



# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2018  
Cilt/Volume 56  
Sayı/Issue 2  
Haziran/June

# 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 Açkalin

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

E-mail: magiacikalin@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

### Esmâ 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.



Galenos Yayınevi Kurucusu ve Sahibi/Galenos Publishing House Owner and Publisher  
Erkan Mor

Genel Yayın Yönetmeni/Publication Director  
Nesrin Çolak

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Soner Yıldırım  
Turgay Akpınar

Web Asistanı/Web Assistant  
Büşra Başak Yılmaz

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators  
Eda Kolukısa  
Hatice Balta  
Lütfiye Aryan İrtem  
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants  
Esra Semerci  
Günay Selimoğlu  
Sedanur Sert

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development  
Deniz Slepsov

### Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27  
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Basım Yeri/Printing at: Özgün Ofset Ticaret Ltd. Şti.  
Yeşilce Mah. Aytekin Sk. No: 21 34418 4. Levent, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 (212) 280 00 09

Basım Tarihi/Printing Date: Haziran 2018/June 2018  
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

Istanbul 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 Atlıhan

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

#### Evrım 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 Eçder

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

## 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

## Yıldray 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 Tanrıverdi

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, Academic Keys, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, J-Gate 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, "hakem 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" dir. 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](http://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](http://www.hasekidergisi.com)  
**E-posta:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto: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](http://www.hasekidergisi.com)  
**E-posta:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto: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](http://www.hasekidergisi.com)  
**E-posta:** [hasekidergisi@gmail.com](mailto:hasekidergisi@gmail.com)

#### Yayınevi Yazışma Adresi

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

#### Yazarlara Bilgi

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

#### Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar yazarların 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, Academic Keys, Emerging Sources Citation Index (ESCI), TUBITAK/ULAKBIM, CINAHL, DOAJ, J-Gate, 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](http://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-Istanbul-Turkey

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

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

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

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

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

#### Permissions

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

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

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

#### Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor:

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

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

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

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

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

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

#### Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

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

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

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

#### Instructions for Authors

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

#### Material Disclaimer

The opinions and reports published in The Medical Bulletin of Haseki are those of the author(s), and not of the Editor, Editorial Publishing Directors or the Publisher. The author(s) is (are) responsible 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 tıp alanlarını ilgilendiren tüm konulardaki yazıları yayımlar. Dergide orijinal makalelerin dışında derleme yazıları, orijinal olgu sunumları, editöre mektuplar, ve kongre/toplantı duyuruları da yayımlanır.

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

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

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

Yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti verilmelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanması, 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>) kurallarına 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. Yazıların makale gönderebilmesi için web sayfasına (<http://hasekitip.dergisi.org>) kayıt olup şifre alınması gerekmektedir. 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 oluşturabilir.

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/imes new roman karakteri ve kenarlarda 2,5 cm boşluk bırakılarak yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar yazı içerisinde ilk geçtikleri yerde, parantez içinde, açık olarak yazılmalı, özel kısaltmalar yapılmamalıdır.

Yazı içindeki 1-10 arası sayısal veriler yazıyla (Her iki tedavi grubunda, ikinci gün 1), 10 ve üstü rakamla belirtilmelidir. Ancak, yanında tanımlayıcı bir takısı olan 1-10 arası sayılar rakamla (1 yıl) cümle başındaki rakamlar da (Onbeş yaşında bir kız hasta) yazıyla yazılmalıdır. Yazının tümünün 5000 kelimeden az olması gerekmektedir. İlk sayfa hariç tüm yazıların sağ üst köşelerinde sayfa numaraları bulunmalıdır. Yazıda, konunun anlaşılmasında gerekli olan sayıda ve içerikte tablo ve şekil bulunmalıdır.

Başlık sayfası, 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 bilgilendirilmiş 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 sağlanmasdır.

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

#### Orijinal Makaleler

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

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

Yazarların isimleri, hangi kurumda çalıştıkları ve açık adresleri belirtilmelidir. Yazışmaların yapılacağı yazarın adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişim öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanıldığından, 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 bulgularını ile direkt ilişkili olmasına dikkat edilmelidir.

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

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

Metinde fazla kısaltma kullanılmaktan kaçınılmalıdır. Tüm kısaltılacak terimler metinde ilk geçtiği yerde parantez içinde belirtilmelidir. Özette 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. Altında fazla yazının yer aldığı 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 sisteme göre aşağıdaki şekilde yazılmalıdır.

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

Birden fazla editör varsa: editors.

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

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

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

**5) Tablolar-Grafikler-Şekiller-Resimler:** Tüm tablolar, grafikler veya şekiller ayrı bir kağıda basılmalıdır. Her birine metinde geçiş sırasına göre numara verilmeli ve kısa birer başlık yazılmalıdır. Kullanılan kısaltmalar alt 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 konusuna uzman ve deneyimli otoritelerden dergi için derleme talebinde bulunabilir.

**2) Olgu Sunumları:** Nadir görülen ve önemli klinik deneyimleri 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](http://www.hasekidergisi.com)

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

# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Instruction to Authors



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

Turkish language institution dictionary and orthography guide should be taken as a basis for the literary language. Papers written in English language are particularly supported and encouraged.

Ethical committee approval may be requested by the Editor or Associate Editors for clinical research studies. Authors are responsible for the contents of the manuscripts and for the accuracy of the references.

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

The Medical Bulletin of Haseki does not charge any article submission or processing charges. The journal should be abbreviated as Med Bull Haseki when referenced.

#### General Guidelines

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

The 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](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) and Ulakbim-Turkish Medicine Index Rules. Rejected manuscripts, except artworks are not returned.

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

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

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

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

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

#### Original Articles

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

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

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

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

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

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

The Summary Should Consist of the Following Sub Sections: Aim, Methods, Results, Conclusion. Separate sections are not used in the summaries of the review articles, case reports and educational articles. For these articles, the summaries should not exceed 200 words and include the scope and aims of the study, the salient findings and conclusions.

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

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

Please follow the instructions in "general guidelines."

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

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

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

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

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

Study Limitation should be detailed in the section.

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

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

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

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

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

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name(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 L. 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: Kalzung 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):24 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidoc/EID/eid.htm>. Accessed December 25, 1999.

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

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

#### Special Sections

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

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

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

#### Correspondence

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

Editor of The Medical Bulletin of Haseki  
Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology  
Adnan 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](http://www.hasekidergisi.com)

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





# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### İçindekiler

#### Derleme

- 93 **Cumhuriyetin İlk On Yılında Türk Onkoloji Tarihindeki Bilimsel Çabalar**  
Müesser Özcan, Hatice Demir Küreci, Özgür Tanrıverdi; Muğla, Türkiye

#### Özgün Araştırmalar

- 99 **Üst Ekstremitte Cerrahisinde Uyguladığımız Brakiyal Pleksus Bloğunda Ultrasonografi ve Sinir Stimülatörü Deneyimlerimiz**  
Cem Kaçar, Ebru Tarıkçı Kılıç, Hakan Akelma, Ayhan Kaydu, Yakup Aksoy, Ömer Fatih Şahin, Osman Uzundere, Erhan Gökçek; Diyarbakır, İstanbul, Türkiye
- 104 **Çocuk Ön Kol Kırıklarının Cerrahi Tedavisinde Elastik Stabil Kanal-İçi Çivileme: Otuz Dört Hastanın Retrospektif Analizi**  
Sercan Çapkin, Mahmut Aydın, Fatih Günaydın, Serkan Sürücü, Doğan Atılhan; İstanbul, Türkiye
- 109 **Multipl Miyelom Patogenezinde *ErbB* ve İnsülin Sinyal Yolaklarının İncelenmesi**  
Derya Öztürk, Ender Mehmet Coşkunpınar, Emre Osmanbaşoğlu, Güven Çetin, Mustafa Nuri Yenerel, Mesut Ayer, Cumhur Gökhan Ekmekçi, Duran Üstek, Kıvanç Cefle, Şükrü Palanduz, Şükrü Öztürk; İstanbul, Türkiye
- 114 **İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyonu Olan Erişkin Hastalarda Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Klonu Prevelansı**  
Mesut Ayer, Tayfun Elibol, Ümit Yaşar Sinan, Cengiz Bal, Mehmet Serdar Küçükoğlu; İstanbul, Eskişehir, Türkiye
- 118 **Total Tiroidektomide İntraoperatif Sinir Monitörizasyonunun Ses Kalitesine Etkisi**  
Erdoğan Çekiç, Turgut Dönmez, Özgür Sürmelioğlu, Sina Ferahman, Engin Hatipoğlu, Ahmet Kocakuşak; İstanbul, Adana, Türkiye
- 125 **Beş Yıllık Tigesiklin Deneyimi Gerçek Yaşam Verilerinin Bir Analizi**  
Fatih Temocin, Necla Eren Tülek, Şirin Hekimoğlu, Tuba Ilgar, Cemal Bulut, Fatma Şebnem Erdiç, Günay Tuncer Ertem, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Sami Kınıklı; Yozgat, Ankara, Kırıkkale, Türkiye
- 131 **İki Yüz Altmış Üç Olguda Tek Port Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi: Retrospektif Bir Çalışma**  
Erkan Akar; Bursa, Türkiye
- 136 **Gestasyonel Diyabetik Hastaların Postpartum Periyotta Metabolik Parametrelerinin İncelenmesi**  
Fatih Türker, Betül Çavuşoğlu Türker, Süleyman Ahabab, Esra Ataoğlu; İstanbul, Türkiye
- 140 **Proksimal Humerus Kırıklarında Proksimal Anatomik Kilitli Plak ile Tespitin Fonksiyonel ve Radyolojik Sonuçları**  
Alkan Bayrak, Cemal Kural, Altuğ Duramaz, Sünkar Kaya Bayrak, Cemal Kızılkaya, Mustafa Cevdet Avkan; Tokat, İstanbul, Türkiye
- 147 **Omuz İnstabilite Cerrahisinin Kısa Dönem Sonuçları**  
Erhan Bayram, Ahmet Kamil Ertürk, Cem Yıldırım, Doğan Atılhan, Mahmut Ercan Çetinus, Murat Yılmaz; İstanbul, Türkiye
- 153 **0-18 Yaş Çocuklarda Vitamin D Düzeyi ile Trombosit İndeksleri Arasındaki İlişki**  
Cihan Coşkun, Kamil Şahin; İstanbul, Türkiye

#### Olgu Sunumları

- 158 **Üst Gastrointestinal Sistem Kanamasının Nadir Bir Nedeni: Brunner Bezi Hamartomu**  
Mehmet Uluşahin, Etem Alhan, Mehmet Arif Usta; Trabzon, Türkiye
- 162 **Apert Sendromlu Olguda Anestezi Yönetimi**  
Gamze Küçükosman, Bengü Gülhan Aydın, Bahar Aktaş, Hilal Ayoğlu; Zorguldak, Türkiye
- 165 **İzole Tek Taraflı Temporal Adele Hiperτροφisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatüre Bakış**  
Ahmet Öğrenci, Orkun Koban, Onur Yaman, Sedat Dalbayrak; İstanbul, Türkiye
- 169 **Bebeklik Döneminde Görülen Methemoglobinemi Olgusu**  
Kamil Şahin, Murat Elevli, Serdar Pop, Kamuran Mutluay, Hatice Nilgün Selçuk Duru; İstanbul, Türkiye
- 172 **Nadir Bir Karın Ağrısı Nedeni, Multiseptalı Safra Kesesi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**  
Can İhsan Öztoran, Rabia Demir, Esra Karakuş, Ceyda Kırsacıoğlu Tuna, Süleyman Arif Bostancı, Atilla Şenaylı, Müjdem Nur Azılı, Emrah Şenel; Ankara, Türkiye

# The Medical Bulletin of Haseki

## Haseki Tıp Bülteni



### Contents

#### Review

- 93 The Scientific Efforts in the Turkish Oncological History During the First Ten Years of the Turkish Republic**

Müesser Özcan, Hatice Demir Küreci, Özgür Tanrıverdi; Muğla, Turkey

#### Original Articles

- 99 Our Experience in Plexus Brachialis Block Using Ultrasonography and Nerve Stimulator**

Cem Kaçar, Ebru Tanrıç, Hakan Akelma, Ayhan Kaydu, Yakup Aksoy, Ömer Fatih Şahin, Osman Uzundere, Erhan Gökçek; Diyarbakır, İstanbul, Turkey

- 104 Elastic Stable Intramedullary Nailing for Pediatric Forearm Fractures: A Retrospective Analysis of Thirty Four Cases**

Sercan Çapkın, Mahmut Aydın, Fatih Günaydın, Serkan Sürücü, Doğan Atılıhan; İstanbul, Turkey

- 109 Investigation of *ErbB* and Insulin Signaling Pathways in the Pathogenesis of Multiple Myeloma**

Derya Öztürk, Ender Mehmet Coşkunpınar, Emre Osmanbaşoğlu, Güven Çetin, Mustafa Nuri Yenerel, Mesut Ayer, Cumhuriyet Gökhan Ekmeççi, Duran Üstek, Kıvanç Cefle, Şükrü Palanduz, Şükrü Öztürk; İstanbul, Turkey

- 114 The Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone in Adult Patients with Idiopathic Pulmonary Hypertension**

Mesut Ayer, Tayfun Elibol, Ümit Yaşar Sinan, Cengiz Bal, Mehmet Serdar Küçüköğlü; İstanbul, Eskişehir, Turkey

- 118 Effect of Intraoperative Neuromonitoring on Voice Quality in Total Thyroidectomy**

Erdinç Çekiç, Turgut Dönmez, Özgür Sürmeliöğlü, Sina Ferahman, Engin Hatipoğlu, Ahmet Kocakuşak; İstanbul, Adana, Turkey

- 125 Five-Years Tigecycline Experience An Analysis of Real-Life Data**

Fatih Temocin, Necla Eren Tülek, Şirin Hekimoğlu, Tuba Ilgar, Cemal Bulut, Fatma Şebnem Erdinç, Günay Tuncer Ertem, Çiğdem Ataman Hatipoğlu, Sami Kınıklı; Yozgat, Ankara, Kırıkkale, Turkey

- 131 Uniportal Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in 263 Cases: A Retrospective Study**

Erkan Akar; Bursa, Turkey

- 136 Evaluation of Metabolic Parameters of Gestational Diabetic Patients in Postpartum Period**

Fatih Türker, Betül Çavuşoğlu Türker, Süleyman Ahabab, Esra Ataoğlu; İstanbul, Turkey

- 140 Functional and Radiological Outcomes of the Proximal Humeral Fractures Treated with Proximal Anatomic Locking Plate**

Alkan Bayrak, Cemal Kural, Altuğ Duramaz, Sünkar Kaya Bayrak, Cemal Kızılkaya, Mustafa Cevdet Avkan; Tokat, İstanbul, Turkey

- 147 Short-Term Results of Shoulder Instability Surgery**

Erhan Bayram, Ahmet Kamil Ertürk, Cem Yıldırım, Doğan Atılıhan, Mahmut Ercan Çetinus, Murat Yılmaz; İstanbul, Turkey

- 153 Correlation Between Vitamin D Level and Platelet Indices in Children Aged 0-18 Years**

Cihan Coşkun, Kamil Şahin; İstanbul, Turkey

#### Case Reports

- 158 A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding: Brunner's Gland Hamartoma**

Mehmet Uluşahin, Etem Alhan, Mehmet Arif Usta; Trabzon, Turkey

- 162 Anesthetic Management of Patient for Case with Apert Syndrome**

Gamze Küçükosman, Bengü Gülhan Aydın, Bahar Aktaş, Hilal Ayoğlu; Zonguldak, Turkey

- 165 Isolated Unilateral Temporalis Muscle Hypertrophy: A Case Report and Review of the Literature**

Ahmet Öğrenci, Orkun Koban, Onur Yaman, Sedat Dalbayrak; İstanbul, Turkey

- 169 A Case of Infantile Methemoglobinemia**

Kamil Şahin, Murat Esvli, Serdar Pop, Kamuran Mutluay, Hatice Nilgün Selçuk Duru; İstanbul, Turkey

- 172 Multiseptate Gallbladder, a Rare Cause of Recurrent Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature**

Can İhsan Öztörün, Rabia Demir, Esra Karakuş, Ceyda Kırsaçlıoğlu Tuna, Süleyman Arif Bostancı, Atilla Şenaylı, Müjdem Nur Azılı, Emrah Şenel; Ankara, Turkey



# Cumhuriyetin İlk On Yılında Türk Onkoloji Tarihindeki Bilimsel Çabalar

## *The Scientific Efforts in the Turkish Oncological History During the First Ten Years of the Turkish Republic*

© Müesser Özcan, © Hatice Demir Küreci, © Özgür Tanrıverdi\*

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye

\*Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Bilim Dalı, Muğla, Türkiye

### Öz

Genç Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk ve zor yıllarında tüm güçlüklerle rağmen az sayıda hekim kanser konusunda bilimsel bilgi üretmede olağanüstü gayret göstermiştir. Örneğin; Hamdi Suat Aknar 1925 yılında kurduğu patoloji laboratuvarından elde ettiği bilimsel verilerle 1927 yılında yayınladığı makale ile uluslararası tıp literatürüne geçti. 1926 yılında Kazım İsmail Gürkan'ın "Kanserin Esbâb ve Tedavisi" adlı özgün eseri yayınlandı. Kazım İsmail Gürkan, Ömer Vasfi Aknar ile birlikte 1928 yılında "Başlıca Kanserin Teşhisi" adıyla, Esad Raşid Tuğsavul, "İlm-i emraz-ı dahiliye, İntanî hastalıklar: Kanser, tesümmat" adıyla çeviri kitaplar yayınladı. Üçüncü Türk Milli Tıp Kongresi'nde ilk defa tematik konu olarak kanserin farklı disiplinlerden çok sayıda hekim tarafından tartışılması sağlandı. Kongreden önce "Tedavi Notları Dergisi" özel sayısında Alman hekimlerin kaleme aldığı kanser konulu altı makaleye yer verdi. Ayrıca Latin harfleri ile yazılmış "Cerrahi Olarak Tedavi Edilmiş Cilt Kanseri" başlıklı ilk kanser kitabı Ali Rıza Faik ve Kazım İsmail Gürkan tarafından kongre katılımcısı hekimlere hediye edildi. Kongrenin kanser raporu Saim Ali Dilemre ve Mehmet Lütfi tarafından kaleme alındı. Kongrenin hemen ardından Selahattin Mehmet Erk "Kanserde Röntgen Tedavisi"; Tevfik Remzi Kazancıgil "Kanserin Curietherapisi"; Ahmed Burhaneddin Toker "Kanserin Cerrahi Tedavisi"; Ahmet Kemal Atay "Kanserlerde Cerrahi Tedavi" başlıklarıyla kongre bildirimlerini kitap olarak yayınladı.

**Anahtar Sözcükler:** Tıp tarihi, kanser tarihi, Türk onkoloji tarihi

### Abstract

A small number of physicians strived to increase scientific knowledge on cancer despite the hardships of the early and difficult years of the Turkish Republic. For instance, Hamdi Suat took his place in the international medical literature with his article that was published in 1927 based on the scientific data he obtained at his pathology laboratory that he established in 1925. Kazım İsmail published his original work called "The Causes and Treatment of Cancer" in 1926. Moreover, Kazım İsmail published a translated book with the title "Diagnosis of Primary Cancer" with Ömer Vasfi in 1928. In addition, Esad Raşid translated and published a book called "The Science of Internal Diseases, Infectious Diseases: Cancer, Care" in the same year. At the Third Turkish National Medical Congress, physicians from different medical specialties dealing with cancer came together and discussed it thematically. Prior to the congress, six articles on cancer, written by German physicians, were published in the special issue of "The Journal of Treatment Notes". Furthermore, Ali Rıza and Kazım İsmail handed out the first book on cancer written in Turkish with the Latin alphabet, called "Surgically Treated Skin Cancers", to the physicians participating in the congress for free. Saim Ali Dilemre and Mehmet Lütfi wrote the congress' report on cancer. Soon after the congress, Selahattin Mehmet Erk's article "X-Ray Treatment of Cancer", Remzi Kazancıgil's article "Curie-therapy of Cancer", Burhaneddin Toker's article "The Surgical Treatment of Cancer" and Kemal Atay's article "The Surgical Treatment of Cancers", all of which were presented at the congress, were collected into a book.

**Keywords:** History of medicine, history of cancer, history of Turkish oncology

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Müesser Özcan  
Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı, Muğla, Türkiye  
Tel.: +90 532 281 88 00 E-posta: muğlabiyomer@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-2401-7101

**Geliş Tarihi/Received:** 14 Ocak 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07 Mart 2018

Bu çalışma, 13-15 Ekim tarihleri arasında düzenlenen Muğla Multidisipliner Onkolojik Araştırmalar Sempozyumu'nda (MORE 2017) poster bildirisi olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

## Giriş

Hızla ilerleyen tanı ve tedavi seçeneklerine karşın kanser günümüzde hala önemli bir sağlık sorunudur ve ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda gelir (1). Moleküler biyoloji ve genetik alanındaki hızlı gelişmelerin sonucunda hem kanser hücrelerinin moleküler özelliklerine hem de tedavi seçeneklerine yönelik araştırmalar bilimin önemli bir alanı haline gelmiştir (2). Günümüzde kanser ile ilgili yapılan tüm bu araştırmaların sonucunda elde edilen bilgilerin geleceğe yönelik tutumlara ışık tutabileceği düşünülebilir. Nitekim geçmişte yapılan çalışmaların ve harcanan çabaların günümüzdeki araştırmalar için birer kaldırım taşı özelliği taşıdıkları ve bilime ışık tutmuş oldukları da yadsınamaz bir gerçektir (3). Genç Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk ve zor yıllarında tüm güçlülere rağmen az sayıda hekim kanser konusunda bilimsel bilgi üretme konusunda olağanüstü gayret göstermiştir. Bu makale ile günümüzde onkoloji alanında çaba gösteren kurumlar ve meslektaşlarımıza savaşlardan yorgun düşmüş bir ülkenin idealist hekimlerinin koşullara bakmaksızın gösterdikleri olağanüstü çabanın tarihsel bir kesitini anımsatmak amaçlanmıştır.

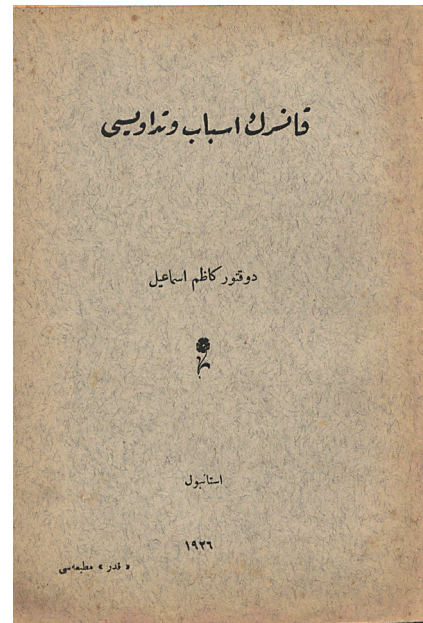
## Tarihi Arka Plan

Bu tarihlerde dünyada olduğu gibi ülkemizde de salgın hastalıklar çok sayıda ölüme ve nüfusun azalmasına yol açtığı için hekimler genellikle dikkatlerini ve çabalarını bu hastalıklara harcamaktaydı. Mutlak ölümcül olarak değerlendirilen kanser, salgınların zorlu ve uzun süren uğraşlar sonucunda yavaş yavaş kontrol altına alınmasıyla hekimlerin dikkatini daha çok çekmeye başladı. Dünya genelinde kanserin tanı ve tedavisindeki yetersizliklere bağlı olarak prognozun genellikle ölümlerle sonuçlanacağı fikri hekimleri bu hastalıkla ilgilenmekten uzak tutmaktaydı. Ancak özellikle radyoloji ve cerrahi alanlarındaki hızlı değişim kanserin tanımlanmasına daha fazla olanak sağlamış, doğal olarak bu gelişmeler hekimlerin kansere olan ilgisini arttırmıştır (4-6).

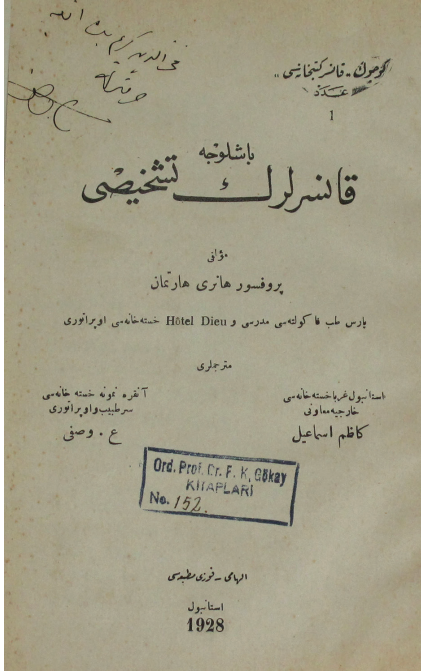
Bu yıllarda özellikle Avrupa'nın çeşitli ülkeleri ile Amerika'da kanser konusunda uzmanlaşan ve önemli çalışmalar yapan merkezler bulunmaktaydı. Örneğin; Haydelberg'de ünlü Alman hekimlerin çalıştığı Samariterhaus Hastanesi'nin yanı sıra Berlin, Leipzig ve Hamburg hastanelerinde kanserli hastalar için ayrılmış koşullar ve laboratuvarlar bulunmaktaydı. Berlin'de Luisenstrasse Kanser Laboratuvarı'nda Alman hekimler büyük titizlikle kanser etiyojisi üzerine çalışmaktaydı. Londra'da Brompton; Glasgow'da Royal Cancer Hospital adında bir hastane ve laboratuvar, Viyana'da bir kimya laboratuvarı kanserin tanınması konusunda yoğun çaba sarf etmekteydi. Paris'te Pasteur Enstitüsü'nde diğer hastalıklar dışında kanser araştırmaları da yapıldığı söylenmekteydi. Frankfurt'ta daha çok tedavi üzerine çalışan, Norveç Bergen'de (The Gade Institute) ve

Moskova'da kanser araştırmaları yapan enstitüler vardı. Paris'te Fransız Kanser Araştırmaları Derneği kurulmuştu ve bu dernek bir dergi çıkarmaktaydı. Amerika'da Rockefeller ve Saint Louis'de ayrılan kanser klinikleri dışında, Columbia Üniversitesi içinde yer alan kanser merkezi kanser için ayrılan fonlar (The George Crocker Special Research Fund) sayesinde dünyanın en zengin merkezi durumundaydı. Amerika'da 1912 de kurulan Kanser Araştırmaları Birliği dışında uluslararası nitelikte başka bir dernek daha (American International Assosiation for Cancer Research) vardı (7).

Dünya genelinde yoğunlaşan çabalar gibi, genç Türkiye Cumhuriyeti'nin ilk ve zor yıllarında tüm güçlülere rağmen az sayıda hekim kanser konusunda bilimsel bilgi üretme konusunda olağanüstü gayret göstermiştir. Örneğin; Kazım İsmail Gürkan (1905-1972) (8), "Kanserin Esbâb ve Tedavisi" kitabını yazmıştır (Resim 1), 1926 yılında Kader Matbaası tarafından basılan kitap 44 sayfadır. Paris'te bulunan Hotel-Dieu Hastanesi'nin ünlü cerrahı Henri Albert Hartmann (1860-1952)(9) tarafından kanserin teşhisine ilişkin yazılan kitap; 1928 yılında İstanbul Gureba Hastanesi Hariciye Muavini Kazım İsmail Gürkan ve Ankara Numune Hastanesi Sertabib ve Operatörü Ömer Vasfi Aybar tarafından "Başlıca Kanserin Teşhisi" adıyla (Resim 2) Türkçeye çevrilmiş, 93 sayfa olan kitap Osmanlı Alfabeti'yle basılmıştır (9). Aynı yıl ünlü doktor *Dopter* Charles-Alfred-Henri'nin (1873-1950) kitabı da "İlm-i emraz-ı dahiliye, İntanî hastalıklar: Kanser, tesümmat" adıyla Esad Raşid Tuğsavul tarafından Türkçeye çevirilip (Resim 3); Darülfünun Tıp Fakültesi Devlet Matbaası'nda Osmanlı alfabetiyle 437 sayfa

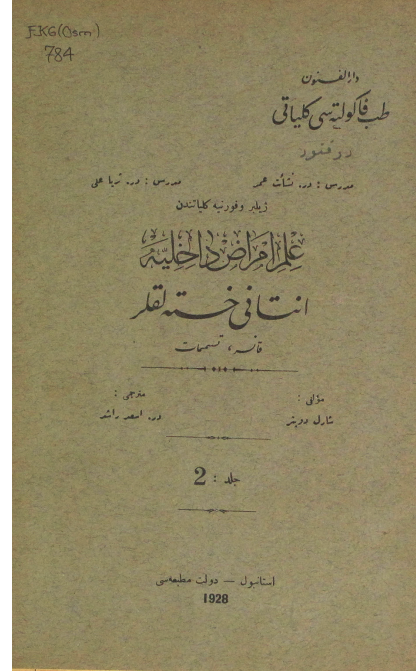


Resim 1. Kanserin Esbab ve Tedavisi Kazım İsmail [Gürkan]



**Resim 2.** Kazım İsmail ve Ömer Vasfi Aybar-çeviri kitap

olarak basılmıştır. Ayrıca aynı tarihlerde bu çeviri kitapların dışında Türk hekimlerin makaleleri çeşitli dergilerde yayınlanmaktaydı. Örneğin; Hamdi Suat Aknar'ın kanser çalışmaları ulusal ve uluslararası dergilerde yayınlanmış ilk makaleler arasındaydı. Türk Tıp Tarihi'nde klinik patolojinin kurucusu olmanın dışında kanser ve kanserle savaş konularında pek çok ilke imza atan Hamdi Suat, dönemin tıp çevrelerinde yoğun araştırma ve tartışmalara konu olan deneysel karsinogenez ile "kanser ve tümör patolojisi" konusundaki çalışmalarıyla o dönemde uluslararası ün kazanmıştır. Hamdi Suat'ın bilimsel çalışmalarının sonucu olarak 1925 yılında tıp fakültesindeki patoloji laboratuvarı içerisinde kanser araştırmaları için bir bölüm ayrılmıştır. Kişisel çabalarıyla kurulan bu laboratuvar, Türkiye'nin ilk kanser araştırma merkezi olarak da anılmaktadır (11-17). 1927 yılında yayınlanan "Üç Nadir Periton Tümörü" başlıklı çalışmada, peritondan gelişen bazı tümörleri ele alması ve kökenlerini belirtmek amacıyla "coelothelioma" adını verdiği tümör bu tanıyla tıp literatürüne geçmiştir. Kanser üzerindeki çalışmaları sonucunda, bu konunun daha geniş çapta ele alınması ve ülkede daha fazla hekimin kanser konusunda çalışması gerektiğine inanan Hamdi Suat üçüncü kongrenin ana konularından birinin kanser olması gerektiği inancındaydı. Sınırlı sayıdaki Türk hekiminin onkoloji alanındaki dönemine özgü olağanüstü çabaları devam ederken Hamdi Suat'ın önerisi ve ısrarı ile Üçüncü Türk Milli Tıp Kongresi'nde frengi ve kızıl konularının yanı sıra ilk defa tematik konu olarak kanserin farklı disiplinlerden çok sayıdaki hekim tarafından tartışılması sağlandı (11-17).

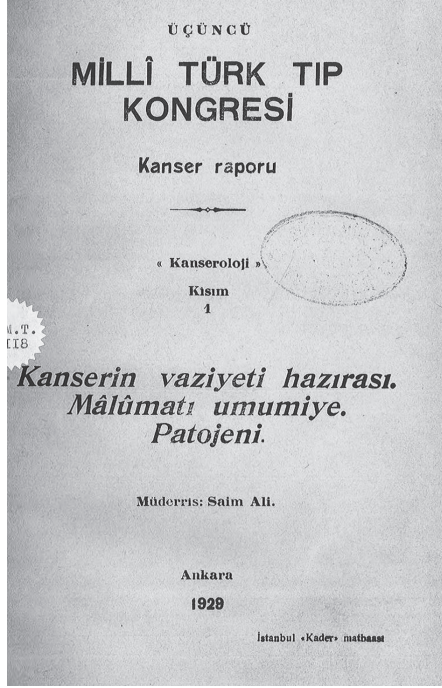


**Resim 3.** Esad Raşid-çeviri kitap

Bu bağlamda kongrede kanser temasının ele alınış kararı üzerinde ısrar eden birkaç hekimin yoğun çabalarının amacı, diğer ülkelerde kanser konusundaki gelişmelere paralel olarak kanserin tanı ve tedavisindeki yenilikleri ve disiplinler arası iş birliğinin kanserle mücadeledeki önemini Türk hekimlerine göstermekti. Bu önemli adıma kadar az sayıda Türk hekimi kanser konusunda olağanüstü çaba harcamıştır. Ancak bu karar ile Türk Onkoloji Tarihi'nde önemli bir adımın atılmış olduğu kanısına varılabilir.

### Milli Türk Tıp Kongrelerinin Tarihsel Geçmişi ve Ülke İçin Önemi

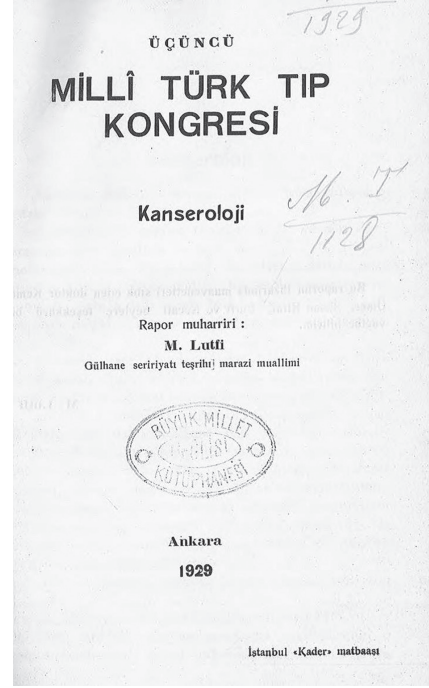
Kırım savaşı nedeniyle İstanbul'da bulunan İngiliz ve Fransız hekimlerin önderliğinde periyodik bilimsel toplantılar düzenlemek amacıyla 1855 yılında kurulan "Cemiyet-i Tıbbiye-i Şahane" Osmanlıda kurulan batılı modelde ilk hekimlik derneğiydi. Bu tarihten on yıl sonrasında tıp eğitiminin Türkçeleştirilmesi temel amacıyla milli bir dernek olan "Cemiyet-i Tıbbiye-i Osmaniye" kurulmuştur. Bu amaca hizmet etmek için öncelikle çoğunluğu Fransızca olan tıp kitaplarının dil birliğini sağlamak için Türkçe'ye çevrilmesi için çaba sarf edilmiştir. Sonuç olarak da 1893-1904 yılları arasında yaklaşık 45 tıp kitabının tercüme edilerek basılması sağlanmıştır. Cemiyet tarafından 1892 yılından itibaren "Tıbbi müzakereler" adında bilimsel toplantılar da düzenlenmiştir. Milli mücadelenin başladığı 1919 yılında ülkemizde ilk defa bir tıp kongresi yapılması planlanmış ancak ülkenin içinde bulunduğu şartlar nedeniyle bu kongre 1925 yılında gerçekleştirilebilmiştir. Cemiyet Cumhuriyet'in ilanını takiben "Türkiye Tıp



Resim 4. Kanser rapor-u-kısım 1

Encümeni" adını alarak çalışmalarını sürdürmeye devam etmiştir. Tıp Encümeni 1925-1968 yılları arasında yirmi Milli Tıp Kongresi düzenleyerek Cumhuriyetin ilk yıllarından itibaren ülkenin sağlık sorunlarının çözümüne ve Sağlık Bakanlığı'nın politikalarına yön vermiştir. Ayrıca "Türkiye Tıp Encümeni Arşivi" adı ile yayınladığı tıp dergisi ve düzenlediği kongrelerin kitapları basılarak bir sonraki kongrede katılımcılara dağıtılmıştır, böylelikle de Türk Tıp Literatürü'ne önemli bir katkı sağlanmıştır (18).

Milli Türk Tıp Kongreleri'nin özellikle ilk üçünde ana konular ülkede ciddi mortalite oranlarına neden olan salgın hastalıklarla mücadelede ayrılmıştır. Açılış konuşmasını Atatürk'ün yapmış olduğu birinci kongre, 1925 yılında 1-3 Eylül tarihleri arasında Ankara'da "Çocuk ölümleri, sıtma ve cerrahi verem" ana temasıyla ülkenin farklı illerinden gelen hekimlerin katılımı ile gerçekleştirilmiştir. İki yıl sonra gerçekleştirilen ikinci kongrede "Trahom ve verem" konuları ele alınmıştır. Türkiye Tıp Encümeni yönetim kurulu sadece birinci kongrenin ana konusunu belirlemiştir. Daha sonraki kongrelerde hangi konuların tartışılacağı kongrenin kapanış oturumunda üyelerin oyları ile belirlenmiştir. İkinci kongrenin kapanış oturumunda Üçüncü Milli Türk Tıp Kongresi'nde "Frengi, kızıl, kanser" konularının tartışılmasına karar verilmiştir (18). Sonuç olarak Üçüncü Milli Tıp Kongresi bu tema ile 1929 yılında 17-19 Eylül tarihleri arasında 344 erkek, 11 kadın hekim ile farklı mesleklerden 31 kişi olmak üzere 388 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir (18).



Resim 5. Kanser rapor-u-kısım 2

### Üçüncü Milli Türk Tıp Kongresi

Kongre 17 Eylül 1929'da Başbakan İsmet Paşa'nın Nutku ile başlamıştır. Kanser ilk defa farklı disiplinlerden çok sayıdaki hekim tarafından tartışılmıştır. Kanserle ilgili konular üç temel başlıkta ele alınmıştır: İlk başlık olan "Kanseroloji"de konuşmacılar Hamdi Suat, Saim Ali ve Mehmet Lütfi Beydi. İkinci başlık "Kanser in cerrahi tedavisi" hakkında ise Ahmet Kemal ve Ahmet Burhanettin Bey konuşma yapmıştır. Kanser in şu an tedavisine ayrılan üçüncü kısımda Selahattin Mehmet ile Tefvik Remzi Bey bilgi aktarmıştır. Konuşmalar tamamlandıktan sonra gerçekleştirilen tartışma bölümünde Tefvik Salim Paşa; ülkedeki sıtma, verem ve frengi mücadelesi gibi bir mücadelenin kanser için de başlatılmasının gerekliliğini belirterek, öncelikle hekimlerin bu konuda doğru bilgilere sahip olması gerektiğini ve sonrasında da halkın bu konuda aydınlatılmasının önemini vurgulamıştır (7,18). Tartışma sonrasında sözlü bildiri kısmına geçilmiştir. Kongrede kanserle ilgili olarak farklı branşlarda alanında ün yapmış hekimler tarafından serbest bildiriler sunulmuştur. Türkiye'de kulak burun boğaz alanının öncü hekimlerinden Müderris Ziya Nuri Birgi (1872-1936) "Yukarı solunum yollarında gördüğümüz karsinomlar hakkında düşünce" başlıklı bildiri sunmuştur (18,19). İç hastalıkları uzmanı olmanın yanı sıra Paris'te aldığı antropoloji doktorası sonrasında Türkiye'nin ilk antropoloji profesörü olan (20) Şevket Aziz Kansu (1903-1983) "Kanser ve ırk arasında olası bağlantılar" başlıklı bildiri de kanser in etiolojisine farklı bir yaklaşımdan söz etmiştir (18,20).

Fizik profesörlüğünün yanı sıra röntgen muallimi olarak tıbbiyede ders veren Mehmet Şevki Bey (1879-1931) (21) "Nefes darlığının röntgen ışınları ile tedavisi" başlıklı bildiriye sundu (18,21). İstanbul Üniversitesi'nde çeşitli tarihlerde dekanlık, rektörlük gibi yöneticilik görevlerini de üstlenmiş olan cerrahinin önemli hekimlerinden Kazım İsmail Gürkan "Bir mahfazai böbrek üstü tümörü ve şayanı dikkat sendromu", Cemil Paşa (Topuzlu) "Ameliyattan evvel hastalara yapılması gereken tedbirler" başlıklı bildirimleri sundular. Dönemin önemli radyoloji hekimlerinden biri olan Tark Temel "Kemik tümörlerinin radyolojik teşhisinin önemi" başlıklı bir sunum yaptı.

Üçüncü Milli Tıp Kongresi'nin kanser raporu iki kısım şeklinde basılmıştır. Birinci kısım dil devrimi konusunda öncü çalışmaları olan, Türk Dil Kurumu kurucu üyelerinden ve hekimlik terimleri üzerine çalışmaları olan Saim Ali Dilemre (22) tarafından (Resim 4), ikinci kısım da Gülhane seririyati teşrihi; marazi muallimi Mehmet Lüfi Bey tarafından kaleme alınmıştır (Resim 5). Raporun birinci kısmının 1927-1928 yıllarına ait kanser istatistiklerinin yer aldığı beş tablo bulunmaktadır (7). Ayrıca Üçüncü Tıp Kongresi'nde; İstanbul Gureba Hastanesi'nin iki hekimi Ali Rıza Faik Altoğan ve Kazım İsmail Gürkan tarafından "Cerrahi Olarak Tedavi Edilmiş Cilt Kanseri" adıyla ilk kez Latin harfleri ile yazılmış kanser kitabı olma özelliğini taşıyan bu kitap kongre katılımcısı hekimlere hediye edilmiştir. İstanbul Evkaf Matbaası'nda basılan kitap olgu örneklerini içermekte ve 40 sayfadan oluşmaktaydı (23).

Kongre raporu harf devriminden sonra hazırlandı için yeni harflerle basılan ilk kongre kitabıdır (18). Bu kongre sonrasında katılımcıların sundukları sunumlarının genişletilmiş hali aynı yıl kitap olarak yayınlamıştır. Radyoloji alanında önemli bilimsel çalışmalara sahip olan, Viyana'da dönemin ünlü hekimlerinden eğitim alarak ülkesine dönen, radyoloji ve kanser ilişkisinin tanı ve tedavide önemine inanan ülkemizde ilk radyoloji profesörü olan ve radyum tedavisi hakkında daha önce yazılmış başka bir kitabı da bulunan Selahattin Mehmet Erk (1893-1951) 162 sayfalık "Kanserde Röntgen Tedavisi" başlıklı bu kitabında yayınlarken radyoloji ve onkoloji ilişkisinin gereğini ve önemini belirlemiştir (24,25). Almanya'da cerrahi ve röntgen uzmanlıkları yaptıktan sonra Cerrahpaşa Hastanesi'nde cerrah olarak çalışan, Türkiye'de cerrahinin çok sayıda alt dala ayrılması konusunda gayret göstermiş olan Ahmet Burhaneddin Toker (1890-1951) 95 sayfalık "Kanserin Cerrahi Tedavisi" adıyla yayınlanan kitabında onkoloji ile cerrahinin vazgeçilmez ilişkisini detaylandırmıştır (26-28). Ahmet Burhaneddin Toker'in girişimleriyle kongre sürecinde yaptıkları görüşmeler sonucunda Türkiye'nin farklı şehirlerinden gelen 26 cerrah "Türk Cerrahi Cemiyetini" kurmaya karar vermiştir (27).

Türkiye'de jinekolojinin ayrı olarak bilim dalı olmasını sağlayan ve özellikle birlikte çalıştığı Dr. Hamdi Suat'tan aldığı destekle patoloji bilgisini de birleştirerek jinekolojik kanserlerde önemli başarılar elde etmiş olan jinekolojinin öncü ismi Tefrik Remzi Kazancıgil'in (1894-1969) 296 sayfalık "Kanserin Curietherapisi" başlıklı kitabı klinik olgular ışığında jinekolojik kanserler tedavisi hakkındaki bilgileri içermektedir (29,30).

Cerrah olduktan sonra Almanya'da da üç yıl eğitim almış İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı da yapmış olan Ahmet Kemal Atay Üçüncü Milli Tıp Kongresi'nde sunduğu "Kanserlerde Cerrahi Tedavi" başlıklı 86 sayfalık kitapta, tedavi yöntemlerine ek olarak kansere karşı mücadelenin esaslarını da vurgulamıştır (31). Kongre sonrasındaki tartışmalarda olduğu gibi kongrede sunduğu bildirisi ve bu kitabı da Türkiye'de kanserle mücadelenin başlatılmasının önemli adımlarından birisidir (32). Üçüncü Milli Tıp Kongresi'nin kanser ile ilgili kararları doğrultusunda ortaya çıkan yenilikler ve çabaların kanserin multidisipliner bir ekip ile tedavi ve takip edilmesi gerektiği prensibini de filizlendirdiği düşünülebilir. Kanserle savaş için yeniliklerin daha iyi takip edilmesi, farkındalığın artırılması ve doğru kaynakların uygun şekilde kullanılması için tıpta uzmanlaşma görüşü ile özellikle patoloji, radyoloji, cerrahi gibi disiplinlerin iş birliğinin gerekliliğinin anlaşılmasına katkı sağladığı söylenebilir.

Ayrıca bu bilimsel çabalar sayesinde kanserle etkin bir mücadelenin yapılması gerektiğine ilişkin görüş hekimler arasında yaygınlaştı. Özellikle Hamdi Suat Aknar'ın çabaları ile "Türk Kanser Tetkik ve Mücadele Cemiyeti" 1933 yılında kuruldu (33). Ne yazık ki bu cemiyet çeşitli nedenlerle faaliyet gösteremedi. Ancak 18 Şubat 1947 tarihinde kurulacak Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu'nun başlangıç hareketini oluşturdu. Aynı zaman dilimi içinde 1933 yılında üniversite reformu çerçevesinde İstanbul Üniversitesi'nin içinde Radyoloji Enstitüsü ve Radyoterapi Kliniği kuruldu. Türkiye'deki ilk kanser tanı ve tedavisinin uygulandığı bu binalardan birisini de içeren 1936 yılında Kültür ve Sağlık Bakanlıklarının ortak kararı ile İstanbul Üniversitesi'nde "Kanser Enstitüsü" kuruldu ve "İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Kanser Enstitüsü Talimatnamesi" hazırlandı (34,35).

## Sonuç

Günümüzde tıbbi onkoloji giderek artan sayıdaki hekim gücü ile radyasyon onkolojisi ve kanserle ilgilenen diğer branşlar ile uyumlu bir orkestra şeklinde kansere karşı mücadelesini ayrı bir bilim dalı olarak sürdürmektedir. Bugün gelinen bu noktayı temel taşlarını çok zor şartlarda büyük çabalarla atan alanında önemli işler yapmış Cumhuriyet hekimlerine borçluyuz. Tüm hastalıklarda olduğu gibi kanserle savaşta da geçmiş tarihlerde harcanan çabaların

ve bilimsel birikimin bir sonraki nesillere aktarılması ve anımsatılması o hastalığın ciddiye alınmasını ve gündemde kalmasını sağlayabileceği düşüncesindeyiz. Güncel ve hızlı gelişmelerin daha ileriye dönük sürdürülebilmesi için geçmişte var olan koşullar ile nerelere varıldığı ve hangi yeniliklere ışık tuttuğu anımsanmalıdır.

#### Yazarlık Katkıları

Konsept: M.Ö. Dizayn: M.Ö. Veri Toplama veya İşleme: M.Ö., H.D.K, Ö.T. Analiz veya Yorumlama: M.Ö., H.D.K, Ö.T. Literatür Arama: M.Ö., H.D.K, Ö.T. Yazan: M.Ö., H.D.K, Ö.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

#### Kaynaklar

- Niu B, Harrington PB, Li G, Li J, Poon S. Analysis and modeling for big data in cancer research. *Biomed Res Int* 2017;2017:1972097.
- Aziz HA, Elsharawy A. Evolution of molecular biology and cancer: Crucial turning points and startling discoveries in a continual battle. *Int J Cancer Cell Biol Res* 2017;2:9-13.
- Demircioğlu İH, Tokdemir MA. Değerlerin oluşturulma sürecinde tarih eğitimi: Amaç, işlev ve içerik. *Değerler Eğitimi Dergisi* 2008;6:69-88.
- Bernier J, Hall EJ, Giaccia A. Radiation oncology: A century of achievements. *Nat Rev Cancer* 2004;4:737-47.
- Atıcı E. Tıp tarihinde kanser ve lösemi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2007;22:197-204.
- DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res* 2008;68:8643-53.
- Dilemre SA. Üçüncü Milli Tıp Kongresi Kanser Raporu–kanserojoloji birinci kısım. İstanbul: Kader Matbaası; 1929.
- Gürkan Kİ. Kanserin Esbâb ve Tedavisi. İstanbul: Kader Matbaası; 1926.
- Gürkan Kİ, Aknar VÖ. Başlıca kanserlerin teşhisi. İstanbul: İlhami- Fevzi Matbaası; 1928.
- Dopter CAH. İlm-i emraz-ı dahiliye, İntanî hastalıklar: Kanser, tesümmat. İstanbul: Darülfünun Tıp Fakültesi-Devlet Matbaası; 1928.
- Gürkan Kİ. Hamdi Suat Aknar. Ölümünün onuncu yıldönümünde Hamdi Suat Aknar. İstanbul: İÜ Tıp Tarihi Enstitüsü Yayınları, 1946:3-9.
- Kara MA. A life dedicated to pathology: Hamdi Suat Aknar. *Yeni Tıp Tarihi Araştırmaları* 2002;8:33-55.
- Usubütün A, Gedikoğlu G. Development of pathology in Turkey. *Turk J Pathol* 2007;23:68-73.
- Satar G, Kadioğlu S. Hamdi Suat-Hulusi Behçet: An affective trainee-tutor relationship from Turkish Medical history. *Turk J Pathol* 2011;27:181-4.
- Kurt E. Prof. Dr. Hamdi Suat Aknar and his place at science history. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi* 2012;3:62-6.
- Özaltay B, Ertin H. Hamdi Suat Aknar. *Nobel Medicus Journal* 2014;28:100-2.
- Canda MŞ. Prof. Dr. Hamdi Suat Aknar'ın ve çalışmalarının, ölümünün 70. yılında Türk Tıp Tarihi açısından güncel önemi. *Türkiye Ekopatoloji Dergisi* 2015;12:1-10.
- Arıkan A. Millî Türk tıp kongreleri (1923-1968) ve Türkiye sağlık politikalarına etkileri. İstanbul: Türkiye Tıp Akademisi Yayınları Yeni Seri; 2010.
- Gençoğlu M. Sultan II. Abdülhamid'in yurt dışı eğitim politikası. *Kırıkkale Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi Sosyal Bilimler Enstitüsü* 2014;4:33-74.
- Demirel FA. Türkiye antropolojisinin tarihçesi ve gelişimi üzerine. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü Dergisi* 2011;4:128-34.
- Başekim CÇ. Radyolojiye adanmış bir ömür: Dr. Mehmet Şevki Bey. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi* 2014;5:33-6.
- Ülker S. Bilim dili ve Türkçe. *Güncel Gastroenteroloji* 2003;7:1-3.
- Akdağ O, Sütçü M, Keskin M, Tosun Z, Savacı N. Latin harfleri ile yayınlanmış ilk plastik cerrahi kitabı: "Cerrahi Olarak Tedavi Edilmiş Cilt Kanseri". *Turk J Plast Surg* 2006;17:31-4.
- Mehmed S. Kanserde röntgen tedavisi. İstanbul: Kader Matbaası; 1929.
- Kuter S. Türkiye'de radyoloji biliminin kuruluş tarihi -radyoloji enstitüsü, radyoterapi kürsüsü ve kliniği, İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Oluşumu (1895-2010) *Türk Onkoloji Dergisi* 2011;26:2-7.
- Toker AB. Kanserin cerrahi tedavisi. İstanbul: Kader Matbaası; 1929.
- Göksoy E. Ord. Prof. Dr. A. Burhaneddin Toker: Türk Cerrahisine katkıları. *Ulusal Cerrahi Dergisi* 2005;21:102-11.
- Bagatur AE. Türkiye'de Ortopedik Travmatolojinin Öncüsü: Ord. Prof. Dr. Burhaneddin Toker (1890-1951) ve Kırık ve Çıkıklar Kitabı. *Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Dergisi* 2014;4:67-72.
- Kazancıgil TR. Kanserin Curietherapisi. İstanbul: Kader Matbaası; 1929.
- Gökçe N, Karlıkaya E. Türkiye'de Modern Jinekoloji ve Doğum Bilgisinin Babası Ord. Prof. Dr. Tevfik Remzi Kazancıgil. *Balkan Med J* 2001;18:209-17.
- Atay K. Kanselerde cerrahi tedavi. İstanbul: Kader Matbaası; 1929.
- Namal A, Aras Ş, Yürür GK. Kemal Atay 1890-1978: Türkiye'de kanserle mücadelenin önderlerinden. *Nobel Medicus Journal* 2008;4:48-51.
- Paksoy N. The history of pathology in Turkey. *Path Res Pract* 1988;184:128-31.
- Naymansoy G. Türk Bilim Kadınları ve Bilime Katkıları. *Gaziantep Üniversitesi Sosyal Bilimler Dergisi* 2010;9:203-32.
- Dölen E. Türkiye üniversite tarihi: İstanbul Üniversitesi, 1933-1946. İstanbul: Bilgi Üniversitesi Yayınları; 2010.





# Our Experience in Plexus Brachialis Block Using Ultrasonography and Nerve Stimulator

## Üst Ekstremitte Cerrahisinde Uyguladığımız Brakiyal Pleksus Bloğunda Ultrasonografi ve Sinir Stimülatörü Deneyimlerimiz

© Cem Kaçar, © Ebru Tarıkçı Kılıç\*, © Hakan Akelma, © Ayhan Kaydu\*\*, © Yakup Aksoy\*\*\*, © Ömer Fatih Şahin\*\*\*, © Osman Uzundere, © Erhan Gökçek\*\*

University of Health Sciences, Gazi Yaşargil Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Diyarbakır, Turkey

\*University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

\*\*Diyarbakır Selahaddin Eyyubi State Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Diyarbakır, Turkey

\*\*\*Diyarbakır Bismil State Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Diyarbakır, Turkey

### Abstract

**Aim:** To compare our experiences of the brachial plexus block (BPB) using nerve stimulator (NS) and ultrasonography (US) for upper limb surgery.

**Methods:** This retrospective study was designed in 186 American Society of Anesthesiologists I-II-III patients undergoing upper extremity surgery under BPB (supraclavicular, interscalene and infraclavicular block) by US guidance and NS. The patients were divided into two groups as US group (n=118) and NS group (n=68). Data on demographical characteristics, premedication, position, regional block approach, number of stimulator needles, dose of local anesthetics, and success rate were recorded.

**Results:** Demographic data were similar and no statistically difference was recorded between the groups in nerve block method (interscalene, supraclavicular, infraclavicular) ( $p>0.05$ ). 20 mL 0.5% bupivacaine + 10 mL 2% lidocaine were administered. Blocks were performed with a sedation regimen (1-3 mg midazolam). There was a significant difference in success rates between US (94.1%) and NS groups (80.9%) ( $p<0.005$ ). Horner's syndrome was observed in three patients in NS group (4.4%), and four patients in US group (4.2). In addition, hematoma, local anesthetic toxicity and pneumothorax were observed in 3.1 and one patients, respectively, in NS group.

**Conclusion:** Ultrasonographic guidance improves the success of regional anesthesia and causes less complication compared to block using NS.

**Keywords:** Ultrasonography, upper extremity block, regional anesthesia, nerve stimulator

### Öz

**Amaç:** Üst ekstremitte cerrahilerinde sinir stimülatörü (SS) veya ultrasonografi (USG) kullanımıyla gerçekleştirdiğimiz brakiyal pleksus bloğu (BPB) deneyimlerimizi sunmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Amerikan Anestezistler Derneği I-II-III, 18-75 yaş BPB (interskalen, supraklavikuler ve infraklavikuler blok yöntemlerinden biri) uygulanarak üst ekstremitte cerrahisi geçiren 186 ortopedi hastasının kayıtları retrospektif olarak tarandı. Altmış sekiz hastada SS, 118 hastada USG yardımıyla BPB yapıldı. Gruplar SS ve USG olarak iki gruba ayrıldı. Demografik veriler premedikasyon, pozisyon, blok yaklaşımı, stimülasyon iğnesinin boyutu, lokal anestezi türü, doz, volümü, blok başarısı, komplikasyonlar kaydedildi.

**Bulgular:** Demografik veriler benzerdi. Blok yöntemi (interskalen, supraklavikuler ve infraklavikuler yöntemlerinden biri) dağılımında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Lokal anestezi (LA) olarak BPB uygulanan hastalara 20 mL %0,5'lik bupivacain + 10 mL %2'lik lidokain anestezi 30 mL uygulandığı görüldü. Başarı oranı Grup USG'de (%94,1) Grup SS'ye (80,9) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulundu ( $p<0,05$ ). Grup SS'de üç (%4,4), grup USG'de ise beş hastada (%4,2) Horner sendromu görüldü. Grup SS'de üç hematoma, bir LA toksitesi ve bir hastada pnömotoraks gelişirken grup USG'de başka komplikasyon gözlenmedi. Premedikasyonda 1-3 mg midazolam i.v. yapıldı.

**Sonuç:** USG klavuzluğuyla BPB, SS klavuzluğuyla yapılanlara göre blok başarısını arttırmakta, daha az komplikasyona neden olmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Ultrasonografi, periferik sinir blokajı, brakiyal pleksus blok, sinir stimülatörü

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Ebru Tarıkçı Kılıç  
University of Health Sciences, Ümraniye Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

Phone: +90 506 330 66 40 E-mail: ebru.tarkc@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/ 0000-0002-5377-1090

**Received/Geliş Tarihi:** 12 August 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 01 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Introduction

Regional anesthesia which is a cost-effective method is frequently used in orthopedic surgeries. It is an effective and safe method of providing analgesia in high-risk situations (1,2). Brachialis plexus block (BPB) is a selective regional anesthetic technique which also minimizes complications such as hypotension and bradycardia (3). The most frequently used blocks are axillary, infraclavicular, supraclavicular, and interscalene. It blocks the ulnar, median and radial nerves (4). This procedure can be done using a nerve stimulator (NS) or with the guidance of ultrasound (US). The technique using a NS is called blind technique based on the distance from the needle to the nerve by using the muscle twitches (5,6). In recent years with the usage of US, the techniques used for regional anesthesia have changed. US-guided block offers advantages compared to traditional techniques and is becoming the common technique. It has been shown to reduce the local anesthetic volume and also the incidence of complications by visualization of the plexus brachialis and the neighboring anatomic structures (7-10). When compared to peripheral nerve stimulation technique, US guidance is more effective, with less pain during awake procedures and reduces the rate of vascular puncture. The rare complications of BPB due to the local anesthetics include nerve injuries, hematoma, infection, and systemic toxicity (4).

In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of BPB using a NS and US in 186 American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II-III patients aged 18-75 years scheduled for upper extremity surgery in Diyarbakır Gazi Yaşargil Training and Research Hospital from January 2014 to June 30 2016.

## Methods

A total of 186 ASA I-II-III patients aged 18-75 years who underwent upper extremity surgeries under brachial plexus block anesthesia were enrolled in this retrospective study. After obtaining approval from the ethics committee (12-06-2017/54) of Gazi Yaşargil Training and Research Hospital and written informed consent from all patients, 186 patients undergoing surgeries of the distal arm, forearm or hand, were selected for the study. The demographic data, approaches of the block, position, local anesthetic volume and dosage, success of the procedure, premedication, and complications were recorded. The patients were divided into two groups: US group (n=118) and NS group (n=68). In group NS, a NS (Braun Stiumplex HNS11, Melsungen, Germany) was used. In group US, all blocks were performed by experienced anaesthesiologists. A linear 38 probe (10 MHz) (Mindray UMT-200, SHENZHEN,

P.R.C.) was used for conducting the block. 50-100 mm stimulator needle were used in both groups.

## Statistical Analysis

The data were analyzed using the SPSS (version 19) software. The parametric data were analyzed using Student's t-test and the nonparametric data were analyzed using the chi-square test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

BPB was performed in 186 patients. One hundred eighteen were performed using US guidance and 68 with a NS. In the operation theatre, the patients were monitored with pulse oximetry, non-invasive blood pressure, and electrocardiogram. After establishing an intravenous access, the patients received i.v midazolam (3 mg). No other sedation was given until evaluation of the block was completed. During the block period, the supine position was preferred.

Demographic characteristics of the patients were similar between the groups (Table 1). There was no statistically significant difference in gender, age, height, weight and the ASA Physical Status Classification System score between the groups ( $p>0.05$ ) (Table 1). The technique of BPB is shown in Table 2. There was no statistically significant difference in the approaches of the block and the needle length used ( $p>0.05$ ). For all blocks, 0.5% bupivacaine 20 mL and 2% lidocaine 10 mL, totally 30 mL were administered. In case of block failure, general anaesthesia was performed and recorded. The success rate in US and NS groups was 94.1% and 80.9%, respectively ( $p<0.05$ ) (Table 3).

	Group US	Group NS	p
Age (years)	47.6±13.6	46.5±15.9	0.63
Height (cm)	166±8.2	168±9.1	0.22
Weight (kg)	73.2±10.8	74.3±11.6	0.52
Gender (M/F)	61/57	36/32	0.91
ASA (1, 2, 3)	43/64/11	28/35/5	0.43

ASA: American Society of Anesthesiologists NS: Nerve stimulator, US: Ultrasonography, M/F: Male/Female

	Group US (n)	Group NS (n)	p
Interscalen block	54	30	0.45
Supraclavicular block	49	27	0.44
Infraclavicular blok	15	11	0.51

NS: Nerve stimulator, US: Ultrasonography

Hematoma, pain with paresthesia, local anesthetic toxicity, respiratory distress, pneumothorax, drug allergy, and Horner's syndrome were recorded as complications (Table 4). In NS group, Horner's syndrome was seen in three patients, hematoma in three, local anesthetic toxicity in one, and pneumothorax in one patient. In US group, Horner's syndrome was seen in five patients. Patient with pneumothorax thoracic drain inserted recovered without complication, only a patient with local anaesthetic toxicity was treated with conservative therapy.

### Discussion

We achieved a success rate of 94.1% in US group and 80.9% in NS group. The complication rate was lower in US group than in NS group. This study showed that US guidance was more favorable than NS guidance.

	Block no (n)	Success rate (n; %)	p
Group USG	118	111 (94.1%)	0.005
Group NS	68	55 (80.9%)	

USG: Ultrasonografi, NS: Nerve stimulator

	Group US (n; %)	Group NS (n; %)
Hematoma	-	3 (4.4%)
Local anaesthetic toxicity	-	1 (1.4%)
Drug allergy	-	-
Respiratory distress	-	-
Pneumothorax	-	1 (1.4%)
Horner syndrome	5 (4.2%)	3 (4.4%)
Pain & paresthesia	-	-

US: Ultrasonography, NS: Nerve stimulator

Regional anesthetic techniques have many advantages when compared to general anaesthesia such as maintenance of patient cooperation and spontaneous breathing, controlling the airway, reducing blood transfusion needs, reducing the incidence of perioperative complications, decreasing analgesic conditions and reducing postoperative opioid consumptions (4,11).

In their study, Hadzic et al. (12) compared general anaesthesia and BPB in upper extremity surgeries. They reported that BPB had an advantage over general anaesthesia for achieving good analgesic conditions, and reducing length of hospital stay and perioperative complications.

Çelik et al. (13) showed the superiority of BPB over general anesthesia in terms of operative time and hospital

costs in patients undergoing upper extremity surgery. In addition, regional anaesthesia offers better pain management and minimum risk of complication.

US guidance allows for the visualization of the block needle as well as the nerves and the surrounding structures, thus reduces the complication rates compared to NS blind technique (14-16). US guidance is valuable in patients in whom NS cannot be used (17,18). It is useful especially in obese patients (19).

In another study Davis et al. (20) and Martinoli et al. (21) evaluated the results of single and continuous interscalene blocks done using US guidance only and reported that US provided real time view of the needle and the brachial plexus and resulted in near full success without complications. Chan (22) stated that advanced US technology was useful for nerve localization for block technique and assessing adequacy of local anesthetic spread at the time of injection. US imaging guidance can potentially improve success during interscalene BPB. The technique used and the experience of the anaesthesiologists affect the success of block. US increases the success rate and increases the usage of regional anaesthesia (23).

Yarkan Uysal et al. (24) compared US with NS for infraclavicular block and only US without NS and found that NS did not increase the success of block, besides, the use of NS increased pain and created discomfort for the patient.

In most studies, the success rate of US-guided BPB has been reported to be 95% (24,25) and 100% (26), while, in studies comparing the US and NS techniques, the rates were 85% (27) and 90% (28).

Also in some studies, the success rates for US and NS were as follows: in a study by Chan et al. (29), the success rate was higher in US group (82.8%) than in NS group (62.9%). Krutika et al. (30) reported that in US group, 96.67% of blocks achieved surgical anesthesia compared to 80% in NS group. Schwemmer et al. (31) reported a success rate of 98.2% for US and 83.1% for NS. Our results were similar with the findings of these studies. (94.1%-80.9%). Complications associated with BPB were hematoma, pain, local anesthetic toxicity, respiratory distress, drug allergy, pneumothorax, and Horner's syndrome (32,33).

Abrahams et al. (34) compared the complications of US and NS in their reviews. They did not find any major complications such as pneumothorax, drug toxicity or nerve injuries (34). In our study, we detected Horner's syndrome in three patients (4.4%) in NS group and five patients (4.2%) in US group. Hematoma was observed in three patients, local anesthetic toxicity in one patient (1.4%) and pneumothorax in one patient in NS group. There were no complications in US group. Our findings showed the

NS was associated with much more complications than US technique. US guidance allows for the visualization of the exact place of the nerves with the surrounding structures and the needle. Also, there are studies showing that US technique decreases the local anesthetic volume and the complications such as diaphragmatic paralysis (35-37). In our study, we used 0.5% bupivacaine and 2% lidocaine as did Gürkan et al. (37) in their study.

In another study, Soeding et al. (26) and Kefalianakis and Spohner (38) performed BPB with US and they found that US guidance decreased the time to onset of the sensory and the motor block.

### Study Limitations

The limitation in our study was that since it was a retrospective study, we did not evaluate the time to onset of the block. Further prospective studies evaluating the time to the onset of sensory and motor blocks with the hemodynamics parameters are needed.

### Conclusion

Our study showed that the US-guided technique was superior to NS technique with less complication rates.

### Authorship Contributions

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

- Breivik H, Norum HM. Regional analgesia risks and benefits. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2010;130:392-97.
- Ciftcioğlu M, Acar S, Gurkan Y, Solak M, Toker K. Ultrasound guided multiple peripheral nerve blocks in a high-risk patient. *Agri* 2012;24:90-2.
- Gadsden JC, Tsai T, Iwata T, Somasundaram L, Robards C, Hadzic A. Low interscalene block provides reliable anesthesia for surgery at or about the elbow. *J Clin Anesth* 2009;21:98-102.
- O'Donnell BD, Iohom G. Regional anesthesia techniques for ambulatory orthopedic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:723-28.
- Perlas A, Niazi A, McCartney C, Chan V, Xu D, Abbas S. The sensitivity of motor response to nerve stimulation and paresthesia for nerve localization as evaluated by ultrasound. *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:445-50.
- Tsai TP, Vuckovic I, Dilberovic F, et al. Intensity of the stimulating current may not be a reliable indicator of intraneural needle placement. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:207-10.
- Daneli G, Fanelli A, Ghisi D, et al. Ultrasound vs nerve stimulation multiple injection technique for posterior popliteal sciatic nerve block. *Anesthesia* 2009;64:638-42.
- Perlas A, Brull R, Chan VW, McCartney CJ, Nuica A, Abbas S. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33:259-65.
- Casati A, Danelli G, Baciarello M, et al. A prospective, randomized comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance for multiple injection axillary brachial plexus block. *Anesthesiology* 2007;106:992-96.
- Sites BD, Beach ML, Spence BC, et al. Ultrasound guidance improves the success rate of a perivascular axillary plexus block. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:678-84.
- Valentin N, Lomholt B, Jensen JS, Hejgaard N, Kreiner S. Spinal or general anaesthesia for surgery of the fractured hip? A prospective study of mortality in 578 patients. *Br J Anaesth* 1986;58:284-91.
- Hadzic A, Arliss J, Kerimoğlu B. A comparison of infraclavicular nerve block versus general anesthesia for hand and wrist day case surgeries. *Anesthesiology* 2004;101:127-32.
- Çelik F, Tüfek A, Yıldırım Z, ve ark. Üst ekstremité cerrahisinde uygulanan brakial pleksus sinir bloğu deneyimlerimiz. *Dicle Tip Dergisi* 2012;39:31-4.
- Winnie AP. Interscalene brachial plexus block. *Anesth Analg* 1970;49:455-66.
- Koscielniak-Nielsen ZJ, Nielsen PR, Nielsen SL, et al. Comparison of transarterial and multiple nerve stimulation techniques for axillary block using a high dose of mepivacaine with adrenaline. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:398-404.
- Gray AT. Ultrasound guided regional anesthesia: current state of the art. *Anesthesiology* 2006;104:368-73.
- Jan van Geffen G, Tielens L, Gielen M. Ultrasound guided interscalene brachial plexus block in a child with femur fibula ulna syndrome. *Paediatr Anaesth* 2006;16:330-2.
- Baumgarten RK, Thompson GE. Is ultrasound necessary for routine axillary block? *Reg Anesth Pain Med* 2006;31:88-9.
- Li C, McCartney C, Perlas A, Chan V. Successful use of ultrasound guided axillary block in three morbidly obese patients. *Reg Anesth Pain Med* 2004;29:A52.
- Davis JJ, Swenson JD, Greis PE, Burks RT, Tashjian RZ. Interscalene block for postoperative analgesia using only ultrasound guidance: the outcome in 200 patients. *J Clin Anesth* 2009;21:272-7.
- Martinoli C, Bianchi S, Santacroce E, Pugliese F, Graif M, Derchi LE. Brachial plexus sonography: a technique for assessing the root level. *AJR Am J Roentgenol* 2002;17:699-702.
- Chan VW. Applying ultrasound imaging to interscalene brachial plexus block. *Reg Anesth Pain Med* 2003;28:340-3.
- Koscielniak-Nielsen ZJ. Ultrasound guided peripheral nerve blocks: what are the benefits? *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:727-37.
- Yarkan Uysal H, Acar HV, Tezer E, ve ark. Ultrasonografi (Us) rehberliğinde infraklaviküler blok: Us ile Us + sinir

- stimülasyonunun prospektif, randomize çalışmayla karşılaştırılması. *Anestezi Derg* 2013;21:106-12.
25. Chan VW, Perlas A, Rawson R, Odukoya O. Ultrasound guided supraclavicular brachial plexus block. *Anesth Analg* 2003;97:1514-7.
  26. Soeding PE, Sha S, Royse CE, Marks P, Hoy G, Royse AG. A randomized trial of ultrasound guided brachial plexus anaesthesia in upper limb surgery. *Anaesth Intensive Care* 2005;33:719-25.
  27. Zencirci B, Öksüz H. Comparison of Nerve Stimulator and Ultrasonography Application for Brachial Plexus Anesthesia. *Balkan Med J* 2012;29:10-3.
  28. Williams SR, Chouinard P, Arcand G, et al. Ultrasound guidance speeds execution and improves the quality of supraclavicular block. *Anesth Analg* 2003;97:1518-23.
  29. Chan VW, Perlas A, Mc Cartney CJ, Brull R, Xu D, Abbas S. Ultrasound guidance improves success rate of axillary brachial plexus block. *Can J Anaesth* 2007;54:176-82.
  30. Krutika BR, Birva NK, Veena RS, Bina KP. Supra-Clavicular Brachial Plexus Block: Ultra-Sonography Guided Technique Offer Advantage Over Peripheral Nerve Stimulator Guided Technique. *Natl J Med Res* 2013;3:241-4.
  31. Schwemmer U, Schleppers A, Markus C, Kredel M, Kirschner S, Roewer N. Operative management in axillary brachial plexus blocks: comparison of ultrasound and nerve stimulation. *Anaesthesist* 2006;55:451-6.
  32. Borgeat A, Ekatodramis G, Kalberer F, Benz C. Acute and nonacute complications associated with interscalene block and shoulder surgery: A prospective study. *Anesthesiology* 2001;95:875-80.
  33. Brown DL, Cahill DR, Bridenbaugh LD. Supraclavicular nerve block: Anatomic analysis of a method to prevent pneumothorax. *Anesth Analg* 1993;76:530-5.
  34. Abrahams MS, Aziz MF, Fu RF, Horn JL. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *British J Anaesthesia* 2009;102:408-17.
  35. McNaught A, Shastri U, Carmichael N, et al. Ultrasound reduces the minimum effective local anaesthetic volume compared with peripheral nerve stimulation for interscalene block. *Br J Anaesth* 2011;106:124-30.
  36. Riazi S, Carmichael N, Awad I, Holtby RM, McCartney CJ. Effect of local anaesthetic volume (20 vs 5 ml) on the efficacy and respiratory consequences of ultrasound guided interscalene brachial plexus block. *Br J Anaesth* 2008;101:549-56.
  37. Gürkan Y, Hoşten T, Tekin M, Acar S, Solak M, Toker K. Brakial pleksus bloğunda ultrason eşliğinde supraklavikuler ve infraklavikuler yaklaşımın karşılaştırılması. *Ağrı* 2012;24:159-64.
  38. Kefalianakis F, Spohner F. Ultrasound guided blockade of axillary plexus brachialis for hand surgery. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2005;37:344-8.



# Elastic Stable Intramedullary Nailing for Pediatric Forearm Fractures: A Retrospective Analysis of Thirty Four Cases

## Çocuk Ön Kol Kırıklarının Cerrahi Tedavisinde Elastik Stabil Kanal-İçi Çivileme: Otuz Dört Hastanın Retrospektif Analizi

© Sercan Çapkın, © Mahmut Aydın, © Fatih Günaydın, © Serkan Sürücü, © Doğan Atlıhan

University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** The purpose of this investigation was to present our institutional experience of 34 pediatric both bone forearm fractures treated with titanium elastic intramedullary nails.

**Methods:** Thirty-four patients, who were treated with titanium elastic nail for both bone forearm fractures diagnosis between 2011 and 2016, were included in the study. Clinical and radiological evaluation of the patients was retrospectively analyzed.

**Results:** Bone healing process was completed for all patients at a mean of 6.6 weeks. The implants were removed at a mean time of 9.7 months from the index operation. Complications, including skin infections at the entry side of the nail, were recorded in three (8.82%) patients. These three patients had type 1 open fracture according to the Gustilo-Anderson classification and were treated with first generation cephalosporins. In a subjective measure of outcome during follow-up, it was observed that 33 patients (97.06%) were very satisfied and one (2.94%) was satisfied; no patient reported being not satisfied.

**Conclusion:** Since titanium elastic nailing is a safe and effective method of treatment with advantages of easy implantation and removal as well as excellent cosmetic and functional results, elastic stable intramedullary nailing is the first treatment option that should be considered in pediatric both bone forearm fractures.

**Keywords:** Titanium elastic nail, forearm fracture, pediatric

### Öz

**Amaç:** Çocuk önkol çift kırıklarının cerrahi tedavisinde elastik intramedüller çivileme uyguladığımız 34 hastanın sonuçlarını değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya 2011-2016 yılları arasında önkol çift kemik kırığı tanısı ile titanyum elastik çivi uyguladığımız 34 hasta dahil edildi. Hastaların klinik ve radyolojik takipleri geriye dönük analiz edildi.

**Bulgular:** Hastalarda ortalama kaynama süresi 6,6 haftaydı. İmplantların çıkarılma zamanı ortalama 9,7 aydı. Hastaların üçünde (%8,82) çivi giriş yerinde deri enfeksiyonu tespit edildi. Bu üç hasta Gustillo Anderson sınıflamasına göre tip 1 açık kırık olan hastaydı ve birinci kuşak sefalosporin ile tedavi edildi. Bir hasta dışında tüm hastalarda (%97,06) klinik ve radyolojik olarak Price kriterlerine göre mükemmel sonuç elde edildi.

**Sonuç:** Klinik ve radyolojik sonuçlarının iyi olması, uygulama tekniğinin ve implant çıkartılmasının kolay olması, daha az yumuşak doku hasarına yol açması nedeniyle çocuk önkol çift kırıklarının cerrahi tedavisinde elastik stabil intramedüller çivileme uygulamasının iyi bir seçenek olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar Sözcükler:** Titanyum elastik çivi, önkol kırığı, pediatrik

### Introduction

Pediatric forearm fractures are common injuries among children, comprising 3% to 6% of all pediatric fractures (1-3). Treatment with closed reduction and cast immobilization is still the gold standard for most of the pediatric

forearm fractures (4). However, unstable or open injuries often require surgical treatment to maintain adequate alignment (5). Intramedullary fixation with titanium elastic nails (TENs) has emerged as the most common method for fixation of forearm fractures in skeletally immature

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Sercan Çapkın  
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Department of Orthopedics and Traumatology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 506 842 75 96 E-mail: sercancapkın@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6957-5927

**Received/Geliş Tarihi:** 27 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 18 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

patients (6). The biomechanical principal of TENsis based on the symmetrical bracing action of two elastic nails inserted into the metaphysis, each of which bears against the inner bone at three points (7,8). This produces the following four properties that are essential for achieving optimal results; flexural, axial, translational and rotational stability (7). Elastic stable intramedullary nailing (ESIN) has the benefits of early immediate stability to the involved bone segment, which permits early mobilization and return to the normal activities of the patients, with very low complication rate (9,10). The purpose of this study was to demonstrate our experience of ESIN treatment of 34 pediatric both bone forearm fractures and discuss in the context of the literature.

### Methods

We performed a retrospective analysis of records of children with both bone forearm fractures and open epiphyseal plates, treated with ESIN between January 2011 and December 2015 in the Department of Orthopedics and Traumatology at Haseki Training and Research Hospital, İstanbul, Turkey. Approval for this retrospective study was granted by our institutional review board, and all patients provided written informed consent before enrolment. Thirty-four patients, who were treated with TENs for the pediatric both bone forearm fractures, were included in the study. Patients without appropriate reduction were operated. Inappropriate reduction: for children younger than eight years; full displacement fracture or angulation of 15 degrees, for children older than eight years; 10 degrees of angulation or full-displacement on antero-posterior or lateral plane radiographs.

All the patients were operated under general anesthesia. The patients were placed in the supine position with the upper limb on a radiolucent side table. The first bone to be fixed was the one that is easiest to reduce. Preferably closed reduction of radius was achieved under image intensifier and radial fracture was fixed with the nail advanced in a retrograde fashion through a drill hole just proximal to the distal radial epiphysis. Optimal care was taken not to injure the extensor tendons and superficial radial cutaneous nerve. The tip of the radial nail was bent to about 15 to 30 degrees for easy passage of the pin through the medullary cavity. Ulnar fracture was fixed with a nail which was inserted in an antegrade fashion through the olecranon. The diameter of the nails ranged between 2 and 3 mm, depending on the child's age and size of the bone. It was noted that the diameter of the nail had filled at least 50% of the inner diameter of the diaphysis and the nails did not pass the epiphysis. The curved ends were buried under the skin in all cases. The skin incisions were sutured.

Post operatively, a long arm splint was used in all cases for two weeks. Physiotherapy was started as early as possible. Intermittent extension and flexion of the elbow and wrist was allowed by the second day after operation. Supination and pronation was allowed only after three weeks.

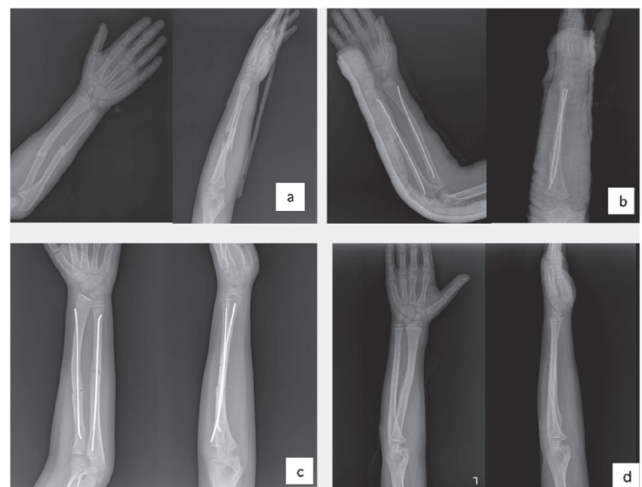
Clinical results were evaluated according to the scale developed by Price. According Price, absence of complaints with strenuous physical activity or a loss of pronation-supination less than 10 degrees can be considered as excellent, good if mild complaints with strenuous activity and/or 11°-30° loss of forearm rotation; fair if subjective complaints during daily activities or 31°-90° loss of forearm rotation and all other results were considered poor (11).

### Statistical Analysis

Descriptive statistics were completed including percent, mean, and range using Microsoft Excel, 2010.

### Results

Thirty patients were male and four were female. The fractures were right sided in 14 patients and left sided in 20. Twenty-seven of the forearm fractures were closed and seven were type 1 open fracture according to the Gustilo-Anderson classification. Six fractures were located at distal 1/3, 24 at middle 1/3 and four at proximal 1/3. The average age of the patients was 10.8 years, and the mean follow-up period was 25.5 months. Demographic characteristics of the patients and the treatments are shown in Table 1. Radiologically, the presence of callus formation and the absence of pain and sensitivity due to clinically forearm movements were considered union. The mean time to



**Figure 1.** (a) Anterior posterior and lateral views of a eight years-old boy with a type 1 open diaphyseal both-bone forearm fracture (b) treated with closed reduction and elastic stable intramedullary nailing of the radius and ulna (c) postoperative 4<sup>th</sup> weeks, callus formation visible (d) one year later, the nails are removed

fracture union was 6.6 weeks. Complications including skin infections at the entry side of the nail were recorded in 3 (8.82%) patients. These three patients had type 1 open fracture according to the Gustilo-Anderson classification and treated with first generation cephalosporins. There were no cases of delayed union, non-union or mal-union.

In a subjective measure of outcome during follow-up, 33 patients (97.06%) were found to be very satisfied and one patient (2.94%) was observed to be satisfied; no patient reported being not satisfied. The implants were removed under general anesthesia as a day surgery procedure without difficulty at a mean time of 9.7 months after the

**Table 1. Summary of the patients with intramedullary fixation of forearm fractures**

P	Age (years)	Gender	Side	Reduction	Complications	Implant removal (months)	Time to union (months)	Follow-up (months)
1	13	m	L	Closed	no	8	8	28
2	14	m	R	Open	no	6	8	24
3	14	m	L	Closed	no	10	6	24
4	13	m	R	Closed	no	7	7	22
5	11	m	R	Closed	no	8	6	24
6	10	m	L	Closed	no	9	6	24
7	13	m	R	Closed	no	12	7	36
8	11	m	L	Open	inf	8	6	24
9	12	m	R	Closed	no	11	6	36
10	11	m	L	Closed	no	13	6	36
11	11	m	L	Closed	no	14	7	38
12	14	m	R	Closed	no	10	9	36
13	9	m	L	Closed	inf	10	6	40
14	8	m	L	Open	no	12	8	26
15	12	m	R	Closed	no	11	7	24
16	11	m	L	Closed	no	10	6	22
17	14	m	L	Closed	no	12	6	24
18	10	m	R	Closed	no	13	6	26
19	11	m	L	Open	no	11	8	28
20	7	m	R	Closed	no	6	6	22
21	10	m	L	Closed	no	8	8	22
22	14	f	L	Closed	no	6	7	18
23	9	m	L	Open	inf	10	6	18
24	9	m	L	Closed	no	10	6	20
25	10	m	L	Closed	no	9	6	20
26	13	f	R	Open	no	10	8	22
27	9	m	L	Closed	no	10	7	28
28	8	m	L	Closed	no	9	6	28
29	10	m	R	Closed	no	12	6	22
30	10	m	L	Closed	no	12	7	22
31	14	m	R	Closed	no	16	6	24
32	12	m	R	Open	no	9	7	24
33	7	f	L	Closed	no	6	6	20
34	5	f	R	Closed	no	5	5	18

P: Patient, m: Male, f: Female, R: Right, L: Left, inf: Skin infections at the entry side of the nail



index operation. During follow-up, all patients completed bone healing and regained a full range of motion after rehabilitation (Figure 1).

According to the Price criteria, the result was excellent in 97.06% of patients. Wrist, forearm and elbow movements were full in all patients except one. The patient had 10 degrees of wrist dorsiflexion and regained full wrist motion after implant removal. Forearm rotation loss detected in none of the patients.

## Discussion

Most of forearm fractures can be treated successfully by closed methods and cast application with satisfactory results with displaced forearm, a recognized failure rate has been reported to be 7-32% and some of the indications for operative intervention are open fractures, irreducible fractures, unstable fractures, pathological fractures, fractures with neurovascular compromise, malunions, and refractures (6,12). Flexible intramedullary nailing is a preferred fixation method for pediatric forearm fractures. Most series showed good to excellent results using this method (13-15). The rate of complications associated with TENs has been reported to be 15-67% in the literature (16,17). Flynn and Waters (18) reported a complication rate of 14.6%, however, Shah et al. (19) reported that the complication rate was 0%. In their study, Antabak et al. (20) found a complication rate of 25% among 88 patients. Kruppa et al. (17) reported a complication rate of 8.9%, 6.9% of which underwent reoperation. In our study, complications including infections at the entry side of the nail were recorded in three (8.82%) patients. Complications such as refracture, rupture of the extensor pollicis tendon, epiphyseal damage, angular or rotational deformity, synostosis and damage to the sensory branch of the ulnar nerve were not seen in any patient. In a subjective measure of outcome during follow-up, 97.06% of patients were very satisfied and 2.94% satisfied; no patient reported being not satisfied.

## Conclusion

Since TEN is a safe and effective method of treatment with the advantages of excellent cosmetic and functional results, it is the first treatment option that should be considered in pediatric both bone forearm fractures. Its retrospective and non-comparative nature is a limitation of our study. Similar studies with a nonoperative control group or comparative studies with other operative techniques and longer duration of follow-up are needed for drawing a definite conclusion.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.Ç., S.S., F.G., D.A. Concept: S.Ç., D.A. Design: S.Ç. Data Collection or

Processing: S.Ç., M.A., S.S., F.G. Analysis or Interpretation: S.Ç. Literature Search: S.Ç. Writing: S.Ç.

**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

- Cheng JC, Shen WY. Limb fracture pattern in different pediatric age groups: a study of 3350 children. *J Orthop Trauma* 1993;7:15-22.
- Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:79-83.
- Worlock P, Stower M. Fracture patterns in Nottingham children. *J Pediatr Orthop* 1986;6:656-60.
- Creasman C, Zaleske DJ, Ehrlich MG. Analyzing forearm fractures in children: the more subtle signs of impending problems. *Clin Orthop* 1984;188:40-53.
- Franklin CC, Robinson J, Noonan K, Flynn JM. Evidence-based medicine: management of pediatric forearm fractures. *J Pediatr Orthop* 2012;32 (Suppl 2):S131-4.
- Flynn JM, Jones KJ, Garner MR, Goebel J. 11 years experience in the operative management of pediatric forearm fractures. *J Pediatr Orthop* 2010;30:313-9.
- Li Y, Stabile KJ, Shilt JS. Biomechanical analysis of titanium elastic nail fixation in a pediatric femur fracture model. *J Pediatr Orthop* 2008;28:874-8.
- Mahar A, Sink E, Faro F, Oka R, Newton PO. Differences in biomechanical stability of femur fracture fixation when using titanium nails of increasing diameter. *J Child Orthop* 2007;1:211-5.
- Pogorelec Z, Furlan D, Biocić M, Mestrović J, Jurić I, Todorčić D. Titanium intramedullary nailing for treatment of simple bone cysts of the long bones in children. *Scott Med J* 2010;55:35-8.
- Wall EJ, Jain V, Vora V, Mehlman CT, Crawford AH. Complications of titanium and stainless steel elastic nail fixation of pediatric femoral fractures. *J Bone Jt Surg Am* 2008;90:1305-13.
- Price CT, Scott DS, Kurzner ME, Flynn JC. Malunited forearm fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1990;10:705-12.
- Fernandez FF, Egenolf M, Carsten C, Holz F, Schneider S, Wentzensen A. Unstable diaphyseal fractures of both bones of the forearm in children plate fixation versus intramedullary nailing. *Injury* 2005;36:1210-6.
- Salonen A, Salonen H, Pajulo O. A critical analysis of postoperative complications of antebrachium TEN-nailing in 35 children. *Scand J Surg* 2012;101:216-21.
- Shoemaker S, Comstock C, Mubarak S, Wenger DR, Chambers HG. Intramedullary Kirschner wire fixation of open or unstable forearm fractures in children. *J Pediatr Orthop* 1999;19:329-37.
- Lascombes P, Prevot J, Ligier JN, Metaizeau JP, Poncelet T. Elastic stable intramedullary nailing in forearm shaft fractures in children: 85 cases. *J Ped Orthop* 1990;10:167-71.

16. Garg NK, Bhallal MS, Malek IA, Webster RA, Bruce CE. Use of elastic stable intramedullary nailing for treating unstable forearm fracture in children. *J Trauma* 2008;65:109-15.
17. Kruppa C, Bunge P, Schildhauer TA, Dudda M. Low complication rate of elastic stable intramedullary nailing (ESIN) of pediatric forearm fractures: A retrospective study of 202 cases. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6669.
18. Flynn JM, Waters PM. Single-bone fixation of both-bone forearm fractures. *J Pediatr Orthop* 1996;16:655-9.
19. Shah AS, Lesniak BP, Wolter TD, Caird MS, Farley FA, Vander Have KL. Stabilization of adolescent bothbone forearm fractures: a comparison of intramedullary nailing versus open reduction and internal fixation. *J Orthop Trauma* 2010;24:440-7.
20. Antabak A, Luetic T, Ivo S, et al. Treatment outcomes of both-bone diaphyseal paediatric forearm fractures. *Injury* 2013;44:11-5.



# Investigation of *ErbB* and Insulin Signaling Pathways in the Pathogenesis of Multiple Myeloma

## *Multipl Miyelom Patogenezinde ErbB ve İnsülin Sinyal Yolaklarının İncelenmesi*

© Derya Öztürk, © Ender Mehmet Coşkunpınar, © Emre Osmanbaşoğlu\*, © Güven Çetin\*\*, © Mustafa Nuri Yenerel\*\*\*, © Mesut Ayer\*\*\*\*, © Cumhuriyet Gökhan Ekmekçi\*\*\*\*\*, © Duran Üstek\*\*\*\*\*, © Kıvanç Cefle, © Şükrü Palanduz, © Şükrü Öztürk

*Istanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Medical Genetics, İstanbul, Turkey*

*\*University of Health Sciences, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey*

*\*\*Bezmialem University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İstanbul, Turkey*

*\*\*\*İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, İstanbul, Turkey*

*\*\*\*\*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Department of Hematology, İstanbul, Turkey*

*\*\*\*\*\*İstanbul University Institute for Experimental Medicine, Department of Genetics, İstanbul University, İstanbul, Turkey*

### Abstract

**Aim:** Analysis of genes that play roles in multiple myeloma pathogenesis and their pathways are current research topics. We aimed to detect expression of some genes in *ErbB* and insulin signaling pathways.

**Methods:** Bone marrow samples were taken from three healthy volunteers and 17 treatment-naive patients. Firstly RNA isolation was made and then cDNA were synthesized. There are eight genes that are related to *ErbB* and insulin signaling pathways. Specific primers for these genes were designed. Gene expression analysis was performed by the real-time polymerase chain reaction method.

**Results:** In the patient group, expressions of *MTOR*, *RPTOR*, *PIK3CA*, *AKT1*, *ErbB4*, *PRKAR2A* and *PRKACB* genes were detected to be 3-10 times up-regulated than in control group. There were no differences in the expression levels of *RICTOR* and *GYS1* genes between control group and patient group. *GYS1*, *PRKACB* and *PRKAR2A* genes have been analyzed for the first time.

**Conclusion:** In this study, *PRKAR2A* and *PRKACB* genes expressions were detected to be upregulated and this has not been reported in the literature before. *MTOR*, *RPTOR*, *PIK3CA*, *AKT1*, and *ErbB4* genes expression were detected to be upregulated as has been reported in the literature. All these results will be useful to understand the pathogenesis of multiple myeloma.

**Keywords:** Multiple myeloma, qReal-time-polymerase chain reaction, insulin signaling pathway, *ErbB*

### Öz

**Amaç:** Multiple myeloma patogenezinde rol oynayan genlerin ve ilgili yolakların moleküler düzeyde incelenmesi güncel bir araştırma alanıdır. *ErbB* ve insülin sinyal yolağında bulunan bazı genlerin ekspresyon çalışmasının yapılması amaçlandı.

**Yöntemler:** Üç sağlıklı gönüllü ve 17 tedavisiz hastadan kemik iliği alındı, ilk olarak RNA izolasyonu yapıldı ve daha sonra cDNA sentezi yapıldı. *ErbB* ve insülin sinyal yolakları ile ilgili sekiz gen vardır, bu genler için spesifik primerler dizayn edilmiştir. Gen ekspresyon analizi, real-time polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** Hasta grubunda *MTOR*, *RPTOR*, *PIK3CA*, *AKT1*, *ErbB4*, *PRKAR2A* ve *PRKACB* genlerinin ekspresyonu kontrol grubuna göre 3-10 kat arttı. Kontrol grubu ile hasta grubu arasında *RICTOR* ve *GYS1* genlerinin ekspresyon düzeylerinde farklılıklar gözlenmedi. *GYS1*, *PRKACB* ve *PRKAR2A* genleri ilk kez analiz edilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmada, *PRKAR2A* ve *PRKACB* gen ekspresyonlarının arttığı saptanmış ve daha önce literatürde bildirilmemiştir. *MTOR*, *RPTOR*, *PIK3CA*, *AKT1*, *ErbB4* gen ekspresyonunun daha önce literatürde bildirildiği gibi ekspresyonlarının arttığı tespit edildi. Tüm bu sonuçlar multipl miyelomun patogenezini anlamak için faydalı olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Multipl miyelom, qReal-time-polimeraz zincir reaksiyonu, insülin sinyal yolağı, *ErbB*

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Derya Öztürk  
İstanbul University İstanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of  
Medical Genetics, İstanbul, Turkey

Phone: +90 533 137 19 14 E-mail: dryaozturk89@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4973-9661

**Received/Geliş Tarihi:** 28 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 19 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Introduction

Multiple myeloma (MM) is a clonally B cell malignancy and is described by the accumulation of malignant plasma cells in the bone marrow, the presence of a monoclonal immunoglobulin in the serum and/or urine, lytic bone lesions, frequent anemia, and renal impairment (1-3). The progression of MM begins as monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), progresses to smoldering myeloma, and becomes eventually (symptomatic) myeloma (4,5). MM accounts for approximately 10% of hematological malignancies (6). MM predominantly affects 71% of patients diagnosed at age 65 years and over (7).

MM is still considered an incurable malignancy (8). MM is a heterogeneous disease with different clinical outcomes, chromosomal aberrations, and molecular characteristics. The cause of MM has not yet been identified. Further knowledge of the biological events underlying the development of MM is needed to determine new biomarkers. Interactions of MM cells especially with mesenchymal stromal cells and osteoclasts cause activation of multiple cellular signaling pathways on myeloma cells (*PI3K/AKT*, *JAK/STAT3*, *RAS/RAF/MAPK/ERK*, *NF- $\kappa$ B*) which support their proliferation, survival, migration and even resistance to therapeutic agents (5,9).

We aimed to determine the intracellular pathways involved in the pathogenesis of the disease with changing expression of the identified genes in insulin signaling pathway and *ErbB* signaling pathway in MM patients.

## Methods

### Patients

In this study, we included 17 patients (11 males, 6 females) aged 51-74 years who was diagnosed with MM according to the International Myeloma Working Group diagnostic criteria and Durie-Salmon criteria. The study was approved by the local Ethics Committee of Istanbul Faculty of Medicine, İstanbul University (No: 2014/927), and all patients provided informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki.

### Real-Time Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Total RNA was isolated from bone marrow using the RNeasy Mini kit (Qiagen Venlo, Netherlands) and RNA samples were quantified using a NanoDrop® ND-2000 spectrophotometer. Total RNA was reverse transcribed into total cDNA with the cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, Delaware, USA). Gene expression analysis was performed by quantitative reverse

transcription (qRT)-polymerase chain reaction (PCR) (LightCycler 480 II, Roche, Germany).

The PCR reaction started with a denaturation step at 95°C for 10 minutes (1 cycle), followed by 45 cycles at 95°C for 15 seconds, 60°C for 60 seconds and 60°C for 1 second. Subsequently, a melting curve program was applied with continuous fluorescence measurement. A standard curve for genes templates was generated through four times dilution of PCR products and the  $\beta$ -actin gene was used as reference for normalization of the gene expression levels. Each reaction was performed in duplicate. Designed primers are shown in Table 1.

The relative gene expression (fold change) was measured with the comparative threshold cycle (Ct) method using  $\beta$ -actin as housekeeping gene and the  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  formula.

### Statistical Analysis

In all statistical analyses, the SPSS version 13.0 was used. The threshold cycle (Ct) was determined for each sample.  $\Delta Ct$  indicated the difference in expression levels with the Ct value of the related gene and mean of housekeeping gene ( $\Delta Ct = Ct_x \text{ gene} - Ct_{\text{housekeeping}}$ ), and  $\Delta\Delta Ct$  indicated the difference in the  $\Delta Ct$  value between treatment and control groups ( $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{\text{ES}} - \Delta Ct_{\text{control}}$ ). The p values were calculated based on a Student's t-test of the replicate  $2^{-\Delta Ct}$  values for each gene in the control and treatment groups. All tests were two-sided, and a p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**Table 1. Primer sequences**

<i>MTOR (F)</i>	5'- CTAAGTCTACCACGACAGCCCGG-3'
<i>MTOR (R)</i>	5'- GGCCTTCATGCCACATCTCATGCC-3'
<i>RICTOR (F)</i>	5'- CAACTGGGATGCTGTGAGGCATAG-3'
<i>RICTOR (R)</i>	5'- GTACTAGTAGAGCTGCTGCCAAAC-3'
<i>RAPTOR (F)</i>	5'- GAGAAGCTCTACAGCCTCTCTCC-3'
<i>RAPTOR (R)</i>	5'- CCGTCCTCTCTGCAGAGTTGC-3'
<i>PIK3CA (F)</i>	5'- ACTTATTGAGGTGGTGCGAAAT -3'
<i>PIK3CA (R)</i>	5'- TGATGTAGTGTGTGGCTGTTGA-3'
<i>AKT1 (F)</i>	5'- GGGTTTCTCCAGGAGGTTT-3'
<i>AKT1 (R)</i>	5'- GTCCATGGTGTCTCTACCCA -3'
<i>ErbB4 (F)</i>	5'- AGGAGTGAAATTGGACACAGC-3'
<i>ErbB4 (R)</i>	5'- TCCATCTCGGTATACAACTGGT-3'
<i>PRKAR2A (F)</i>	5'- CCTAGCAGATTTAATAGACG-3'
<i>PRKAR2A (R)</i>	5'- ATCATCTCCTTGGTCAATGA-3'
<i>PRKACB (F)</i>	5'- GTTCTTTCTACCAATCTATATGTCTTTC-3'
<i>PRKACB (R)</i>	5'- ATGGACCAGTGAAATCAATATC-3'
<i>GYS1 (F)</i>	5'- GCCTTCCAGAGCACTTCAC-3'
<i>GYS1 (R)</i>	5'- CTCCTCGTCTCATCGTAGC-3'
$\beta$ -ACTIN (F)	5'- AGAGCTACGAGCTGCCTGAC -3'
$\beta$ -ACTIN (R)	5'- AGCACTGTGTGGCGTACAG -3'

**Table 2. The average and standard deviation values of the clinical parameters of the patients**

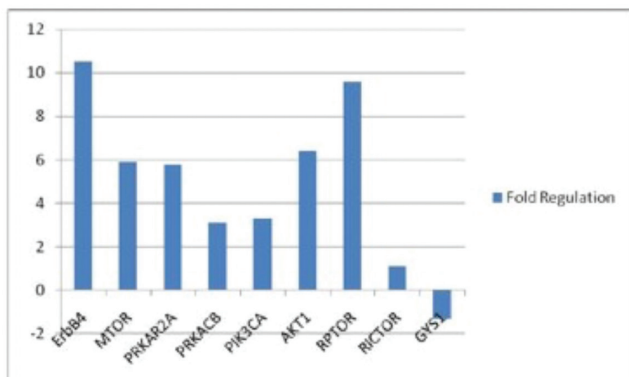
	Average	Standard deviation	Referene intervals
Albumin (g/dL)	3.13	0.824	3.75-5.01
Creatin (mg/dL)	1.41	1.324	0.52-1.08
Hb (g/dL)	10.331	2.606	12.1-15.9
Hct (%)	30.77	6.85	-
White blood cell (x10 <sup>3</sup> /μL)	7.09	2.5	3.2-10.6
Red blood cell (x10 <sup>6</sup> /μL)	3.63	0.809	3.88-5.46
Platelet (x10 <sup>3</sup> /μL)	210.8	88.26	150000-440000
M spike (g/dL)	2.39	2.62	2.39
Kappa light chain (mg/L)	9876.7	11341.44	3.3-19.4
Lambda light chain (mg/L)	3006.55	4267.3	5.71-26.3
Age	62.76	7.51	-
Beta microglobulin (mg/L)	0.06	0.147	-

Hb: Hemoglobin, Hct: Hematocrit

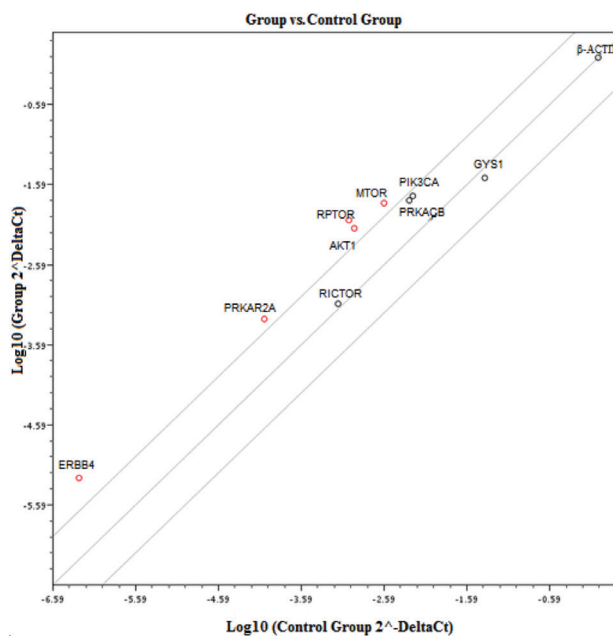
**Table 3. The expression levels of genes, confidence interval and p value**

Genes	Fold regulation	95% CI	p value
<i>ErbB4</i>	10.5968	6.93-14.26	0.004517
<i>MTOR</i>	5.9518	3.00-8.91	0.013228
<i>PRKAR2A</i>	5.8204	1.39-10.25	0.006539
<i>PRKACB</i>	3.1383	1.57-4.71	0.029055
<i>PIK3CA</i>	3.3122	1.80-4.82	0.023204
<i>AKT1</i>	6.498	0.92-12.08	0.054141
<i>RPTOR</i>	9.6911	5.88-13.50	0.006912
<i>RICTOR</i>	1.1783	0.83-1.52	0.342337
<i>GYS1</i>	-1.3493	0.42-1.06	0.205086
<i>β-ACTIN</i>	1	1.00-1.00	0

CI: Confidence interval



**Figure 1.** Graph showing fold change of genes



**Figure 2.** Distribution graph showing differences in expression level of genes

### Results

The average and standard deviation values of the clinical parameters of the patients are shown below (Table 2). The expression levels of genes in the *ErbB* and insulin signaling pathways are shown in Figure 1, 2 and Table 3.

### Discussion

Currently, development of novel targeted therapies for MM is a very active area of research. Advances in molecular biological techniques and understanding the interactions between genes in pathways related to disease pathogenesis and prognosis are expected to allow the use of new targeted therapies in the near future. Signal transduction is now considered to be the one of the key mechanisms impaired in many types of cancer. Therefore, identifying the main pathways, the genes interacting with each other in these pathways and novel prognostic markers will help not only early diagnosis of MM, but also effective treatment of this disease.

In 2002, Sukru Ozturk et al. made a project named "Comparative Gene Expression Profiling of Multiple Myeloma, Smoldering Myeloma and Monoclonal Gammopathy Undetermine Significance Caces" and found 405 fusion sequences. This project was supported by Istanbul University (Project no: 7348). These fusions were analyzed using the UCSC website (<https://genome.ucsc.edu/>). After that, using Venny program, we found the genes that can be related with the disease. These genes were analysed by WebGestalt database and ten pathways were detected; because of financial means, we choosed two of them. Insulin

and *ErbB* signaling pathways, which take part especially in cell proliferation and protein synthesis, were evaluated by bioinformatics analysis.

*ErbB4* is a transmembrane tyrosine kinase that regulates cell proliferation and differentiation (10). *ErbB4* does not arise from hematopoietic origin, but is known to be associated with poor prognosis in endometrial cancer (11). *ErbB4* gene expression levels decreases in pancreas and kidney tumors. In many studies, it has been shown that *ErbB4* was overexpressed in series of breast cancer, colorectal cancer and osteosarcoma (12). In their study, Mahtouk et al. (13) reported expression of *ErbB4* gene in 9 of 17 human myeloma cell lines. Also primary myeloma cells were expressed in 14 of 21 patients, and they showed that the gene was not expressed in normal plasmablastic cell and bone marrow plasma cells. In this study, *ErbB4* gene was found to be nine fold upregulated in the bone marrow of MM patients.

*MTOR* is a molecular sensor that regulates cell proliferation, protein synthesis, and promotes cell cycle progression from G<sub>1</sub> to S phase (14). Maiso and et al. (15) showed that MM1S, U266 and U266LR7 cell lines have low *RPTOR* gene expression; *RAPTOR* and *RICTOR* genes were expressed in OPM1, OPM2, MM1R, H929 and *RPM18226* cell lines. In our study, we did not find a significant expression of *RICTOR*; we found that *RAPTOR* and *MTOR* were upregulated nine fold and five fold, respectively.

The regulation of *PI3K/AKT/MTOR* pathway impaired in human cancers and this affects cell survival, proliferation and metastasis. Phosphatidylinositol are messenger molecule of lipid kinases that are a subclass of the *PI3Ks*. *PI3Ks* are activated by cell membrane receptors. When *PI3Ks* are phosphorylated, they act as second messenger activating downstream pathways including *AKT* (14). *PI3K/AKT* signaling pathway is involved in cell survival and proliferation in various cancers. Inhibition of *PI3K* leads to MM cell death but overactivation leads to cell proliferation (16). In their study performed in 2013, Azab et al. (17) in 2013, they detected increased gene expression of *PI3KCA* in MM. Our results are consistent with the literature; we showed that *PI3KCA* gene expression was upregulated three fold.

The most important down-stream effector of the *PI3K* pathway is a protein kinase B, also known as *AKT*. *AKT* is involved in cellular processes such as cell proliferation survival and migration, glucose metabolism and transcription of genes (18,19). In a study by López-Corral et al. (20), it has been shown that *AKT1* gene was more expressed in MM than in MGUS. In our study, we found that the expression of *AKT1* gene increased six times.

There was no statistically significant difference in the level of *GYS1* gene expression between patients and controls. It can be explained by two reasons; first *GYS1* gene encodes the rate-limiting enzyme for glycogen synthesis. This catalyst function is regulated through phosphorylation by kinases. Especially the expression levels of the gene change according

to stage of the disease. Second, in cardiovascular disease, *GYS1* expression levels increase because *GYS1* gene is expressed mostly in skeletal and cardiac muscle.

*PKA* is acAMP-dependent protein kinase and takes part in *AKT* signal transduction pathway. *PKA* plays a role in antipolytic mechanism, cell growth, apoptosis and gene transcription. Recently, it has been shown that the disruption in regulation of *PKA* causes dysregulation of D-type cyclins including cyclin D1. Schraders et al. (21) stated that the expression of *PRKACB* gene decreases in half of mantle cell lymphoma tumors. The levels of cAMP are so important because of their effects on cell cycle proliferation, apoptosis and cyclin D1.

It has been shown that *PKA* genes subtypes had different expression levels in many types of cancer. It is upregulated in stomach cancer and breast cancer (22,23). In our study, *PRKACB* gene was three fold upregulated also; there has been no other study analyzing the relationship between *PRKACB* gene level and MM.

*AKT* gene is induced by *PI3K* which is in insulin signal pathway and is phosphorylated by *PDK1/2*. *AKT* leads to protein synthesis by phosphorylating *MTOR* and *RAPTOR* genes and induces glycogenesis by dephosphorylation of *GYS* and *PHK* genes. The *RAS* gene which exists in the same pathway leads to differentiation and proliferation by phosphorylating *RAF*, *MEK* and *ERK1/2* genes. All these events suggest that all the genes are involved in different mechanism and they alter mRNA levels of each other. All these effects are correlated with and connected to each other. The results of our study showed that especially gene expression levels increase approximately in the same rate with each other in MM patients. The consistency of our findings supports their pathogenetic significance.

*PKA* which takes part in insulin signal pathway is active after phosphorylation. *PRKAR2A* and *PRKACB* are the most remarkable subtypes among the subtypes of proteins because the genes have both catalytic and regulatory functions. There are many studies showing that *PRKAR2A* gene is upregulated in cancer. For example; in their study performed in 2013, Bidkhorri et al. (24) stated that *PRKAR2A* was overexpressed in lung adenocarcinoma. In their study with 29 patients performed in 2004, Neben et al. (25) found that *PRKAR2A* was related to centromere structure and functions. According to the cell growth results, *PRKAR2A* was expressed greater than two fold in AML patients. Our results are correlated with those of the study by Neben et al. (25) *PRKAR2A* expression increases in breast, colorectal and various human non-endocrine cancers (26) and especially in cervical cancer, and this increased expression is related with poor prognosis. In our study, we determined that *PRKAR2A* gene is five fold upregulated. To our knowledge, there is no study showing the relationship of this gene with MM.

## Conclusion

In conclusion, insulin signaling pathway is involved in protein synthesis, gluconeogenesis and proliferation. *ErbB* signaling pathway is also involved in protein synthesis and cell cycle. In this study, some gene expressions which exist in insulin and *ErbB* signal pathways (*MTOR*, *RPTOR*, *PIK3CA*, *AKT1*, *ErbB4*, *PRKAR2A*, and *PRKACB*) were analyzed. There was no significant difference between the expression of *GYS1* and *RICTOR* genes in MM patients. Especially *ErbB4* and *MTOR*, *RPTOR*, *PIK3CA*, *AKT1*, *PRKAR2A*, *PRKACB* genes expression levels were found to be 3-10 times greater than in control group. Our results can be useful for explanation of the etiopathogenesis of MM.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.Ç., E.O., M.A., M.N.Y. Concept: Ş.Ö., D.Ü., Ş.P., K.C., E.M.C. Design: E.M.C., Ş.P., K.C. Data Collection or Processing: D.Ö., E.M.C., C.G.E. Analysis or Interpretation: E.M.C., D.Ö. Literature Search: D.Ö. Writing: D.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

1. Stella F, Pedrazzini E, Agazzoni M, et al. Cytogenetic Alterations in Multiple Myeloma: Prognostic Significance and the Choice of Frontline Therapy. *Cancer Invest* 2015;33:496-504.
2. Binsfeld M, Fostier K, Muller J, et al. Cellular immunotherapy in multiple myeloma: lessons from preclinical models. *Biochim Biophys Acta* 2014;1846:392-404.
3. Cirit M, Uzum A, Ozen P, et al. The value of serum immunoglobulin free light chain assessment in patients with monoclonal gammopathies and acute renal failure. *Turk J Haematol* 2012;29:385-91.
4. Fairfield H, Falank C, Avery L, et al. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1364:32-51.
5. Prideaux SM, Conway O'Brien E, Chevassut TJ. The genetic architecture of multiple myeloma. *Adv Hematol* 2014:864058.
6. Mikhael JR, Dingli D, Roy V, et al. Management of newly diagnosed symptomatic multiple myeloma: updated Mayo Stratification of Myeloma and Risk-Adapted Therapy (mSMART) consensus guidelines 2013. *Mayo Clin Proc* 2013;88:360-76.
7. Andrews SW, Kabrah S, May JE, et al. Multiple myeloma: the bone marrow microenvironment and its relation to treatment. *Br J Biomed Sci* 2013;70:110-20.
8. Glavey SV, Manier S, Sacco A, et al. Epigenetics in Multiple Myeloma. *Cancer Treat Res* 2016;169:35-49.
9. Garcia-Gomez A, Sanchez-Guijo F, Del Cañizo MC, et al. Multiple myeloma mesenchymal stromal cells: Contribution to myeloma bone disease and therapeutics. *World J Stem Cells* 2014;6:322-43.
10. Ni CY, Murphy MP, Golde TE, et al. gamma -Secretase cleavage and nuclear localization of ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Science* 2001;294:2179-81.
11. Saghir FS, Rose IM, Dali AZ, et al. Gene expression profiling and cancer-related pathways in type I endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:724-31.
12. Paatero I, Elenius K. ErbB4 and its isoforms: patentable drug targets? *Recent Pat DNA Gene Seq* 2008;2:27-33.
13. Mahtouk K, Hose D, Rème T, et al. Expression of EGF-family receptors and amphiregulin in multiple myeloma. Amphiregulin is a growth factor for myeloma cells. *Oncogene* 2005;24:3512-24.
14. Rossi M, Di Martino MT, Morelli E, et al. Molecular targets for the treatment of multiple myeloma. *Curr Cancer Drug Targets* 2012;12:757-67.
15. Maiso P, Liu Y, Morgan B, et al. Defining the role of TORC1/2 in multiple myeloma. *Blood* 2011;118:6860-70.
16. Han K, Xu X, Chen G, et al. Identification of a promising PI3K inhibitor for the treatment of multiple myeloma through the structural optimization. *J HematolOncol* 2014;7:9.
17. Azab F, Vali S, Abraham J, et al. PI3KCA plays a major role in multiple myeloma and its inhibition with BYL719 decreases proliferation, synergizes with other therapies and overcomes stroma-induced resistance. *Br J Haematol* 2014;165:89-101.
18. Toker A, Yoeli-Lerner M. Akt Signaling and Cancer: Surviving but not Moving On. *Cancer Res* 2006;66:3963-6.
19. Cao H, Zhu K, Qiu L, et al. Critical role of AKT protein in myeloma-induced osteoclast formation and osteolysis. *J Biol Chem* 2013;288:30399-410.
20. López-Corral L, Corchete LA, Sarasquete ME, et al. Transcriptome analysis reveals molecular profiles associated with evolving steps of monoclonal gammopathies. *Haematologica* 2014;99:1365-72.
21. Schraders M, Jares P, Bea S, et al. Integrated genomic and expression profiling in mantle cell lymphoma: identification of gene-dosage regulated candidate genes. *Br J Haematol* 2008;143:210-21.
22. Furuta K, Arao T, Sakai K, et al. Integrated analysis of whole genome exon array and array-comparative genomic hybridization in gastric and colorectal cancer cells. *Cancer Sci* 2012;103:221-7.
23. Livshits A, Git A, Fuks G, et al. Pathway-based personalized analysis of breast cancer expression data. *Mol Oncol* 2015;9:1471-83.
24. Bidkhorji G, Narimani Z, Hosseini Ashtiani S, et al. Reconstruction of an integrated genome-scale co-expression network reveals key modules involved in lung adenocarcinoma. *PLoS One* 2013;8:e67552.
25. Neben K, Tews B, Wrobel G, et al. Gene expression patterns in acute myeloid leukemia correlate with centrosome aberrations and numerical chromosome changes. *Oncogene* 2014;23(13):2379-84.
26. Vincent-Dejean C, Cazabat L, Groussin L, et al. Identification of a clinically homogenous subgroup of benign cortisol-secreting adrenocortical tumors characterized by alterations of the protein kinase A (PKA) subunits and high PKA activity. *Eur J Endocrinol* 2008;158:829-39.



# The Prevalence of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone in Adult Patients with Idiopathic Pulmonary Hypertension

## İdiyopatik Pulmoner Hipertansiyonu Olan Erişkin Hastalarda Paroksizmal Noktürnal Hemoglobinüri Klonu Prevelansı

✉ Mesut Ayer, ✉ Tayfun Elibol\*, ✉ Ümit Yaşar Sinan\*\*, ✉ Cengiz Bal\*\*\*, ✉ Mehmet Serdar Küçüköğlü\*\*

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

\*Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey

\*\*Istanbul University Cardiology Institute, Department of Cardiology, İstanbul, Turkey

\*\*\*Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Eskişehir, Turkey

### Abstract

**Aim:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) is a clonal disorder that may lead to several conditions such as thromboses, Budd-Chiari syndrome, renal failure, impotence, and pulmonary hypertension (pHT). Since the presentation of PNH may be occult, monitoring for clonal evolution is recommended in certain situations including aplastic anemia, Myelodysplastic syndrome, and unexplained cytopenia, and thrombosis. The prevalence of PNH clone in patients with idiopathic pHT is unknown. We designed a study to determine the prevalence of PNH clone in patients with idiopathic pHT, since it may be the first isolated presentation of the disease.

**Methods:** A total of 45 patients with pHT were screened for PNH clone by proaerolysin conjugated with fluorescein.

**Results:** Only two out of 45 patients had elevated lactate dehydrogenase (LDH) levels at presentation. PNH clone was detected in none of the patients.

**Conclusion:** Screening for PNH clone in patients with pHT, who have normal LDH levels is unnecessary.

**Keywords:** Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, pulmonary hypertension, clone

### Öz

**Amaç:** Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri (PNH) tromboz, Budd-Chiari sendromu, böbrek yetmezliği, impotans, pulmoner hipertansiyon (pHT) gibi çeşitli hastalıklara sebebiyet verebilen klonal bir hastalıktır. PNH'nin prezentasyonu sessiz olabileceğinden, aplastik anemi, Miyelodisplastik sendrom, açıklanamaya sitopeniler ve tromboz gibi çeşitli durumlarda PNH klonu taranması önerilmektedir. İdiyopatik pHT'si olan hastalarda PNH klonu prevalansı ise bilinmemektedir. PNH'li hastalarda pHT hastalığının ilk bulgusu olabileceğinden, pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda PNH klonu prevelansını belirlemek amacıyla bir çalışma tasarladık.

**Yöntemler:** pHT'si olan toplam 45 hastada florasanla konjuge proaerolizin yöntemiyle PNH klonu tarandı.

**Bulgular:** Kırk beş hastanın yalnızca ikisinde başlangıç laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyi normalin üzerindeydi. PNH klonu hiçbir hastada saptanmadı.

**Sonuç:** LDH düzeyi normal olan pHT hastalarında PNH klonu taranması gerekli görülmemiştir.

**Anahtar Sözcükler:** Paroksizmal noktürnal hemoglobinüri, pulmoner hipertansiyon, klon

### Introduction

Pulmonary hypertension (pHT) is defined as a mean pulmonary artery pressure (mPAP)  $\geq 25$  mmHg at rest, measured by right heart catheterization. The initial

symptoms of the disease result from an inability to adequately increase cardiac output during exercise. These include exertional dyspnea, lethargy, and fatigue. The progress of pHT leads to development of right ventricular

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Tayfun Elibol  
Marmara University Pendik Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 539 656 2942 E-mail: tayfunelibol@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8738-5246

**Received/Geliş Tarihi:** 16 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 27 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



hypertrophy and failure, producing right heart failure symptoms. pHT is now more common in patients with hereditary or acquired hemolytic anemia; this is probably related to increased awareness of pHT by physicians. Development of pHT is a poor prognostic indicator in patients with hemolytic anemia (1).

Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) originates from clonal enlargement of benign hematogenic stem cells that have gained a somatic mutation of the X-chromosome gene Phosphatidylinositol glycan anchor biosynthesis, class A (PIGA). This gene plays a role in the production of the glycosyl phosphatidylinositol (GPI) moiety that synthesizes some proteins to the cell surface. As a result of mutant PIGA, all mature cells (monocytes, erythrocytes, granulocytes, etc.) are deficient in all GPI-anchored proteins (GPI-APs). The clinical signs and the symptoms of PNH are hemolytic anemia, bone marrow (BM) failure and thrombosis (2). Patients may develop pHT and impaired renal function associated with hemoglobinemia in time.

Thrombosis in PNH patients is believed to be multifactorial and not completely understood, but like other symptoms of the disease, it is probably associated with lack of cell surface proteins (GPI proteins) and complement system activation. Indeed, C5a is a proinflammatory mediator and may induce thrombosis. In addition, nitric oxide (NO) reduction (because of intravascular hemolysis and NO consumption) has been related to increased platelet aggregation and adhesion; also related to induced clot formation. Blood cells in PNH have no GPI-anchored urokinase receptor; as a result, fibrinolysis is also affected in PNH. Finally, tissue factor pathway inhibitor, a major inhibitor of tissue factor, has been proven to require a GPI-anchored chaperone protein for trafficking to the endothelial cell surface (3).

Many studies suggest that the reduction in NO content in microcirculation plays a direct role in the pathogenesis of disease-related symptoms through the mechanisms such as vasoconstriction, leukocyte adhesion, platelet activation, endothelial damage, and increased production of free oxygen. NO scavenging can also be the reason for the arterial spasm and related clinical manifestations. Eculizumab is a recombinant humanized IgG2/4 $\kappa$  monoclonal antibody that binds to the complement C5 protein with high affinity, blocking the degradation of C5 protein to C5a and C5b, thereby preventing the formation of the terminal complement cascade C5b-9. This mechanism shows us the pathophysiology of pHT only in half of the patients. Therefore, other mechanisms besides NO consumption (such as pulmonary embolism) are thought to lead to pHT in PNH patients (4). However, data regarding the prevalence of PNH clone in patients with pHT is scarce.

In this study, we aimed to demonstrate the presence of any underlying PNH clones in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pHT.

## Methods

### Patients

A total of 45 patients with pHT were recruited in 2015. Age of patients varied between 18-90 years. Possible cause of pHT was idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) in 39 patients, chronic thromboembolic pHT in four patients, and pHT associated with connective tissue in two patients. All patients enrolled in the study were diagnosed with pHT by right heart catheterization and followed up by the İstanbul University Cardiology Institute pHT outpatient clinic.

### Inclusion and Exclusion Criteria

Inclusion criteria goes as follows: mPAP  $\geq$ 25 mmHg at rest measured by right heart catheterization, end-expiratory mean pulmonary capillary wedge pressure  $<$ 15 mmHg, and pulmonary vascular resistance  $>$ 3 Wood units. Exclusion criteria include mPAP  $<$ 25 mmHg at rest measured by right heart catheterization, end-expiratory mean pulmonary capillary wedge pressure  $\geq$ 15 mmHg, forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity ratio  $<$ 70% in respiratory function tests and/or history of other diseases accompanied by hypoxemia, any known diseases which may result in pHT such as Eisenmenger syndrome, sarcoidosis, myeloproliferative disorder, glycogen storage disease, etc., and any known diagnosis of PNH.

### Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone

PNH clone was detected by proaerolysin conjugated with fluorescein. 2 mL of peripheral blood from patients with pHT was collected into ethylenediaminetetraacetic acid tubes. Presence of PNH clone was studied from peripheral blood in the tubes which were kept at room temperature less than 24 hours. The PNH clone levels were studied within the year before the study.

Patient demographics, complete blood count, lactate dehydrogenase (LDH) levels, PNH clone levels and mPAP were reviewed retrospectively from the patient records.

Study assessments and methods were approved by the Taksim Training and Research Hospital Ethics Committee (dated 23.12.2015/approval no: 31). The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all patients for inclusion and publication of anonymized data.

### Statistical Analysis

The Shapiro-Wilk test was used for determining the normal distribution of data. The independent Sample's

t-test (t-test for independent samples) and Mann-Whitney U test were used for group-wise comparisons. Chi-square tests were used for the analysis of categorical data. The data were summarized as mean  $\pm$  standard deviation and median (Q1; Q3). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

### Demographics

The median age of 45 studied patients was 51 years (21-83). The minimum age was 21 years and the maximum age was 83 years for the participating patients. Thirty-four patients (75.6%) were female. The patients with IPAH had a mPAP of 57.78 mmHg with a minimum of 26 mmHg and maximum of 115 mmHg. (Table 1).

### Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clone

No PNH clone was observed in any patients. As an indicator of hemolysis, LDH levels were evaluated: the IPAH group had a median of 203 U/L (N: 0-248 U/L). Only two patients with IPAH were observed to have a LDH level of two times or above the upper limit of normal.

the most studied group and idiopathic and hereditary pulmonary arterial hypertension is very rare in the general population. Its prevalence is about 5-15 per million adults (5,6).

PNH is a rare, acquired clonal hematopoietic stem cell disorder characterized by chronic intravascular hemolysis findings, BM failure and thrombosis, and the prevalence of the disease was considered to be 1-10 per million (7,8). pHT is also very rare in patients with PNH, yet there are no reports of prevalence. Free hemoglobin produced excessively during intravascular hemolysis may exceed the clearing capacity of haptoglobin, and as a result, a high level of free hemoglobin consumes endogenous NO (9). It also reduces the plasma arginine pool due to hemolysis as well as the increase in production of erythrocyte arginase 1 enzyme (which converts L-tryptophan, a substrate of NO synthesis, to ornithine) and reduces systemic use of NO (10). A decrease in NO level is associated with various sequelae such as development of systemic and pulmonary vascular resistance, pHT and disturbances in endothelial function and smooth muscle tone (9). pHT may occur in patients with PNH secondary to NO depletion in pulmonary circulation and/or due to pulmonary embolism (11). The cause of NO depletion is considered to be associated with intravascular hemolysis ("hemolysis-associated pHT") (12).

Hill et al. (3) performed a study in 2010 on 87 PNH patients to demonstrate the effect of eculizumab treatment on NO depletion associated with hemolysis; dyspnea and pHT. The erythrocyte breakdown was determined by the serum LDH level. The mean LDH levels in the enrolled patients were observed to be 2229 $\pm$ 1025 U/L. A Doppler echocardiography (ECHO) was performed for 28 patients with hemolytic PNH in order to determine their pulmonary artery pressure which was found to be high in 14 of 20 patients with measurable treatment response (70%). Mild to moderate pHT was observed in 12 patients (60%) and moderate to severe pHT was detected in two patients (10%) (13).

In another study by Hill et al. (13) in 2012, 29 patients with hemolytic PNH were examined for their cardiac functions by Doppler ECHO. The median age of the patients was 39.3 years; the median PNH duration was 3.2 years, and the median LDH level was observed to be 7.7 times the normal (mean 3133 $\pm$ 385.6 U/L). The basal granulocyte PNH and erythrocyte PNH clone levels were determined to be 92.1% and 32.5%, respectively. An increased systemic pulmonary artery pressure was detected by Doppler ECHO in 36% of patients. The pHT prevalence of 36% may be explained by the hemolytic nature of the patients and the related significant decrease in NO levels.

The decrease in N-terminal brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels in patients for whom hemolysis

Variables	IPAH (n=45)
mPAP (mmHg) <sup>a</sup>	57.78 $\pm$ 20.49
6MWT (m) <sup>a</sup>	344.65 $\pm$ 136.23
WBC ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) <sup>a</sup>	7268.42 $\pm$ 2007.43
HGB (g/dL) <sup>a</sup>	13.16 $\pm$ 2.02
HCT (%) <sup>a</sup>	39.99 $\pm$ 5.54
Age, years <sup>b</sup>	51 (39-61)
Smoking (packs/year) <sup>b</sup>	0 (0-1.5)
MCV (fL) <sup>b</sup>	85.2 (80.22-89.12)
Platelets ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) <sup>b</sup>	208 (161.25-246.50)
LDH (U/L) <sup>b</sup>	203 (177.25-225.75)
Total bilirubin (mg/dL) <sup>b</sup>	0.62 (0.41-0.79)
Indirect bilirubin (mg/dL) <sup>b</sup>	0.36 (0.23-0.48)
BNP (pg/mL) <sup>b</sup>	770.50 (393.50-2619.50)
PNH clone (%) <sup>b</sup>	0

BNP: Brain natriuretic peptide, HGB: Hemoglobin, HCT: Hematocrit, IPAH: Idiopathic pulmonary arterial hypertension, LDH: Lactate dehydrogenase, MCV: Mean corpuscular volume, mPAP: Mean pulmonary artery pressure, 6MWT: Six-minute walk test, PNH: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria WBC: White blood cell  
Data were presented as <sup>a</sup>mean  $\pm$  standard deviation or <sup>b</sup>median (range)

### Discussion

pHT is defined as a mPAP  $\geq$ 25 mmHg at rest, measured by right heart catheterization (1). The World Health Organization has classified pHT based upon etiology into the five groups. Pulmonary arterial hypertension is

was prevented by eculizumab treatment indicated a relationship between hemolysis and pHT. It was observed that all 11 patients with pHT had increased hemolysis (LDH >2 X normal); no pHT was detected in patients with a LDH of <2 X normal, and the NT-proBNP levels were normal (13). Evidence explaining the frequency of PNH clone in patients with pHT was searched. Our study, to our knowledge, is the first to investigate PNH clone in IPAH and CTEPH patients. No PNH clone was detected in any of 45 enrolled patients.

Hill et al. (13) revealed that pHT was common in PNH patients with elevated LDH levels. In our study, only two patients were on the upper limit of normal LDH level. Our findings therefore suggest that there is no point to screen PNH clone for the etiology of pHT in patients with normal LDH levels.

### Conclusion

In the light of current data, routine screening for PNH clone is not recommended for patients with IPAH and chronic thromboembolic pHT who have normal LDH levels and hemolysis tests.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: Ü.Y.S., M.S.K. Concept: M.A., Design: T.E. Data Collection or Processing: T.E. Analysis or Interpretation: C.B., T.E., M.A. Literature Search: T.E. Writing: T.E.

**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

- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016;37:67-119.
- Charles J. Parker. *ASH Education Book* December 10. *Hematology* 2011;1:21-9.
- Hill A, Rother RP, Wang X, et al. Effect of eculizumab on haemolysis-associated nitric oxide depletion, dyspnoea, and measures of pulmonary hypertension in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Br J Haematol* 2010;149:414-25.
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The Clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: A novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-62.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-6.
- Hernández-Campo PM, Almeida J, Acevedo MJ, et al. Detailed immunophenotypic characterization of different major and minor subsets of peripheral blood cells in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Transfusion* 2008;48:1403-14.
- Richards SJ, Whitby L, Cullen MJ, et al. Development and evaluation of a stabilized whole-blood preparation as a process control material for screening of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2009;76:47-55.
- Borowitz MJ, Craig FE, Digioseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry. *Cytometry B Clin Cytom* 2010;78:211-30.
- Gladwin MT, Sachdev V, Jison ML, et al. Pulmonary hypertension as a risk factor for death in patients with sickle cell disease. *N Engl J Med* 2004;350:886-95.
- Rother RP, Bell L, Hillmen P, Gladwin MT. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA* 2005;293:1653-62.
- Schnog JJ, Jager EH, van der Dijks FP, et al. Evidence for a metabolic shift of arginine metabolism in sickle cell disease. *Ann Hematol* 2004;83:371-5.
- Hill A, Sapsford RJ, Scally A, et al. Underrecognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. *Br J Haematol* 2012;158:409-14.



# Effect of Intraoperative Neuromonitoring on Voice Quality in Total Thyroidectomy

## Total Tiroidektomide İntraoperatif Sinir Monitörizasyonunun Ses Kalitesine Etkisi

© Erdinç Çekiş, © Turgut Dönmez\*, © Özgür Sürmelioglu\*\*, © Sina Ferahman\*\*\*, © Engin Hatipoğlu\*\*\*, © Ahmet Kocakuşak\*\*\*\*

*İstanbul Lütüfiye Nuri Burat State Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, İstanbul, Turkey*

*\*İstanbul Lütüfiye Nuri Burat State Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey*

*\*\*Çukurova University Faculty of Medicine, Department of Otorhinolaryngology, Adana, Turkey*

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

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

### Abstract

**Aim:** Thyroid gland surgery has a risk of serious complications. Advancements in technology have led to improvements in complications but significant challenges to preserving voice and airway function still remain. The purpose of this study was to evaluate voice quality following total thyroidectomy under neuromonitoring and effect of intraoperative neuromonitoring (IONM) on identification of the recurrent laryngeal nerve (RLN) and external branch of the superior laryngeal nerve (EBSLN).

**Methods:** A total of 80 patients scheduled for total thyroidectomy between May 2015 and March 2016 were included in the study. All the RLNs and EBSLNs were identified. Voice assessment included preoperative and postoperative fiberoptic laryngoscopy, analysis of Jitter, Shimmer, and fundamental frequency and the Voice Handicap index-10.

**Results:** Eighty patients were included in this study (71 females, nine males). There was no significant difference between mean initial and post-dissection electromyographic amplitudes with RLN and EBSLN stimulation. The rate of postoperative transient RLN palsy per nerve at risk was 4.375% (7/160) and null for permanent RLN palsy (0%, 0/160).

**Conclusion:** Both subjective and objective assessments revealed preservation of voice quality in patients after total thyroidectomy under neuromonitoring. IONM may be used effectively and safely in order to identify the EBSLN during thyroid surgery.

**Keywords:** Neuromonitoring, thyroidectomy, voice quality

### Öz

**Amaç:** Tiroid ameliyatının olası ciddi komplikasyonları vardır. Teknolojideki ilerlemeler komplikasyonların azalmasına neden olmuştur ama hava yolu ve sesle ilgili önemli sorunlar halen devam etmektedir. Bu çalışmanın amacı, intraoperatif sinir monitörizasyonunun (IONM) rekürren larengeal sinirin (RLN) ve superior larengeal sinirin eksternal dalının (EBSLN) tanınmasıyla total tiroidektomiye takiben ses kalitesinin değerlendirilmesidir.

**Yöntemler:** Mayıs 2015 ve Mart 2016 tarihleri arasında total tiroidektomi ameliyatı planlanan 80 hasta çalışmaya dahil edildi. Olgulardaki tüm RLN ve EBSLN traseleri başarı ile belirlendi. Ses kalite değerlendirmeleri ameliyat öncesi ve sonrası dönemde; fiberoptik laringoskopi, Jitter, Shimmer analizleri, temel fundamental frekans ve Ses Handikap indeksi-10 ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Seksen hasta (71 kadın/dokuz erkek) çalışmaya dahil edildi. Diseksiyon başlangıç ve sonrasında hem RLN hem de EBSLN için ortalama elektromiyografi amplitüdünde anlamlı ölçüde fark yoktu. Ameliyat sonrası geçici RLN felci oranı (7/160) %4,375 iken, kalıcı RLN felcine (%0, 0/160) rastlanmadı.

**Sonuç:** Hem öznel hem de nesnel değerlendirmede total tiroidektomi esnasında sinir monitörizasyonu kullanıldığında, hastalarda ses kalitesinin korunduğu tespit edildi. IONM, tiroid ameliyatı sırasında EBSLN tespitinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Sinir monitörizasyonu, tiroidektomi, ses kalitesi

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Ahmet Kocakusak  
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery,  
İstanbul, Turkey

Phone: +90 532 448 48 05 E-mail: ahmetkocakusak@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9685-6660

**Received/Geliş Tarihi:** 16 September 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 28 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Introduction

Thyroid gland surgery has possible serious complications due to the endocrine functions of the gland and the close anatomic relationship of the thyroid gland with the critical structures. Complications of thyroid surgery may be classified as minor and major. Major complications include injury to the recurrent laryngeal nerve (RLN) and the superior laryngeal nerve (SLN), bleeding (hematoma), hypoparathyroidism (hypocalcemia), and thyroid storm. Minor complications include seroma, hypertrophic scar formation, wound infection, and suture reaction (Table 1). Advancements in hemostasis, knowledge of the surgical anatomy and anesthetic and antiseptic strategies have led to improvements in the rates of complications in thyroid surgery. However, challenges to voice and respiratory outcomes still remain a significant area of concern for physicians and patients undergoing thyroid surgery.

We need intact laryngeal framework and intact laryngeal nerves for generation and consistency of voice. The incidence of RLN paralysis has been reported to vary from 1% to 17% (1-4). It is accepted as 1-2% for experienced surgeons. The incidence of injury to the external branch of the superior laryngeal nerve (EBSLN), which can cause weakness or complete paralysis of the ipsilateral muscle resulting in changes in voice quality, voice projection and the production of high-pitched sounds, has been reported to range from 0 to 58% (5-7).

Total thyroidectomy is associated with the risk of bilateral RLN injury. Currently, the gold standard technique for avoidance of RLN injury is still identifying the nerve early during dissection and maintaining positive visualization (6,8). Due to anatomic variations such as non-recurrent nerve, extra laryngeal branching of the RLN, excessive bleeding may still result in iatrogenic nerve injury even with experienced surgeons. Besides, nerve conduction may be altered due to compression, strain, crushing, heat (bipolar or monopolar cauterization) or ischemic axonal injury (9). In order to identify and predict the function of the nerve, we may need new techniques such as intraoperative nerve monitoring (IONM). By the use of IONM, we can get electromyography (EMG) responses and able to control the integrity of the nerve. After getting positive EMG response, the possibility of normal laryngoscopic examination is very

high. However, in the absence of EMG response, there is still possibility of normal laryngoscopic examination. However, there is also possibility of undetection of laryngeal injury. It has been reported that among patients undergoing total thyroidectomy with IONM, the incidence of temporary paralysis and permanent paralysis was 1.6%, 0.4%, respectively (10).

Injury to EBSLN is usually underestimated in the case of RLN due to its relatively minor complications. However, it may also result in serious morbidity especially in singers, speakers or teachers who are voice professionals. EBSLN innervates the cricothyroid muscle and has a close relationship with the superior thyroid artery. Therefore, this nerve is under risk during dissection and ligation of the upper pole of the thyroid. The incidence of EBSLN injury has a wide range in the literature due to difficulties of functional assessment of the integrity of the EBSLN (6). Injury to EBSLN results in vocal fatigue and hoarseness of voice as well as aspiration and foreign body sensation in the throat. EBSLN integrity can be evaluated by the use of IONM.

In this study, we aimed to investigate postoperative voice quality following total thyroidectomy in patients with the diagnosis of multinodular goiter and well differentiated thyroid cancer. We investigated the efficiency and safety of IONM in identification of the EBSLN in preserving voice quality.

## Methods

A total of 80 patients with the diagnosis of multinodular goiter and well differentiated thyroid cancer, who were scheduled for primary total thyroidectomy between May 2015 and March 2016 in Sultangazi Lutfiye Nuri Burat State Hospital in İstanbul, were included in the study. This study was approved by the local ethics committee (Haseki Training and Research Hospital/333-2015). The patients were informed about IONM and the surgery. All patients provided written informed consent. Those with lymph node metastasis, scheduled for neck dissection, and revision thyroid surgery were excluded from the study. All patients were examined preoperatively in the otolaryngology department with flexible fiberoptic laryngoscopy. Children, pregnant women, those with mental retardation and patients with a history of laryngeal surgery were excluded from the study. Surgical and medical records of all patients were examined. Age, sex, total operative time, comorbidities, ultrasonographic findings, and the size of the thyroid specimen were recorded. Preoperative and postoperative voice records were obtained for objective analysis. All patients were operated under neuromonitoring. Intraoperative EMG amplitudes and action potentials, initial and post-dissection RLN and

**Table 1. Major and minor complications of thyroid surgery**

Minor complications	Major complications
Seroma	Bleeding (hematoma)
Hypertrophic scar formation	Injury to RLN and SLN
Wound infection	Hypoparathyroidism
Suture reaction	Thyroid storm
RLN: Recurrent laryngeal nerve, SLN: Superior laryngeal nerve	

EBSLN identification were recorded twice in  $\mu\text{V}$  for each nerve. The patients were examined postoperatively in the otolaryngology department for vocal cord pathologies.

### Voice Analysis

Preoperative and postoperative subjective and objective voice assessments were performed for each patient. The Voice Handicap index-10 (VHI-10), which was translated into Turkish and studied for reliability in 2008, was applied preoperatively and postoperative 3<sup>rd</sup> week (between 14-21<sup>st</sup> days) for subjective analysis (11). Voice records were obtained preoperatively and at the postoperative 3<sup>rd</sup> week for objective analysis. In order to minimize the effect of edema, pain and nerve fatigue on voice quality we prefer 3<sup>rd</sup> week control. All records were obtained in a silent room by a headphone with microphone. The patients were asked to phonate vowel /a/ at a comfortable habitus for at least five seconds. Voice samples were directly recorded on a computer and middle three-second part was edited. All records were sent to the Acoustic Laboratory of Çukurova University, Department of Otolaryngology and analyzed using the Praat acoustics software. Acoustic measurements related with frequency and perturbation of voice were recorded and analyzed. Disturbance of voice signal in the manner of frequency and amplitude is called perturbation. The most popular acoustic measurements for perturbation are jitter and shimmer. Jitter describes short-term (cycle to cycle) variability in fundamental frequency (F0) and shimmer describes variability in amplitude and intensity of voice signal (12). Preoperative and postoperative jitter percent (local %), shimmer percent (local %), shimmer in dB and fundamental frequency (F0) parameters were documented and compared in the study.

### Intraoperative Nerve Monitoring Technique

All thyroid surgeries were performed under general anesthesia using short-acting muscle relaxants with IONM using a nerve integrity monitoring system (NIM, Dr. Langer, Germany). An endotracheal tube with an integrated surface electrode was inserted between the vocal folds by an anesthesiologist under direct vision during intubation. Neuromonitoring starts after resolution of the effects of the muscle relaxants. Repetitive stimulation of RLN and EBSLN with 1 mA to 2 mA was performed with a standard monopolar or bipolar probe. Proper stimulation was defined with both audible alarm of the NIM system

and observation of recognizable EMG waveform ( $>100 \mu\text{V}$  for RLN and  $>50 \mu\text{V}$  for EBSLN). Initial EMG amplitudes for RLN were recorded with identification of RLN and final amplitudes after resection of the thyroid. Initial EMG amplitudes for EBSLN were recorded with prior to superior pole ligation and cricothyroid muscle twitch and final amplitudes were recorded after the resection of the thyroid.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by the SPSS software package for Windows (Statistical Package for Social Sciences, version 17.0, SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Quantitative variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median (IQR), whereas categorical variables as number and percentage. The normality of quantitative variables was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test and normally distributed variables were compared with the paired Sample t-test or compared with the Wilcoxon signed-ranks test when they did not normally distributed. Categorical variables were compared by a chi-square test or Fisher's exact test. A p value less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results

A total of 80 patients (71 female and nine male), who underwent total thyroidectomy, were included in study. The age range was 30-70 years with a mean of 47.8 years. The total operative time range was 60-170 minutes with a mean of 102.7 minutes. All 160 RLNs were identified visually and electrically but only 151 EBSLNs (94.375%, 151/160) could be identified electrically. Intraoperatively, we could identify the EBSLNs at both sides in 72 patients and at only one side in seven patients. We could not find EBSLN bilaterally in both sides in only one patient. A total of 151 EBSLNs could be electrically identified intraoperatively (94.375%, 151/160).

### Electromyography Quantitative Data

The mean EMG amplitude obtained for initial (identification of nerve) right RLN was  $827.79 \mu\text{V}$  (minimum:  $156 \mu\text{V}$ , maximum:  $1500 \mu\text{V}$ , SD  $\pm 277.320$ ) and the mean final amplitude (post-dissection) was  $840.83 \mu\text{V}$  (minimum:  $635 \mu\text{V}$ , maximum:  $1660 \mu\text{V}$ , SD  $\pm 288.085$ ) with no significant difference ( $p=0.291$ ). The mean EMG amplitude for the initial left RLN and the final amplitude were  $667.96 \mu\text{V}$  (minimum:  $297 \mu\text{V}$ , maximum:  $1150$

**Table 2. Mean electromyography amplitudes under neuromonitorization ( $\mu\text{V}$ )**

	RLN pre	RLN post	p value	EBSLN pre	EBSLN post	p value
Right	$827.79 \mu\text{V} (\pm 277.320)$	$840.83 \mu\text{V} (\pm 288.085)$	$p=0.291$	$149.46 \mu\text{V} (\pm 51.346)$	$155.42 \mu\text{V} (\pm 56.228)$	$p=0.220$
Left	$667.96 \mu\text{V} (\pm 212.065)$	$689.17 \mu\text{V} (\pm 167.932)$	$p=0.363$	$149.96 \mu\text{V} (\pm 47.991)$	$154.29 \mu\text{V} (\pm 50.161)$	$p=0.059$

RLN: Recurrent laryngeal nerve, EBSLN: External branch of the superior laryngeal nerve

$\mu\text{V}$  SD  $\pm 212.065$ ) and  $689.17 \mu\text{V}$  (minimum:  $367 \mu\text{V}$ , maximum:  $1243 \mu\text{V}$  SD  $\pm 167.932$ ), respectively, similarly, with no significant difference ( $p=0.363$ ). The mean EMG amplitude for the initial right EBSLN (prior to ligation of the superior pole) and the final amplitude (post-dissection) were  $149.46 \mu\text{V}$  (minimum:  $97 \mu\text{V}$ , maximum:  $279 \mu\text{V}$  SD  $\pm 51.346$ ) and  $155.42 \mu\text{V}$  (minimum:  $113 \mu\text{V}$ , maximum:  $295 \mu\text{V}$  SD  $\pm 56.228$ ), respectively, with no significant difference ( $p=0.220$ ). The mean EMG amplitude initial left EBSLN and the final amplitude were  $149.96 \mu\text{V}$  (minimum:  $97 \mu\text{V}$ , maximum:  $316 \mu\text{V}$  SD  $\pm 47.991$ ) and  $154.29 \mu\text{V}$  (minimum:  $89 \mu\text{V}$ , maximum:  $315 \mu\text{V}$  SD  $\pm 50.161$ ), respectively, with no significant difference ( $p=0.059$ ) (Table 2). A proper stimulation was accepted through the observation of the cricothyroid muscle twitch and recognizable EMG waveform.

### Voice Analysis

The mean preoperative acoustic parameters of voice signals (jitter percent (local %), shimmer percent (local %), shimmer in dB (dB) and fundamental frequency (F0 median) were 0.572, 4.327, 0.474 dB and 215.541, respectively. The mean postoperative acoustic parameters were 0.652, 4.722, 0.456 dB and 209.785, respectively, with no significant difference ( $p=0.943$ ,  $p=0.819$ ,  $p=0.887$ , and  $p=0.521$ , respectively) (Table 3).

During subjective analysis, the mean preoperative and postoperative VHI-10 ratings were 5.60/40 and 8.50/40, respectively, without a significant difference ( $p=0.123$ ).

**Table 3. Mean acoustic parameters before and after voice analysis**

	Preoperative	Postoperative	p value
Jitter (local %)	0.572	0.652	0.943
Shimmer (local %)	4.327	4.722	0.819
Shimmer (dB)	0.474	0.456	0.887
Fundamental frequency (F0 median)	215.541	209.785	0.521
VHI-10	5.60	8.50	0.123

VHI-10: Voice Handicap index-10

**Table 4. Complications**

	(n)	(%)
Transient vc paralysis	7/160	4.375
Permanent vc paralysis	0/160	0
Transient hypocalcemia	11/80	13.75
Permanent hypocalcemia	0	0
Infection	0	0
Hematoma	0	0

n: Number of patients for hypocalcemia/number of nerve under risk (for vocal cord paralysis)

Histopathological examination revealed malignancy (papillary carcinoma) in 12 patients and benign nodular or multinodular disease in 68 patients. Management of 12 malignant cases was provided with cooperation of endocrinology and nuclear medicine departments. We did not observe clinical or radiological metastatic lymph nodes in the neck, thus, none of the patients required neck dissection.

Laryngoscopy on the first postoperative day revealed 7 vocal fold paralyses in 160 RLN under risk. Three of them were found to be recovered at the first month of follow-up and 4 in the 3<sup>rd</sup> month, and all these paralyses were accepted as temporary paralysis. We did not observe bilateral vocal fold paralysis. The incidence of temporary and permanent vocal fold paralysis was 4.375% (7/160) and 0% (0/160), respectively.

We did not observe permanent hypocalcaemia; only 11 patients developed transient hypocalcaemia and easily recovered with calcium replacement. None of the patients developed hematoma or wound infection (Table 4).

### Discussion

Neuromonitoring is one of the most important technologic advancements in modern thyroid surgery. It is accepted as a helpful technique for preservation of both airway and vocal functions. In case of absence of consensus for IONM usage, the guideline released by the American Academy of Otolaryngology Head and Neck Surgery Foundation advising IONM usage during thyroid surgery for voice quality preservation may be referred (13). Both the German Association of Endocrine Surgeons and the International Neural Monitoring Study Group advise the usage of IONM in all thyroid surgeries, but the American Head and Neck Society recommends neuromonitoring only in patients with thyroid cancer (14,15).

Dysphonia related with thyroid surgery may result from neural and non-neural etiologies. Neural etiologies include RLN or EBSLN injury. Non-neural etiologies include cricothyroid muscle injury, strap muscle injury, local edema, hematoma, and intubation trauma (16).

In several studies, subjective voice complaints without laryngeal nerve injury have been reported in 30% to 87% of patients (7,17-19). Previous similar studies including objective vocal assessment after thyroid surgery reported reduced fundamental frequency, diminished vocal range, decreased maximum sound pressure and increased vocal jitter (20-22). In this study, our patients commonly described transient vocal changes during early recovery period, but we did not observe any significant difference between preoperative and postoperative subjective voice assessment at the 3<sup>rd</sup> week of the follow-up. Additionally, we did not find any significant

difference between preoperative and postoperative acoustic parameters in objective voice assessment (jitter, shimmer and fundamental frequency). Muscle trauma related with intraoperative surgical manipulations may result in long-lasting dysphagia and pain. In addition, transient myositis or direct injury to cricothyroid muscle is one of the important causes of non-neural etiologies of dysphonia (20). Preservation of objective voice quality in our study was thought to be related with identification and preservation of both the RLN and EBSLN with IONM. EBSLN innervates the cricothyroid muscle, causing vocal fold lengthening and tension. The paralysis of the EBSLN causes inferior displacement of the affected cord, resulting in vocal fatigue and decreased voice pitch. Direct visual identification of the EBSLN is not possible in all cases but detection of recognizable EMG amplitude with the help of IONM and observation of the cricothyroid muscle twitch usually reveal valuable information for the integrity of the nerve.

In this study, we did not observe a significant difference between initial and final mean EMG amplitudes for both the RLN and the EBSLN. All RLNs were effectively detected with IONM and visual identification, but only 151 EBSLNs could be identified electrically (94.375%, 151/160). These results gave us reliable data for prediction of postoperative integrity of the nerves.

Kandil et al. (23) reported lower mean EMG amplitudes for EBSLN comparing with RLN in their study in 2015. Similarly, in our study, we observed lower mean EMG amplitudes for EBSLN. This is thought to be related with smaller anatomic size of the EBSLN compared to the RLN.

In general practice, direct visual identification of the EBSLN is not possible for all patients because of subfascial (deep to inferior constrictor muscle fascia) placement of the nerve (8). IONM help us stimulate and identify the nerve, even in subfascial located ones. Darr et al. (24) reported identification of the EBSLN with IONM in 100% of patients. In their study, they investigated 29 EBSLN in 22 patients; achieved positive EMG response and ipsilateral cricothyroid muscle twitch in all patients. They advocate the 100% possibility of EBSLN identification during thyroid surgery. Hurtado-Lopez et al. (25) reported in another comparative prospective study that IONM was found to be significantly superior to direct visual identification of the EBSLN. In their study, IONM identified 234 of 240 EBSLNs (97.5%) whereas 190 (79.1%) were identified visually. Similarly, in our study, we could identify the EBSLN with a very high rate (94.375%, 151/160) by the help of IONM prior to superior pole ligation. Successful identification was defined with recognizable EMG amplitude and ipsilateral cricothyroid muscle twitch. Due to difficult dissection and resulting minor problems, it is not strictly advised to look

for the EBSLN during thyroid surgery as a routine by some authors. It is advised to preserve the nerve only if it comes into view. Recent studies showed a very high rate of EBSLN identification with the help of IONM, similar to our results. Because of the absence of a control group in our study, we could not comment that EBSLN identification with IONM was the only factor for voice quality preservation. However, we advise identification of both the RLN and EBSLN in order to preserve the voice quality.

Although we get EMG responses for all RLNs, we experienced 7 transient vocal cord paralyses. Early recovery of paralysis led us to think that the reasons might be related with excessive manipulation and multiple stimulation of the nerve. Since the final amplitudes were reliable predictors of intact vocal cord mobility, these final amplitudes relieve the surgeon's mind for the function of the vocal cord. Shindo and Chheda (26) reported in their study in 2007 that RLN monitoring did not reduce the incidence of transient or permanent vocal cord paralysis. Similar to this result, in another comprehensive comparative study, Calo et al. (27) did not show a significant difference between direct visualization and IONM usage for the incidence of either transient or permanent vocal cord paralysis. Pisanu et al. (28) investigated 20 studies comparing direct visualization and IONM in a meta-analysis in 2014. A total of 35513 nerves (24038 IONM, 11475 direct visualization) were included in this meta-analysis and the incidence of paralysis was found to be 3.47% in IONM group and 3.67% in direct vision group with no significant difference. However Barczynski et al. (29) reported a decreased incidence of transient paralysis with IONM usage especially in high-risk patients. Frattini et al. (30) reported a decrease in the incidence of both transient and permanent paralysis in their comparative study with thyroid cancer patients (76 IONM, 76 direct vision). There have been comparative studies stating that IONM did not decrease the incidence of laryngeal nerve injuries. However, neuromonitoring is a very effective and safe method for identification and preservation of both the RLN and the EBSLN. Identification of both the RLN and the EBSLN by the help of IONM ensures the surgeon for airway and voice preservation. Besides, legal problems may also be an important indication for neuromonitoring.

## Conclusion

In this study, we observed stable voice quality after total thyroidectomy under neuromonitoring according to objective and subjective voice assessments. Neuromonitoring is a very effective and safe method for identification of both the RLN and the EBSLN with a very high rate of identification. In order to preserve the quality



of voice, we advise to identify both the RLN and the EBSLN with the help of IONM. This study was designed as a self-controlled study. Absence of a control group is the weak point of the study, but both objective and subjective voice analyses and prospective design are the strong points. Further multicenter prospective randomized studies with control groups will provide more enlightening explanations and information in this field.

#### Author Contributions

Surgical and Medical Practices: E.Ç., T.D. Concept: E.Ç., T.D. Design: S.F., E.H. Data Collection or Processing: Ö.S., A.K. Analysis or Interpretation: E.Ç., Ö.S. Literature Search: S.F., E.H. Writing: A.K., Ö.S.

**Conflict of Interest:** The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

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

#### References

- Bhattacharyya N, Fried MP. Assessment of the morbidity and complications of total thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:389-92.
- Hermann M, Alk G, Roka R, Glaser K, Freissmuth M. Laryngeal recurrent nerve injury in surgery for benign thyroid diseases: effect of nerve dissection and impact of individual surgeon in more than 27,000 nerves at risk. *Ann Surg* 2002;235:261-8.
- Chiang FY, Wang LF, Huang YF, Lee KW, Kuo WR. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 2005;137:342-7.
- Seven H, Calis AB, Vural C, Turgut S. Microscopic thyroidectomy: a prospective controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005;262:41-4.
- Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1310-22.
- Barczynski M, Randolph GW, Cernea CR, et al. External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *Laryngoscope* 2013;123(Suppl 4):S1-14.
- Sinagra DL, Montesinos MR, Tacchi VA, et al. Voice changes after thyroidectomy without recurrent laryngeal nerve injury. *J Am Coll Surg* 2004;199:556-60.
- Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:296-303.
- Shaha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:823-31.
- Miller MC, Spiegel JR. Identification and monitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy. *Surg Oncol Clin N Am* 2008;17:121-44.
- Kilic MA, Okur E, Yildirim I, et al. Reliability and validity of the Turkish version of the Voice Handicap Index. *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg* 2008;18:139-47.
- CW Cummings, PF, BH Haughey, T Robbins, JR Thomas, LA Harker, MA Richardson, DE Schuller Chapter 17: Voice Analysis in Cummings *Otolaryngology-Head&Neck Surgery*, C. Cumminngs, Editor. 2007, Elsevier, Mosby.
- Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al. Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;148(Suppl 6):S1-37.
- Randolph GW, Dralle H. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121(Suppl 1):S1-16.
- Musholt TJ, Clerici T, Dralle H. German Association of Endocrine Surgeons practice guidelines for the surgical treatment of benign thyroid disease. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:639-49.
- Randolph GW, Sritharan N, Song P, Franco R Jr, Kamani D, Woodson G. Thyroidectomy in the professional singer-neural monitored surgical outcomes. *Thyroid* 2015;25:665-71.
- de Pedro Netto I, Fae A, Vartanian JG, et al. Voice and vocal self-assessment after thyroidectomy. *Head Neck* 2006;28:1106-14.
- Page C, Zaatar R, Biet A, Strunski V. Subjective voice assessment after thyroid surgery: a prospective study of 395 patients. *Indian J Med Sci* 2007;61:448-54.
- Rosato L, Carlevato MT, De Toma G, Avenia N. Recurrent laryngeal nerve damage and phonetic modifications after total thyroidectomy: surgical malpractice only or predictable sequence? *World J Surg* 2005;29:780-4.
- Hong KH, Kim YK. Phonatory characteristics of patients undergoing thyroidectomy without laryngeal nerve injury. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117:399-404.
- Debruyne F, Ostyn F, Delaere P, Wellens W. Acoustic analysis of the speaking voice after thyroidectomy. *J Voice* 1997;11:479-82.
- Debruyne F, Ostyn F, Delaere P, Wellens W, Decoster W. Temporary voice changes after uncomplicated thyroidectomy. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 1997;51:137-40.
- Kandil E, Mohamed SE, Deniwar A, et al. Electrophysiologic identification and monitoring of the external branch of superior laryngeal nerve during thyroidectomy. *Laryngoscope* 2015;125:1996-2000.
- Darr EA, Tufano RP, Ozdemir S, Kamani D, Hurwitz S, Randolph G. Superior laryngeal nerve quantitative intraoperative monitoring is possible in all thyroid surgeries. *Laryngoscope* 2014;124:1035-41.
- Hurtado-Lopez LM, Diaz Hernandez PI, Basurto-Kubaet E, Zaldivar-Ramirez FR, Pulido-Cejudo A. Efficacy of Intraoperative Neuro-Monitoring to Localize the External Branch of the Superior Laryngeal Nerve. *Thyroid* 2016;26:174-8.
- Shindo M, Chheda NN. Incidence of vocal cord paralysis with and without recurrent laryngeal nerve monitoring

- during thyroidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007;133:481-5.
27. Calo, PG, Pisano G, Medas F, et al. Intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery: is it really useful? Clin Ter 2013;164:193-8.
28. Pisanu A, Porceddu G, Podda M, Cois A, Uccheddu A. Systematic review with meta-analysis of studies comparing intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves versus visualization alone during thyroidectomy. J Surg Res 2014;188:152-61.
29. Barczynski M, Konturek A, Cichon S. Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy. Br J Surg 2009;96:240-6.
30. Frattini F, Mangano A, Boni L, Rauseri S, Biondi A, Dionigi G. Intraoperative neuromonitoring for thyroid malignancy surgery: technical notes and results from a retrospective series. Updates Surg 2010;62:183-7.



# Five-Years Tigecycline Experience an Analysis of Real-Life Data

## Beş Yıllık Tigesiklin Deneyimi Gerçek Yaşam Verilerinin Bir Analizi

© Fatih Temocin, © Necla Eren Tülek\*, © Şirin Hekimoğlu\*, © Tuba Ilgar\*, © Cemal Bulut\*\*, © Fatma Şebnem Erdiñç\*, © Günay Tuncer Ertem\*, © Çiğdem Ataman Hatipoğlu\*, © Sami Kınıklı\*

Yozgat City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat, Turkey

\*Ankara Training and Research Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara, Turkey

\*\*Kırıkkale University Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kırıkkale, Turkey

### Abstract

**Aim:** Tigecycline has been approved by the Food and Drug Administration for the treatment of complicated intra-abdominal infections, skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia. In our study, we examined the efficacy of tigecycline in clinical practice and reported real life data from our hospital over a period of five years.

**Methods:** The study was conducted between 2008 and 2013 on patients who received tigecycline for longer than 48 hours in Ankara Training and Research Hospital. Clinical success was defined as clinical recovery and microbiological cure in patients who used tigecycline. Any reason for discontinuation of tigecycline treatment was considered a clinical failure.

**Results:** In our hospital, 320 patients were administered tigecycline between 2008 and 2013. Tigecycline was mainly used for pneumonia and skin and soft tissue infections. Tigecycline was used as monotherapy in 174 patients (54.1%). The most frequently isolated agent in tigecycline-treated patients was *Acinetobacter baumannii* (43.4%) followed by *Enterococcus* (6.9%). A change in treatment was not considered necessary in 243 (75.9%) patients who received tigecycline, while it was changed in 77 patients (24.1%).

**Conclusion:** In conclusion, the use of tigecycline can be an effective treatment choice, either as monotherapy or as a combination antibiotic therapy.

**Keywords:** Tigecycline, real life data, minocycline

### Öz

**Amaç:** Komplike intraabdominal enfeksiyonlar, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömoni tedavisi için Tigesiklin kullanımına Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onay verilmiştir. Çalışmamızda; beş yıllık süreçte hastanemiz bünyesinde tigesiklin kullanımının klinik pratikteki yeri irdelenmiş ve gerçek yaşam verileri sunulmuştur.

**Yöntemler:** Çalışma, 2008 ve 2013 yılları arasında, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde, 48 saatten daha uzun süre ile tigesiklin kullanılan hastaların verileri retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Klinik başarı, tigesiklini tek başına veya kombinasyonda kullanan hastaların tümünde klinik iyileşme ve mikrobiyolojik kür sağlanması olarak tanımlanmıştır. Herhangi bir nedenle tigesiklin tedavisinin kesilmesi klinik başarısızlık olarak tanımlanmıştır.

**Bulgular:** Hastanemizde, 2008-2013 tarihleri arasında 320 hastaya tigesiklin kullanılmıştır. Tigesiklin en sık pnömoni ve deri-yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmıştır. Hastaların 173'ünde (%54,1) monoterapi olarak kullanılmıştır. Hastalarda en sık izole edilen etken *Acinetobacter baumannii* olup (%43,4), ikinci sıklıkta *Enterococcus* izole edilmiştir (%6,9). Tedavi alan hastaların 243'ünde (%75,9) tedavi değişikliğine gerek görülmemiş olup 77 hastada (%24,1) tedavi değiştirilmiştir.

**Sonuç:** Sonuç olarak, çoğul dirençli bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde, monoterapi ya da kombinasyon olarak kullanıldığında tigesiklin bir seçenek olarak düşünülmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Tigesiklin, gerçek yaşam verisi, minosiklin

### Introduction

Tigecycline, a derivative of minocycline, is the first glycylicline antibiotic approved by the US Food and

Drug Administration (FDA). It shows structural similarities to tetracycline. Tigecycline reversibly binds to the 30S ribosomal subunit and thereby inhibits protein synthesis

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Fatih Temocin  
Yozgat City Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Yozgat, Turkey  
Phone: +90 505 841 03 48 E-mail: ftemocin@yahoo.com.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-4819-8242

**Received/Geliş Tarihi:** 16 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 09 November 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

(1,2). This drug can bypass the two significant resistance mechanisms of tetracycline. The first one is the tetracycline-specific efflux pump mechanism, for which tigecycline serves as a poor substrate. The second resistance mechanism is the Tet(M) protein-mediated modification that inhibits binding of tetracycline, but allows binding of tigecycline to the bacterial ribosomes (3).

Tigecycline is bacteriostatic in nature; however, reports of bactericidal activity have been demonstrated against certain microorganisms (4,5). It has a broad clinical spectrum of activity against many gram-negative bacteria such as those of *Enterobacteriaceae* family, including extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Enterobacteriaceae*, and against many multi-drug resistant strains of Gram-positive bacteria such as methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* and vancomycin-resistant *Enterococcus*. Also, tigecycline has an improved activity *in vitro* against *Enterobacter*, *Acinetobacter* and *Stenotrophomonas maltophilia* strains. However, it has no *in vitro* efficiency against *Proteus* spp., *Providencia* spp. and non-fermentative *Pseudomonas*

*aeruginosa*. Tigecycline is very effective against anaerobic bacteria such as *Bacteroides* spp., including *B. fragilis*, *B. Thetaiotaomicron* and *B. Uniformis*, with some exceptions like *Clostridium perfringens* and *Clostridium difficile* (6-10).

Tigecycline has been approved by the FDA for the treatment of complicated intra-abdominal infections, skin and soft tissue infections and community-acquired pneumonia (11,12). However, information concerning the role of tigecycline in community-acquired pneumonia, ventilator-associated pneumonia, urinary infections, central nervous system infections, and bone infections is limited.

In our study, we examined the efficacy of tigecycline in clinical practice and reported real life data from our hospital over a period of five years.

### Methods

A retrospective study was conducted by the department of infectious diseases and clinical microbiology at a 650-bed training and research hospital in Ankara, located in the capital city of Turkey. The study was conducted between

**Table 1. Patient demographics, comorbidities and clinical characteristics at baseline**

Patient demographics	Total population	Patients with treatment on ICU	Patients with treatment outside ICU
	320	163	157
<b>Demographic characteristics</b>			
Male, % (n)	47.5% (152)	46.0% (75)	49.0% (77)
Age, mean years ± SD (range)	59.5±19.2 (17-97)	62.9±19.8 (18-97)	56.1±18 (17-95)
<b>Clinical characteristics</b>			
Duration of tigecycline therapy	10.6±6.6 days (range, 2-35).	10.87±7 days (range, 2-35)	10.5±6.5 days (range, 2-30)
Empiric use % (n)	35.6% (114)	25.8% (42)	45.9% (72)
Combination of antibiotics, % (n)	45.9% (147)	59.5% (97)	31.8% (50)
<b>Type of infections</b>			
Community-acquired pneumonia	4.6% (15)	6.1% (10)	3.1% (5)
Hospital-acquired pneumonia	25% (80)	47.8% (78)	1.2% (2)
Complicated skin and soft tissue infection	25% (80)	8.6% (14)	42.0% (66)
Intraabdominal infection	14.7% (47)	11.0% (18)	18.5% (29)
Surgical site infections	10.0% (32)	5.5% (9)	14.6% (23)
Urinary tract infection	9.4% (30)	9.8% (16)	8.9% (14)
Intravascular catheter-related infections	4.4% (14)	6.1% (10)	2.5% (4)
Osteomyelitis	3.8% (12)	0.0% (0)	7.6% (12)
Blood stream infection	1.6% (5)	2.5% (4)	0.6% (1)
Meningitis	0.9% (3)	1.2% (2)	0.6% (1)
Prosthetic joint infections	0.6% (2)	0.0% (0)	1.3% (2)

SD: Standard deviation, ICU: Intensive care unit

2008 and 2013 on patients who received tigecycline for longer than 48 hours in the hospital. All patients in the study received tigecycline doses recommended by the FDA (an initial loading dose of 100 mg, followed by 50 mg administered intravenously every 12 hours). All data were acquired by scanning the hospital database and patient files. Patients' age, gender, ward type (clinic or intensive care), indication for tigecycline use, microbiological diagnosis, treatment modifications, combination antibiotic therapy, and clinical responses were recorded.

Clinical success was defined as clinical recovery and microbiological cure in patients who used tigecycline, alone or in combination. Any reason for discontinuation of tigecycline treatment was considered a clinical failure.

**Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed with the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 23 software program.

**Results**

In our hospital, 320 patients were administered tigecycline for more than 48 hours, between 2008 and 2013. Of these, 168 patients were female (52.5%) and 152 patients were male (47.5%). The average age of the patients was 59.6±19.22 (19-97) years. The average duration of tigecycline treatment was 10.6±6.6 days (2-35). The demographic and clinical characteristics of the patients and treatment indications are listed in Table 1.

Although tigecycline was mainly used for pneumonia indication, the other most common indications included complicated skin and soft tissue infections, and also intra-abdominal infections (Table 2).

Indications for tigecycline use, duration of treatment and clinical response rates are given in the ratio of tigecycline use and clinical effectiveness, in intensive care and non-intensive care units, are given in Table 3.

Tigecycline was used as monotherapy in 174 patients (54.1%), while it was used in combination with another antibiotic in 147 patients (45.9 %). The most preferred combination agents were aminoglycosides, and the most common indication for combination therapy was pneumonia. A list of preferred agents for combination therapy is shown in Table 4.

The most frequently isolated agent in tigecycline-treated patients was *Acinetobacter baumannii* (43.4%) followed by *Enterococcus* (6.9%). In many cases, some form of the empirical treatments (36.6%) was already started before the tigecycline treatment. The distribution of the isolated agents is shown in Table 5.

A change in treatment was not considered necessary in 243 (75.9%) patients who received tigecycline, while the treatment was changed in 77 patients (24.1%). This treatment change was due to unresponsiveness and side effects in 85.7% (66/77 and 20.6% of the total population) and 14.3% of the treated patients, respectively. Side effects that required treatment change were nausea/vomiting in 10 patients and an allergic reaction in one patient.

**Table 2. Type of infections, duration of treatment and clinical efficacy of tigecycline**

Type of infections	n (%)	Duration of treatment days mean	Clinical efficacy n (%)	Clinical failure n (%)
Hospital-acquired pneumonia	80 (25)	11.6±7.0	13 (16.2)	67 (83.7)
Community-acquired pneumonia	15 (4.6)	7.1±5.7	7 (46.7)	8 (53.3)
Complicated skin and soft tissue infections	80 (25)	11±7.9	50 (62.5)	30 (37.5)
Intraabdominal infections	47 (14.7)	10.1±6.6	28 (59.5)	19 (40.5)
Surgical site infections	32 (10)	10.3±6.2	23 (71.8)	9 (28.2)
Urinary tract infection	30 (9.4)	9.3±5.7	15 (50)	15 (50)
Catheter infections	14 (4.4)	9.2±7.3	5 (35.7)	9 (64.3)
Osteomyelitis	12 (3.8)	13.5±9.7	9 (75)	3 (25)
Bloodstream infections	5 (1.6)	17.6±3.7	0	5 (100)
Meningitis	3 (0.9)	7±2	1 (33.3)	2 (66.6)
Prosthetic joint infections	2 (0.6)	15.5±2.1	2 (100)	0
Total	320 (100)	10.6±6.6	153 (47.8)	167 (52.2)

**Table 3. Duration of treatment and clinical efficacy of tigecycline according to type of unit**

Type of unit	n (%)	Duration of treatment, days mean	Clinical efficacy n (%)	Clinical failure n (%)
Intensive care unit	163 (50.9)	10.8±6.9	34 (20.9)	129 (79.1)
Non- intensive care unit	157 (49.1)	10.4±6.4	119 (75.8)	38 (24.2)

## Discussion

In this analysis, we presented real life data of 320 patients who received tigecycline over a five-year period. Tigecycline is used for many indications other than those approved by the FDA. The rate of tigecycline use was 54.3% for the FDA approved indications, namely complicated skin and soft tissue infections (including surgical site infection), complicated intra-abdominal infections, and community-acquired pneumonia. Skin and soft tissue infections were the most common among these indications. The FDA and European Medicines Agency have reported a high mortality rate among patients treated with tigecycline in clinical trials

(13,14). Due to its benefits and effectiveness, one must consider the risk-benefit ratio for tigecycline use, especially in resistant bacteria. Tigecycline has been used for many indications besides the FDA approved one. Although real life data about its use are limited, some studies involving intensive care patients have suggested promising results with tigecycline treatment (15,16). In this study, ventilator-associated pneumonia in intensive care patients was one of the most common causes of tigecycline use. The main reason behind this was identification of possibly resistant bacteria, and therefore tigecycline was combined with other antibiotics.

Clinical effectiveness of tigecycline treatment was analyzed with respect to the infection sites. High success rates were found in osteomyelitis, surgical site infections, complicated skin and soft tissue infections, and intra-abdominal infections. Even though tigecycline has no approved indication for osteomyelitis, it has demonstrated good bone penetration in previous studies, and has a broad-spectrum activity against nosocomial pathogens, which are a frequent cause of osteomyelitis (17-19). In our study, the success rate of tigecycline treatment was also high in prosthetic joint infections, even though the number of patients of this cause was low. Treatment failure with tigecycline was mostly observed in bloodstream infections, catheter-associated infections, *Acinetobacter* meningitis and ventilator-associated pneumonia. These findings are also in line with FDA warnings (20).

Tigecycline was generally preferred as monotherapy for skin and soft tissue infections and intra-abdominal infections, and it is mostly initiated as empirical therapy. It was used for targeted treatment and as a part of

**Table 4. Antibiotics used in combination with tigecycline**

Antibiotic agent	Patients, % (n)
All agents	45.9% (147)
Aminoglycosides (Amikacin, Gentamicin, Netilmicin)	39.4% (58)
Carbapenem (Meropenem, Imipenem)	22.4% (33)
Fluoroquinolone (Ciprofloxacin, Levofloxacin, Moxifloxacin)	5.4% (8)
Piperacillin tazobactam	2.7% (4)
Glycopeptide (Vancomycin, Teicoplanin)	6.1% (9)
Colistin	10.8% (16)
Cefoperazone sulbactam	0.6% (1)
Linezolid	3.4% (5)
Metronidazole	2.7% (4)
Others*	6.1% (9)

\*: Cephalosporins (Cefixime, Ceftriaxone), Sulbactam

**Table 5. Microorganisms isolated from patients treated with tigecycline according to the infection site**

	Total	Empiric	<i>A. baumannii</i>	<i>Enterococcus</i> spp.	ESBL*	MSS*	MRS*
Community-acquired pneumonia	4.6% (15)	100% (15)	0	0	0	0	0
Hospital-acquired pneumonia	25% (80)	10% (8)	86.25% (69)	0	2.5% (2)	0	1.2% (1)
Complicated Skin and soft tissue infection	25% (80)	58.8% (39)	26.3% (21)	3.8% (3)	8.8% (7)	7.5% (6)	5.1% (4)
Intraabdominal infection	14.7% (47)	59.6% (28)	10.6% (5)	12.8% (6)	8.5% (4)	0	0
Surgical site infection	10.0% (32)	34.4% (11)	31.3% (10)	9.4% (3)	21.9% (7)	0	3.1% (1)
Urinary tract infection	9.4% (30)	13.3% (4)	53.3% (16)	16.7% (5)	13.3% (4)	0	3.3% (1)
Intravascular catheter-related infection	4.4% (14)	14.3% (2)	535.7% (5)	21.4% (3)	14.2% (2)	14.2% (2)	0
Osteomyelitis	3.8% (12)	50.0% (6)	41.7% (5)	8.3% (1)	0	0	0
Blood stream infection	1.6% (5)	0	80.0% (4)	20.0% (1)	0	0	0
Meningitis	0.9% (3)	0	100.0% (3)	0	0	0	0
Prosthetic joint infection	0.6% (2)	50.0% (1)	50.0% (1)	0	0	0	0
Total	100% (100)	35.6% (114)	43.4% (139)	6.9% (22)	9.4% (30)	2.5% (8)	2.3% (7)

\*ESBL: Extended spectrum beta-lactamase, MRS: Methicillin resistant *Staphylococcus* spp., MSS: Methicillin sensitive *Staphylococcus* spp.

a combination antibiotic therapy in the remaining unidentified infections. The most common cause of targeted tigecycline use was *A. baumannii* infections.

Tigecycline was usually preferred in combination therapies of *A. baumannii* infections with multi-drug resistance. *A. baumannii* is a rapidly emerging pathogen that causes nosocomial infections, especially in intensive care units; and multi-drug resistant *Acinetobacter* infections face treatment difficulties. The rise of carbapenem-resistant *A. baumannii* presents a serious treatment control challenge. Colistin, a relatively old polymyxin drug, and the newer tigecycline, are being used in various antimicrobial combinations for the treatment of this infection (21). In this study, aminoglycosides were the most preferred antibiotics with tigecycline combination, followed by carbapenems.

Treatment change was required in one fourth of patients, 3% of which were due to unwanted side effects.

The retrospective nature of our study, presenting real life data, is important because there was no intervention in selection of patients. However, the key limitations of this study include absence of any other agent for comparative analysis, and lack of evaluation of any underlying causes that might have affected the treatment failure.

## Conclusion

In the light of the increasing threat to multi-drug resistant infections, with limited treatment options, the use of tigecycline can be concluded to be an effective treatment choice, either as monotherapy or as a combination antibiotic therapy. Its low side effect profile also serves an added advantage. However, one must consider the risk of possible treatment failure in case of severe bacteremia infections.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: F.T., N.E.T., Ş.H., T.I., C.B. Concept: F.T., N.E.T., Ş.H., T.I., C.B. Design: F.T., N.E.T., Ş.H., T.I., C.B., F.Ş.E., G.T.E., Ç.A.H., S.K., Data Collection or Processing: F.T., N.E.T., Ş.H., T.I., C.B., F.Ş.E., G.T.E. Analysis or Interpretation: F.T., N.E.T., Ş.H., T.I., C.B., Ç.A.H., S.K. Literature Search: F.T., N.E.T., Ş.H., T.I., C.B., F.Ş.E., G.T.E. Writing: F.T., N.E.T.s

**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

- Bergeron J, Ammirati M, Danley D, et al. Glycylcyclines bind to the high affinity tetracycline ribosomal binding site and evade Tet(M)-and Tet(O)-mediated ribosomal protection. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2226-8.
- Projan SJ. Preclinical pharmacology of GAR-936, a novel glycylcycline antibacterial agent. *Pharmacotherapy* 2000;20:S219-23.
- Bauer G, Berens C, Projan SJ, et al. Comparison of tetracycline and tigecycline binding to ribosomes mapped by dimethylsulphate and drug-directed FE2+ cleavage of 16S rRNA. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:592-9.
- Hoellman DB, Pankuch GA, Jacobs MR, et al. Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycylcycline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1085-8.
- Murphy TM, Deitz JM, Petersen PJ, et al. Therapeutic efficacy of GAR-936, a novel glycylcycline in a rat model of experimental endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:3022-7.
- Zhanell GG, Homenuik K, Nichol K, et al. The glycylcyclines: a comparative review with the tetracyclines. *Drugs* 2004;64:63-88.
- Slover CM, Rodvold KA, Danziger LH. Tigecycline: an ovel broad-spectrum antimicrobial. *Ann Pharmacother* 2007;41:965-72.
- Townsend ML, Pound MW, Drew RH. Potential role of tigecycline in the treatment of community-acquired bacterial pneumonia. *Infect Drug Resist* 2011;4:77-86.
- Stein GE, Babinchak T. Tigecycline: an update. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:331-6.
- Conte JE Jr, Golden JA, Kelly MG, et al. Steady-state serum and intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of tigecycline. *Int J Antimicrob Agents* 2005;25:523-9.
- Babinchak T, Ellis-Grosse E, Dartois N, et al. Tigecycline 301 Study Group; Tigecycline 306 Study Group: The efficacy and safety of tigecycline for the treatment of complicated intraabdominal infections: analysis of pooled clinical trial data. *Clin Infect Dis* 2005;41:S354-67.
- Ellis-Grosse EJ, Babinchak T, Dartois N, et al. Tigecycline 300 cSSSI Study Group; Tigecycline 305 cSSSI Study Group: The efficacy and safety of tigecycline in the treatment of skin and skin-structure infections: results of 2 double-blind phase 3 comparison studies with vancomycin- aztreonam. *Clin Infect Dis* 2005;41:S341-53.
- European Medical Agency. Tigecycline. Available from: URL:[http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document\\_library/EPAR\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/000644/WC500044509](http://www.ema.europa.eu/docs/enGB/document_library/EPAR_Summary_for_the_public/human/000644/WC500044509). Accessed January 1, 2014.
- Prasad P, Sun J, Danner RL, et al. Excess deaths associated with tigecycline after approval based on noninferiority trials. *Clin Infect Dis* 54:1699-709.
- Curcio D, Vargas SW, Ugarte Ubierno S, et al. Tigecycline treatment of critically ill patients: the LatinUser experience. *Curr Clin Pharmacol* 2011;6:18-25.
- Philippe Montravers Herve ´ Dupont Jean-Pierre Bedos Philippe Bret The Tigecycline Group. Tigecycline use in critically ill patients: a multicentre prospective observational study in the intensive care setting *Intensive Care Med* 2014;40:988-97.

17. Allen T, Griffin A, Julie A, et al. Tigecycline in the management of osteomyelitis: a case series from the bone and joint infection (BAJIO) database. *Diag Microb and Infec Dis* 2013;77:273-7.
18. Kandemir O, Oztuna V, Colak M, et al. Comparison of the efficacy of tigecycline and teicoplanin in an experimental methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* osteomyelitis model. *J Chemother* 2008;20:53-7.
19. Seyman DH, Berk, Sepin ON, et al. Successful use of tigecycline for treatment of culture-negative pyogenic vertebral osteomyelitis. *Infect Dis (Lond)* 2015;47:783-8.
20. FDA Drug Safety Communication: FDA warns of increased risk of death with IV antibacterial Tygacil (tigecycline) and approves new Boxed Warning. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm369580.htm>. Accessed April 4, 2016
21. Temocin F, Erdinc FS, Tulek N, et al. Synergistic effects of sulbactam in multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Braz J Microbiol* 2015;46:1119-24.





# Uniportal Video-Assisted Thoracoscopic Surgery in 263 Cases: A Retrospective Study

## İki Yüz Altmış Üç Olguda Tek Port Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi: Retrospektif Bir Çalışma

Erkan Akar

University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Chest Surgery, Bursa, Turkey

### Abstract

**Aim:** Uniportal video-assisted thoracoscopic surgery (uVATS) is increasingly being used worldwide. In this study, we reviewed our early experiences with the use of uVATS in the treatment and the diagnosis of various thoracic diseases.

**Methods:** From January 2010 to January 2016, a single operator performed uVATS in 263 cases. Medical records of the patients were retrospectively reviewed.

**Results:** Of the 263 patients included in this study, 164 (62.4%) were male and 99 (37.6%) were female. The mean age of the study group was 51 (range: 17-93) years. Pleural biopsy was performed in 140 patients (88 males, 52 females) and diagnostic wedge resection in 123 patients (76 males, 47 females). The mean duration of wound drainage stay was three (range, 1-14) days; the mean duration of hospital stay was four (range, 2-19) days. Three patients suffered surgical complications including wound infection in two patients and air leak in one patient.

**Conclusion:** It is already known that uVATS is a technically safe and feasible method used for the diagnosis and treatment of various respiratory tract diseases and provides good postoperative results and this view is also supported by us.

**Keywords:** Thoracoscopy, uniportal, video-assisted thoracoscopic surgery, surgery

### Öz

**Amaç:** Tek port video yardımcı torakoskopik cerrahisi (uVATS), dünyada gittikçe artan bir şekilde yapılmaktadır. Bu çalışmada, çeşitli göğüs hastalıklarının tedavisinde ve tanısında uVATS kullanımı ile ilgili erken deneyimlerimizi gözden geçirdik.

**Yöntemler:** Ocak 2010-Ocak 2016 Ocak tarihleri arasında, 263 olguya tek bir operatör ile uVATS yapıldı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen 263 hastadan 164'ü (%62,4) erkek, 99'u (%37,6) kadındı. Çalışma grubunun yaş ortalaması 51 (17-93) yıl idi. Plevra biyopsisi; 88'i erkek ve 52'si kadından oluşan 140 olguda, tanısız wedge rezeksiyon, 76'sı erkek ve 47'si kadından oluşan 123 olguda yapıldı. Diren kalış süresi ortalama üç (1-14) gün, hastanede kalış süresi ortalama dört (2-19) gündü. İki hastada yara yeri enfeksiyonu ve bir hastada uzamış hava kacağı olmak üzere, üç hastada ameliyat komplikasyonu gelişti.

**Sonuç:** uVATS'in, çeşitli solunum yolu hastalıklarının teşhis ve tedavisi için kullanılan, postoperatif iyi sonuçlar veren, teknik olarak güvenli ve uygulanabilir bir yöntem olduğu zaten bilinmekte olup biz de bu görüşü desteklemekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Torakoskopi, tek port, video yardımcı torakoskopik cerrahisi, cerrahi

### Introduction

Video-assisted thoracic surgery (VATS) has been performed from the late 1980s. Since then, the technique has widened its clinical indications for the past 20 years. Numerous previous studies have already proved that VATS is more advantageous for postoperative recovery,

cosmetic results, and oncological outcomes compared to conventional thoracotomy (1,2). Furthermore, as surgical experience in VATS has accumulated and instruments advanced, there have been attempts to perform uniportal VATS (uVATS) as an alternative for multiport VATS, with a few studies having reported the safety and feasibility of the former (3,4).

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Erkan Akar

University of Health Sciences, Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital, Clinic of Chest Surgery, Bursa, Turkey

E-mail: drerkanakar@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9113-8237

**Received/Geliş Tarihi:** 31 August 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 13 November 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

We reviewed our early experiences with the use of uVATS in the treatment of various thoracic diseases.

## Methods

The study protocol was approved by the Ethics Committee of Bursa Yüksek İhtisas Training and Research Hospital (approval no: 2011-KAEK-25 2016/08-07). Hospital records of 263 patients, who underwent uVATS between January 2010 and January 2016, were retrospectively reviewed. The patients were evaluated with respect to age, gender, length of postoperative hospital stay, pathological diagnoses, postoperative complications, mortality, and morbidity (Table 1).

### Preoperative Evaluation

The preoperative examinations were composed of thoracic computed tomography (CT) scan, spirometry, and arterial blood gas analysis. Positron emission tomography CT scan, brain magnetic resonance imaging, and bone scintigraphy were carried out if a malignant tumor was suspected. The preoperative indications for surgery included diagnosis and resection of mediastinal masses and pleural effusions, lung biopsy for interstitial pneumonia or pleural diseases, and management of pulmonary malignancy or benign conditions such as pneumothorax. uVATS was performed whenever surgeons found technically feasible.

### Surgical Technique

The patients were placed in the lateral decubitus position after intubation with a double-lumen endotracheal tube. After one-lung ventilation, the location and length of the single incision was decided according to the indication for the surgery. The senior surgeons usually stood to the

anterior side of the patient, and the assisting physicians behind the patient. A 2- to 3-cm-long incision was made in the fourth or fifth intercostal space (ICS), parallel to the anterior axillary line. When approaching the upper lobe, e.g. in cases of lung bullae, the incision was made in the 5<sup>th</sup> ICS on the mid-axillary line. However, when approaching the lower lobe, the 6<sup>th</sup> or 7<sup>th</sup> ICS in the anterior axillary line was selected for the incision. If the patient had a previous wound scar from VATS or closed thoracotomy, we actively utilized that site despite the surgeon's discomfort. A wound protector was used without spreading the ribs in all patients. A 10 mm, 30-degree video thoracoscope was routinely used for visualization, and articulated instruments were used for wedge resection from lung tissue.

The same pain control method was used in all patients. Bupivacaine 0.5% at a volume of 10-15 cc was injected on the parietal pleura, muscle, and subcutaneous layer before skin incision. Continuous-patient-controlled analgesia was not used for pain control. A single chest tube (28-F) was inserted into the end of the incision.

The decision to remove the chest tube was made when the lungs fully expanded and there was no pleural effusion on chest X-ray; there was no air leakage through the chest tube; and the amount of drainage was less than 100 cc per day. In the cases of pneumothorax, most patients had their chest tubes removed on postoperative day two and discharged on the same day after confirming with a postprocedural chest X-ray.

### Statistical Analysis

Data were analyzed with the IBM SPSS 21 software package. Continuous variables were presented as median (range).

### Results

This study included 263 patients, of whom 164 (62.4%) were male and 99 (37.6%) were female. The mean age of the whole group was 51 (range, 17-93) years. The most frequent symptoms were shortness of breath, chest pain, and cough. Pleural biopsy was performed in 140 patients (88 males, 52 females) and diagnostic wedge resection was performed in 123 patients (76 males, 47 females). The histopathological diagnoses included bullous-type lung disease (n=66), granulomatous reaction (n=38), metastatic carcinoma (n=29), chondroid hamartoma (n=12), chronic active pleuritis (n=77), malignant mesothelioma (n=5), and interstitial pneumonia (n=11). Postoperative complications consisted of wound infection in two patients and prolonged air leak in one patient. The mean duration of wound drainage was three (range, 1-14) days and the mean duration of hospital stay was four (range, 2-19) days. The median length of intensive care unit stay was one (range, 0-4) days. There was no operative death (Table 2).

Variables	Patients (n=263)	
Gender <sup>2</sup>	male	164 (62.4%)
	female	99 (37.6%)
Age (years) <sup>1</sup>	mean ± SD	51
	minimum-maximum	17-93
Symptoms <sup>2</sup>	coughing	48 (18.3%)
	dyspnea	126 (47.9%)
	dyspnea + chest pain	89 (33.8%)
Surgical technique <sup>2</sup>	pleural biopsy	140 (53.2%)
	wedge resection	123 (46.8%)
Duration of postop. hospital stay	mean ± SD	4
Day <sup>1</sup>	minimum-maximum	2-19
Postop. complications	wound infection <sup>2</sup>	Prolonged air leak <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mean ± standard deviation, <sup>2</sup>Numbers and % values, SD: Standard deviation

**Table 2. Histopathologic diagnoses on the basis of gender**

Pathological diagnoses	Male (n=164)	Female (n=99)
Bullous lung	49 (29.9%)	17 (17.2%)
Granulomatous disease	21 (12.8%)	17 (17.2%)
Metastatic carcinoma	16 (9.8%)	13 (13.1%)
Chondroid hamartoma	3 (1.8%)	9 (9.1%)
Chronic pleuritis	53 (32.3%)	24 (24.2%)
Lymphoma	3 (1.8%)	2 (2%)
Malign mesothelioma	16 (9.8%)	9 (9.1%)
Pneumonia	3 (1.8%)	8 (8.1%)
*Numbers and % values		

## Discussion

uVATS has a history spanning over more than 1 decade and, more recently, has become an increasingly popular approach for surgical treatment of thoracic diseases (5-8). The potential advantages of uVATS include less postoperative pain, fewer paraesthesias, and better cosmetic results (7-12). Nevertheless, uVATS still draws less attention because there are still some unclear points in terms of the safety in terms of mortality and morbidity associated with this technique.

Being the largest series of uVATS, this study repeats previous findings regarding the safety of uVATS (5,6,8-10,12,13). It is clear that this technique can be used in selected patients with minimal in hospital mortality and morbidity.

Possible clinical advantages include the single-port approach with the potential of reducing postoperative chest pain due to the involvement of only one ICS and the avoidance of trocar use, which avoids intercostal nerve compression. It has been reported that fewer paraesthesias and less postoperative pain occurred with the single-port approach compared with the multiport approach (14,15).

Evaluation of the undiagnosed pleural effusion, undiagnosed pulmonary nodules, interstitial lung disease, malignant tumor invasion, secondary cancer in lymph nodes, and staging of primary extrathoracic tumors are the known diagnostic indications for uVATS (16).

uVATS not only enables to take biopsies from any region but also to observe the entire pleural, mediastinal, and diaphragmal surfaces, and to obtain biopsies from the most problematic locations (5). Alar and Ozcelik (17) and Kara et al. (18) reported the facile and reliable application of uVATS with a low incidence of recurrence in patients with pleural effusion. In all of our 140 patients who could not be diagnosed by thoracentesis or closed pleural

biopsy, uVATS was used to diagnose mesothelioma (n=25), squamous cell carcinoma (n=13), breast cancer metastasis (n=5), active chronic pleurisy (n=77), and granulomatous reaction (n=20). Kürkçüoğlu et al. (19) and Kurul et al. (20) obtained similar results with us in 47 and 23 patients, respectively, with pleural effusion.

With the development of minimally invasive surgical techniques, thoracoscopic wedge resections were frequently recommended for diagnostic purposes in interstitial lung diseases, solitary pulmonary nodules, and for therapeutic reasons in some lung pathologies including bullous diseases, metastasectomies, peripherally located hamartoma and pulmonary aspergilloma, especially because patient comfort is not impaired in the postoperative period (21).

uVATS also has a high capability in the diagnosis of nodular and interstitial lesions which could not be diagnosed with bronchoscopy and transthoracic biopsy. Kurul et al. (20) used uVATS in patients with single or multiple nodules imaged by CT to diagnose malignant pathologies in four cases and benign pathologies in nine cases. We also applied uVATS in 42 cases and diagnosed 15 of the cases with malignant pathologies including squamous cell carcinoma (n=6), adenocarcinoma (n=3) and bronchoalveolar carcinoma (n=1), and lymphoma (n=5); 17 cases were diagnosed with benign pathologies including granulomatous reaction (n=15) and hamartoma (n=12). After using uVATS in 15 patients with an interstitial pattern on CT, we were able to diagnose granulomatous reaction (n=2), sarcoidosis (n=2), and squamous metaplasia (22).

uVATS can be performed in cases of primary or secondary spontaneous pneumothorax (23). One point requiring attention is the localization of all pulmonary air leaks, blebs and bullae by scanning. Another important point is the requirement of pleural abrasion or pleurectomy procedures after wedge resection, with or without air leakage, in order to ensure the removal of all blebs and bullae, overlooked or likely to recur post operatively, and thereby to prevent repetition of pneumothorax by means of the adhesion of the visceral and parietal pleura (24,25). In our clinic, uVATS-assisted wedge resection and pleural abrasion were performed in 56 cases consulting with spontaneous pneumothorax. There were no incidences of recurrence within the 12-month follow-up of all cases.

Giant bullous lung disease large enough to fill at least 1/3 of a hemithorax, presenting as a complication of emphysema, can be operated with uVATS. Development of symptoms, such as shortness of breath related to the bulla, pneumothorax, infection, empyema, and massive haemoptysis are the indications for surgery (25). The place of preventive surgery in asymptomatic patients

is a subject of debate, and the advantages and risks of surgery need to be carefully considered. When there are problems related with the patient and the surgical treatment, selecting the right patient, and evaluating the likely postoperative complications are important issues (25). When selecting a surgical procedure, a surgeon has to consider the factors least likely to impair the current respiratory function of the patient, and choose a procedure with the best outcomes. uVATS is therefore preferred to open surgery for patients with limited respiratory function. Here the aim is to excise the bulla without causing air leakage and to achieve the expansion of the lung (25). Ten of our patients with giant bullous lung disease suffered shortness of breath adversely affecting daily life. In order to prevent or minimize the formation of air leakage, staple line reinforcement was used and the bullae were excised followed by pleural abrasion. No recurrence was observed during a mean period of 16 months of follow-up. Linear and circular stapling devices enable surgeons to perform minimally invasive surgery allowing simultaneous stapling and sealing of the tissue, thus giving surgeons the ability to divide and transect a variety of tissues with ease. However, there are two major drawbacks of the stapling technology: the development of staple line bleeding and leaks. These potential complications can lead to significant postoperative morbidity and even mortality, which were not experienced during the relatively shortened course of uVATS.

### Study Limitations

The limitations of this study are its descriptive and retrospective nature. Moreover, our study did not analyze postoperative pain, cosmetic factors, long-term survival outcomes, and quality of life. We did not include both groups of patients because we are at the beginning stage of lung cancer treatment with uVATS, and we also evaluated our case with sympathectomy in another study.

### Conclusion

uVATS is technically safe and feasible with good postoperative outcomes in selected patients.

### Ethic

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

### References

1. Yan TD, Black D, Bannon PG, McCaughan BC. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2553-62.
2. Kim K, Kim HK, Park JS, et al. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: single institutional experience with 704 cases. *Ann Thorac Surg* 2010;89:2118-22.
3. Rocco G. Single-Port Video-Assisted Thoracic Surgery (Uniportal) in the Routine General Thoracic Surgical Practice. *Oper Tech Thorac Cardiovasc Surg* 2009;14:326-35.
4. Yang HC, Cho S, Jheon S. Single-incision thoracoscopic surgery for primary spontaneous pneumothorax using the SILS port compared with conventional three-port surgery. *Surg Endosc* 2013;27:139-45.
5. Rocco G, Martin-Ucar A, Passera E. Uniportal VATS wedge pulmonary resections. *Ann Thorac Surg* 2004;77:726-8.
6. Rocco G, Brunelli A, Jutley R, et al. Uniportal VATS for mediastinal nodal diagnosis and staging. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006;5:430-2.
7. Ng CS, Kim HK, Wong RH, Yim AP, Mok TS, Choi YH. Single-port videoassisted thoracoscopic major lung resections: experience with 150 consecutive cases. *Thorac Cardiovasc Surg* 2016;64:348-53.
8. Wang BY, Liu CY, Hsu PK, Shih CS, Liu CC. Single-incision versus multiple-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy: a propensity-matched analysis. *Ann Surg* 2015;261:793-9.
9. Gonzalez-Rivas D, Paradela M, Fernandez R, et al. Uniportal video-assisted thoracoscopic lobectomy: two years of experience. *Ann Thorac Surg* 2013;95:426-32.
10. Hsu PK, Lin WC, Chang YC, et al. Multiinstitutional analysis of single-port video-assisted thoracoscopic anatomical resection for primary lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2015;99:1739-44.
11. Wang GS, Wang Z, Wang J, Rao ZP. Uniportal complete video-assisted thoracoscopic lobectomy with systematic lymphadenectomy. *J Thorac Dis* 2014;6:1011-6.
12. Rocco G, Martucci N, La Manna C, et al. Ten-year experience on 644 patients undergoing single-port (uniportal) video-assisted thoracoscopic surgery. *Ann Thorac Surg* 2013;96:434-8.
13. Rocco G. VATS lung biopsy: the uniportal technique. *Multimed Man Cardiothorac Surg* 2005;2005(121):mmc ts.2004.000356.
14. Tamura M, Shimizu Y, Hashizume Y. Pain following thoracoscopic surgery: retrospective analysis between single-incision and three-port videoassisted thoracoscopic surgery. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:153.
15. Mier JM, Chavarin A, Izquierdo VC, Fibla JJ, Molins L. A prospective study comparing three-port video-assisted thoracoscopy with the singleincision laparoscopic surgery (SILS) port and instruments for the video thoracoscopic approach: a pilot study. *Surg Endosc* 2013;27:2557-60.
16. Okur E, Halezeroğlu S. Video-assisted thoracoscopy. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:42-47.
17. Alar T, Ozcelik C. Single-incision thoracoscopic surgery of pleural effusions for diagnosis and treatment. *SurgEndosc* 2013;27:4333-36.
18. Kara M, Alzafer S, Okur E, Halezeroglu S. The use of single incision thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Acta Chir Belg* 2013;113:270-74.
19. Kürkçüoğlu C, Karaoğlanoğlu N, Eroğlu A, Ünlü M. Video assisted pleural effusions: evaluation of 47 cases. *Turkish J Thorac and Cardiovasc Surg* 2000;8:712-4.

20. Kurul IC, Sayan M, Aytekin I, et al. Preferred approach in diagnosis and treatment: VATS. *Gazi Med J* 2012;23:10-2.
21. Fell SC, Kirby TJ. Limited pulmonary resection. In: Pearson FG, Coopere JD, Deslauriers J, Ginsberg R.J, Hiebert C.A, Patterson G.A, Urschel H.C; eds. *ThoracicSurgery*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone 2002;1002-04.
22. Karadayi S, Sahin E. History of the Endoscopic Interventions in Thoracic Surgery. *J ThorSurg-Special Topics* 2009;2:1-5.
23. Yang Y, Dong J, Huang Y. Single-incision versus conventional three-port video-assisted surgery in the treatment of pneumothorax: a systematic review and meta-analysis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery* 2016;1-7.
24. Attaran S, Bille A, Karenovic W, Lang-Lazdunski L. Videothorascopic repair of diaphragm and pleurectomy/abrasion in patients with catamenial pneumothorax: a 9 year experience. *Chest* 2013;143:1066-9.
25. Bayram AS, Erol MM, Kaya FN, Özcan M, Köprücüoğlu M, Gebitekin C. Thoracoscopic bullectomy and pleural abrasion in the treatment of primary spontaneous pneumothorax. *Tuberk Toraks* 2008;56:291-5.



# Gestasyonel Diyabetik Hastaların Postpartum Periyotta Metabolik Parametrelerinin İncelenmesi

## Evaluation of Metabolic Parameters of Gestational Diabetic Patients in Postpartum Period

● Fatih Türker, ● Betül Çavuşoğlu Türker\* , ● Süleyman Ahbab\* , ● Esra Ataoğlu\*

*İstanbul Arnavutköy Devlet Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

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

### Öz

**Amaç:** Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) postpartum dönemde tip 2 DM gelişimi ve metabolik disfonksiyon için yüksek risk faktörüdür. Bu sebeple biz gestasyonel diyabetik hastaların postpartum dönemde metabolik parametrelerini değerlendirdik.

**Yöntemler:** 2011-2014 yılları arasında, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde 24. gebelik haftasında açlık ve tokluk plazma kan glikozu yüksek tespit edilerek oral glikoz tolerans testi uygulanıp, GDM tanısı konularak endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmiş olan 40 hasta 05 Mart 2014 tarih ve karar no: 91 sayılı etik kurul onayı alınarak postpartum dönemde çalışmaya alındı. Hastalar altıncı aydan başlayarak kontrole çağırıldı ve boy, kilo, beden kitle indeksi (BKİ), ölçümsel parametreleri değerlendirildi. Ek olarak, hemoglobin A1c (HbA1c), açlık kan glikozu, tokluk kan glikozu, insülin, lipid profili, üre, kreatinin, spot idrarda protein/kreatinin parametrelerine bakıldı.

**Bulgular:** Takip edilen periyotta yedi hastada postpartum DM gelişti (%17,5). Postpartum diyabetik hastalarda ortalama açlık kan glikoz düzeyi ve HbA1c değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,001$ ;  $p=0,005$ ). Ortalama BKİ, bel çevresi, trigliserid düzeyleri iki grup arasında benzer bulundu ( $p=0,521$ ,  $p=0,607$ ,  $p=0,240$ ).

**Sonuç:** Gestasyonel diyabetik hastalarda gebelik sonrası DM gelişimi açısından kesin bir bulguya rastlanmadı. Ancak GDM, postpartum DM gelişimi için risk faktörüdür.

**Anahtar Sözcükler:** Diabetes mellitus, gestasyonel diabetes mellitus, metabolik parametreler

### Abstract

**Aim:** Gestational diabetes mellitus (GDM) is associated with an increased risk for type 2 DM and metabolic dysfunction after pregnancy. Therefore, we aimed to evaluate the metabolic parameters in women with a history of GDM

**Methods:** In this study, we included a total of 40 patients with high fasting and postprandial glucose levels and abnormal oral glucose tolerance test at 22-28 weeks of pregnancy who attended the endocrinology outpatient clinic between 2011 and 2014. We evaluated the metabolic parameters, weight, height and body mass index (BMI) at six months postpartum. In addition, fasting and postprandial glucose, insulin, hemoglobin A1c (HbA1c), urea, and creatinine levels, spot urine protein-to-creatinine ratio, and lipid profile were analyzed.

**Results:** Postpartum DM was detected in seven patients (17.5%) in the follow-up period. Mean fasting glucose level and HbA1c values were statistically significantly higher in subjects with postpartum diabetes ( $p=0.001$ ,  $p=0.005$ , respectively). Mean BMI, waist circumference, and triglyceride levels were similar between those with and without postpartum diabetes ( $p=0.521$ ,  $p=0.607$ ,  $p=0.240$ , respectively)

**Conclusion:** In our study, there was no finding predicting postpartum DM in patients with GDM, however, GDM increases the risk of postpartum DM.

**Keywords:** Diabetes mellitus, gestational diabetes mellitus, metabolic parameters

### Giriş

Diabetes mellitus (DM), çeşitli etiyolojik nedenlerle insülin hormonu sekresyonunun ve/veya insülin hormonu

etkisinin eksikliği sonucu karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan ve kronik hiperglisemi ile karakterize metabolik bir hastalıktır

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Betül Çavuşoğlu Türker  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 536 366 16 67 E-posta: cavusoglubetul@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-8041-1904

**Geliş Tarihi/Received:** 25 Şubat 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02 Mart 2017

Bu araştırma 2016 European Congress of Endocrinology'de poster olarak yayınlanmıştır.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

(1). DM sıklığı değişik popülasyonlarda %2-8 arasında bildirilmektedir. Toplumdaki yaygınlığına eşdeğer olarak değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel DM (GDM), %0,5'i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (2,3). İlk kez gebelikte ortaya çıkan herhangi bir düzeydeki glikoz intoleransı olarak tanımlanan GDM, gebe sağlığını ve hasta gebeden dünyaya gelecek bebeklerin sağlığını olumsuz etkileyen bir problemdir. Annede hipertansif problemlere, doğum eylemi problemlerine, gebelik sonrasındaki hayatta yüksek DM gelişme riskine yol açan, hasta anne bebeğinde perinatal mortalite ve morbiditeyi artıran GDM'nin, tüm gebeliklerin %7-36'sı gibi önemli bir kısmını etkilediği bulunmuştur (4-6). Gestasyonel diyabet tarama ve tanısı Amerikan Obstetri ve Jinekoloji Koleji ve Amerikan Diyabet Derneği'nin tarama programına göre rutin olarak önceden diyabet tanısı almamış 24-28 haftalık gebelere 75 mg oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılarak açlık, birinci saat ve ikinci saat glikoz ölçümü yapılır. OGTT sabah ve en az sekiz saatlik açlık sonrasında yapılmalıdır.

Postpartum dönemde DM gelişim sıklığı GDM olmayan gebelere göre daha yüksek olduğundan GDM tanısı ile izlenen gebeler doğum sonrası mutlaka DM yönünden taranmalıdır. Bu konuda yapılmış çalışmalarda GDM sonrası DM gelişim sıklığı %6,06 ile %34,6 arası değişmektedir (7,8).

Bu çalışmamızda hastanemizde GDM tanısı ile takip ettiğimiz hastaların postpartum DM sıklığını ve gelişiminde etkili olabilecek risk faktörlerini değerlendirdik.

## Yöntemler

2011-2014 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde 24. gebelik haftasında açlık ve tokluk plazma kan glikozu yüksek tespit edilerek OGTT uygulanıp, GDM tanısı konularak endokrinoloji polikliniğine yönlendirilmiş olan 40 hasta onamları alınarak postpartum dönemde çalışmaya dahil edildi. Çalışma için 05 Mart 2014 tarih ve karar no: 91 sayılı etik kurul onayı alındı. Gebelik öncesinde diyabet tanısı olduğu bilinen ve tekrar gebe durumda olan hastalar ile onam vermeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Gebelik süresince insülin ya da diyet tedavisi ile izlenen hastalar doğum sonrası en az altıncı aydan başlayarak kontrole çağırıldı ve boy, kilo, beden kitle indeksi, ölçümsel parametreleri değerlendirildi. Fizik muayenesi yapıldı ve biyokimyasal tetkikleri istendi. Biyokimyasal tetkikler hastanemiz biyokimya laboratuvarlarında çalışıldı. Çalışmada hemoglobin A1c (HbA1c), açlık kan glikozu (AKG), tokluk kan glikozu (TKG), insülin, lipid profili, üre, kreatinin, spot idrarda protein/kreatinin parametrelerine bakıldı.

## İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilken istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social

Sciences) for Windows 17.0 standart sürüm paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal (numerik) veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Dağılımı normal olmayan veriler için ortanca, minimum ve maksimum değerleri verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı.  $P < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmamıza 40 hasta alınmış ve takipleri yapılmıştır. Hastalar postpartum ortanca 11. ayda (6-28 ay) kontrole çağırılmıştır. Takibe alınan hastaların 20 tanesi 35 yaş altı, diğer 20 tanesi 35 yaş üzeri idi. Doğum sonrası DM tanısı konan hastalarla konmayan hastaların AKG, TKG, HbA1c seviyeleri arasında anlamlı fark saptandı. Gestasyonel diyabetik olgularda saptanan HbA1c seviyesi ile gebelik sonrası kontrollerde saptanan HbA1c seviyeleri arasında ise anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,108$ ). Diğer biyokimyasal ve ölçümsel parametreler arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Yaş ve DM gelişim sıklığı arasında korelasyon

**Tablo 1. Postpartum biyokimyasal ve ölçümsel verilerin değerlendirilmesi**

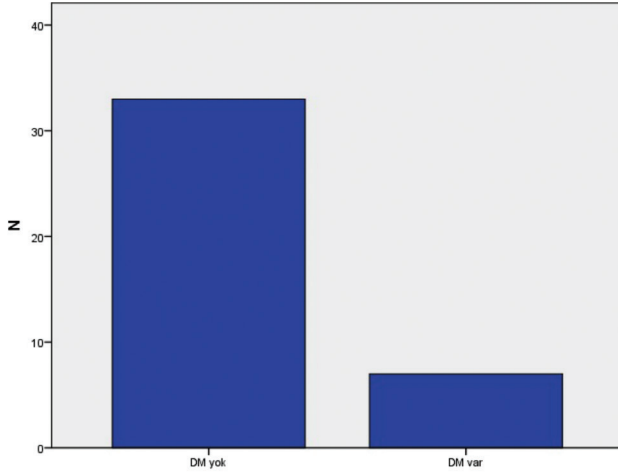
	DM var	DM yok	p
Yaş (yıl)	33,14 $\pm$ 6,4	34,48 $\pm$ 5,7	0,582
Kilo (kg)	80,25 $\pm$ 20	73,85 $\pm$ 10,3	0,436
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	31,47 $\pm$ 8,91	29,13 $\pm$ 4,4	0,521
Bel çevresi (cm)	99 $\pm$ 16,381	96,45 $\pm$ 13,449	0,607
AKG (mg/dL)	125,14 $\pm$ 49,421	94,15 $\pm$ 7,842	0,001
TKG (mg/dL)	141,61 $\pm$ 55,452	94,93 $\pm$ 13,376	0,000
İnsülin (mIU/L)	12,829 $\pm$ 1,01	12,428 $\pm$ 1,97	0,448
HbA1c (%)	6,243 $\pm$ 1,41	5,297 $\pm$ 0,55	0,005
GDM esn HbA1c (%)	5,4 $\pm$ 0,35	5,27 $\pm$ 0,47	0,426
Kreatinin (mg/dL)	0,60 $\pm$ 0,07	0,66 $\pm$ 0,13	0,058
Trigliserid (mg/dL)	165,271 $\pm$ 127,499	102,706 $\pm$ 68,525	0,240
HDL (mg/dL)	46,02 $\pm$ 4,61	50,99 $\pm$ 10,85	0,608

DM: Diabetes mellitus, BKİ: Beden kitle indeksi, AKG: Açlık kan glikozu, TKG: Tokluk kan glikozu, HbA1c: Hemoglobin A1c, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, GDM: Gestasyonel diabetes mellitus

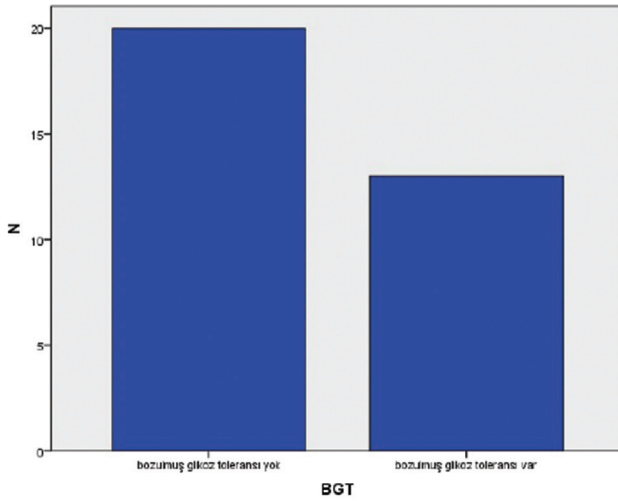
**Tablo 2. Otuz beş yaş altı ve üstü diyabetik hasta sayısı**

	DM yok (n)	DM var (n)	Toplam (n)
35 yaş ve altı	16	4	20
35 yaş ve üstü	17	3	20
Toplam	33	7	40

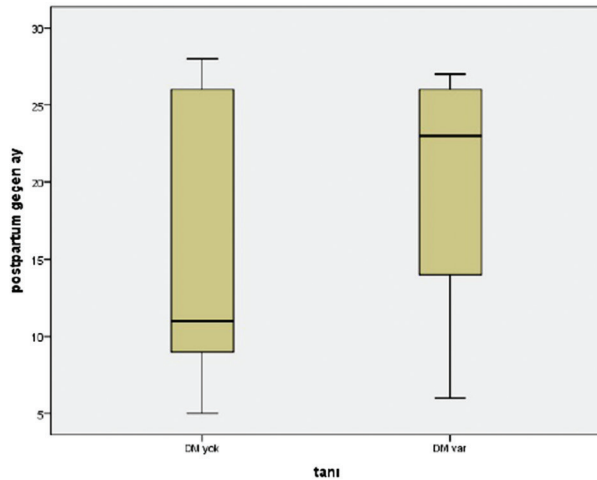
DM: Diabetes mellitus



**Grafik 1.** Postpartum diabetes mellitus tanısı sıklığı  
DM: Diabetes mellitus



**Grafik 2.** Postpartum bozulmuş glikoz toleransı sıklığı  
BGT: Bozulmuş glikoz toleransı



**Grafik 3.** Postpartum geçen süre (ay) ve tanı arası ilişki  
DM: Diabetes mellitus

yoktu (Tablo 2). Hastaların yedi tanesinde (%17,5) DM tespit edildi. Otuz üç tanesinde DM tespit edilmedi (Grafik 1). Hastaların 18'inde bozulmuş glikoz toleransı (BGT) (%32,5) saptandı. Yirmi iki tanesinde saptanmadı (Grafik 2). Hastaların 31 tanesi GDM esnasında diyet ile, dokuz tanesi insülin tedavisi ile takip edilmiştir. Postpartum DM tespit edilen yedi hastanın GDM esnasında beşi diyetle, ikisi insülinle takip edilmişken; DM saptanmayan 33 hastanın 26'sı diyetle, yedisi insülin tedavisi ile takip edilmiştir. İki grup arasında tedavi ile DM gelişim sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalarda postpartum geçen ay süresi DM saptanan hastalarda ortalama 23 ay (6-27 ay) DM saptanmayan hastalarda ortalama 11. aylarda (5-28 ay) kontrolü yapılmıştır (Grafik 3).

### Tartışma

GDM olan hastaların doğum sonrasındaki takibini yaptığımız bu çalışmada hastaları çeşitli metabolik ve biyokimyasal parametreler açısından değerlendirdik. Bu hastaların postpartum dönemde bir kısmının diyabet ve BGT oldukları görülüp tedavileri düzenlendi.

Gestasyonel diyabette doğum sonrası dönemde diyabet gelişme riskinin yüksek olduğu yapılan çalışmalarla bilinen bir gerçektir. Krishnaveni ve ark. (9) Güney Hindistanlı GDM hastalarının doğum sonrası beşinci yıl taramalarında diyabet sıklığı GDM olmayan gebelere oranla daha yüksek bulunmuştur (%37'ye karşı %2 oranla). Türkiye'de yapılmış olan bir çalışmada Kerimoğlu ve ark. (8) postpartum dönemde DM gelişim sıklığını %34,6 bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda postpartum DM gelişim sıklığını bu çalışmalara benzer oranlarda %17,5 saptadık.

Hastaların 31 tanesi GDM esnasında diyet ile, dokuz tanesi insülin tedavisi ile takip edilmiştir. Postpartum DM tespit edilen yedi hastanın GDM esnasında beşi diyetle, ikisi insülinle takip edilmişken; DM saptanmayan 33 hastanın 26'sı diyetle, yedisi insülin tedavisi ile takip edilmiştir. İki grup arasında tedavi ile DM gelişim sıklığı arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç diyetle takip edilen gebelerin de doğum sonrası insülinle takip edilen gebeler kadar sıkı takibe alınması gerektiği; diyetle izlenen gebeliklerin de yakın takibinin önemli olduğu yönünde uyarıcı bir bulgu olmuştur. Her iki grupta aynı dönemde postpartum takip edilmelidir.

Çalışmamızda takip edilen hastalarda postpartum geçen ay süresi DM saptanan hastalarda ortalama 23 ay (6-27 ay), DM saptanmayan hastalarda ortalama 11. aylarda (5-28 ay) kontrolü yapılmıştır. Doğum sonrası geçen süre arttıkça DM sıklığı artış göstermektedir. Çalışmamız bu bilgiyle uyumlu olarak ve süre arttıkça takip sıklığının artması yönünde bir önerisi ile uyumlu yönde gerçekleşmiştir.



Doğum sonrası DM tanısı konan hastalarla konmayan hastaların AKG, TKG, HbA1c seviyeleri arasında diğer çalışmalarla uyumlu olarak anlamlı fark saptandı. Gestasyonel diyabetik olgularda saptanan HbA1c seviyesi ile gebelik sonrası kontrollerde saptanan HbA1c seviyeleri arası anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,108$ ). Bu veri GDM esnasında HbA1c düzeylerinin postpartum dönemde DM gelişim sıklığı ile korele olamayabileceği yönünde bilgi verecek mahiyettedir.

Otuz beş yaş ve altı dört hastada DM saptanırken 35 yaş ve üstü üç hastada DM saptandı. Otuz beş yaş ve altı 11 hastada BGT varken 35 yaş ve üstü dokuz hastada BGT mevcuttu. Yaş grupları arası benzer oranlarda DM ve BGT mevcuttu. Benzer çalışmalarda ise gebelik yaşı arttıkça DM gelişim sıklığı artmıştı. Bu çalışmaların olgu sayısı bizim çalışmamıza göre oldukça fazlaydı. Çalışmamızda yaşla DM sıklığı arası ilişki saptayamamamızın temel nedeni taradığımız olguların görece komplike olgulardan oluşması ve olgu sayısı azlığı olabilir. Daha fazla sayıda olgularda bu veri mevcut verilerle uyumlu saptanabilir.

Gebelikte görülen diyabetin %90'ına yakın bir kısmının GDM olması ve perinatal morbiditeyi, fetüs sağlığını, yenidoğan sağlığını önemli derecede etkileyebilmesi, postpartum dönemde pre-diyabet, DM gelişim sıklığını artırması nedeniyle gestasyonel diyabet önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tarama şekline ve tanı kriterlerine bağlı olarak tüm gebeliklerin %1-14'ünde saptanan GDM gebelerde en sık görülen metabolizma bozukluğudur. Bu nedenle GDM tanısı konulan gebenin doğum sonrası güçlü bir diyabet adayı olduğu hatırlanmalı, doğum sonrasında aynı ciddiyette kontrolleri ve takibi yapılmalıdır. GDM sonrası tarama ile pre-diyabet, diyabet ve metabolik sendromlu hastalar belirlenebilir yaşam tarzı değişikliği, diyet ve egzersiz, gerekirse ilaç tedavisi ile bu hastaların yaşam kalitesi artırılabilir. Gebelikte 24. ve 28. haftalarda risk grubunda GDM taranması mutlaka önerilmesine karşın doğum sonrası hastaların DM yönünden taranması konusunda kesin bir görüş birliği yoktur. Mevcut çalışmalarda da doğum sonrası taramalarda kontrol süresine göre DM gelişim sıklığı yüzdelerinin farklı oranlarda olması kafa karıştırmaktadır. Gelecek yıllarda bu konuda yapılacak çalışmaların sayısının ve kalitesinin artması muhtemel yeni öneriler getirecek ve konsensüsü sağlayacaktır. Bizim bu çalışmayı yapmamızda temel neden hastanemiz endokrinoloji ve genel dahiliye polikliniklerine başvuran hastaların muayeneleri sonucu pre-diyabet, diyabet ve metabolik sendrom saptanan hastaların alınan anamnezlerinde gebeliklerinde diyabet tanısı ile takip edilmiş olduklarını tespit etmemizdir. Çalışmamıza göre diyabet gelişimini öngörece kesin bir veri elde edememekle birlikte GDM öyküsünü başlı başına bir veri olarak kabul edebiliriz. Bu çalışmayla GDM'nin

doğum sonrası dönemde bir takım sorunlara yol açtığını ortaya koymuş olduk. Bu nedenle GDM tanısı konan her birey doğum sonrası taranmalıdır.

## Sonuç

Sonuç olarak önerimiz GDM tanısı alan tüm bireylerin diyabet gelişimi açısından yakından izlenmesi gerektiği yönündedir. Postpartum dönemde uygun tanı ve tedavi yaklaşımları ile morbidite ve mortalitenin mümkün olabilecek en düşük düzeye indirilmesi hedeflenmeli ve sağlanmalıdır.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.T. Konsept: S.A. Dizayn: E.A. Veri Toplama veya İşleme: F.T. Analiz veya Yorumlama: B.Ç.T. Literatür Arama: F.T. Yazan: B.Ç.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005.
2. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003.
3. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 162-182, 2002.
4. Gaudier FL, Hauth JC, Poist M, Corbett D, Cliver SP. Recurrence of gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 1992;80:755-8.
5. Bener A, Saleh NM, Al-Hamaq A. Prevalence of gestational diabetes and associated maternal and neonatal complications in a fast-developing community: global comparisons. Int J Womens Health 2011;3:367-73.
6. Nordlander E, Hanson U, Persson B. Factors influencing neonatal morbidity in gestational diabetic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1989;96:671-8.
7. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández-García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. Diabetes care 2012;35:1648-53.
8. Kerimoğlu OS, Yalvaç S, Karçaaltınçaba D, Kandemir Ö. Incidence of diabetes mellitus at postpartum six to twelve months following the diagnosis of gestational diabetes mellitus. J Turkish-German Gynecol Assoc 2010;11:89-94.
9. Krishnaveni GV, Hill JC, Veena SR, Geetha S, Jayakumar MN, Karat CL, Fall CH. Gestational diabetes and the incidence of diabetes in the 5 years following the index pregnancy in South Indian women. Diabetes Res Clin Pract 2007;78:398-404.



# Proksimal Humerus Kırıklarında Proksimal Anatomik Kilitli Plak ile Tespitin Fonksiyonel ve Radyolojik Sonuçları

## Functional and Radiological Outcomes of the Proximal Humeral Fractures Treated with Proximal Anatomic Locking Plate

Alkan Bayrak, Cemal Kural\*, Altuğ Duramaz\*, Sünkar Kaya Bayrak\*\*, Cemal Kızılkaya\*, Mustafa Cevdet Avkan\*

Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tokat, Türkiye

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Servisi, Tokat, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Osteosentez Sorunları Çalışma Grubu/Ortopedik Travma Derneği (AO/OTA) sınıflamasına göre sınıflandırılmış ve proksimal kilitli anatomik plak ile tedavi edilmiş hastaların ameliyat sonrası fonksiyonel ve radyolojik sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya Şubat 2010-Temmuz 2014 tarihlerinde humerus üst uç kırığı nedeniyle proksimal anatomik plak uygulanan 29 (kadın=13, erkek=16; yaş: 16-82, ortalama: 49,38±18,76) hasta çalışmaya dahil edildi. Takip süreleri ortalama 17,76±8,31 ay olan hastaların 20'si sağ omuzdan, dokuzu sol omuzdan ameliyat edildi. Fonksiyonel sonuçlar Constant-Murley ve Los Angeles, Kaliforniya Üniversitesi (UCLA) omuz skoru kullanılarak, radyolojik sonuçlar tam anteroposterior grafi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Takip süresi sonunda ortalama Constant-Murley skoru 75,48±18,69 bulundu. Hastalarda %31,0 (n=9) kötü, %24,1 (n=7) zayıf, %13,8 (n=4) iyi ve %31,0 (n=9) mükemmel sonuç elde edildi. Ortalama UCLA skoru 30,10±5,73 iken hastalarda %17,2 (n=5) kötü, %31,0 (n=9) iyi ve %51,7 (n=15) mükemmel sonuç elde edildi. Ameliyatlı tarafın kollodiazifer açıları ortalama 125,83±12,74 iken; sağlam tarafın ortalama açısı 133,50±2,93'tür. Hastaların 21'inde komplikasyon saptanmazken, sekizinde komplikasyon gelişti. Altmış beş yaş altı hastalarda 65 yaş üstü hastalara göre kollodiazifer açıda farklılık saptanmazken (p=0,097, p>0,05), Constant-Murley (p=0,001) ve UCLA (p=0,01) omuz skorlarında anlamlı değişiklikler saptandı.

**Sonuç:** Parçalı proksimal humerus kırıklarında uygulanan proksimal kilitli anatomik plakların erken harekete izin verebilecek stabiliteyi sağlaması, tercih nedeni olmakta ve fonksiyonel sonuçların iyileşmesini sağlamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Proksimal humerus kırığı, kilitli anatomik plak, AO/OTA sınıflaması

### Abstract

**Aim:** We aimed to evaluate functional and radiographic outcomes of patients with proximal humeral fractures treated with proximal anatomic locking plate and were classified according to the Arbeitsgemeinschaft für Osteosynthesefragen/Orthopaedic Trauma Association (AO/OTA) classification.

**Methods:** In this study we included 29 patients (13 females, 16 males) aged 16-82 years who were treated with proximal anatomic locking plate between February 2010 and July 2014. The mean follow up time was 17.76±8.31 months. The right shoulder was operated in 20 patients and the left shoulder in nine patients. Functional outcomes were assessed using the Constant-Murley and University of California at Los Angeles (UCLA) shoulder score and radiologic outcomes were assessed using anteroposterior radiograph.

**Results:** At the final follow up, the mean Constant-Murley score was 75.48±18.69. The result was poor in 31.0% (n=9), moderate in 24.1% (n=7), 13.8% (n=4) good and excellent in 31.0% (n=9) of patients. The mean UCLA score was 30.10±5.73. The outcome was poor in 17.2% (n=5), good in 31.0% (n=9) and excellent in 51.7% (n=15) of patients. In 21 patients there were no complications, but complications occurred in eight. When we compared the patients per age groups (<65 and >65), there was no difference in collo-diaphyseal angle (p=0,097, p>0,05), but the Constant-Murley scores (p=0,001) and UCLA scores (p=0,01) were statistically higher in patients below 65 years of age than in those above 65 years.

**Conclusion:** Treatment with proximal anatomic locking plate is preferred since it supports early motion and leads to good functional results in partial proximal humeral fractures.

**Keywords:** Proximal humeral fractures, locking anatomic plate, AO/OTA classification

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Alkan Bayrak

Tokat Turhal Devlet Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Tokat, Türkiye

Tel.: +90 507 948 91 90 E-posta: drqueum@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0189-1645

**Geliş Tarihi/Received:** 06 Haziran 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 06 Kasım 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

## Giriş

Humerus üst uç kırıkları tüm kırıkların %4-5'ini ve humerus kırıklarının ise %45'ini oluşturmaktadır (1-3). Altmış yaş üzerinde kadın:erkek oranı 3:1'dir (4). İleri yaşta kırık insidansının artmasının etkeni olarak osteoporoz görülmektedir (1). Humerus üst uç kırıklarının %80'i çok fazla ayrışma göstermediğinden koruyucu yöntemlerle tedavi edilebilmektedir (5,6). Ayrışmış ve instabil kırıklarda cerrahi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır. Kapalı pinleme, intramedüller çivileme, 1/3 tubüler plak, anatomik plaklar ve hemiarthroplasti kırık tipine, hasta yaşına ve hastanın tıbbi durumuna göre tercih edilmektedir (6). Proksimal kilitli anatomik plaklar açısız stabiliteyi artırarak özellikle de osteoporotik kemiklerde komplikasyonları düşürdüklerinden tercih edilmektedirler. Kilitli olmayan plaklarda sıyrıma, geri gelme ve subakromial sıkışma gibi komplikasyonlar %40'lara varan oranlarda görülebilmektedir (7). İntramedüller çivilemede proksimal vidalar proksimal humerus parçalı kırıklarında yetersiz mekanik güç sağladığından %31'lere varan komplikasyonlar görülmektedir (8). Düşük profilli olmaları, birden çok açıda vida uygulanabilmesi ve üzerindeki küçük delikler sayesinde döndürücü manşet onarımına da izin verebilmesi proksimal kilitli anatomik plakların avantajlarından (1).

Cerrahi tedavideki asıl amaç humerus başının kan akımını en az bozacak, yumuşak dokulara en az zarar verecek ve erken harekete imkan sağlayacak şekilde tespitini sağlamaktır (9,10).

Günümüzde Neer sınıflaması kullanımı pratik olmakla birlikte prognostik değeri yeterli görülmediğinden farklı sınıflamalar kullanılmaya başlanmıştır (11,12). Osteosentez Sorunları Çalışma Grubu (AO) sınıflaması daha karmaşık olmasına rağmen klinikte kullanımı giderek artmaktadır. Bu çalışmada AO sınıflamasına göre sınıflanan ve proksimal anatomik plak uygulanan humerus üst uç kırıklı hastaların fonksiyonel ve radyolojik sonuçları arasındaki ilişki geriye yönelik olarak değerlendirildi.

## Yöntemler

Çalışma hastaların dosyalarının ve elektronik medikal kayıtlarının geriye yönelik olarak taranması ve Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınması sonrası dizayn edilmiştir (onay no: 2014/18/04). Ortopedi ve travmatoloji kliniğinde Şubat 2010 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında humerus üst uç kırığı nedeniyle humerus kilitli proksimal anatomik plak uygulanan 41 hastadan düzenli takiplerine gelen ve ameliyat sonrası dönemde ek cerrahi girişim uygulanmayan 29 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi grafileri değerlendirilerek AO/Ortopedik Travma Derneği (OTA) sınıflamasına göre

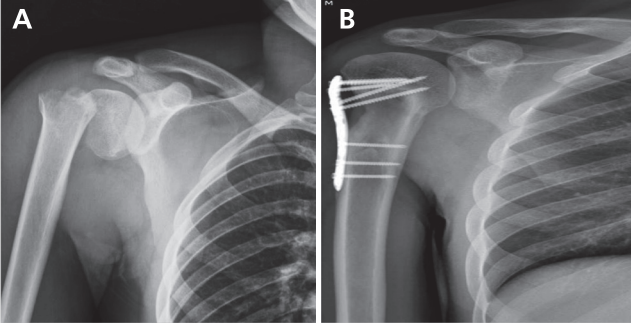
gruplandırılmıştır (Tablo 1). Hastaların %44,8'i (n=13) kadın, %55,2'si (n=16) erkek olup, yaş aralığı 16 ile 82 arasında değişmekte olup ortalama  $49,38 \pm 18,76$  yıldır. Hastaların takip süreleri 7-34 ay aralığında olup ortalama  $17,76 \pm 8,31$  aydır. Hastaların 20'si sağ, dokuzu sol humerus üst uç kırığından opere olmuştur. Yaralanma nedenleri araç dışı trafik kazası (n=12), araç içi trafik kazası (n=1) ve düşmedir (n=16). Hastaların 21'inde ek travma yok iken, sekizinde ek yaralanma [klavikula kırığı (n=3), kafa travması (n=1), tibia plato kırığı (n=1), fasial yaralanma (n=1), asetabulum kırığı (n=1), torakal vertebra kırığı (n=1)] vardı. Hastaların 10'unda ek hastalık (bipolar bozukluk, hipertansiyon, diabetes mellitus vs.) mevcutken, 19'unda ek hastalık yoktu. Humerus üst uç yaralanmaları AO sınıflamasına göre sınıflandırılmış olup hastaların beşinde 11-A3, ikisinde 11-B1, üçünde 11-B2, üçünde 11-B3, dördünde 11-C1, üçünde 11-C2, dokuzunda 11-C3 proksimal humerus kırığı tespit edilmiştir.

Cerrahi yaklaşım olarak deltopektoral insizyon kullanıldı. Hastalar şezlong pozisyonunda, interskalen blok ve/veya genel anestezi altında opere edildi. Plak uygulaması esnasında plak pozisyonu, redüksiyon ve vida boyları skopi ile kontrol edildi. Ameliyattan sonra hastanın kolu 30 derece abduksiyon destekli omuz kol askısı ile sabitlendi. Hastaların hemovak drenleri ameliyat sonrası 22-26. saatte çekilmiş ve sütürleri 13-15. günlerde poliklinik kontrolleri esnasında alınmıştır. Ameliyat sonrası dönemde hastanın tolere edebildiği düzeyde pasif egzersizlere başlanmıştır. Hastalar ameliyat sonrası dönemde iki-üç gün takip edildikten sonra taburcu edilmiştir. Hastalar ikinci, dördüncü ve sekizinci haftalarda poliklinik kontrollerine çağırılmış olup grafilerle kaynama oranları takip edilmiştir. Hastalara ameliyattan 30 dakika önce 1. kuşak sefalosporin ile cerrahi antibiyotik profilaksisi sağlandı. Ek hastalığı olmayan ve günlük hareketlerini yapabilen hastalara derin ven trombozu profilaksisi uygulanmadı. Asetabulum ve torakal vertebra kırığı nedeniyle opere olan iki hastaya 0,4 mL düşük molekül ağırlıklı heparin ile profilaksi uygulandı.

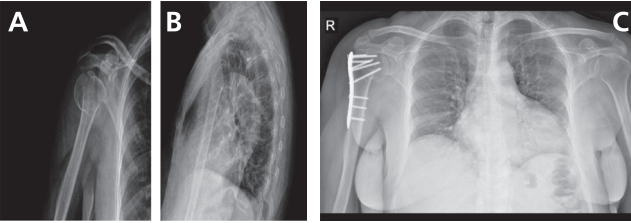
Hastalar acil polikliniğine başvurduğunda anteroposterior ve transtorasik yan grafileri ile değerlendirildi ve gerekli görüldüğü hallerde bilgisayarlı tomografi çekildi. Yirmi beş olgumuzda MISS Proksimal Humerus Kilitli Plak (TST, İstanbul, Türkiye), dört olgumuzda Low Contact Proksimal Humerus Kilitli Plak (Ortopro, İzmir, Türkiye) kullanıldı (Şekil 1).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (NCSS, LLC Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran) yanı sıra normal dağılım gösteren niceliksel verilerin grup içi karşılaştırmalarında



**Şekil 1.** On sekiz yaş, erkek, ADTK (A- Operasyon öncesi grafisi B- Operasyon sonrası 13. ay grafisi)



**Şekil 2.** Altmış yedi yaş, kadın, evde düşme (Varus malpozisyonunda kaynama) (A- Operasyon öncesi grafi B- Operasyon öncesi transtorasik yan grafi C- Operasyon sonrası 34. ay grafisi)

Paired Sample t-test kullanıldı. AO sınıflamasına göre değerlendirmelerde Kruskal-Wallis test kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

### Bulgular

Hastaların son kontrollerinde radyolojik ve klinik olarak değerlendirmeleri yapılmış olup hastaların klinik değerlendirmesi Constant-Murley omuz skoru ve Los Angeles, Kaliforniya Üniversitesi (UCLA) omuz skoru baz alınarak değerlendirilmiştir. Constant-Murley omuz skorunda hastaların ağrı, günlük yaşam aktiviteleri, pozisyon, eklem hareket açıklığı ve yük taşıma kapasitesi değerlendirilmiş olup, 100-90 puan arası mükemmel, 89-80 puan arası iyi, 79-70 arası orta ve 70 altı zayıf olarak değerlendirildi. UCLA omuz skoru; 32-35 mükemmel, 27-31 iyi, 26 ve altı zayıf-kötü olarak değerlendirildi. Hastaların son kontrollerinde ameliyatlı taraf ile sağlam taraf arasında karşılaştırma yapıldı. Radyolojik olarak yapılan değerlendirmede de hastaların ameliyatlı taraf kollodiyafizer açısı ile sağlam taraf kollodiyafizer açısı, avasküler nekroz, varus/valgus dizilimi ve artritlik değişiklikler karşılaştırıldı.

Hastaların başvuru süresi ile cerrahi arasında geçen süre 0,25-25 gün arasında değişmekte olup ortalaması  $7,96 \pm 6,95$  gündür. Hastanede kalış süresi 2-28 gün arasında değişmekte olup ortalaması  $9,97 \pm 6,76$  gündür. Olgularımızdan humerus üst uç kırığına kafa travması eşlik eden hastamız 18. gününde ameliyata alındı ve ameliyat sonrası 24. gününde taburcu edildi. Asetabulum kırığı eşlik eden olgumuz ameliyata 23. gününde alındı ve

28. gününde taburcu edildi. Olguların ortalama ameliyat süresi 60-210 dakika arasında değişmekte olup ortalama  $128,97 \pm 36,31$  dakikadır. Hastaların 21'inde komplikasyon saptanmazken, sekizinde [altı varusa açılma (Şekil 2), bir avasküler nekroz ve bir enfeksiyon] komplikasyon gelişmiştir.

Ameliyat olan tarafın kollodiyafizer açıları ortalama  $125,83 \pm 12,74$  iken; sağlam tarafın ortalaması açısı  $133,50 \pm 2,93$ 'tür. Ameliyat olan tarafın kollodiyafizer açıları sağlam tarafa göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ).

Ameliyat olan tarafın Constant-Murley ölçümleri ortalama  $75,48 \pm 18,69$  iken; sağlam tarafın ortalaması  $92,55 \pm 10,67$ 'dir. Buna göre ameliyat olan tarafın %31,0'ı (n=9) kötü, %24,1'i (n=7) zayıf, %13,8'i (n=4) iyi ve %31,0'ı (n=9) mükemmel düzeydedir. Sağlam tarafın ise %3,4'ünün (n=1) kötü, %6,9'unun (n=2) zayıf, %20,7'sinin (n=6) iyi ve %69,0'ının (n=20) mükemmel düzeyde olduğu görülmektedir. Ameliyat olan tarafın Constant-Murley ölçümleri sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) (Tablo 1).

Ameliyat olan tarafın UCLA ölçümleri ortalama  $30,10 \pm 5,73$  iken; sağlam tarafın ortalaması  $33,66 \pm 2,11$ 'dir. Buna göre ameliyat olan tarafın %17,2'si (n=5) kötü, %31,0'ı (n=9) iyi ve %51,7'si (n=15) mükemmel düzeydedir. Sağlam tarafın ise %17,2'sinin (n=5) iyi ve %82,8'inin (n=24) mükemmel düzeyde olduğu görülmektedir. Ameliyat olan tarafın UCLA ölçümleri sağlam taraftan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p < 0,01$ ) (Tablo 1).

Ameliyat olan tarafın Constant-Murley skoru ve UCLA skoru, AO sınıflamasına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ( $p > 0,05$ ) (Tablo 2).

Hastalar 65 yaş altı ve üstü olarak gruplandırıldığında; 65 yaş altı hastalarda 65 yaş üstü hastalara göre kollodiyafizer açıda farklılık saptanmazken ( $p = 0,097$ ,  $p > 0,05$ ), Constant-Murley ( $p = 0,001$ ) ve UCLA ( $p = 0,01$ ) omuz skorlarında anlamlı değişiklikler saptanmıştır. Bu hasta gruplarında sağlam taraflar karşılaştırıldığında, kollodiyafizer açıda farklılık saptanmazken ( $p = 0,863$ ), Constant-Murley ( $p = 0,002$ ) ve UCLA ( $p = 0,003$ ) omuz skorlarının 65 yaş üstü grupta düştüğü saptanmıştır (Tablo 3).

### Tartışma

Humerus üst uç kırıklarında proksimal kilitli anatomik plak farklı yönlerde ve kilitli vida uygulanabilmesi nedeniyle stabil bir tespit sağlamak ve bu nedenle tercih edilmektedir (1,13). Bu çalışmada humerus üst uç kırığı nedeniyle proksimal kilitli anatomik plak uyguladığımız hastaların tümünde kaynama tespit ettik. Parçalı proksimal humerus kırıklarında ve 65 yaş üstü osteoporotik kırıklarda

proksimal kilitli anatomik plağın güvenilir bir tespit materyali olduğunu gözlemledik. Olgularımızda rotasyonel deformitesi olanlar, kapalı redükte edilemeyenler, nörovasküler yaralanma tehlikesi olanlar, 1 cm üzeri

ayrışması olanlar, kırıklı-çıkıklar ve çok parçalı kırıklarda cerrahi karar verildi.

AO/ASIF (Association for Osteosynthesis/Association for the Study of Internal Fixation) grubu tarafından multipl kilitli vidalarla açılı stabilizasyon sağlayan PHILOS (Proximal Humeral Internal Locking System) plağı (Synthes, Stratec Medical, Mezzovico, İsviçre) geliştirildikten sonra, bu plağın kullanıldığı hasta gruplarında çok iyi sonuçların elde edildiği çalışmalar ortaya konmuştur (2,14,15). Humerus başına uygulanan vidalar farklı açılarla uygulanabilmekte ve plağa kilitlenmektedir. Bu sayede stabil osteosentez sağlanmakta ve vidaların gevşeme, geri gelme sorunları azalmakta ve hastalara erken hareket başlanabilmektedir. Kilitli plaklarda kemik ile plak arasında daha az stres oluşmakta ve kemik rezorpsiyonu daha az olmaktadır. Plak profili daha ince olduğundan sıkışma sorununa daha az yol açmaktadır (15). Koukakis ve ark. (16) 20 hastada yaptıkları çalışmada PHILOS plağının erken dönemde stabil tespit sağladığını, iyi fonksiyonel sonuçlara yol açtığını, iyi bir teknikle uygulandığında sıkışma ve başarısızlığı ortadan kaldırdığını belirtmişlerdir. Korkmaz ve ark. (17) PHILOS plağı uyguladıkları 41 hastalık çalışmalarında 65 yaş üstü ve 65 yaş altı hastalarda benzer sonuçlar elde etmişler, PHILOS plağının titanyum olması sebebi ile daha hafif ve biyo-uyumluluğunun daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Teknik olarak da uygulama esnasında özellikle medial desteğin sağlanmasının önemini vurgulamışlar, PHILOS

		Opere taraf	Sağlam taraf	p
Kollodiyafizer açı	Min-maks (Medyan)	92-142,5 (130)	126-142 (134)	0,001**
	Ort ± SD	125,83±12,74	133,50±2,93	-
Constant-Murley skoru	Min-maks (Medyan)	28-100 (75)	54-100 (98)	<0,001**
	Ort ± SD	75,48±18,69	92,55±10,67	-
	Kötü	9 (31,0)	1 (3,4)	-
	Zayıf	7 (24,1)	2 (6,9)	-
	İyi	4 (13,8)	6 (20,7)	-
	Mükemmel	9 (31,0)	20 (69,0)	-
UCLA skoru	Min-maks (Medyan)	10-35 (32)	27-35 (35)	0,002**
	Ort ± SD	30,10±5,73	33,66±2,11	-
	Kötü	5 (17,2)	-	-
	İyi	9 (31,0)	5 (17,2)	-
	Mükemmel	15 (51,7)	24 (82,8)	-

\*\*Paired Samples test p<0,01, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Maks: Maksimum, UCLA: Los Angeles, Kaliforniya Üniversitesi

		Osteosentez Sorunları Çalışma Grubu sınıflaması			p
		A	B	C	
Kollodiyafizer açı-opere taraf	Min-maks (Medyan)	124-142 (136)	92-3138 (124,5)	100-142,5 (128)	0,182
	Ort ± SD	134,5±6,57	120,37±15,91	125,85±11,50	
Constant-Murley skoru-opere taraf	Min-maks (Medyan)	70-98 (92)	51-100 (79,5)	28-100 (74,5)	0,303
	Ort ± SD	87,00±11,70	77,623±19,29	70,81±19,28	-
	Kötü	0	3 (37,5)	6 (37,5)	-
	Zayıf	1 (20)	1 (12,5)	5 (31,3)	-
	İyi	1 (20)	1 (12,5)	2 (12,5)	-
	Mükemmel	3 (60)	3 (37,5)	3 (18,8)	-
UCLA skoru-opere taraf	Min-maks (Medyan)	33-35 (35)	19-35 (32,5)	10-35 (30)	0,056
	Ort ± SD	24,20±1,09	29,75±6,18	29,00±6,02	
	Kötü	0	2 (25,0)	3 (18,8)	-
	İyi	0	1 (12,5)	8 (50,0)	-
	Mükemmel	5 (100)	5 (62,5)	5 (31,3)	-

Kruskall-Wallis test, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, Min: Minimum, Maks: Maksimum, UCLA: Los Angeles, Kaliforniya Üniversitesi

plağı dördüncü ve beşinci sırasındaki kilitli vidaların uygulanmasının önemli olduğunu belirtmişlerdir. İnferomedial bölge desteğinin kırık redüksiyonunun korunmasında önemi büyüktür. Kilitli plakların superiora yönlene alt kilitli vidalarının proksimal kırık fragmanının inferior bölgesinden geçmesine dikkat edilmesi medial kolon desteğinin stabilizasyonunda önemlidir. Atalar ve ark. (18) valgus impakte kırıklı hastaların cerrahi tedavisinde, impakte başın desteklenmesi için trikortikal kemik grefti, Gardner ve ark. (19) medial destek restorasyonu için fibular greft uygulaması yapmışlardır. Biz 25 olgumuzda MISS Proksimal Humerus Kilitli Plak'ı (TST, İstanbul, Türkiye), dört olgumuzda Düşük Profilli Proksimal Humerus Kilitli Plak'ı (Ortopro, İzmir, Türkiye) kullandık. İmplant yetmezliği sorunuyla karşılaşmadık.

Humerus üst uç kırıklarının tedavisinde humerus başı avasküler nekrozu, implant yetersizliği, enfeksiyon, varus/valgus yanlış dizilimi, subakromial sıkışma, aksiller sinir hasarı (deltoid parestezisi), kaynamama, iyatrojenik kırık oluşması gibi komplikasyonlar oluşabilmektedir (2). En önemli komplikasyonlar kaynamama ve avasküler nekrozdur. Avasküler nekroz gelişme riski %4-75 arasında değişmektedir (4). Wijgman ve ark. (4) yaptıkları çalışmada stabil osteosentez elde etme ve yumuşak

dokuya saygılı davranarak doku damarlanmasının önemini vurgulamışlardır. Parmaksizoğlu ve ark. (20) yaptıkları çalışmada tüm olgularında kaynama elde ettiklerini bunun da yumuşak dokuya saygılı davranmalarıyla bağlantılı olduğunu savunmuşlardır. Açık redüksiyon ve kilitli plakla yapılan osteosentezde kaynamama oranının %2,7-8 arasında değiştiği, implant yetmezliğinin %2,7-13,7 arasında değiştiği belirtilmiştir (2). Koukakis ve ark. (16) 20 hastada yaptıkları çalışmada PHILOS plağının erken dönemde stabil tespit sağladığını, iyi fonksiyonel sonuçlara yol açtığını, iyi bir teknikle uygulandığında sıkışma ve başarısızlığı ortadan kaldırdığını belirtmişlerdir. Literatürdeki ortak görüş artan yaş ve osteoporotik hasta profili nedeniyle başın kollabe olması ve komplikasyon oranının artacağı yönündedir (2,21). Çalışmamızda avasküler nekroz %3,4, enfeksiyon %3,4 ve varusta açılma %20,6 olarak, toplam komplikasyon oranı %27,5 olarak saptanmıştır. Avasküler nekroz oranı literatürdeki yayınlarla kıyaslandığında nispeten düşük bulunmuş olmakla birlikte, diğer bulgular literatürle uyumlu saptanmıştır.

Sonuçları asıl etkileyen başın açılmasıdır. Varusta olan kırıklara hakim olmak zordur ve gerekli durumlarda greftleme ve osteosentezde ek vidalama düşünülmelidir. Çalışmamızda AO sınıflaması ile komplikasyonlar ve

**Tablo 3. Yaş sınıflamasına göre değerlendirmeler**

		Yaş (yıl)		p
		<65 yaş (n=21)	≥65 yaş (n=8)	
Kolladiazite aç-opere	Ort ± SD (Medyan)	128,99±9,53 (130)	117,54±16,76 (121,5)	0,097
Kolladiazite aç-sağlam	Ort ± SD (Medyan)	133,50±3,25 (134)	133,50±2,00 (134)	0,863
Constant-Murley-opere taraf	Ort ± SD (Medyan)	82,38±14,82 (81,0)	57,38±15,86 (61,5)	0,001**
	Kötü	4 (19,0)	5 (62,5)	-
	Zayıf	4 (19,0)	3 (37,5)	-
	İyi	4 (19,0)	0 (0)	-
Constant-Murley-sağlam taraf	Ort ± SD (Medyan)	96,57±4,81 (100)	82,00±14,61 (84,5)	0,002**
	Kötü	0 (0)	1 (12,5)	-
	Zayıf	0 (0)	2 (25)	-
	İyi	3 (14,3)	3 (37,5)	-
UCLA-opere taraf	Ort ± SD (Medyan)	31,52±4,61 (33)	26,38±6,99 (28)	0,010*
	Kötü	3 (14,3)	2 (25,0)	-
	İyi	4 (19,0)	5 (62,5)	-
	Mükemmel	14 (66,7)	1 (12,5)	-
UCLA-sağlam taraf	Ort ± SD (Medyan)	34,43±1,25 (35)	31,63±2,62 (31,5)	0,003**
	İyi	1 (4,8)	4 (50,0)	-
	Mükemmel	20 (95,2)	4 (50,0)	-

Mann-Whitney U test, \*p<0,05, \*\*p<0,01, Ort: Ortalama, SD: Standart deviasyon, UCLA: Los Angeles, Kaliforniya Üniversitesi

postoperatif Constant-Murley omuz skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Biz bunu proksimal anatomik kilitli plak ile yapılan stabil osteosentezden sonra erken başlanan egzersizler sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Humerus üst uç kırıklarında açık redüksiyon ve internal tespit için kullanılan yaklaşımlar deltopektoral insizyon ve deltoid split yaklaşımdır (22). Olgularımızın hepsinde deltopektoral insizyon uyguladık. Olgularımızın hiçbirinde aksiller sinir hasarı oluşmadı. Yumuşak dokuyu koruyucu yaklaşımın avasküler nekroz ve enfeksiyonu önlemede faydalı olacağına ve ameliyat sonrası dönemde rehabilitasyonu kolaylaştıracağına inandığımızdan operasyon esnasında yumuşak doku diseksiyonuna mümkün olduğunca dikkat edilmiştir. Kılıç ve ark. (22) yaptığı bir çalışmada deltopektoral yaklaşım ile deltoid split yaklaşım arasında ortalama Constant-Murley skorları arasında fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda operasyona alınma süresine bakarak beş günden önce ve sonra alınanlar olarak iki grup halinde değerlendirdiğimizde; ameliyata alınma sürelerinin kollodiazifer açılanma, Constant-Murley ve UCLA skorları arasında bir farka yol açmadığını belirledik. Hastanede kalış sürelerinin, takip sürelerinin ve operasyon sürelerinin de fonksiyonel sonuçlar üzerine etkisi saptanmadı.

Çalışmamızda hasta yaşının fonksiyonel sonuçları etkilediğini gözlemledik. Altmış beş yaş üzerinde kemik kalitesinin düştüğü ve osteoporoz nedeniyle tarama yapılması literatürde birçok yayında önerilmektedir (23). Olgularımızı 65 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayırdığımızda 65 yaş üzerinde fonksiyonel sonuçların anlamlı olarak düştüğünü saptadık. Hastaların sağlam taraflarını fonksiyonel açıdan karşılaştırdığımızda 65 yaş üzerinde fonksiyonel sonuçların anlamlı derecede düştüğünü gözlemledik. Hastaların yaş grupları ilerlediğinde omuz ekleminin fonksiyonel hareketlerinin azaldığı ve ameliyat sonrası dönemlerde bu bulguların göz önünde bulundurularak değerlendirmenin bu sonuçlara göre yapılması gerekmektedir. Hastaların oluşacak sonuçlar konusunda bilgilendirilmesi ve gerçekçi beklentilerin oluşması sağlanmalıdır.

## Sonuç

İnsan ömrü ortalamasının uzaması ve gelişen teknoloji sonucunda artan hızlı araç kullanımı nedeniyle yüksek enerjili travma ile genç popülasyonda ve genellikle ev içi düşme gibi düşük enerjili yaralanmalarla oluşan humerus üst uç kırıklarının sıklığı artmaktadır. Cerrahi tekniklerin, kullanılan implantların ve rehabilitasyon programlarının gelişmesi sonucunda açık redüksiyon ve internal tespit daha sık tercih edilmektedir. Özellikle proksimal anatomik kilitli plakların osteoporotik kırıklarda bile erken hareket ve rehabilitasyona izin verebilmesi, titanyum olması sebebiyle

biyo-uyumluluğunun daha fazla olması artan tercih sebeplerinin başında gelmektedir.

Altmış beş yaş üstünde osteoporozla bağlı olarak basit düşmelerle humerus üst uç kırığı oluşabilmektedir. Bu yaş grubu popülasyonunun artması ile bu kırıklarla karşılaşma oranı artmaktadır. Fonksiyonel sonuçların artması için erken harekete başlanması bu kırıklarda hayati önem arz etmektedir. Proksimal kilitli anatomik plaklar çok yönlü vida uygulanabilmesi ve kilitli vidalarla stabiliteye katkı sağlaması nedeniyle osteoporozlu hastalarda güvenle kullanılabilir. Parçalı kırıklarda ve döndürücü manşet yırtıklarının da eşlik ettiği yaralanmalarda plak üzerindeki delikler sayesinde döndürücü manşet onarımına da katkı sağlamaktadır.

Cerrahi teknikler çeşitlilik göstermektedir. Kırığın iyi analiz edilmesi, preoperatif planlamanın doğru yapılmasını sağlar. Redüksiyonu kolay sağlama açısından kırıklar mümkün olduğunca erken dönemde tespit edilmelidir. Yumuşak dokuya saygılı davranılması postoperatif dönemde karşılaşılan sorunları azaltmakta ve azalan yapışıklıklar sayesinde rehabilitasyondan daha fazla fayda görüldüğüne inanılmaktadır.

## Yazarlık Katkıları

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Vijayvargia M, Pathak A, Gaur S. Outcome analysis of Locking Plate Fixation in Proximal Humerus Fracture. J Clin Diagn Res 2016;10:RC01-5.
2. Egol KA, Ong CC, Walsh M, Jazrawi L, Tejwani N, Zuckerman JD. Early Complications in Proximal Humerus Fractures (OTA Types 11) Treated With Locked Plates. J Orthop Trauma 2008;22:159-64.
3. Lind T, Kroner K, Jensen J. The epidemiology of fractures of the proximal humerus. Arch Orthop Trauma Surg 1989;108:285-7.
4. Wijnman AJ, Roolker W, Patt TW, Raaymakers EL, Marti RK. Open resection and internal fixation of the three and four part fractures of the proximal humerus. J Bone Joint Surg Am 2002;84:1919-25.
5. Iannotti JP, Ramsey ML, Williams GR, Warner JJP. Nonprosthetic management of proximal humeral fractures. J Bone Joint Surg Am 2003;85:1578-93.
6. Kannus P, Palvanen M, Niemi S, Parkkari J, Jarvinen M, Vuori I. Osteoporotic fractures of the proximal humerus in elderly Finnish persons: sharp increase in 1970-1998 and alarming

- projections for the new millennium. *Acta Orthop Scand* 2000;71:465-70.
7. Rees J, Hicks J, Ribbans W. Assessment and management of three and four part proximal humerus fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1998;353:18-29.
  8. Rajesekhar C, Ray PS, Bhamra MS. Fixation of proximal humeral fractures with the polaris nail. *J Shoulder Elbow Surg* 2001;10:7-10.
  9. Helfen T, Siebenburger G, Mayer M, Bocker W, Ockert B, Haasters F. Operative treatment of 2-part surgical neck fractures of the proximal humerus (AO 11-A3) in the elderly: Cement augmented locking plate PHILOSTM vs. proximal humerus nail MultiLoc®. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2016;17:1-7.
  10. Burke NG, Kennedy J, Cousins G, Fitzpatrick D, Mullet H. Locking plate fixation with and without inferomedial screws for proximal humeral fractures: a biomechanical study. *J Orthop Surg* 2014;22:190-4.
  11. Neer CS, Four-segment classification of proximal humeral fractures: Purpose and reliable use. *J Shoulder Elbow Surg* 2002;11(4):389-400.
  12. Neer CS, *Shoulder reconstruction*. Philadelphia WB Saunders, 1990.
  13. Zyato K, Ahrengart L, Sperber A, Törnkvist H. Treatment of displaced proximal humerus fractures in elderly patients. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:412-7.
  14. Kayalar M, Toros T, Bal E, Özaksar K, Gürbüz Y, Ademoğlu Y. Proximal humerus kırıklarında perkütan tespit için hasta seçiminin önemi. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;43:35-41.
  15. Agudelo JF, Shürmann M, Stahel P, et al. Analysis of efficacy and failure in proximal humerus fractures treated with angular stable locking plates. *J Orthop Trauma* 2007;21:676-81.
  16. Koukakis A, Apostolou CD, Taneja T, Korres DS, Amina A. Fixation of proximal humerus fractures using the PHILOS plate: early experience. *Clin Orthop Relat Res* 2006;(442):115-20.
  17. Korkmaz MF, Aksu N, Göğüş A, Debre M, Kara AN, Işıklar ZU. Proximal humerus kırıklarında kilitli plak PHILOS ile internal tespit sonuçları, *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:97-105.
  18. Atalar AC, Demirhan M, Uysal M, Seyahi A. Treatment of Neer type 4 impacted valgus fractures of the proximal humerus with open reduction, elevation and grafting. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2007;41:113-9.
  19. Gardner MJ, Boraiah S, Helfet DL, Lorich DG. Indirect Medial Reduction and Strut Support of Proximal Humerus Fractures Using an Endosteal Implant. *J Orthop Trauma* 2008;22:195-200.
  20. Parmaksizoğlu AS, Sökücü S, Özkaya U, Kabukçuoğlu Y, Gül M. Locking plate fixation of three- and four-part proximal humeral fractures. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2010;44:97-104.
  21. Rodop O, Kiral A, Akmaz İ, Arpacioğlu MÖ, Şanel S, Kaplan H. Yaşlı hastalarda deplase parçalı eklem içi proximal humerus kırıklarında primer hemiartroplasti uygulamalarının erken sonuçları. *The Journal of Arthroplasty* 2002;13:78-84.
  22. Kılıç B, Uysal M, Çınar BM, Özkoç G, Demirörs H, Akpınar S. Early results of treatment of proximal humerus fractures with the PHILOS locking plate; *Acta Orthop Traumatol Turc* 2008;42:149-53.
  23. U.S Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis: U. S. preventive services task force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2011;154:356-64.





# Omuz İnstabilite Cerrahisinin Kısa Dönem Sonuçları

## Short-Term Results of Shoulder Instability Surgery

Erhan Bayram, Ahmet Kamil Ertürk, Cem Yıldırım, Doğan Atlıhan,  
Mahmut Ercan Çetinus\*, Murat Yılmaz

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

\*Gaziosmanpaşa Medical Park Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, omuz instabilitesi için artroskopik cerrahinin sonuçlarını tartışmayı amaçladık ve cerrahinin başarısını belirlemek için instabilite testlerinin değerini göstermeyi planladık.

**Yöntemler:** Bu çalışmaya 2008-2013 yılları arasında omuz instabilitesi nedeniyle opere edilen hastalar dahil edildi. Visual analog skala, Rowe ve Oxford skorları preoperatif ve son takipte kaydedildi. Son muayenedeki fizik muayene bulguları kaydedildi. Sonuçlar SPSS ile analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmaya 21 hasta dahil edildi. İki hastada redislokasyon görüldü. Kemik Bankart lezyonu bulunmayan hastalarda redislokasyon gözlenmedi. Tüm klinik skorlar anlamlı derecede iyileşti. Korkutma testi negatif olanlarda klinik skorlar daha iyi idi.

**Sonuç:** Artroskopik Bankart onarımı, omuz instabilitesinin tedavisinde etkili bir yöntemdir. Osseöz Bankart lezyonun varlığı cerrahi prognoz için çok önemli bir faktördür. Korkutma testi postoperatif takiplerde kullanışlıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Artroskopi, omuz instabilitesi, Bankart

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to discuss the result of arthroscopic surgery for shoulder instability and we planned to show the value of instability tests for determining success of surgery.

**Methods:** Patients, who were operated for shoulder instability between 2008 and 2013, were included in this study. Visual analogue scale, Rowe and Oxford shoulder scores of the patients were recorded preoperatively and at the final follow-up visit. Physical examination findings were noted at the final follow-up visit. Results were analyzed using SPSS.

**Results:** Twenty one patients were included in this study. Re-dislocation was detected in two patients. There was no re-dislocation in patients with an osseous Bankart lesion. All clinical scores improved in all patients, however those with a negative apprehension test had better clinical scores.

**Conclusion:** Arthroscopic Bankart repair is an effective procedure for the treatment of shoulder instability. Presence of osseous Bankart lesion plays an important role in the prognosis. Apprehension test is useful for assessing shoulder stability in the postoperative follow-up.

**Keywords:** Arthroscopy, shoulder instability, Bankart

### Giriş

Omuz ekleminin biyomekaniği, sınırlı kemik desteği ile çok geniş hareket aralığı sağlaması nedeni ile özelliğidir. Omuz ekleminin dinamik ve statik stabilizatörlerinin koordineli bir şekilde çalışması humerus başını glenoid üzerinde tutmak için şarttır ve bu uyumun bozulması çıkık ile sonuçlanır (1). Eklem çıkıklarının %45'i omuzu ilgilendirir ve glenohumeral eklem insan vücudunda en sık çıkan eklemidir. Prevelansı %0,1-2 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2-4).

Yirminci yüzyılın başında anterior inferior labrumun glenoid kenarından ayrılması Burkhart ve De Beer tarafından tanımlandıktan sonra tedavi arayışları da hız kazandı. Primer akut öne omuz çıkıklarında, en sık kullanılan teknik glenohumeral eklem kapalı redüksiyonu, immobilizasyonu, sonrasında eklem hareket açıklığını ve gücü geri kazanmak için rehabilitasyonudur (5). Tekrarlayan anterior glenohumeral instabilitede tedavi cerrahidir ve cerrahi başarı için, patoanatomiyi iyi tespit edilmeli, instabiliteye neden olan yumuşak doku defekti,

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Erhan Bayram  
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
İstanbul, Türkiye  
Tel.: +90 212 529 44 00 E-posta: bayerhan@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9426-2831  
**Geliş Tarihi/Received:** 12 Ekim 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 13 Kasım 2017

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of  
University of Health Sciences Haseki Training and  
Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by  
Galenos Yayınevi.

glenoiddeki kemik defekti, humerus başındaki kemik defekti tespit edilmeli ve açık ya da kapalı cerrahi tedavi bunlar doğrultusunda planlanmalıdır (1).

Bu çalışmada anterior glenohumeral instabilite nedeniyle artroskopik olarak anterior labrum tamiri yapılan hastaların kısa dönem sonuçlarının tartışılması, değerlerinin ve omuz instabilite skorları ile ilişkisinin belirlenmesi hedeflenmiştir.

## Yöntemler

Çalışmada 2008-2013 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde omuz instabilitesi nedeniyle cerrahi olarak tedavi edilmiş hastalar retrospektif olarak tarandı. Her hastanın preoperatif dönemdeki visual analog skala (VAS), Rowe ve Oxford omuz skorları not edildi. Her hastanın ilk çıkış öyküsü, cerrahiden önce kaç defa çıktığı, ilk çıkışa neden olan hadise ve şiddeti, lezyonun olduğu taraf ve dominant ekstremitte not edilmişti. Hastaların preoperatif radyolojik görüntüleri ve ameliyat notları değerlendirilerek Bankart lezyonunun varlığı, buna eşlik eden kemik Bankart, Hill-Sachs, superior labrum anterior posterior lezyon (SLAP), anterior labraligamentöz periosteal sleeve avülsiyonu (ALPSA), glenohumeral ligamanın humeral avülsiyonu (HAGL), rotator manşet yırtığı gibi lezyonların varlığı not edildi. Hastanın şikayetleri başladıktan sonra cerrahiye kadar geçen süre not edildi. Tüm ameliyatlar beş yıldan daha fazla artroskopik cerrahi tecrübesi olan iki ortopedi uzmanı tarafından yapıldı. Hastalara ameliyat sonrası omuz kol askısı verildi. İlk üç hafta hareket kısıtlaması yapıldı. Üçüncü hafta pasif omuz hareketlerine, dördüncü hafta aktif omuz hareketlerine başlandı. İkinci ay dirence karşı omuz egzersizlerine başlandı ve altıncı ay spora dönüşüne izin verildi. Baş üzeri aktiviteler için bir sene bekleme önerildi.

Hastalar operasyondan sonra en az altı ay geçmesi koşuluyla son kontrollere çağırıldı. Son kontrollerinde hastaların VAS, Oxford ve Rowe skorları tekrar dolduruldu. Hastalar omuz artroskopisi ile beş yıldan uzun süredir ilgilenen uzmanımız tarafından muayene edildi. Her hastaya korkutma testi, yerine koyma testi, anterior release testi, öne çekmece testi, yüklenme ve kaydırma testi, hiperabdüksiyon testi uygulandı ve sonuçlar not edildi. Yine hastaların abdüksiyonu, öne fleksiyonu, dış rotasyonu gonyometri ile ölçüldü ve iç rotasyon elin sırttaki pozisyonuna göre değerlendirildi. Redislokasyon varlığı cerrahi başarısızlık olarak kabul edildi ve her hasta bu konuda sorgulandı.

## İstatistiksel Analiz

Elde edilen bu veriler ileri değerlendirme ve istatistiksel inceleme için SPSS programına aktarıldı. İstatistiksel analizler SPSS (for Windows 19.0, standart versiyon) paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal (nümerik) veriler ortalama ±

standart sapma olarak verildi. İki grup karşılaştırmasında eşleştirilmiş Student t-testi veya gerektiğinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal olmayan veriler için uygun olması durumunda 2x2 olasılık tabloları için Yates düzeltmeli ki-kare testi ve Fisher'in kesinlik (Fisher's exact) testi kullanıldı. Sayısal parametreler arasındaki korelasyonların analizi Pearson, sayısal olmayanlar arasındaki korelasyonlar ise Spearman'in ro (rho) korelasyon testi ile yapıldı. Grupların karşılaştırılmasında Student t-testi veya gerektiğinde tek yönlü veya çoklu varyans analizi (ANOVA) kullanıldı.  $P<0,05$  anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya 23 hasta katıldı. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı  $27,39\pm 10,58$  (dağılım 13-55) idi. Hastaların ameliyat olana kadar geçen süredeki çıkık sayısı  $15,04\pm 11,57$  (0-40) idi. Çalışmaya katılan iki hastanın çıkık öyküsü yoktu. Bu iki hastadan bir tanesinin çok yönlü instabilitesi mevcuttu. Diğerinin ise travma sonrası gelişmiş subluksasyonu mevcuttu. Bu iki hastada da kapalı redüksiyon gerektirecek bir çıkık öyküsüne rastlanmadı. Hastaların cerrahiye kadar geçen ortalama süreleri  $42,57\pm 38,69$  (4-150) aydı. Hastaların cerrahiden final kontrole kadar geçen süreleri ortalama  $31,22\pm 22,29$  (dağılım 6-68) aydı. Final kontrollerinde hastaların hareket açıklığına bakıldığında abdüksiyon ortalama  $159,13\pm 7,33$  (dağılım 140-170), fleksiyon  $158,48\pm 6,98$  (dağılım 150-170), dış rotasyon  $132,17\pm 6,71$  (dağılım 120-150) idi. Çalışmaya katılan hastaların preoperatif VAS skoru  $48,89\pm 33,4$  ve postoperatif VAS skoru  $13,61\pm 24,95$  idi, skorlardaki bu değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,001$ ). Hastaların preoperatif Oxford skoru  $26,57\pm 8,26$ , postoperatif Oxford skoru  $16,96\pm 6,55$  idi. Yine hastaların preoperatif Rowe skoru  $35,65\pm 14,64$  ve postoperatif Rowe skoru  $88,7\pm 19,78$  idi. Her iki skordaki değişim de istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,01$ ;  $p<0,01$ ). Çalışmaya katılan hastaların 19'u (%82,6) erkek, dördü (%17,4) kadındı. Çalışmaya katılan hastaların 16'sı (%69,6) sağ omuzlarından, yedisi (%30,4) sol omuzlarından ameliyat edildi. Hastaların 21'inde (%91,3) dominant ekstremitte sağ taraf iken, ikisinde (%8,7) dominant ekstremitte sol omuz idi. Biri hariç tüm hastalarda Bankart lezyonu mevcuttu. Bankart lezyonu olmayan hastanın çok yönlü instabilitesi mevcuttu. Çalışmaya katılan hastaların Bankart lezyonu dışında ek lezyonlarının varlığı araştırıldığında dört hastada (%17,4) kemik Bankart lezyonu, altı hastada (%26,1) Hill-Sachs lezyonu ve beş hastada (%21,7) SLAP lezyonu mevcuttu. Yirmi üç hastanın 22'sinde Bankart tamiri yapıldı. Bankart tamiri yapılmayan hastaya antero-inferior kapsüler pilikasyon yapıldı. SLAP lezyonu olan beş hastanın tamamına SLAP tamiri uygulandı. Postoperatif dönemde yapılan instabilite muayenelerine bakıldığında

yedi hastada (%30,4) korkutma testi, altı hastada (%26,1) yerine koyma testi, beş hastada (%21,7) "anteior release" testi, iki hastada (%8,7) öne çekmece testi, üç hastada (%13) "load and shift" testi, beş hastada (%21,7) hiperabdüksiyon testi pozitif olarak bulundu. Redislokasyon varlığı postoperatif dönemde instabilitenin tekrarı kabul edilerek mevcut instabilite testlerin sensitivite ve spesifitesi değerlendirildiğinde, korkutma testinin sensitivitesi %100, spesifitesi ise %76,2 olarak bulundu. Diğer testlere bakacak olursak yerine koyma testinin sensitivitesi %100, spesifitesi %81 olarak bulundu. Anterior release testi için sensitivite oranı %50 spesifite oranı %81 olarak bulundu. Öne çekmece testinin sensitivitesi %50 spesifitesi %95,2, "load and shift" testinin sensitivitesi %50 spesifitesi %90,5, hiperabdüksiyon testinin sensitivitesi %50, spesifitesi %81 olarak bulundu. Çalışmaya katılan hastaların 14'ü (%61) dominant ekstremitelerindeki omuz instabilitesi nedeniyle, dokuzu (%39) dominant olmayan ekstremitedeki omuz instabilitesi nedeniyle opere edildi. Hastanın dominant tarafının etkilenip etkilenmemesinin postoperatif sonuçlara etkisi incelendiğinde hem dominant ekstermitesini hem de dominant olmayan ekstermitesini etkilenen hastalarda Oxford ve Rowe skorlarındaki değişim anlamlı bulunsa da dominant ekstermitesinin etkilenmesinin ya da etkilenmemesinin sonuçlar üzerine bir etkisi olmadığı görüldü ( $p=0,278$ ;  $p=0,870$ ). Hastalarda eşlik eden lezyonların varlığının postoperatif dönemdeki skorlardaki değişime etkileri incelendiğinde Hill-Sachs lezyonu varlığı ya da SLAP varlığı olan hasta grubundaki iyileşme bu lezyonların olmadığı hasta grubu ile benzer düzeyde idi ( $p=0,455$ ;  $0,681/p=0,128$ ;  $0,817$ ). Kemik Bankart varlığı Oxford skorundaki değişim üzerine etkisiz bulunurken, kemik Bankart lezyonu olmayan hastaların Rowe skorundaki değişim anlamlı derecede daha iyi idi ( $p=0,164$ ;  $p=0,018$ ).

Takiplerde iki hastada (%8,7) redislokasyon gelişti. Redislokasyon gelişen iki hastada da kemik Bankart lezyonu mevcuttu. Kemik Bankart lezyonu olmayan 19 hastada redislokasyon görülmezken kemik Bankart lezyonu olan dört hastanın iki tanesinde redislokasyon görüldü. Korkutma testi pozitif olan hastaların final kontroldeki Oxford ve Rowe skorlarına bakıldığında korkutma testi pozitif olan yedi hastanın Oxford skoru  $23,71\pm 2,7$  ve Rowe skoru  $70\pm 27,08$  idi. Korkutma testi negatif olan 16 hastada bu sonuçlar  $14\pm 2,71$  ve  $96,88\pm 6,8$  olarak bulundu. Farklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,01$ ;  $p=0,01$ ). Ancak redislokasyon gelişen olguların bu sonuçları etkileyeceği düşünülerek bu hastalar kayıt dışı tutulduğunda korkutma testi pozitif olan beş hastanın Oxford skoru  $20,1\pm 5,76$  ve Rowe skoru  $84\pm 15,16$  olarak bulundu. Korkutma testi negatif olan 16 hastada bu

sonuçlar  $14\pm 2,71$  ve  $96,88\pm 6,8$  olarak bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,03$ ;  $p=0,013$ ). Diğer 5 instabilite testinde benzer bir ilişkiye rastlanmadı.

## Tartışma

Hem açık cerrahi hem de artroskopik cerrahi ile omuz instabilitesinin tedavisinde iyi sonuçlar elde edilmesi omuz instabilitesinin tedavisini tartışmalı hale getirmiştir. Rowe tarafından tarif edilen açık stabilizasyon düşük rekürrens oranları ile bir çok yazar tarafından hala altın standart kabul edilir (Tablo 1) (6-8).

Açık tamirde; subskapularis tendonunun ve kapsülün diseksiyonu ile labrumun anteroinferior köşesinin ortaya konması, daha sonra çeşitli teknikler ile glenoid kenarına tutturulması amaçlanır. Subskapularis tendonunun diseksiyonu nedeniyle fibröz skar ve tendonda kısalma görülür ve bu da iç rotasyon gücünde azalmaya neden olur (9,10).

Artroskopik teknik ise açık cerrahi ile benzer sonuçları açık cerrahinin bazı dezavantajlarını ortadan kaldırarak elde etmeyi amaçlamaktadır. Ortaya koyduğu avantajlar ise daha az ağrı, daha az hastanede kalış süresi, daha hızlı rehabilitasyona başlama ve daha erken spora dönüşür.

Rhee ve ark. (11) çalışmalarında artroskopik Bankart tamiri ile açık Bankart tamiri sonuçlarını kıyaslamışlar ve artroskopik grupta daha erken kas gücü geri kazanımı bildirmişlerdir. Yine aynı yayında artroskopik grupta ilk altı hafta normal kas gücünün %80'in, üç-altı ay arasında ise normal kas gücünün %90'ından fazlasının geri kazanıldığını bildirmişlerdir.

Etkili fonksiyonel sonuçlar yanında artroskopik tedavi ile açık cerrahiye benzer sonuçlar elde etme hedefi ise, tedavide sütür çapaların kullanılmaya başlaması ile mümkün olmuştur (12-14). Hobby ve ark.'nın (15) çalışmasında açık tamir yapılan grupla artroskopik tamir yapılan grup arasında benzer yetmezlik oranları bildirilmiş ve artroskopik cerrahide sütürankor kullanılan grupta diğer artroskopik tekniklerden daha az yetmezlik oranları bildirilmiştir.

Kim ve Ha (12) ise olgu kontrol çalışmasında açık

**Tablo 1. Artroskopik ve açık cerrahi ile tedavi sonrası rekürrens oranları (12,23-27)**

	Yıl	Rekürrens oranları %	
		Artroskopik	Açık
Guanche ve ark. (23)	1996	33	8
Geiger ve ark. (24)	1997	43	8
Cole ve ark. (25)	2000	16	9
Kim ve Ha (12)	2002	10	10
Fabbricani ve ark. (26)	2004	0	0
Tjoomakaris ve ark. (27)	2006	1	4

cerrahi ve sütünankor ile tedavi edilen hastalar arasında benzer yetmezlik oranı tespit etmişler ancak artroskopik grupta daha iyi fonksiyonel sonuçlarla karşılaşmışlar.

Fabbriciani ve ark. (13) ve Bottoni ve ark. (14) ise prospektif randomize çalışmalarında artroskopik tedaviyi açık cerrahi kadar etkili bulmuşlardır.

Bizim çalışmamızda takip ettiğimiz artroskopik Bankart tamiri uygulanmış 23 hastanın iki tanesinde (%8,7) redislokasyon gelişmiştir. Bu sonuçlar literatürde açık cerrahi sonrası %0-10 arasında değişen redislokasyon oranları ile kıyaslandığında, artroskopik tedavinin açık cerrahi kadar etkili bir tedavi olduğunu düşündürmüştür. Özellikle kemik Bankart lezyonu olmayan 19 hastada hiç redislokasyon gözlenmemesi, izole Bankart lezyonu olan anterior omuz instabilite cerrahisinde, artroskopik Bankart tamerini etkin bir yöntem olarak göstermektedir (Tablo 2).

Omuz instabilitesi genellikle glenoid labrumu etkileyen Bankart lezyonu şeklinde olsa da aynı hasta grubunda

glenoid ya da humerus başında da lezyonlar görülebilir. Glenohumeral instabilite cerrahisinin başarısını doğrudan belirlediği için glenohumeral kemik mimarisindeki düzensizlikler ortaya konmalıdır (16). Glenoidin kemik yapısının bütünlüğü cerrahi başarıyı belirleyen en önemli belirteçlerden biridir (17). Bizim hasta serimizde redislokasyon gelişen iki hasta da kemik Bankart lezyonunun mevcut olması, tüm omuz instabilitelerinde glenoid defektinin var olup olmadığının ortaya konması gerektiğinin önemli bir göstergesidir.

Burkhart ve De Beer (18) çalışmalarında glenoidin armut benzeri bir görünüme sahip olduğunu belirtmiş, ekvator altında oluşacak kemik defektleri ile ortaya çıkan şekli ters armuta benzetmiş ve "ters armut", "invertedpear" tanımını geliştirmişlerdir. Burkhart ve De Beer (18), glenoid defektinin varlığının nüks riskini %4'ten %68'e çıkardığını göstermişler. Altta yatan kemik defektin bulunduğu durumlarda, yumuşak doku ameliyatları sonrası başarısız sonuçlar %68 gibi yüksek bir değerde bildirilmekteyken, bu sayı kontakt sporlarla uğraşan atletlerde %89'a kadar çıkmaktadır (19).

Takip ettiğimiz kemik Bankart lezyonu olmayan 19 hastada redislokasyon gözlenmezken kemik Bankart lezyonu olan dört hastada 2 redislokasyon gözlenmesi, Rowe skorundaki iyileşmenin istatistiksel olarak daha az

**Tablo 2. Klinik skorlardaki değişim**

	Preoperatif	Postoperatif	Anlamlılık
VAS	48,89	13,61	p<0,001
Oxford	26,57	16,96	p<0,001
Rowe	35,65	88,7	p<0,001

VAS: Visual analog skala

**Tablo 3. İnstabilite testlerinin diagnostik değerleri (22,28-31)**

	Duyarlılık	Özgüllük	PLO	NLO	Kaynaklar
Korkutma testi	53-98	56-99	1,1-53	0,02-0,89	Farber ve ark. (22)-Lo ve ark. (28)-van Kampen ve ark. (31)
Yerine koyma	30-96	44-99	0,96-67	0,04-1,0	Farber ve ark. (22)-Lo ve ark. (28)-van Kampen ve ark. (31)
Anterior release	64-92	83,5-99	5,54-58,6	0,09-0,37	Lo ve ark. (28)-Gross ve Distefano (29)-van Kampen ve ark. (31)
Öne çekmece	28-58,3	71-92,7	0,97-7,95	0,45-1,0	Farber ve ark. (22)-van Kampen ve ark. (31)
Yüklenme ve kaydırma	71,7-98	89,9	7,1	0,32	van Kampen ve ark. (31)-Savoie ve ark. (30)
Hiperabdüksiyon	66,7	89	6,06	0,37	van Kampen ve ark. (31)

PLO: Pozitif likelihood oranı, NLO: Negatif likelihood oranı

**Tablo 4. Postoperatif dönemde instabilite testlerinin diagnostik değerleri**

Klinik test	Duyarlılık	Özgüllük	PPD	NPD	PLO	NLO
Korkutma	%100	%76,19	%28,57	%100	4,2	0
Yerine koyma	%100	%80,95	%33,3	%100	5,25	0
Anterior release	%50	%80,95	%20	%94,4	2,62	0,62
Öne çekmece	%50	%95,24	%50	%95,24	10,50	0,53
Yüklenme ve kayırma	%50	%90,48	%33,3	%95	5,25	0,55
Hiperabdüksiyon	%50	%80,95	%20	%94,44	2,62	0,62

PPD: Pozitif prediktif değer, NPD: Negatif prediktif değer, PLO: Pozitif likelihood oranı, NLO: Negatif likelihood oranı

olması, kemik Bankart lezyonun cerrahi başarı için önemli bir belirteç olduğunu tekrar bize göstermektedir.

Literatür tarandığında tarif edilmiş omuz instabilite testlerinin hem instabilite tanısını koymak için hem de prognozu belirlemek için kullanıldığı görülmektedir. Safran ve ark.'nın (20) çalışmasında 52 travmatik omuz çıkığı olan hasta ortalama 39,6 hafta takip edilmiş ve redislokasyon oranı %46,2 olarak bulunmuş. Altıncı hafta muayenesinde korkutma testi pozitif olanlar ve olmayanlar olarak hastalar ikiye ayrıldığında korkutma testi pozitif olanlarda redislokasyon oranı daha yüksek olsa da korkutma testinin prediktif değeri %71 olarak bulunmuş (20).

Tanısal amaçlı kullanımına bakacak olursak Hegedus ve ark.'nın (21) yapmış olduğu metaanalize göre, ağrının yerine korku ve endişenin kriter olarak kullanıldığı korkutma testi, yerine koyma testi ve anterior release testi diagnostik öneme sahip bulunmuştur.

Farber ve ark.'nın (22) çalışmasında ise yine benzer şekilde ağrı yerine endişe kriter olarak belirlendiğinde korkutma testi ve yerine koyma testi, ağrı yerine instabilite bulgularının oluşumu pozitif test için kriter kabul edildiğinde öne çekmece testi anterior travmatik omuz instabilitesini tanımada değerli testler olarak bildirilmiştir (Tablo 3).

## Sonuç

Literatür tarandığında instabilite testlerinin postoperatif dönemdeki diagnostik değerleri ile ilgili yapılmış bir çalışmaya rastlamadık. Redislokasyon varlığı cerrahi kötü sonuç olarak değerlendirildiğinde, postoperatif dönemde, korkutma ve yerine koyma en duyarlı, öne çekmece ve yüklenme/kaydırma testi en özgül testler olarak bulundu. Yine korkutma testi negatif olanlarda elde edilen klinik sonuçlar daha iyi idi. Bu bilgiler ışığında korkutma testi hem cerrahi başarıyı takip değerlendirmede hem de takiplerde önemli bir test olarak değerlendirilebilir (Tablo 4).

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.K.E. Konsept: M.E.Ç. Dizayn: D.A. Veri Toplama veya İşleme: M.Y. Analiz veya Yorumlama: E.B. Literatür Arama: C.Y. Yazan: E.B.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

- Schrumpf MA, Maak TG, Delos D, et al. The management of anterior glenohumeral instability with and without bone loss. *J Bone Joint Surg Am* 2014;96:e12.
- Romeo AA, Cohen BS, Carreira DS. Traumatic anterior shoulder instability. *Orthop Clin North Am* 2001;32:399-409.
- Smith GC, Chesser TJ, Packham IN, Crowther MA. First time traumatic anterior shoulder dislocation: a review of current management. *Injury* 2013;44:406-8.
- Arciero RA, Wheeler JH, Ryan JB, McBride JT. Arthroscopic Bankart repair versus nonoperative treatment for acute, initial anterior shoulder dislocations. *Am J Sports Med* 1994;22:589-94.
- Jakobsen BW, Johannsen HV, Suder P. Primary repair versus conservative treatment of first-time traumatic anterior dislocation of the shoulder: A randomized study with 10-year follow-up. *Arthroscopy* 2007;23:118-23.
- Rowe CR, Patel D, Southmayd WW. The Bankart procedure: a long term end-result study. *J Bone Joint Surg Am* 1978;60:1-16.
- Akpınar S, Demirhan M, Kilicoglu O. Modification of Bankart reconstruction with lateral capsulotomy and selective anatomic repair using suture anchors. *Bull Hosp Jt Dis* 2000;59:88-93.
- Petrera M, Patella V, Patella S, Theodoropoulos J. A meta-analysis of open versus arthroscopic Bankart repair using suture anchors. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2010;18:1742-7.
- Maynou C, Cassagnaud X, Mestdagh H. Function of subscapularis after surgical treatment for recurrent instability of the shoulder using a bone-block procedure. *J Bone Joint Surg Br* 2005;87:1096-101.
- Sachs RA, Williams B, Stone ML, Paxton L, Kuney M. Open Bankart repair: correlation of results with postoperative subscapularis function. *Am J Sports Med* 2005;33:1458-62.
- Rhee YG, Lim CT, Cho NS. Muscle Strength After Anterior Shoulder Stabilization Arthroscopic Versus Open Bankart Repair 2007;11:1859-64.
- Kim SH, Ha KI. Bankart repair in traumatic anterior shoulder instability: open versus arthroscopic technique. *Arthroscopy* 2002;18:755-63.
- Fabbricani C, Milano G, Demontis A, Fadda S, Ziranu F, Mulas PD. Arthroscopic versus open treatment of Bankart lesion of the shoulder: a prospective randomized study. *Arthroscopy* 2004;20:456-62.
- Bottoni CR, Smith EL, Berkowitz MJ, Towle RB, Moore JH. Arthroscopic versus open shoulder stabilization for recurrent anterior instability: a prospective randomized clinical trial. *Am J Sports Med* 2006;34:1730-7.
- Hobby J, Griffin D, Dunbar M, Boileau P. Is arthroscopic surgery for stabilization of chronic shoulder instability as effective as open surgery? A systematic review and meta-analysis of 62 studies including 3044 arthroscopic operations. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:1188-96.
- Howell SM, Galinat BJ. The glenoid-labral socket. A constrained articular surface. *Clin Orthop Relat Res* 1989;243:122-5.
- Piasecki DP, Verma NN, Romeo AA, Levine WN, Bach BR Jr, Provencher MT. Glenoid bone deficiency in recurrent anterior shoulder instability: diagnosis and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2009;17:482-93.

18. Burkhart SS, De Beer JF. Traumatic glenohumeral bone defects and their relationship to failure of arthroscopic Bankart repairs: significance of the inverted-pear glenoid and the humeral engaging Hill-Sachs lesion. *Arthroscopy* 2000;16:677-94.
19. Atalar AC, Bilsel K, Eren İ, Çelik D, Çil H, Demirhan M. Omuz anterior instabilitesine eşlik eden glenoid kemik defektli hastalarda modifiye Latarjet prosedürü. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2013;47:393-9.
20. Safran O, Milgrom C, Radeva-Petrova DR, Jaber S, Finestone A. Accuracy of the Anterior Apprehension Test as a Predictor of Risk for Redislocation After a First Traumatic Shoulder Dislocation. *Am J Sports Med* 2010;38:972-5.
21. Hegedus EJ, Goode A, Campbell S, et al. Physical examination tests of the shoulder: a systematic review with meta-analysis of individual tests. *Br J Sports Med* 2008;42:80-92.
22. Farber AJ, Castillo R, Clough M, Bahk M, McFarland EG. Clinical assessment of three common tests for traumatic anterior shoulder instability. *J Bone Joint Surg Am* 2006;88:1467-74.
23. Guanache CA, Quick DC, Sodergren KM, Buss DD. Arthroscopic versus open reconstruction of the shoulder in patients with isolated Bankart lesions. *Am J Sports Med* 1996;24:144-8.
24. Geiger DF, Hurley JA, Tovey JA, Rao JP. Results of arthroscopic versus open Bankart suture repair. *Clin Orthop Relat Res* 1997;337:111-7.
25. Cole BJ, L'Insalata J, Irrgang J, Warner JJ. Comparison of arthroscopic and open anterior shoulder stabilization. A two to six-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am* 2000;82:1108-14.
26. Fabbriani C, Milano G, Demontis A, Fadda S, Ziranu F, Mulas PD. Arthroscopic versus open treatment of Bankart lesion of the shoulder: a prospective randomized study. *Arthroscopy* 2004;20:456-62.
27. Tjoumakaris FP, Abboud JA, Hasan SA, Ramsey ML, Williams GR. Arthroscopic and open Bankart repairs provide similar outcomes. *Clin Orthop Relat Res* 2006;446:227-32.
28. Lo IK, Nonweiler B, Woolfrey M, Litchfield R, Kirkley A. An evaluation of the apprehension, relocation, and surprise tests for anterior shoulder instability. *Am J Sports Med* 2004;32:301-7.
29. Gross ML, Distefano MC. Anterior release test. A new test for occult shoulder instability. *Clin Orthop Relat Res* 1997:105-8.
30. Savoie FH, Field LD, Atchinson S. Anterior superior instability with rotator cuff tearing: SLAC lesion. *Orthop Clin North Am* 2001;32:457-61.
31. van Kampen DA, van den Berg T, van der Woude HJ, Castelein RM, Terwee CB, Willems WJ. Diagnostic value of patient characteristics, history, and six clinical tests for traumatic anterior shoulder instability. *J Shoulder Elbow Surg* 2013;22:1310-9.



# Correlation Between Vitamin D Level and Platelet Indices in Children Aged 0-18 Years

## 0-18 Yaş Çocuklarda Vitamin D Düzeyi ile Trombosit İndeksleri Arasındaki İlişki

© Cihan Coşkun, © Kamil Şahin\*

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

\*University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Pediatri, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** In this study, we aimed to investigate whether any correlation exists between 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] level and platelet indices in childhood.

**Methods:** We planned a retrospective study. Firstly, we scanned 25(OH)D and hemogram tests in children who presented to our pediatric clinic with any simple complaint from January 2014 to December 2016. We finally included 346 children (168 female and 178 male) aged 0-18 years in order to evaluate the correlation between 25(OH)D level and platelet indices.

**Results:** No significant difference was observed in average age and gender between the study groups ( $p=0.856$  and  $p=0.907$ , respectively). We did not determine any significant difference among seasons in terms of 25(OH)D level ( $p=0.512$ ). Finally, we also did not find any correlation between 25(OH)D and platelet indices in all groups ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** There was no relationship between 25(OH)D level and platelet indices in healthy children.

**Keywords:** 25-hydroxyvitamin D, deficiency, platelet count, mean platelet volume, child

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, 25 hidroksivitamin D düzeyi [25(OH)D] ile trombosit indeksleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Retrospektif bir çalışma planladık. Öncelikle, 2014 Ocak ayı ile 2016 Aralık ayları arasında basit şikayetler ile çocuk kliniğine başvurmuş çocukların 25(OH)D ve hemogram testlerini taradık. Sonuç olarak, yaşları 0-18 arasında olan 346 çocuğu (168 kız, 178 erkek), 25(OH)D düzeyleri ve trombosit indeksleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için çalışmaya dahil ettik.

**Bulgular:** Çalışma gruplarının yaş ortalaması ve cinsiyetleri arasında anlamlı fark gözlemlenmedi ( $p=0,856$  ve  $p=0,907$ ). 25(OH)D düzeyi bakımından mevsimler arasında herhangi önemli bir fark tespit etmedik ( $p=0,512$ ). Son olarak, tüm gruplardaki 25(OH)D düzeyi ile trombosit indeksleri arasında da herhangi bir ilişki bulamadık ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Sağlıklı çocuklarda 25(OH)D düzeyi trombosit indeksleri ile ilişkili değildi. Bununla birlikte, bulgularımızı doğrulayacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

**Anahtar Sözcükler:** 25 hidroksivitamin D, eksiklik, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi, çocuk

### Introduction

Technological developments in the field of *in vitro* diagnostics have recently made it possible to determine various platelet (PLT) indices, which are a group of parameters giving information about total amount of PLTs, their morphology and proliferation kinetics (1,2). PLT indices

including PLT count, plateletcrit (PCT), PLT distribution width (PDW) and mean PLT volume (MPV) are widely used in the field of medicine (3). It has been recently revealed that these indices are associated with various diseases and the prognosis of various diseases as well as hematological system disorders (4,5). However, whether PLT indices are

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Cihan Coşkun  
University of Health Sciences, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Biochemistry,  
İstanbul, Turkey

Phone: +90 505 262 08 24 E-mail: kuzeycihan2012@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8288-8741

**Received/Geliş Tarihi:** 24 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 11 December 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

related to the severity of diseases and patient prognosis or not is still under investigation (6). Under physiological conditions, the amount of PLTs in blood can be maintained in a constant state by regeneration and elimination. Thus, either PLTs or their morphology remain almost stable. Impairment of these conditions by any pathophysiological conditions, which can inhibit PLT production, may increase their activation or cause their death, leading to changes in both PLT count and morphology and, thus, resulting in alterations in PLT indices (7). In a meta-analysis, it was reported that increased MPV was related to mortality after acute myocardial infarction (MI) and restenosis following coronary angioplasty (8). The relationship of increased MPV with severity of sepsis (9), diabetes mellitus (DM) (10), stroke (11), hypertension (12) and venous thromboembolism (13) as well as MI has been reported (8). In their study, Abdel-Razik et al. (14), MPV and PDW were significantly increased in patients with ascitic fluid infection and it was concluded that MPV measurement could be considered a diagnostic test in predicting ascitic fluid infection.

Vitamin D is essential for calcium metabolism and bone structure. Its deficiency is associated with rickets in children (15). It has been reported that vitamin D deficiency was associated with several pathological conditions, such as cardiovascular diseases, cancer and DM, although all the mechanisms have not been fully understood (10,14). In a few studies carried out on healthy adults, it was stated that vitamin D deficiency may lead to immunological disorders, inflammation and increases in the level of various proinflammatory cytokines, thus, that vitamin D deficiency may cause increased MPV through increasing cytokines and adhesion molecules (16,17).

We aimed to evaluate whether there was any correlation between some PLT indices and 25 hidroksivitamin D [25(OH)D] in children aged 0-18 years since there has not been any study investigating this issue in childhood.

## Methods

### Study Design

We carried out a retrospective study including 346 children (168 female and 178 male) who were admitted to the pediatric clinic with any simple complaint and underwent laboratory tests, including 25(OH)D and PLT indices from January 2014 to December 2016. Blood samples were taken at different seasons. Ethics committee approval was received for this study from the Local Ethics Committee of Haseki Training and Research Hospital (approval date: 21/06/2017, approval number: 510).

We divided the patients into three groups: group 1 included children with a 25(OH)D level of <20 ng/mL; group 2 included those with a 25(OH)D level of 20-32 ng/

mL; and group 3 consisted of individuals with a 25(OH)D level of >32 ng/mL. A 25(OH)D level of <20 ng/mL was considered deficiency, a level of 20-32 ng/mL was considered insufficiency, and a level of >32 ng/mL was considered adequacy (18).

Serum levels of 25(OH)D were measured by a direct competitive chemiluminescence immunoassay method on the Liaison Analyzer (DiaSorin S.p.A., Italy). PLT count was analyzed by hydrodynamic focusing (DC detection). MPV was calculated by the following formula:  $MPV (fL) = [(PCT (\%)/PLT \text{ count } (\times 10^9/L))]$ . PCT was the ratio of the PLT volume to the whole blood volume. PDW was determined by using a histogram of PLT particle size distribution. PLT indices were analyzed using Sysmex XE-2100 hematology analyzer (TOA Medical Electronics, Kobe, Japan). Other laboratory tests were conducted by spectrophotometric method using AU2700 biochemical auto-analyzer (Beckman Coulter, Inc. USA).

### Statistical Analysis

Statistical analysis was carried out using the Statistical Package for Social Sciences 21 (SPSS) package program (IBM, New York, USA). Data were summarized using mean (X), and standard deviation (SD) for quantitative variables. Normality of the quantitative data was evaluated using the Kolmogorov-Smirnov test. Homogeneity of variances was evaluated via Levene's test for each group. A chi-square test was used for evaluating categorical variables. One-Way ANOVA test was performed to examine the differences between the groups. Student's t-test was used to compare the results obtained from both sexes. Pearson correlation coefficient was then applied to evaluate the relationship of 25(OH)D with PLT indices and other biochemical variables. The probability value (p) was set at <0.05. The results were reported as (X)  $\pm$  SD. The power of this study was carried out through using the function of SPSS named as calculating power and probability of type 2 error (beta) value.

### Results

There was no statistically significant difference in average age and sex between the study groups. The power of this study, which involves three groups, was calculated to be 1. The type 1 error was set at 80%, and the type 2 error (p) was set at 0.05. There was no significant difference among the groups in terms of mean PLT indices and various biochemical analytes (p>0.05, for all) except for the level of 25(OH)D (p<0.001). Demographic characteristics and laboratory test results in each group together with the p values are given in Table 1. 25(OH)D and PLT indices were examined after each group was categorized according to sex. When these data were evaluated within the groups, there was no significant



difference in all parameters between genders ( $p>0.05$  for all) (Table 2). In addition, no difference was determined among seasons ( $p=0.512$ ) in terms of 25(OH)D levels ( $p=0.512$ ) (Table 3).

There was no correlation between 25(OH)D levels and MPV ( $r=0.073$ ,  $p=0.257$ ) and PDW ( $r=0.001$ ,  $p=0.986$ ) in all groups. Similarly, no correlation was observed between 25(OH)D and PLT count ( $r=0.062$ ,  $p=0.329$ ). PCT had also no correlation with 25(OH)D ( $r=0.086$ ,  $p=0.177$ ) and other PLT indices. Moreover, 25(OH)D had no correlation with calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase, however, there was a very weak negative correlation between parathyroid hormone and 25(OH)D in group 1 ( $r=-0.238$ ,  $p=0.108$ ), as a result of comparison within subgroups.

Finally, the age of children did not have an effect on 25(OH)D, PDW and PCT values, whereas MPV had a weak

positive correlation with age ( $r=0.338$ ,  $p<0.001$ ). There was a weak inverse correlation between PLT count and age ( $r=-0.263$ ,  $p<0.001$ ).

## Discussion

In the literature, there are few studies including adults, however, to our knowledge, this is the first study conducted in children. In this study, we did not find any correlation between 25(OH)D and PLT indices in all groups. This result means that vitamin D deficiency was not associated with increased MPV. On the contrary, a study conducted in adult subjects with vitamin D deficiency revealed that there was a negative correlation between vitamin D and MPV (16). A similar result was also found by another study involving patients with primary ovarian insufficiency (POI); it was reported that vitamin D was negatively correlated

**Table 1. Demographic characteristics and laboratory test results in study groups**

	Group 1 (n=170)	Group 2 (n=95)	Group 3 (n=81)	p value
Age (years)	5.7±5.8	6.7±5.9	6.6±5.9	0.856
Gender (female/male)	81/89	46/49	41/40	0.907
Platelets ( $\times 10^9/L$ )	322±85	306±76	325±76	0.298
MPV (fL)	8.9±1.1	8.9±1.1	9.0±1.1	0.196
PDW (fL)	14.3±2.2	14.2±2.3	14.8±2.0	0.510
PCT (%)	0.29±0.07	0.27±0.07	0.29±0.06	0.152
Calcium (mg/dL)	10.0±0.4	9.9±0.4	9.9±0.5	0.124
Phosphorus (mg/dL)	5.0±0.7	4.9±0.7	5.0±0.8	0.767
ALP (IU/L)	245±132	249±100	233±93	0.699
PTH (pg/mL)	36±18	38±16	40±21	0.583
Vitamin D (ng/mL)	11.9±4.2	25.0±3.4	42.8±10.0	<0.001

Group 1 shows that the subjects are the level of vitamin D<20 ng/mL, group 2: vitamin D: 20-32 ng/mL, and group 3: vitamin D: >32 ng/mL Results are given as mean  $\pm$  standart deviation, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, PCT: Plateletcrit, ALP: Alkaline phosphatase, PTH: Parathyroid hormone

**Table 2. Vitamin D and platelet indices in subgroups stratified by sex**

Variables	Group 1		Group 2		Group 3	
	Female (81)	Male (89)	Female (46)	Male (49)	Female (41)	Male (40)
Vitamin D (ng/mL)	11.5±4.1	12.4±4.2	25.4±3.4	24.7±3.4	44.3±8.9	41.3±10.9
Platelets ( $\times 10^9/L$ )	326±75	304±85	300±71	315±93	333±68	306±78
MPV (fL)	9.0±1.2	9.0±0.9	9.2±1.0	9.0±1.4	9.1±1.0	9.2±1.2
PDW (fL)	14.3±2.2	14.3±2.3	13.7±2.5	14.6±1.8	14.7±2.1	14.2±2.0
PCT (%)	0.29±0.07	0.28±0.07	0.29±0.07	0.28±0.09	0.30±0.06	0.29±0.08

Results are given as mean  $\pm$  standart deviation, MPV: Mean platelet volume, PDW: Platelet distribution width, PCT: Plateletcrit

**Table 3. The mean values of vitamin D according to seasons**

Variables	Summer	Autumn	Spring	Winter	p value
Vitamin D (ng/mL)	23.71±15.15	23.0±12.5	21.1±12.3	22.9±14.7	0.512

Results are given as mean  $\pm$  standart deviation

with MPV, and patients with POI had lower vitamin D and higher MPV than controls (19). We also observed that there was no correlation between vitamin D and PDW. We also did not find any correlation between vitamin D and PLT count and PCT in all groups. We did not find any study on the association of vitamin D with PLT and PCT in the literature. However, PCT, the arithmetic product of the PLT count and volume, is also a reliable marker of PLT activation as well as MPV, and a positive correlation has also been reported between PCT and PLTs in previous studies (20). This knowledge regarding PLT and PCT may explain why there was no correlation between these indices and vitamin D.

The age of children did not have any effect on 25(OH) D, PDW and PCT. There was a weak negative correlation between PLT count and age and a weak positive correlation between MPV and age in all groups. Our findings were fairly consistent with the literature, except for MPV which displayed inconsistent results in previous studies (21). We also observed that there was no difference between genders in terms of 25(OH)D levels and PLT indices in all groups. However, a study reported that PLT indices, except for PDW, were higher in female patients than in males (21). In accordance with our study, other studies reported that there was no difference in vitamin D levels and PDW between genders (16,22). On the contrary, a study reported that females had borderline significantly higher 25(OH)D levels than in men (23). In addition, we did not observe a seasonal variation of 25(OH)D levels. The reason may be that vitamin D intake and sun exposure could not be inquired exactly in all subjects since the present study had a retrospective study design. Whereas, some studies have reported the effects of vitamin D intake and sun exposure on the level of vitamin D (24,25).

Our study has some limitations: firstly, it has a retrospective nature. Besides, some diseases, which may be caused by PLT activation, could not be assessed in this study. Prospective studies with larger samples, which may enable more detailed inquiry of subjects, i.e. status of vitamin D intake in children as well as including subjects with some diseases being claimed to cause larger PLTs originating from PLT activation.

## Conclusion

It was found that 25(OH)D levels were not related to PLT indices in healthy children. On the other hand, we assume that further studies are needed to validate our findings.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: K.Ş. Concept: C.C., K.Ş. Design: C.C. Data Collection or Processing: K.Ş. Analysis or Interpretation: C.C., K.Ş. Literature Search: C.C. Writing: C.C.

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

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

## References

1. Beyan C, Kaptan K, Irfan A. Platelet count, mean platelet volume, platelet distribution width, and plateletcrit do not correlate with optical platelet aggregation responses in healthy volunteers. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:161-4.
2. Guclu E, Durmaz Y, Karabay O Effect of severe sepsis on platelet count and their indices. *Afr Health Sci* 2013;13:333-8.
3. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Platelet indices are novel predictors of hospital mortality in intensive care unit patients. *J Crit Care* 2014;29:885.e1-6.
4. Sezgi C, Taylan M, Kaya H, et al. Alterations in platelet count and mean platelet volume as predictors of patient outcome in the respiratory intensive care unit. *Clin Respir J* 2015;9:403-8.
5. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985;13:818-29.
6. Zhang S, Cui YL, Diao MY, Chen DC, Lin ZF. Use of Platelet Indices for Determining Illness Severity and Predicting Prognosis in Critically Ill Patients. *Chin Med J* 2015;128:2012-8.
7. Gadó K, Domján G. Thrombocytopenia. *Orv Hetil* 2014;155:291-303.
8. Chu SG, Becker MD, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009;8:148-56.
9. Catal F, Tayman C, Tonbul A, et al. Mean platelet volume (MPV) may simply predict the severity of sepsis in preterm infants *Clin Lab* 2014;60:1193-200.
10. Kodiatte TA, Manikyam UK, Rao SB, et al. Mean platelet volume in Type 2 diabetes mellitus. *J Lab Physicians* 2012;4:5-9.
11. Cho SY, Jeon YL, Choi SK, Suh JT, Lee HJ, Park TS. Mean platelet volume in Korean patients with acute ischemic stroke: a gender difference. *Platelets* 2013;24:75-6.
12. Bulur S, Önder HI, Aslantas Y, et al. Relation between indices of end-organ damage and mean platelet volume in hypertensive patients. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012;23:367-9.
13. Gulcan M, Varol E, Etili M, Aksoy F, Kayan M. Mean platelet volume is increased in patients with deep vein thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:427-30.
14. Abdel-Razik A, Eldars W, Rizk E. Platelet indices and inflammatory markers as diagnostic predictors for ascitic fluid infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:1342-7.
15. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008;122:398-417.
16. Cumhuri Cure M, Cure E, Yuces S, Yazici T, Karakoyun I, Efe H. Mean platelet volume and vitamin D level. *Ann Lab Med* 2014;34:98-103.

17. Cure E, Balik MS, Cumhuriyet Cure M, et al. Is the mean platelet volume predictive of hip fractures in the elderly? *Ann Lab Med* 2013;33:367-70.
18. Eleveli M, Bozacı AE, Şahin K, Duru HN, Çivilibal M, Aktaş BB. Evaluation of serum 25-hydroxy vitamin D and zinc levels in asthmatic patients. *Turk J Biochem* 2016; doi 10.1515/tjb-2017-0002.
19. Kebapçılar AG, Kulaksızoglu M, Ipekci SM, et al. Relationship between mean platelet volume and low-grade systemic coagulation with vitamin D deficiency in primary ovarian insufficiency. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288:207-12.
20. Howarth S, Marshall LR, Barr AL, Evans S, Pontre M, Ryan N. Platelet indices during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Biomed Sci* 1999;56:20-2.
21. Santimone I, Di Castelnuovo A, De Curtis A, et al. White blood cell count, sex and age are major determinants of heterogeneity of platelet indices in an adult general population: results from the MOLI-SANI project. *Haematologica* 2011;96:1180-8.
22. Carnevale V, Modoni S, Pileri M, et al. Longitudinal evaluation of vitamin D status in healthy subjects from southern Italy: seasonal and gender differences. *Osteoporos Int* 2001;12:1026-30.
23. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporos Int* 2009;20:133-40.
24. Krall EA, Sahyoun N, Tannenbaum S, Dallal GE, Dawson-Hughes B. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;321:1777-83.
25. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1080-6.



# A Rare Cause of Upper Gastrointestinal Bleeding: Brunner's Gland Hamartoma

## Üst Gastrointestinal Sistem Kanamasının Nadir Bir Nedeni: Brunner Bezi Hamartomu

✉ Mehmet Uluşahin, ✉ Etem Alhan, ✉ Mehmet Arif Usta

Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Farabi Hospital, Department of General Surgery, Trabzon, Turkey

### Abstract

Brunner's gland hamartoma is a submucosally localized and rarely encountered benign condition. Majority of cases are asymptomatic. Generally, it is diagnosed incidentally during endoscopic examinations of the upper gastrointestinal system (GIS) indicated for other reasons. It may sometimes present with symptoms of GIS bleeding or intestinal obstruction. In this paper, we present a 56-year-old female who was admitted to the emergency department with the complaints of nausea-vomiting and black-colored stool for two days. In upper GIS endoscopy, which was performed due to a pre-diagnosis of upper GIS bleeding, a submucosal mass was detected in the duodenum. The decision of surgery was taken for the patient who had an abdominal computed tomography demonstrating a duodenal mass. As a 4-cm polypoid mass was detected in duodenotomy performed after Kocher manoeuvre, mass excision was performed. The diagnosis of Brunner's gland hamartoma was established based on the pathological analysis of the surgical specimen. The patient, who had no problem, but atelectasis in the postoperative follow-up, was discharged on the postoperative day seven.

**Keywords:** Brunner's gland hamartoma, Brunner's gland hyperplasia, gastrointestinal bleeding, Brunner's gland, duodenum

### Öz

Brunner bezi hamartomu submukozal yerleşimli olan, nadir görülen benign bir durumdur. Büyük çoğunluğu asemptomatiktir. Çoğu zaman başka nedenlerle yapılan üst gastrointestinal sistem (GİS) endoskopilerinde rastlantısal olarak tanı konulur. Bazen GİS kanaması ya da intestinal obstrüksiyon semptomları ile gelebilir. Biz bu yazıda bulantı, kusma ve iki gündür siyah renkli dışkı şikayeti ile acil servise başvuran 56 yaşında kadın hastayı sunduk. Hastaya üst GİS sistem kanaması ön tanısı ile yapılan üst GİS endokopsisinde duodenal submukozal kitle tespit edildi. Çekilen karın bilgisayarlı tomografisinde duodenal kitleden bahsedilen hastada operasyon kararı verildi. Kocher manevrası sonrası yapılan duodenotomide 4 cm'lik polipoid kitle tespit edilmesi üzerine kitle eksizyonu yapıldı ve patolojisi Brunner bezi hamartomu olarak raporlandı. Postop takiplerinde atelettazi dışında problemi olmayan hasta postop yedinci gün taburcu edildi.

**Anahtar Sözcükler:** Brunner bezi hamartomu, Brunner bezi hiperplazisi, gastrointestinal kanama, Brunner bezi, duodenum

### Introduction

Benign tumors of the duodenum are extremely rarely encountered (1). Although they are generally asymptomatic, they may cause symptoms of bleeding and obstruction. Brunner's gland hamartoma, which is one of the benign masses of the duodenum, originates from the Brunner's glands. Brunner's glands are structures located in the duodenal submucosa and secrete digestive enzymes and mucous. Brunner's gland hamartoma may be sessile or pedunculated. They are found frequently in the first

part of the duodenum and rarely in the second part of the duodenum, and they are located more commonly on the posterior wall. It is believed that they do not exhibit malignant transformation.

### Case

A 56-year-old female patient, who did not have any known additional problem, was admitted to the emergency department in another center with the complaints of small amount of hematemesis, nausea and

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Mehmet Uluşahin  
Karadeniz Technical University Faculty of Medicine, Farabi Hospital, Department of General Surgery,  
Trabzon, Turkey

Phone: +90 506 371 34 43 E-mail: ulusahinmehmet@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0212-2103

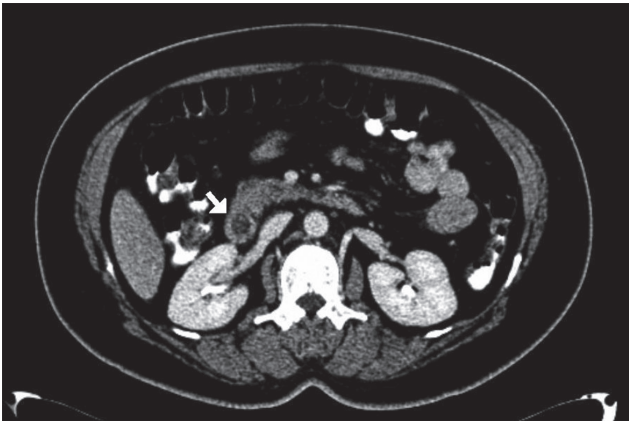
**Received/Geliş Tarihi:** 01 July 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 02 October 2017

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of  
University of Health Sciences Haseki Training and  
Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by  
Galenos Yayınevi.

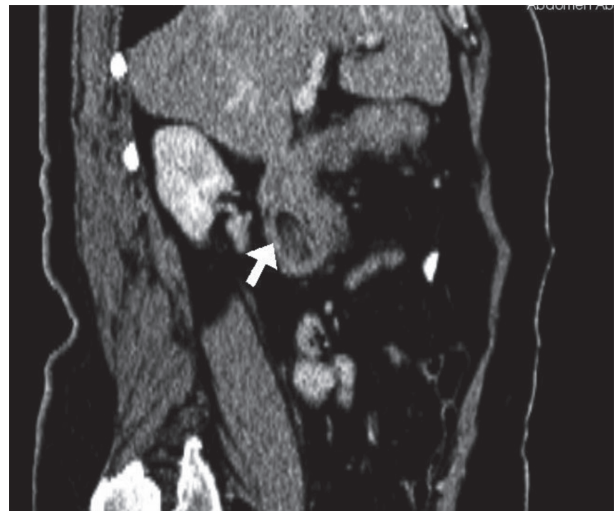
\*Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

black-colored stool. It was learned that she had no such complaints previously. She denied recent weight loss, tobacco use, and alcohol or substance addiction. She did not have any history of a bleeding disorder or medication use. Abdominal examination was unremarkable, however, digital rectal examination revealed melena. Her pulse rate was 110 bpm and blood pressure was 85/55 mmHg. The results of blood tests requested by the emergency department were as follows: hemoglobin: 6 g/dL, white blood cells: 9400/ mm<sup>3</sup> and thrombocyte: 370000 mm<sup>3</sup>. Due to the low level of haemoglobin, three units of blood were transfused. In upper gastrointestinal system (GIS) endoscopy, a submucosally localized mass was observed in the duodenum. No active bleeding was recognized. Abdominal computed tomography (CT) showed a 4-cm mass in the second part of the duodenum. The patient, who was admitted with GIS bleeding and whose haemoglobin value continued to decrease, was referred to our center. The CT scan taken in that center was re-evaluated by our

radiology department and reported as 4-cm mass in the second part of the duodenum (Figure 1-3). Surgery was recommended for the patient. In laparotomy, the first and second parts of duodenum were released by Kocher maneuver. During exploration, a mobile mass which did not invade the surrounding structures was palpated in the second part of the duodenum. Duodenotomy was performed and the lumen was accessed. A pedunculated polypoid mass with the dimensions of approximately 4x2x2 cm, which originated from the second part of the duodenum, was observed and excised with its peduncle included (Figure 4). Duodenotomy incision was closed as a Heineke-Mikulicz pyloroplasty. The patient, who had no problem, but atelectasis in the postoperative follow-up, was discharged without any problem on the postoperative day seven. The pathology was reported as Brunner's gland hamartoma. The patient attends outpatient follow-up visits in stable condition. Informed consent was obtained from the patient.



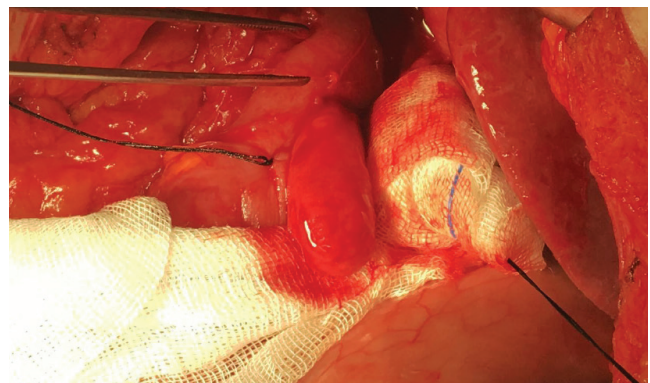
**Figure 1.** Axial, coronal and sagittal abdominal computed tomography scan showed duodenal mass in the second part of the duodenum (white arrows)



**Figure 3.** Axial, coronal and sagittal abdominal computed tomography scan showed duodenal mass in the second part of the duodenum (white arrows)



**Figure 2.** Axial, coronal and sagittal abdominal computed tomography scan showed duodenal mass in the second part of the duodenum (white arrows)



**Figure 4.** A polypoid mass detected in duodenotomy

## Discussion

Brunner's gland hamartoma is a rarely encountered submucosal lesion which was first described in 1835 (1). It accounts for approximately 5% of all duodenal tumors (2). It occurs more commonly in the age group of 40-60 years, although it may occur at any age and in any gender. There are pediatric cases in the literature (3,4). They are generally pedunculated. Brunner's gland hyperplasia and hamartoma are pathologies originating from the Brunner's glands. The terms adenoma, brunneroma, and hamartoma have been used interchangeably with Brunner's gland hamartoma. Generally, those smaller than 1 cm are called hyperplasia and those larger than 1 cm are called hamartoma (4,5). Although its diameters are generally below 1 cm, there are also reported cases with diameters of up to 12 cm (5,6).

Definite pathogenesis remains unknown, however, there are publications suggesting that it may be associated with hyperacidity, inflammation and pancreatitis (3,7,8). Generally, those with small dimensions progress asymptotically and cause no symptoms (7,8). They may be confronted incidentally in upper GIS endoscopy performed because of other reasons. It has been found that some patients, similarly to the patient represented in this article, may present with symptoms of GIS bleeding and intestinal obstruction, and such a case may be mortal (1). Especially in masses with large dimensions, pancreatitis and biliary obstruction related to pressure may develop and laboratory findings and symptoms specific for these clinical conditions may be confronted. Due to localization, large masses may be mistaken with pancreatic head carcinoma.

Differential diagnosis may include leiomyoma, gastrointestinal stromal tumor, neuroendocrine tumor, ectopic pancreas, and pancreatic head carcinomas (5,6). Diagnosis of Brunner's gland hamartoma may be challenging. It may not be diagnostic most of the time even in cases where a biopsy is conducted due to observation of a submucosal lesion in upper GIS endoscopy (8). Endoscopic appearance may be mistaken with a pressing pancreatic mass or primary duodenal carcinomas, as it was in our patient. There are cases which could not be diagnosed preoperatively despite imaging methods, including endoscopy, barium tests and CT, and were diagnosed with laparotomy (8). In centers having the opportunity, endoscopic ultrasonography may be a favorable diagnostic tool and may exclude other benign and malignant causes (9).

For Brunner's gland hyperplasias-hamartomas with small dimensions which are asymptomatic and incidentally confronted during endoscopy, conservative treatment is the best choice (8,10). The best approach for

symptomatic masses is surgical or endoscopic removal of the mass (10). Although endoscopy is a favorable option especially for pedunculated masses as it is non-invasive, it may be impossible to remove large masses by this method even for experienced endoscopists (8). For large masses, excision of the mass through duodenotomy, as it was performed for the patient represented in the article, seems as the best option. Isolated duodenal resections or pancreaticoduodenectomy may become necessary for these patients, though rarely. Its prognosis is favorable. It has been indicated in various resources that it has no potential for malignant degeneration.

In conclusion, Brunner's gland hamartomas are benign pathologies which generally have small dimensions and incidentally confronted in upper GIS endoscopies or imaging methods. Endoscopic or surgical excision is the best approach for symptomatic patient group. It may be life-saving for many patients to consider Brunner's gland hamartoma in patients presenting with GIS bleeding or intestinal obstruction.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.U., E.A., M.A.U. Concept: M.U., E.A., M.A.U. Design: M.U., E.A. Data Collection or Processing: M.U., M.A.U. Analysis or Interpretation: M.U., E.A. Literature Search: M.U., E.A., M.A.U. Writing: M.U.

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

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

## References

- Mumtaz R, Shah IA, Ramirez FC. Brunner's gland hamartoma simulating a pancreatic mass with duodenal obstruction. *Gastrointest Endosc* 2002;56:932-4.
- Kim K, Jang SJ, Song HJ, Yu E. Clinicopathologic characteristics and mucin expression in Brunner's gland proliferating lesions. *Dig Dis Sci* 2013;58:194-201.
- Henderson L, Richards C, Willmott A, Dagash H. Brunner's gland hyperplasia causing gastric outlet obstruction in a 3-year-old child. *Arch Dis Child* 2017;102:231.
- El Faleh I, Lutz N, Osterheld MC, Reinberg O, Nydegger A. Gastric outlet obstruction by Brunner's gland hyperplasia in an 8-year-old child. *J Ped Surg* 2009;44:e21-e4.
- Iwamuro M, Tanaka T, Ando S, et al. Endoscopic Resection of a Pedunculated Brunner's Gland Hamartoma of the Duodenum. *Case Rep Gastrointest Med* 2016:6707235.
- Malik AA, Wani ML, Malik RA, Irshad I. Brunner's gland hyperplasia: An unusual cause of gastrointestinal bleeding. *Turk J Gastroenterol* 2011;22:419-21.
- Lu L, Li R, Zhang G, Zhao Z, Fu W, Li W. Brunner's gland adenoma of duodenum: report of twocases. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:7565-9.

8. Peloso A, Viganò J, Vanoli A, et al. Saving from unnecessary pancreaticoduodenectomy. Brunner's gland hamartoma: Case report on a rare duodenal lesion and exhaustive literature review. *Ann Med Surg (Lond)* 2017;17:43-9.
9. Patel ND, Levy AD, Mehrotra AK, Sobin LH. Brunner's gland hyperplasia and hamartoma: imaging features with clinicopathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2006;187:715-22.
10. Chattopadhyay P, Kundu AK, Bhattacharyya S, Bandyopadhyay A. Diffuse nodular hyperplasia of Brunner's gland presenting as upper gastrointestinal haemorrhage. *Singapore Med J* 2015;49:81-3.



# Anesthetic Management of Patient for Case with Apert Syndrome

## *Apert Sendromlu Olguda Anestezi Yönetimi*

● Gamze Küçükosman, ● Bengü Gülhan Aydın, ● Bahar Aktaş, ● Hilal Ayoğlu

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

### Abstract

Apert syndrome is an autosomal dominant inherited mandibulofacial dysostosis characterized by craniosynostosis, syndactyly, high forehead, broad nose, maxillary hypoplasia, synostosis of cervical vertebrae, organ malformations, and mental retardation. It is rarely encountered and as there is little knowledge of the anesthesia practice for this syndrome in the literature, we present our anesthesia experience of a case undergoing bilateral syndactyly surgery.

**Keywords:** Anesthesia, Apert syndrome, extremities-craniofacial abnormalities

### Öz

Apert sendromu, kraniyosinostoz, sindaktili, yüksek alın, düz kemer burun, maksiller hipoplazi, servikal vertebralarda sinostoz, organ malformasyonları, konjenital kalp hastalıkları ve mental retardasyon ile karakterize ve sıklıkla otozomal dominant geçiş gösteren bir mandibulofasiyal dizostozdur. Nadir karşılanması ve literatürde bu sendroma ait anestezi pratiğinin az olması nedeniyle bilateral sindaktili ameliyatı yapılan olgudaki anestezi deneyimimiz sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Anestezi, Apert sendromu, ekstremiteler-kafa yüz anormallikleri

### Introduction

Apert syndrome (AS) is an autosomal dominant inherited mandibulofacial dysostosis characterized by craniosynostosis, syndactyly, high forehead, broad nose, maxillary hypoplasia, synostosis of cervical vertebrae, organ malformations, and mental retardation (1). The prevalence of AS has been reported to be 15/1.000.000 live births (2).

These patients have general anesthesia administered for a variety of operations and procedures in the pediatric period. We aimed to present our general anesthesia management for an AS case operated for bilateral syndactyly.

### Case

Family consent was given for this case report. A 2-year-old, 10 kg female child operated for bilateral syndactyly was

born by cesarean with 2020 g birth weight to a 31-year-old mother at the 34<sup>th</sup> week of the third pregnancy. It was learned that no one related to the mother and father or in the family had similar abnormalities. Intubated after birth, the patient underwent percutaneous endoscopic gastrostomy due to esophageal atresia at 10 days old, with surgery for bilateral choanal atresia at three months and isolated esophageal atresia at six months of age. After the operations, there was no need for intubation or mechanical ventilation and though admitted to hospital twice for pneumonia until two years of age, the patient had no problems with nutrition, snoring or sleep apnea.

Physical examination revealed reduced anterior posterior diameter and increased height of the head, flat and broad forehead, protruding temporal regions, flat occiput, proptosis, depressed nasal root, large ears, cleft palate, microphthalmia, enophthalmus, small mouth,

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Gamze Küçükosman  
Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation,  
Zonguldak, Turkey

Phone: +90 532 566 25 71 E-mail: gamzebeu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5224-0258

**Received/Geliş Tarihi:** 28 June 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 12 November 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.



micrognathia, and syndactyly of all extremities (Figure 1, 2). With preoperative consultations with ear nose and throat, neurosurgery and pediatrics requested, all other system examinations were normal. Mallampati score could not be assessed. Laboratory and echocardiographic investigations and abdominal ultrasonography identified no abnormalities.

Taken to the operating room without premedication, the patient had vascular access opened. The patient had standard (electrocardiography, peripheral oxygen saturation, non-invasive pressure measurements, and temperature) and bispectral index monitoring applied. Before general anesthesia, organization for possible difficult airway was completed. For induction intravenous (i.v.) 40 mg propofol, 10 mcg fentanyl and 10 mg lidocaine were administered. With no problems with mask ventilation, the patient was administered i.v. 5 mg rocuronium and was intubated with a number II Macintosh blade and 4.5

number cuffless tube on the first attempt. Anesthesia maintenance was ensured with 2.5-3% concentration of sevoflurane 50/50% oxygen/nitrogen protoxide and if necessary fentanyl and rocuronium. Intraoperative body temperature remained at normothermia. After the operation, i.v. 10 mg/kg paracetamol was administered for analgesia. During the 4.5 hour anesthesia, the patient did not develop any additional problems and hemodynamic parameters remained stable. With sufficient tidal volume reached, the patient was extubated when fully awake. After 45 minutes monitoring in the postoperative care unit, she was sent to the ward. The case developed no problem during follow-up and was discharged on the 8<sup>th</sup> day postoperative.

### Discussion

AS was first described by Eugene Apert(3) in 1906. The basic characteristic of the syndrome is premature fusion of the coronal and skull base sutures and agenesis of the sagittal suture leading to reduced nasopharyngeal diameter (4,5). The maxillary hypoplasia resulting from prevention of development of the maxilla in an anteroposterior direction causes stenosis of the nasopharyngeal airway and this deformity progresses with age (6). The leading airway abnormalities in AS cases are cervical vertebra fusion (71%), obstructive sleep apnea due to nasopharyngeal malformation and tracheal stenosis (bamboo trachea) linked to fusion of tracheal rings (7-9).

In these cases, preoperative problems, such as difficult airway, difficult venous access, airway hyperactivity, temperature irregularity, hemorrhage and venous air embolism risk with long surgery duration have been reported. The most significant concern has been stated to be difficulties ensuring reliable airway (10). The following may be listed among reasons causing difficulty ensuring reliable airway; angular deviation and strangulation of the trachea caused by disorders of cartilage tissue, tracheal ring fusion along with tracheal stenosis and shape disorders, limited neck movement caused by vertebral fusion of the cervical 5-6 vertebrae, structural disorders of teeth, cleft palate, and high palata (4,9).

Morris and Cooper (11) reported a 14-year-old patient with intubation difficulty who had undergone surgery under general anesthesia several times and had no intubation difficulty before. They reported that fibrosis and hardening of the temporal muscles developing in the maxillofacial region after surgical interventions may limit mouth opening with the most significant cause progressive traits of present structural disorders over time. As a result, for general anesthesia administration, they recommended preparations be made remembering that intubation difficulties may develop, even though their case had not



**Figure 1.** General body appearance with Apert syndrome



**Figure 2.** Bilateral syndactyly

experienced difficulty securing the airway before. Due to abnormal facial characteristics of AS cases, appropriate choice of mask and intubation may be difficult. As a result, for our case, we prepared all necessary airway devices for difficult ventilation and intubation preoperatively. In spite of abnormal cranial and facial shape, we did not encounter any difficulty with ventilation and intubation.

Perioperative respiratory complications are commonly observed in AS cases. Complications that can be treated with bronchodilators or deepening anesthesia may occur, but may be severe enough to lead to cancellation in some cases. Development of respiratory complications is reported to be linked to accumulation of secretions caused by tracheal stenosis leading to a tendency for bronchospasm (5,9). We continuously monitored the airway pressure and had bronchodilators ready, but did not encounter any respiratory complications during or after the operation with our case.

With difficult venous access expected, we did not encounter this problem with our case. In our case, with cranial surface area increased due to craniosynostosis, warm fluids and heating blankets were used to preserve body temperature and prevent hypothermia. Additionally, as eyelids did not sufficiently close in this case, appropriate care was taken.

As a result, AS cases are candidates for frequent general anesthesia due to surgical interventions to correct present abnormalities. Due to abnormal airway, difficult ventilation, intubation and respiratory complications are expected during anesthesia. For reliable anesthesia management of these patients, we believe comprehensive evaluation and preparations for possible complications are required.

#### Author Contributions

Concept: G.K., B.A. Design: G.K., H.A., B.G.A. Data Collection or Processing: B.A. Analysis or Interpretation: H.A. Literature Search: G.K., B.A. Writing: G.K., H.A., B.G.A. B.A.

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

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

#### References

1. Bhatia PV, Patel PS, Jani YV, Soni NC. Apert's syndrome. Report of a rare case. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;17:294-7.
2. Cohen MM Jr, Kreiborg S. New indirect method for estimating the birth prevalence of the Apert Syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1992;21:107-9.
3. Apert E: De l'acrocephalosyndactylie. *Bull Med Soc Hop Paris* 1906;23:1310-30.
4. Vijayalakshmi AM, Menon A. Apert syndrome. *Indian Pediatrics* 2002;39:876-8.
5. Elwood T, Sarathy PV, Geiduschek JM, Ulma GA, Karl HW. Respiratory complications during anesthesia in Apert syndrome. *Paed Anaesth* 2001;11:701-3.
6. McGill T. Otolaryngologic aspects of Apert syndrome. *Clin Plast Surg* 1991;18:309-13.
7. Hemmer KM, McAlister WH, Marsh JL. Cervical spine anomalies in the craniosynostosis syndromes. *Cleft Palate J* 1987;24:328-33.
8. Mixer RC, David DJ, Perloff WH, Green CG, Pauli RM, Popic PM. Obstructive sleep apnea in Apert's and Pfeiffer's syndromes: more than a craniofacial abnormality. *Plast Reconstruct Surg* 1990;86:457-63.
9. Cohen MM Jr, Kreiborg S. Upper and lower airway compromise in the Apert syndrome. *Am J Med Genet* 1992;44:90-3.
10. Kumar N, Arora S, Bindra A, Goyal K. Anesthetic management of craniosynostosis repair in patient with Apert syndrome. *Saudi J Anaesth* 2014;8:399-401.
11. Morris GP, Cooper MG. Difficult tracheal intubation following midface distraction surgery. *Paed Anaesth* 2000;10:99-102.



# Isolated Unilateral Temporalis Muscle Hypertrophy: A Case Report and Review of the Literature

## *İzole Tek Taraflı Temporal Adele Hipertrofisi: Bir Olgu Sunumu ve Literatüre Bakış*

Ahmet Öğrenci, Orkun Koban, Onur Yaman\*, Sedat Dalbayrak

Neurospinal Akademi, Clinic of Brain and Neurosurgery, İstanbul, Turkey

\*Koç University Faculty of Medicine, Department of Brain and Neurological Surgery, İstanbul, Turkey

### Abstract

Isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy is a very rare pathology that nine cases have been reported to date. We report the 10<sup>th</sup> case of this rare condition and a review of the literature. Swelling of the masticatory muscles may be isolated or may be present together. Reactive and nonreactive causes are accused for the etiology. Significant pathologies accompany non-reactive causes. Some reactive causes are parafunctional jaw habits, excessive gum chewing, and bruxism. Biopsy is the gold standard method of differentiating between reactive and nonreactive causes. The treatment can be tailored according to the biopsy results. Medical treatment, surgery and Botulinum toxin A (BtA) injection are available to treat the reactive causes. BtA therapy is the most effective option. There is no clear information in the literature about the size of swelling in untreated patients. We did not apply an extra treatment after the patient's biopsy except nonsteroidal antiinflammatory drug. The patient is being followed up with no increase in swelling.

**Keywords:** Hypertrophy, masticatory, swelling, temporalis muscle

### Öz

İzole unilateral temporal kas hipertrofisi nadir görülen bir patolojidir ki şu ana kadar dokuz olgu yayınlanmıştır. Biz bu nadir durumla alakalı 10. olguyu sunup literatüre göz atacağız. Çiğneme kaslarındaki şişlikler izole olabildiği kadar bazı kas gruplarıyla beraber de prezente olabilirler. Etiyolojide reaktif ve nonreaktif nedenler suçlanmaktadır. Nonreaktif nedenlere bakıldığında önemli patolojilerin eşlik etmesi görülür. Reaktif nedenlerde ise parafonksiyonel çene hareketleri, sakız çiğneme alışkanlıkları, bruksizm (diş gıcırdatma) vardır. Biyopsi reaktif ve nonreaktif nedenleri ayırmada altın standart metodudur. Biyopsi sonucuna göre tedavi şekillenebilir. Reaktif nedenleri tedavi etmede medikal tedavi, cerrahi tedavi ve botoks tedavisi mevcuttur. En etkili botoks tedavisidir. Tedavi edilmeden takip edilen hastalardaki şişlik boyutu ile ilgili literatürde net bilgi yoktur. Biz hastamıza biyopsi sonrası nonsteroid antiinflamatuar ajan kullanımı dışında ekstra bir tedavi uygulamadık. Şu an takipleri devam etmekte ve şişliğin boyutu artmamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Hipertrofi, çiğneme, şişlik, temporal adele

### Introduction

The management of temporalis muscle hypertrophy depends on its origin. It is necessary to differentiate between reactive and non-reactive hypertrophy. The process is known in case of reactive hypertrophy. In non-reactive hypertrophy, it is necessary to investigate the cause. Up to now, there have been nine reported cases of isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy (IUTMH) in the literature. Here, we present a case of IUTMH and a review of the literature.

### Case

A 35-year-old female patient was admitted to our clinic with painless swelling in the right temporal region (Figure 1). The patient had no complaints other than cosmetic concerns. She had no chronic disease. The swelling started three months ago and has been stable for the last one month.

There was no asymmetry on the face of the patient. There was no skin abnormality. There was no findings

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Ahmet Öğrenci  
Neurospinal Akademi, Clinic of Brain and Neurosurgery, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 506 886 04 51 E-mail: drahmetogrenci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7580-0227  
**Received/Geliş Tarihi:** 10 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 13 November 2017

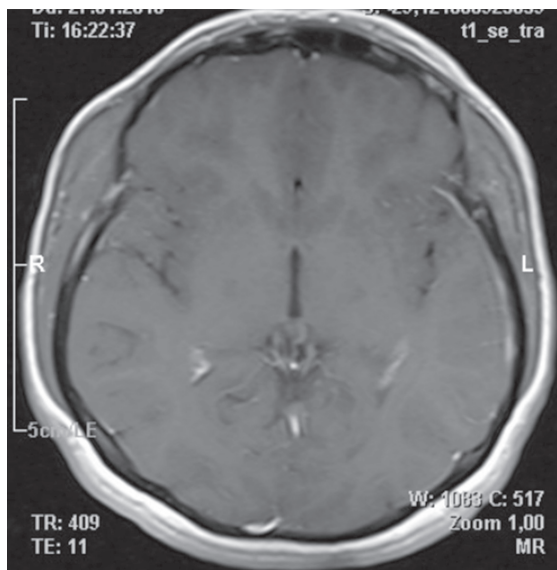
©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of  
University of Health Sciences Haseki Training and  
Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by  
Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Büteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

in oral, dental and jaw joint (temporomandibular: TM) examination. There was no other complaint. The patient had no bruxism and there was no history of trauma. During this time, she had used anti-inflammatory drugs but the swelling has increased. Routine blood tests were all within the normal limits. Contrast-enhanced cranial magnetic resonance imaging showed a non-contrasting muscle structure which appeared isointense with normal muscle. (Figure 2, 3) The right temporal muscle was clearly hypertrophic with respect to the left. There was no intracranial pathology.



**Figure 1.** Frontal view of the patient. Right swelling of temporal region is seen



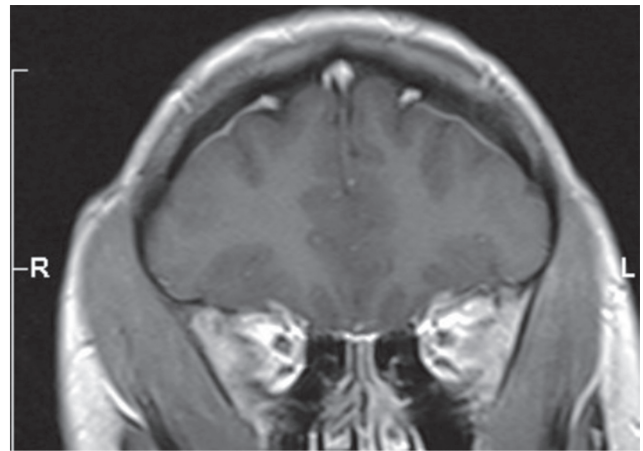
**Figure 2.** Axial image of cranial magnetic resonance imaging. Right temporal muscle intensity is similar to left side. Contrast enhancement is not seen

The other masticatory muscles groups were symmetric. There were no bone pathology on cranial computed tomography and x-ray images. TM joint appeared normal. The patient underwent biopsy for diagnostic purposes. A biopsy was performed under local anesthesia with a small incision and the result was reported as normal muscle tissue (Figure 4).

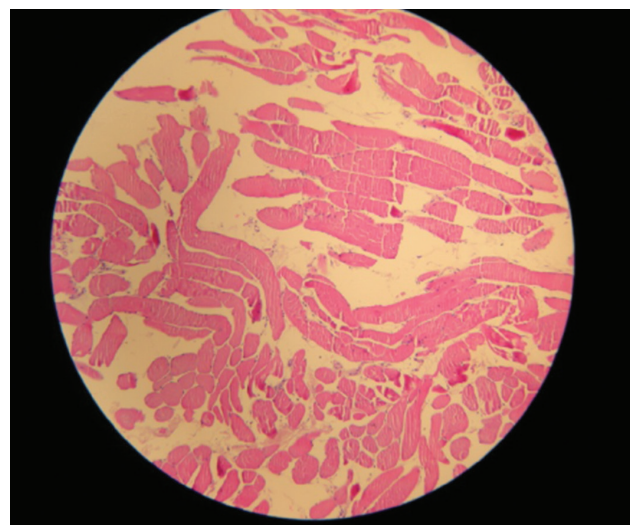
The patient refused Botulinum toxin A (BtA) treatment that we recommended after biopsy. Now the patient is in the 3<sup>rd</sup> year and there is no increase in the muscle mass.

To our knowledge, this is the first case of isolated unilateral temporal hypertrophy reported in Turkey.

The permission has been got from the patient for the article.



**Figure 3.** Coronal image of cranial magnetic resonance imaging. Right temporal muscle intensity is similar to left side. Contrast enhancement is not seen



**Figure 4.** The biopsy result was as normal muscle tissue (hematoxylin & eosin X10)

**Table 1. Literature review of 10 patients with isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy**

Author	Year	Age	Gender	Presentation	Treatment
Wilson and Brown (5)	1990	43	F	Painless swelling	Supportive
Serrat et al. (9)	1998	15	F	Swelling	Symptomatic
Isaac (14)	2000	35	M	Painless swelling	Botox A
Lowry and Helling (4)	2003	45	M	Swelling	Symptomatic
Prantl et al. *(10)	2005	48	F	Painless swelling	Surgery
Vordenbäumen et al. (12)	2009	22	F	Painful swelling, headaches	Acetaminophen
Wang et al. (8)	2013	17	M	-	Botox A
Katsetos et al. (7)	2014	62	M	-	Botox A
Present case	-	35	F	Painless swelling	NSAI-follow up

\*Prantl et al. (10) had treated the same patient via botox about 9 years later after the surgery for recurrence, F: Female, M: Male  
NSAI: Non-steroidal anti-inflammatory

## Discussion

The first case of masticatory muscle hypertrophy was reported by Legg (1) in 1880.

Masticatory muscle hypertrophy may affect the masseters, temporalis and pterygoid muscles and is usually bilateral (2-4).

Unilateral appearance is usually less common. IUTMH was published long after the report of masticatory muscle hypertrophy. The first report of IUTMH was published by Wilson and Brown (5) in 1990.

To the best of our knowledge since then, nine cases have been reported (Table 1). The case presented here is the 10<sup>th</sup> in the world and the first in Turkey.

Painful or painless swelling and headache are generally the first presentation complaints. No apparent side dominance has been reported in the literature.

The etiology is not clear, however, both reactive and nonreactive causes are accused of causing. Non-reactive causes include genetic problems, myopathies, inflammatory or infectious causes, vascular malformations, myositis, neoplastic processes, and metastases (4,6-8).

Hypertrophy of the temporal region may be seen in bone deformities after craniofacial trauma, in those who have joint problems and dental problems.

Regarding the reactive causes, patients with parafunctional jaw habits, excessive gum chewing habits, and bruxism are at risk. Oral-dental examination should be performed. Dental wear may be help to diagnose bruxism. It is also stated that psychogenic disorders can be the trigger if there is no cause (6). However, there is no exact etiology identified. As a matter of fact, we could not find any reason in our patient.

Our patient had no parafunctional habits. We could not detect any abnormality in the physical examination, radiological evaluation and laboratory tests.

The diagnosis is confirmed by biopsy (4,7-9). Biopsy is a quick, simple and low-risk procedure for identifying reactive or nonreactive causes. No matter how many radiological or laboratory tests are performed, they will not replace the data that the biopsy will yield. Biopsy is required in all patients with temporalis muscle hypertrophy.

Katsetos et al. (7) and Harriman (6) investigated histochemistry of masticatory muscle hypertrophy and have argued that the dominance of type 1 myofibrils was the cause. Katsetos et al. (7) stated that the diameter of type 1 fibers was larger than that of type 2 fibers, and there was not myopathic view on pathological examination.

After diagnosis, treatment should be planned according to the etiology. If it is related with nonreactive processes, the primary reason should be treated. However, for a reactive cause, when the biopsy reveals normal muscle tissue, the treatment may vary. If the patient has behaviors that may cause hypertrophy in this area, it can be suggested to reduce them and patient can be followed up. Psychological reasons should be treated; it will be difficult to achieve success with other therapies without treating psychological causes. Analgesics, non-steroidal anti-inflammatory (NSAI) drugs, acetaminophen, or muscle-relaxant drugs can be used (7). BtA therapy can be performed in the next period or muscle excision can be done as a more invasive treatment option (10). Surgical management is considered in patients not benefiting from other methods, but it should not be the first treatment option. Trismus, fibrosis, hematoma and recurrence may develop after surgery (10-12). BtA injection is a more rational treatment option at this point. Although BtA is more costly than the other treatments, it causes paralysis in the muscle structure, reduces tonus, and causes atrophy and decrease in headache (13). Periodic BtA injections may be required (8). In botulinum toxin treatment BtA is recommended due to the duration of influence (14). Botulinum F has shorter effect compared to BtA.

In our case, we ordered NSAID based on the biopsy result. We recommended BtA treatment since the patient did not benefit from medical agents, however, the patient refused the treatment. Thus, we follow up the patients with the size of mass. No progression or regression was observed during the 3<sup>rd</sup> year of follow-up.

We assume that temporal hypertrophy may continue to a certain point and then may remain stable. In our theory, the increased pressure in the temporal region prevents growth in muscle mass. Therefore, patients with temporal hypertrophy can be followed up after biopsy if there are no serious symptoms.

IUTMH is very rare cause of swelling of the temporal region. If there is not a non reactive cause, it is a reactive hypertrophy. Radiographic images show normal results or normal intensity of the other muscles. In the differential diagnosis, biopsy should be performed. Various treatments, especially Botulinum toxin, can be ordered after biopsy, or the patient can be followed up if there is no evidence of an increase in the size of the mass, and there is no serious symptom.

#### Authorship Contributions

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

- Legg JW. Enlargement of the temporal and masseter muscles on both sides. *Trans Pathol Soc Lond* 1880;31:361-6.
- Kessel LJ. Benign bilateral masseteric hypertrophy with temporal muscle involvement. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1970;30:450-3.
- Kitagawa Y, Hashimoto K, Kuriyama M. Hypertrophic branchial myopathy with uniform predominance of type 1 fibres. Case report. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000;34:391-6.
- Lowry TR, Helling E. Unilateral temporal muscle hypertrophy: a rare clinical entity. *Ear Nose Throat J* 2003;82:198-9.
- Wilson PS, Brown AM. Unilateral temporalis muscle hypertrophy: case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990;19:287-8.
- Harriman DG. The histochemistry of reactive masticatory muscle hypertrophy. *Muscle Nerve* 1996;19:1447-56.
- Katsetos CD, Bianchi MA, Jaffery F, Koutzaki S, Zarella M, Slater R. Painful unilateral temporalis muscle enlargement: reactive masticatory muscle hypertrophy. *Head Neck Pathol* 2014;8:187-93.
- Wang BH, Moon SJ, Wang H, Olivero WC. Isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy. *J Neurosurg Pediatr* 2013;11:451-3.
- Serrat A, García-Cantera JM, Redondo LM. Isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy. A case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998;27:92-3.
- Prantl L, Heine N, Ulrich D, Eisenmann-Klein M. Recurrence of isolated unilateral temporalis muscle hypertrophy: case report. *Aesthetic Plast Surg* 2005;29:574-5.
- Vordenbäumen S, Groiss SJ, Dihné M. Isolated unilateral temporal muscle hypertrophy: a rare cause of hemicranial headache. *Headache* 2009;49:779-82.
- Mandel L, Tharakan M. Treatment of unilateral masseteric hypertrophy with botulinum toxin: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57:1017-9.
- Isaac AM. Unilateral temporalis muscle hypertrophy managed with botulinum toxin type A. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38:571-2.



# Bebeklik Döneminde Görülen Methemoglobinemi Olgusu

## A Case of Infantile Methemoglobinemia

✉ Kamil Şahin, ✉ Murat Eevli, ✉ Serdar Pop, ✉ Kamuran Mutluay, ✉ Hatice Nilgün Selçuk Duru

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

### Öz

Methemoglobinemi; hemoglobin demirinin +2'den +3'e okside olması ile, dokulara yeterli oksijen taşınmaması sonucu siyanoza neden olan bir hastalıktır. Biz 36 günlük lokal anestezi sonrası morarması olan bir olguyu, küçük çocuklarda lokal anestetiklerin sekonder methemoglobinemiye yol açma riskinin daha fazla olduğuna dikkat çekmek amacıyla sunmaktayız. Otuz altı günlük erkek hastada, aşılotomi operasyonu sonrası siyanoz gelişti. Methemoglobin değeri %27,2 (N: %0-2) bulundu. Hastaya maske ile oksijen ve intravenöz askorbik asit uygulandı. Hasta tedavisinin 12. saatinde, siyanozunun gerilemesi ve methemoglobin değerinin %1,5'e düşmesi üzerine taburcu edildi. Methemoglobin %20'nin üzerine çıktığında, maske ile oksijen uygulaması, askorbik asit, metilen mavisi ve kan değişimi tedavileri uygulanmaktadır. İnfantil dönemde ve prematürelde, eritrosit NADH-sitokrom b5 redüktaz seviyeleri ileri yaşlara göre yarıya yakın daha düşük olduğu için oksitleyici ajanlara daha duyarlıdır. Bir yaşın altında yaş küçüldükçe risk artmaktadır. Lokal anestetikler, bir yaş altı çocuklarda mümkün olan en az dozda uygulanmalı ve methemoglobinemi riski akıldta tutulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Bebek, lokal anestetik, methemoglobinemi

### Abstract

Methemoglobinemia is a disease developing as a result of oxidation of iron in hemoglobin from Fe+2 to Fe+3 and causing cyanosis due to inadequate oxygen transport to tissues. We present a 36-day-old patient who developed cyanosis after receiving local anesthesia, with the intention to draw attention to the risk of secondary methemoglobinemia caused by local anesthetics in small children. A 36-day-old male patient developed cyanosis following achillotomy operation. The level of methemoglobinemia was 27.2% (N: 0-2%). The patient received oxygen therapy by a face mask and intravenous ascorbic acid. Cyanosis regressed and the methemoglobin level dropped to 1.5% at the 12<sup>th</sup> hour of treatment, thus, he was discharged. In patients with a blood methemoglobin level above 20%, oxygen therapy by a face mask and ascorbic acid and methylene blue therapies are used. Infants and prematures are more sensitive to oxidizing agents since erythrocyte NADH-cytochrome b5 reductase levels are nearly half of those in advanced ages. The risk of methemoglobinemia increases among infants younger than one year of age. Local anesthetic agents should be used in the lowest effective dose in infants younger than one year of age, and risk of methemoglobinemia should be kept in mind.

**Keywords:** Baby, local anesthetic, methemoglobinemia

### Giriş

Methemoglobinemi; hemoglobin demirinin +2'den +3'e okside olması ile, dokulara yeterli oksijen taşınmaması sonucu siyanoza neden olan ciddi bir hematolojik hastalıktır. Glikoz-6-P dehidrogenaz (G6PD), sitokrom b5 redüktaz enzim eksikliklerinde ve anormal hemoglobin varlığında primer olarak ortaya çıkabileceği gibi, daha sıklıkla görülen, oksidasyon yapan dış etkenlere bağlı olarak da sekonder methemoglobinemi gelişebilmektedir (1). Çocuklarda daha çok, lokal anestetik uygulanmasına bağlı görülmektedir. Biz 36 günlük lokal anestezi altında

aşılotomi operasyonu yapıldıktan sonra morarması olan bir olguyu, küçük çocuklarda lokal anestetiklerin sekonder methemoglobinemi riskinin daha fazla olduğuna dikkat çekmek amacıyla sunmaktayız.

### Olgu

Otuz altı günlük erkek bebeğin, pes ekinovarus nedeni ile ortopedi kliniğinde lokal anestezi ile aşılotomi operasyonu olduğu öğrenildi. Operasyonundan yaklaşık 10-15 dakika sonra dudaklarda ve dilde morarma şikayeti başlayan hasta, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Kamil Şahin

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

Tel.: +90 212 321 49 73 E-posta: drkamil\_sahin@hotmail.com ORCID id: orcid.org/0000-0002-0443-2148

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

5-8 Mayıs 2016 tarihinde Kıbrıs'ta yapılan 7. Ulusal Haseki Tıp Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital  
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Çocuk Acil Servisi'ne getirildi. Hastanın lokal anesteziinde prilokain (%5 Citanest) flakon 2 mg/kg olacak şekilde uygulandığı öğrenildi. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Anne sütü ile beslenmekteydi. Hastanın babasından, olgunun bilimsel sunumu için yazılı onam alındı. Hastanın fizik muayenesinde yaygın siyanozu dışında özellik yoktu. Koldan ölçülen tansiyonu 76/44 mmHg, nabız oksimetresi ile oksijen satürasyonu %82 saptandı. Laboratuvar incelemelerinden tam kan sayımı, biyokimya, kan gazı ve tam idrar tetkikinde özellik yoktu. G6PD kan düzeyi 13,4 U/grHb (N: 7-21), piruvat kinaz düzeyi 132,3 U/L (N: 111-406) bulundu. Akciğer grafisi normaldi. Methemoglobin değeri %27,2 (N: %0-2) olarak tespit edildi. Hastaya maske ile beş litre/dakika ile oksijen verildi. 300 mg/kg askorbik asit i.v. uygulandı. İkinci saat sonunda siyanozu düzelmeye başlayan hastanın, oksijen satürasyonu %92'ye yükseldi. Metilen mavisine gerek duyulmadı. Dördüncü saatin sonunda alınan kontrol methemoglobin değeri %8,5 idi. Hastanın ekokardiyografisi normal olarak değerlendirildi. Hasta tedavisinin 12. saatinde, siyanozunun düzelmesi ve methemoglobin değerinin %1,5'e gerilemesi üzerine ertesi gün kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

### Tartışma

Methemoglobin normalde %1,5'in altında olup %10'un üzeri değerler, siyanoz ve satürasyon düşüklüğü şeklinde belirti vermektedir. Methemoglobin değeri daha da yükseldiğinde, solunum sıkıntısı, baş dönmesi, baş ağrısı, taşikardi, kusma, letarji, senkop gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Yüzde 70 üzeri değerler ölümcüldür (2). Methemoglobin %20'nin üzerine çıktığında, oksijen uygulama, i.v. askorbik asit, intravenöz metilen mavisine ve çok hayati durumlarda kan değişimi tedavileri uygulanmaktadır (3).

Sitokrom b5 redüktaz eksikliği ile doğan hastalar, doğumda siyanotik olmaktadır. Ayrıca bu hastalığın taşıyıcılarında, oksitleyici çevresel ajanlar ağır methemoglobinemiye yol açabilmektedirler (4). Diğer doğumsal nedenlerde ise, üçüncü aya kadar siyanozun ortaya çıkması gecikebilmektedir (5). Sekonder nedenler, çevresel oksitleyicilere maruz kalma sonucunda olmaktadır. Bunlar genellikle nitritler, nitratlar, kloratlar, kininler, aminobenzenler, nitrobenzenler, nitrotoluenler, fenasetin, klorokin, dapson, fenitoin, sülfonamidler, ve lokal anesteziklerdir (lidokain, bupivokain, prilokain) (2). Methemoglobineminin net sonucu fonksiyonel anemidir. Doğuştan methemoglobinemilerde kronik fonksiyonel methemoglobinemiye sekonder eritrositoz gelişmektedir (4).

Bizim hastamızda da, doğuştan siyanoz olmaması sitokrom b5 redüktaz enzim eksikliğini ve G6PD

seviyelerinin normal gelmesi doğumsal nedenleri ekarte etmemizi sağladı. Ekokardiyografide de siyanotik konjenital kalp hastalığı görülmemesi nedeni ile hastamızda görülen methemoglobinemi, ortopedik girişim öncesi yapılan prilokain lokal anesteziine bağlandı. Hastanın methemoglobin düzeyinin %27 gelmesi üzerine öncelikle oksijen ve intravenöz askorbik asit tedavileri uygulandı. Bu tedaviye cevap verdiği için metilen mavisine uygulanmadı. Metilen mavisine G6PD eksikliği olan hastalarda faydasız ve kontrendikedir (6). İnfantil dönemde ve prematürelde, eritrosit NADH-sitokrom b5 redüktaz seviyeleri ileri yaşlara göre yarıya yakın daha düşük olduğu için oksitleyici ajanlara daha duyarlıdır. Bir yaşın altında yaş küçüldükçe risk artmaktadır (5).

Literatürde krem şeklinde lokal anesteziklerin de, deri bütünlüğünün bozulduğu yanıklı hastalarda methemoglobinemiye neden olduğu belirtilmiştir (7). Dört yaşında bir olguda, anilin içeren boya ile yeni boyanmış ayakkabıyı giyme sonrası methemoglobinemi bildirilmiştir (8). Yine literatürde ev yapımı rezene çayından sonra ciddi methemoglobinemi görülen dört olgu sunulmuştur (9). Vücuda çeşitli yollardan giren oksitleyici maddenin cinsi ve yoğunluğunun yanı sıra, hastanın yaşı ve vücutta bazı enzim eksiklikleri tabloda belirleyici olmaktadır.

Sonuç olarak lokal anestezikler, bir yaş altı çocuklarda, mümkün olan en az dozda uygulanmalı ve methemoglobinemi riski akılda tutulmalıdır.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.P., K.M. Konsept: K.Ş. Dizayn: K.Ş., M.E. Veri Toplama veya İşleme: K.Ş., S.P. Analiz veya Yorumlama: K.Ş., H.N.S.D. Literatür Arama: K.Ş., S.P. Yazan: K.Ş., M.E.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

### Kaynaklar

1. Camp NE. Methemoglobinemia. J Emerg Nurs 2007;33:172-4.
2. Gülgün M, Kul M, Sarıcı SÜ, et al. Prilocaine-induced methemoglobinemia: report of two cases and review of literature. Erciyes Medical Journal 2007;29:322-5.
3. Neuhaeuser C, Weigand N, Schaaf H, et al. Postoperative methemoglobinemia following infiltrative lidocaine administration for combined anesthesia in pediatric craniofacial surgery. Paediatr Anaesth 2008;18:125-31.
4. Warang PP, Kedar PS, Shanmukaiah C, Ghosh K, Colah RB. Clinical spectrum and molecular basis of recessive congenital methemoglobinemia in India. Clin Genet 2015;87:62-7.



5. Percy MJ, Aslan D. NADH-cytochrome b 5 reductase in a Turkish family with recessive congenital methaemoglobinemia type 1. *J Clin Pathol* 2008;61:1122-3.
6. Bradberry SM. Occupational methaemoglobinaemia. Mechanisms of production, features, diagnosis and management including the use of methylene blue. *Toxicol Rev* 2003;22:13-27.
7. Büyükbeşe SS, Şahin K, Saraç F. A case of methemoglobinemia due to lidocaine prilocaine cream application for burns. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2014;28:45-8.
8. Noronha N, Rosa AA, Cavaca SJ, Rodrigues F. The painted shoes. *BMJ Case Rep* 2015;3:1136.
9. Murone AJ, Stucki P, Roback MG, Gehri M. Severe methemoglobinemia due to food intoxication in infants. *Pediatr Emerg Care* 2005;21:536-8.



# Multiseptate Gallbladder, a Rare Cause of Recurrent Abdominal Pain: A Case Report and Review of the Literature

## *Nadir Bir Karın Ağrısı Nedeni, Multiseptalı Safra Kesesi: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi*

Can İhsan Öztörün, Rabia Demir, Esra Karakuş\*, Ceyda Kırsaçlıoğlu Tuna\*\*, Süleyman Arif Bostancı, Atilla Şenaylı, Müjdem Nur Azılı, Emrah Şenel

University of Health Sciences, Ankara Children's Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

\*University of Health Sciences, Ankara Children's Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Pathology, Ankara, Turkey

\*\*University of Health Sciences, Ankara Children's Health and Diseases, Hematology Oncology Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Gastroenterology, Ankara, Turkey

### Abstract

Multiseptate gallbladder is a rare congenital malformation. It was first described by Simon and Tandon in 1963. A 1-year-old boy was admitted to our clinic with the complaints of intermittent abdominal pain and itching. Physical examination was normal; in laboratory tests, only liver enzymes (aspartate aminotransferase: 442 U/L, alanine aminotransferase: 270 U/L) and gamma glutamyl transpeptidase (73 U/L) were elevated. Ultrasonography (USG) showed a multiloculated gallbladder measuring approximately 41x33x46 mm in size with structures of septation with echogenic density contents. On magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), a multiseptated cystic lesion approximately 90x50x80 mm in size was observed in the inferomedial aspect of the liver. Laparoscopic cholecystectomy was performed. Macroscopic evaluation demonstrated multiple septa dividing the gallbladder into compartments of different sizes. In the post-operative follow-up, liver enzymes fell within the normal range. Multiseptate gallbladder is a very rare congenital anomaly. In most cases, colic pain and nausea are observed. USG, computed tomography, MRCP, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, and hepatobiliary scintigraphy can be used in diagnosis. Cholecystectomy is preferred in the treatment of patients presenting with biliary colic. Asymptomatic cases do not require surgery; follow-up ultrasound scans are recommended. Multiseptate gallbladder should be considered in

### Öz

Multiseptalı safra kesesi nadir rastlanılan konjenital bir malformasyondur. İlk kez 1963 yılında Simon ve Tandon tarafından tanımlanmıştır. Bir yaşında erkek hasta, kliniğimize ara ara olan karın ağrısı ve kaşıntı şikayetiyle başvurdu. Fizik muayene doğal olup laboratuvar testlerinde karaciğer fonksiyon testleri (aspartat aminotransferaz: 442 U/L, alanin aminotransferaz: 270 U/L) ve gama glutamil transpeptidazın (73 U/L) yüksek olduğu görüldü. Takiplerinde karaciğer fonksiyon testlerinde düşme olmayan ve kaşıntı şikayeti devam eden hastanın cerrahi konsültasyonu istendi. Ultrasonografide (USG) safra kesesi lokalizasyonunda yaklaşık 41x33x46 mm boyutlu, içinde ekojen septasyon yapıları ve multilokule yoğun içerikli safra kesesi görünümü izlenmiştir. Manyetik rezonans kolanjiopankreatografide (MRCP) karaciğer inferomedialinde yaklaşık 90x50x80 mm boyutunda multiseptalı kistik lezyon izlendi. Hastaya laparoskopik kolesistektomi yapıldı. Patolojisinde makroskopik olarak safra kesesinin farklı büyüklükte septalarla bölmelere ayrıldığı izlendi. Postoperatif takiplerinde karaciğer enzim testleri normal sınırlarına geriledi. Multiseptalı safra kesesi, safra yolunun çok nadir görülen anomalilerinden birisidir. Olguların çoğunda kolik ağrı ile birlikte bulantı olduğu görülmüştür. Tanıda USG, bilgisayarlı tomografi, MRCP, endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi, bilier sintigrafi kullanılabilir. Bilier kolik ile başvuran olgularda tedavide kolesistektomi tercih edilir. Asemptomatik olgularda ise cerrahiye gerek yoktur, USG ile takip yapılır. Multiseptalı safra kesesi, intermitant sağ üst

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Can İhsan Öztörün  
Ankara Yıldırım Beyazıt University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey  
Phone: +90 506 298 70 04 E-mail: drcan-oz@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5408-2772

**Received/Geliş Tarihi:** 03 May 2017 **Accepted/Kabul Tarihi:** 21 October 2017

©Copyright 2018 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 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

The study was presented as poster presentation at 33<sup>rd</sup> National Pediatric Surgery Congress

the differential diagnosis of acute cholecystitis and cholecystitis, in patients with intermittent right upper quadrant pain.

**Keywords:** Multiseptate gallbladder, abdominal pain, cholecystectomy

kadran ağrısı olan hastalarda, akut taşlı kolesistit ve alkalkülöz kolesistit dışında ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken nadir bir klinik durumdur.

**Anahtar Sözcük:** Multiseptalı safra kesesi, karın ağrısı, kolesistektomi

## Introduction

Multiseptate gallbladder is a rare congenital malformation. It was first identified by Simon and Tandon (1) in 1963. Although asymptomatic patients have been reported, many patients present to the emergency department due to intermittent biliary colic. The aim of this study was to remind the pathology to pediatric physicians so that it can be considered in the differential diagnosis of cases presenting with recurrent abdominal pain, and to review the literature on this condition.

## Case

A 1-year-old male presented to the pediatric outpatient department at our hospital with the complaints of recurrent abdominal pain and itching. The patient was referred to the pediatric gastroenterology department after preliminary investigations were completed. The physical findings were normal. Laboratory results revealed elevated liver function test results (aspartate aminotransferase: 442 U/L, alanine aminotransferase: 270 U/L, gamma glutamyl transpeptidase: 173 U/L). Radiologic investigation with ultrasonography (USG) showed echogenic septa in the gallbladder with a multiloculated dense content. A multiseptate cystic lesion measuring 90x50x80 mm in size inferomedial to the liver was observed on magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP).

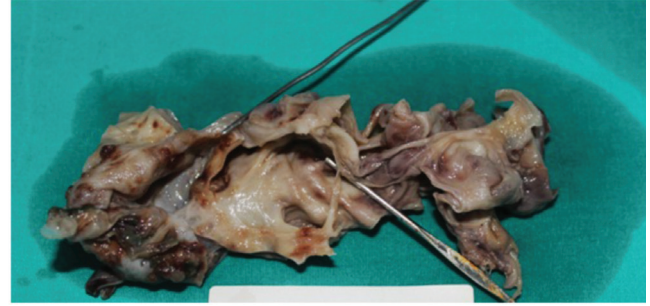
The patient was followed-up as an outpatient by the pediatric gastroenterology department but was referred to the pediatric surgery department later on due to the lack of improvement in abdominal pain and laboratory values and continuation of the itching during follow-up. The patient was evaluated by both departments and laparoscopic cholecystectomy was performed. The gallbladder was divided into sections of various sizes, and the findings were also consistent with cholecystitis on pathology investigation (Figure 1: macroscopic view of multiseptate gallbladder).

The laboratory values of the patient returned to normal during post-operative follow-up.

We got the permission and affirmation to submit from the parents of patient presented in the case report.

## Discussion

Multiseptate gallbladder is a rare congenital malformation. It is thought to be a developmental anomaly of the gallbladder. Three theories are present. Incomplete cavitation of the solid embryonic gallbladder



**Figure 1.** Macroscopic view of multiseptate gallbladder

is suggested to cause multiseptate gallbladder or stricture in the first theory. However, this theory cannot explain the presence of smooth muscle in the septa. The second theory is the Wrinkling theory and suggests that the sac has an irregular wrinkled appearance in the solid stage during embryologic development of the gallbladder and this prevents gallbladder cavity formation by combining solid intraepithelial structures. The third theory is the Phrygian cap theory and suggests that curling and flexures occur in the sac as the gallbladder develops faster than the surrounding structures such as the sac lodge and peritoneum during the developmental stages (2).

A multiseptate gallbladder is usually symptomatic in adults and especially in females. It is rare in childhood and is usually seen in school-age children. However, ectopic pancreas and multiseptate gallbladder have been reported in a 15-day-old male infant (3).

The gallbladder is divided into many sections by thin septa and honeycombing occurs in these cases. Although the septa are mostly diffuse in the reported cases, partial cases have also been reported (4).

There are multiple mechanisms that cause the development of this abnormality. Childhood cases have been reported to present mostly with biliary symptoms, and a choledochal cyst to be present in 23% of the cases in the literature (3). Symptomatic patients usually present with recurrent right upper quadrant pain. Why certain uncomplicated cases remain asymptomatic and are only discovered in imaging studies while other cases have recurrent right upper quadrant pain is not clear. There are two theories explaining the appearance of the symptoms. According to the first theory, the cause of the pain is temporary obstruction of the flow of viscous bile between the septated areas. According to the second theory, the cause of pain is increased intraluminal pressure

and dysfunction due to irregular contractions of the gallbladder (2).

Cases of multiseptate gallbladder associated with liver enzyme elevation have previously been reported by Dalgıç et al. (5) and Paciorek et al. (6). In their study, Paciorek et al. (6) reported that the temporary liver enzyme elevation was due to temporary obstruction of the gallbladder tract.

Nausea and vomiting together with colic pain have been reported to be present in the majority of cases with symptomatic multiseptate gallbladder and such symptoms to disappear after cholecystectomy (3). Acute pancreatitis, cholelithiasis, gallbladder hypoplasia and choledochal cyst have been reported, although rarely. Gallbladder mucosa and hyperplastic cholestasis should be considered in the differential diagnosis (7). Multiseptate gallbladder and gallbladder malignancies have been reported to be associated and a gallbladder tumor has been reported in an adult patient with multiseptate gallbladder (8). While gallstones can rarely be present in a multiseptate gallbladder, wall thickening and pericholecystic fluid are not observed (9).

USG, computed tomography, MRCP, endoscopic retrograde cholangio-pancreatography, hepatobiliary scintigraphy, and oral-IV cholecystography are investigations and procedures that can be used in the differential diagnosis (10-12). Septations, linear internal echogenicities in the gallbladder lumen, and a honeycomb appearance are observed on USG (13). The appearance of a bunch of grapes in the gallbladder on MRCP is interpreted as multiseptate gallbladder. Using a combination of USG and MRCP is the best noninvasive imaging choice in the differential diagnosis of multiseptate gallbladder.

Multiseptate gallbladder is a biliary tract anomaly rarely seen in children. It is a rare pathology that should be considered in the differential diagnosis in addition to acute calculous cholecystitis and acalculous cholecystitis in pediatric patients with recurrent right upper quadrant pain. Cholecystectomy is curative in symptomatic cases. Follow-up with USG is recommended in asymptomatic cases.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: C.İ.Ö., E.Ş., R.D., C.K.T. Concept: A.Ş. Design: M.N.A. Data Collection or Processing:

C.İ.Ö., S.A.B., E.K. Analysis or Interpretation: M.N.A., E.Ş. Literature Search: A.Ş., C.İ.Ö. Writing: C.İ.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

1. Simon M, Tandon BN. Multiseptategallbladder. *Radiology* 1963;80:84-6.
2. Rivera-Troche EY, Hartwig MG, Vaslef SN. Multiseptategallbladder. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1741-3.
3. Wanaguru D, Jiwane A, Day AS, Adams S. Multiseptate Gallbladder in an Asymptomatic Child. *Case Rep Gastrointest Med* 2011;2011:470658.
4. Meilstrup JW, Hopper KD, Thieme GA. Imaging of gallbladder variants. *AJR Am J Roentgenol* 1991;157:1205-8.
5. Dalgıç B, Özbay F, Boyunağa Ö. Multiseptate Gallbladder With Recurrent Abdominal Pain and Elevated Liver Enzymes in A Child. *Gazi Medical Journal* 2003;14:39-40.
6. Paciorek ML, Lackner D, Daly C, Sekas G. A unique presentation of multiseptate gallbladder. *Dig Dis Sci* 1997;42:2519-23.
7. Wales LR. Desquamated gallbladder mucosa:unusual sign of cholecystitis. *AJR Am J Roentgenol* 1982;139:810-1.
8. Sugawara T, Kamei M, Sato M, Suzuki K, Okada N, Ono S. Three cases of multiseptate gallbladder. *Nihon Geka Gakkai Zasshi* 2001;102:358-62.
9. Lev-Toaff AS, Friedman AC, Rindsberg SN, Caroline DF, Maurer AH, Radecki PD. Multiseptate gallbladder: incidental diagnosis on sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1987;148:1119-20.
10. Konishi F, Saito H, Asano A. A case report of multiseptate gallbladder. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1975;72:1252-6.
11. Nakajima M, Nakayama M, Saito H, Sasaki H, Nomura F. A case of multiseptate gallbladder. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 1978;75:381-5.
12. Okuda K, Nakajima M, Nakayama M, Nomura F. Multiseptate gallbladder ;Report of a case with a review of literature. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg)* 1979;26:70-5.
13. Saddik D. Multiseptategall-bladder: incidental diagnosis on Ultrasound. *Austras Radiol* 1998;42:374-6.