the most frightening complications in laparoscopic cholecystectomy surgery. It is thought that incomplete surgical field dissection causes these situations. In this case, cholelithiasis and minimal intrahepatic biliary duct dilatation were determined on ultrasonography. None of biliary duct variation was determined on magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). According to these results, it was decided to perform laparoscopic cholecystectomy. Surgery was performed according to the "Critical View of Safety" principles. Thus, the accessory bile duct could be seen and surgery was completed without any complication. It was aimed to demonstrate that the "Critical View of Safety" principles can prevent ductal complications in situations where preoperative MRCP cannot determine bile duct anomalies. Sensitivity of preoperative tests is not 100% for biliary duct anomalies. Therefore, to prevent bile duct injuries, we should perform laparoscopic cholecystectomy according to the "Critical View of Safety" principles for all patients.

Keywords: Biliary duct injury, Critical View of Safety, laparoscopic cholecystectomy

Giriş

Genel cerrahi pratiğinde sıkça uygulanan laparoskopik kolesistektomide; teknik ilerlemeler ve teknolojik gelişmelere rağmen, safra kanalı yaralanmaları cerrahlara en fazla tedirginlik yaratan komplikasyonlar olmaya devam etmektedir. Bu komplikasyonun nedeni olarak operasyon esnasında anatomik yapıların tanımlanmasındaki eksiklik ve yanlışlıklar gösterilebilir. Bu hata sıklıkla ana safra kanalı, koledok veya aberran/aksesuar safra kanallarının

sistik kanal olarak tanımlanıp kesilmesi nedeniyle gerçekleşmektedir. Bu duruma cerrahi alan diseksiyonun yeterli yapılmaması ya da yapılamamasının sebep olduğu düşünülmektedir (1).

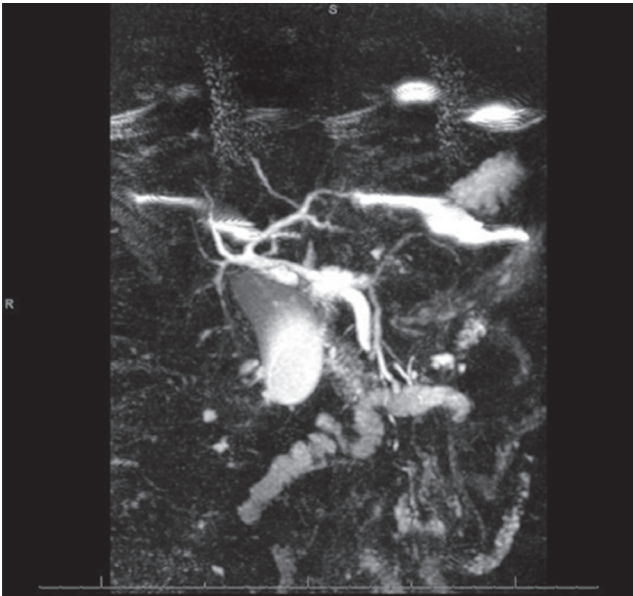
Olgumuzun sunumuyla; her ne kadar ameliyat öncesi manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) safra yolu anomalisi işaret edilmese de ameliyat esnasında safra kanalı tuzaklarıyla karşılaşma olasılığının var olduğunu akılda tutarak anatomik varyasyonların bilinmesinin ve

“güvenli kolesistektomi prensipleri’ne (Critical View of Safety)” uyulmasının safra yolu komplikasyonu gelişimini engelleyebileceğini hatırlatmayı amaçladık.

Olgu

Altmış beş yaşında disritmisi olan ve 31 yıl önce geçirilmiş total abdominal histerektomi + bilateral salpingo ooferektomi operasyonu olan kadın hasta sağ üst kadranda ağrı, epigastrik ağrı ve bilier kolik ile genel cerrahi polikliniğine başvurdu. Yapılan abdomen ultrasonografi incelemesinde safra kesesi taşı ile beraber intrahepatik safra yollarında ılımlı dilatasyon görüldü. Bunun üzerine MRKP yapıldı. MRKP’de safra kanalı varyasyonu ve safra kesesi taşı dışında herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı (Resim 1). Preoperatif transaminaz, kolestaz enzimleri ve bilirubin değerlerinde patolojik bir bulgu saptanmadı. Bu bulgular ışığında hastaya laparoskopik kolesistektomi operasyonu yapılmasına karar verildi.

Dört port (iki adet 10 mm, iki adet 5 mm) kullanarak operasyona başlandı. Safra kesesi fundustan asılarak diseksiyona hazır hale getirildi. Takiben güvenli kolesistektomi yapılabilmesi için “Critical View of Safety” prensipleri gereği; calot üçgeni yağ ve fibroz dokudan temizlendi, segment 4b tabanından safra kesesi ayrıldı (bu aşamada amaç sadece sistik arter ve safra kanalının safra kesesine girdiğinin görülmesidir). Bu aşamada segment 4b’den safra kesesi boynuna uzanan aksesuar bir duktal yapı saptandı ve bu yapının safra kesesine açılan aberran/aksesuar safra kanalı olduğu düşünüldü (Resim 2, 3). Aksesuar/aberran safra kanalı korunarak kolesistektomi yapıldı (Resim 4). Postoperatif kontrollerinde karaciğer

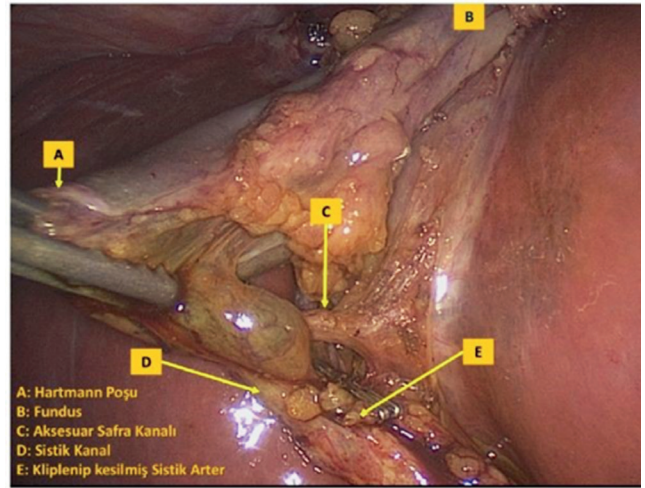


Resim 1. Ameliyat öncesi yapılan manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi

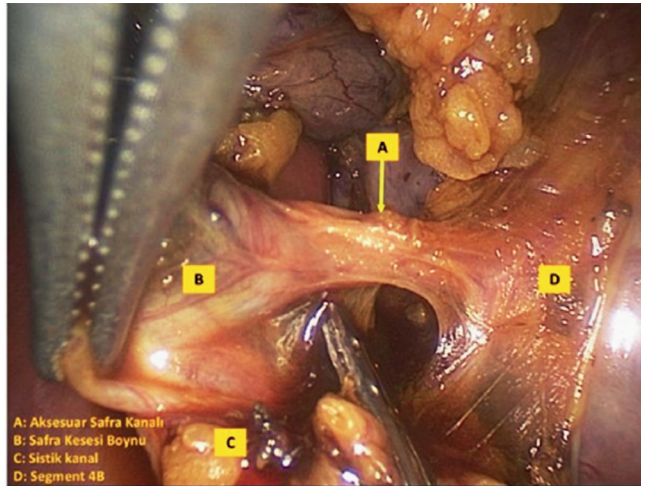
fonksiyon testlerinde yükselme olmayan, ateş yüksekliği görülmeyen hasta 2. günde taburcu edildi.

Tartışma

Safra kanalı yaralanmaları kolesistektomi sonrası ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlardandır. Laparoskopik cerrahi konusundaki bilgi ve deneyimin artmasına ve teknolojik gelişmelere rağmen kolesistektomi sonrası ortaya çıkan safra yolu yaralanmalarının yıllara göre sabit bir seyirde devam ettiği görülmektedir (2). Komplikasyonlar tedavi maliyetlerini artırdığı gibi, ortaya çıkan bu komplikasyonlar ile ilişkili %18’e varan oranda mortalite bildirilmektedir (3). Yeterli olmayan cerrahi diseksiyon ile yapılan kolesistektomilerde segmenter/sektörel dallarla ilgili en tehlikeli senaryo sektörel dallara yakın seyreden sistik kanal varlığı ya da sistik kanala/keseye açılan sektörel dalların yaralanmalarıdır (1,4). Safra kanalı yaralanmalarını



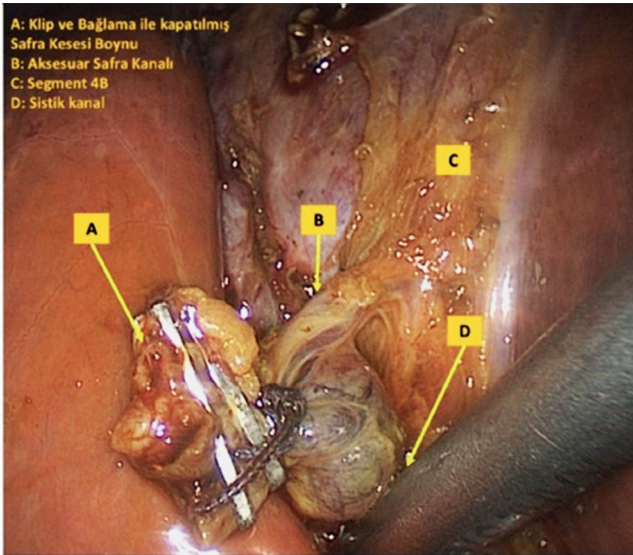
Resim 2. “Critical View of Safety” prensipleri gereği calot üçgeni yağ ve fibroz dokudan temizlenmiş, aberran safra yolunu değerlendirmek için sistik arter kesilmiş



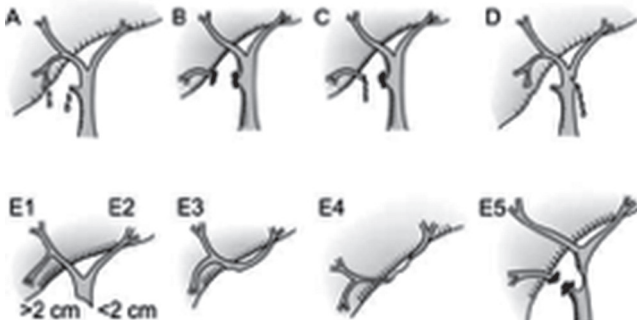
Resim 3. Safra kesesi boynuna açılan aberran safra kanalı

artıran faktörler calot üçgenindeki gereksiz diseksiyonlar, safra kanallarına yakın koter kullanımı, safra kesesine fazla traksiyon uygulanması olarak sıralanabilir (5). Bu nedenle "Critical View of Safety" prensipleri gereği calot üçgeni diseke edilmeli, safra kesesi yatağından kaldırılarak serbestlenmeli ve sistik kanal ve arter net olarak ortaya konulmadan klipsleme ve kesme işlemi yapılmamalıdır (6,7). Her ne kadar manyetik rezonans görüntüleme ya da intraoperatif kolanjiografi bu komplikasyonların önlenmesi için önerilmişse de bu işlemlerin her olguya uygulanması pratik gözükmemektedir. MRKP'nin sistik kanal insersio varyantlarında duyarlılığı %56-100 arasında bildirilmektedir. Ancak Hirao ve ark. (8) makalelerinde sistik kanal ilişkili aberran/aksesuar kanalın MRKP ile preoperatif saptanma duyarlılığını %56 olarak bildirmiştir. Bu duyarlılık oranları da ameliyat öncesi MRKP tetkikinde sistik kanal ilişkili aberran/aksesuar safra yolu anomalisi gösterilmemiş olmasının ameliyatta bu tür bir tuzakla karşılaşmayacağımız anlamına gelmediğini açıkça göstermektedir.

Sektörel dalların ana kanal ve sistik kanal ile farklı birleşme şekilleri bilinmesi gereken varyasyonlardır. Kimi



Resim 4. Güvenli kolesistektomi tamamlandıktan sonraki görüntü



Resim 5. Strasberg safra kanalı yaralanma sınıflaması

yaralanmaların sonrasında gelişen segmental siroz veya atrofinin asemptomatik seyri yaralanma insidansının gerçekte olandan daha az saptanmasına neden olmaktadır. Yaralanma sonrası asemptomatik bir seyir görülebilse de tekrarlayan safra yolu enfeksiyonları, semptomatik bilier siroz ya da intrahepatik apse ile sonuçlanan yaralanmalar söz konusu olabilir. Açıkta kalan safra yoluna bağlı olarak bilioma ya da sekonder peritonit gelişebilir. Tüm bu nedenlerden dolayı sektörel kanalların varyasyonları her zaman dikkate alınmalıdır (7,9). Olgumuzda görülüp korunmuş olan sektörel kanal fark edilmemiş olsaydı Strasberg tip B veya C yaralanma söz konusu olacaktı (Tablo 1, Resim 5). Tip B yaralanmalar asemptomatik seyredebileceği gibi, ciddi kolanjit atakları görülebilir. Kolanjit oluşması halinde medikal tedaviye yanıt alınmaz ise eksternal bilier drenaj ya da son seçenek olarak segmenter hepatektomi yapılabilir. Tip C yaralanma için ise sistemik antibiyoterapi ile birlikte mutlaka intraabdominal safranin drenajı gereklidir. Kaçağın kendiliğinden durması beklenebilir. Bu gerçekleşmezse segmenter hepatektomi uygulanabilecek bir diğer seçenektir (10). Literatürde "Critical View of Safety" prensiplerine uyularak yapılmış ve hiç safra yolu yaralanması olmayan laparoskopik kolesistektomi serileri bulunmaktadır (11).

Bu olgunun sunumundaki esas amaç, ameliyat öncesi yapılan MRKP gibi güvenilirliği yüksek tetkiklerin bile özellikle sistik kanal ilişkili varyasyonlarda beklenen duyarlılığa sahip olmadığını literatür desteği ile hatırlatmak ve laparoskopik kolesistektomi ameliyatında "Critical View of Safety" prensiplerinden her ne koşulda olursa olsun sapmamanın olası safra yolu ve vasküler yaralanma riskini azalttığını vurgulamaktır. Bu olgu sunumuna konu olan hastanın preoperatif MRKP'sinde görülmeyen aberran

Tablo 1. Safra yolu yaralanmalarında kullanılan Strasberg sınıflandırılması

Tip A	Sistik kanaldan veya safra kesesi yatağındaki küçük safra kanallarından kaçığın oluşması
Tip B	Aberran sağ hepatic kanalın proksimal ve distalinin bağlanıp safra kesesi ile birlikte çıkarılması
Tip C	Aberran sağ hepatic kanalın distalinin bağlanıp safra kesesi ile birlikte çıkarılması, proksimalinin açık kalması ve buradan safra kaçığının olması
Tip D	Ana safra kanalında lateral yaralanmanın oluşması
Tip E1	Ana safra yolunun tam kesilmesi ve kalan ana hepatic kanal uzunluğunun 2 cm'den fazla olması
Tip E2	Ana safra yolunun tam kesilmesi ve kalan ana hepatic kanal uzunluğunun 2 cm'den az olması
Tip E3	Sağ ve sol hepatic kanal bifurkasyonu hizasında darlık varlığı
Tip E4	Sağ ve sol hepatic kanalları tutan darlık varlığı
Tip E5	Aberran sağ hepatic kanalın proksimal ve distalinin bağlanıp safra kesesi ile birlikte çıkarılması ile birlikte ana hepatic kanalda tam darlık varlığı

safra kanalı, operasyon esnasında "Critical View of Safety" prensipleri ile yapılan diseksiyon sayesinde fark edilmiş ve laparoskopik kolesistektomi işlemi komplikasyonsuz şekilde tamamlanabilmiştir.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.D., A.K.D. Konsept: S.D., A.D.Ç., A.K.D. Dizayn: S.D., A.D.Ç., A.K.D. Veri Toplama veya İşleme: S.D., A.D.Ç. Analiz veya Yorumlama: S.D., A.D.Ç. Yazan: S.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Strasberg SM. Avoidance of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. J Hepatobiliary Pancreat Surg 2002;9:543-7.
2. Khan MH, Howard TJ, Fogel EL, et al. Frequency of biliary complications after laparoscopic cholecystectomy detected by ERCP: experience at a large tertiary referral center. Gastrointest Endosc 2007;65:247-52.
3. Moossa AR, Easter DW, Van Sonnenberg E, Casola G, D'Agostino H. Laparoscopic injuries to the bile duct. A cause for concern. Ann Surg 1992;215:203-8.
4. Wojcicki M, Patkowski W, Chmurowicz T, et al. Isolated right posterior bile duct injury following cholecystectomy: report of two cases. World J Gastroenterol 2013;19:6118-21.
5. Malik AM, Laghari AA, Talpur AH, Khan A. Iatrogenic biliary injuries during laparoscopic cholecystectomy. A continuing threat. Int J Surg 2008;6:392-5.
6. Wu YV, Linehan DC. Bile Duct Injuries in the era of laparoscopic cholecystectomies. Surg Clin North Am 2010;90:787-802.
7. Buddingh KT, Morks AN, Ten Cate Hoedemaker HO, et al. Documenting correct assessment of biliary anatomy during laparoscopic cholecystectomy. Surg Endosc 2012;26:79-85.
8. Hirao K, Miyazaki A, Fujimoto T, Isomoto I, Hayashi K. Evaluation of aberrant bile ducts before laparoscopic cholecystectomy: Helical CT cholangiography versus MR cholangiography. AJR Am J Roentgenol 2000;175:713-20.
9. Strasberg SM, Brunt LM. Rationale and Use of the Critical View of Safety in Laparoscopic Cholecystectomy. J Am Coll Surg 2010;211:132-8.
10. Mercado MA, Domínguez I. Classification and management of bile duct injuries. World J Gastrointest Surg 2011;3:43-8.
11. Avgerinos C, Kelgiorgi D, Touloumis Z, Baltatzi L, Dervenis C. One thousand laparoscopic cholecystectomies in a single surgical unit using the "critical view of safety" technique. J Gastrointest Surg 2009;13:498-503.



Ekstrapulmoner Tüberküloz: İki Olgu Sunumu

Extrapulmonary Tuberculosis: Two Case Reports

Firuze Midi Kursat, Yıldız Okuturlar, Hakan Kursat, Hakan Koçoğlu, İsmet Bahtiyar, Bahar Özdemir, Betül Erişmiş, Meral Mert*, Mehmet Hürşitoğlu, Özlem Harmankaya, Abdülbaki Kumbasar

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

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

Öz

Mycobacterium tuberculosis günümüzde özellikle gelişmekte olan ülkelerde hala önemli bir halk sağlığı sorunudur. Tüberkülozun başta akciğer olmak üzere her organı tutabilen bir hastalık olması ve her organda farklı semptomlarla ortaya çıkması hastalığın tanısını zorlaştırmaktadır. Olguların yaklaşık %1-3'ünü oluşturan tüberküloz peritoniti sıra dışı prezentasyonları ile ayırıcı tanıda güçlükler yol açabilmektedir. Bu yazıda tanı koyma aşamasındaki zorlukları vurgulamak adına iki tüberküloz peritoniti olgusu tartışılacaktır.

Anahtar Sözcükler: Tüberküloz peritoniti, ekstrapulmoner tüberküloz, tüberküloz

Abstract

Mycobacterium tuberculosis is still a major public health problem today, especially in developing countries. Tuberculosis is a disease that can involve every organ, especially the lungs, and the emergence of different symptoms in every organ makes it difficult to diagnose the disease. Tuberculous peritonitis, which accounts for approximately 1-3% of the cases, can lead to difficulties in differential diagnosis with unusual presentations. In this article, two tuberculous peritonitis cases will be discussed in order to emphasize the difficulties in diagnosis.

Keywords: Tuberculous peritonitis, extrapulmonary tuberculosis, tuberculosis

Giriş

Ekstrapulmoner tüberküloz, pulmoner tüberküloza göre daha nadir görülmektedir (1). Hastalığın ortaya çıkışı ve klinik seyri benign veya malign birçok hastalığı taklit edebilmektedir. Tutulum yerine göre tanı yöntemleri farklı olabilmekte ve tanıdaki zorluklar nedeniyle tedavi gecikebilmektedir. Biz de burada asit etiyojisi araştırılırken tüberküloz tanısı konulan iki olgu ile uygun tanı yöntemlerini değerlendirmeyi hedefledik.

Olgu 1

Bilinen kronik hastalık öyküsü olmayan 23 yaşında erkek hasta son bir haftadır olan karında şişlik ve rahatsızlık hissi, merdiven çıkarken yorulma yakınmaları ile tarafımıza başvurdu. Ateş ve gece terlemesi yoktu. Fırında çalışan hastanın son iki ayda dört kilogram (%6) tartı kaybı mevcuttu. Öz geçmiş ve soy geçmişte özellik yoktu. Fizik muayenesinde şuuru açık, genel durumu iyi, koopere ve oryantasyonu tamdı. Ateş 36,5°C, nabız 70/

dk, kan basıncı 110/80 mmHg, solunum sayısı 16/dk idi. Batın muayenesinde orta miktarda asit saptandı. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Posterior-anterior (PA) akciğer grafisinde özellik yoktu. Hastanın özellikle asit, efor kapasitesinde azalma ve kilo kaybı göz önüne alındığında ayırıcı tanıda gastrointestinal maligniteler, karaciğer hastalıkları ve kardiyak patolojiler düşünüldü. Tam kan sayımında; beyaz küre sayısı 3740/mm³, hemoglobin düzeyi 15 g/dL, trombosit sayısı 287000/mm³ olarak saptandı. Biyokimyasal incelemede; albümin düzeyi 3,5 g/dL, aspartat aminotransferaz (AST) düzeyi 25 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) düzeyi 21 U/L olarak tespit edildi. Akut faz reaktanlarından eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) 62 mm/saat ve C reaktif protein (CRP) düzeyi 11,6 mg/dL olarak bulundu. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), Anti-HBs, Anti-hepatit C virüsü (HCV) ve HIV ag/ab negatifti. CA125 düzeyi 492 U/mL idi. Hastanın batın ultrasonografisinde (USG) yaygın asit ile non-spesifik hepatomegali (169 cm) saptandı. Ekokardiyografisinde minimal perikardiyal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Firuze Midi Kursat
Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
İstanbul, Türkiye

E-posta: firuzemidi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2579-2206

Geliş Tarihi/Received: 09 Mart 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 08 Mayıs 2017

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

efüzyon mevcuttu. Yapılan tanısal parasentez sonucunda, asit sıvısında albumin düzeyi 3,18 g/dL, glukoz düzeyi 70 mg/dL, beyaz küre sayısı 1050/mm³ olarak saptanırken, eş zamanlı bakılan serum albumini düzeyi 3,2 g/dL olarak tespit edildi. Serum asit albumin gradienti 0,02 (<1,1 non-portal) idi. Periton mayi sitolojisinde lenfosit hakimiyeti saptandı. Periton sıvısında tüberküloz DNA [polimeraz zincir reaksiyonu (PCR)] negatif, kültürde üreme olmadı. Aside rezistant basil (ARB) boyama ve gram boyama negatifti. Periton sıvısında bakılan adenozin deaminaz (ADA) düzeyi 97,9 U/L (cut off >39U/L) olarak tespit edildi. Yapılan özofago gastro duodenoskopi ve kolonoskopide özellik saptanmadı. Çekilen toraks bilgisayarlı tomografide (BT) sağ akciğerde 5 cm kalınlığa ulaşan plevral efüzyon izlendi. Hastaya tanısal torasentez yapıldı. Alınan sıvıda albumin düzeyi 2,98 g/dL ve glukoz düzeyi 84 mg/dL, beyaz küre sayısı 2350/mm³ olarak saptanırken ARB ve gram boyama negatif idi. Eş zamanlı bakılan serum albümini düzeyi 3,2 g/dL olarak tespit edildi. Serum plevra sıvısı albumin gradienti 0,22 (<1,2 eksüda) idi. Light kriterlerine göre değerlendirildiğinde plevra sıvısı serum protein oranı 0,8 (>0,5 eksüda), plevra sıvısı serum laktik dehidrogenaz (LDH) oranı 1,1 (>0,6 eksüda), plevra sıvısı LDH düzeyi 547 U/L (plevra sıvısı LDH>normalin üst sınırının 2/3'ü olması durumunda eksüda) olduğundan eksüda olarak yorumlandı. Plevra sıvı sitolojisinde lenfosit hakimiyeti saptandı. ADA düzeyi 60,6 U/L olarak tespit edildi. Hastanın Quantiferon Gold testi pozitif sonuçlandı. Batın BT sonucunda yaygın asit ve omentumda kalınlaşma görülmesi üzerine peritoneal biyopsi planlandı. Hastanın yatışının beşinci gününden itibaren özellikle geceleri yükselen 38,5°C'yi geçen ateşleri oldu. Birinci haftanın sonunda öksürük ve balgam semptomları başladı. Tekrarlanan balgam, kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Balgam örneklerinden üç kez çalışılan ARB negatif sonuçlandı. ADA ve Quantiferon Gold testlerinin yüksek pozitif saptanması ve kliniğinin de tüberküloz ile uyumlu olması nedeniyle ampirik anti-tüberküloz tedavi (izoniazid 5 mg/kg/gün, rifampisin 10 mg/kg/gün, pirazinamid 25 mg/kg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün) başlandı. Tedavi başlangıcından 1 hafta sonra gece terlemesi ve ateşi gerilemeye başladı. Biyopsi sonucu non-nekrotizan granümatöz iltihabi reaksiyon olarak değerlendirildi. Ayırıcı tanıya giren brucella, sarkoidoz, seronegatif vaskülitleri ekarte etmek için bakılan brucella antikorları, Rose Bengal testi, asetilkolinesteraz ölçümü, 24 saatlik idrarda kalsiyum, p-anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA), c-ANCA sonuçları negatif olarak geldi. Hasta on günlük ateşsiz takip sonrası taburcu edildi. Birinci ay kontrolünde asiti gerilemişti, ateşi tekrarlamamıştı. ESR 9 mm/saat, CRP düzeyi 3 mg/dL olarak sonuçlandı. Hastanın anti-tüberküloz başlangıç tedavisi izoniazid 5 mg/kg/gün,

rifampisin 10 mg/kg/gün, pirazinamid 25 mg/kg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün olacak şekilde iki aya, idame tedavisi izoniazid 5 mg/kg/gün, rifampisin 10 mg/kg/gün olacak şekilde dört aya tamamlandı.

Olgu 2

Otuza altı yaşında erkek hasta aşırı halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, karında şişlik, kuru öksürük şikayetleri ile tarafımıza başvurdu. Öyküsünde 9 yıl önce akciğer tüberkülozu nedeniyle tedavi gördüğü, son iki ayda 12 kilogram (%16) tartı kaybı olduğu, iki aydır geceleri terlemesi olduğu öğrenildi. Soygeçmişte özellik yoktu. Fizik muayenesinde şuuru açık, genel durumu iyi, koopere, oryante idi. Ateş 36,3°C, nabız 65/dk, kan basıncı 130/80 mmHg, solunum sayısı 18/dk idi. Batın muayenesinde minimal asit saptandı. PA akciğer grafisinde plevral efüzyon mevcuttu. Tam kan sayımında; beyaz küre sayısı 7300 mm³, hemoglobin düzeyi 11,6 g/dL, trombosit sayısı 411000/mm³ olarak saptandı. Biyokimyasal incelemede; albumin düzeyi 3,6 g/dL, AST düzeyi 25 U/L ALT düzeyi 17 U/L olarak tespit edildi. Akut faz reaktanlarından sedimentasyon 64 mm/saat ve CRP düzeyi 9,7 mg/dL olarak bulundu. HBsAg, Anti-HBs, anti-HCV ve HIV ag/ab negatifti. CA125 düzeyi 331 U/mL idi. Batın USG'de karaciğer boyutları artmıştı (164 mm). Barsak ansları arasında minimal serbest sıvı izlendi. Morrison poşunda minimal bank tarzında sıvı mevcuttu. Hastanın parasentezi denendi fakat sıvı minimal olduğundan örnek alınamadı. Girişimsel radyoloji tarafından ancak 3 cc mayi alınabildi. Asit sıvısında albumin düzeyi 3,27 g/dL ve glukoz düzeyi 147 mg/dL olarak saptanırken ARB ve gram boyama negatif idi. Periton sıvısında tüberküloz DNA (PCR) negatifti. Eş zamanlı bakılan serum albumini düzeyi 3,7 g/dL olarak tespit edildi. Düşük albumin gradientli asit 0,43 (<1,1 non-portal) idi. Periton mayi sitolojisinde lenfosit hakimiyeti tespit edildi. Parasentez mayi kültüründe üreme olmadı. Sıvının yetersiz olması nedeniyle ADA çalışılmadı. Hastanın çekilen toraks ve batın BT sonuçlarında sağda daha belirgin olmak üzere omental yağlı dokuda kalınlaşma, çizgisel dansite artımları izlendi. Sağ psoas kası anteriorundaki mezenterik yağlı doku içerisinde çok sayıda, içerisinde milimetrik boyutta kalsifikasyonların da olduğu, en büyüğü 12 mm çapa ulaşan lenf nodları izlendi. Sol akciğerde pnömonik infiltrasyon ve sağ aksilladaki lenf nodları ile birlikte değerlendirildiğinde hastada öncelikle tüberküloz düşünüldü. Hastanın tüberküloz öyküsü olması ve klinik olarak da uyumlu olması nedeniyle ampirik anti-tüberküloz tedavi (izoniazid 5 mg/kg/gün, rifampisin 10 mg/kg/gün, pirazinamid 25 mg/kg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün, streptomisin 15 mg/kg/gün) başlandı. Hastanın takibinde gece terlemesi tekrarlamadı, genel durumu düzeldi ve taburcu edildi. Birinci ay kontrolünde hastanın asidi ve plevral efüzyonu gerilemişti. İştahı açılan

hasta aynı zamanda dört kilogram almıştı. ESR 8 mm/saat'e, CRP düzeyi 0,11 mg/dL'ye geriledi. Hasta nüks tüberküloz kabul edilerek anti-tüberküloz başlangıç tedavisi izoniazid 5 mg/kg/gün, rifampisin 10 mg/kg/gün, pirazinamid 25 mg/kg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün streptomisin 15 mg/kg/gün olacak şekilde üç aya, idame tedavisi izoniazid 5 mg/kg/gün, rifampisin 10 mg/kg/gün, etambutol 25 mg/kg/gün olacak şekilde beş aya tamamlandı.

Tartışma

Akciğer dışı tüberküloz sıklığı son yıllarda giderek artmaktadır. Özellikle immün süpresyon yaratan böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus, siroz, bağ dokusu hastalıkları gibi kronik hastalıklar, HIV başta olmak üzere enfeksiyon hastalıkları, steroid ve anti-tümör nekrozis faktör kullanımı, malignite, periton diyalizi, alkolizm tüberküloz için önemli risk faktörleridir (2-6). Bizim olgularımızda olduğu gibi risk faktörü olmadan da ortaya çıkabileceğinden ayırıcı tanıda mutlaka akla gelmelidir. Aerob bir basil olması nedeniyle kanlanmanın iyi olduğu dokuları seçer. Ekstrapulmoner tutulum bir çok hastalığı taklit edebilir. En sık ekstrapulmoner tutulum lenf bezi ve özellikle servikal lenf nodu tutulumudur. Diğer sık tutulan ekstrapulmoner organlar plevra ve böbreklerdir (7-9). Gastrointestinal bölgede ileoçekal tutulum yaparak Crohn hastalığı ile karışabilen klinik ve endoskopik bulgular verebilir (10-12). Vertebra tutulumu en sık torakal vertebralara olur. Pott hastalığı denilen bu özel klinik durum psoas kasında soğuk apselerle neden olabilir (13,14). Ürogenital sistemde en sık böbrekler; genital sistemde erkeklerde en sık epididim, kadınlarda fallop tüpleri tutulur (7,8). Hasta nefrit veya infertilite ile başvurabilir. Karaciğer tutulumu ile granümatöz hepatit, deri tutulumu ile lupus vulgaris oluşur.

Periton tüberkülozu tüberküloz olgularının %1-3'ünü oluşturan nadir bir tutulum olmakla birlikte zor tanı alması nedeniyle önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (11,12). Klinik genellikle halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, terleme gibi konstitüsyonel semptomlarla kendini gösterir. Hastaneye başvuru şekli karında şişlik, rahatsızlık hissi, ağrı gibi non-spesifik yakınmalar ile olur. Tanıda biyopsi önemini korumakla birlikte son yıllarda yeni tetkikler de önem kazanmıştır. Histolojik olarak kazeifiye granülomların görülmesi patognomoniktir. Kazeifikasyon özellikle mukozada her zaman görülmez, ancak bölgesel lenf nodlarında görülmesi mutadadır. ADA düzeyi sınır değer 39 U/L alınırsa sensitivite %100, spesifisite %97 civarındadır; 50 U/L sınır olarak alınırsa sensitivite çok yüksek olup yanlış pozitif sonuçlar tamamen ortadan kaldırılabilir (15). Asit ADA düzeyinde artış olan olgularda tüberküloz tedavisinin başarılı olması tanıda önemini arttırmaktadır. Bugün için Quantiferon-TB Gold testinin özellikle toplumda sık tüberküloz görülen ve rutin bakteri kalmeti

guerin (BCG) aşısı yapılan ülkelerde tüberkülin deri testinin yerine kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda, başta Quantiferon-TB Gold olmak üzere interferon gama salınım testlerinin BCG aşılmasından etkilenmeyen özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir (16,17). İntestinal tüberkülozun kesin tanısı dokuda aside rezistan bakterinin gösterilmesi, kültürde üretilmesi veya histopatolojik olarak kazeifiye granülomun gösterilmesi ile konur. Tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde şüpheli durumlarda ampirik olarak tedaviye başlanabilir. Malignite ile ayırıcı tanısı yapılamıyorsa eksploratuvar laparotomi yapılabilir (18). Birinci olgumuzda hastanın ARB ve tüberküloz DNA'sı negatif saptanmış ve kültürlerde üreme olmamıştır. Buna rağmen histokimyasal incelemesinde ADA düzeyi ve Quantiferon Gold testlerinin yüksek olması ile klinik uyum göz önüne alınarak ampirik tedavi başlanmış, sonrasında ise tanı patoloji ile desteklenmiştir. Tedavi başlangıcından itibaren semptomlar gerilemiş ve kaybolmuştur. İkinci olgumuzda hastanın geçirilmiş tüberküloz öyküsü olması ve başvuru şikayetlerinin tüberküloz ile uyumlu olması nedeniyle yapılan görüntülemelerde omental yağlı dokuda kalınlaşma, büyümüş mezenter lenf bezlerinin olması ile diğer patolojilerin ekarte edilmesi nedeniyle öncelikle tüberküloz nüksü düşünülerek tedavi başlanmış ve klinik yanıt alınması ile tanı desteklenmiştir.

Ülkemizde tüberkülozun sık görülen bir multisistemik hastalık olduğu, her türlü semptom ile kendini gösterebileceği akılda tutulmalı, açıklanamayan intestinal veya abdominal bir patoloji varlığında tüberküloz düşünülmelidir. Klinik uyumlu ise PCR negatif olsa dahi destekleyici testler yapılmalı, uygun dokulardan biyopsi alınmalı, yeterli kanıt varsa anti-tüberküloz tedavi başlanmalıdır.

Etik

Hasta Onayı: Alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu ve editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.M.K., H.K., Y.O., İ.B., H.Koçoğlu, B.E., B.Ö. Konsept: F.M.K., H.K. Dizayn: F.M.K., H.K. Veri Toplama veya İşleme: F.M.K., H.K. Analiz veya Yorumlama: M.M., M.H., Ö.H., A.K. Literatür Arama: F.M.K., H.K. Yazan: F.M.K., H.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis-presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:685-700.

2. Mehta JB, Dutt A, Harvill L, Mathews KM. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis. A comparative analysis with pre-AIDS era. *Chest* 1991;99:1134-8.
3. Braun MM, Byers RH, Heyward WL, et al. Acquired immunodeficiency syndrome and extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Arch Intern Med* 1990;150:1913-6.
4. Rieder HL, Snider DE Jr, Cauthen GM. Extrapulmonary tuberculosis in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:347-51.
5. Aguado JM, Pons F, Casafont F, San Miguel G, Valle R. Tuberculous peritonitis: a study comparing cirrhotic and noncirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 1990;12:550-5.
6. Chow KM, Chow VC, Hung LC, Wong SM, Szeto CC. Tuberculous peritonitis-associated mortality is high among patients waiting for the results of mycobacterial cultures of ascitic fluid samples. *Clin Infect Dis* 2002;35:409-13.
7. Abbara A, Davidson RN; Medscape. Etiology and management of genitourinary tuberculosis. *Nat Rev Urol* 2011;8:678-88.
8. Bhatt C, Lodha S. Paraspinal sinuses? Do remember renal tuberculosis. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
9. Baumann MH, Nolan R, Petrini M, Lee YC, Light RW, Schneider E. Pleural tuberculosis in the United States: incidence and drug resistance. *Chest* 2007;131:1125-32.
10. Hamer DH, Gorbach SL. Tuberculosis of the gastrointestinal tract. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*, 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1899-901.
11. Aston NO. Abdominal tuberculosis. *World J Surg* 1997;21:492-9.
12. Marshall JB. Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:989-99.
13. Watts HG, Lifeso RM. Tuberculosis of bone and joints. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:288-98.
14. Peto HM, Pratt RH, Harrington TA, LoBue PA, Armstrong LR. Epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in the United States, 1993-2006. *Clin Infect Dis* 2009;49:1350-7.
15. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tuberculous peritonitis: a metaanalysis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:705-10.
16. Kim EY, Lim JE, Jung JY, et al. Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. *BMC Infect Dis* 2009;9:207.
17. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, et al. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009;136:198-204.
18. Törün T. Akciğer dışı sistemlerin tüberkülozu. İçinde: Özkara Ş, Kılıçaslan Z, editörler. *Tüberküloz*. İstanbul: Toraks Kitapları; 2010. p. 329-50.



Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy Due to the Increased Intraocular Pressure During Cataract Surgery: A Case Report

Katarakt Cerrahisi Sırasında Göz İçi Basınç Artışına Bağlı Gelişen Nonarteritik İskemik Optik Nöorapati Olgusu

Sadık Etka Bayramoğlu, Nihat Sayın, Mehmet Erdoğan, Dilbade Yıldız Ekinci

Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Ophthalmology, İstanbul, Turkey

Abstract

A 46-year-old patient diagnosed with rheumatoid arthritis underwent cataract surgery for a subcapsular cataract. Perioperative intraocular pressure (IOP) increased after two sideport incisions. Despite administration of 300 cc of 20% mannitol, the elevated IOP persisted for 30 minutes. IOP decreased after pressing the posterior surface of the sideports with a 25 G cannula. The other steps of cataract surgery and intraocular lens implantation were performed uneventfully. On the first postoperative day, the diagnosis of nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION), which was thought to be the result of increased IOP in the perioperative period, was recorded. Cataract surgeons keep in mind and urgently perform simple maneuvers to lower IOP in order to prevent unexpected vision-threatening complications, such as NAION. In addition, for patients who have a crowded optic nerve head with a small cup-to-disc ratio or a previous episode of NAION in the other eye, perioperative and postoperative ocular pressure must be attentively managed.

Keywords: Cataract surgery, optic neuropathy, complication

Öz

Romatoid artrit tanılı 46 yaşında erkek hastaya subkapsüler katarakt nedeni ile katarakt cerrahisi uygulandı. İki yan port insizyonu sonrası göz içi basıncında (GİB) artış saptandı. %20 mannitol 300 cc tedavisine rağmen, GİB yüksekliği 30 dakika devam etti. GİB, yan portların arka yüzeyine 25 G kanül ile bası uygulanarak düşürüldü. Cerrahinin diğer aşamaları sorunsuz bir şekilde tamamlandı. Cerrahi sonrası birinci gün, peroperatif GİB artışı sonucu geliştiği düşünülen nonarteritik iskemik optik nöropati (NAİON) tanısı konuldu. NAİON gibi görmeyi tehdit edebilecek beklenmedik komplikasyonlardan kaçınmak için katarakt cerrahları, GİB düşürücü basit manevraları her zaman hatırlamalı ve hızlıca uygulamalıdır. Ek olarak, küçük çukurluk/disk oranına sahip sıkışık optik disk başı olan hastalar veya diğer gözde geçirilmiş NAİON öyküsü bulunan hastalarda, peroperatif ve peroperatif göz içi basıncı özenle takip edilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Katarakt cerrahisi, optik nöropati, komplikasyon

Introduction

Cataract surgery is the most common eye procedure in older patients. With increasing surgical experience and developing technology, complications due to surgery have decreased. Cataract surgery is performed on patients for refractive aims and to improve low vision. However,

tolerance to complications decreases with increasing expectations. Although regarded as a safe surgery, many complications can develop which threaten vision, including nucleus drop, endophthalmitis, and corneal decompensation. Complications can be related to the experience of the surgeon, techniques, and devices used, the sterilization conditions, and patient-related factors.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Sadık Etka Bayramoğlu
Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Ophthalmology, İstanbul, Turkey
Phone: +90 505 336 32 41 E-mail: sadiketka@windowslive.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9502-4368

Received/Geliş Tarihi: 23 March 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 02 May 2017

©Copyright 2017 by The Medical Bulletin of
University of Health Sciences Haseki Training and
Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2017 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

This study was presented in 34th Congress of the ESCRS on September 10-14, 2016 in Copenhagen, Denmark.

Neuroophthalmologic complications secondary to cataract surgery is rarely encountered.

Nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION) is the most frequently diagnosed acute optic neuropathy in adults over 50 years of age. Diagnostic criteria are sudden loss of vision frequently accompanied by altitudinal visual field defects, optic nerve head oedema, relative afferent pupillary defect and excluding other acute optic neuropathies (1). In two studies conducted in people over the age of 50, the incidence of NAION development was estimated to be 2.3 and 10.2 per 100.000 people (2,3). The rate of NAION development after cataract surgery has been reported as 0.2%, which indicates increased NAION risk with cataract surgery (4). Even though intravenous methylprednisolone is frequently used in treatment, its efficacy has not been proven by randomized large-scale trials (5).

Here, we present a patient with NAION secondary to increased intraocular pressure (IOP) during cataract surgery.

Case

A 46-year-old male patient with a previous diagnosis of rheumatoid arthritis underwent bilateral cataract surgery for posterior subcapsular cataract secondary to steroid treatment. Surgery was performed with topical anesthesia using 0.5% proparacaine hydrochloride (Alcaine, Alcon, USA) eye drop. Preoperative corrected distance visual acuity (CDVA) of the right eye and left eye were 10/50 and 20/50, respectively. IOP of the right and left eye was 14 and 15 mmHg, respectively. Biomicroscopic examination revealed no pathology except posterior subcapsular cataract. Fundus examination revealed normal optic nerves with a small cup-disc ratio. The patient was diagnosed with rheumatoid arthritis 10 years ago and was medicated with steroid treatment. There was no history of ocular involvement or examination findings of rheumatoid arthritis related ocular involvement, such as uveitis, scleritis, and episcleritis. After surgery of the right eye, the CDVA was 50/50 and ophthalmic examination was normal. The left eye surgery was performed one week after the right eye surgery. Perioperative IOP increased after two sideport incisions (Figure 1). Iris also had a tendency to prolapse from the sideports. Intravenous mannitol infusion was given because IOP did not decrease after the anterior chamber discharging procedure. Despite 300 cc of 20% mannitol administration, elevated IOP persisted for 30 minutes. IOP decreased when the posterior surface of the sideports were pressed with a 25 G cannula by a more experienced surgeon. After IOP decreased, the other steps of the cataract surgery and intraocular lens implantation were performed uneventfully. CDVA on the postoperative

first day was 10/50. IOP was 14 mmHg for both eyes. Optic disc swelling, leakage from the optic disc at late phases on fundus fluorescein angiography, thickening of the retinal nerve fiber layer, and enlargement of the blind spot on visual field were detected (Figures 2, 3, 4). The patient was diagnosed with NAION. The natural course of the disease and treatment options were discussed with the patient and steroid treatment was deemed to be the choice of treatment.

For three days, we administrated intravenous 1 gr methylprednisolone, and for one month, we administrated oral methylprednisolone with dose tapering. CDVA was 20/50 and 30/50 after three days and one month of treatment, respectively. One year later, CDVA was 50/50

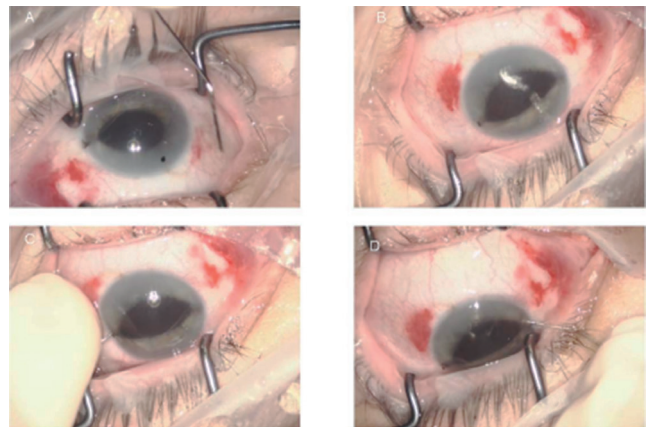


Figure 1. A) Iris prolapses after nasal sideport incision, B) Iris prolapses out of two sideports, C) Pressing posterior surface of the incision with a 25 G cannula on nasal sideport, D) Pressing posterior surface of the incision with a 25 G cannula on temporal sideport

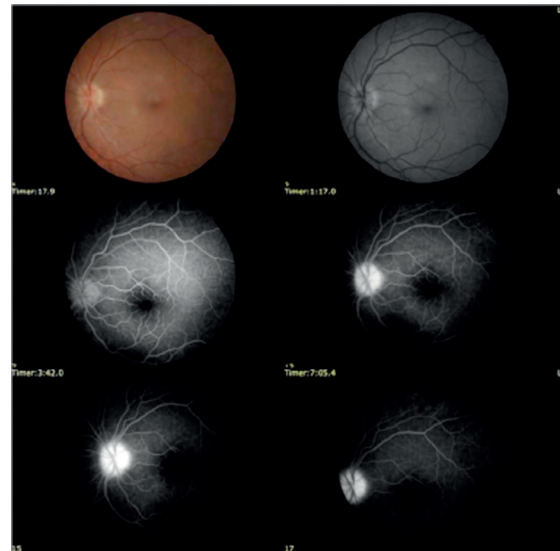


Figure 2. Fundus fluorescein angiography of the left eye on postoperative first day showing hyperfluorescence of the disc at the late stage

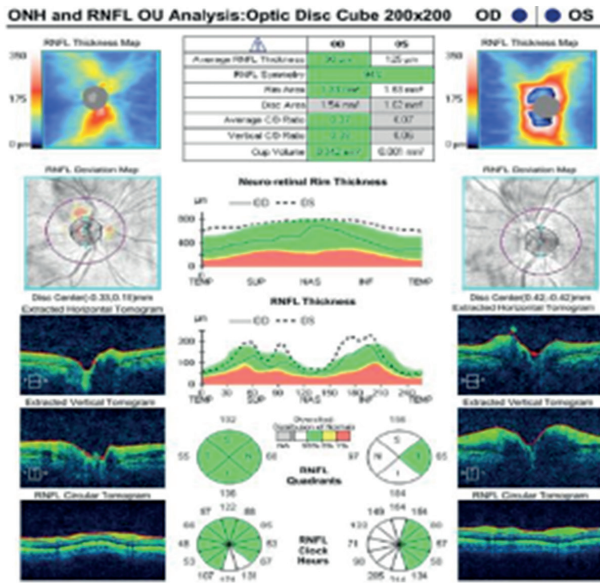


Figure 3. Optical coherence tomography image of the left eye on postoperative first day showing an increase of the nerve fiber thickness due to the optic disc swelling
ONH: Optic nerve head, RNFL: Retinal nerve fiber layer, OU:Both eyes, OD: Right eye, OS: Left eye

and visual field examination and optic disc nerve analysis was normal.

Discussion

NAION is the most common form of anterior ischemic optic neuropathy and is usually the result of transient insufficiency of the oxygen supply in the choroid encircling the optic disk (6). Decreased perfusion pressure, reduced oxygen-carrying capacity, and increased resistance to blood flow results in decreased oxygen delivery. The difference between arterial pressure and venous pressure or IOP if that exceeds venous pressure composes the perfusion pressure of the optic nerve head. Hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, ischemic heart disease, coagulopathies, acute blood loss, anemia, hypotension, nocturnal hypotension, cerebrovascular diseases, migraine, and sleep apnea have been identified as systemic risk factors for the development of NAION (5,7,8).

Our patient had rheumatoid arthritis which might have predisposed him to NAION. We know that inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis are associated with NAION (8).

There are several reports of NAION after non-ocular surgeries. Systemic perioperative risk factors of NAION are; increased venous pressure after head and neck surgery (9), spinal fusion surgery (10), excessive blood loss (11), intraoperative hypotension secondary to cardiopulmonary bypass surgery (12), high-volume crystalloid loading

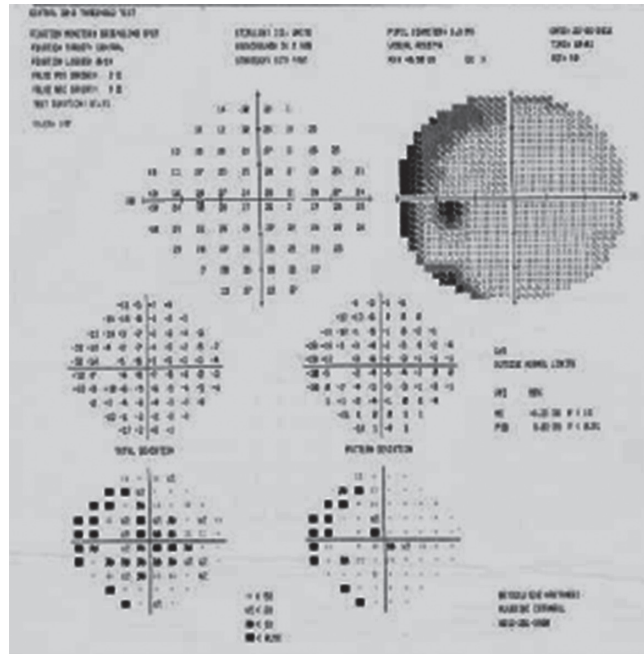


Figure 4. Enlargement of the blind spot on visual field

(13,14), prone position with head-down posture (14, 15), and any pathology that may cause intraoperative hypotension (16). The main perioperative ocular risk factor of NAION is increased IOP during surgery (17). According to our knowledge, the development of NAION due to topical anesthesia has not been reported in the literature. Only increased IOP was present as perioperative risk factor in our patient.

The risk of developing NAION, in the fellow eye of patients who had unilateral NAION, has been found to be 18% within one year and 35% within five years (18). Increased IOP, small optic disc, and small optic cup are ocular risk factors for NAION. Small scleral canal diameter has been shown to cause axonal congestion in the lamina cribrosa level in eyes with small optical disc and small optic cup (17). This leads to a decrease in regional blood flow leading to infarction of the optic nerve head (19).

Increased IOP in the first 24 hours after cataract surgery plays an important role in the pathophysiology of early-onset NAION. Early-onset NAION after cataract surgery occurs within a few days after surgery (1,20); whereas, delayed NAION occurs weeks or months after surgery (21-24). Early-onset NAION is known to be associated with increased IOP, but evidence for surgical linkage in delayed NAION is inadequate (25). If NAION develops in one eye after cataract surgery, the risk of developing NAION after subsequent cataract surgery in the fellow eye has been reported to be 30-50% (18,26).

Ocular hypotensive effect for intravenous infusion of mannitol begins within 30 minutes. In our case, IOP did

not decreased even 30 minutes after mannitol infusion. IOP decreased after pressing sideports with a cannula by another surgeon. The experience of the surgeon may have influenced the success of the maneuver. We think that increased IOP, which persists for 30 minutes during the operation, is the main reason for the early onset of NAION. We assume that the main reason for early-onset NAION was increased IOP, which persisted for 30 minutes during the operation.

Hayreh and Zimmerman (27) performed a nonrandomized, open-label study of systemic corticosteroids for acute NAION and reported that corticosteroids were effective in improving visual function compared with the natural history. Despite that, a subsequent study by Rebolleda et al. (28) revealed no difference in visual outcome with corticosteroid treatment. Although there are up-to-date case series that show successful results for anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents, the number of patients in these series is low and long-term follow-up is limited (29,30). In addition, NAION occurrence after intravitreal anti-VEGF injection has been reported as a complication (31). Although there is no consensus on treatment, steroid treatment is the most applied treatment in NAION treatment in current practice (5). We discussed with the patient and explained him about the risks and benefits, and performed corticosteroid treatment. After steroid treatment, the patient's visual acuity increased and there was no side effect due to steroid. Optic nerve sheath fenestration (32) and hyperbaric oxygen treatment (33) have been reported in the literature for NAION but these treatment modalities did not show beneficial effect on visual outcome.

Patients who used aspirin for the first two years after developing NAION in one eye were reported to have lower risk of developing NAION when compared with patients who have not used aspirin after developing NAION in one eye (34).

Conclusion

We propose that there are three risk factors associated with NAION: increased ocular pressure during the perioperative period, a crowded optic nerve head with a small cup-disk ratio, and diagnosis of rheumatoid arthritis. Therefore, the perioperative and postoperative ocular pressure must be attentively managed in patients with risk factors of NAION in order to prevent NAION. We suggest that cataract surgeons keep these risk factors in mind and perform simple lowering IOP maneuvers, as described on this case, to prevent unexpected vision threatening complications such as NAION.

Ethics

Informed Consent: It was taken.

Peer-review: Externally and internally peer-reviewed.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.E.B., N.S. Concept: S.E.B. Design: S.E.B. Data Collection or Processing: S.E.B. Analysis or Interpretation: S.E.B., N.S., D.Y.E., M.E. Literature Search: S.E.B. Writing: S.E.B.

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

- Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy: IV. Occurrence after cataract extraction. *Arch Ophthalmol* 1980;98:1410-6.
- Johnson LN, Arnold AC. Incidence of nonarteritic and arteritic anterior ischemic optic neuropathy: population-based study in the state of Missouri and Los Angeles County, California. *J Neuroophthalmology* 1994;14:38-44.
- Hattenhauer MG, Leavitt JA, Hodge DO, Grill R, Gray DT. Incidence of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:103-7.
- McCulley TJ, Lam BL, Feuer WJ. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and surgery of the anterior segment: temporal relationship analysis. *Am J Ophthalmol* 2003;136:1171-2.
- Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)* 2015;29:65-79.
- Hayreh SS. The role of optic nerve sheath fenestration in management of anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1990;108:1063-5.
- Biousse V, Newman NJ. Ischemic optic neuropathies. *N Engl J Med* 2015;372:2428-36.
- Kay MC. Ischemic optic neuropathy. *Neurol Clin* 1991;9:115-29.
- Bouzaiene M, Deboise A, Kheyar A, Le Queau F, Lemogne M, Baudoin La Cour S. Cécité bilatérale irréversible après curage cervical fonctionnel bilatéral. A propos d'un cas et revue de la littérature. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-Faciale* 1994;95:226-32.
- Rubin DS, Parakati I, Lee LA, Moss HE, Joslin CE, Roth S. Perioperative Visual Loss in Spine Fusion Surgery: Ischemic Optic Neuropathy in the United States from 1998 to 2012 in the Nationwide Inpatient Sample. *Anesthesiology* 2016;125:457-64.
- Newman NJ. Perioperative visual loss after nonocular surgeries. *Am J Ophthalmol* 2008;145:604-10.
- Sweeney PJ, Breuer AC, Selhorst JB, et al. Ischemic optic neuropathy: a complication of cardiopulmonary bypass surgery. *Neurology* 1982;32:560-2.
- Ripart J, Desmots JM. Loss of vision after anaesthesia for nonophthalmic surgery: a persistent problem. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:524-6.
- Chang SH, Miller NR. The incidence of vision loss due to perioperative ischemic optic neuropathy associated with

- spine surgery: the Johns Hopkins Hospital Experience. *Spine (Phila Pa 1976)* 2005;30:1299-302.
15. Hunt K, Bajekal R, Calder I, Meacher R, Eliahoo J, Acheson JF. Changes in intraocular pressure in anesthetized prone patients. *J Neurosurg Anesthesiol* 2004;16:287-90.
 16. Brown RH, Schauble JF, Miller NR. Anemia and hypotension as contributors to perioperative loss of vision. *Anesthesiology* 1994;80:222-6.
 17. Tomsak RL, Remler BF. Anterior ischemic optic neuropathy and increased intraocular pressure. *J Clin Neuroophthalmol* 1989;9:116-8.
 18. Beri M, Klugman MR, Kohler JA, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. VII. Incidence of bilaterality and various influencing factors. *Ophthalmology* 1987;94:1020-8.
 19. Beck RW, Servais GE, Hayreh SS. Anterior ischemic optic neuropathy. IX. Cup-to-disc ratio and its role in pathogenesis. *Ophthalmology* 1987;94:1503-8.
 20. Serrano LA, Behrens MM, Carroll FD. Postcataract extraction ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1982;100:1177-8.
 21. Carroll FD. Optic nerve complications of cataract extraction. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1973;77:OP623-9.
 22. Gartner S. Optic Neuritis and Macular Edema Following Cataract Extraction. *Eye Ear Nose Throat Mon* 1964;43:45-9.
 23. Michaels DD, Zugsmith GS. Optic neuropathy following cataract extraction. *Ann Ophthalmol* 1973;5:303-6.
 24. Reese AB, Carroll FD. Optic neuritis following cataract extraction. *Am J Ophthalmol* 1958;45:659-62.
 25. Lee H, Kim CY, Seong GJ, Ma KT. A case of decreased visual field after uneventful cataract surgery: nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Korean J Ophthalmol* 2010;24:57-61.
 26. Lam BL, Jabaly-Habib H, Al-Sheikh N, et al. Risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) after cataract extraction in the fellow eye of patients with prior unilateral NAION. *Bri J Ophthalmol* 2007;91:585-7.
 27. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:1029-46.
 28. Rebolleda G, Perez-Lopez M, Casas-Llera P, Munoz-Negrete FJ. Treatment of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251:1031-2.
 29. Rootman DB, Gill HS, Margolin EA. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye (Lond)* 2013;27:538-44.
 30. Ayhan Z, Kocaoglu G, Yaman A, Bajin MS, Saatci AO. Single intravitreal aflibercept injection for unilateral acute nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Case Rep Ophthalmol Med* 2015;2015:783241.
 31. Mansour AM, Shahin M, Kofoed PK, et al. Insight into 144 patients with ocular vascular events during VEGF antagonist injections. *Clin Ophthalmol* 2012;6:343-63.
 32. No authors listed. Characteristics of patients with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy eligible for the Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1366-74.
 33. Arnold AC, Hepler RS, Lieber M, Alexander JM. Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1996;122:535-41.
 34. Beck RW, Hayreh SS, Podhajsky PA, Tan ES, Moke PS. Aspirin therapy in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 1997;123:212-7.