



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2019
Cilt/Volume 57
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

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

İstatistik Editörü / Statistical Editor

Ahmet Dirican

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

Sami Uzun

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

E-posta: drsamuzun@gmail.com

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7843-164X

Esmâ Yücebaş

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 Koordinatörü/Publication
Coordinator
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators
Soner Yıldırım
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department
Ayda Alaca
Çiğdem Birinci
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators
Eda Koluksa
Hatice Balta
Lütfiye Ayhan İrtem
Sedanur Sert
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants
Gamze Aksoy
Nurcan Acarçağ

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator
Sevinç Çakmak

Araştırma&Geliştirme/Research&Development
Kerim Sancar Ölmez
Mert Köse

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

Yayıncı Sertifika No/Publisher Certificate Number: 14521

Basım Yeri/Printing at: Üniform Basım San. ve Turizm Ltd. Şti.

Matbaacılar Sanayi Sitesi 1. Cad. No: 114 34204 Bağcılar, İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 429 10 00

Sertifika No/ Certificate Number:42419

Basım Tarihi/Printing Online Date: Mart 2019/March 2019

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

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



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board

Bülent Acunaş

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

Süleyman Ahabab

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

Ali Osman Akdemir

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

Muzaffer Akıncı

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

Fadullah Aksoy

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

Aydın Alper

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

Hayriye Esra Ataoğlu

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

Doğan 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

Pelin Bağcı

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Saim Güllü 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

N. Çağatay Cimşit

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Adrian Covic

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

Evrin Çakır

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

Ahmet Çetin

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

Mahmut Ercan Çetinus

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

Mahmut Çivilibal

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

Ayşe Özlem Çokar

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

Cem Dane

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

Banu Dane

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

Hayrettin Daşkaya

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

Emine Derviş

Gaziosmanpaşa Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Demirhan Dıraçoğlu

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

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

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Bilimsel Danışma Kurulu / Scientific Advisory Board



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

Abdülkaki 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 Özenc

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

Murat Haluk Özkul

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

Vahit Özmen

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

Orhan Özturan

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

Savaş Öztürk

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

Filiz Pehlivanoğlu

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

Jose L. Peiró,

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

Şule Poturoğlu

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

Nilüfer Sansoy

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

Yıldırım Savaş

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

Fatih Selçukbiricik

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

Özlem Selçukbiricik

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

Dilşad Sindel

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

Özgür Söğüt

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

Fuat Şar

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

Saliha Şenel

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

Gönül Şengöz

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

Özgür 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 yayınlamaktadır.

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 Budapeşte Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

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

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanımı (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Abone İşlemleri

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

Yazışma Adresi

S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Baskı İzinleri

Baskı izinleri için başvurular dergi ofisine yapılmalıdır.

Editör: Doç. Dr. Savaş Öztürk

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

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editor yardımcısına yapılmalıdır S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği

Anan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Adres: Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Findızkade - İstanbul - Türkiye

Tel.: +90 212 621 99 25

Faks: +90 212 621 99 27

E-posta: info@galenos.com.tr

Yazarlara Bilgi

Yazarlara Bilgi, dergi sayfalarında ve www.hasekidergisi.com web sayfasında yayınlanmaktadır.

Materyal Sorumluluk Reddi

Haseki Tıp Bülteni'nde yayınlanan tüm yazılarda görüş ve raporlar 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/>.

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.

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

Subscription Information

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

Address

University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki
Adnan Adıvar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-İstanbul-Turkey
Phone: +90 212 529 44 00/1874
Fax: +90 212 530 84 23
Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Permissions

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

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

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

Phone: +90 212 529 44 00/1133

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor.

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

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

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

Web Page: www.hasekidergisi.com

E-mail: hasekidergisi@gmail.com

Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

Phone: +90 212 621 99 25

Fax: +90 212 621 99 27

E-mail: info@galenos.com.tr

Instructions for Authors

Instructions for authors are published in the journal and may be obtained from www.hasekidergisi.com

Material Disclaimer

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





Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

Yazarlara Bilgi

Haseki Tıp Bülteni, genel 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, 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), 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 bildirilmediği bir onay verilmediği sürece yayınlanmamalıdır.

Bu amaçla, bilgilendirilmiş onay, hastanın yayınlanacak belirli bir tastağı görmesini gerektirir. Eğer gerekli değilse hastanın belirleyici detayları yayınlanmayabilir. Tam bir gizliliği yakalamak oldukça zordur ancak eğer bir şüphe varsa, 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" (<http://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 yazının adresi de ayrıca açık olarak belirtilmelidir. Yazarlarla iletişimde öncelikle e-posta adresi ve mobil telefon kullanılacağından, yazışmaların yapılacağı yazara ait e-posta adresi ve mobil telefon mutlaka belirtilmelidir. Buna ek olarak sabit telefon ve faks numaraları da bildirilmelidir.

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

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

belirtilmelidir.

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

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

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

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

Genel Kurallar bölümüne uyunuz.

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

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

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

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

Çalışmanın Kısıtlılıklar 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. Altından 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, Santilli V, Grasso MG, Rossi R, Caruso I. Rehabilitation of walking with electromyographic biofeedback in foot-drop after stroke. Stroke 1994;25:1189-92.

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

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

Birden fazla editör varsa: editors.

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

e) Elektronik Formatta Makale: Morse SS. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial online] 1995 1(1);[24 screens]. Available from-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 yapıyorsa yazılı baskı izni birlikte yollanmalıdır. Fotoğraflar parlak kağıda basılmalıdır. Çizimler profesyonellerce yapılmalı ve gri renkler kullanılmamalıdır.

Özel Bölümler

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

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

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

Yazışma

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

Haseki Tıp Bülteni Editörlüğü

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nefroloji Kliniği

Adnan Adıvar Caddesi 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Türkiye

Tel.: +90 212 529 44 00/1133

Faks: +90 212 530 84 23

İnternet Sayfası: www.hasekidergisi.com

E-posta: hasekidergisi@gmail.com

Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki



Instruction to Authors

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

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

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

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

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

General Guidelines

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

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

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

Articles sent to the editor for publication should be written single-sided on A4 pages, double-spaced in 12-point, arial/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):124 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

E-mail: hasekidergisi@gmail.com



Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

İçindekiler

Orjinal Araştırmalar

- 108 Türkiye'de 2003-2016 Yılları Arasında En Çok Satılan Biyoteknolojik İlaçların Değerlendirilmesi**
Elif Hilal Vural, Esra Şafak Yılmaz, Güven Bektemür, İsmail Mert Vural, Banu Bayar, Hakkı Gürsöz, Ankara, Türkiye
- 114 Gebelerde Preoperatif Anksiyetenin ve Genel Anestezi Uygulamalarının İntraoperatif Farkındalık Üzerine Etkisi**
Nilay Nur Gençoğlu, Gamze Küçükosman, Bengü Gülhan Aydın, Dilek Rahşan Okyay, Özcan Pişkin, Üstün Sezer, Mehmet İbrahim Harma, Hilal Ayoğlu, Zonguldak, Türkiye
- 122 Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Serum Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki**
Bağdagül Aksu, Sevinç Emre, Alev Yılmaz, Zeynep Nagehan Yürük, Ümit Dilber Mutlu Demirel, Oğuz Bülent Erol, Cemile Pehlivanoğlu, İstanbul, Türkiye
- 129 Parkinson Hastalığında Apatinin Motor ve Non-motor Bulgularla İlişkisi**
Melek Gürbüz, Gönül Akdağ, Özge Arıcı Düz, Feriha Özer, Özlem Çokar, Lütfü Hanoğlu, Sinop, Kütahya, İstanbul, Türkiye
- 135 Akut Apandisit Tanısında Alvarado Skorlama Sistemi ile Ultrasonografinin Yeri**
Hüda Ümit Gür, Coşkun Görmüş, Gamze Çıtlak, Sercan Yüksel, Ekrem Ferengez, Fazilet Erözgen, İstanbul, Türkiye
- 142 Paranazal Sinüs Hastalıklarını Değerlendirirken Mikro-doza Paranasal Sinüs Bilgisayarlı Tomografinin Değeri**
Mustafa Özbayrak, Burak Ertaş, Özden Sila Ulus, Alper Özdilek, Ercan Karaarslan, İstanbul, Türkiye
- 147 Safra Kesesi Malignitelerinde Klinikopatolojik ve Prognostik Özellikler: 5206 Olgunun Retrospektif Olarak İncelenmesi**
Murat Ferhat Ferhatoğlu, Kazım Şenol, Taner Kıvılcım, Abdülcabbar Kartal, Alp Gürkan, İstanbul, Türkiye
- 153 Mide Kanseri Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tümör Nod ve Metastaz 8 Evreleme Sistemi ile Değerlendirilmesi**
Mustafa Berkeşoğlu, Recep Çağlar, Aydemir Ölmez, Hakan Canbaz, Bahar Taşdelen, Mustafa Musa Dirlik, Tuba Kara, Mersin, Türkiye
- 162 Spinal Cerrahi Sonrasındaki Pnömoşefalide Dural Yırtığın Yerinin ve Tamirinin Etkisi**
Ahmet Öğrenci, İstanbul, Türkiye
- 166 Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavisi Sonrasında Gelişen Morbidite ve Mortalite Oranlarının Yıllara Göre Seyri**
Kemal Karapınar, Celalettin Kocatürk, İstanbul, Türkiye
- 175 Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonlu Çocuk Hastalarda Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirmesi**
Taliha Öner, Şehmuz Tekin, Zeynep Yıldız Yıldırım, Berna Uslu Coşkun, İstanbul, Türkiye
- 180 Ağrısız Doğuma Yaklaşımın Değerlendirilmesi: Anket Çalışması**
Duygu Demiröz Aslan, Neslihan Altunkaya, Ayşe Gül Ferengez, İstanbul, Türkiye
- 185 Önceden Var Olan CT'de Osteoporotik Vertebral Kırık Riskinin Kantitatif Analizi**
Elif Evrim Ekin, Muhiittin Emre Altunrende, İstanbul, Türkiye
- 191 Kolesistektomi Sonrası İnsidental Safra Kesesi Kanseri Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi**
Oğuz Çatal, Bahri Özer, Mustafa Şit, Ferdi Bolat, Hayri Erkol, Bolu, Türkiye
- 195 Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaç Tedavisinin Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi**
Aytül Mutlu, İstanbul, Türkiye

Olgu Sunumları

- 201 Akut Karının Nadir Bir Sebebi: Splenik Arter Anevrizma Rüptürü**
Cihan Bedel, Abdülkerim Şalkacı, Antalya, Türkiye
- 204 İntihar Amaçlı Kafaya Çivi Çakma; Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi**
Ahmet Öğrenci, Orkun Koban, Onur Yaman, Mesut Yılmaz, Sedat Dalbayrak, İstanbul, Türkiye
- 207 Bariatrik Cerrahide Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu**
Eren Demir, Harun Uysal, İsmail Sümer, Berna Çalışkan, Mehmet Toptaş, Ecder Özenc, İstanbul, Türkiye
- 211 Spontan Pnömotorakslı Bir Yenidoğanda Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon ve Pulmoner Sekestrasyon Birlikteliği: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi**
Burcu Cebeci, Tuğba Erener Ercan, Arslan Babayigit, Esra Ağırçöl, Gökhan Büyükkale, Merih Çetinkaya, İstanbul, Türkiye

The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



Contents

Original Articles

- 108 Evaluation of Top-selling Biotechnological Medicine from 2003 to 2016 in Turkey**
Elif Hilal Vural, Esra Şafak Yılmaz, Güven Bektemür, İsmail Mert Vural, Banu Bayar, Hakkı Gürsöz, Ankara, Turkey
- 114 Effects of Preoperative Anxiety and General Anesthetic Administration on Intraoperative Awareness in Patients Undergoing Cesarean Section**
Nilay Nur Gençoğlu, Gamze Küçükosman, Bengü Gülhan Aydın, Dilek Raşan Okyay, Özcan Pişkin, Üstün Sezer, Mehmet İbrahim Harma, Hilal Ayoğlu, Zonguldak, Turkey
- 122 The Relationship Between Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels and Cardiovascular Risk Factors in Children with Nephrotic Syndrome**
Bağdagül Aksu, Sevinç Emre, Alev Yılmaz, Zeynep Nagehan Yürük, Ümit Dilber Mutlu Demirel, Oğuz Bülent Erol, Cemile Pehlivanoğlu, İstanbul, Turkey
- 129 Relation of Apathy to Motor and Non-motor Findings in Parkinson's Disease**
Melek Gürbüz, Gönül Akdağ, Özge Arıcı Düz, Feriha Özer, Özlem Çokar, Lüfü Hanoğlu, Sinop, Kütahya, İstanbul, Turkey
- 135 The Place of Ultrasonography and Alvarado Scoring System in the Diagnosis of Acute Appendicitis**
Hüda Ümit Gür, Coşkun Görmüş, Gamze Çitlak, Sercan Yüksel, Ekrem Ferlengez, Fazilet Erözgen, İstanbul, Turkey
- 142 Micro-dose Paranasal Computed Tomography is Valuable When Evaluating Diseases of the Paranasal Sinuses**
Mustafa Özbayrak, Burak Ertaş, Özden Sila Ulus, Alper Özdilek, Ercan Karaarslan, İstanbul, Turkey
- 147 Clinicopathologic and Prognostic Features in Gallbladder Malignancies: Retrospective Analysis of 5206 Cases**
Murat Ferhat Ferhatoğlu, Kazım Şenol, Taner Kivılcım, Abdalcabbar Kartal, Alp Gürkan, İstanbul, Turkey
- 153 Evaluation of the Factors Affecting Survival in Patients with Gastric Cancer According to the 8th Edition of the Tumor, Node and Metastasis Classification**
Mustafa Berkeşoğlu, Recep Çağlar, Aydemir Ölmez, Hakan Canbaz, Bahar Taşdelen, Mustafa Musa Dirlik, Tuba Kara, Mersin, Turkey
- 162 Effects of the Location of Dural Tear and Repair in the Development of Pneumocephalus after Spinal Surgery**
Ahmet Öğrenci, İstanbul, Turkey
- 166 Distribution of the Rate of Morbidity and Mortality Developing After Surgical Treatment of Non-small Lung Cancer Surgery by Years**
Kemal Karapınar, Celalettin Kocatürk, İstanbul, Turkey
- 175 Evaluation of Cardiac Function in Pediatric Patients with Upper Airway Obstruction**
Taliha Öner, Şehmuz Tekin, Zeynep Yıldız Yıldırım, Berna Uslu Coşkun, İstanbul, Turkey
- 180 Assessment of the Approach to the Painless Delivery: A Survey Study**
Duygu Demiröz Aslan, Neslihan Altunkaya, Ayşe Gül Ferlengez, İstanbul, Turkey
- 185 Quantitative Analysis of Osteoporotic Vertebral Fracture Risk on Pre-Existing CT**
Elif Evrim Ekin, Muhittin Emre Altunrende, İstanbul, Turkey
- 191 Evaluation of Patients Diagnosed with Incidental Gallbladder Cancers After Cholecystectomy**
Oğuz Çatal, Bahri Özer, Mustafa Şit, Ferdi Bolat, Hayri Erkol, Bolu, Turkey
- 195 Effect of Antiepileptic Drug Treatment on Thyroid Hormone Levels in Epilepsy Patients**
Aytül Mutlu, İstanbul, Turkey

Case Reports

- 201 A Rare Cause of Acute Abdomen: Ruptured Splenic Artery Aneurysm**
Cihan Bedel, Abdülkerim Şalkacı, Antalya, Turkey
- 204 Hammering Nail to the Head for Suicide; A Case Report and Literature Review**
Ahmet Öğrenci, Orkun Koban, Onur Yaman, Mesut Yılmaz, Sedat Dalbayrak, İstanbul, Turkey
- 207 Anesthetic Management in Bariatric Surgery: A Case Report**
Eren Demir, Harun Uysal, İsmail Sümer, Berna Çalışkan, Mehmet Toptaş, Ecder Özenç, İstanbul, Turkey
- 211 Co-Existence of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Pulmonary Sequestration in a Newborn with Spontaneous Pneumothorax: A Case Report and Review of the Literature**
Burcu Cebeci, Tuğba Erener Ercan, Arslan Babayiğit, Esra Ağırçöl, Gökhan Büyükkale, Merih Çetinkaya, İstanbul, Turkey



Evaluation of Top-selling Biotechnological Medicine from 2003 to 2016 in Turkey

Türkiye’de 2003-2016 Yılları Arasında En Çok Satılan Biyoteknolojik İlaçların Değerlendirilmesi

Elif Hilal Vural, Esra Şafak Yılmaz, Güven Bektemür*, İsmail Mert Vural, Banu Bayar, Hakkı Gürsöz

Turkish Medicines and Medical Devices Agency, Ankara, Turkey

*University of Health Sciences, Division of Health Management, Ankara, Turkey

Abstract

Aim: The top 100 medicines having the highest annual average sales between the years 2006 and 2015, had exceeded one-fourth of the total pharmaceutical market’s value in these years. We aimed to study the status of biotechnological medicines among these medicines and evaluate the effects of policy interventions on their sales.

Methods: Sales of all medicines on an annual average value basis were calculated. The top 100 medicines with the highest annual average sales were included in the study. Time series analysis has been used for prospective estimations.

Results: Up to 2007 biotechnological medicines had not been in the top ten medicines; it increased dramatically after 2007 and in 2016, the sales of biotechnological medicines reached to 82% in top 10 sales in Turkey. On the other hand the number of biotechnological medicines among the top 100 medicines was 4 in 2003; it reached to 27 in 2016. However the number of biotechnological medicines in the top 10 medicines was 1 in 2003 and it reached to 8 in 2016.

Conclusion: The shares of biotechnological medicines in both the total pharmaceutical market and in the group of medicines with high sales are increasing every year. New policies should be developed to ensure the stability of the reimbursement system.

Keywords: Pharmaceutical market in Turkey, medicines with high sales, biopharmaceutical medicines, policy interventions

Öz

Amaç: 2003 ve 2016 yılları arasında en yüksek yıllık satış tutarı olan 100 ilaç, bu yıllarda toplam ilaç pazar değerinin dörtte birinden fazlasını oluşturmuştur. Çalışmamızda bu ilaçlar arasında biyoteknolojik ilaçların durumunu ve satışlarını incelemeyi amaçladık.

Yöntemler: Tüm ilaçların yıllık ortalama değer esasına göre satış tutarları hesaplandı. En yüksek yıllık ortalama satışa sahip ilk 100 ilaç, araştırmaya dahil edildi. İleriye dönük kestirim yapmak için zaman serileri analizi kullanıldı.

Bulgular: Biyoteknolojik ilaçlar, 2007 yılına kadar en yüksek on ilaç arasında yer almamışken, 2016 yılında biyoteknolojik ilaç satış değerinin ilk 10 ilaç içinde %82’ye ulaştığı görüldü. Ayrıca, ilk 100 ilaç içinde biyoteknolojik ilaç sayısı 2003’de 4 iken, 2016’da bu sayı 27’ye ulaşmıştır. İlk 10 ilaçta yer alan biyoteknolojik ilaçlar; 2003’te sadece 1 adet iken 2016’da ilk 10 ilacın 8’i biyoteknolojik ilaçtır.

Sonuç: Biyoteknolojik ilaçların hem toplam ilaç piyasasında hem de yüksek miktarda satılan ilaç grubunda payı her yıl artmaktadır. Geri ödeme sisteminin sürdürülebilirliğini sağlamak için bu grup ilaçlar için yeni politikalar üretilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Türkiye’de ilaç pazarı, yüksek miktarda satış ilaçları, biyoteknolojik ilaçlar, sağlık politikası

Introduction

In 2011, World Medicine Report of the World Health Organization stated that the disease burden of many countries had shifted from acute to chronic diseases (1). This has affected both the supply and use of medicines. The pharmaceutical industry is one of the largest industries in the world, and Turkey is classified among the developing countries with regard to pharmaceutical industry. Turkey is the 16th largest pharmaceutical market in the world (2,3). The Turkish pharmaceutical market doubled between 2004 and 2010 on a value basis, and this growth is in accordance with the growth rate of the world pharmaceutical market.

Licensing, pricing, auditing and regulating activities are governed by the Turkish Medicine and Medical Devices Agency (TMMDA), and reimbursement is done through Social Security Institution (SSI). Reimbursement decisions in SSI are made by commissions which are composed of representatives from the relevant ministries (Ministry of Health, Ministry of Finance, Ministry of Development and Undersecretary of the Treasury). The retail sale prices of medicines are determined by the TMMDA through an external reference pricing system, and the reimbursement prices are determined by the SSI. Reimbursement prices are determined by taking various discount rates into consideration.

The multilateral structure of the pharmaceutical market has caused it to be subjected to arrangement/intervention in many countries of the world (4).

In Turkey, there have been many developments which affected the pharmaceutical market and also facilitated the access to medicine in conjunction with the Program of Transformation in Health (2003) and the Social Security Reform (2006) including implementation of the reference pricing system in 2004, implementation of the Family Medicine System firstly in pilot provinces in 2005 and all provinces in 2010; establishing SSI in 2006, establishing Reimbursement Commission within SSI in 2007; compulsion of reimbursement application file in 2008. Also, there were several public interventions from 2009 to 2012, including retail sales price cuts, additional reimbursement discounts in 2009 and 2011 and a national budget implementation on pharmaceuticals from 2010 to 2012.

The term bioeconomy refers to all economic activities derived from scientific and research activities focused on biotechnology. The health area is one of the most important branches of bioeconomy. Biopharmaceuticals and vaccines are bio-products in the health field (5-7). It is estimated that, biotechnological products will constitute 35% of chemical and industrial products, 80% of pharmaceutical and diagnostic products and

50% of agricultural products by 2030. In fact, currently, in the sectorial distribution of the world's research and development (R&D) spendings pharmaceutical and biotechnology applications occupy the first place with 19.3% (6,7).

In this research, we aimed to examine the status of biotechnological medicines in the top 100 medicines that have the highest annual sales (represented one-third of the total pharmaceutical market value).

Methods

Total hospital and retail sales of all medicines from 2003 to 2016 were obtained using the IMS Health Turkey Database. K05, K06, T02, T03, V05, V06 and V07 groups in the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC)-2 level were excluded from the study. This database was accessed in March 2017.

Sales of 2.593 brands were made in 2003; 2.606 in 2004; 2.961 in 2005; 3.029 in 2006; 3.375 in 2007; 3.561 in 2008; 3.608 in 2009; 3.686 in 2010; 3.741 in 2011; 3.819 in 2012; 3.953 in 2013; 4.028 in 2014; 4.117 in 2015 and 4.461 in 2016. Sales of all medicines on an annual basis were calculated, and then were listed according to sales, beginning with the medicine with the highest value. The top 100 medicines having the highest annual sales (total market share was 32.78% in 2016) were included in the study.

Medicines were classified according to the ATC classification system. The medicines were then classified according to whether or not they had been produced using biotechnological methods.

Sales figures and amounts of the top 100 medicines examined from 2003 to 2016 were grouped according to whether they were biotechnological products or not.

Time series analysis was used to estimate expenditure in the following years. The best fitting model was selected according to mean absolute error, mean absolute percentage error and root mean square error criteria. The exponential smoothing model was chosen as the best fitting model for both sub-groups.

Results

Turkish pharmaceutical market and biotechnological medicines market for the years 2003 to 2016

Annual change in ATC groups is given in Figure 1. Biotechnological drugs among the top 100 medicines according to ATC-1 classification are mostly in the groups of antineoplastic and immunomodulating agents and alimentary tract and metabolism (Figure 1).

Of the 100 medicines, 27 are imported biotechnological original products, and of those 27, 13 are in the anti-

neoplastic and immunomodulator group, and six are in alimentary tract and metabolism group.

While the total Turkish pharmaceutical market was 5.487 billion TL in 2003, this value reached 21.052 billion TL in 2016 (Figure 2). The total market grew about 3 (2.84) times between 2003 and 2016. Besides, the growth trend was negative between 2010 and 2013.

The total market value of the top 100 medicines was 2.099 billion TL in 2003; this increased to 6.902 billion TL in 2016 (Figure 2). The top 100 medicines market growth was 228.8% between 2003 and 2016. Besides, between 2010 and 2013, the growth trend was negative.

Biotechnological medicines in the top 100 and top 10 medicines

The total market value of the biotechnological medicines which are in the top 100 medicines was 92.9 million TL in 2003; this increased to 2.591 billion TL in 2016. Growth rate was 269% between 2003 and 2016. The total market value of the biotechnological medicines that are in the top 10 medicines was 36.7 million TL in 2003; this increased to 1.375 billion TL in 2016. Growth rate of this medicines were 364% between 2003 and 2016 (Figure 3).

The rate of the biotechnological medicine sales which are in the top 100 medicines was around 4%; this had

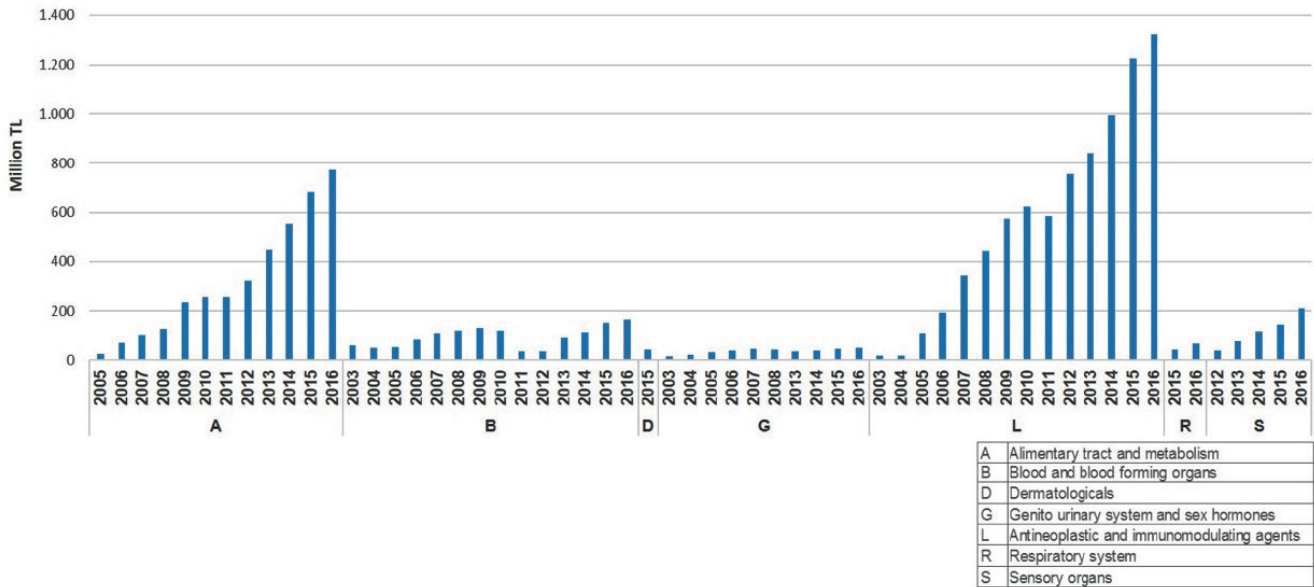


Figure 1. Annual biotechnological medicine market change in anatomical therapeutic chemical classification system groups (TL)

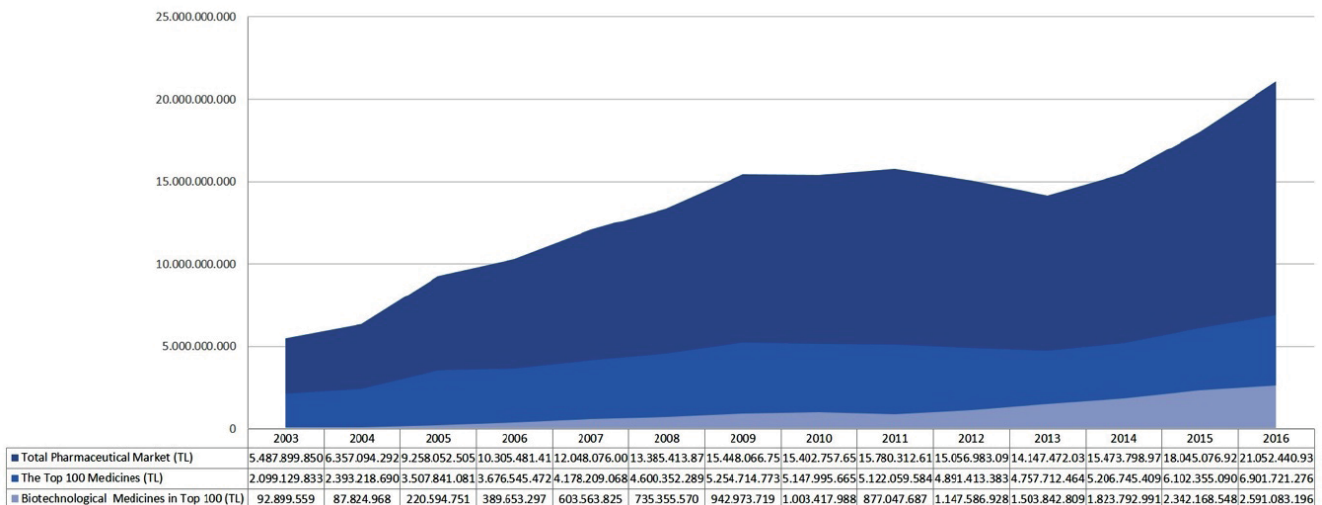


Figure 2. The change in the biotechnological medicine market over the years according to the total pharmaceutical market (TL)

reached to 38% in 2016. Biotechnological medicines were not in the top ten medicines up to 2007; after that, it has started to increase dramatically and the ratio of the biotechnological medicine sales reached to 82% in 2016. On the other hand the number of the biotechnological medicines which are in the top 100 medicines, was 4 in 2003 and it had reached to 27 in 2016. However, the number of biotechnological medicines which are in the top 10 medicines was 1 in 2003 and it had reached to 8 in 2016 (Figure 3).

2003-2016 data for the top 100 medicines and estimation of annual sales (TL)

Sales figures for the top 100 medicines examined from 2003 to 2016, total sales and four-years estimations by

drug sub-groups are as follows: Biotechnological medicine sales was estimated as 2.591.083.196 TL in 2016 and was projected to grow to nearly 3.568 billion TL by 2020. After 2011, the biotechnological medicine annual sales growth rate increased rapidly compared to previous years. Biotechnological medicines' share of the top 100 medicine sales is projected to increase from 37.54% in 2016 to 43.31% in 2020, whereas conventional medicine sales are projected to grow to 4.669 million TL by 2020 for those medicines included in the study group (Figure 4).

Discussion

The pharmaceutical industry is one of the largest industries worldwide. While the size of this industry was approximately 650 billion US dollars in 2006, this figure

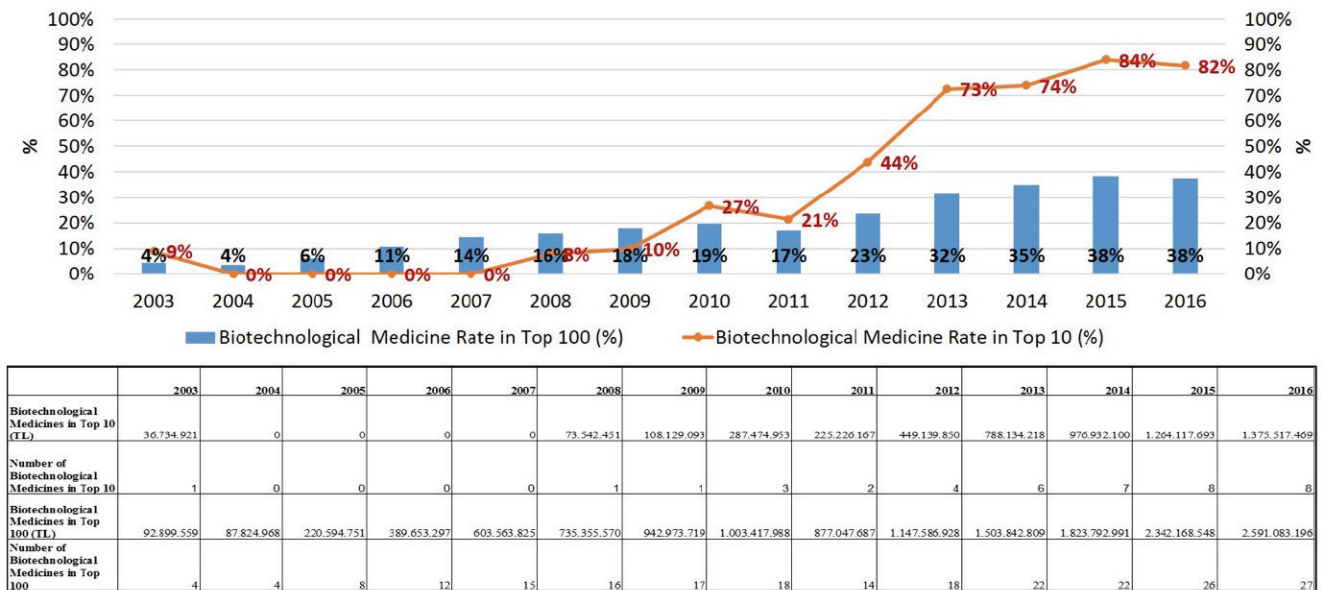


Figure 3. The rate of the biotechnological medicine sales which are in the top 100 medicines and top 10 medicines

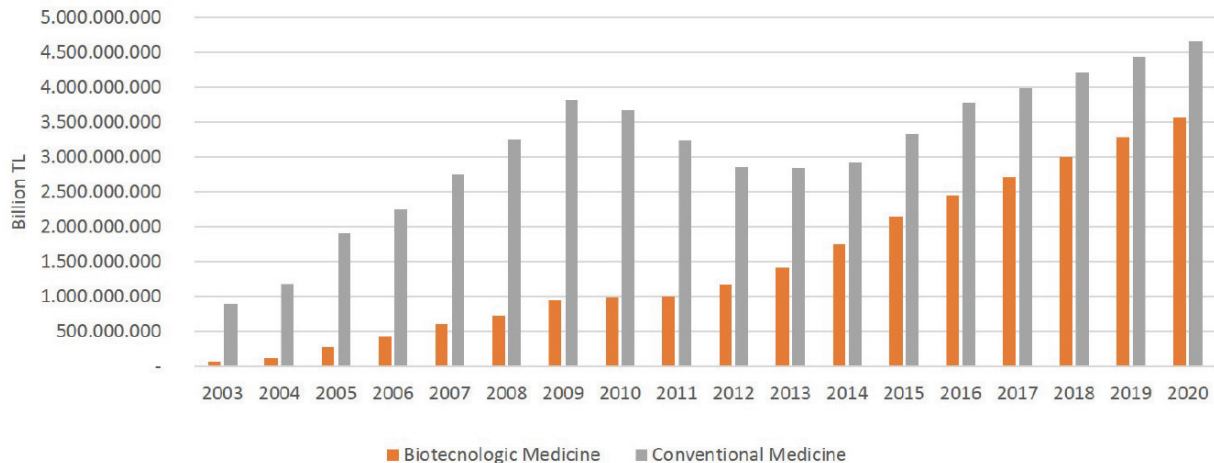


Figure 4. Annual sales of the top 100 biotechnological medicines and forecast up to 2020 (TL)

increased to 1.057 billion dollars over the next eight years. Turkey is considered to be a developing country in the market when assessed in terms of the size of its pharmaceutical industry (2,3). According to the IMS Health Database, the Turkish pharmaceutical market value was approximately 5.5 billion TL in 2003 and increased to 21 billion TL in 2016.

Biotechnology is an area where a global competition takes place because of the scarcity of resources, rapid world population growth, demographic structure of the population changes and global climate change. In many countries, economic growth through global competitiveness in biotechnology serves as an opportunity to gain influence and creates new jobs (6). The European bioeconomy market is worth about 2 trillion Euros and provides employment to approximately 21.5 million people (8).

The health area is one of the most important branches of bioeconomy. It is estimated that by 2030, biotechnological products will constitute 35% of chemical and industrial products, 80% of pharmaceutical and diagnostic products and 50% of agricultural products (7). In the sectorial distribution of worldwide R&D spendings, pharmaceutical and biotechnology applications rank the first place with a combined share of 19.3% (6,7). Biopharmaceutical research companies are involved in product and vaccine development using biological processes. These represent a wide range of products, such as monoclonal antibodies, vaccines, recombinant proteins, cell therapy and gene therapy. The development of biotechnological products for different disease groups, including autoimmune disease, hematological disease, cancer, cardiovascular disease, diabetes, Parkinson's disease, asthma and dermatological disease, are emerging (6,7). In our research, 13 of the 27 biotechnological medicines are in the anti-neoplastic and immunomodulatory group, and six are in alimentary tract and metabolism group in 2016. Our research found that all of the 27 biotechnological medicines of the top 100 medicines were imported products. In the Scientific American Worldview scorecard, analyzing 54 countries on their innovation potential in biotechnology through a meta-analysis, Turkey ranks at the bottom (46/54) of the list (9). Thus, it is essential to implement short-, medium- and long-term measures for developing R&D and biotechnological ecosystem enterprises in Turkey.

Biotechnological medicine sales were estimated as \$289 billion in 2014 and are projected to grow to \$445 billion by 2019 worldwide. It was also projected that biotechnological medicines' share of the worldwide prescription medicine market and over-the-counter pharmaceutical sales will increase from 23% in 2014 to 26% in 2019 (10). In this research, it was observed that,

while the increase of 269% was realized in total sales of biotechnological medicines for the top 100 medicines from 2003 to 2016, the conventional medicine sales increased only 110%. It is estimated that the sales of the biotechnological medicines included in the study group will be 3.568 billion TL for 2020, whereas the total sales of conventional medicines are predicted to be 4.669 billion TL for 2020. In this valuable group, the biotechnological medicine growth rate will be higher than the conventional medicine growth rate, as in previous years, and the biotechnological medicines' share of the top 100 medicine sales is projected to increase from 37.54% in 2015 to 43.31% in 2020.

Licensing, pricing, auditing and regulating activities are executed by the TMMDA, and reimbursement is handled by the SSI in Turkey. The retail sales prices of medicines is determined through an external reference pricing system. The countries tracked with an external reference pricing system are France, Spain, Italy, Portugal and Greece. However, if a medicine is imported, the price in the country where that medicine is produced or imported from, can be taken as a reference as well. Reimbursement decisions in the SSI are arranged by commissions comprised of representatives from the relevant ministries (Ministry of Health, Ministry of Finance, Ministry of Development and Undersecretariat of the Treasury). Reimbursement prices of medicines are regulated considering the discount rates specified in the Health Practice Communiqué (HPC). The payment list of medicines is published in the HPC and classified according to the medicine's active substance, which determines the reimbursement price (positive list). The multilateral structure of the pharmaceutical market has caused it to be subjected to arrangement/intervention in many countries of the world (4). Regulations for the market are performed in many stages, including research, production, licensing, pricing, distribution and reimbursement. To clarify, these regulations/interventions may be classified into two groups as 'supply-sided' and 'demand-sided'. While subjecting the pharmaceutical market to intervention in the form of pricing, licensing and/or regulation of distribution channels are interpreted as supply-sided interventions, determining reimbursement conditions, regulation of participation shares may be deemed demand-sided. However, this sort of intervention should be assessed as both supply-sided and demand-sided. Arrangement types may vary from one country to another. As expressed in the Competition Board Report, arrangements for economic processing for the industry have come to the forefront in countries, including Turkey, where financing health expenses is born by public institutions (4).

Conclusion

The biotechnological medicine market is growing exponentially. According to these results, the share of biotechnological medicines in the total pharmaceutical market, as well as in the market for medicines that currently have high sales, is increasing each year. New policy strategies should be developed to ensure the sustainability of the SSI reimbursement system. In addition, our research indicates that all of the 27 biotechnological medicines in the top 100 medicines are imported from other countries. Therefore, it is essential to implement measures like investment support or prioritization in licensing in order to develop R&D and biotechnological ecosystem enterprises in Turkey.

Authorship Contributions

Concept: E.H.V., E.Ş.Y., G.B., İ.M.V., B.B., H.G. Design: E.H.V., E.Ş.Y., İ.M.V. Data Collection and Processing: E.H.V., E.Ş.Y. Analysis or Interpretation: E.H.V., E.Ş.Y. Literature Search: E.H.V., E.Ş.Y. Writing: E.H.V., E.Ş.Y., G.B., İ.M.V., B.B., H.G.

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

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

References

1. Kaplan W, Mathers C. The world medicines situation global health trends: global burden of disease and pharmaceutical needs. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011.
2. IMS Institute, Global Medicines Use in 2020. Available from: <https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/global-medicines-use-in-2020.pdf?la=uk-ua&hash=968B71C0B0769A179F3A56E331C62754EEF74752>; Date of Access: July 2018
3. Statista: The Statistics Portal, Pharmaceutical market: worldwide revenue 2001-2016. Available from: <http://www.statista.com/statistics/263102/pharmaceutical-market-worldwide-revenue-since-2001/> Date of Access: July 2016
4. Turkish Competition Board, Competition Report, Public interventions through the perspective of competition policy, 2013 Ankara. 6 Available from: <http://www.rekabet.gov.tr/File/?path=RO OT%2fDoc uments%2fG%C3% BCncel%2f rapor2013.pdf>. Date of access: March 2016
5. European Commission, Consensus Information Paper 2013 What you need to know about Biosimilar Medicinal Products. <https://ec.europa.eu/docsroom/document ts/8242/.../1/.../ pdf> Date of access: March 2017
6. Vural EH. Türkiye ve Dünyada Biyoekonomiye Genel Bakış, Sağlık ve İnsan Dergisi 2013:16-7.
7. OECD, International Futures Project. The Bioeconomy to 2030, Designing a Policy Agenda, Main Findings and Policy Conclusions, Available from: <https://www.oecd.org/futures/long-termtechnologicalsocietalchallenges/42837897.pdf>, Date of access: July 2017
8. European Commission, European Research Area, The Knowledge Based Bio-Economy (KBBE) in Europe: Achievements and Challenges Full Report. 14 September 2010. Available from: http://www.mercadosbiotecnologicos.com/documents/the_knowledge_based_bioeconomy_kbbe_in_europe.pdf, Date of access: July 2018
9. Scientific American Worldview, Scientific American Worldview Scorecard 2016 Available from: <http://www.saworldview.com/scorecard/the-2016-scientific-american-worldview-overall-scores/>, Date of access: July 2018
10. DTTL Life Sciences and Health Care Industry Group, Analysis of Industry Report: Group Biotechnology, IBISWorld, 2015. Available from: <https://www2.deloitte.com/content/dam/Deloitte/global/Documents/Life-Sciences-Health-Care/gx-lshc-2015-life-sciences-report.pdf>, Date of access: July 2018



Effects of Preoperative Anxiety and General Anesthetic Administration on Intraoperative Awareness in Patients Undergoing Cesarean Section

Gebelerde Preoperatif Anksiyetenin ve Genel Anestezi Uygulamalarının İntraoperatif Farkındalık Üzerine Etkisi

Nilay Nur Gençoğlu, Gamze Küçükosman, Bengü Gülhan Aydın, Dilek Rahşan Okyay, Özcan Pişkin, Üstün Sezer, Mehmet İbrahim Harma*, Hilal Ayoğlu

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

*Bülent Ecevit University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Zonguldak, Turkey

Abstract

Aim: The aim was to investigate the effects of preoperative anxiety and general anesthetic administrations on intraoperative awareness among patients undergoing cesarean section.

Methods: This prospective randomized study included 90 pregnant subjects. Preoperative anxiety was assessed using the Beck Anxiety Inventory. The patients were divided into three groups: group P received propofol 2.5 mg/kg, group T thiopental 5 mg/kg and group K received ketamine 1 mg/kg. Data on intraoperative hemodynamics, isolated forearm (IFA) responses and time to first pain and to first analgesic requirement evaluated using postoperative numerical rating scale were recorded. The Modified Brice Scale (MBS) was used to assess awareness.

Results: The preoperative anxiety levels in the groups were low and demographic data were similar ($p>0.05$). There was no statistically significant difference in IFA response between the groups ($p>0.05$). Group T had higher MAP at all times and NRS values at hour 0 compared to the other groups ($p<0.05$), and had shorter time to first analgesic requirement ($p<0.05$). MBS responses were evaluated as recall in 12 cases in group K, four in group P and three in group T.

Conclusion: As the anxiety levels in pregnant were low, the superiority of agents used in induction over each other regarding awareness could not be shown.

Keywords: Anxiety, bispectral index, cesarean section, end-tidal sevoflurane, awareness, isolated forearm

Öz

Amaç: Sezaryen sekiyo olgularında, preoperatif anksiyetenin ve genel anestezi uygulamalarının intraoperatif farkındalık üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Prospektif, randomize çalışmaya 90 gebe dahil edildi. Preoperatif anksiyeteleri, Beck Anksiyete ölçeği ile değerlendirildi. Üç gruba ayrılan olgulara indüksiyonda; propofol 2,5mg/kg (grup P), tiyopental 5mg/kg (grup T) ve ketamin 1mg/kg (grup K) uygulandı. İntraoperatif hemodinamik veriler, izole önkol (İÖK) yanıtları kaydedildi. Postoperatif dönemde Sayısal Ağrı Skoru (NRS), ilk analjezik yapıma zamanı ve Modifiye Brice Skalası (MBS) ile farkındalıkları değerlendirildi.

Bulgular: Grupların preoperatif anksiyete seviyeleri düşük, demografik verileri benzerdi ($p>0,05$). İÖK yanıtlarında istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). Grup T'de tüm zamanlardaki ortalama arter basıncı ve 0. saatteki NRS değerleri diğer gruplardan yüksek ($p<0,05$), ilk analjezik yapıma zamanı daha erkendi ($p<0,05$). MBS yanıtları incelendiğinde; grup K'de 12, grup P'de dört, grup T'de üç olguda hatırlama olduğu belirlendi.

Sonuç: Gebelerdeki anksiyete düzeyleri düşüktü. İndüksiyonda kullanılan ajanların her birinin farkındalık üzerinde üstünlüğü gösterilememiştir.

Anahtar Sözcükler: Anksiyete, bispektral indeks, sezaryen sekiyo, end-tidal sevofluran, farkındalık, izole önkol

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Gamze Küçükosman

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

E-mail: gamzebeu@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5224-0258

Received/Geliş Tarihi: 05 June 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23 July 2018

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

Introduction

In the preoperative period, 60-80% of patients undergoing surgery experience anxiety, known to negatively affect surgery, anesthesia and recovery (1-3). The incidence of anxiety in the obstetric population is 73.3-86% (2,4,5). Preoperative anxiety may lead to hypertension and dysrhythmia causing requirements for more anesthetic agents for induction, thus, increasing the risk of intraoperative awareness (IOA) and postoperative analgesic consumption and longer length of hospital stay (3,6-8).

Awareness is defined as postoperative recall of events occurring during the period of general anesthesia (GA) (8). In obstetrics, the incidence of IOA is known to be higher compared to other surgical populations (9-10).

For cesarean section (CS) operations, GA is chosen due to reasons like the status of mother and fetus, mother's request or contraindications for neuraxial anesthesia (11). The use of low concentrations due to reasons, such as physiological changes in pregnancy, administration of rapid sequence anesthesia induction, lack of use of opioids and benzodiazepines before birth, short period between induction and the start of surgery and uterine atony caused by volatile anesthetics, are listed among factors contributing to IOA in CS (12-13).

Hemodynamic parameters and subjective clinical signs, such as movement, sweating, and tears, are routinely used to determine depth of anesthesia during GA (12). Although there is no fully sensitive and specific monitor to assess anesthesia depth, technological developments have ensured efficacy in assessing GA (12,14). Bispectral index (BIS) is an electroencephalogram method of producing a numerical value from 0 to 100 to specifically, practically and continuously measure the effects of hypnosis caused by administration of anesthetic and sedative medications on the brain. Thus, the medication dose may be set and appropriate anesthesia depth may be ensured without increasing the IOA risk (9,14). For surgeries like CS with IOA risk, a BIS score of <60 has been reported to be sufficient as a target value (12-16).

The isolated forearm (IFA) technique was first used by Tunstall (17) to identify IOA during CS.

Although minimum alveolar concentration (MAC) is known to be lower in pregnant women, electroencephalographic analysis studies have determined no difference (15,16,18,19).

As depth of anesthesia in pregnant women may be low during the first stages of laryngoscopy, intubation and surgery, exaggerated hemodynamic responses and awareness are commonly observed in these periods. Anesthesia induction and maintenance are important in pregnant women considering transmission of medications

through the placenta and effects on the baby. In our study, the aim was to research the effects of preoperative anxiety and different GA administration on IOA in elective CS cases.

Methods

Our study began after receiving permission from Bülent Ecevit University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee (meeting protocol no: 2013-59-24/04, date: 31.07.2013) and informed consent was obtained from the pregnant women. The study was performed in a prospective randomized manner from August 2013 to August 2014. The study included 90 patients aged 18-45 years, in the American Society of Anesthesiologists (ASA) risk groups I-II, who were scheduled for elective CS and refused spinal anesthesia. Exclusion criteria were history of late intubation, psychiatric or neurologic disorder, preterm pregnancies, diabetes mellitus, hypertension and obstetric complications.

All patients had the Beck Anxiety Inventory (BAI) applied and demographic information recorded during one-to-one interviews in the waiting room with an anesthesiologist not participating in the study. The BAI is a 21-item assessment scale with the aim of determining the incidence and severity of anxiety experienced by an individual. Each item is rated on a scale of 0 to 3. Total score, ranging between 0 and 63, increases with the severity of anxiety (20). Turkish validity and reliability has been determined by Ulusoy et al. (21).

The patients had standard monitoring applied in the operating room [mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), and peripheral oxygen saturation (SpO₂)]. Each patient had a BIS probe placed on the forehead region. An Intravenous (IV) therapy 0.9 NaCl infusion was started. The patients were laid in 10-15 degree left lateral position to prevent aorto-caval compression. The forearm without intravenous access and blood pressure sleeve was wrapped with cotton with pneumatic tourniquet placed for the IFA (Immunofluorescent assay) technique.

After three minutes (min) of preoxygenation, the patients randomly divided into three groups (n=30 each) had induction administered IV with 2.5 mg/kg propofol (Propofol 1%, Fresenius Kabi, Avusturia) in group P; 5 mg/kg Na-thiopental (Pental thiopental Na flacon, İbrahim Etem, İstanbul, Turkey) in group T and 1 mg/kg ketamine (Ketamine HCL, Eczacıbaşı, Kırklareli, Turkey) in group K. For the IFA technique, the pneumatic tourniquet was inflated to 250 mmHg and isolation of the arm was ensured. Then, 1.5 mg/kg succinylcholine (Lysthenon, Linz Pharmaceuticals, Austria) IV was administered and intubation was completed. For anesthesia maintenance, all groups had 4 L/min 50/50% O₂/air and 2%

sevoflurane. After intubation, end-tidal carbon dioxide pressure and end-tidal sevoflurane (Etsev) concentration were monitored. After delivery, all patients had 1 mcg/kg fentanyl IV and 20 units of oxytocin infusion administered. After the peritoneum was closed, all cases had 1 mg/kg IV tramadol administered. Sevoflurane was stopped on the start of subcutaneous suturing. The IFA test was completed at intubation (T1), skin incision (SI, T2), 1 min after intubation (AI, T3), at uterine incision (UI, T4) and at birth of the baby (T5). For the test, the patients were asked to squeeze the researcher's hand every 2 min and responses were recorded as positive (+) if hand squeezing occurred and negative (-) if did not occur. After the baby was born, the tourniquet was loosened.

For HR, MAP, SpO₂, BIS and Etsev, values were recorded as baseline values before induction (T0) and at T1, T2, T3, T4, T5, 5 min AI (T6), 7 min AI (T7) and while completing subdermal (T8) and skin suturing (T9). The duration of anesthesia, surgery, extubation, and recovery were recorded. Additionally, the induction-birth interval (ID) and uterine incision-birth interval were recorded. The 1 and 5 minute APGAR scores of newborns and postoperative nausea-vomiting of the mothers were recorded.

The pain Numerical Rating Scale (NRS), on which patients rate their current pain intensity from 0 ("no pain") to 10 ("worst possible pain"), has become the most widely used instrument for pain screening. Although it was not developed or validated as a screening test, the NRS is ubiquitous as a screening method in many health care environments (22). The patients had NRS values recorded in the postoperative 0, 1 and 3 hours and time to first analgesic recorded. All cases had awareness assessed as responses to the following questions on the Modified Brice Scale (MBS) in the postoperative 1st and 3rd hours and 1st and 3rd days: 1- What was the last thing you recalled before losing consciousness? 2- What was

the first thing you recalled when waking? 3-Do you recall anything from the period between losing consciousness and waking? 4- Did you dream during the procedure? 5- Did you hear any sounds or music during the operation? (23). Interviews recorded statements of patients about dreaming intraoperatively or hearing sounds.

Statistical Analysis

Statistical analysis in the study was completed using the SPSS 24.0 software. When assessing the study data, descriptive statistical methods (frequency, mean, standard deviation) were used in addition to the Kolmogorov-Smirnov test to investigate normal distribution. Comparison between the 3 groups of variables with normal distribution used the one way analysis of variance (ANOVA). Quantitative variables without normal distribution had the Mann-Whitney U test applied for statistical assessment. The Pearson chi-square test and Fisher's exact test were used for comparison of qualitative data. The results were assessed in the 95% confidence interval with the level of significance $p < 0.05$.

Results

A total of 90 pregnant women were included in the study. There was no statistical difference between the groups in terms of demographic data, ASA risks, BAI values, anesthesia, surgery, extubation and recovery durations ($p > 0.05$; Table 1). There was no significant difference in mean HR value between the groups, except at T4 measurement time ($p > 0.05$; Table 2). In terms of MAP values between the groups, there was a significant difference identified ($p < 0.05$), apart from at T8 and T9 measurement times. After induction, the increase in blood pressure was observed to be greater in group T (Table 3). Apart from the baseline BIS values ($p = 0.229$), there were significant differences identified in BIS values measured

Table 1. General distribution of groups (mean \pm standard deviation)

	Group P (n=30)	Group T (n=30)	Group K (n=30)	p
Age (year)	29.13 \pm 4.95	29.40 \pm 5.91	28.60 \pm 4.37	0.827
Weight (kg)	77.40 \pm 15.34	76.53 \pm 14.10	75.37 \pm 12.09	0.831
Height (cm)	162.17 \pm 5.53	162.90 \pm 4.94	160.53 \pm 6.50	0.730
Body mass index (kg/m ²)	29.35 \pm 5.20	28.71 \pm 4.70	29.11 \pm 4.34	0.869
ASA (I/II) (n)	10/20	16/14	16/14	0.195
BAI	7.36 \pm 4.50	7.46 \pm 3.66	7.26 \pm 4.28	0.983
Anesthesia duration (min)	36.20 \pm 11.56	35.83 \pm 16.60	40.10 \pm 17.69	0.501
Surgery duration (min)	36.37 \pm 11.62	37.60 \pm 16.16	40.90 \pm 17.44	0.497
Extubation duration (sec)	270.50 \pm 12.80	286.50 \pm 97.95	287.00 \pm 94.43	0.788
Recovery duration (sec)	439.33 \pm 147.10	477.33 \pm 111.41	505.67 \pm 129.34	0.147

ASA: American Society of Anesthesiologists, n: Number of cases, BAI: Beck Anxiety Inventory, min: Minute, sec: Second

at all times. After intubation, the BIS values in group K were identified to be always higher compared to the other two groups ($p < 0.001$; Table 4). From intubation to birth, there was no significant difference in IFA responses identified between the groups ($p > 0.05$; Table 5). There was no significant difference in the mean Etsev at all times between the groups ($p > 0.05$; Figure 1). When all groups were assessed together, in the duration from intubation to birth, there was no statistically significant difference identified between IFA responses, Etsev and BIS values for the group means ($p > 0.05$; Table 6). At T3, the mean Etsev (0.642) in patients without IFA response was found to be higher than the mean Etsev (0.489) in patients with IFA response ($p = 0.008$). There was a statistically significant difference between the groups in terms of pain scores at postoperative hour 0 ($p = 0.003$) and the time to first analgesic requirement ($p < 0.001$; Table 7). There was no

difference between the groups in terms of APGAR scores, nausea-vomiting, ephedrine, atropine and additional muscle relaxant administration and operation durations ($p > 0.05$).

During interviews in the postoperative 1st and 3rd hours and 1st and 3rd days, in the 1st h, 1 patient in group P reported dreaming, while by the 3rd day the number of patients reporting dreaming increased to 2. In group K, in the 1st h, 6 patients reported dreaming, while by the 3rd day, this number had risen to 10. In group T, at all interviews, 1 patient reported dreaming. Again in group K, in the 1st hour, 1 patient and by the 3rd day 3 people reported hearing voices and music during the operation, while 1 and 2 patients reported hearing voices and music in group P and group T, respectively; and this number did not increase.

Table 2. Heart rate values in the groups (beats/minimum) (mean \pm standard deviation)

Time	Group P (n=30)	Group T (n=30)	Group K (n=30)	p
T0	92.90 \pm 11.94	95.90 \pm 13.64	95.83 \pm 15.62	0.632
T1	108.83 \pm 15.36	109.70 \pm 19.60	100.77 \pm 15.27	0.083
T2	105.47 \pm 16.62	110.40 \pm 16.52	102.37 \pm 16.43	0.171
T3	105.80 \pm 16.41	109.03 \pm 17.35	103.23 \pm 18.22	0.434
T4	95.23 \pm 18.21	106.07 \pm 15.24*	99.53 \pm 15.69	0.041
T5	93.20 \pm 17.26	99.57 \pm 15.44	97.73 \pm 18.14	0.332
T6	90.73 \pm 16.45	98.83 \pm 16.18	95.50 \pm 18.21	0.184
T7	86.97 \pm 17.72	92.50 \pm 13.42	92.80 \pm 20.15	0.345
T8	89.00 \pm 13.77	90.23 \pm 11.80	91.27 \pm 14.80	0.810
T9	88.07 \pm 11.85	89.27 \pm 12.39	91.27 \pm 14.06	0.622

T0: Basal, T1: Endotracheal intubation, T2: Skin incision, T3: 1 min after intubation, T4: Uterine incision, T5: Birth of baby, T6: 5 min after intubation, T7: 7 min after intubation, T8: Subdermal suturing, T9: Skin suturing
*Group T compared with group P

Table 3. Mean arterial pressure values in the groups (mmHg) (mean \pm standard deviation)

Time	Group P (n=30)	Group T (n=30)	Group K (n=30)	p
T0	102.83 \pm 14.45	108.07 \pm 17.21*	97.20 \pm 15.41	0.032
T1	111.90 \pm 17.21	133.87 \pm 18.71**	117.03 \pm 21.34	0.000
T2	111.53 \pm 16.21	129.33 \pm 18.64**	114.00 \pm 16.84	0.000
T3	111.03 \pm 16.19	129.10 \pm 25.10 [□]	116.13 \pm 20.10	0.004
T4	99.93 \pm 12.44	117.13 \pm 19.78**	104.50 \pm 15.37	0.000
T5	94.77 \pm 16.08	120.07 \pm 18.51**	102.03 \pm 15.58	0.000
T6	93.70 \pm 21.94	111.33 \pm 20.62 [□]	97.10 \pm 13.29	0.001
T7	82.20 \pm 15.08	97.37 \pm 16.67 [□]	90.63 \pm 12.17	0.001
T8	82.47 \pm 14.71	91.67 \pm 14.37 [□]	85.97 \pm 9.89	0.028
T9	88.67 \pm 13.53	94.83 \pm 11.66	89.10 \pm 11.95	0.106

T0: Basal, T1: Endotracheal intubation, T2: Skin incision, T3: 1 min after intubation, T4: Uterine incision, T5: Birth of baby, T6: 5 min after intubation, T7: 7 min after intubation, T8: Subdermal suturing, T9: Skin suturing
*Group T compared with group K, **Group T compared with group P and group K, [□]Group T compared with group P

Table 4. Bispectral index values (mean ± standard deviation)

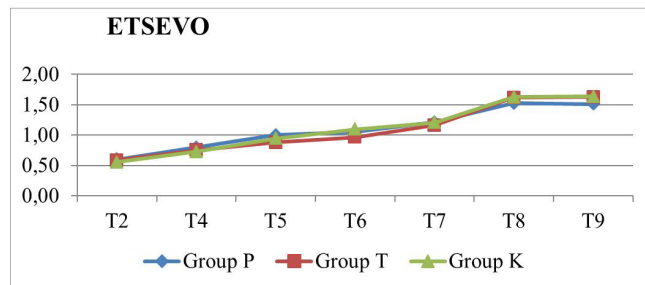
Time	Group P (n=30)	Group T (n=30)	Group K (n=30)	p
T0	96.57±3.29	97.50±0.68	97.20±1.51	0.229
T1	44.70±7.75	49.07±9.42	89.97±6.17*	<0.001
T2	44.03±9.56	55.90±10.80 ^o	88.70±6.87*	<0.001
T3	44.50±10.23	55.63±11.66 ^o	86.13±16.35*	<0.001
T4	45.33±10.92	58.43±10.18 ^o	83.67±9.17*	<0.001
T5	44.37±11.44	62.77±7.29 ^o	80.47±11.06*	<0.001
T6	47.20±9.94	61.27±9.45 ^o	73.40±11.45*	<0.001
T7	49.60±9.58	60.57±9.15 ^o	68.87±13.10*	<0.001
T8	50.57±9.90	52.43±10.94	61.40±7.53*	<0.001
T9	51.47±9.93	53.10±9.64	61.40±7.75*	<0.001

T0: Basal, T1: Endotracheal intubation, T2: Skin incision, T3: 1 min after intubation, T4: Uterine incision, T5: Birth of baby, T6: 5 min after intubation, T7: 7 min after intubation, T8: Subdermal suturing, T9: Skin suturing,
*Group K compared with group P and group T, ^oGroup T compared with group P

Table 5. Isolated forearm test responses in the groups

Time	Group P (n, +/-)	Group T (n, +/-)	Group K (n, +/-)	p
T1	2/28	4/26	1/29	0.338
T2	3/27	5/25	1/29	0.201
T3	3/27	5/25	1/29	0.201
T4	3/27	3/27	1/29	0.492
T5	2/28	2/28	1/29	0.794

n: Number of cases, +: Positive response, -: Negative response; T1: Endotracheal intubation, T2: Skin incision, T3: 1 min after intubation, T4: Uterine incision, T5: Birth of baby

**Figure 1.** End-tidal Sevoflurane values in groups P, T and K. T2: Skin incision, T4: Uterine incision, T5: Birth of baby, T6: 5 min after intubation, T7: 7 min after intubation, T8: Subdermal suturing T9: Skin suturing**Table 6. Isolated forearm response responses, end tidal sevoflurane concentration and bispectral index values in the groups (mean ± standard deviation)**

Time	IFA (n, +/-)	Etsev	BIS	p1	p2
T1	7/83	50.85±21.60/62.12±21.86	-	0.165	-
T2	9/81	0.47±0.10/0.59±0.16	61.44±19.03/63.03±21.39	0.824	0.606
T3	9/81	0.48±0.10/0.64±0.17	63.33±18.77/61.95±22.30	0.819	0.008
T4	7/83	0.72±0.17/0.76±0.23	65.28±18.20/62.24±19.01	0.712	0.732
T5	5/85	0.94±0.23/0.94±0.23	70.60±20.40/63.11±16.68	0.286	0.796

IFA: Isolated forearm response (+: Positive response, -: Negative response), n: Number of cases; Etsev: End tidal sevoflurane concentration; BIS: Bispectral index; T1: Endotracheal intubation, T2: Skin incision, T3: 1 minute after intubation, T4: Uterine incision, T5: Birth of baby; p1=IFA compared with BIS, p2=IFA compared with Etsev

Table 7. Numerical rating scale and duration to first analgesic (mean ± standard deviation)

Time	Group P (n=30)	Group T (n=30)	Group K (n=30)	p
0. NRS (h)	1.97±2.14	2.93±2.31*	1.00±1.14	0.003
1. NRS (h)	2.10±1.34	2.17±0.87	1.90±1.15	0.446
3. NRS (h)	0.77±0.72	0.93±0.82	0.83±0.69	0.734
First analgesic time (min)	33.17±29.60	20.33±18.79*	40.50±27.86	<0.001

Group P: Propofol, Group T: Thiopental, Group K: Ketamine; NRS: Numerical rating scale; h: Hour, min: Minute, *Group T compared to group K

Discussion

In our study, as the preoperative anxiety levels in all groups were low, the effect of anxiety on IOA could not be determined. In cases with response to IFA test in the 1st minute after intubation, especially, the Etsev values were low and we did not identify a difference in BIS values between patients who responded to the IFA test and those who did not. For identification of awareness in the period from induction to birth, BIS, Etsev, IFA responses and postoperative MBS interviews were not sufficient and we believe it is appropriate to perform interviews in the late postoperative period. Ketamine may increase awareness, while thiopental may prevent perception of awareness by increasing analgesia requirements due to not having analgesic properties, and propofol causes less awareness and thus, we believe that it is an appropriate choice for CS.

Patients' fears of anesthesia and surgery, death and pain as well as fears about the health of the infant may result in anxiety and awareness (3). Though fear of birth has been stated to increase anxiety among pregnant women, there are studies reporting the contrary (24,25). Time is important in preoperative anxiety measurements, however, there is no clear difference reported between levels of anxiety assessed at different times (3,8,14). In our study, we believe that the pregnant women had low anxiety levels because they were informed at the previous visit and demographic data were similar.

As clinical signs, such as elevated blood pressure and pulse rate, are regulated by the autonomous system, they may be affected by other factors (hypervolemia, hypoxia, hypercapnia, pain, beta blocker use) apart from IOA (12,26,27). In pregnant women, the hypotensive effect is observed more commonly with propofol induction and there are worries about ensuring sufficient anesthesia depth (12). However, propofol dose of 2.5 mg/kg is sufficient to prevent awareness, has the advantage of reducing maternal blood pressure for hypertensive patients and is reported to reduce the cardiovascular response to laryngoscopy and intubation (28). Similarly, it has been reported that medications with different doses and combinations may be used for CS (29,30). In our study, we believe that the reason for the clear increases in MAP and HR in group T compared to the other groups was the fact that thiopental suppresses catecholamine release less and has no analgesic effect.

To identify awareness, methods like BIS monitoring, end tidal agent concentration, MBS interviews and IFA techniques are recommended (12,13,31-33). Although the use of BIS monitoring has been reported to reduce the incidence of awareness, there are studies reporting the contrary (9,13,14,18,34,35). In our study, especially

after intubation, there were higher BIS values (61-89) in group K compared to the other two groups and according to BIS, we can say that anesthesia depth was appropriate for all patients apart from group K. Due to the very short duration until birth in CS, we believe that the induction agent still affects BIS values until birth.

It has been reported that BIS monitoring may be helpful in determining the volatile anesthetic concentration required to ensure sufficient anesthesia depth in the duration until the fetus is born in CS (8,9,13-16,31). Chin and Yeo (15) stated that there was a risk of high awareness in the period before delivery in CS and that Etsev should be at least 1.2-1.3% to obtain a BIS value of <60 for this period. The use of subanesthetic doses of sevoflurane in the preoxygenation period in pregnant women has been said to reduce the time to reach the targeted end-tidal concentration and aid in setting BIS <60 (32). Ok et al. (18) stated that 1.0% Etsev did not provide BIS <60 until birth; thus, higher Etsev or IV administration of anesthetics or opioids after birth might be better. Zand et al. (31) recommended that volatile anesthetic concentration above 1 MAC not be used in CS due to the properties of fetal depression and dose-linked myometrial relaxation. Mashour et al. (34) stated that BIS observation might be better in preventing awareness compared to monitoring end tidal agent concentration. In our study, in all groups with 1 MAC sevoflurane, chosen due to low blood/gas coefficient, 1.2% Etsev was reached only in the 7th minute and in groups P and T we identified that, BIS was <60 with Etsev \geq 1.2%.

Studies comparing BIS with IFA technique have not observed hand movements with BIS <60 without laryngoscopy, intubation or painful stimuli, however, in the presence of a strong painful stimulus even at BIS <50, patient's response to commands was not prevented. As a result, it was stated that BIS monitoring was insufficient to determine IFA response (31,36). There is a very low rate of correlation reported between intraoperative response assessed with BIS and the IFA technique (37). A study by Jeon et al. (38) using the IFA technique reported that there was no awareness between skin incision with BIS <75 and immediately after birth with BIS <85. In our study, there was no difference between the groups in terms of IFA response, with the least number of positive responses obtained from group K. In the presence of painful stimuli, responses are obtained from the IFA test independent of BIS, and we believe that the analgesic effect of ketamine may be effective in preventing this response and the initial low Etsev may cause positive responses to the IFA test.

Ketamine at subanesthetic doses has been reported to reduce postoperative pain levels and 24-hour analgesic requirements among CS patients (28-30,39). In our study,

we observed that the time to first analgesic requirement was longer and the postoperative analgesic consumption was lower in group K. We believe that administration of ketamine before nociceptive stimulation ensured preemptive analgesia.

Together with the consideration that dreaming or possible awareness is a result of superficial anesthesia, there is a very weak relationship between dreaming during anesthesia and depth of anesthesia (8,40). Wanna et al. (41) observed no awareness among pregnant women with propofol and ketamine induction, with a very low number of patients dreaming in both groups, no difference between the groups and stated that propofol and ketamine might be safely used for pregnant women. In the postoperative recovery room, patients may be groggy and feel a continuous desire to sleep so they may roughly explain their experience, without stating details. In the early postoperative period, pain and nausea-vomiting may prevent recollection of intraoperative experiences (42). As the first postoperative interview to determine awareness may not be reliable, it is recommended that this type of evaluation be performed two or three times at different times (13,16,18,29,31,34,35). We found that the highest number of patients who dreamed was in group K. Additionally, we identified that 1 patient in group P, 1 patient in group T and four patients in group K heard noise and music during the operation. In group T, 1 patient heard the commands given in the IFA assessment, did not dream and heard a baby crying during the operation. We believe that repeated interviews in the postoperative 1st week or in the later periods will increase the reported incidence of awareness.

Study Limitations

The first is that as ASA I-II pregnant patients were included, we cannot know whether the results can be generalized, especially among high-risk pregnancies. Second, instead of continuously assessing the IFA responses, we checked hand movements at certain time points. As a result, we did not identify awareness between these time points. Third, we did not use a peripheral nerve stimulator to ensure no tourniquet paralysis of the hand. Though there is a very low possibility of this occurring, unexpected paralysis of the same hand may be responsible for cases not responding in spite of high BIS values.

Conclusion

IOA is a significant complication of GA. In our study, since the preoperative anxiety levels in patients undergoing CS were low, we could not assess their effect on awareness. We believe that the available GA and monitoring methods are insufficient to assess the depth of anesthesia. Ketamine causes more dreaming and hearing of sounds during the operation compared to other anesthetics and we believe that this may cause problems

in terms of awareness. Due to its antianalgesic properties, thiopental increases analgesic requirements in the early postoperative period and we assume that this may have prevented recall of experiences and thus identification of awareness. Propofol lowered BIS values, caused less IFA response compared to thiopental and caused less awareness when the MBS results were examined. As a result, we point out that the use of propofol for anesthesia induction is appropriate for CS.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: N.N.G., G.K., B.G.A., M.İ.H., H.A. Concept: N.N.G., G.K., B.G.A., M.İ.H., H.A. Design: N.N.G., G.K., B.G.A., M.İ.H., H.A. Data Collection or Processing: N.N.G., G.K., B.G.A., D.R.O., Ö.P., Ü.S. Analysis or Interpretation: N.N.G., G.K., B.G.A., D.R.O., Ö.P. Literature Search: N.N.G., G.K., Writing: N.N.G., G.K., B.G.A., H.A.

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

- Norris W, Baird WL. Pre-operative anxiety: a study of the incidence and aetiology. *Br J Anaesth* 1967;39:503-9.
- Shevde K, Panagopoulos G. A survey of 800 patients' knowledge, attitudes, and concerns regarding anesthesia. *Anesth Analg* 1991;73:190-8.
- Badner NH, Nielson WR, Munk S, Kwiatkowska C, Gelb AW. Preoperative anxiety: detection and contributing factors. *Can J Anaesth* 1990;37:444-7.
- Vallejo MC, Phelps AL, Shepherd CJ, Kaul B, Mandell GL, Ramanathan S. Nitrous oxide anxiety for elective cesarean section. *J Clin Anesth* 2005;17:543-8.
- Wyatt SS, Jones DA, Peach MJ, Gurrin L. Anxiety in patients having caesarean section under regional anaesthesia: a questionnaire and pilot study. *Int J Obstet Anesth* 2001;10:278-83.
- Goldmann L, Ogg TW, Levey AB. Hypnosis and daycase anaesthesia. A study to reduce pre-operative anxiety and intra-operative anaesthetic requirements. *Anaesthesia* 1988;43:466-9.
- Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2009;111:657-77.
- Sandin RH, Enlund G, Samuelsson P, Lennmarken C. Awareness during anaesthesia: a prospective case study. *Lancet* 2000;355:707-11.
- Paech MJ, Scott KL, Clavisi O, Chua S, McDonnell N; ANZCA Trials Group. A prospective study of awareness and recall associated with general anesthesia for Cesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2008;17:298-303.
- Bischoff P, Rundshagen I. Awareness under general anesthesia. *Dtsch Arztebl Int* 2011;108:1-7.

11. Birnbach DJ, Browne IM. Miller's Anesthesia. 10th ed. Vol. 69. Philadelphia: Elsevier; 2010. Anesthesia for obstetrics; p. 2219.
12. Robins K, Lyons G. Intraoperative awareness during general anesthesia for cesarean delivery. *Anesth Analg* 2009;109:886-90.
13. Hadavi SM, Allahyary E, Asadi S. Evaluation of the adequacy of general anesthesia in cesarean section by bispectral index. *Iran J Med Sci* 2013;38:240-7.
14. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet* 2004;363:1757-63.
15. Chin KJ, Yeo SW. A BIS-guided study of sevoflurane requirements for adequate depth of anesthesia in Cesarean section. *Anesthesia* 2004;59:1064-8.
16. Choi WJ, Kim SH, Koh WU, et al. Effect of pre-exposure to sevoflurane on the bispectral index in women undergoing Cesarean delivery under general anesthesia. *Br J Anesth* 2012;108:990-7.
17. Tunstall ME. Detecting wakefulness during general anaesthesia for caesarean section. *Br Med J* 1977;21:1321.
18. Ok SJ, Kim WY, Lee YS, et al. The effects of midazolam on the bispectral index after fetal expulsion in Cesarean section under general anesthesia with sevoflurane. *J Int Med Res* 2009;37:154-62.
19. Ueyama H, Hagihira S, Takashina M, Nakae A, Mashimo T. Pregnancy does not enhance volatile anesthetic sensitivity on the brain: an electroencephalographic analysis study. *Anesthesiology* 2010;113:577-84.
20. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:893-7.
21. Ulusoy M, Şahin N, Erkmen H. Turkish version of Beck Anxiety inventory: Psychometric properties. *Journal of Cognitive Psychotherapy: An international Quarterly* 1998;12:163-72.
22. Krebs EE, Carey TS, Weinberger M. Accuracy of the Pain Numeric Rating Scale as a Screening Test in Primary Care. *Gen Intern Med* 2007;22:1453-8.
23. Brice DD, Hetherington RR, Utting JE. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *Br J Anaesth* 1970;42:535-42.
24. Hobson JA, Slade P, Wrench IJ, Power L. Preoperative anxiety and postoperative satisfaction in women undergoing elective caesarean section. *Int J Obstet Anesth* 2006;15:18-23.
25. Blüml V, Stammer-Safar M, Reitingner AK, Resch I, Naderer A, Leithner K. A qualitative approach to examine women's experience of planned cesarean. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2012;41:82-90.
26. von Dincklage F, Send K, Hackbarth M, Rehberg B, Baars JH. Comparison of the nociceptive flexion reflex threshold and the bispectral index as monitors of movement responses to noxious stimuli under propofol mono-anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;102:244-50.
27. Sanders RD, Tononi G, Laureys S, Sleigh JW. Unresponsiveness ≠ unconsciousness. *Anesthesiology* 2012;116:946-59.
28. Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH. Choice of anaesthetic agents for caesarean section: A UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth* 2013;22:31-5.
29. Nayar R, Sahajanand H. Does anesthetic induction for Cesarean section with a combination of ketamine and thiopentone confer any benefits over thiopentone or ketamine alone? A prospective randomized study. *Minerva Anestesiol* 2009;75:185-90.
30. Rajan S, Hassain A, Puthenveetil N, Kumar L. Efficacy and safety of low-dose ketamine as an adjunct analgesic and amnesic during caesarean section under general anaesthesia. *Indian J Anaesth* 2015;59:653-7.
31. Zand F, Hadavi SM, Chohedri A, Sabetian P. Survey on the adequacy of depth of anaesthesia with bispectral index and isolated forearm technique in elective Cesarean section under general anaesthesia with sevoflurane. *Br J Anaesth* 2014;112:871-8.
32. Chin KJ, Yeo SW. Bispectral index values at sevoflurane concentrations of 1% and 1.5% in lower segment cesarean delivery. *Anesth Analg* 2004;98:1140-4.
33. Stein EJ, Glick DB. Advances in awareness monitoring technologies. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:711-6.
34. Mashour GA, Shanks A, Tremper KK, et al. Prevention of intraoperative awareness with explicit recall in an unselected surgical population. A randomized comparative effectiveness trial. *Anesthesiology* 2012;117:717-25.
35. Avidan MS, Jacobsohn E, Glick D, et al. Prevention of intraoperative awareness in a high-risk surgical population. *N Engl J Med* 2011;365:591-600.
36. Flaishon R, Windsor A, Sigl J, Sebel PS. Recovery of consciousness after thiopental or propofol. Bispectral index and isolated forearm technique. *Anesthesiology* 1997;86:613-9.
37. Russell IF. The ability of bispectral index to detect intraoperative wakefulness during isoflurane/air anaesthesia, compared with the isolated forearm technique. *Anaesthesia* 2013;68:1010-20.
38. Jeon SY, Lim HJ, Cho H, et al. Awareness detection during a cesarean section under general anesthesia using bispectral index monitoring. *Korean J Anesthesiol* 2000;39:632-63.
39. Reza FM, Zahra F, Esmael F, Hossein A. Preemptive analgesic effect of ketamine in patients undergoing elective cesarean section. *Clin J Pain* 2010;26:223-226.
40. Leslie K, Skrzypek H, Paech MJ, Kurowski I, Whybrow T. Dreaming during anesthesia and anesthetic depth in elective surgery patients: a prospective cohort study. *Anesthesiology* 2007;106:33-42.
41. Wanna O, Werawatganon T, Piriyaakitphaiboon S, Taesiri B. A comparison of propofol and ketamine as induction agents for cesarean section. *J Med Assoc Thai* 2004;87:774-9.
42. Ghoneim MM, Block RI, Haffarnan M, Mathews MJ. Awareness during anesthesia: risk factors, causes and sequelae: a review of reported cases in the literature. *Anesthesia Analgesia* 2009;108:527-35.



The Relationship Between Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels and Cardiovascular Risk Factors in Children with Nephrotic Syndrome

Nefrotik Sendromlu Çocuklarda Serum Asimetrik Dimetilarjinin Düzeyleri ve Kardiyovasküler Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

🇧🇵 Bağdagül Aksu, 🇧🇵 Sevinç Emre*, 🇧🇵 Alev Yılmaz*, 🇧🇵 Zeynep Nagehan Yürük*, 🇧🇵 Ümit Dilber Mutlu Demirel**, 🇧🇵 Oğuz Bülent Erol***, 🇧🇵 Cemile Pehlivanoğlu*

Istanbul Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey

**Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Nephrology, Istanbul, Turkey*

***Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Istanbul, Turkey*

****Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Division of Pediatric Radiology, Istanbul, Turkey*

Abstract

Aim: Nephrotic syndrome is a common type of kidney disease during childhood characterized by proteinuria, edema and hypoalbuminemia. Serum asymmetric dimethylarginine (ADMA) inhibits vascular nitric oxide production and may be an independent risk factor for coronary heart disease. The aim of this study was to investigate the relationship between ADMA and atherosclerotic risk factors in children with nephrotic syndrome.

Methods: Forty-one children with nephrotic syndrome and 33 healthy children were included in the study. Patients' demographic and anthropometric characteristics, biochemical tests, serum homocysteine, ADMA and carotid intima-media thickness (CIMT) were assessed. The patients were divided into three groups: group 1 - steroid-free remission; group 2 - steroid-induced remission, still on steroid therapy; and group 3 - active proteinuria.

Results: The patient and control groups were similar in terms of age, sex, weight, height, body mass index, and systolic blood pressure ($p>0.05$). Diastolic blood pressure was significantly higher in children with nephrosis than in controls. Serum ADMA, homocysteine and CIMT measurements were not different between the two groups ($p>0.05$). There was a positive correlation between diastolic blood pressure and CIMT measurement in patients. In group 3, ADMA was

Öz

Amaç: Nefrotik sendrom, çocukluk yaş grubunun sık görülen böbrek hastalıklarından biri olup ödem, masif proteinüri, hypoalbuminemi ve hiperlipidemi ile karakterizedir. Serum asimetrik dimetilarjinin (ADMA), vasküler nitrik oksit üretimini inhibe eder ve koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olabilir. Bu çalışmanın amacı, nefrotik çocuklarda ADMA ve aterosklerotik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışmaya nefrotik sendromlu 41 hasta ve 33 sağlıklı çocuk dahil edildi. Hastaların demografik ve antropometrik özellikleri, biyokimyasal testleri, serum homosistein, serum ADMA ve karotis intima-media kalınlığı (KİMK) değerlendirildi. Nefrotik sendromlu hastalar, steroid tedavisi ile remisyona girmiş, tedavisi kesilmiş olanlar ($n=18$), steroid tedavisi ile remisyona girmiş, tedavisi devam edenler ($n=11$) ve aktif proteinürisi olanlar ($n=12$) olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Bulgular: Nefrotik sendromlu hastalar ve kontrol grubu, cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi ve sistolik kan basıncı açısından benzerdi ($p>0,05$). Nefrotik çocuklarda, diyastolik kan basıncı kontrol grubundan anlamlı yüksekti. Serum ADMA, serum homosistein seviyeleri ve KİMK ölçümü açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$). Nefrotik sendromlu hastalarda KİMK ölçümü ile diyastolik kan basıncı arasında pozitif bir ilişki saptandı. Grup 3'te serum ADMA

positively correlated with total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol.

Conclusion: Children with idiopathic nephrotic syndrome did not show signs of endothelial damage assessed by ADMA and CIMT.

Keywords: Nephrotic syndrome, children, atherosclerosis, asymmetric dimethylarginine, carotid intima-media thickness

düzeyleri ile total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein-kolesterol arasında pozitif bir ilişki gösterildi.

Sonuç: İdiyopatik nefrotik sendromlu çocuklarda serum ADMA ve KİMK ile değerlendirilen endotelial hasar bulguları gözlenmedi.

Anahtar Sözcükler: Nefrotik sendrom, çocuk, ateroskleroz, asimetric dimetilargini, karotis intima media kalınlığı

Introduction

Idiopathic nephrotic syndrome (INS) is a common renal disease during childhood characterized by proteinuria, edema and hypoalbuminemia (1). Prolonged duration of nephrotic status results in increased risk for cardiovascular disease due to the risk factors including hyperlipidemia, hypertension, using corticosteroids and immunosuppressive drugs, hypercoagulability, and oxidative stress (2). INS is considered an important risk factor for accelerated atherosclerosis in the adult population. However, the role of nephrotic syndrome in the development of atherosclerosis in children is not clear (3).

Endothelial dysfunction is an early pathophysiological feature and an independent predictor of poor prognosis in many forms of cardiovascular disease. The integrity of the endothelial function is highly dependent on normal nitric oxide (NO) production (4). Asymmetric dimethylarginine (ADMA), an endogenous inhibitor of NO synthase (NOS), inhibits vascular NO production. NO is responsible for various regulatory mechanisms in the cardiovascular system and defined as an anti-atherogenic molecule (3,4). Recent studies have shown that increased levels of serum ADMA was an independent risk factor for coronary heart disease (5). Serum ADMA levels increase in atherosclerotic disease and in conditions that are risk factors for coronary heart disease such as hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, hypertension, insulin resistance, diabetes, and hyperhomocysteinemia (6,7).

Carotid intima-media thickness (CIMT) measurement with B-mode ultrasound is a noninvasive, reliable, and relatively inexpensive method for detection of subclinical atherosclerosis (8). Epidemiologic studies have demonstrated the relationship of ADMA and CIMT with atherosclerosis (9-11).

The aim of this study was to investigate the relationship of ADMA with CIMT, an indicator of subclinical atherosclerosis, and atherosclerotic risk factors in children with INS.

Methods

This study was approved by the ethical committee of the İstanbul Medical Faculty (2013/706), in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was

obtained from the parents of the patients and the controls. The study group comprised 41 children (25 boys, 16 girls) with INS who were under follow-up in our outpatient clinic.

INS was diagnosed in all patients in accordance with the criteria recommended by the International Study for Kidney Diseases in Children (12). Fifteen patients underwent kidney biopsy. The diagnosis was focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) in five patients and minimal change disease in the remaining 10 patients.

The children were divided into three subgroups:

Group 1: Steroid-free remission (n=18);

Group 2: Steroid-induced remission, still on steroid therapy (n=11);

Group 3: Active proteinuria despite steroid and/or other immunosuppressive therapy (n=12).

In group 3, five patients were being treated with cyclosporine (n=4) or mycophenolate mofetil (n=1) for FSGS, the remaining seven patients were at the beginning of a new attack and still had active proteinuria although steroid had been initiated.

The control group consisted of 33 age- and sex-matched healthy subjects (17 boys and 16 girls) with no history of INS and/or proteinuria.

CIMT measurement with B-mode ultrasound was performed for the detection of subclinical atherosclerosis in the patient and control groups. Body mass index (BMI), systolic and diastolic blood pressure (BP), serum lipid profile, and serum homocysteine levels were assessed as risk factors for atherosclerosis.

Anthropometric Measurements

Weight (kg) and height (cm) of the subjects were measured by the same nurse. BMI was calculated as weight/height² (kg/m²); the standard deviation scores (SDS) of BMI was also computed via the LMS method using BMI references for Turkish children. Patients with a BMI SDS >2 were defined as obese and those with a BMI SDS 1-2, overweight (13).

BP was measured using an average of 3 consecutive BP measurements with standard sphygmomanometer. Physical activity was avoided for at least 10 min before BP measurement. The tables of the task force report on high BP in children and adolescents were used to evaluate BP (14).

Ultrasound CIMT Measurements

Measurements were performed using a 12 Mhz probe and still image settings on the same device (Logiq 9 GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) by the same operator. The carotid arteries were scanned longitudinally with the patient lying in the supine position. The IMT of the right and left common carotid artery, bifurcation, and the first 2 cm of the internal carotid artery were measured from three different points, evaluating only the posterior wall. Three measurements were made in each patient, and the mean value was calculated (15).

Laboratory Measurements

Blood samples were drawn in the morning after an overnight fast (at least 12 h). Serum was immediately separated from blood cells using centrifugation at 3000 rpm for 5 min and stored at -20 °C until required for analysis. Serum ADMA level was measured using an enzyme-linked immunosorbent assay (MASSAY bio-medical assay, China).

Serum total cholesterol, high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, triglycerides, and homocysteine were assayed on a modular autoanalyzer (Roche). Serum low-density lipoprotein (LDL) cholesterol was calculated using Friedewald's formula (16). Dyslipidemia was defined as a total cholesterol level of ≥ 200 mg/dL, triglycerides ≥ 150 mg/dL, and LDL cholesterol ≥ 130 mg/dL (17). Normal serum levels of homocysteine in childhood are considered 3.3-11.3 $\mu\text{mol/L}$ (18). For all patients, urinalysis was evaluated, and in patients with active proteinuria, the spot urine protein/creatinine ratio was calculated. Proteinuria was defined as a urine protein/creatinine ratio of >0.2 mg/mgCr and nephrotic range proteinuria was defined as a urine protein/creatinine ratio of >2 mg/mgCr.

Statistical Analysis

Analyses were performed using SPSS v. 21.0 package program for Windows. The results are expressed as mean \pm SD and median (lower and upper limit) for descriptive data. The normality of the parameters was tested using the Shapiro-Wilk test.

Parametric (Student's t-test) and nonparametric tests (Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test in cases of more than 2 groups) were used for between-group comparisons. Relationships between variables were analyzed using correlation (Pearson's correlation coefficient and Spearman's coefficient). A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Clinical Characteristics

The mean age of the patients and control group was 9.2 ± 4.2 years (range, 3.5-17.8 years) and 10.3 ± 3.2 years (range, 3-15.8 years), respectively. The two groups were

similar for age and sex ($p > 0.05$) (Table 1). Moreover, comparing the subgroups with each other, there was no significant difference for age and sex ($p > 0.05$) (Table 2).

The mean age of INS onset was 5.0 ± 3.1 years (1.5-14.5 years) and the mean follow-up duration was 49.0 ± 42.5 months (1-192 months). The mean duration of remission was 5.6 ± 12.0 months (0-50 months) in group 1 and 2. The mean number of relapses of patients, except FSGS, was 3.9 ± 3.2 during follow-up. In five patients with FSGS, the number of relapses could not be calculated, because they were not in remission despite use of immunosuppressive drugs. In the patients with active proteinuria (group 3), the mean protein/creatinine ratio in spot urine was 4.0 ± 4.4 mg/mgcr.

Risk Factors for Atherosclerosis

The patient and control groups were similar in terms of BMI, and systolic BP ($p > 0.05$). The patients had significantly higher diastolic BP compared with healthy controls ($p = 0.018$) (Table 1). The median diastolic BP was significantly higher in group 3 than in the controls ($p = 0.032$), whereas group 3 and control group were not different for BMI and systolic BP ($p > 0.05$). Groups 1 and 2 were compared with the control group in regards to BMI, and systolic and diastolic BP (Table 2).

Serum total cholesterol and triglycerides were significantly higher in the patients than in the controls ($p = 0.019$ and $p = 0.004$, respectively), although serum LDL and HDL cholesterol did not differ between the groups (Table 1). Also, in group 3, serum total cholesterol, LDL and HDL cholesterol, and triglycerides were significantly higher than in the controls ($p < 0.05$). There was no difference in serum lipid profile between groups 1 and 2 and the controls (Table 2).

Serum homocysteine levels were not different between patient and control groups (Table 1), or between subgroups and control groups (Table 2).

Serum ADMA Levels and CIMT Measurements and Risk Factors for Atherosclerosis

When we compared the groups with each other, serum ADMA levels and CIMT were not significantly different between the patient and control groups (Table 1), or among the subgroups (Table 2). In addition, there was no correlation between serum levels of ADMA and CIMT measurements in Spearman's test. CIMT measurement was positively correlated with diastolic BP in the patient group ($r = 0.332$; $p = 0.034$).

Serum levels of ADMA were not related with age, sex, BMI, BP, serum profile and homocysteine the patient group ($p > 0.05$). Among the patients in group 3, serum ADMA levels were significantly higher in patients whose serum total cholesterol levels were >200 mg/dL ($0.122 \mu\text{mol/L}$

vs 0.038 $\mu\text{mol/L}$; $p=0.042$) and a positive correlation was detected between serum levels of ADMA and total (Figure 1) and LDL cholesterol (Figure 2).

Discussion

Endothelial dysfunction and increased IMT are the most important changes in early-stage subclinical atherosclerotic disease. ADMA, an endogenous inhibitor of NOS, was found to be correlated with endothelial dysfunction and proteinuria in patients with chronic renal disease (19,20).

Vallance et al. (21) showed that endothelial function was impaired by exogenous ADMA administration. Moreover, it has been shown that endothelial dysfunction in chronic renal failure was improved by removing ADMA with hemodialysis (22). Few studies have associated ADMA with INS. Although serum ADMA levels in Schimke-immuno-osseous dysplasia were not different from those of the controls (23), Lücke et al. (24) found significantly higher ADMA levels in patients with sporadic FSGS, and suggested that ADMA might have a role in the

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of the patients and controls

	Patients (n=41)	Controls (n=33)	p
Clinical parameters			
Age, years	8	10	0.146
Sex, male/female (n)	25/16	17/16	0.414
BMI, kg/m ²	18.8	17.8	0.294
Systolic BP, mmHg	106	106	0.331
Diastolic BP, mmHg	65.4±6.5	61.6±7.0	0.018
Laboratory parameters			
Total cholesterol, mg/dL	158	143	0.019
LDL-cholesterol, mg/dL	90.0	75.4	0.062
HDL-cholesterol, mg/dL	54.0	50.0	0.333
Triglycerides, mg/dL	90.0	64.0	0.004
Homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	7.8	9.8	0.052
ADMA, $\mu\text{mol/L}$	0.122	0.159	0.358
CIMT, mm	0.45	0.50	0.698

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, ADMA: Asymmetric dimethylarginine, CIMT: Carotid intima-media thickness, BMI: Body mass index, BP: Blood pressure
Data are presented as median or mean \pm standard deviation

Table 2. Clinical and laboratory characteristics of the subgroups and controls

	Group 1 (n=18)	Group 2 (n=11)	Group 3 (n=12)	Control (n=33)	p
Clinical parameters					
Age, years	8	6	11	10	0.295
Sex, male/female (n)	12/6	3/8	7/5	17/16	0.341
BMI, kg/m ²	19.5	15.8	18.5	17.8	0.318
Systolic BP, mmHg	105	106	113	106	0.456
Diastolic BP, mmHg	64	61	70	63	0.046
Laboratory parameters					
Total cholesterol, mg/dL	153	146	217	143	0.001
LDL-cholesterol, mg/dL	85.7	72.0	129.9	75.4	0.004
HDL-cholesterol, mg/dL	47	58	69	50.0	0.013
Triglycerides, mg/dL	85	76	106	64.0	0.016
Homocysteine, $\mu\text{mol/L}$	7.6	7.4	8.5	9.8	0.205
ADMA, $\mu\text{mol/L}$	0.151	0.113	0.103	0.159	0.280
CIMT, mm	0.50	0.45	0.48	0.50	0.941

LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, ADMA: Asymmetric dimethylarginine, CIMT: Carotid intima-media thickness, BMI: Body mass index, BP: Blood pressure
Data are presented as median

pathophysiology of a subgroup of INS. Hyla-Klekot et al. (25) showed that serum ADMA levels were not different in remission from the active phase of INS.

Our study was designed to investigate a possible relationship of ADMA with CIMT, an indicator of atherosclerosis, and the risk factors for atherosclerosis such as BMI, dyslipidemia, BP, and homocysteine in children with INS.

According to our results, there was no difference in serum levels of ADMA between the patients and controls,

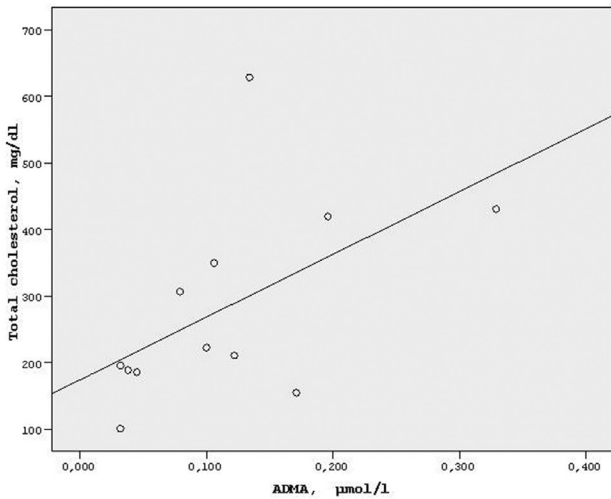


Figure 1. Correlation between plasma ADMA concentration and total cholesterol in group 3 (active proteinuric group). Spearman's correlation coefficient $r=0.623$; $p=0.030$
ADMA: Asymmetric dimethylarginine

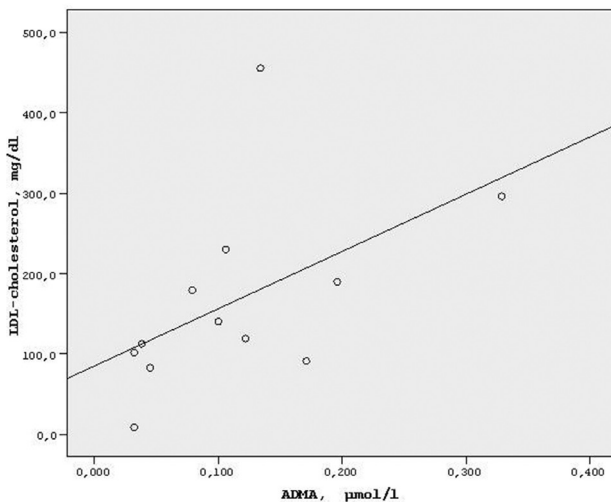


Figure 2. Correlation between plasma ADMA concentration and LDL cholesterol in group 3 (active proteinuric group). Spearman's correlation coefficient $r=0.648$; $p=0.023$
ADMA: Asymmetric dimethylarginine

as well as in the INS subgroups. The reason why serum ADMA levels were not elevated in INS may be that CIMT was also normal, which suggests that there was no remarkable atherosclerosis in our study group.

In some of the studies evaluating CIMT in children with INS, CIMT was found to be higher compared with controls, whereas other studies reported that there was no difference. CIMT has been reported to be increased in majority of children who were currently being treated for steroid-resistant NS (SRNS) and steroid-dependent NS (SDNS) (26-28). The majority of our patients had steroid-sensitive NS (SSNS) and they were in remission, as with another study that found normal IMT (29-31). Moreover, the mean follow-up duration of our patients was shorter than in studies that reported increased CIMT in INS (49 months vs. 93.7-94.5 months), which suggests that longer duration of nephrotic condition may be needed for emergence of atherosclerosis. In addition, the number of relapses was small as once or twice during follow-up in nearly half of our children. It may be expected that CIMT, and therefore ADMA, were not high in our patients because of the transient nature of metabolic changes and steroid exposure in SSNS.

When we evaluated the relationship between ADMA and risk factors for atherosclerosis, there was no difference between patients with INS and the control group in terms of BMI, systolic BP, and homocysteine, and there was no relationship between serum ADMA levels and these factors. Diastolic BP, total cholesterol, LDL cholesterol, and triglyceride levels were higher in patients with INS compared with the controls. This difference appears to be caused by the patients with active proteinuria (group 3). The presence of dyslipidemia is expected in the acute phase of INS. In addition, serum ADMA levels were significantly higher in patients whose serum total cholesterol levels were >200 mg/dL, and serum ADMA levels were positively correlated with total cholesterol, and LDL cholesterol in this group. It has been demonstrated that plasma concentration of ADMA was elevated due to hypercholesterolemia (32). Moreover Kitova et al. (33) reported that plasma level of ADMA was found to be increased in patients with non-treated asymptomatic hypercholesterolemia. However, diastolic BP was not correlated with serum ADMA levels, although it was found to be correlated with CIMT.

It has been reported that there was no increased risk for cardiovascular disease in young adults with relapsing childhood SSNS (3). Supporting this study, our findings suggest that serum ADMA levels are not a useful marker to indicate endothelial dysfunction in children with INS. These results should be interpreted while considering that

the majority of our patients was steroid-sensitive and in remission at the time of study.

Regression of proteinuria, recovery of the lipid metabolism, and cessation of steroid therapy may result in the elimination of risk factors and remission of early atherosclerotic changes in SSNS. Dyslipidemia and BP should be closely monitored in patients with SDNS and SRNS.

Conclusion

In conclusion, children with INS did not show signs of endothelial damage assessed by ADMA and CIMT. This may be due to short duration of the nephrotic state. A long-term follow-up of children with INS is needed to determine atherosclerosis.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: B.A. Concept: B.A. Design: B.A., S.E. Data Collection or Processing: B.A., Z.N.Y., C.P. Analysis or Interpretation: B.A., Ü.D.M.D., O.B.E. Literature Search: B.A. Writing: B.A., A. Y.

Conflict of Interest: The authors declared that they have no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Project Foundation grant number of 35351 dated 2014.

References

- Valentini RP, Smoyer WE. Nephrotic syndrome. In: Kher KK, Schnaper HW, Makker SP, editors. *Clinical Pediatric Nephrology*. 2nd ed. London; 2006: pp. 155-94.
- Eddy AA, Symsons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;23:629-39.
- Lechner BL, Bockenauer D, Iragorri S, Kennedy TL, Siegel NJ. The risk of cardiovascular disease in adults who have had childhood nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004;19:744-8.
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000;87:840-4.
- Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006;152:493.e1-8.
- Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1023-30.
- Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginine as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Res* 2003;59:824-33.
- Pearson J, Formgren J, Israelsson B, Berglund G. Ultrasound determined intima-media thickness: direct and indirect validation. *Atheroscl Thromb* 1994;14:261-4.
- Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007;191:206-10.
- Furuki K, Adachi H, Enomoto M, et al. Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a predictor of carotid intima-media thickness progression: six-year prospective study using carotid ultrasonography. *Hypertens Res* 2008;31:1185-9.
- 11-Bai Y, Sun L, Du L, et al. Association of circulating levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) with carotid intima-media thickness: evidence from 6168 participants. *Ageing Res Rev* 2013;12:699-707.
- The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr* 1981;98:561-4.
- Bundak R, Furman A, Günöz H, Darendeliler F, Baş F, Neyzi O. Body mass index references for Turkish children, *Acta Paediatr* 2006;95:194-8.
- The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004;114:555-76.
- Homma S, Hirose N, Ishida H, Ishii T, Araki G. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by B-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke* 2001;32:830-5.
- Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of preparative ultracentrifuge. *Clin Biochem* 1972;18:494-502.
- Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute 2001.
- Nicholson JF, Pesce MA. Reference ranges for laboratory tests and procedures. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds): *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17. edition, Philadelphia, USA, Saunders, 2004:2396-427.
- Caglar K, Yilmaz MI, Sonmez A, et al. ADMA, proteinuria, and insulin resistance in non-diabetic stage I chronic kidney disease. *Kidney Int* 2006;70:781-7.
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:388-95.
- Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:60-2.
- Cross JM, Donald AE, Kharbanda R, Deanfield JE, Woolfson RG, Mac Allister RJ. Acute administration of L-arginine does

- not improve arterial endothelial function in chronic renal failure. *Kidney Int.* Dec 2001;60:2318-23.
23. Lücke T, Tsikas D, Kanzelmeyer NK, et al. Vaso-occlusion in Schimke-immuno-osseous dysplasia: is the NO pathway involved? *Horm Metab Res* 2006;38:678-82.
 24. Lücke T, Kanzelmeyer N, Chobanyan K, et al. Elevated asymmetric dimethylarginine (ADMA) and inverse correlation between circulating ADMA and glomerular filtration rate in children with sporadic focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:734-40.
 25. Hyla-Klekot L, Bryniarski P, Pulcer B, Ziara K, Paradysz A. Dimethylarginines as risk markers of atherosclerosis and chronic kidney disease in children with nephrotic syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2015;24:307-14.
 26. Candan C, Canpolat N, Gökalp S, et al. Subclinical cardiovascular disease and its association with risk factors in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014;29:95-102.
 27. Ksiazek J, Niemirska A, Lipka M, Grenda R. Evaluation of arterial intima-media thickness (IMT) in children with idiopathic nephrotic syndrome - preliminary report. *Przegl Lek* 2006;63:205-207.
 28. Hooman N, Isa-Tafreshi R, Otukesh H, Mostafavi SH, Hallaji F. Carotid Artery Function in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome *Nefrologia* 2013;33:650-6.
 29. Kniazewska MH, Obuchowicz AK, Wielkoszycki T, et al. Atherosclerosis risk factors in young patients formerly treated for idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2009;24:549-54.
 30. Hooman N, Mostafavi SH, Hallaji F, Isa-Tafreshi R, Otukesh H. The correlation between atherosclerosis risk factors and carotid intima media thickness in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010;25:1957.
 31. Rahul I, Krishnamurthy S, Satheesh S, Biswal N, Bobby Z, Lakshminarayanan S. Brachial artery flow-mediated dilatation and carotid intima medial thickness in pediatric nephrotic syndrome: a cross-sectional case-control study. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:125-32.
 32. Böger RH, Sydow K, Borlak J, et al. LDL Cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells involvement of s-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000;87:99-105.
 33. Kitova LV, Terzieva D, Nikolov F, Mateva N. Asymmetric dimethylarginine in hyper-cholesterolemic patients. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)* 2007;13:110-2.



Parkinson Hastalığında Apatinin Motor ve Non-motor Bulgularla İlişkisi

Relation of Apathy to Motor and Non-motor Findings in Parkinson's Disease

Melek Gürbüz, Gönül Akdağ*, Özge Arıcı Düz**, Feriha Özer***, Özlem Çokar****, Lütfü Hanoğlu**

Atatürk Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Sinop, Türkiye

*Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Kütahya, Türkiye

**Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

***Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

****İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: İdiyopatik Parkinson hastalığında (İPH) motor semptomlar kadar non-motor semptomların (NMS) da yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği belirlenmiştir. Çalışmamızda, NMS'lerden biri olan "apati"nin motor ve NMS'lerle ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Çalışmaya, İPH tanısı alan, Hoehn-Yahr Skalasına (H&Y) göre evre 1-3 arası olan hastalar dahil edildi. DSM-IV kriterlerine göre demans tanısı alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalar, Bileşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), Non-motor Belirtiler Anketi (NMSQ), Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ), Modifiye Apati Klinik Tanı Kriterleri uygulanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 68 hastanın 26'sında apati varken 42'sinde apati saptanmadı. Her iki grup yaş, klinik, demografik özellikler, aldıkları eşdeğer L-Dopa dozları, depresyon ve NMS test puanları açısından birbiri ile karşılaştırıldı. Apatisi olan grubun dokuzu kadın, 17'si erkekti ve yaş ortalamaları 64,3±7,7 yıl idi. Apatisi olmayan grup 25 kadın, 17 erkek hastadan oluşmaktaydı ve yaş ortalamaları 66,8±9,1 yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması, eğitim düzeyi, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ve eşdeğer L-Dopa dozları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Apatisi olan grupta erkek cinsiyet oranı anlamlı yüksekti, bu grubun GDÖ ve NMSQ ortalamaları diğer gruba göre anlamlı yüksek saptandı. Grupların H&Y evre oranlarında ve BPHDÖ toplam puan ve alt ölçeklerinde apatisi olan grupta istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu. Apatisi olan grubun evre 3 yüksekliği dikkati çekmiştir. Apatisi olan grubun bradikinezi oranı, olmayan grubun tremor oranı daha yüksek saptandı.

Abstract

Aim: It has been shown that motor symptoms, as well as non-motor symptoms, significantly affect the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease. In our study, the association of apathy, one of the NMS, with motor and non-motor symptoms was investigated.

Methods: Patients with stage 1-3 IPH according to the Hoehn-Yahr Scale (H&Y) were included in the study. Patients who received dementia diagnosis according to the DSM IV criteria were excluded from the study. The patients were evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), non-motor symptoms Questionnaire (NMSQ), Geriatric Depression Scale (GDS), and the revised diagnostic criteria for apathy.

Results: Apathy was found in 26 of 68 patients who were included in the study. Patients with and without apathy were compared in terms of age, clinical and demographic characteristics, L-dopa equivalent doses, depression, and NMSQ scores. The group of patients with apathy consisted of nine females and 17 males and the mean age was 64.3±7.7 years. The non-apathy group included 25 females and 17 males and the mean age was 66.8±9.1 years. There was no statistically significant difference between the groups in terms of age, education, age at onset, duration of illness and L-dopa equivalent doses. The male-to-female ratio was significantly higher in the apathy group. The mean GDS and NMSQ scores in the apathy group were significantly higher than in the non-apathy group. There was a statistically significant difference between the groups in H&Y stage and total UPDRS and subscales scores. It was noteworthy that the rate of stage 3 patients was higher in the group of patients with apathy. The number of

Sonuç: Çalışmamızda, NMS'lerinden biri olan apatinin, erkek cinsiyette daha belirgin olduğu, BPHDÖ skorları, klinik evresi ve bradikinezi ile ilişkili olduğu ve depresyonun eşlik ettiği saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Parkinson hastalığı, motor semptomlar, non-motor semptomlar, apati

patients having bradykinesia in the apathy group and the number of patients having tremor in the group without apathy was higher.

Conclusion: Our study showed that apathy, one of the non-motor symptoms, was more prominent in male gender, associated with UPDRS scores, clinical stage and bradykinesia, and accompanied by depression.

Keywords: Parkinson's disease, motor symptoms, non-motor symptoms, apathy

Giriş

İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) bradikinezi, rijidite, tremor ve postural instabilite ile karakterizedir nörodejeneratif hastalıktır (1). İPH'nin seyri sırasında her evrede görülebilen depresyon, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, kognitif disfonksiyon, apati, psikoz, uyku bozuklukları gibi çeşitli non-motor semptomlar (NMS), motor semptomlardan daha fazla problem oluşturabilirler. NMS, hastalığın tüm evrelerinde morbiditenin önemli nedenini olabilmektedir ve İPH'nin motor belirti ve bulgularından daha önce ortaya çıkabilir (2). NMS'ler, İPH patolojisinin dopaminerjik nigrostriatal sistem dışındaki sinir sistemi yapılarını tutması ile ilişkilidir (3).

Apati prevalansı, %17-70 oranında değişmektedir (4,5). Apatinin şiddeti genel olarak motor bozuklukla değil, bilişsel bozulma ve depresyon ile ilgilidir (6,7). Klinikte özellikle günlük aktivitelere azalmış ilgi ve katılım, girişkenlikte azalma, başlatılan faaliyetlerden erken çekilmeye eğilim, ilgisizlik ve ifade küntleşme ile dikkati çeker (6). Apati; motivasyon kaybı, davranış yoksulluğu, yanıt başlangıcı ve yaratıcı düşünce azlığı ile emosyonel küntlük olarak tanımlanır. Frontal lob hastalıklarında; mezial frontal lob, anterior singulat korteks ve ilişkili subkortikal döngülerin etkilenimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (8). Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır ancak İPH'de mezolimbik yolların etkilendiği düşünülmektedir.

Biz bu çalışmamızda İPH tanısı ile takip edilen hastalarda apati varlığını ve klinik özellikler ile korelasyonunu incelemeyi amaçladık. İPH tanısıyla takip edilen ve Marin'in Modifiye Apati Klinik Tanı Kriterlerine göre apati saptanan olguları, apati olmayan grupta; hastalık evresi, Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ), depresyon varlığı [Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ)] ve diğer motor olmayan semptomlar açısından karşılaştırdık.

Yöntemler

Çalışmaya 68 İPH hastası alındı. Bu çalışma için İstanbul Medipol Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmış (onay no/tarih:B.08.6.Y.ÖK.2.İM.0.05.0.06.02-35/04.12.2012) ve çalışma katılımcılardan onam formu alındıktan sonra Helsinki deklarasyonuna uygun bir şekilde yapılmıştır. Tüm

hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam formu alındı. Hastaların 26'sında apati saptanırken, 42'sinde apati izlenmedi. Evre 1-3 arası hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalığın evrelendirmesi Hoehn-Yahr Skalası (H&Y) ile yapıldı (9). Klinik ciddiyet derecesi BPHDÖ ile değerlendirildi (10). Hastalarda apatinin varlığı Starkstein ve ark. (11) tarafından tanımlanan Modifiye Apati Klinik Tanı Kriterleri kullanılarak belirlendi (12). Hastalar Non-motor Belirtiler Anketi (NMSQ) (13) ve GDÖ (14,15) uygulanarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastalarda, genel kognitif performansı belirlemek amacı ile Eğitilmiş ve Eğitimsizler için Standardize Mini Mental Test uygulandı (16) ve DSM-IV'e göre demans tanısı alanlar çalışma dışı bırakıldı. Apatik olan 26 hastanın dokuzu kadın, 17'si erkekti ve yaş ortalamaları 64,3 (±7,7) [minimum (min): 50, maksimum (maks): 77] olarak saptandı. Apatisi olmayan grupta; 25 kadın, 17 erkek olmak üzere, yaş ortalamaları 66,8 (±9,1) (min: 44, maks: 84) olan toplam 42 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları eşdeğer L-Dopa dozları, depresyon ve NMS test puanları ile apati ilişkisi değerlendirildi. Çalışmadan dışlanma kriterleri; DSM-IV kriterlerine göre demans tanısı almış olmak, piramidal bulgular, serebellar bulgular, belirgin bakış perezisi, dispraksi, otonomik disfonksiyon ya da öyküde Lewy body demansı düşündürebilecek özelliklerin olması, öyküde kafa travması, ensefalit ve toksik maddeye maruz kalma gibi olası diğer parkinsonizme neden olabilecek özellikleri barındırması, H&Y evre 4-5 parkinson hastası olmak, İPH dışında test performanslarını etkileyebilecek düzeyde sistemik hastalığın olması olarak belirlendi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, min, maks olarak verildi. Bağımsız gruplar arası karşılaştırmalar sayısal değişkenler normal dağılım koşulunu sağladığı koşulda Student t-test, sağlanmadığı koşulda iki grup karşılaştırmaları Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki oranları ki-kare analizi ile test edildi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Apatisi olanların yaş ortalamaları $64,3 \pm 7,7$ yıl, olmayanların yaş ortalamaları $66,8 \pm 9,1$ yıl olarak tespit edildi. Grupların yaş ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,255$).

Apatisi olan hasta grubun erkek cinsiyet oranı, olmayan grubun kadın cinsiyet oranı yüksekti. Grupların cinsiyet oranlarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,046$).

Apatisi olan grubun GDÖ ortalaması apatisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 1).

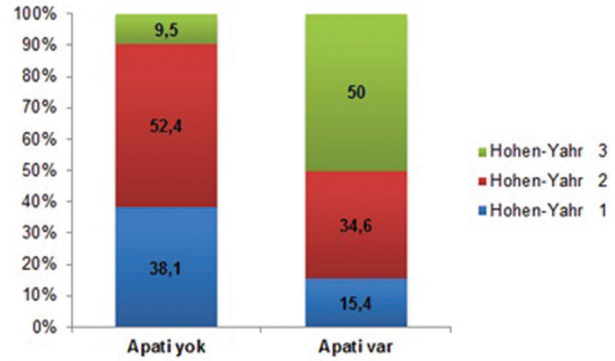
Apatisi olan grubun NMS Skala ortalamaları apatisi olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p=0,001$) (Tablo 1).

Hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, L-Dopa eşdeğer doz ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,777$, $p=0,169$, $p=0,950$) (Tablo 1).

Apatisi olan grupta BPHDÖ total, motor, günlük yaşam ve duygu düşünce skorları yüksek saptanmıştır

(sırasıyla $p=0,002$, $p=0,004$, $p=0,014$, $p=0,005$) (Tablo 1).

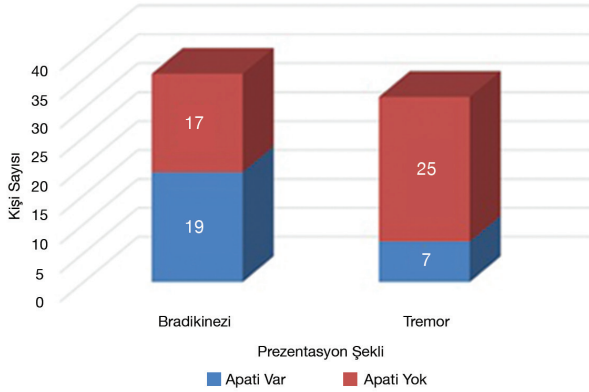
Grupların H&Y evre oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). Apatisi olan grupta evre 3 yüksekliği dikkati çekmiştir. Grafik 1'de gösterilmiştir.



Grafik 1. Grupların Hoehn-Yahr evre oranları

Tablo 1. Apatisi olan ve olmayan hastaların klinik değişkenler açısından karşılaştırılması				
		Apati yok (n=42)	Apati var (n=26)	p
Yaş		66,8±9,1 (44-84)	64,3±7,7 (50-77)	0,255
Cinsiyet	Kadın	25 (59,5)	9 (34,6)	0,046
	Erkek	17 (40,5)	17 (65,4)	
Eğitim	Okuma yazması yok	10 (23,8)	5 (19,2)	0,750
	İlkokul	19 (45,2)	14 (53,8)	
	Ortaokul	8 (19,0)	5 (19,2)	
	Lise	2 (4,8)	2 (7,7)	
	Üniversite	3 (7,1)	0 (0,0)	
GDÖ		9,7±6,5 (0-23)	16,0±5,7 (6-26)	<0,001
NMSQ		9,4±5,1 (1-22)	13,7±4,8 (6-23)	0,001
Başlangıç yaşı		59,4±10,0 (40-80)	58,7±8,2 (44-74)	0,777
Hastalık süresi		7,2±4,7 (1-22)	5,7±3,8 (1-14)	0,169
L-Dopa eşdeğer dozu		646,8±379,8 (150-2000)	741,8±592,6 (38-2450)	0,950
Prezentasyon şekli	Bradikinezi	17 (40,5)	19 (73,1)	0,009
	Tremor	25 (59,5)	7 (26,9)	
Hoehn-Yahr	1	16 (38,1)	4 (15,4)	0,001
	2	22 (52,4)	9 (34,6)	
	3	4 (9,5)	13 (50,0)	
BPHDÖ	Total	23,8±12,6 (5-49)	36,6±17,1 (7-74)	0,002
	Motor	14,1±7,5 (3-30)	21,0±9,9 (3-38)	0,004
	Günlük Yaşam	7,3±5,6 (0-22)	11,5±7,3 (1-32)	0,014
	Duygu Düşünce	2,5±2,1 (0-8)	4,1±2,4 (1-11)	0,005

NMSQ: Non-motor Semptom Skalası, BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği, GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği
İstatistiksel olarak anlamlı $p<0,05$, dopamin agonisti kullanan hastalarda L-Dopa eşdeğer dozları hesaplanmıştır



Grafik 2. Grupların hastalık prezentasyon şekline göre dağılımı

Hastalar İPH alt tipine göre bradikinezi hakim ve tremor hakim olmak üzere iki alt gruba ayrıldı ve apati ile ilişkisi incelendi ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,009$). Apatik olan grubun bradikinezi oranı, olmayan grubun tremor oranı yüksek saptanmıştır (Grafik 2).

Tartışma

Son yıllarda NMS, İPH'nin klinik yelpazesinin önemli bir parçası olarak göze çarpmaktadır. İPH'de NMS'ler, motor semptomlar ortaya çıkmadan önce başlayabilir ve hastalığın ilerlemesiyle birlikte daha yaygın hale gelme eğilimi gösterir (17).

İPH'de NMS'ler demans, depresyon, apati, dürtüsel davranış bozukluğu gibi nöropsikiyatrik semptomlardan, uyku bozukluğu, otonom, kardiyovasküler, gastrointestinal ve duyuşsal semptomlara kadar değişir (17). Zamanla NMS'ler özürüllüğü artırmaya başlar ve hastanın sosyal rolünü, sosyal etkinliklerini, dolayısıyla yaşam kalitesini bozar. Erken dönem İPH'de gelişen çoğu NMS'nin non-dopaminerjik beyin sapı yapılarındaki veya periferik otonom yapılardaki lezyonlara bağlı geliştiği düşünülmektedir (17).

Apati, İPH'de sık karşılaşılan, daha çok frontal devrelerin (anterior singulat ve mesial frontal korteks) tutulumu ile ilişkili olduğu düşünülen NMS'lerden biridir (8). İPH'de apati %17-70 gibi yüksek bir prevalansa sahiptir (5). Biz çalışmamızda apati prevalansını %38,3 (26 olgu) olarak tespit ettik. Çalışılan popülasyonun büyüklüğü, klinik özellikleri, demans varlığı ve kullanılan ölçüm tekniğine göre bu oran değişebilmektedir.

Apatisi olan hastalarda depresyon skorları olmayan gruba göre oldukça yüksek tespit edildi. Depresyon varlığını belirlemek için kullanılan GDÖ puanları apatisi olan hastalarda apatisi olmayan hastalara oranla yüksek bulundu ($<0,001$). Her ne kadar apati ve depresyon İPH'de bağımsız sendromlar olarak ele alınsa da (18), somatik özellikleri arasındaki örtüşmeden dolayı

semptomların çakışabildiği düşünüldü ve literatür ile uyumluydu (19).

Isella ve ark. (20); apati ve endojen depresyonun her ikisinin de dopaminerjik mezokortikal limbik sistemin disfonksiyonu ile ortaya çıktığı hipotezinden yola çıkarak apatik parkinson hastalarında depresyonu incelemişlerdir. GDÖ'nün kullanıldığı çalışmada apatinin depresyon ile korele gitmediği tesbit edilmiştir. Ancak bu çalışmada apatisi olan hasta grubunu Apati Ölçüm Skalasını kullanarak hafif-orta-ileri apatik şeklinde aldıkları apati puanlarına göre kategorize etmiş ve gruplar arasında GDÖ skorları açısından anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır (20).

Varanese ve ark. (21) ile Reijnders ve ark.'nın (22) yaptıkları çalışmalarda İPH hastalarında depresyon varlığını değerlendirmek için Hamilton Depresyon Skalası kullanılmış ve apatisi olan grubun depresyon puanlarını olmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Kirsch-Darrow ve ark. (18) 2006 yılında yaptığı çalışmada 80 parkinson hastası ve kontrol grubu olarak 20 distoni hastası kullanmış ve çalışma sonucunda; apatinin Parkinson hastalarında depresyondan bağımsız bir faktör olarak ortaya çıktığı, sadece subkortikal disfonksiyon ile açıklanamayacağı ve depresyonun birçok somatik semptomu ile örtüştüğünden, apatik Parkinson hastalarında depresyon tanısı koymayı zorlaştırdığı tespit edilmiştir.

Apati-depresyon ilişkisi daha önce de birçok kez çalışılmış ve sonuçlar çelişkili çıkmıştır (20,23,24). Depresyon sendromunun apati semptomlarını içerebileceği ancak, apatinin depresyon yokluğunda ve depresyonun da apati yokluğunda oluşabileceği belirtilmiştir. Apati ile depresyon arasındaki en önemli fark, apatide üzüntü ve depresif mizacın olmaması ve disfonidir. Apati hem sevinç, hem de üzüntü durumlarında küntleşmiş affekt ile ortaya çıkar (8).

NMS Anketi (NMSQ) kullanılarak yapılan çalışmalarda erken evreden ileri evre hastalığa kadar İPH'nin her döneminde NMS görülebildiği ve hastalığın ilerlemesiyle kuvvetle korele olduğu belirlenmiştir (20,21). Belçikalı 215 Parkinson hastası ile yapılan bir çalışmada da ileri evre hastalıkta NMSQ puanları daha yüksek tespit edilmiştir (25). Bu çalışmada apati, NMSQ puanı ile korele ($p=0,001$) ve H&Y evresine göre ileri evre hastalıkta (evre 1: %15,4, evre 2: %34,6, evre 3: %50) daha yüksek oranda izlenmiştir ve literatür ile uyumludur. Pedersen ve ark. (19) tarafından yapılan diğer iki çalışmada da benzer sonuçlar saptamış ve 232 Parkinson hastasının alındığı çalışmada apati oranı %38 bulunurken, apatinin depresyon ve motor semptomlar, yani BPHDÖ ile pozitif korele, kognisyon ile negatif korele olduğu görülmüştür.

Depresyon, kognisyonun korunduğu erken dönemlerde daha sık tanınabilen bir antitedir. Demans

sürecinde olan, daha ileri kognitif kayba uğramış ve ileri yaştaki hastaların daha az depresif oldukları tespit edilmiştir. Biz de çalışmamızda ileri kognitif kaybı olan hastaları dışladığımızdan dolayı yüksek depresyon oranları saptadığımızı düşünüyoruz.

Çalışmalarının sonucunda İPH'de apatinin motor semptomların progresyonu ile paralel gittiği ve hastalığın patofizyolojisi içinde bağımsız bir davranış bozukluğu olarak ortaya çıkabileceği belirtilmiştir (19).

Hastalık alt tiplerini değerlendiren Moretti ve ark.'nın (26) 2012 yılında yayınladıkları çalışmalarında apatiyi, akinetik-rijit grupta daha fazla bulmuşlardır. Bu çalışmada tremor/bradikinezi baskınlığı açısından iki alt gruba ayrılan hastalarda bradikinezi baskınlığının apatisi olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğunu ($p=0,009$) ve BPHDÖ total skoru ve alt skorlarından BPHDÖ motor ve günlük yaşam ile (sırayla $p=0,001$, $p=0,009$, $p=0,001$) bradikinezinin korele olduğunu saptadık. Ayrıca çalışmamızda; apati, NMSQ puanı ile korele ve H&Y evresine göre ileri evre hastalıkta (evre 1: %15,4, evre 2: %34,6, evre 3: %50) daha yüksek oranda karşımıza çıkmıştı.

İPH'nin erken evrelerinden itibaren var olabilen ve sık karşılaşılan nöropsikiyatrik NMS'lerinden biri olan apatinin hastalığın ilerleme hızını arttırabileceği, erkek cinsiyette daha ön planda karşımıza çıktığı, hastalığın BPHDÖ skorları ile korele olduğu ve kötü prognoza işaret eden akinetik-rijit bir tabloyla birlikte olduğunu saptadık.

Sonuç

Çalışmamızın önemi, İPH'de emosyonel küntleşme, içe kapanma, uygunsuz yüz ifadesi, ilgisizlik ve empati kaybı ile ortaya çıkan apati sendromunu inceleyen ve hastalardaki diğer parametrelerle olan ilişkisini araştıran az sayıdaki çalışmadan biri olmasıdır.

Apati bağımsız bir risk faktörü olarak İPH'nin temelinde önemli bir yere sahiptir. Dopaminerjik ve non-dopaminerjik transmisyon sistemleri üzerinden yeni terapötik yollar kurulmaya çalışılmaktadır. Geçmiş yıllarda apatiyi saptamak için birçok ölçek geliştirilmiştir, ancak bunların güvenilirliği sınırlıdır. Apatinin kendisi ile ortak semptomlara sahip diğer hastalıklarla (depresyon, demans vb.) olan ilişkisi henüz net değildir. Apati altta yatan depresyonu maskeleyebileceği gibi, ileri depresif hastalarda yanlışlıkla apati tanısı alabilir. Bu nedenle daha geniş hasta ve kontrol grubu içeren ve kognisyon ile depresyona yönelik daha kapsamlı testlerin kullanıldığı çalışmalar yaparak apatinin sınırlarının net çizilebileceği kanısındayız.

Tanı kriterleri üzerinde fikir birliği oluşturulması, davranışsal, bilişsel ve emosyonel yönleriyle apatiyi tanıyıp tedavi olanakları üzerinde tartışmaya yönelik yeni ufuklar açacaktır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: F.Ö. Dizayn: F.Ö. Veri Toplama veya İşleme: M.G., G.A., F.Ö. Analiz veya Yorumlama: M.G., G.A., F.Ö., Ö.A.D., L.H. Literatür Arama: M.G., G.A., F.Ö., Ö.A.D., Ö.Ç. Yazan: F.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363-75.
2. Rabinstein AA, Shulman LM. Management of behavioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2000;7:41-50.
3. Poewe W, Wenning G. The differential diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2002;9:23-30.
4. Dujardin K, Defebvre L. Apathy in Parkinson disease: What are the underlying mechanisms? *Neurology* 2012;79:1082-83.
5. Aarsland D, Marsh L, Schrag A. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:2175-86.
6. Dujardin K, Sockeel P, Devos D, et al. Characteristics of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:778-84.
7. Kirsch-Darrow L, Marsiske M, Okun MS, Bauer R, Bowers D. Apathy and depression: separate factors in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17:1058-66.
8. Sockeel P, Dujardin K, Devos D, Deneve C, Destee A, Defebvre L. The Lille apathy rating scale: a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:579-84.
9. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: Onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-42.
10. Lang AET, Fahn S. Assessment of Parkinson's disease. In *Munsat TLed. Quantification of Neurologic Deficit*. Stoneham: Butterworths, 1989.
11. Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992 Spring;4:134-9.
12. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 1991;3:243-54.
13. Chaudhuri KR, Martinez_Martin P, Schapira AHV, et al. International multicentre pilot study of the first comprehensive self-completed non motor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: The NMSQuest study. *Mov Disorders*. 2006;21:916-23.
14. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17:37-49.
15. Dr. Turan Ertan. Geriatrik Depresyon Ölçeği ile Kendini Değerlendirme Depresyon Ölçeği'nin 60 yaş üzeri Türk

- populasyonunda geçerlilik ve güvenilirliği. Uzmanlık Tezi İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim dalı İstanbul 1996.
16. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize Mini Mental Test'in Türk Toplumunda Hafif Demans Tanısında Geçerlilik ve Güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13:273-81.
 17. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management.; National Institute for Clinical Excellence. *Lancet Neurol* 2006;5:235-45.
 18. Kirsch-Darrow L, Fernandez HH, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Dissociating apathy and depression in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67:33-8.
 19. Pedersen KF, Larsen JP, Alves G, Aarsland D. Prevalence and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease: a community-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15:295-9.
 20. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, et al. Clinical, Neuropsychological, and Morphometric Correlates of Apathy in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2002;17:366-71.
 21. Varanese S, Perfetti B, Ghilardi MF, Di Rocco. A. Apathy, but not depression, reflects inefficient cognitive strategies in Parkinson's disease. *PLoS One* 2011;6(3):17846.
 22. Reijnders JS, Scholtissen B, Weber WE, Aalten P, Verhey FR, Leentjens AF. Neuroanatomical Correlates of Apathy in Parkinson's Disease: A Magnetic Resonance Imaging Study Using Voxel-Based Morphometry. *Mov Disord* 2010;25:2318-25.
 23. Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. The sources of convergence between measures of apathy and depression. *J Affect Disord* 1993;28:117-24.
 24. Levy ML, Cummings JL, Fairbanks LA, et al. Apathy is not depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10:314-9.
 25. Crosiers D, Pickut B, Theuns J, et al. Non-motor symptoms in a Flanders-Belgian population of 215 Parkinson's disease patients as assessed by the Non-Motor Symptoms Questionnaire. *Am J Neurodegener Dis* 2012;1:160-7.
 26. Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Apathy: a complex symptom specific to the clinical pattern of presentation of Parkinson's disease? *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2012;27:196-201.



Akut Apandisit Tanısında Alvarado Skorlama Sistemi ile Ultrasonografinin Yeri

The Place of Ultrasonography and Alvarado Scoring System in the Diagnosis of Acute Appendicitis

İD Hüda Ümit Gür, İD Coşkun Görmüş*, İD Gamze Çıtlak, İD Sercan Yüksel, İD Ekrem Ferlengez, İD Fazilet Erözgen

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

**Avrasya Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Akut apandisit tanısında güvenilir, pratik, ucuz olan Alvarado skorlama sisteminin güvenilirliğini, ultrasonografiye alternatif olup olamayacağını, negatif laparotomi oranlarının düşürmedeki etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde karın ağrısı nedeniyle başvuran, kompresyon ultrasonografisi ve Alvarado skorlama sistemi bir arada kullanılarak tanı konulan 327 hastada her iki teknik retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Karın ağrısı ile başvuran ve akut apandisit düşünülen 209 hasta opere edildi, 108 hasta gözlem sonrası ameliyat olmadan taburcu edildi. Ameliyat olanlarda Alvarado skorunun duyarlılığı %92, özgüllüğü %28, pozitif kestirim değeri %93, negatif kestirim değeri %24, doğruluğu %87, ultrasonografinin duyarlılığı %84, özgüllüğü %39, pozitif kestirim değeri %94, negatif kestirim değeri %18, doğruluğu %80 olarak hesaplanmıştır. Ultrasonografi; ameliyat edilen 219 hastanın 180'inde (%82,2) akut apandisit ile uyumlu sonuç vermişken, 39'unda (%17,8) apendiks normal görünümdeydi. Ultrasonografi; ameliyat edilmeyen grupta 108 hastanın 92'sinde (%85,2) akut apandisit ile uyumlu sonuç vermişken, 16'sında (%14,8) apendiks normal saptandı.

Sonuç: Alvarado skoru negatif laparotomi oranlarını azaltmada ultrasonografiden daha faydalı değildir, ancak ultrasonografiye ulaşamayan durumlarda akut apandisit tanısında ve operasyon kararının verilmesinde tek başına güvenle kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Akut apandisit, Alvarado skoru, ultrasonografi

Abstract

Aim: We investigated the predictive value of Alvarado scoring system, which is considered a reliable, practical and inexpensive tool, in the diagnosis of acute appendicitis, and whether it can be an alternative to ultrasonography and help reduce the negative laparotomy rates.

Methods: A total of 327 patients, who were referred to İstanbul Haseki Research and Training Hospital General Surgery Clinic for abdominal pain and who received the diagnosis of acute appendicitis using both compression ultrasonography and Alvarado scoring system were retrospectively evaluated.

Results: Two hundred and nine patients with abdominal pain and acute appendicitis were operated and 108 patients who did not require surgery were discharged after being placed in observation. The sensitivity and the specificity of the Alvarado score were found to be 92% and 28%, respectively. The sensitivity and specificity of ultrasonography were 84% and 39%, respectively. Ultrasonographic findings were consistent with acute appendicitis in 180 (82.2%) of 219 operated patients, whereas appendix was normal in 39 (17.8%). Ultrasonography showed acute appendicitis in 92 (85.2%) and normal appendix in 16 (14.8%) of the 108 patients in the unoperated group.

Conclusion: Alvarado score is not superior to ultrasonography in reducing negative laparotomy rates, but it can be used safely in the diagnosis of acute appendicitis and surgical decision making.

Keywords: Acute appendicitis, Alvarado score, ultrasonography

Giriş

Akut apandisit acil cerrahi kliniklerinde en sık rastlanan akut batin nedenlerindedir. Müdahalede geç kalındığında basit apandisit kliniği perforasyon ile sonuçlanmakta ve gecikme süreci morbidite ile mortaliteyi arttırmaktadır. Bu nedenle cerrahi kliniklerindeki genel eğilim bulgular tamamen oturmadan hastaları ameliyat etme yönündedir. Bundan dolayı alınmış ameliyat kararları %15-30 oranında normal görünümlü apendiksın alınması ile sonuçlanmaktadır (1). Bu şekilde artan negatif laparotomi oranı, ameliyat öncesi gözlem süresinin uzatılması ile azalabilmekte (2), ancak morbidite ve mortaliteyi arttıran perforasyon ile sonuçlanabilmektedir. Teşhiste yardımcı modalitelerin kullanılması ile akut apandisiti olmayan hastalarda yapılan gereksiz ameliyatlara, perforasyon oranları, hastanede kalış süresi azalabilmektedir (1). Bu metotlar arasında laparoskopisi (3,4), skorlama sistemleri (5,6), ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (7,8) ve manyetik rezonans (9) sayılabilir. Bunlar arasında görüntüleme tekniklerinin faydalı olduğu somut olarak gösterilmiştir (10). Ancak ultrasonografi dışında diğer görüntüleme yöntemlerinin maliyeti, ultrasonografinin de yapan kişiye aşırı derecede bağımlı olması ve tecrübe gerektirmesi sorun oluşturmaktadır. Ultrasonografi'nin güvenilirliği %71-95 arasında rapor edilmiştir (10). Fakat gereğinden fazla değer verilen ultrasonografinin negatif laparotomiye yol açtığı da bilinmekte ve ultrasonografi sonucunun akut apandisit teşhisinde daha önemli olan klinik bulguların üzerinde bir değer olarak kullanılması sorun oluşturmaktadır (11). Bu nedenle tanıda kesinliği yakalayabilmek amacıyla bazı skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama tekniklerinden en çok kabul gören Alvarado skorlama sistemi 1986 yılında Alvarado (5) tarafından geliştirilmiş olup semptom, klinik bulgular ve laboratuvar sonuçlarına dayanan ve akut apandisit ameliyatına karar verme sürecinde başvurulmuş bir skorlama sistemidir. Alvarado akut apandisit teşhisinde toplam 10 puan üzerinden semptomlar, klinik bulgular ve lökosit sayısı ile hesaplanan bir skorlama sistemidir (Tablo 1). Alvarado skorlama sistemi sekiz parametre üzerinden toplam 10 puan ile değerlendirilmektedir. Alvarado skorunun puan değerinin 5'in altında olması apandisit olasılığını ortadan kaldırmakta, skorun puan değerinin 5-6 arasında olması olası bir apandisit için uyarıcı, skorun puan değerinin 7-8 arasında olması muhtemel bir apandisit için gösterge olup, skorun puan değerinin 9-10 arasında olması ise güçlü muhtemel apandisit anlamına gelmektedir (5). Sistemin kurucusu Alvarado tarafından toplamda 7 ve üzeri skor değerine ulaşan hastalarda yapılacak ameliyatın negatif laparotomi oranını azalttığı yönünde kanıtlar ortaya konmuştur. Skorlama sistemine göre toplamda skor değeri 5-6 arasında olanlar gözlemi

hak etmektedir. Tek başına Alvarado skorlama sisteminin güvenilir bir teşhis metodu olmadığına dair kanıtlar mevcut olsa da (12,13) görüş birliği sağlanan nokta bu skorlama yöntemi sayesinde görüntüleme tetkiklerine yollanan hasta sayısının azaltılabilesidir (14). 1994 yılında önerilen modifiye Alvarado skorunda ise nötrofil sayısındaki sola kayma çıkarılmış olup skorun toplam puan değeri 9'dur (15). Maliyetinin ucuzluğu nedeniyle tüm acil cerrahi kliniklerinde olduğu gibi hastanemizde de akut apandisit teşhisinde kullandığımız kompresyon ultrasonografisi ve Alvarado skorlama sistemi bir arada kullanılarak her iki tekniğin güvenilirliğini ayrı ayrı araştırmak üzere retrospektif olarak 219 hastanın ameliyat sonrası ve 108 hastanın gözlem sonrası değerlendirmelerini araştırmayı amaçladık. Bu araştırmanın yapılmasının sebeplerinden bir tanesi de negatif laparotomi oranımızın literatüre göre düşük olması nedeniyle akut apandisit mevcut olduğu halde ameliyat edilmeden gereksiz yere gözlenen hasta sayısının azaltılmasıdır. Hasta serimizde ameliyat edilmeden taburcu olan bazı hastalarda hem yüksek Alvarado skor değeri ve/veya akut apandisit ile uyumlu ultrasonografi bulguları olduğundan Alvarado skorlama sisteminin faydalı ve maliyeti düşürmesi yanında yetersizliği de söz konusu olabilir. Bu nedenle skorlama sistemlerinin oluşturulmasının faydalarına inanmakla birlikte güvenilir ek parametrelerle desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Kesin teşhisin altın standart olarak ancak histopatoloji ile konulabildiği bir hastalık olan akut apandisit tanısında ameliyat öncesi ucuza mal olan, tekrarlanabilir, hızlı uygulanabilen bir skorlama sisteminin cerrahi pratik algoritmasına yerleştirilmesi özellikle genç asistanlar ve periferde acil serviste çalışan, cerrah olmayan hekimler için önemlidir. Geçen yüzyıl ile kıyaslandığında akut apandisit morbidite ve mortalitesindeki belirgin düşüş akut apandisit tedavisindeki agresif cerrahi stratejiden kaynaklanmaktadır. Bunun sonucu olan %30'lara varan negatif apendektomi oranları genel olarak tüm dünyada kabul görmektedir. Çünkü negatif apendektominin göz ardı edilebilecek bir mortalitesi ve

Tablo 1. Alvarado skorlama sistemi

Semptomlar	Ağrının sağ iliak fossaya yerleşmesi	1
	Bulantı, kusma	1
	İştahsızlık	1
Klinik bulgular	Sağ iliak fossada hassasiyet	2
	Rebound	1
	Yüksek ateş	1
Laboratuvar bulguları	Lökositoz	2
	Formüle sola kayma (nötrofil hakimiyeti)	1
Toplam		1010

sadece %10 morbiditesi vardır. Bunun içindeki önemli bir bölüm de perioperatif morbiditeden ziyade hayat boyu süren brid ileus ve insizyonel herni riskleridir ki, bunlar da hayati tehlike oluşturmamaktadır (16). Çalışmamızdan beklentimiz genç cerrahlara ve özellikle periferde çalışan cerrah olmayan hekimlere maliyeti olmayan bir skorlama sistemini tanıtmak, bu sisteme eklenebilecek olası modifikasyonları irdelemek, ultrasonografinin akut apandisit teşhisindeki yerini somut verilerle gözden geçirmektir.

Yöntemler

İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Cerrahi Kliniği'ne ardışık olarak başvuran akut apandisit şüpheli kliniği mevcut yatırılarak tedavi edilen 327 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların yaşları 15-55 yıl arasında değişmekte idi (ortalama 26 yıl). Hastaların 190 tanesi erkek, 137 tanesi kadın idi. Ameliyat edilen 219 hastanın 145'i erkek, 74'ü kadındı. Ameliyat edilen hastaların yaş ortalaması 26,21±8,7 yıl idi. Ameliyat edilmeyen 108 hastanın 45'i erkek, 63'ü kadındı. Hastaların yaş ortalaması 25,22±6,3 yıl idi. Çalışmada akut apandisitteki skorlama sistemlerinden Alvarado skorlama sisteminin parametreleri (8 parametre) olan ağrının yayılımı, iştahsızlık, kusma, sağ alt kadranda ağrı, rebound hassasiyet, ateş yüksekliği, lökosit sayısında artma ve nötrofil sayısında sola kayma kullanıldı. Çalışmada kullanılan ultrasonografiler Mindray Digiprince marka DP-9900 Plus model Y6AE2305 seri numaralı ultrasonografi cihazı ve 7,5 MHz frekansında çalışan lineer transdüser ile kompresyon sonografisi tekniği uygulanarak yapıldı. Hastaların sonuçlarına ameliyat defterleri, acil müşaade kayıtları, acil başvuru defterleri, patoloji sonuçları ve hastane arşivinden ulaşıldı. Hastalarla gereğinde telefonla bağlantı kuruldu. Hastalar ameliyat edilen ve ameliyat edilmeden şifa ile taburcu edilenler olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup kendi içinde "Alvarado skoru >7 ve ultrasonografi (+)", "Alvarado skoru <6 ve ultrasonografi (+)", "Alvarado skoru >7 ve ultrasonografi (-)" olarak üç gruba ayrıldı. Böylece oluşturulan altı grup kendi grupları içinde ve gruplar arasında çeşitli parametreler kullanılarak karşılaştırıldı. Bu parametreler; yaş, cinsiyet, ağrı migrasyonu, iştahsızlık, kusma, sağ alt kadranda ağrı, rebound hassasiyet, ateş yüksekliği lökositoz, nötrofillerde sola kayma, kusmadan önce ağrı olması, topuk testi pozitifliği, rektal-aksiller ateş farkının 10 °C'den fazla olması, daha önce aynı veya benzer şikayete başvuru olmaması, ultrasonografi sonucu ve histopatolojik sonuçlardır. Bu parametrelerin tamamına istatistiksel analiz grup içi ve gruplar arası olmak üzere uygulanmıştır. Alvarado skor değeri 7 olan hastalar ise akut apandisit tanısı açısından anlamlı gruba alındı. Ameliyat edilmeyen hasta grubundakilerin takibi en az altı ay süreyle yapılmış ve çalışmaya alınan tüm

ameliyat edilmeyen hastaların başka bir sağlık kuruluşunda acil apendektomi veya interval apendektomi olmadıkları telefon görüşmeleriyle tespit edilmiştir.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri, 14 yaş ve altında olma, jeneralize peritonitin mevcut olması, plastrone apandisit olması, ameliyat bulgusu olarak perforate apandisit olması, şuuru kapalı nonkoopere hastalar, gebeler, ağrı kesici ilaç alan hastalar, yandaş hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, kardiyak hastalık vb.), daha önce herhangi bir nedenle ameliyat olmuş olmak olarak belirlendi. Her hastada mevcut olmayan ancak varlığında akut apandisit teşhisinde faydalı olan ayakta direk batin grafisinde gaz stopajı gibi diğer minör parametreler ise çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmamızda yine bir retrospektif araştırma olan ve ultrasonografinin de kullanıldığı Stephens ve Mazzucco'nun (16) çalışmasının metodolojisi örnek alınmıştır. Skorlama sisteminin ve ultrasonografinin güvenilirliği negatif apendektomi oranı, duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim, negatif kestirim, doğruluk, en çok olabilirlik, en az olabilirlik (en çok olamazlık) değerlerin hesaplanması ile irdelendi.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sonuçlarının istatistik analizi NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra ikili grupların karşılaştırılmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher gerçeklik testi ve göreceli oran (odds ratio) kullanılmıştır. Sonuçlar anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirilmiştir. Değişkenlerin etkinliğini belirlemede lojistik regresyon kullanılmıştır.

Bulgular

Ameliyat grubunda Alvarado skoru retrospektif olarak incelendiğinde 219 hastanın 21'inde (%9,57) (Alvarado skoru iki hastada 4, altı hastada 5, on üç hastada 6 olarak hesaplandı), skor ≤6 olduğu halde ameliyat kararı alındığı görülmüştür. En fazla tekrar eden skor olan "8", toplam 94 (%42,9) hastada mevcuttu. Ameliyat olmayan grupta Alvarado skoru retrospektif olarak irdelendiğinde 108 hastanın 33'ünde (%30,6) skor ≤6 iken 75 hastada (%69,4) ≥7 olarak hesaplandı. Bu grupta da en fazla hastada tekrarlayan skor "8" idi ve 26 hastada (%24,07) mevcuttu. Alvarado skoru tüm hastalar üzerinde irdelendiğinde 327 hastadan ameliyat edilen 219'unda (%66,9) Alvarado skorunun ortalaması 8, ameliyat edilmeyen 108'inde (%33,1) Alvarado skorunun ortalaması ise 7,54 idi. Alvarado skoru ve ultrasonografi sonuçlarını test etmek için altın standart olarak kabul ettiğimiz histopatoloji sonucunun alt grupları irdelendiğinde "akut apandisit+periapandisit" sonucunun 110 hasta (%50,2) ile en başta yer aldığı görüldü.

Ameliyat grubunda yaş, cinsiyet, ultrasonografi ve histopatoloji sonuçları; Alvarado skorunun ≤ 6 ve ≥ 7 olması durumu ile karşılaştırıldığında Alvarado skoru ≥ 7 olan hastaların 133'ü erkek (%67,17), 65'i kadın (%32,83) idi ve hastaların yaş değerleri 15-55 yıl arasında değişmekteydi. Alvarado skoru 7 olan 198 hastanın, 162'sinde (%81,8) ultrasonografi sonuçları akut apandisit ile uyumlu olup 36'sında (%18,2) akut apandisiti desteklememekte idi. Alvarado skoru 7 olan 198 hastanın 185'inde (%93,43) histopatoloji sonuçları akut apandisiti göstermekte olup 13'ünde (%6,57) histopatoloji sonuçları normaldi. Alvarado skoru < 6 olan 21 hastanın, 16'sında (%76,19) histopatoloji sonuçları akut apandisiti göstermiş, beşinde de (%23,81) apendiks histopatolojik yönden normal olarak değerlendirilmiştir. Ameliyat edilmeyen 108 hastanın Alvarado skoru ≥ 7 olan 75'inin (%69,4) yaşları 15-46 arasında değişmekte olup bu hastaların da 31'i (%41,33) erkek, 44'ü (%58,67) kadın idi. Alvarado skoru ≤ 6 olan 33 hastanın (%30,6) yaşları 16-42 arasında değişmekte olup bu hastaların da 14'ü (%42,42) erkek, 19'u (%57,58) kadın idi. Ultrasonografi sonuçları Alvarado skoru ≥ 7 olan 59 hastada (%78,66) ve Alvarado skoru 7 olan 16 hastada (%21,44) da ultrasonografi sonucunda apendiks normal olarak değerlendirilmiştir. Ameliyat olan hasta grubunda Alvarado skorunun ≥ 7 olduğu hastalarda ultrasonografi ve histopatoloji sonuçları 198 hasta (%90,41) için irdelendiğinde hem ultrasonografik hem de histopatolojik olarak sonuçları akut apandisit ile uyumlu olma durumu 155 hastada (%70,77), ultrasonografisinde apendiksi normal görünümü fakat histopatolojisi akut apandisit ile uyumlu olma durumu 30 hastada (%13,69), ultrasonografisi akut apandisit ile uyumlu fakat histopatoloji sonucunda apendiksin normal olması durumu 8 hastada (%3,65), ultrasonografisinde apendiksi normal görünümü ve histopatolojisinde apendiksin normal olması durumu beş hastada (%2,28) mevcut olup, ameliyat grubunda Alvarado skorunun < 6 olduğu 21 hasta (%9,59) irdelendiğinde ise hem ultrasonografik hem de histopatolojik olarak sonuçları akut apandisit ile uyumlu olma durumu 15 hastada (%6,85), ultrasonografisinde apendiksi normal görünümü fakat histopatolojisi akut apandisit ile uyumlu olma durumu iki hastada (%0,92), ultrasonografisi akut apandisit ile uyumlu fakat histopatoloji sonucunda apendiksin normal olması durumu üç hastada (%1,38), ultrasonografisinde apendiksi normal görünümü ve histopatolojisinde apendiksin normal olması durumu bir hastada (%0,46) mevcut idi.

Alvarado skorunun güvenilirliği yönünden literatürde yer bulan önemli çalışmalara göre elde ettiğimiz güvenilirlik (doğruluk) oranı %87 olarak hesaplanmıştır. Serimizi oluşturan hasta sayısının diğer çalışmalara göre daha fazla

olması ve güvenilirlik oranının da diğer çalışmalara göre daha yüksek olması dikkat çekicidir.

Serimizi oluşturan 327 hasta ameliyat olan ve olmayan iki ayrı grup olarak irdelendiğinde; ameliyat edilen 219 hastanın 145'i erkek (%66,2), 74'ü kadındı (%33,8). Ameliyat edilmeyen 108 hastanın ise 63'ü kadın (%58,3) ve 45'i ise erkekti (%41,7). Cinsiyet dağılımı irdelendiğinde ameliyat edilen ve edilmeyen hastalar arasında istatistiksel anlam farkı mevcuttu ($p=0,0001$). Erkek cinsiyet ameliyata alınmada %66,2 hastada, kadın cinsiyet ise ameliyata alınmamada %58,3 hastada etkin faktör olarak bulunmuştur. Jinekolojik ve ürolojik hastalıkların kadınlarda ayırıcı tanıda yer bulması, bunların büyük bir kısmının medikal tedaviyle tedavi edilebilir olması, konsültasyonlar sırasında geçen süre zarfında hastaların kliniğinde düzelme olması cinsiyetler arası farklı sonuçta etkin olmuştur. Ameliyat olan hasta grubunda Alvarado skorunun, ameliyat olma ile ilişkisi irdelendiğinde Alvarado skoru, incelenen 219 hastanın 198'inde (%90,4) ≥ 7 olarak bulunmuştur. Geriye kalan 21 ameliyat edilen hastanın (%9,6) Alvarado skoru 7 olma durumu ameliyat olan ve olmayan hasta gruplarında ameliyat olan hasta grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı çıkmıştır ($p=0,0001$). Alvarado skorunun güvenilir alternatifi olarak düşündüğümüz kompresyon ultrasonografisinin ameliyat olan ve olmayan hasta grupları arasındaki kıyaslanmasında ise istatistiksel anlam farkı saptanmamıştır ($p=0,496$). Ultrasonografi; ameliyat edilen 219 hastanın 180'inde (%82,2) akut apandisit ile uyumlu sonuç vermişken, 39'unda (%17,8) apendiks normal görünümde saptanmıştır. Aynı şekilde ultrasonografi; ameliyat edilmeyen hasta grubunda 108 hastanın 92'sinde (%85,2) akut apandisit ile uyumlu sonuç vermişken, 16'sında da (%14,8) apendiks normal olarak olarak saptanmıştır. Alvarado skoru ve ultrasonografi sonuçlarının histopatoloji sonuçları ile değil, cerrahin ameliyat kararı alması ile kıyaslanması anlamına gelen bu sonuçlar irdelendiğinde, klinik muayeneyi içermekte olan Alvarado skoru cerrahi tercihte etkin olmuşken ultrasonografi ise cerrahi tercihte etkin olmamış, bu da ameliyat edilmeyen grupta akut apandisit yönünden pozitif bulgular içeren ultrasonografi sonuçlarının, ameliyat edilen hasta grubundaki sonuçlardan daha fazla oranda akut apandisit yönünden pozitif çıkması sonucunu doğurmuştur.

Tartışma

Ultrasonografinin mevcut olan bir açmazı perfore apandisitlerde teşhisin perforasyon öncesi döneme göre daha zor konmasıdır. Borushok ve ark. (17) apandisit tanılarını patolojide doğrulan hastaları retrospektif olarak ameliyat öncesi ultrasonografilerine göre irdelediklerinde perforasyon sonrası ultrasonografi bulgu parametrelerini histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırmalı analizlerinde,

hiçbir parametrenin spesifitesinin %59'u geçmediğini ancak hepsinin kombine kullanılması ile ultrasonografinin sensitivitesinin perforasyon tespit edilmesinde %86'ya yükseldiğini rapor etmişlerdir. Araştırmacılar parametrelerin kombine halde spesifitesini de ancak %60 olarak tespit ettiklerinden perforasyon varlığında ultrasonografinin her üç parametresinin kombine kullanılmasında bile ancak teşhise yardıma dolaylı bir ipucu olabileceği sonucuna varmışlardır. Bizim görüşümüze göre radyoloji uzmanlarınca elde edilmiş olan bu sonuçlar; ultrasonografinin akut veya perforasyon apandisit teşhisinde ne derece kullanılabilir olduğunu ve sıkıntı yaratabilen limitasyonunu göstermektedir. Perforasyon olmamış apandisitlerde ise ultrasonografinin güvenilirliğini ölçen 240 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ultrasonografinin güvenilirliği yönünde sensitivite %78, spesifite %92, pozitif kestirim değeri %84, negatif kestirim değeri %88 olarak rapor edilmiştir. Ultrasonografide aranan ipuçları; sosis görünümü, aperistaltik segment, hipokojenite, transvers kesitte hedef (target) görünümüdür. Bu sonuçların rapor edildiği çalışmaya göre klinik teşhis sırasında ultrasonografiden mutlaka faydalanılmalıdır (18). Crnogorac ve Lovrenski (19) ultrasonografi ile ilgili çalışmalarında %82,7 oranında histopatolojik teşhis ile korele sonuç bulmuşlar, sensitiviteyi %87, spesifiteyi ise %60 olarak rapor etmişlerdir. Bize göre esas problem Alvarado skorunun ilk muayenedeki yanlış pozitifliği'dir. Çünkü serimizde ameliyat olmadan taburcu olan hastalarda ortalama Alvarado skorunun 7,54; ameliyat olanlarda ise 8 olması, skora sisteminin negatif laparotomileri azaltmak bir yana daha fazla oranda gereksiz ameliyata neden olabileceği yönündedir. Yüksek Alvarado skoru hesaplanan hastalarda ameliyat edilmeden taburcu edilme oranı serimizde yüksektir. Çünkü elde edilen başlangıçtaki yüksek Alvarado skorlu hastaların hemen ameliyat edilmediği ve bu skor hesabının hastaların yattığı dönemde sürekli tekrar hesaplanması ile skor değerinin düştüğünün gözlenmesi üzerine hastalar ameliyat edilmeden taburcu edilmişlerdir. Başlangıçtaki kararın hastaları belli bir süre gözlemeden Alvarado skora sisteminde göre verilmesi durumunda yüksek negatif laparotomi sonuçları değişmeyecektir. Bunun yerine önerimiz, tüm hastalarda skorun 3-4 saatte bir tekrarlanması yönündedir. Serimizde elde edilen ameliyat edilmeyen hastalardaki 7,54 ve ameliyat edilen hastalardaki 8 ortalama Alvarado skorları başlangıç skorlarıdır. Alvarado skoru hastalar, yatırıldıktan ameliyatın başlayacağı ana kadar tekrarlandığında laparotomi sonucu negatif çıkabilecek akut apandisit olmayan hastalarda skorda düşme olmaktadır. Ancak çalışmamız retrospektif olduğundan bu şekilde prognostik bir sonuca varılamamış olması doğaldır, çünkü hastaların tamamı dosyalarındaki ilk başvuru değerlerine, bulgu ve anamnezlerine göre

skorlandırılmıştır. Serimizdeki %8,7'lik negatif laparotomi oranı literatürdeki %15-30 oranlarına göre düşüktür. Hastalarımızın tamamının takipleri en az altı ay süre ile yapıldığından ve başka bir merkezde ameliyat olmadığı kayıtlarımızda mevcut olduğundan, bunun nedeni için bazı olguların antibiyoterapi ile gerilediği şeklinde spekülasyon yapılabileceğini düşünmekteyiz. Bu durumun birinci derece kanıtı, akut apandisitte non-operatif tedavi denemelerinde alınan başarılı sonuçların (%90'lara varan başarı) literatürde yer bulmaya başlamasıdır (20-22). Alvarado skorunun bir avantajı da subjektif sonuçlar içermeyip güvenli parametrelerden oluşmuş olmasıdır. Ayrıca aynı hastalar farklı doktorlar tarafından sorgulandığında sonuç değişmemektedir. Yapana göre sonucun değiştiği parametreler skorda yer almamaktadır. Bu iddiayı test etmek için Marmara Üniversitesi Acil Servisi'nde yapılan prospektif bir Alvarado çalışmasında 358 hasta genel cerrahi asistanları ve acil servis asistanları tarafından birbirinden habersiz olarak ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmada Alvarado skorunun sensitivitesi %95,4, spesifitesi %45,7 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca genel cerrahi ve acil servis asistanları arasında akut apandisit teşhisinde anlamlı bir fark saptanmamıştır (23). Serimizde pozitif kestirim değeri %93 negatif kestirim değeri %24 olarak hesaplanmıştır. Tecrübe arttıkça skordan daha iyi faydalanılması durumu olmadığından özellikle en azından yeni uzman olmuş genç cerrahlar veya periferde çalışan cerrah olmayan hekimler için skora sisteminin kullanılması uygun görünmektedir. Ultrasonografinin yapılmadığı durumlarda Alvarado skoru tek başına ultrasonografi kadar güvenilir, hem de maliyetsizdir. Literatürde kabul gören ve ultrasonografi ile benzer sonuçları olduğu bilinen skora sistemi periferdeki cerrah olmayan doktorun medikolegal açıdan güven duyabileceği bir metoddur. Sevk edilecek hastaların tespitinde ultrasonografi imkanı olmadığı için sadece skora yaparak şehirler arası mesafelere sevk etmediği hastalardan dolayı olumsuz bir prognoz oluştuğunda kendisini bilimsel olarak savunabilecektir. Çalışmamızın sonuçları da, bunu desteklemektedir.

Akut apandisit tedavisi değişmemiş olsa da teşhis metodları çok zenginleşmiştir. Son yıllarda kompresyon ultrasonografisi güven duyulan bir metod olmuştur. Ultrasonografinin yararı üzerine bir çok yayın bulursa da aslında durum bundan farklıdır. Ford ve ark. (24) ultrasonografi ile beraber teşhis güvenilirlik oranlarının düştüğünü, bununla beraber perforasyon ve komplikasyon oranlarının düşmediğini, hastaların yatış sürelerinin kısalmadığını ve tedavinin maliyetinin ultrasonografi maliyeti de eklendiğinde arttığını rapor etmişlerdir. Eklenecek maliyet bir yana ultrasonografi, çalışmacıların raporuna göre akut apandisit doğru teşhis etme oranında da düzelleme sağlamamıştır. Ford ve ark.

(24) çalışmasının aksine olan raporlar da mevcuttur, ultrasonografinin erken teşhis sağladığını ve gereksiz apendektomileri önlediğini iddia etmişlerdir ve bu çalışmaların neredeyse tamamı radyoloji departmanları tarafından bildirilmiştir (25,26). Zielke ve ark. (27) gibi cerrah oldukları halde ultrasonografiyi savunan araştırmacılar da mevcuttur. Ultrasonografi ve Alvarado skorlama sisteminin tek tek ve bir arada güvenilirliğini araştıran Stephens ve Mazucco (16) çalışmamızdaki metodolojiyi aynı şekilde kullanarak serimizdeki gibi retrospektif bir araştırma yapmışlardır. Toplam hasta sayısı 106 olan serilerindeki 75 hastanın ameliyat öncesi ultrasonografisi mevcut olup retrospektif olarak dosyalardan tarandığında 95 hastanın da Alvarado skoru hesaplanmıştır. Sadece ultrasonografi ile histopatoloji irdelendiğinde %87 doğru teşhis, sadece Alvarado skoru ile histopatoloji irdelendiğinde doğru teşhis %88 olarak bulunmuştur (16). Ultrasonografi akut apandisit teşhisinden ziyade mevcut akut apandisit ciddiyetini ortaya koymaktadır (28). Manner ve Stickel (29) yaptığı bir prospektif çalışmada sadece fizik muayene ve sadece ultrasonografi karşılaştırıldığında ultrasonografinin sensitivitesi %95, fizik muayenenin ise %45 olarak bulunmuştur ve buna göre ultrasonografi fizik muayeneye yardımcı değerli bir modalitedir. Chan ve ark. (30) Alvarado skorunun 78 efektifliğini retrospektif olarak hasta kayıtlarının kullanılması ile test ettikleri çalışmalarının sonucunda yedi ve üzeri Alvarado skoru mevcudiyetinde pozitif kestirim değeri %77, negatif kestirim değeri %97,6 olarak bulunduğundan Alvarado skorunun akut apandisit hem olduğu, hem de olmadığı durumlarda sağlam kanıtlar içerdiğini göstermişlerdir. Tarjan ve ark. (31) patolojisi pozitif çıkan hastalarda ultrasonografinin sensitivitesini %94,9, spesifitesini %97,9 olarak bulmuşlardır. Ultrasonografi erken operasyona alınmayı sağlamış ve negatif laparotomi oranını düşürmüştür. Akut apandisit tanısında rektal kontrastlı limitli bilgisayarlı tomografi öneren araştırmacılar da vardır. Teşhis güvenilirliği %98 olan ve sadece pelvik kesitlerin alındığı rektal kontrastlı limitli bilgisayarlı tomografi üç yaştan itibaren tüm yaş gruplarında kullanılabilir. Bu çalışmada Garcia Pena ve ark. (32) ultrasonografinin apandiksi göremediği veya mevcut apandisiti tespit edemediği olgularda sadece ultrasonografi ile yol alınamayan 108 ardışık pediatrik hastada rektal kontrastlı limitli bilgisayarlı tomografi ile çok başarılı sonuçlar elde etmişlerdir.

Sonuç

Sonuç olarak ultrasonografi hastaya yapılan girişimde %18,7 oranında hasta için faydalı sonuçlanan değişiklik sağlarken, rektal kontrastlı limitli bilgisayarlı tomografi

%73,1 olguda alınan kararda faydalı sonuçlanan değişikliğe sebep olmuştur (32).

Güvenilirliği yapılan çalışmaların hemen hepsinde iddia edilen Alvarado skorlama sisteminin özellikle cerrah olmayan hekimlerin algoritmasında yer bulması gerektiğine dair kuvvetli bilimsel kanıtlar olması nedeni ile göz ardı edilmemesi gerektiğine inanılmaktadır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.G. Konsept: H.Ü.G. Dizayn: H.Ü.G., F.E., S.Y. Veri Toplama veya İşleme: C.G. Analiz veya Yorumlama: G.Ç., E.F. Literatür Arama: C.G. Yazan: H.Ü.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Hoffman J, Rasmussen OO. Aids in the diagnosis of acute appendicitis. Br J Surg 1989;76:774-9.
- Bonadio W, Brazg J, Telt N, et al. Impact of In-Hospital Timing to Appendectomy on Perforation Rates in Children with Appendicitis. J Emerg Med 2015;49:597-604.
- Olsen JB, Myren CJ, Haahr PE. Randomized study of the value of laparoscopy before appendectomy. Br J Surg 1993;80:822-923.
- DeCou JM, Gauderer MW, Boyle JT, Green JA, Abrams RS. Diagnostic laparoscopy with planned appendectomy: an integral step in the evaluation of unexplained right lower quadrant pain. Pediatr Surg Int 2004;20:123-6.
- Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. Ann Emerg Med 1986;15:557-64.
- Teicher I, Landa B, Cohen M, Cabnick LS, Wise L. Scoring system to aid in the diagnosis of appendicitis. Ann Surg 1983;198:753-9.
- de Dombal FT, Leaper DJ, Staniland JR, McCann AP, Hornocks JC. Computeraided diagnosis of acute abdominal pain. BMJ 1972;9:1-3.
- Balthazar EJ. Appendicitis: prospective evaluation with high-resolution CT. Radiology 1991;180:21-4.
- Replinger MD, Levy JF, Peethumnongsin E, et al. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI to diagnose appendicitis in the general population. J Magn Reson Imaging 2016;43:1346-54.
- D'Souza N, D'Souza C, Grant D, Royston E, Farouk M. The value of ultrasonography in the diagnosis of appendicitis. Int J Surg 2015;13:165-9.
- Sivit C. Imaging children with acute right lower quadrant pain. Pediatr Clin North Am 1997;44:575-89.
- Ohmann C, Yang Q, Franke C. Diagnostic scores for acute appendicitis. Eur J Surg 1995;161:273-81.
- Macklin CP, Radcliffe GS, Merei JM, Stringer MD. A prospective evaluation of the modified Alvarado score

- for acute appendicitis in children. *Ann R Coll Surg Engl* 1997;79:203-5.
14. Tobias M, Samuel E. Ultrasound and the Alvarado score. *J R Soc Med* 1992;85:585-6.
 15. Kalan M, Tolbad D, Cunliffe WJ, Rich AJ. Evaluation of the modified Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Ann R Coll Surg Engl* 1994;76:418-9.
 16. Stephens PL, Mazzucco JJ. Comparison of ultrasound and the Alvarado score for the diagnosis of acute appendicitis. *Conn Med* 1999;63:137-40.
 17. Borushok KF, Jeffrey RB Jr, Laing FC. Sonographic diagnosis of perforation in patients with acute appendicitis. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:275-8.
 18. Skaane P, Amland PF, Nordshus T, Solheim K. Ultrasonography in patients with suspected acute appendicitis: a prospective study. *Br J Radiol* 1990;63:787-93.
 19. Crnogorac S, Lovrenski J. Validation of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Med Pregl* 2001;54:557-61.
 20. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;313:2340-8.
 21. Nuray A, Kapan S, Kütükçü E, Yiğitbaş A, Aygün E. Akut Apandisitite Nonoperatif Takip ve Tedavi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2006;2:134-6.
 22. Styruud J, Ericson S, Nilsson I. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1-5.
 23. Denizbasi A, Unluer EE. The role of the emergency medicine resident using the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis compared with the general surgery. *Eur J Emerg Med* 2003;10:296-301.
 24. Ford RD, Passinault WJ, Morse ME. Diagnostic ultrasound for suspected appendicitis: does the added cost produce a better outcome? *Am Surg* 1994;60:895-8.
 25. Garcia-Aguayo FJ, Gii P. Sonography in acute appendicitis: diagnostic utility and influence upon management and outcome. *Eur Radiol* 2000;10:1886-93.
 26. Sim KT, Picone S, Crade M, Sweeney JP. Ultrasound with graded compression in the evaluation of acute appendicitis. *J Natl Med Assoc* 1989;81:954-7.
 27. Zielke A, Hasse C, Sister H, Rothmund M. Influence of ultrasound on clinical decision making in acute appendicitis: a prospective study. *Eur J Surg* 1998;164:201-9.
 28. Takada T, Yasuda H, Uchiyama K, Hasegawa H. Ultrasonographic diagnosis of acute appendicitis in surgical indication. *Int Surg* 1986;71:9-13.
 29. Manner M, Stickel W. Diagnosis in suspected appendicitis. Can ultrasonography rule out acute appendicitis? *Chirurg* 2001;72:1036-42.
 30. Chan MY, Teo BS, Ng BL. The Alvarado score and acute appendicitis. *Ann Acad Med Singapore* 2001;30:510-2.
 31. Tarjan M, Mako E, Winternitz T, Kiss I, Kalman A. The value of ultrasonic diagnosis in acute appendicitis. *Orv Hetil* 1995;136:713-7.
 32. Garcia Pena BM, Mandl KD, Kraus SJ, Fischer AC, Fleisher GR, Lund DP, Taylor GA. Ultrasonography and limited computed tomography in the diagnosis and management of appendicitis in children. *JAMA* 1999;282:1041-6.



Micro-dose Paranasal Computed Tomography is Valuable When Evaluating Diseases of the Paranasal Sinuses

Paranasal Sinüs Hastalıklarını Değerlendirirken Mikro-doz Paranasal Sinüs Bilgisayarlı Tomografinin Değeri

Mustafa Özbayrak, Burak Ertaş*, Özden Sila Ulus**, Alper Özdilek, Ercan Karaarslan*

Istanbul University Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

**Acıbadem Maslak Hospital, Clinic of Otorhinolaryngology, Istanbul, Turkey*

***Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Istanbul, Turkey*

Abstract

Öz

Aim: We explored whether a reduction in the radiation dose affected the quality of diagnostic images generated using third-generation dual-source computed tomography (CT) running advanced third-generation iterative reconstruction software.

Methods: From February to May 2015, 72 consecutive patients aged 16 to 64 years with clinically suspected sinusitis were randomly and prospectively enrolled and divided into two groups (standard or micro-dose CT). Anatomical landmarks and mucosal structures were independently evaluated by a radiologist and an otorhinolaryngologist using a four-point grading scale. Mean scores were calculated and compared.

Results: All images were of diagnostic quality. The mean effective radiation dose was significantly lower in patients evaluated via the micro-dose protocol (group 2) than in those evaluated using the standard protocol (group 1) ($p<0.05$). The mean anatomical scores showed that all landmarks were very well-defined, with the exceptions of the uncinat attachment point and the ethmoid foramen (used to identify the ethmoid artery). The Wilcoxon signed rank test revealed no significant difference between the mean scores of the two observers for either group ($p>0.05$).

Conclusion: The radiation dose to the paranasal sinus delivered during CT in patients with suspected sinusitis can be reduced to 0.003 mSv using third-generation dual-source CT running advanced iterative reconstruction software.

Keywords: Paranasal sinus, radiation, computed tomography, micro-dose

Amaç: Radyasyon dozunda azalma sağlayan üçüncü nesil çift kaynaklı bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılarak oluşturulan ve üçüncü nesil yeniden yapılandırma yazılımı desteği ile geliştirilen görüntülerin, tanısız görüntü kalitesini etkileyip etkilemediğini araştırdık.

Yöntemler: Şubat-Mayıs 2015 tarihleri arasında klinik olarak sinüzit ön tanısı alan 16-64 yaşları arasında ki 72 hasta rastgele ve prospektif olarak çalışmaya alındı. Hastalar rastgele iki gruba ayrıldı ve standart ya da mikro-doz BT değerlendirmesi yapıldı. Anatomik işaretler ve mukozal yapılar, bir radyolog ve bir kulak burun boğaz uzmanı tarafından dört noktalı bir derecelendirme ölçeği kullanılarak bağımsız olarak değerlendirildi. Ortalama puanlar hesaplandı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: Tüm görüntüler tanı kalitesinde idi. Ortalama etkili radyasyon dozu, mikro doz protokolü (grup 2) ile değerlendirilen hastalarda standart protokol (grup 1) kullanılarak değerlendirilenlerden anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,05$). Ortalama anatomik skorlar, uncinat bağlantı noktası ve etmoid foramen (etmoid arteri tanımlamak için kullanıldı) hariç diğer tüm noktaların çok iyi tanımlanmış olduğunu gösterdi. Wilcoxon işaretli sıra testi, her iki grup için iki gözlemcinin ortalama puanları arasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur ($p>0,05$).

Sonuç: Sinüzitten şüphelenilen hastaların çekilen BT'sinde uygulanan radyasyon dozu, ileri rekonstrüksiyon yazılımı destekli üçüncü jenerasyon çift-kaynaklı BT kullanılarak 0,003 mSv'ye indirilebilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Paranasal sinüs, radyasyon, bilgisayarlı tomografi, mikro-doz

Introduction

Computed tomography (CT) of the paranasal sinus is becoming a routine imaging method for patients with inflammatory, paranasal sinus disease (1,2). CT identifies anatomical variations that may influence planned surgical procedures. Radiation exposure during CT has been of major concern. When the paranasal sinuses are imaged, tissues that are particularly sensitive to radiation (e.g., the thyroid and the visual lenses) may be exposed to direct or scattered X-ray beams. Thus, the X-ray dose during paranasal sinus CT should be as low as possible (3-6). Ongoing concerns about the radiation-related risks of cancer development have caused radiological societies to recommend that the CT radiation dose should be reduced to a level that is "as low as reasonably achievable." Modern third-generation dual-source CT scanners running iterative reconstruction (IR) software allow significant reductions in the radiation dose. To the best of our knowledge, the dose level that we show (in our present study) to be adequate for paranasal CT (0.003 mSv) is the lowest effective dose associated, to date, with no significant loss of diagnostic image quality. We term this dose a "micro-dose."

Methods

From February to May 2015, 72 consecutive patients (33 females, 39 males) with clinically suspected sinusitis were prospectively included. The mean patient age was 36.5 years (range, 16-64 years). Our study was approved by our hospital's Ethics Committee, and all the patients signed informed consent forms. The patients were randomly divided into two groups; standard and micro-dose CT groups. The age and gender distribution were similar (Table 1). All CT scans were performed with the aid of a third-generation dual-source multidetector scanner (SOMATOM Force; Siemens Healthcare AG, Erlangen, Germany). Scans were acquired in the axial plane running from the highest point of the frontal sinus to the maxillary sinus, with the upper jaw adjusted to the gantry to reduce dental artifacts. The field of view was sufficiently broad to encompass the facial bones, the mastoid area, and the paranasal sinuses. Scans were acquired in a cranial-to-caudal direction. The collimation was 0.6 mm for both groups; the pitches were 0.8 and 3.2°, respectively; and the rotation times were 1 and 0.25 s, respectively. The tube voltages and currents were 90 kV/63 mA and 70 kV/52 mA, respectively (Table 2). All CT images were processed from the raw data using advanced model-based software (ADMIRE; level 3). We created 3 mm thick slices at 3 mm slice distances in the axial (bone and soft tissue kernels), sagittal, and coronal (bone kernel) planes.

Ethical committee approval of our study was discussed by the Acibadem University Ethical Committee

at the Atadek Committee Meeting dated 02.06.2015 and numbered 2015/7, therefore, it was found to be appropriate in terms of medical ethics with the decision number 2015-7/5.

Image Quality Assessment

Subjective image quality was independently assessed by a radiologist and an otolaryngologist using a four-point scale (0=the structure could not be recognized, 1=the structure was vaguely characterized, 3=the structure was moderately characterized, and 4=the structure was well-characterized). Mucosal pathologies and significant anatomical points were also assessed. The anatomical milestones scored were the back walls of the frontal sinuses, the medial walls of the maxillary sinuses, the orbital base and the medial wall of the orbit, the bony surfaces of the sphenoid sinuses, the infundibulum, the Keros classification, the uncinat processes, the uncinat attachment point, and the course of the anterior ethmoidal artery. The researchers evaluated opacification of the sinuses, non-specific mucosal pathologies, fluid accumulations (with the air-fluid levels), polyps, and retention cysts. Normal and pathological mucosal structures of the frontal, maxillary, ethmoid, and sphenoid sinuses were additionally assessed. Mean scores were calculated and compared.

Estimation of Radiation Doses

The scanner console gave the dose-length product [Data loss prevention (DLP); mGy.cm], the CT dose index ($CTDI_{vol}$; mGy), and the scan length. The DLP was used as a measure of radiation exposure. All DLPs were archived in the examination reports. Following the

Table 1. Sex and age characteristics of groups

Group 1	Group 2
17 females, 19 males	16 females, 20 males
16-64 (39.2±10.4) years	17-50 (33.8±8.63) years

Table 2. Scan parameters and calculated radiation doses

	Group 1	Group 2
Tube collimation (mm)	0.6	0.6
Tube voltage (kV)	90	70
Quality tube current-time product (mAs)	63	52
Rotation time (sec)	1	0.25
Pitch	0.8	3.2
DLP (mGy.cm)	55.76	1.35
Effective dose (mSv), mean (SD)	0.128±0.031	0.003±0.001
kV: kilovolts, mAs: milliampere-seconds, DLP: Dose-length product, mGy.cm: milligray.centimeters, mSv: Millisievert		

European guideline, we used a conversion coefficient of 0.0023 mSv/mGy.cm to compute dosage (7).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with the aid of SPSS version 21.0 for Windows (SPSS, IBM, USA). Values are presented as means \pm standard deviations and ranges. The average scores of the two observers were compared using the Wilcoxon signed rank test. A p value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance; all tests were two-sided. The subjective image quality scores were compared using Cohen's kappa index.

Results

The two groups did not differ significantly in terms of either age or gender distribution ($p > 0.05$). All CT procedures yielded images of diagnostic quality. The mean effective radiation dose was significantly lower when the micro-dose

(group 2) rather than the standard protocol (group 1) was employed $p < 0.05$ (Table 2). In terms of significant anatomical points, the mean scores for the back walls of the frontal sinuses, the medial walls of the maxillary sinuses, the orbital base and medial wall, the bony surfaces of the sphenoid sinuses, the infundibulum, the Keros classification, and the uncinata processes were all well-characterized (Figure 1). The ethmoid foramen (a marker of the course of the anterior ethmoidal artery) and the uncinata attachment point were either vaguely or moderately characterized in group 2 but well-characterized in group 1. In terms of mucosal changes in the paranasal sinuses, both normal and pathological mucosae were well-characterized in both groups (Figure 2). The mean scores of the two researchers were compared using Wilcoxon's signed-rank test; no significant difference was apparent for either group ($p > 0.05$). Both inter-and intra-observer agreement was excellent (the K values ranged from 0.80 to 1).

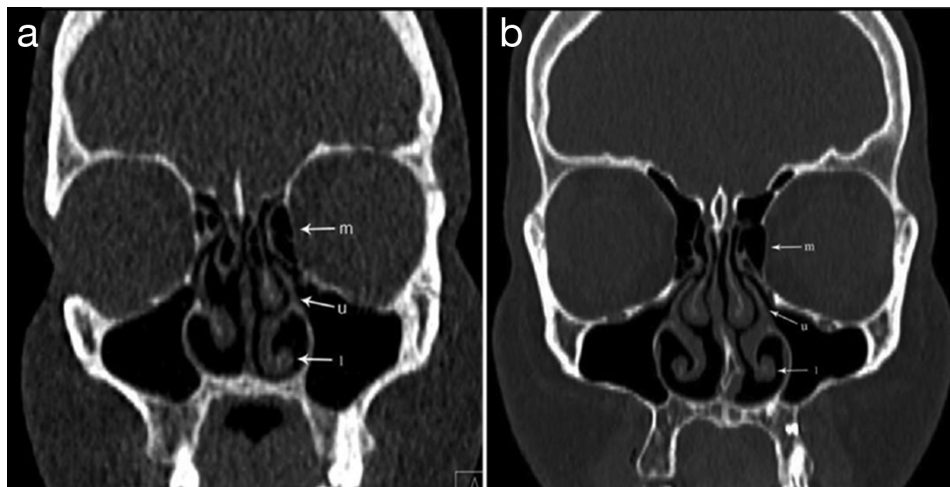


Figure 1. Coronal paranasal computed tomography images of a patient (group 1) (a) evaluated using the micro-dose protocol and a patient (group 2) (b) evaluated using the standard protocol, indicating the uncinata process (U), the medial wall of the maxillary sinus (M), and the inferior turbinate (I)

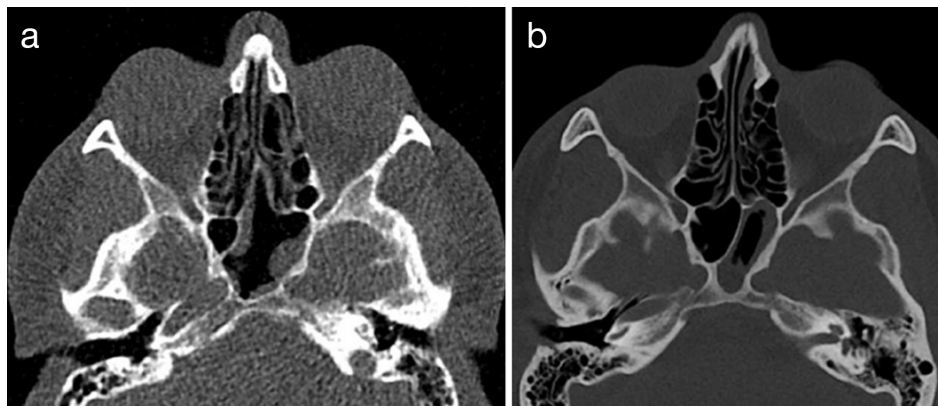


Figure 2. Axial paranasal computed tomography images taken at the level of the sphenoid sinus using an appropriate window. Images from a 39-year-old male examined using the micro-dose protocol (group 2) (a) and a 34-year-old male examined using the standard protocol (group 1) (b) Sinusitis with mucus membrane swelling is evident in the left region of the sphenoid sinus of both patients

Discussion

Over the past 10 years, radiation-based imaging of the paranasal sinuses has progressed from plain X-ray to CT; the latter procedure is now routine when investigating inflammatory, paranasal sinus disease. CT reveals inflammation, bones, soft tissues, and anatomical variations thereof in detail. The increased use of CT is associated with radiation exposure; this is of particular concern in pediatric patients. The thyroid and visual lenses are particularly susceptible to radiation delivered during repeat head and cervical CT (8). Thus, optimization of CT parameters is a major concern of diagnostic radiology. Currently, efforts are underway to minimize the radiation dose during CT of the paranasal sinuses without compromising diagnostic reliability (3-5). Most studies have sought to reduce tube voltage and current and increase the pitch (3,6,9). A radiation dose of 0.76 mSv was reportedly effective (10). The effective doses of reduced-dose protocols have ranged from 0.05 to 0.48 mSv (11,12).

We recently used second-generation dual-source CT (Somatom Definition Flash; Siemens Healthcare, Forchheim, Germany) to show that low-dose high-pitch protocols permitted significant dose reductions without any loss in diagnostic image quality (13). Even when the dose was reduced to 0.019 mSv, the image quality was adequate to allow important anatomical and mucosal structures to be visualized. In the present study, we used a third-generation dual-source CT scanner. The Somatom Force features new Vectron X-ray tubes and Stellar Infinity detectors. The Vectron tube has a very large anode and can accommodate very short exposure times because the permissible heat load is high. Unlike the second-generation dual-source platform, the more recent platform can accommodate two photon shields; these are tin filters (TFs) positioned before either X-ray tube; the positions of the TFs can be altered. This facilitates single-energy scanning. Also, third-generation dual-source CT contains inbuilt software permitting IR, specifically, advanced model-based IR (ADMIRE). This uses an iterative approach toward statistical modeling in the raw data space with noise detection in the imaging domain. IR is used during image reconstruction to reduce noise in CT data obtained at lower radiation doses (14). Thus, IR in the image space (IRIS; Siemens, Erlangen, Germany) allows the dose required for paranasal sinus CT to be reduced without compromising image quality (2). More recently, sinogram-affirmed IR (SAFIRE; Siemens) has further reduced noise in paranasal sinus CT images at the cost of some reduction in image quality (15).

Dual-source techniques allow the use of high pitches (up to 3.2) and yield gapless information sets, the

diagnostic image quality of which is reliable as judged by various assessments (16). When the dual-source mode is accompanied by a high table feed, artefacts caused by patient movements are rendered largely irrelevant. Reliable data can be obtained from even distressed patients. Notably, use of a high-pitch mode means that younger patients may not need repeated scans, which is advantageous (3). We found that the accepted effective dose of 0.128 mSv for group 1 patients could be reduced by 97.5%, to 0.003 mSv (group 2 patients). This did not compromise the observer scores or diagnostic image quality, as the group 2 images revealed the significant anatomical landmarks and mucosal abnormalities.

Plain radiography (three or two views; the latter posterior-anterior and lateral) was associated with mean radiation exposures of 0.098 and 0.058 mSv (12), slightly lower than the standard CT dose (0.128 mSv) of our study (group 1). However, our proposed micro-dose CT exposure (0.003 mSv) (group 2) was 32-fold lower than that associated with three plain radiographic views and 19-fold lower than that of two such views. We agree with the view presented in the literature that plain radiography does not adequately evaluate complex anatomical and mucosal abnormalities of the paranasal sinuses; indeed, such radiography should be avoided whenever possible. Cone-beam CT (CBCT), originally introduced to facilitate dental procedures, is an alternative imaging modality for sinusitis (17). Scattered irradiation of (especially) the thyroid is lower upon CBCT than multislice CT (18). However, recent developments in CT technology allow paranasal sinus assessment using much lower radiation doses than CBCT. Further studies of the image qualities afforded by CBCT and low-dose CT are required.

We found that a reduction in the radiation dose did not diminish diagnostic reliability. Both typical and pathological mucosal structures were identified in the paranasal sinuses of both groups. The important anatomical structures were generally very well-defined, except for the uncinata attachment point and the ethmoid foramen (a marker of the anterior ethmoidal artery) in group 2. We believe that standard dosing protocols should be established for depiction of bones and vascular structures (this is imperative for preoperative assessment). However, if sinusitis is the principal concern, as in the present study, our new micro-dose protocol is optimal.

Study Limitations

Our study had certain limitations. We did not quantify noise. Third-generation dual-source CT running ADMIRE significantly reduces image noise and yields the precise attenuations of materials varying greatly in density. Also, variation of window settings may reduce subjective noise without any loss of contrast (by reference to high-contrast

bone). Second, we did not consider differences in patient size or weight. We believe that this was not a serious limitation as the structure of the paranasal sinus does not vary greatly among adults. We found that a CT current of 52 mA was satisfactory. It may be possible to further reduce the current without compromising image quality; this requires further study.

Conclusion

In conclusion, we believe that the radiation dose to the paranasal sinuses delivered via CT to patients with suspected sinusitis can be reduced to 0.003 mSv using third-generation dual-source platforms running advanced IR software; this preserves the quality of diagnostic imaging, albeit with a slight decrease in subjective quality.

Authorship Contributions

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

- Dammann F. Imaging of paranasal sinuses today. *Radiologie* 2007;47:578-83.
- Bulla S, Blanke P, Hassepas F, et al. Reducing the radiation dose for low-dose CT of the paranasal sinuses using iterative reconstruction: feasibility and image quality. *Eur J Radiol* 2012;81:2246-50.
- Schulz B, Potente S, Zangos S, et al. Ultra-low dose dual-source high-pitch computed tomography of the paranasal sinus: diagnostic sensitivity and radiation dose. *Acta Radiol* 2012;53:435-40.
- Schell B, Bauer RW, Lehnert T, et al. Low-dose computed tomography of the paranasal sinus and facial skull using a high-pitch dual-source system—first clinical results. *Eur Radiol* 2011;21:107-12.
- Brem MH, Zamani AA, Riva R, et al. Multidetector CT of the paranasal sinus: potential for radiation dose reduction. *Radiology* 2007;243:847-52.
- Karabulut N, Akti U, Kazil S. Comparison of low dose and standard dose CT in the evaluation of inflammatory diseases of paranasal sinuses. *Tani Girişim Radyol* 2003;9:315-20.
- Bongartz G, Golding SJ, Jurik AG, et al. European guidelines on quality criteria for computed tomography. Available at: <http://www.dr.dk/guidelines/ct/quality/>. Accessed July 7, 2014.
- Czechowski J, Janeczek J, Kelly G, et al. Radiation dose to the lens in sequential and spiral CT of the facial bones and sinuses. *Eur Radiol* 2001;11:711-3.
- Kalender WA, Buchenau S, Deak P, et al. Technical approaches to the optimisation of CT. *Phys Med* 2008;24:71-79.
- Tack D, Widelec J, De Maertelaer V, et al. Comparison between low-dose and standard-dose multidetector CT in patients with suspected chronic sinusitis. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:939-44.
- Damilakis J, Prassopoulos P, Mazonakis M, et al. Tailored low dose three-dimensional CT of paranasal sinuses. *Clin Imaging* 1998;22:235-9.
- Abul-Kasim K, Strömbeck A, Sahlstrand-Johnson P. Low-dose computed tomography of the paranasal sinuses: radiation doses and reliability analysis. *Am J Otolaryngol* 2011;32:47-51.
- Aksoy EA, Ozden SU, Karaarslan E, et al. Reliability of high-pitch ultra-low-dose paranasal sinus computed tomography for evaluating paranasal sinus anatomy and sinus disease. *J Craniofac Surg* 2014;25:1801e4.
- Gordic S, Morsbach F, Schmidt B, et al. Ultralow-dose chest computed tomography for pulmonary nodule detection: first performance evaluation of single energy scanning with spectral shaping. *Invest Radiol* 2014;49:465e73.
- Schulz B, Beeres M, Bodelle B, et al. Performance of iterative image reconstruction in CT of the paranasal sinuses: a phantom study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1072-6.
- Baumüller S, Alkadhi H, Stolzmann P, et al. Computed tomography of the lung in the high-pitch mode: is breath holding still required? *Invest Radiol* 2011;46:240-5.
- Zoumalan RA, Lebowitz RA, Wang E, et al. Flat panel cone beam computed tomography of the sinuses. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;140:841-4.
- Schulze D, Heiland M, Thurmann H, et al. Radiation exposure during midfacial imaging using 4- and 16-slice computed tomography, cone beam computed tomography systems and conventional radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 2004;33:83-6.



Clinicopathologic and Prognostic Features in Gallbladder Malignancies: Retrospective Analysis of 5206 Cases

Safra Kesesi Malignitelerinde Klinikopatolojik ve Prognostik Özellikler: 5206 Olgunun Retrospektif Olarak İncelenmesi

© Murat Ferhat Ferhatoğlu, © Kazım Şenol*, © Taner Kıvılcım, © Abdalcabbar Kartal, © Alp Gürkan

Okan University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

*Koç University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, İstanbul, Turkey

Abstract

Aim: Gallbladder cancer is the sixth most common cancer of the gastrointestinal system. Clinical presentation may not be distinguished from cholelithiasis or cholecystitis and most patients are diagnosed intraoperatively or in the postoperative histologic examination. In this study, we aimed to investigate the association of incidentally detected gallbladder cancer with gallbladder premalignant lesions, age, gender, ultrasonography features and gallbladder stones.

Methods: Demographic and clinical characteristics and pathology results of 5206 patients who underwent cholecystectomy between January 2012 and December 2015 were evaluated retrospectively.

Results: Three thousand eight hundred and eighty four (74.6%) patients were female. Pathologic reports showed pre-malignant and malignant lesions in 102 (1.95%) cases. Metaplasia was significantly more common in females, while no significant difference was found in development of dysplasia and cancer between genders. Gallbladder stone was found to be a risk factor for the development of metaplasia. Gallbladder wall thickening and advanced age are the most important risk factors for gallbladder cancer.

Conclusion: Female gender and gallstone are important risk factors for the development of metaplasia. Advanced age, gallstone and gallbladder wall thickening on ultrasonography are the most important factors in the development cancer. Cholecystectomy should be kept in mind as the most effective method to prevent cancer development in elderly patients with gallbladder stones.

Keywords: Gallbladder carcinoma, gallstone, malignancy

Öz

Amaç: Safra kesesi kanseri, gastrointestinal sistemin en yaygın altıncı kanseridir. Klinik prezentasyon safra kesesi taşı veya kolesistitiden ayırt edilemez ve çoğu hasta intraoperatif veya postoperatif histolojik incelemede tanı alır. Bu çalışmada, insidental olarak tespit edilmiş safra kesesi kanserli olguların safra kesesi pre-malign lezyonları, yaş, cinsiyet, ultrasonografi özellikleri ve safra kesesi taşı ile ilişkisi araştırılmıştır.

Yöntemler: Ocak 2012-Aralık 2015 tarihleri arasında kolesistektomi uygulanan 5206 hastanın demografik ve klinik özellikleri, patoloji sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 3884'ü (%74,6) kadındı. Patoloji raporlarında 102 (%1,95) olguda pre-malign ve malign lezyonlar olduğu tespit edildi. Metaplazi kadınlarda anlamlı olarak daha fazla iken, displazi ve kanser gelişimi arasında cinsiyete göre anlamlı bir fark bulunamadı. Safra kesesi taşı metaplazi gelişiminde bir risk faktörü olarak bulundu. Safra kesesi duvar kalınlaşmasının ve ileri yaşın safra kesesi kanseri gelişimi için en önemli risk faktörleri olduğu tespit edildi.

Sonuç: Metaplazi gelişiminde kadın cinsiyet ve taş varlığı önemli faktörlerdir. Ultrasonografide safra kesesi duvar kalınlaşması, ileri yaş, safra kesesinde taşı varlığı kanser gelişiminde en önemli faktörlerdir. Kolesistektomi, ileri yaşta safra kesesi taşı olan hastalarda kanser gelişimini önlemek için en etkili yöntem olarak akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Safra kesesi kanseri, safra kesesi taşı, maligntite

Introduction

Gallbladder cancer (GBC) is the sixth most common cancer of the gastrointestinal system, with a worldwide annual incidence of 2.2 per 100.000 and 5-year mortality rate of 90%-95% (1,2).

Adenomatous polyps, porcelain gallbladder, high body mass index and obesity, chronic inflammation due to *Salmonella* and *Helicobacter* infections, smoking, pancreaticobiliary junction anatomy abnormality, primary sclerosing cholangitis, female sex, gallbladder stones, ethnicity, ulcerative colitis, adenomyomatosis, and age >65 are known risk factors for the development of GBC (3,4).

Clinical presentation may not be differentiated from cholelithiasis or cholecystitis, and most patients are diagnosed at the time of surgery or during postoperative histologic examination.

Accepted treatment strategy for Tis (*in situ* carcinoma) and T1a (tumor invasion to lamina propia) GBC is simple cholecystectomy (5). Cholecystectomy with regional lymph node dissection and wedge resection of the gallbladder bed with 3 cm margins is recommended for more advanced tumors because of the possibility of micro-metastases (6).

The present study aimed to investigate the association of incidentally detected GBC with premalignant lesions of the gallbladder.

Methods

In this retrospective study, 5206 patients, who underwent cholecystectomy in the department of general surgery at Bursa State Hospital between 2012 and 2015, were evaluated. The patients were analyzed according to demographic data and pathological reports. Age, sex, malignant lesions, premalignant lesions, stone presence and ultrasonography reports were evaluated. The study protocol was approved by the Ethics Committee of İstanbul Okan University, İstanbul (no: 94, date: 09 May 2018).

Statistical Analysis

SPSS for Windows 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Mean and standard deviation of numerical data were used in the study, and frequency and ratio were used in the presentation of categorical data. A chi-square test was used for categorical data, and ROC curve analysis was used to determine the predictive value of age and sex in the development of GBC. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

Of 5206 patients, 3884 (74.6%) were female and 1322 (25.4%) were male (male-to-female ratio=3:1), mean age was 52.81±14.15 years. Pathological reports

showed premalignant and malignant lesions (metaplasia, dysplasia, or carcinoma) in 102 (1.95%) patients. The prevalence and mean age for premalignant and malignant lesions are shown in Table 1.

ROC curve analysis for age of the patients showed that the predictive value of advancing age was the highest for the development of GBC (AUC=0.760, p<0.001) (Table 2).

Metaplasia was significantly more common in females (male-to-female ratio=3:10, p=0.022), whereas no significant relationship was found between sex and dysplasia (male-to-female ratio=8:10, p=0.167) and between sex and carcinoma (male-to-female ratio=7:10, p=0.173).

Presence of gallbladder stones was a risk factor for the development of metaplasia and carcinoma, however, it did not have an effect on the development of dysplasia (Table 3).

Table 1. Prevalence and mean age for premalignant and malignant lesions of the gallbladder

Lesion	n=102 (%)	Age (mean ± SD) years
Metaplasia	74 (64%)	54.18±13.5
Dysplasia	11 (9%)	54.63±14.2
Carcinoma	17 (15%)	70.79±10.1

SD: Standard deviation

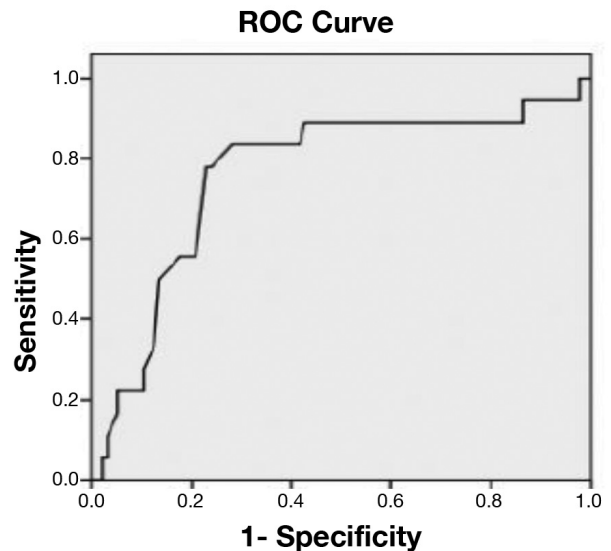


Table 2. Age and gallbladder cancer predictive value

Area	Standard error	Asymptomatic Sig ^b	Confidence interval	
			Lower bound	Upper bound
0.760	0.067	0.000	0.630	0.891

^b: Predictive value of age for the development of GBC

Ultrasonography (US) results of 95 patients were evaluated (data of seven patients were missing) according to the thickening of the gallbladder wall and size and number of gallbladder stones. Increased thickening of the gallbladder wall was significantly more common in patients with GBC compared to metaplasia and carcinoma (Table 4).

Seventeen patients had the diagnosis of gallbladder carcinoma (0.32%). Of 17 carcinomas, 13 (76.4%) were in the corpus of the gallbladder and five had cystic duct invasion. Five were at the *in situ* stage (Table 5). All patients with cystic duct invasion had perineural and vascular infiltration. Overall survival of the patients with cystic duct invasion was 15.2±8.98 years.

Discussion

GBC is the twentieth most common cancer, and it is the most common cancer of the biliary tract, with 178.801 new cases and 142.823 deaths recorded in 2012 (2). Approximately 65% of GBC cases occur in less developed countries. Chile has the highest rate of GBC incidence, followed by Bolivia. Izarzugaza et al. (7) reported that the GBC incidence among

females and males in Chile between 2003 and 2007 was 17.1% and 7.3%, respectively (7). Geographical variations may affect the GBC incidence. The disease is more frequent in Central and South America which may be related to widespread Salmonella infection and aflatoxin B contamination in dried *Capsicum annum* L. (or red chili peppers). Zhang et al. (8) reported that 0.19% of 10.466 patients who underwent laparoscopic cholecystectomy between 1999 and 2007 in China were diagnosed with GBC (Table 6) (8). Different incidence rates may be attributed to variations in ethnicity, geography, socioeconomic background, race and eating habits. In addition, inadequate preoperative examination in less developed countries may be the reason for this variation.

GBC is detected incidentally in 0.1%-0.3% of all cholecystectomies. In the present study, the incidence of incidentally diagnosed GBC was 0.32%. Selective histopathological examination is recommended by some

Table 3. Risk factors associated with gallbladder stones in pathological results

Variables	Gallbladder stone		p-value
	No	Yes	
Metaplasia	35	39	0.019
Dysplasia carcinoma	12	16	
Dysplasia	12	0	0.278
Metaplasia carcinoma	35	56	
Carcinoma	1	16	0.001
Dysplasia metaplasia	47	39	

Table 4. Comparison of malignant and premalignant lesions of the gallbladder according to ultrasonography features

US results		Metaplasia	Dysplasia	Carcinoma	p-value
Microlithiasis	Yes	20	1	6	0.3
	No	49	8	11	
Increase in wall thickening	Yes	6	1	12	0.0001
	No	63	8	5	
Multiple stones	Yes	41	1	12	0.78
	No	28	8	5	

Table 5. T stage, size, localization, histological subtype, cystic duct invasion and survival time of 17 gallbladder cancer patients

Case	Sex	T stage	Size (mm)	Localization	Histological subtype	Ductus cysticus invasion	Survival (months) (14±8.93)
1	M	Tis	30	Corpus	AC	No	Unknown ^{''}
2	F	T3	40	Fundus	AsC	No	6
3	F	T4	17	Corpus	AC	Yes	2
4	F	Tis	4	Corpus	AC	No	Alive
5	F	T4	24	Corpus	AC	Yes	22
6	M	T4	31	Corpus	AC	Yes	10
7	F	Tis	*	Corpus	AC	No	Deceased [†]
8	F	Tis	*	Corpus	AC	No	Alive
9	M	Tis	*	Corpus	AC	No	Alive
10	M	Tis	*	Corpus	AC	No	Alive
11	F	Tis	*	Corpus	AC	No	Alive
12	M	T4	25	Corpus	AC	Yes	19
13	M	T4	25	Fundus	AC	No	26
14	F	T1	3	Fundus	AC	No	Unknown ^{''}
15	F	T4	30	Corpus	AC	Yes	23
16	M	T4	21	Corpus	AC	No	4
17	F	T1	2	Fundus	AC	No	Alive

*: No information in pathology report, '': No information about patient status, †: Died, unrelated to gallbladder cancer, AC: Adenocarcinoma, AsC: Adenosquamous carcinoma, F: Female, M: Male

authors (9,10). However, Jha et al. (11) advocated for standard histopathological examination. They found that 9 of 20 GBC cases showed no evidence of GBC in macroscopic examination. In addition, standard histopathological examination of specimens is recommended by the Royal College of Pathologists (12). A significant pathology may be found with normal gross examination, however, most GBC specimens demonstrate the same morphologic features with thickened and fibrotic walls, mucosal ulceration and nodular mucosa.

Only 30% of patients are suspected of having GBC before gallbladder surgery, and 15%-25% of them are eligible for surgical treatment (1). Expert consensus and the National Comprehensive Cancer Network guidelines recommend simple cholecystectomy for Tis and T1a GBC. For T1b or higher-grade tumors, the guidelines recommend cholecystectomy with radical liver resection, portal lymphadenectomy and resection of the common bile duct, if necessary, to obtain R0 resection (13). Over the past decades, surgical mortality has decreased, and extended resection of the gallbladder and liver segment 4b-5 has resulted in improved survival. Surprisingly, Kasumova et al. (1) revealed that simple cholecystectomy with adjuvant therapy has an advantage over extended surgical resection of the gallbladder and liver bed. Although further studies are needed on this subject, the rarity of this disease hampers the performance of prospective studies.

In the present study, premalignant and malignant lesions of the gallbladder were more frequently observed in females, but female sex was a significant

risk factor only for the development of metaplasia and not for the development of GBC. Although GBC was more frequently observed in females, female sex was not identified as a significant risk factor in our study, different from the data in the literature (7,14,15). The limited number of GBC cases in our study may be the cause of this difference. Female sex hormones may be linked to the development of premalignant and malignant lesions of the gallbladder. Estrogen increases the secretion of xenobiotics and cholesterol. Progesterone also impairs contractility of the gallbladder and prolongs gallbladder residence time of bile (16). However, further studies are needed on this subject.

Advanced age is another known risk factor for the development of GBC (17). Consistent with data in the literature, our study found that advanced age was the most important risk factor for the development of GBC (Table 2). Ahn et al. (18) found that an age 65 years or older was the only independent predictor of GBC. In a study by Hundal and Shaffer (19), metaplasia, dysplasia and carcinoma transformation in GBC was thought to have developed over a span of 5-15 years (19). Consistent with the findings of Hundal and Shaffer (19), we found that the mean age of GBC diagnosis (70.79±10.1) was almost 15 years greater than the mean age of diagnosis for metaplasia and dysplasia (54.18±13.5 and 54.63±14.2, respectively) (Table 1). Neoplastic cascade of metaplasia-dysplasia-carcinoma requires many years to develop, and this may be the reason for the higher incidence of GBC in elderly patients.

Gallstones are a well-known potential risk factor for GBC, with an 8.3% higher risk in patients with gallstones than in the general population (20). GBC develops in only 0.2%-3% of all patients with cholelithiasis (4), but gallbladder stones are present in 90% of patients with GBC (21). Waghmare and Kamat (22) reported that gallstones had a strong association with GBC. Jha et al. (11) also reported that GBC was associated with gallstones in 14 of 20 patients. A cohort study by Ryu et al. (23) also showed that gallstones were associated with increased risk of mortality in GBC. Shaffer argued that patients with gallstones larger than 3 cm had a 4% risk of developing GBC over 20 years (24). Hamdani et al. (25) reported that 86% of 198 patients diagnosed with GBC between Jan 2004 and Dec 2011 had gallstones. They supported this association by reporting that the routine scenario for GBC was elderly women with gallstones. De Aretxabala et al. (26) reported that 53 of 54 patients with resectable GBC presented with gallstones. Gallstones and chronic inflammation caused by gallstones have the potential to create metaplasia, and it was demonstrated that metaplasia in gallbladder can

Table 6. Studies assessing gallbladder cancer incidence

Studies	Duration	Place	Sample size	GBC incidence (%)
Zhang et al. (8)	1999-2007	China	10466	0.19
Glauser et al. (34)	1994-2004	Switzerland	30960	0.28
Antonakis et al. (35)	1990-2000	Greece	5539	0.19
Yi et al. (36)	1992-2009	China	14037	0.17
Koshenkov et al. (37)	1996-2011	USA	26572	0.25
Genc V et al. (38)	1999-2010	Turkey	5164	0.09
Present study	2012-2015	Turkey	5206	0.32

GBC: Gallbladder cancer

cause the development of dysplastic epithelium, which plays a role in the development of GBC (27). Wistuba and Gazdar (28) proposed multi-step pathogenesis of gallbladder cancer from gallstones to carcinoma that may take over 20 years. A review article by Shrikhande et al. (29) supports prophylactic cholecystectomy in patients with cholelithiasis in populations having a higher GBC incidence. However, some authors argue against gallstones as a potential cause of GBC. Maringhini et al. (30) reported that only five (0.19%) of 2583 patients with gallstones developed GBC. Thus, an overall cumulative GBC incidence was found to be 1% for 20 years after the initial diagnosis of gallstone in patients who did not undergo cholecystectomy. An old but valuable study by Comfort et al. reported that only 1% of silent gallstone patients developed GBC (31). Acalculous GBC cases are another source of debate. Gallbladder polyps, parasites or cholestasis are thought to be the reason for acalculous GBC. Literature data is far from establishing a causative role for cholelithiasis in the development of GBC. Most authors support the relationship between gallstones and GBC, but low GBC incidence in patients with cholelithiasis raises suspicion about this hypothesis. In our study, the presence of gallstones was found to be a risk factor for the development of metaplasia and carcinoma (Table 3).

Gallbladder wall thickening is a sign of inflammation that can be determined by ultrasonography. In ultrasonography, gallbladder carcinoma may also present with generalized mural thickening replacing gallbladder lumen. In our study, gallbladder thickening detected by ultrasonography was more frequent in carcinoma cases than in metaplasia and dysplasia cases (Table 4). Gallbladder wall thickening may be a warning sign for GBC in patients with epidemiological and genetic risk factors.

Adenocarcinoma is the most frequent subtype of gallbladder carcinomas with an incidence of 95%. It is mostly located in the fundus (60%), corpus (30%) and neck (10%) of the gallbladder (24). Epidermoid carcinoma and adenosquamous carcinoma are other rare subtypes. The most common histological subtype of adenocarcinoma is unspecified type (87.7%), followed by papillary (6.9%) and mucinous adenocarcinomas (3.8%) (25). Of the 17 cases reported by us, 16 had unspecified subtype adenocarcinoma (94.2%) and one had adenosquamous carcinoma (5.8%). In contrast with the literature, the most common location of carcinoma in our case series was the corpus of the gallbladder (Table 5). Consistent with our findings, Hamdani et al. (25) reported that the corpus was the most common location (25). In their study including

437 patients with GBC, Shindoh et al. (32) categorized the tumors as peritoneal-surface localized and hepatic-surface localized. They revealed that peritoneal-surface carcinomas had better prognosis. The reason for different location of GBC may be the limited number of GBC cases in this study.

In a study by Nakata et al. (33), cystic duct invasion was associated with poor prognosis because of high incidence of concomitant perineural invasion and lymph node metastasis. Consistent with the study by Nakata et al. (33), in our study, five of seven T4 stage cases had cystic duct invasion and all had perineural and vascular infiltration. Overall survival of these patients was 15.2 ± 8.98 years (Table 5). Patients without cystic duct invasion had better survival rates (six patients survived). However, the difference in survival between patients with and without cystic duct invasion is not significant. The limited number of GBC cases in our study may be a reason for this result.

Conclusion

GBC is one of the deadliest cancers, with a short life expectancy from the time of diagnosis. It is difficult to make a preoperative diagnosis of this cancer, and the definitive treatment is surgery. GBC should be considered particularly in individuals in the high-risk group/population, with genetic predisposition and with an increase in gallbladder wall thickening on ultrasonography and in elderly patients with gallstones. Cholecystectomy should be considered as the most effective method to prevent the development of cancer in patients of advancing age and females with gallbladder stones. The limitations of the present study include its retrospective nature and limited number of patients with GBC. Further scientific studies are needed to identify risk factors, improve early diagnosis and minimize the mortality rate of GBC.

Authorship Contributions

Concept: M.F.F., K.Ş. Design: M.F.F. Data Collection or Processing: M.F.F., K.Ş. Analysis or Interpretation: M.F.F., K.Ş., T.K. Literature Searching :A.K. Writing: M.F.F., K.Ş., A.G.

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

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

References

1. Kasumova GG, Tabatabaie O, Najarian NM, et al. Surgical Management of Gallbladder Cancer: Simple Versus Extended Cholecystectomy and the Role of Adjuvant Therapy. *Ann Surg* 2017;4:625-31.

2. Ferlay J, Soerjomataram I, Evrik M, et al. GLOBOCAN 2012 v.10, Cancer incidence and mortality Worldwide: IARC Cancer Base No:11 Lyon, France
3. Sharma A, Sharma KL, Gupta A, et al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. *World J Gastroenterol* 2017;14:3978-98.
4. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015;21:12211-17.
5. Lee SE, Jang JY, Lim CS, Kang MJ, Kim SW. Systematic review on surgical treatment for T1 gallbladder cancer. *World J Gastroenterol* 2011;17:174-80.
6. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v65-9.
7. Izarzugaza I, Fernandez L, Forman D, Sierra MS. Burden of gallbladder cancer in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016;44:82-9.
8. Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, et al. Incidental Gallbladder Carcinoma Diagnosed During or After Laparoscopic Cholecystectomy. *World J Surg* 2009;33:2651-6.
9. Talreja V, Ali A, Khawaja R, Rani K, Samnani SS, Farid FN. Surgically resected gall bladder: Is histopathology needed for all? *Surg Res Pract* 2016. 2016 9319147.
10. Dix FP, Bruce IA, Krypczyk A, Ravi S. A selective approach to histopathology of the gallbladder is justifiable. *Surgeon* 2003;1:233-5.
11. Jha V, Sharma P, Mandal KA. Incidental gallbladder carcinoma: Utility of histopathological evaluation of routine cholecystectomy specimens. *South Asian J Cancer* 2018;7:21-3.
12. Royal college of pathologist. Histopathology of limited or no clinical value. Report of Working Group of Royal College of Pathologist 2nd ed. London, 2002
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Hepatobiliary cancers. Version 2.2016. Available t: www.nccn.org
14. Pitt SC, Jin LX, Hall BL, Strasberg SM, Pitt HA. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy: when should the surgeon be suspicious? *Ann Surg* 2014;260:128-33.
15. Kayahara M, Nagakawa T, Nakagawara H, Kitagawa H, Ohta T. Prognostic factors for gallbladder cancer in Japan. *Ann Surg* 2008;248:807-14.
16. Pilgrim CH, Groeschl RT, Christians KK, et al. Modern perspectives on factors predisposing to the development of gallbladder cancer. *HPB (Oxford)* 2013;15 839-44.
17. Gupta S, Kori C, Kumar V, et al. Epidemiological study of gallbladder cancer. Patients from North Indian Gangetic Planes- A high volume centre's experience. *J Gastrointest Canc* 2016;47:27-35.
18. Ahn Y, Park CS, Hwang S, Jang HJ, Choi KM, Lee SG. Incidental gallbladder cancer after routine cholecystectomy: when should we suspect it preoperatively and what are predictors of patient survival? *Ann Surg Treat Res* 2016;90:131-8.
19. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol* 2014;6:99-109.
20. Kanthan K, Senger JL, Ahmed S, et al. Gallbladder cancer in the 21st century. *J Oncol* 2015:967472.
21. Ghimire P, Yogi N, Shrestha BB. Incidence of incidental carcinoma gallbladder in cases of routine cholecystectomy. *Kathmandu University Med Journal* 2011;34:3-6.
22. Waghmare RS, Kamat RN. Incidental Gall Bladder Carcinoma in Patients Undergoing Cholecystectomy: A Report of 7 Cases. *J Assoc Physicians India* 2014;62:793-6.
23. Ryu S, Chang Y, Yun KE, Jung HS, Shin JH, Shin H. Gallstones and the Risk of Gallbladder Cancer Mortality: A Cohort Study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:1476-87.
24. Shaffer EA. Gallbladder Cancer The Basics. *Gastroenterol Hepatol* 2008;4:737-41.
25. Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R, et al. Clinicopathological Study of Gall Bladder Carcinoma with Special Reference to Gallstones: Our 8-year Experience from Eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5613-7.
26. de Aretxabala X, I Roa, L Burgos, et al. Gallbladder cancer in Chile: A report on 54 potentially resectable tumors. *Cancer* 1992;69:60-5.
27. Seretis C, Lagoudianakis E, Gemenetis G, et al. Metaplastic Changes in Chronic Cholecystitis: Implications for Early Diagnosis and Surgical Intervention to Prevent the Gallbladder Metaplasia-Dysplasia-Carcinoma Sequence. *J Clin Med Res* 2014;6:26-9.
28. Wistuba II, Gazdar AF. Gallbladder cancer: Lessons from a rare tumour. *Nat Rev Cancer* 2004;4:695-706.
29. Shrikhande SV, Barreto SG, Singh S, et al. Cholelithiasis in gallbladder cancer: Coincidence, cofactor, or cause! *Eur J Surg Oncol* 2010;36: 514-19.
30. Maringhini A, Moreau JA, Melton LJ 3rd, Hench VS, Zinsmeister AR, DiMagno EP. Gallstones, gallbladder cancer, and other gastrointestinal malignancies. An epidemiologic study in Rochester, Minnesota. *Ann Intern Med* 1987;107:30-5.
31. Comfort MW, Gray HK, Wilson JM. The silent gallstones: a 10-20 year follows up. *Ann Surg* 1948;128:931-6.
32. Shindoh J, de Aretxabala X, Aloia TA, et al. Tumor location is a strong predictor of tumor progression and survival in T2 gallbladder cancer: an international multicenter study. *Ann Surg* 2015;261:733-9
33. Nakata T, Kobayashi A, Miwa S, et al. Impact of Tumor Spread to the Cystic Duct on the Prognosis of Patients with Gallbladder Carcinoma. *World J Surg* 2007;31:155-61.



Evaluation of the Factors Affecting Survival in Patients with Gastric Cancer According to the 8th Edition of the Tumor, Node and Metastasis Classification

Mide Kanserli Hastalarda Sağkalımı Etkileyen Faktörlerin Tümör Nod ve Metastaz 8 Evreleme Sistemi ile Değerlendirilmesi

Mustafa Berkeşoğlu, Recep Çağlar, Aydemir Ölmez, Hakan Canbaz,
Bahar Taşdelen*, Mustafa Musa Dirlik, Tuba Kara**

Mersin University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Mersin, Turkey

*Mersin University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics and Medical Informatics, Mersin, Turkey

**Mersin University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Mersin, Turkey

Abstract

Aim: We aimed to evaluate the effect of different parameters on survival in patients with gastric adenocarcinoma who underwent D2 lymph node dissection with more than 15 lymph nodes.

Methods: A total of 161 patients with gastric adenocarcinoma, who underwent curative gastrectomy and had more than 15 lymph nodes dissected between January 2001 and January 2015, were retrospectively evaluated. A hundred and forty-six patients were included in the study.

Results: The mean follow-up period was 24 (12-102) months and the mean survival time was 818.80±692.42 (66-3065) days. Gender, age, lymphovascular invasion and perineural invasion, tumor differentiation and histology were not found to have a statistically significant effect on overall survival. Length of hospital stay, tumor location, extent of surgery, chemotherapy, tumor stage (T category), total number of harvested lymph nodes, number of metastatic lymph nodes, lymph node status (N status), percentage of lymph node positivity, metastatic lymph node ratio and stage were found to have a statistically significant effect on overall survival.

Conclusion: Having distally located tumor, having chemotherapy, higher total number of harvested lymph node and lower N category were better prognostic factor for overall survival in gastric cancer patients having curative resection with more than 15 lymph nodes harvested.

Keywords: Gastrectomy, lymph nodes, prognosis, survival

Öz

Amaç: Mide adenokarsinomu nedeniyle 15'ten fazla lenf nodu çıkarılan ve D2 lenf nodu diseksiyonu yapılan hastalarda farklı parametrelerin sağkalıma olan etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler: Ocak 2001 ve Ocak 2015 yılları arasında 3. basamak tedavi merkezimizde 15 lenf nodundan daha fazla lenf nodu çıkarılan küratif gastrektomi uygulanan 161 mide adenokarsinomalı hasta retrospektif olarak incelendi ve uygun 146 hasta detaylı olarak değerlendirildi.

Bulgular: Yüz kırk altı hastanın medyan takip süresi 24 (12-102) ay olarak saptanmıştır. Medyan sağkalım süresi 818,80±692,42 (66-3065) gün olarak saptanmıştır. Cinsiyet, yaş, lenfovasküler invazyon ve perinöral invazyon durumu, tümör derecesi ve histolojisi genel sağkalım bakımından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hastanede yatış süresi, tümörün yerleşim yeri, yapılan cerrahinin genişliği, kemoterapi, T evresi, çıkarılan lenf nodu sayısı, metastatik lenf nodu sayısı, N evresi, PNP, MLR ve evre genel sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Sonuç: On beş lenf nodundan daha fazla lenf nodu çıkarılan ve küratif rezeksiyon yapılan hastalarda, tümörün distal yerleşimli olması, adjuvan kemoterapi verilmiş olması, daha fazla lenf nodu çıkarılmış olması ve N evresinin düşük olması iyi prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Gastrektomi, lenf nodları, prognoz, sağkalım

Introduction

Lymph node status is an important indicator of survival in patients with gastric adenocarcinoma (GA) (1). Despite the fact that malignant cells are limited to mucosa and submucosa regardless of lymph node status in early gastric cancer, the predisposing factors for lymph node metastasis are still investigated for providing better outcome and survival rate (2). Since early GA has good prognosis, routine screening is not performed in most countries, therefore, GA is usually diagnosed at advanced stage. Surgical team is mostly unaware of the exact lymph node status in GA patients preoperatively despite imaging studies. Multiple factors, such as extent of node dissection and experience of the pathologist may affect the pathological lymph node status in patients with GA (1). Generally, dissection of 16 or more regional nodes is recommended to determine the correct nodal status, but this is not a strict surgical criterion (1). Some studies reported that D2 dissection, compared to D1 dissection, and dissecting more than 15 lymph nodes were favorable for optimal surgical outcome (3,4). Retrieval of less than 15 lymph nodes is considered an inadequate surgery and lymph node ratio is supplemental for nodal staging (3).

In this study; we aimed to evaluate the effect of different nodal systems on survival in patients with GA who underwent D2 lymph node dissection with more than 15 lymph nodes harvested.

Methods

The study was approved by Clinical Research Ethics Committee of Mersin University (no: 2016/185). Informed consent was not obtained from the patients due to the retrospective nature of the study. This retrospective study evaluated GA patients who underwent curative gastrectomy in our tertiary care center from January 2001 to January 2015. Only the resectable tumors arising from the gastric mucosa and tumors that arise from the first cranial 5 cm of gastric mucosa without crossing the esophagogastric junction were included. Patients with metastatic tumors, patients who underwent palliative interventions, patients having gastric cancer other than adenocarcinoma and patients with dissection of fewer than 16 lymph nodes were excluded from the study. One hundred and sixty-one patients who fulfilled the inclusion criteria were enrolled. Fifteen patients were also excluded from the study due to death within 30 days after surgery (5). The remaining 146 patients were evaluated in detail for survival. No patients had known metastatic disease, ascites and neoadjuvant chemoradiotherapy. All surgeries were performed by the same surgical team. Adjuvant chemotherapy indication (combination of 5-fluorouracil with cisplatin, docetaxel or none) was decided by the

multidisciplinary council (department of general surgery, medical oncology, gastroenterology, pathology and radiology) for each patient.

Patients' data were collected from the database. The patients were evaluated with regard to age, gender, site and size of the tumor, extent of gastrectomy, complications of the surgery, stage and grade of the tumor, nodal staging according to different nodal evaluation systems, and presence of adjuvant chemotherapy. Effects of these variables on survival were investigated.

All the patients underwent endoscopy to determine the location of the tumor and pathological samples were collected preoperatively; either computed tomography scan or magnetic resonance imaging were mainly performed to determine the stage after the pathological diagnosis. Primary tumor site was defined as "distal 1/3", "middle 1/3", "proximal 1/3" and "linitis plastica". Extent of the surgery was decided according to tumor location; subtotal gastrectomy was performed with safety margin, especially for distal tumors. Total gastrectomy was mostly performed in all proximal-middle location tumors and linitis ones. Addition of "splenectomy" to the procedure was performed due to extent of surgery or iatrogenic laceration. The tumors were divided according to their grade and type into 3 categories: well-differentiated, moderately-differentiated and poorly differentiated/signet-ring cell type'. Status of lymphovascular invasion (LVI) and perineural invasion (PNI) were also evaluated. T stage was defined/redefined (6). For nodal evaluation, different lymph node staging systems were used. Total number of harvested lymph nodes and metastatic ones were calculated separately. N stage was defined according to the 8th edition of the Tumor, node and metastasis classification (6). Secondly, the number of metastatic lymph nodes and the total number of harvested lymph nodes were calculated and the ratio of metastatic to total retrieved nodes (MLR) was categorized as "MLR 0 (0%)", "MLR 1 (1-5%)", "MLR 2 (6-10%)", "MLR 3 (11-20%)", "MLR 4 (21-30%)" and "MLR 5 (>30%)" (7). Finally, percentage of node positivity (PNP) was defined as "PNP 0 (0%)", "PNP 1 (1-20%)", "PNP 2 (21-50%)" and "PNP 3 (>50%)" (3). Stage (1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b and 3c) was also evaluated for survival analysis. Mortality information was confirmed via the Central Civil Registration System.

The patients were mainly evaluated by physical examination, chest X-ray (semi-annually), abdominal computed tomography (semi-annually) and upper endoscopy (annually) in the control visits. Follow-up visits were scheduled at three-month intervals for the first two years, six-month intervals for the third to fifth postoperative years, and once a year thereafter.

Statistical Analysis

Data were summarized as mean \pm standard deviation, numbers (n), percent (%), minimum and maximum. Categorical variables were evaluated via a chi-square test and likelihood ratio. Student's t-test and the Mann-Whitney U test were used for continuous variables. We used Kaplan-Meier curves and log-rank test to estimate 1-year, 3-year and 5-year survival rates and Cox regression to investigate the univariate and multivariate effects of different parameters on overall survival time. Significant cut-off values for the total number of harvested lymph nodes and metastatic lymph nodes were obtained by calculating the ROC curve. Statistical 13.3 Software was used for statistical analysis. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

Results

The operative mortality rate was 9.3% (15/161). The mean follow-up period for the 146 patients was 24 (12-102) months. Gender and age had no statistically significant effect on survival (Table 1). Parameters affecting survival are documented in detail in Table 1 and Table 2. Twenty-one (14.4%) patients had complication with prolonged hospital-stay due to mainly major wound infection, leakage, pulmonary disease and cardiac problems. Splenectomy was added to gastrectomy in 39 (26.7%) patients. Twenty-three (15.8%) patients had signet-cell histology. Signet-cell histology and poorly differentiated tumors were found in 68 (46.6%) patients. Both LVI and PNI positivity were seen in 103 (70.5%) patients. 108 (74%) patients had adjuvant chemotherapy. Most of the patients had advanced disease: T3-4 (71.9%), N2-3 (70.6%) and stage 3 (65.1%). The mean survival time was found to be 818.80 \pm 692.42 (66-3065) days. 1-year, 3-year and 5-year survival rates were 65.1%, 39.7% and 30.8%, respectively.

Overall Survival

Gender, age, differentiation of tumor and LVI and PNI statuses were not found to have a statistically significant effect on overall survival. In univariate analysis, it was observed that the total number of harvested lymph nodes and metastatic lymph nodes, length of hospital stay, tumor location, surgery type, preserving spleen, T staging, N staging, PNP, MLR, stage and adjuvant chemotherapy had a statistically significant effect on overall survival (Table 1). In multivariate analysis, having distal tumor, having chemotherapy, higher number of total harvested lymph nodes and lower N stage were found to have a statistically significant effect on overall survival (Table 2).

Discussion

In our study, we found that gender, age and differentiation of tumor were not found to have a

statistically significant effect on survival (Table 1). In multivariate analysis, having distal tumor location, having adjuvant chemotherapy, higher number of the total harvested lymph nodes and lower N status were found to have a statistically significant effect on survival (Table 2).

Gastric cancer is the fifth most common malignancy and third-leading cause of cancer-related death worldwide (8). Surgery is the main treatment modality (8,9). Besides a successful surgery, some clinicopathologic factors, such as lymph node status and presence of advanced tumor were also found to take a role in long-term prognosis for GA (10). Lymph node status is one of the most important predictor of survival in GA, whereas a cut-off point for the total number of harvested lymph node during surgical dissection has not been found to estimate the postoperative prognosis in previous studies (1,8,9). Chen et al. (9) reported that the number of lymph nodes harvested was mainly dependent on the surgeon's technique and pathologist's experience; the main problem was staging of GA according to the number of harvested lymph nodes. Dissection of more than 15 lymph nodes is recommended to prevent the false down-staging (9). We included patients with at least 16 lymph nodes harvested in this study. We found that harvesting more than 33 lymph nodes had statistically significant effect on overall survival (Table 3).

Survival

When survival rates of GA were investigated in our study, we found 1-, 3- and 5-year survival rates of 65.1%, 39.7% and 30.8%, respectively. Kim et al. (10) declared that majority of deaths (70.5%) occurred within the first 2 years after gastrectomy and also declared that 1-, 3- and 5-year survival rates were 75.1, 48.1 and 37, respectively, similar with our results (10). Reported results demonstrated that there was a great variation for 5-year survival of GA, ranging from 5% to 90% depending on the extent of the disease, tumor and patient-related factors (10-18).

Tumor Location and Treatment

Patients with distal tumor location and subtotal gastrectomy had better prognosis in our study. Only five patients with distally located tumors had total gastrectomy to have negative margin, most of patients with distal tumor (94%) had subtotal gastrectomy. Distal tumor location and/or subtotal gastrectomy are still controversial prognostic factors for GA. Distal tumor location and resection with subtotal gastrectomy were similarly demonstrated to be better prognostic factors with our study results (1,9,19). In multivariate analysis, prognostic effect of having distal tumor location was

Table 1. Univariate analysis of prognostic factors in patients with gastric adenocarcinoma undergoing curative gastrectomy with harvested 16 and more lymph nodes					
	n=146 (%)	Mean ± SD (range)	Hazard ratio	%95 CI	p value
Gender					
Male	98 (67.1)	-	1	-	0.893
Female	48 (32.9)	-	1.028	0.684-1.545	
Age (year)		62.57±12.14 (32-70)	1.005	0.988-1.022	0.536
Length of hospital stay (day)		11.45±6.95 (6-66)	1.049	1.022-1.077	<0.001
Location					
Distal 1/3	83 (56.8)	-	1		<0.001
Middle 1/3	46 (31.5)	-	0.616	0.255-1.488	
Proximal 1/3	13 (8.9)	-	1.879	0.975-3.624	
Linitis	4 (2.7)	-	8.429	2.977-23.871	
Surgery					
Subtotal gastrectomy	78 (53.4)	-	1	-	<0.001
Total gastrectomy	68 (46.6)	-	2.787	1.868-4.158	
Splenectomy					
Not performed	107 (73.3)	-	1	-	<0.001
Performed	39 (26.7)	-	2.140	1.412-3.243	
Grade and histology					
Well	25 (17.1)	-	1	-	0.994
Moderately	53 (36.3)	-	0.971	0.553-1.705	
Poor or signet cell	68 (46.6)	-	0.974	0.566-1.676	
LVI/PNI					
Both negative	23 (15.8)	-	1	-	0.266
LVI positivity	12 (8.2)	-	1.630	0.624-4.257	
PNI positivity	8 (5.5)	-	1.677	0.514-5.470	
Both positive	103 (70.5)	-	1.985	0.995-3.958	
Chemotherapy					
Yes	108 (74)	-	1	-	0.01
No	38 (26)	-	1.768	1.148-2.724	
T stage					
1	10 (6.8)	-	1	-	0.049
2	31 (21.2)	-	3.356	1.013-11.118	
3	70 (47.9)	-	3.412	1.065-10.928	
4a	15 (10.3)	-	3.559	1.132-13.315	
4b	20 (13.7)	-	3.672	1.161-17.412	
Total harvested lymph nodes (number)	-	31.14±13.41 (16-84)	0.972	0.954-0.990	0.002
Metastatic lymph nodes (number)	-	8.04±8.44 (0-39)	1.033	1.012-1.054	0.002
N stage					
0	25 (17.1)	-	1	-	0.006
1	18 (12.3)	-	1.100	0.442-2.736	
2	32 (21.9)	-	2.557	1.260-5.188	
3a	49 (33.6)	-	2.875	1.473-5.612	
3b	22 (15.1)	-	2.903	1.332-6.328	

Table 1. Continued					
	n=146 (%)	Mean ± SD (range)	Hazard ratio	%95 CI	p value
PNP (%)					
0. 0	26 (17.8)	-	1	-	<0.001
1. 1-20	44 (30.1)	-	1.493	0.756-2.950	
2. 21-50	55 (37.7)	-	2.505	1.318-4.761	
3. >51	21 (14.4)	-	3.764	1.814-7.807	
MLR					
0. 0	26 (17.8)	-	1	-	<0.001
1. 0.01-0.05	13 (8.9)	-	0.875	0.308-2.487	
2. 0.06-0.10	9 (6.2)	-	0.629	0.177-2.228	
3. 0.11-0.20	22 (15.1)	-	2.467	1.191-5.110	
4. 0.21-0.30	26 (17.8)	-	2.149	1.059-4.359	
5. >0.30	50 (34.2)	-	3.473	1.808-6.670	
Stage					
1	12 (8.2)	-	1	-	0.015
2	39 (26.7)	-	2.536	0.884-7.272	
3	95 (65.1)	-	3.742	1.360-10.294	
LVI: Lymphovascular invasion, PNI: Perineural invasion, PNP: Percent of node positivity, MLR: Metastatic lymph node ratio, SD: Standard deviation, CI: Confidence interval					

more prominent than subtotal gastrectomy ($p=0.018$ vs 0.306). On the contrary, some studies claimed that organ preserving surgery had an unfavorable effect (20,21). Additional splenectomy during total/subtotal gastrectomy has been shown to have no effect on prognosis of GA (22,23). In this study, it was found that spleen-preserving surgery was associated with improved survival (Table 1). Poor prognosis due to adding splenectomy to the surgery may be associated with increased morbidity. However, preserving spleen had no prognostic effect on survival in multivariate analysis (Table 2). According to our study results, routine splenectomy was not necessary during gastrectomy unless the spleen is primarily affected by the tumor. The effect of chemotherapy on the GA prognosis remains controversial. Some studies reported that adjuvant chemotherapy had no effect on survival, whereas a recent literature review presented favorable effects of additional adjuvant chemotherapy (1,7,24,25). According to our study results, additional adjuvant chemotherapy seems to be a favorable prognostic factor for survival. Furthermore, chemotherapy was found to be a favorable prognostic factor in multivariate analysis.

Pathologic Features

Signet-cell histology and poorly-differentiated tumors were found in 68 (46.6%) patients. The results

of the studies concerning the relationship between grade and survival of patients with GA are challenging. Chen et al. (9) and Kim et al. (10) reported that poorly-differentiated histology and signet-cell type were poor prognostic factors. Biondi et al. (1) reported lower survival rate in grade 3 (poorly differentiated) and linitis plastica groups (five-year survival rate 58.6 and 42.5%, respectively). On the contrary, we found no statistically significant relationship between tumor grade-histology and survival time, similar with some studies (7,19,21). When we evaluated in detail, patients with poorly-differentiated tumors and well-differentiated tumors had similar node-negativity rate (16.2% and 17.9%, respectively). However, patients with worse tumor histology had advanced N status ($p=0.031$), 31 of 78 (39.7%) patients with well or moderately differentiated tumors had N3 status, 40 of 68 (58.8%) patients with signet-cell histology and poorly differentiated tumors had N3 status. Taghavi et al. (26) declared that when adjusted for stage, signet ring cell did not portend a worse prognosis. The extensiveness of the tumor with lymph node metastasis may be a more important prognostic factor rather than tumor histology and grade according to our study results. LVI-PNI positivity was associated with survival in some studies (10,23,27). On the contrary, LVI-PNI positivity was not found to be associated with poor prognosis in our study.

Table 2. Multivariate analysis of prognostic factors (overall survival) in patients with gastric adenocarcinoma undergoing curative gastrectomy with harvested 16 and more lymph nodes							
	n=146	Mean ± SD (range)	Wald statistic	df	Hazard ratio	%95 CI	p value
Length of hospital stay (day)	-	11.45±6.95 (6-66)	0.015	1	0.998	0.961-1.036	0.904
Location	-	-	10.118	3	-	-	0.018
Distal 1/3	83 (56.8)	-	-	-	1	-	
Middle 1/3	46 (31.5)	-	-	-	0.369	0.132-1.031	
Proximal 1/3	13 (8.9)	-	-	-	1.230	0.463-3.263	
Linitis	4 (2.7)	-	-	-	7.191	1.904-27.161	
Surgery	-	-	1.622	1	-	-	0.203
Subtotal gastrectomy	78 (53.4)	-	-	-	1	-	
Total gastrectomy	68 (46.6)	-	-	-	0.573	0.258-1.270	
Splenectomy	-	-	1.047	1	-	-	0.306
Not performed	107 (73.3)	-	-	-	1	-	
Performed	39 (26.7)	-	-	-	1.552	0.836-2.884	
Chemotherapy	-	-	21.525	1	-	-	<0.001
Yes	108 (74)	-	-	-	1	-	
No	38 (26)	-	-	-	3.781	2.192-6.523	
T stage	-	-	3.469	1	-	-	0.325
1	10 (6.8)	-	-	-	1	-	
2	31 (21.2)	-	-	-	3.839	1.130-13.041	
3	70 (47.9)	-	-	-	6.659	1.340-33.078	
4a	15 (10.3)	-	-	-	5.585	1.035-30.144	
4b	20 (13.7)	-	-	-	6.843	1.415-35.601	
Total harvested lymph nodes (number)	-	31.14±13.41 (16-84)	12.466	1	0.963	0.945-0.981	<0.001
Metastatic lymph nodes (number)	-	8.04±8.44 (0-39)	3.184	1	1.028	0.997-1.059	0.074
N stage	-	-	10.929	1	-	-	0.027
0	25 (17.1)	-	-	-	1	-	
1	18 (12.3)	-	-	-	0.150	0.035-0.636	
2	32 (21.9)	-	-	-	0.810	0.810-5.982	
3a	49 (33.6)	-	-	-	1.421	1.421-21.545	
3b	22 (15.1)	-	-	-	1.383	1.383-20.043	
Stage	-	-	2.367	2	-	-	0.306
1	12 (8.2)	-	-	-	1	-	
2	39 (26.7)	-	-	-	0.707	0.164-3.048	
3	95 (65.1)	-	-	-	0.337	0.045-2.528	

SD: Standard deviation, CI: Confidence interval

Stage

In this study, lower stage was found to be associated with better survival (Figure 1). Stage and status of T and N were valuable parameters for survival (Table 1). Tumor detection in an early stage has been shown to be a very important prognostic factor (28). We also found the favorable prognostic effect of early stage on nodal status. The results of other studies demonstrated that patients with early stage tumors had statistically significantly higher survival rates, similar with our study results (7,23).

Nodal Status

In our study, we found that higher total number of harvested lymph nodes and lower number of metastatic lymph nodes had favorable effects on survival. Harvesting more than 33 lymph nodes provide beneficial effects on survival (Table 3). Some studies also reported that MLR was a determinant factor for survival (29). We included patients with more than 15

lymph nodes to prevent inaccurate surgery criticism or down-staging effect. In multivariate analyses, among the nodal parameters, higher total number of harvested lymph nodes and lower N stage were found to be favorable prognostic factors for survival (Table 2).

When we evaluated the effect of MLR and PNP on survival, we observed that higher MLR and higher PNP were statistically significantly worse prognostic factors for survival. Lee et al. (7) similarly reported that five-year survival decreased significantly with increasing MLR (7). Siewert et al. (30) declared significant deterioration of the prognosis on survival for stage II GA when more than 20% of the removed lymph nodes were metastatic. Most of the patients (63.2%) had MLR "0" in the study by Lee et al. (7), however, fewer patients (17.8%) had MLR "0" in our study. The reason for the different results may be related with different population features. One of the main differences between the two studies is no harvested lymph node cut-off in the study of Lee et al. (7) but >15 nodes was an inclusion criterion in our study (7). Shen et al. (8) reported that most patients (85%) had advanced tumors and harvesting more than 30 lymph nodes was associated with better survival for T3, T4, node-positive and stage 3-4 patients. In the present study, most of our patients (71.9% for T3-T4, 65.1% for stage 3) had also advanced tumors. Different cut-off values/systems may be used for lymph node ratio other than MLR. Harvesting more than 33 lymph nodes was associated with better survival in this study (Table 3). PNP level was also correlated with estimated results. Similar categorization values were found to be associated with reasonable predictive value in some studies (3). As well as adequate surgery, pathological evaluation is also important for lymph node ratio and survival (1,9).

Study Limitations

This study had some limitations. Firstly, this is a retrospective study. Secondly, chemotherapy regimen was not unique and was not detailed. Small sample size was another limitation of the study. Further large-scale randomized controlled studies are needed. On the other hand, the study was based on new staging systems; the study population was homogenous, had at least 16 harvested lymph nodes and mostly had advanced-stage tumors.

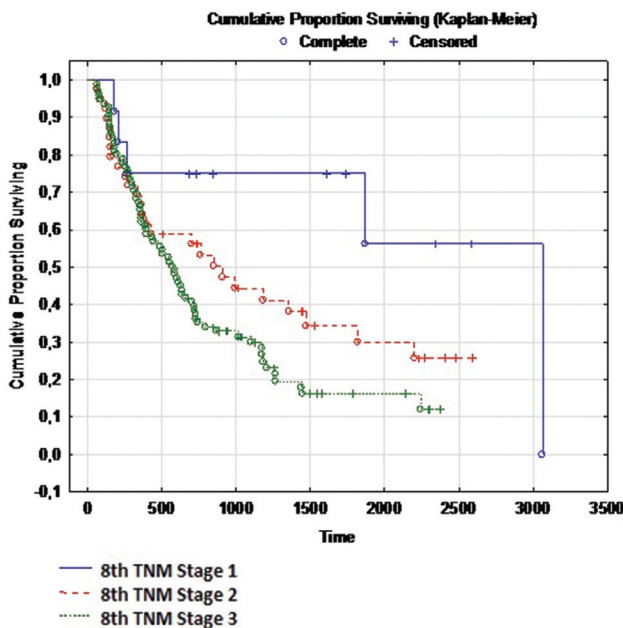


Figure 1. Lower stage was correlated with better survival

	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	AUC	95%CI for AUC	p
Metastatic lymph node numbers	>3	77.1	63.4	0.690	(0.608-0.764)	<0.001
Total harvested lymph node numbers	≤33	79.0	56.1	0.697	(0.615-0.770)	<0.001

CI: Confidence interval, AUC: Area under the curve

Conclusion

When screening is not performed routinely, GA is usually diagnosed at advanced stage. Having distal tumor location, having adjuvant chemotherapy, higher total number of harvested lymph nodes and lower N status were found to be more important than grade-histological type of the tumor in survival rates in patients having advanced tumors.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.B., R.Ç., A.Ö., H.C., M.M.D., T.K. Concept: M.B., R.Ç., A.Ö., M.M.D. Design: M.B., R.Ç., A.Ö., H.C. Data Collection or Processing: M.B., A.Ö., H.C., B.T. Analysis or Interpretation: M.B., B.T. Literature Search: M.B. Writing: M.B.

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

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

References

- Biondi A, D'Ugo D, Cananzi FC, et al. Does a minimum number of 16 retrieved nodes affect survival in curatively resected gastric cancer? *Eur J Surg Oncol* 2015;41:779-99.
- Saragoni L. Upgrading the definition of early gastric cancer: better staging means more appropriate treatment. *Cancer Biol Med* 2015;12:355-61.
- Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol* 2015;24:84-8.
- Lavy R, Hershkovitz Y, Chikman B, et al. D1 versus D2 gastrectomy for gastric adenocarcinoma. *Isr Med Assoc J* 2015;17:735-38.
- Lepage C, Sant M, Verdecchia A, Forman D, Esteve J, Faivre J. Operative mortality after gastric cancer resection and long-term survival differences across Europe. *Br J Surg* 2010;97:235-39.
- Haejin I, Solsky I, Palis B, Langdon-Embry M, Ajani J, Sano T. Validation of the 8th Edition of the AJCC TNM Staging System for Gastric Cancer using the National Cancer Database. *Ann Surg Oncol* 2017;24: 3683-3091.
- Lee SR, Kim HO, Son BH, Shin JH, Yoo CH. Prognostic significance of the metastatic lymph node ratio in patients with gastric cancer. *World J Surg* 2012;36:1096-101.
- Shen Z, Ye Y, Xie Q, Liang B, Jiang K, Wang S. Effect of the number of lymph nodes harvested on the long-term survival of gastric cancer patients according to tumor stage and location: a 12-year study of 1,637 cases. *Am J Surg* 2015;210:431-40.
- Chen S, Zhao BW, Li YF, et al. The prognostic value of harvested lymph nodes and the metastatic lymph node ratio for gastric cancer patients: results of a study of 1,101 patients. *PLOS One* 2012;7:e49424.
- Kim Y, Ejaz A, Spolverato G, et al. Conditional survival after surgical resection of gastric cancer: a multi-institutional analysis of the US gastric cancer collaborative. *Ann Surg Oncol* 2015;22:557-64.
- Arrington AK, Nelson R, Patel SS, et al. Timing of chemotherapy and survival in patients with resectable gastric adenocarcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2013;5:321-28.
- Deguli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg* 2014;101:23-31.
- Miceli R, Tomasello G, Bregni G, Di Bartolomeo M, Pietrantonio F. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer: current evidence and future challenges. *World J Gastroenterol* 2014;20:4516-25.
- Markar SR, Karthikesalingam A, Jackson D, Hanna GB. Longterm survival after gastrectomy for cancer in randomized, controlled oncological trials: comparison between West and East. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2328-38.
- Kim JP, Lee JH, Kim SJ, Yu HJ, Yang HK. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1:125-33.
- Isozaki H, Okajima K, Fujii K, et al. Effectiveness of paraaortic lymph node dissection for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46:549-54.
- Berardi R, Scartozzi M, Romagnoli E, Romagnoli E, Antognoli S, Cascinu S. Gastric cancer treatment: a systematic review. *Oncol Rep* 2004;11:911-16.
- Dickson JL, Cunningham D. Systemic treatment of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:255-63.
- Alatengbaolide, Lin D, Li Y, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after curative resection (R0) regardless of the examined number of lymph nodes. *Am J Clin Oncol* 2013;36:325-30.
- Qiu MZ, Wang ZQ, Zhang DS, et al. Comparison of 6th and 7th AJCC TNM staging classification for carcinoma of the stomach in China. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1869-76.
- Strong VE, Wu AW, Selby LV, et al. Differences in gastric cancer survival between the US and China. *J Surg Oncol* 2015;112:31-7.
- Wang F, Chang YC, Chen TH, et al. Prognostic significance of splenectomy for patients with gastric adenocarcinoma undergoing total gastrectomy: A retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014;12:557-65.
- Coimbra FJ, Costa WL, Montagnini AL, et al. The interaction between N-category and N-ratio as a new tool to improve lymph node metastasis staging in gastric cancer: results of a single cancer center in Brazil. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:47-4.
- Zhang M, Wang J, Shi W, et al. Prognostic significance of metastatic lymph nodes ratio in patients with gastric adenocarcinoma after curative gastrectomy. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:1874-8.
- Ilson DH. Current progress in the adjuvant treatment of gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2017;26:225-39.

26. Taghavi S, Jayarajan SN, Davey A, Willis AI. Prognostic significance of signet ring gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3493-8.
27. Sun Z, Wang ZN, Zhu Z, et al. Evaluation of the seventh edition of American Joint Committee on Cancer TNM staging system for gastric cancer: results from a Chinese monoinstitutional study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1918-27.
28. Saragoni L, Morgagni P, Gardini A, et al. Early gastric cancer: diagnosis, staging, and clinical impact. Evaluation of 530 patients. New elements for an updated definition and classification. *Gastric Cancer* 2013;16:549-54.
29. Dutta S, Crumley AB, Fullarton GM, Horgan PG, McMillan DC. Comparison of the prognostic value of tumour and patient related factors in patients undergoing potentially curative resection of gastric cancer. *Am J Surg* 2012;204:294-9.
30. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer ten-year results of the German gastric cancer study. *Ann Surg* 1998;228:449-61.



Spinal Cerrahi Sonrasındaki Pnömocefalide Dural Yırtığın Yerin ve Tamirinin Etkisi

Effects of the Location of Dural Tear and Repair in the Development of Pneumocephalus after Spinal Surgery

Ahmet Öğrenci

Neurospinal Akademi, Clinic of Brain and Neurosurgery, İstanbul, Turkey

Öz

Amaç: İyatrojenik dura defektlerinin lokalizasyonuna bağlı olarak pnömocefali görülme sıklığını ve dura defektlerinin tamir edilmesinin buna etkisini araştırmaktır.

Yöntemler: Çalışma prospektiftir. 2014-2017 yılları arasında spinal patolojiler nedeniyle opere edilen ve iyatrojenik olarak dural hasar görülen 18 hastanın dura defektlerinin yerleri ve dural tamir yapıp yapılmadığı not edildi. Cerrahi sonrası dönemde şiddetli baş ağrısı, bulantı kusma şikayetleri görülen semptomatik hastalara kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT), asemptomatik görülen hastalara da (onamları alınarak) kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapıldı. Buna göre pnömocefali oluşup oluşmadığı karşılaştırıldı.

Bulgular: Semptomatik sekiz hastanın altı tanesinde kraniyal BT'de pnömocefali görüldü. Bu altı hastanın dura defektlerin beş tanesinde defektlerin duranın posterior kısmında olduğu görüldü. Bir tanesinde ise posterolateralinde idi. Asemptomatik on hastanın da kraniyal MR'lerinin iki tanesinde pnömocefali görüldü. Bu iki hastanın da dura defektleri duranın posterior kısmında idi. Dura defektleri sütüre edilen sekiz hastanın yedi tanesinde pnömocefali görüldü. Posterolateralde defekti olan on hastanın sadece bir tanesinde pnömocefali görüldü.

Sonuç: Dural yırtık sonrası semptomatik hastalarda yüksek oranda pnömocefali görülmektedir. Dural defektleri posterolateralde olan hastalarda pnömocefali görülme olasılığı zayıftır. Dura defektleri posteriorde olan hastalarda sütüre edilse dahi pnömocefali görülme olasılığı yüksektir.

Anahtar Sözcükler: Dural yırtık, pnömocefali, spinal cerrahi

Abstract

Aim: To investigate the incidence of pneumocephalus related to location of iatrogenic dural defects and the role of dural defect repair in the development of pneumocephalus.

Methods: In this prospective study, 18 patients, who underwent surgery for spinal pathologies between 2014 and 2017 and had iatrogenic dural injury, were included. The location of dural defects and whether dural repair was done were recorded. Cranial computed tomography was performed in patients having severe headache or nausea-vomiting after surgery. Asymptomatic patients underwent magnetic resonance imaging (MRI) after providing informed consent. Whether pneumocephalus was developed or not was compared.

Results: Six of eight symptomatic patients had pneumocephalus on cranial CT. It was seen that five of six patients had posterior dural defect and one had lateral dural defect. Pneumocephalus was detected on the cranial MR in two of 10 asymptomatic patients. These two patients had posterior dural defect. Pneumocephalus was detected in seven of eight patients in whom primary suture repair of dural defect was performed. Only one of ten patients with posterolateral defects had pneumocephalus.

Conclusion: Symptomatic patients with dural tear have a high rate of pneumocephalus. The risk of pneumocephalus in patients with posterolateral dural defect is low. Pneumocephalus is more likely to occur in patients having posterior dural defect, even if the defect is repaired.

Keywords: Dural tear, pneumocephalus, spinal surgery

Giriş

Pnömoşefali birçok durumda görülmekle birlikte spinal cerrahiler sonrasında da görülebilmektedir. Spinal cerrahiler sırasında dural yırtıkların oluşması hava girişine neden olmakta ve postoperatif dönemde pnömoşefali görülebilmektedir. Ancak her dural yırtık durumunda bu tablo ile karşılaşmamaktadır. Dural yırtıkların lokalizasyonunun buna etkisi ve dural tamir yapılıp yapılmamasının buna etkisi konusunda henüz literatürde yeterli data yoktur. Bu tablo iyatrojenik olarak gelişen bir tablo olduğu için genellikle literatürde yer alan yazılar olgu bazında kalmıştır. Çalışmamızda pnömoşefali ile dural yırtıklar ve tamir arasındaki ilişkiye bakmaya çalıştık.

Yöntemler

2014-2017 yılları arasında kliniğimizde spinal patolojilere yönelik yapılan cerrahiler sırasında iyatrojenik olarak dura defekti oluşan hastalar cerrahi sonrası dönemde değerlendirilmiştir. Hastalar cerrahi sonrasında dönemde baş ağrısı, bulantı, kusma yönünden semptomatik (grup 1) ve asemptomatik (grup 2) olarak gruplandırılmıştır.

Grup 1 sekiz hastadan, grup 2 on hastadan oluşmakta idi. Gruplardaki hastaların dura defektlerinin yerleri, defektin sütürasyon ile tamir edilip edilmediği ve postoperatif dönemde pnömoşefali oluşup oluşmadığına ve bunlarla ilişkisine bakıldı.

Grup 1'deki hastalar semptomatik olmaları nedeniyle kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT) ile grup 2'deki hastalar da (hastaların bilgisi dahilinde ve onamları alınarak) kraniyal manyetik rezonans (MR) ile görüntülemeye tabi tutuldu.

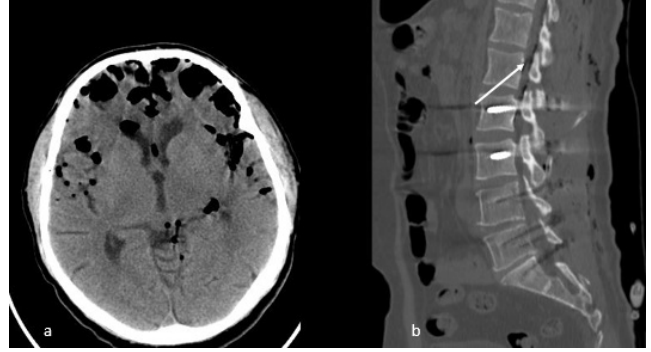
Dura defekti duranın posteriorunda olan her hasta primer sütün ile tamir edilirken duranın posterolateralindeki defektler sütün edilmeden (yağ grefti ve spongaston gibi kanama durdurucu ajanların tampon etkisi kullanılarak) tamir edildi.

Bulgular

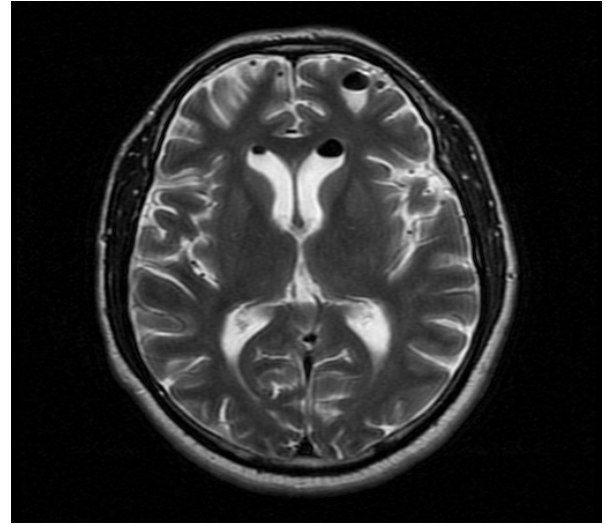
Grup 1'deki sekiz hastanın altı tanesinde kraniyal BT'de değişik hacimlerde pnömoşefali görüldü (Şekil 1). Altı hastanın dura defektlerinin lokalizasyonuna bakıldığında beş tanesinin duranın posteriorunda yani nöral kökün medialinde ve posteriorunda olduğu görüldü. Bir hastada da duranın lateral yüzünde dural yırtık görüldü. Semptomatik iki hastada pnömoşefali görülmeydi.

Grup 2'deki on hastanın kraniyal MR'larının sadece iki tanesinde pnömoşefali görüldü (Şekil 2). Bu iki hastada da dura defekti duranın posterior kısmında idi. Kalan sekiz hastanın dural defekti posterolateral yüzde idi.

Gruplardaki hiçbir hastada postoperatif dönemde beyin omurilik sıvısı (BOS) fistülü gelişmedi ve tekrar müdahaleye ihtiyaçları olmadı.



Şekil 1. Lomber dejeneratif disk hastalığı nedeniyle stabilizasyon uygulanan ve peroperatif duranın posterior yüzünde dural yırtık gelişen hastada primer sütün ile tamir yapıldı. Hastanın postoperatif dönemde şikayetleri olması üzerine görülen kraniyal bilgisayarlı tomografisinde massif pnömoşefali görüldü (Şekil 1a). Ayrıca spinal görüntülemeye de spinal kanal içinde cerrahi alanın daha üstünde hava dansiteleri görülmektedir (Şekil 1b, beyaz ok)



Şekil 2. Lomber disk hernisi nedeniyle opere edilirken duranın posterior yüzünde dural yırtık gelişen hastanın defekti primer tamir edildikten sonra cerrahiye devam edildi. Postoperatif dönemde herhangi bir şikayeti olmayan hastaya bilgisi dahilinde kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi yapıldı. Hastanın aksiyel T2 manyetik rezonans görüntülemesinde pnömoşefali görüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel karşılaştırmada grup 1'deki hastalarda pnömoşefali görülme oranı ile grup 2'deki oranlar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p=0,032$) (Tablo 1). Yine istatistiksel olarak bakıldığında dura defekti duranın posteriorunda olanlar ile dura defekti lateralde olan hastalar arasında da pnömoşefali görülme farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$) (Tablo 2).

Tablo 1. Semptomatik ve asemptomatik hastalarda pnömoşefali görülme oranlarının karşılaştırılması					
Grup* pnömoşefali crosstabulation					
		Pnömoşefali			p
		Pnömoşefali yok	Pnömoşefali var		
Grup	Semptomatik (grup 1)	n	2	6	0,032
		%	25,0	75,0	
	Asemptomatik (grup 2)	n	8	2	
		%	80,0	20,0	
Toplam		n	10	8	
		%	55,6	44,4	

*Fischer's exact test (one-sided)

Tablo 2. Dura defektinin lokalizasyonuna bağlı olarak pnömoşefali görülme oranlarının karşılaştırılması					
Dura defekti *pnömoşefali crosstabulation					
		Pnömoşefali			Total
		Pnömoşefali yok	Pnömoşefali var		
Dura defekti	Posterior	n	1	7	0,002
		%	12,5	87,5	
	Posterolateral	n	9	1	
		%	90,0	10,0	
Total		n	10	8	
		%	55,6	44,4	

*Fischer's exact test (one-sided)

Tartışma

Pnömoşefali için bilinen bir çok neden vardır. En sık olanlar travma olmakla birlikte enfeksiyon, maligniteler, diagnostik ve tedavi amaçlı yapılan enjeksiyonlar, ponksiyonlar ve spinal cerrahiler bu duruma sebep olabilmektedir (1-4). Spinal cerrahi sonrası görülmesi son derece nadir olarak rapor edilmiştir. Literatürde spinal cerrahiler sonrası pnömoşefali görülen olgular genellikle olgu sunumları olarak sunulmuştur. Bu durum için yapılmış bir çalışma yoktur. Hangi hastalarda pnömoşefali görülebileceği yönünde bir bilgi yoktur. İyatrojenik dural yaralanma sonrasında görülen pnömoşefali için ne çeşit dural yaralanmanın buna sebep olabileceği yönünden bir data da henüz yoktur.

Spinal cerrahi sonrasında görülen pnömoşefali için bir kaç teori öne sürülmüştür. Bunlardan en mantıklı olanlar ball-valve mekanizması ve inverted bottle mekanizmasıdır (5,6). Ball-valve teorisinde ekstrakraniyal basınç intrakraniyal basıncı geçtiği zaman dura defektinden içeriye hava girişi yönündedir. Inverted bottle mekanizmasında

ise dışarı akan BOS'nin oluşturduğu negatif intrakraniyal basıncın yerine hava girişine olanak vererek basıncın dengelenmesidir. Ancak bu mekanizmaların neden bazı hastalarda devreye girmediği neden bazı hastalarda böyle bir durumla karşılaşılabilirdiği açık değildir.

Biz bu noktada hava girişinde dura defektinin yerinin önemli olduğunu düşünmekteyiz. Hastalarımızın sekiz tanesinde pnömoşefali saptanmış ve bunlardaki dura defektlerinin yedi tanesinde defektin duranın posterior kısmında olduğu görülmüştür. Yani dura defekti lateralde olan on hastanın sadece bir tanesinde pnömoşefali saptanmıştır. Bu karşılaştırma istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 2). Bu noktada dura defektine bağlı BOS kaçışı olması üzerine anteriora doğru çöken (kollabe) olan dural kılıf içeride kalan BOS'nin pulsasyonu ile her BOS pulsasyonunda yırtık ağızlarının açılıp kapanması ile içeriye hava girişine olanak verdiğini düşünmekteyiz. Hatta genel anlamda tamir edilmesi bu oranı düşürmemektedir. Çünkü tamir sürecinde dural yaprakların tutularak dikilmeye çalışılması, dura defektinin posteriora olduğu hastalarda hava girişine daha fazla müsaade edebilmektedir. Nitekim pnömoşefali, dural tamir yapılan hastalarda görülme olasılığını arttıran nedenlerden birisi olabilmektedir ki bizim hastalarımızdan defekt tamiri yapılan sekiz hastanın yedi tanesinde pnömoşefali görülmüştür.

Dural yırtığın kök çıkışı seviyesinde yani lateralde olması ise BOS'nin akmaya devam etmesine ve kılıf içindeki liflerin yırtığa doğru pulse olmasına, lateraldeki yırtığın nöral liflerle kapatılarak hava girişine olanak vermemesine neden olmakta, bu da pnömoşefali oluşmasına engel olmaktadır. Nitekim lateralde yırtığı olan on hastanın sadece bir tanesinde pnömoşefali görülmüştür (Tablo 2).

Peroperatif dural yırtık durumunda pnömoşefali oluşmasını engellemek için literatürde bazı öneriler de vardır (5,7,8). Başın öne eğdirilerek yırtık olan seviyede BOS basıncının azaltılmaya ve BOS kaçığının azaltılmaya çalışılması önerilmiştir (5,7). Ancak bizim teorimize göre eğer dural yırtıktan BOS kaçığı dural yapraklar çöküp içeride kalan BOS ile dural yapraklar arasında ve BOS pulsasyonu ile hava girişine müsaade edecek kadar açıklık oluşması durumunda başın da öne eğdirilmesi BOS'nin baş tarafına doğru akış yapmasına ve defekt seviyesinde azalan BOS basıncı ile duranın kollabe olmasına ve yırtık ağızlarından hava girişine daha fazla olanak vereceği yönündedir.

Literatürde tamir sırasında ortamın sıvı ile irriga edilmesi hava girişine engel olabileceği söylenmiştir (5,9). Biz bu noktada böyle bir müdahale hiçbir hastamıza yapmadık. Ortamdaki BOS'nin aspirasyonu ile beraber dural hasar olur olmaz defektler (posterior yüzde olanlar) tamir edilmeye çalışılmıştır.

Lateral yüzde olan yırtıkların hiçbir tanesinde sütürasyon yapılmadı. Hastalar yağ grefti ve kanama durdurucu ajanlar kullanılarak bölge mikrotamponize

edilmeye çalışıldı. Postoperatif dönemde bu hastalardan sadece bir tanesinde semptomatik pnömoşefali görüldü. Tabii pnömoşefali olmadan da hastalarda semptomlar görülebilir. İki hastamızda da böyle bir tablo oluşmuştur. Bunun sebebi de aslında semptomatik hastalardaki şikayetleri pnömoşefali ile birlikte açıklayan BOS kaçağına bağlı intrakraniyal basıncın düşmesidir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı limitasyonlar da mevcuttur. Pnömoşefali tanısında MR kullanımı literatürde olmasına rağmen semptomatik hastalarda MR kullanımı bunlardan birisidir (10,11). Semptomatik hastalarda problemi ve oluşabilecek komplikasyonları (subdural hematoma, intraserebellar hemoraji vb.) görebilmek için BT çekimi yapıldı ancak asemptomatik hastalarda radyasyon maruziyetinden kaçınmak için MR taraması yapıldı. Kraniyal BT pnömoşefali durumunda daha sensitiftir ki tomografi ile kafa içerisindeki 0,55 mL havanın saptanabileceği belirtilmiştir (3,12).

Hasta sayısının az olması da bir diğer limitasyondur. Ancak iyatrojenik yaralanma istenmeyen bir komplikasyon olduğu için mümkün olduğu kadar cerrahlar bu konuda dikkatli olmaya çalışmaktadır, yine de literatürdeki en geniş seri durumundadır.

Bir diğer limitasyon ise dura defekt boyutunun hesap edilmemiş olmasıdır. Ancak mikrocerrahi sırasında çok küçük bir alanda mikroskop üzerinden bunun hesap edilmesi sağlıklı bir sonuç vermeyeceğini düşünmekteyiz.

Tedavi konusunda ise konservatif tedavilerden aspirasyon yapmaya, açık cerrahi uygulamaya kadar değişik yaklaşımlar mevcuttur (9). Semptomatik hastalarımızın hepsini konservatif olarak tedavi ettik. Konservatif tedavilerden yatak istirahati, hidrasyonun artırılması ve semptomlara yönelik tedaviler denenmelidir (13-15). Zaten intrakraniyal havaların %80'inde spontan regresyon rapor edilmiştir (16). Nitekim bizim hastalarımızın da hepsini klinik olarak iyileşmeyi takiben ek girişim yapmadan taburcu ettik. Hiçbir hastada ek girişim gerektirecek BOS fistülü veya takip süreci içerisinde uzun dönem komplikasyon gelişmemiştir.

Sonuç

İyatrojenik dura defektlerinde dural yaralanma eğer dural kılıfın posteriorunda ise BOS kaçağının dural yapraklar kollabe olana kadar tamir edilmesi hava girişine engel olabilir. Dural yapraklar çöktükten sonra her BOS pulsasyonu ile ve de sütür edilmesi için dural yaprakların tutulup asılması ile içeriye hava girişini daha da arttırabilir. Lateral yüzdeki dural defektlerde pnömoşefali görülme olasılığı çok daha düşüktür.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Baba M, Tarar O, Syed A. A rare case of spontaneous pneumocephalus associated with nontraumatic cerebrospinal fluid leak. *Case Rep Neurol Med* 2016;2016:1828461.
2. Cihangiroglu M, Unal B, Ozdemir H, Yildirim H, Ogur E. Pictorial essay: Pneumocephalus. *Tani Girişim Radyol* 2003;9:31-5.
3. Karavelioglu E, Eser O, Haktanir A. Pneumocephalus and pneumorrhachis after spinal surgery: Case report and review of the literature. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2014;54:405-7.
4. Pirris SM, Nottmeier EW. Symptomatic pneumocephalus associated with lumbar dural tear and reverse trendelenburg positioning: a case report and review of the literature. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:792168.
5. Yun JH, Kim YJ, Yoo DS, Ko JH. Diffuse pneumocephalus: a rare complication of spinal surgery. *J Korean Neurosurg Soc* 2010;48:288-90.
6. Ozturk E, Kantarci M, Karaman K, Cinar BC, Kizilkaya E. Diffuse pneumocephalus associated with infratentorial and supratentorial hemorrhages as a complication of spinal surgery. *Acta Radiol* 2006;47:497-500.
7. Turgut M, Akyüz O. Symptomatic tension pneumocephalus: an unusual post-operative complication of posterior spinal surgery. *Journal of clinical neuroscience* 2007;14:666-8.
8. Dhamija B, Saxena A. Pneumocephalus -a possible cause of post spinal surgery confusion. *J R Soc Med* 2011;104:8-3.
9. Kim JS, Choi KC, Jung B, Lee SH. Symptomatic Pneumocephalus after Spinal Intradural Tumor Surgery. *J Kor Neurotraumatol Soc* 2008;4:101-4.
10. Hong WJ, Yoo CJ, Park CW, Lee SG. Two cases of delayed tension pneumocephalus. *J Korean Neurosurg Soc* 2005;37:59-62.
11. Kizilay Z, Yılmaz A, Ismailoglu O. Symptomatic pneumocephalus after lumbar disc surgery: a case report. *Open Access Maced J Med Sci* 2015;3:143-5.
12. Osborn AG, Daines JH, Wing SD, Anderson RE. Intracranial air on computerized tomography. *J Neurosurg* 1978;48:355-9.
13. Shirmer CM, Heilman CB, Bhardwaj A. Pneumocephalus: case illustrations and review. *Neurocrit Care* 2010;13:152-8.
14. Lam KK, Prasad A, Fehlings MG, Venkatraghavan L. Pneumocephalus: an unusual case of postoperative seizure after intradural spine surgery. *Can J Anaesth* 2014;61:969-70.
15. Sasaki K, Matsumoto T, Mizuno T, et al. Pneumocephalus associated with cerebrospinal fluid fistula as a complication of spinal surgery: a case report. *Case Rep Med* 2010;2010:328103.
16. Randall JM, Hall K, Coulthard MG. Diffuse pneumocephalus due to Clostridium septicum cerebritis in haemolytic uraemic syndrome: CT demonstration. *Neuroradiology* 1993;35:218-20.



Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri Cerrahi Tedavisi Sonrasında Gelişen Morbidite ve Mortalite Oranlarının Yıllara Göre Seyri

Distribution of the Rate of Morbidity and Mortality Developing After Surgical Treatment of Non-small Lung Cancer Surgery by Years

© Kemal Karapınar, © Celalettin Kocatürk*

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

**İstinye Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye*

Öz

Amaç: Akciğer kanseri için en etkili tedavi cerrahidir. Morbidite oranları, yıllar içinde mortalite dışında hemen hemen aynı kalmıştır. Morbidite oranları da perioperatif ve postoperatif prosedürlerin iyi yönetimi ile azalmaya başlamıştır. Rezeksiyon cerrahisinden sonra, yıllara göre postoperatif morbidite ve mortalite nedenlerini ve sonuçlarını incelemektedir.

Yöntemler: Ocak 2013'ten Aralık 2017'ye kadar, anatomik akciğer rezeksiyonları retrospektif olarak gözden geçirildi. Bilateral akciğer rezeksiyonu uygulanan, apse ve tüberküloz gibi enfeksiyonlara eşlik eden hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya 907 hasta dahil edildi. Hastaların %79'u erkek ve yaş ortanca değeri 56 olarak bulundu. Malign pulmoner rezeksiyon oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) lobektomi ($p<0,001$) oranları artarken, torakotomi lobektomi ($p=0,006$) ve pnömonektomi oranları ($p<0,001$) azaldı. Atriyal fibrilasyon, uzamış hava kaçağı ve pnömoni oranları istatistiksel olarak azalırken ($p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$) mortalite oranlarında bir değişiklik gözlenmedi ($p=0,123$).

Sonuç: Bizim çalışmamız akciğer kanserinde postoperatif morbiditenin anlamlı derecede azaldığını gösterdi. VATS lobektomi sayısındaki artış morbiditenin azaltılmasında her ne kadar istatistiksel anlamlı bulunmasa etkili olabilir. Bu durum, ağırlıklı göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi alanında çalışan bir hastane olmak ve hastanede deneyimli bir ekip tarafından yürütülen tedavi sürecine bağlanabilir.

Anahtar Sözcükler: Göğüs cerrahisi, akciğer kanseri, morbidite, mortalite, postoperatif komplikasyon tedavisi

Abstract

Aim: The most effective treatment for lung cancer is surgery. Morbidity rates remained almost constant over the years. However, morbidity rates have started to decline with better management of preoperative and postoperative procedures. We examined the causes and results of postoperative morbidity and mortality after resection surgery by years.

Methods: Anatomical lung resections performed in our clinic from January 2013 to December 2017 were retrospectively reviewed. Patients who underwent bilateral lung resections and those with comorbid infections, such as abscess and tuberculosis, were excluded.

Results: A total of 907 patients were included in the study. 79% of the patients were male and the median age was 56 years. The increase in malignant pulmonary resection rates by years was statistically significant ($p<0.001$). It was found that video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) lobectomy rates increased ($p<0.001$), thoracotomy lobectomy ($p=0.006$) and pneumonectomy rates decreased ($p<0.001$). The rates of atrial fibrillation, prolonged air leakage and pneumonia were statistically significantly decreased ($p=0.004$, $p<0.001$ and $p<0.001$, respectively) and no change was observed in mortality rates ($p=0.123$).

Conclusion: Our study showed that postoperative morbidity was significantly reduced in lung cancer. A recent increase in VATS lobectomy procedures may have an effect on this result, however, the relationship was not statistically significant. Thus, the increase in the success rates can be attributed to the improved experience of the team in our hospital in years as well as being a specialty hospital for chest diseases and thoracic surgery.

Keywords: Thoracic surgery, lung cancer, morbidity, mortality, postoperative complication treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Kemal Karapınar

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

E-posta: kemalkarapinar55@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0035-5325

Geliş Tarihi/Received: 13 Eylül 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 02 Ekim 2018

©Telif Hakkı: 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Akciğer kanseri, her iki cinste de kanserden ölümlerin en sık nedenidir. Sıklık bakımından erkeklerde prostat kanseri, kadınlarda ise meme kanserinden sonra 2. sırada görülmektedir (1). En etkili tedavisi cerrahidir, ancak cerrahi tedavi hastaların yaklaşık %20'sine uygulanabilmektedir. Hastaların bir çoğu tanı anında lokal ya da sistemik olarak yayılmış durumdadır (2). Son zamanlarda lokal ileri evre tutulumu olan hastalara definitif dozda kemoterapi ve radyoterapiyi takiben başarılı cerrahi girişimler yapılmakta ve tatminkar sağkalım sonuçları elde edilebilmektedir (3,4). Benzer şekilde, tanısız metodlar ve postoperatif bakımdaki gelişmeler de cerrahi tedavi yapılan hasta sayısında artışa neden olmuştur.

Bu çalışmamızda, kliniğimizde küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) nedeniyle cerrahi rezeksiyon yaptığımız hastalarda gelişen postoperatif morbidite ve mortalitelerin yıllara göre nedenlerini ve sonuçlarını inceledik.

Yöntemler

Kliniğimizde 01.01.2013-31.12.2017 tarihleri arasında KHDAK nedeniyle yapılmış olan akciğer rezeksiyonları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların bilgileri, kliniğimizin prospektif olarak girilen veri tabanından retrospektif olarak değerlendirildi. Ayrıca düzenli olarak her yıl Ocak ve Haziran ayında yapılan mortalite-morbidite sunumları için hazırlanan verilerden yararlanıldı. Hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri, yıllara göre operasyon sayısı, tipi, cerrahi yoğun bakımda kalış süresi, postoperatif gelişen morbidite, mortalite sebepleri incelendi. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (karar tarih 01.06.2018 no:1278). Hastalar operasyon öncesi onam verdikleri, çalışma geriye dönük dosya taraması şeklinde yapıldığı, özel bilgiler açıklanmadığı ve etik kurul kararı alındığı için hastalardan tekrar onay alınmamıştır.

KHDAK olup rezeksiyon kararı alınan ancak preoperatif dönemde KHDAK'ye ek olarak akciğer apsesi, aktif akciğer tüberkülozu gibi enfeksiyonu olan hastalar ve her iki hemitoraksta kitle nedeniyle bilateral rezeksiyon yapılacak olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Preoperatif Değerlendirme

Tüm hastalar radyolojik olarak akciğer grafisi ve toraks ve üst batin bilgisayarlı tomografisi ile değerlendirildi. Rutin biyokimyasal testler ve solunum fonksiyon testleri yapıldı. C-reaktif protein ve albümin düzeyleri bakıldı. Solunum fonksiyon testleri sınırdan olan olgularda ise karbon monoksit difüzyon testi, ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, altı dakika yürüme testi, merdiven testi ve gerekli olgulara maksimal oksijen tüketim testi ve/veya ekokardiyografi yapıldı. Tüm olgular preoperatif fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile değerlendirildi. Uzak metastazları ve mediastinal

lenf nodlarını değerlendirmek için hastalara rutin pozitron emmisyon tomografisi ve kraniyal metastaz taraması amacıyla kraniyal manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

Cerrahi Prosedür

Hastalara çift lümenli selektif entübasyon uygulandı, sonrasında FOB ile tüpün yerleşimi teyit edildi. Hasta lateral dekubit pozisyonunda getirilerek operasyona hazırlandı. Operasyonlar, göğüs cerrahisi konusunda en az 5 yıllık uzmanlık deneyimi olan uzman eğitimciler tarafından yapıldı, gereğinde ikinci bir uzman ameliyata eşlik etti. Mediastinal tutulum için tüm hastalara endobronşial ultrasonografi ve/veya mediastinoskopi yapıldı.

Video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) ile yapılan rezeksiyonlar için 2 port kullanıldı. Bu amaçla aksiller hat 7-8. interkostal aralık hizasından 10 mm'lik port kamera portu açıldı. 30°, 10 mm thoracoscope (Logic HD, Wolf, Knittlingen, Germany) kamerası kullanıldı ve 5 cm'lik utility insizyonu m. latissimus dorsi'nin anterior hizasından 4. veya 5. interkostal aralıktan açıldı. Rezeksiyon açık cerrahi ile aynı prensiplerde gerçekleştirildi. İhtiyaç durumunda midskapulere alandan 2 cm'lik yardımcı 3. port kesisi açıldı. Pulmoner arter ve venler endoskopik kapatma aletleri ile kesildi (endoGIA, Covidien plc, Norwalk, USA). Spesmen endoskopik torbaya konularak çıkarıldı.

Torakotomi yapılan hastalara ise yaklaşık 15 cm'lik posterolateral insizyon yapıldı. M. serratus anterior korunarak 5. interkostal aralıktan toraksa girildi. Vasküler yapılar ve fissür endoskopik stapler (endoGIA, Covidien plc, Norwalk, USA) kullanılarak ayrıldı. Bronş ise manuel veya stapler kullanılarak kapatıldı.

Tüm operasyonlarda sistematik lenf nodu örnekleme yapıldı. Sağ tarafta 2, 4, 7, 8, 9, 10, 11 nolu lenf nodları ve sol tarafta 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 nolu lenf nodu istasyonları örneklendi. Tüm hastalara bir adet 28 F toraks tüpü konuldu. Hastaların tümü operasyon odasında ekstübe edilerek cerrahi yoğun bakım ünitesine alındı. Hastaların genel durumu stabil olana kadar yoğun bakım ünitesinde takip edildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenlerin oranları ki-kare analizi ile test edildi. Gruplarda oranların trendi Mantel-Haenszel test of Linear Association test ile değerlendirildi. İstatistiksel alfa anlamlılık düzeyi p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu olarak kabul edildi.

Postoperatif Takip

İlk 30 gün içinde ya da hastaneden taburcu olmadan meydana gelen ölümler cerrahi mortalite, istenmeyen

durumlar ise morbidite olarak kabul edildi. Gelişen morbiditeler prospektif olarak kaydedildi. Bunlar; uzamış hava kaçağı (UHK), atelektazi, pnömoni, solunum yetmezliği, akut respiratuvar distres sendromu (ARDS), atrial fibrilasyon, hipotansiyon, ve miyokard enfarktüsü (MI), hemoraji, hematoma, gastrointestinal sistem kanaması, mediastinal amfizem, ses kısıklığı, periferik sinir paralizisi, pnömoşefali, böbrek yetmezliği, yara yeri enfeksiyonu, ampiyem, bronkoplevral fistül, bronkovasküler fistül, şilotoraks, lobar torsiyon, lobar gangren olarak belirlendi.

Bulgular

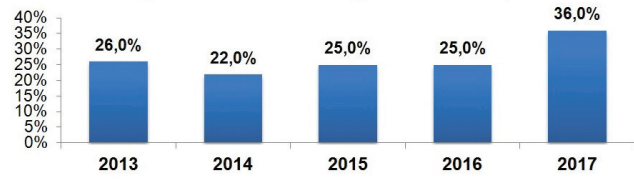
Çalışma süresi boyunca kliniğimizde KHDAK nedeniyle rezeksiyon yapılan 959 hastanın 907'si çalışmaya dahil edildi. Akciğer kanseri olup rezeksiyon kararı alınan ancak preoperatif dönemde ek olarak akciğer apsisi olan 13 hasta, aktif akciğer tüberkülozu gibi enfeksiyonu olan 22 hasta ve her iki hemitoraksta kitle nedeniyle bilateral rezeksiyon yapılacak olan 17 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların 716'sı (%79) erkek 191'i (%21) kadındı. Yaş ortanca değeri 56, minimum 37 ve maksimum 83 olarak bulundu.

Yıllara göre KHDAK nedeni akciğer rezeksiyonu oranlarındaki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$) (Şekil 1). Bu değişim 2017'de belirgindi. Küçük hücreli dışı akciğer karsinomu nedeni akciğer rezeksiyonu olan hastaların pnömonektomi oranında yıllarda istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanırken ($p<0,001$), VATS lobektomi oranında istatistiksel olarak anlamlı artış vardı ($p<0,001$). Yıllara göre torakotomi ile yapılan lobektomi ve segmentektomi oranlarında istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmadı (Tablo 2, Şekil 2). Lobektomi

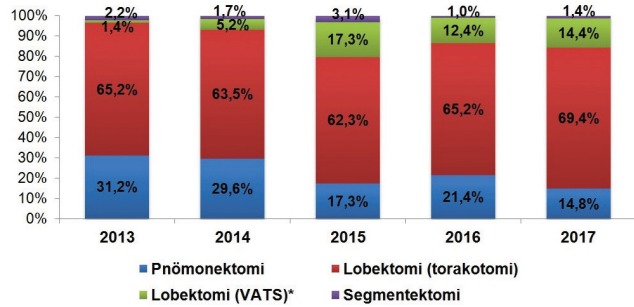
yapılan hastalarda torakotomi oranında düşüş, VATS oranında anlamlı artış mevcuttu ($p<0,001$). (Tablo 3, Şekil 3). Torakotomi ile yapılan lobektomilerin morbidite oranında ise anlamlı düşüş saptanırken ($p=0,006$), VATS lobektomilerde değişiklik anlamlı değildi ($p=0,622$) (Tablo 4).

Sık görülen morbiditelerden; atrial fibrilasyon, UHK, pnömoni görülme oranlarında istatistiksel olarak

Malign nedenli akciğer rezeksiyonu



Şekil 1. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli akciğer rezeksiyonların tüm operasyonlara oranı



Şekil 2. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli akciğer rezeksiyonu olan hastaların operasyon tipleri
VATS: Video yardımlı torakoskopik cerrahi

Tablo 1. Hastaların cinsiyete göre dağılımı

	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam	p*
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Erkek	92 (66,7)	78 (67,8)	134 (82,7)	155 (77,1)	257 (88,3)	716 (78,9)	<0,001
Kadın	46 (33,3)	37 (32,2)	28 (17,3)	46 (22,9)	34 (11,7)	191 (21,1)	-

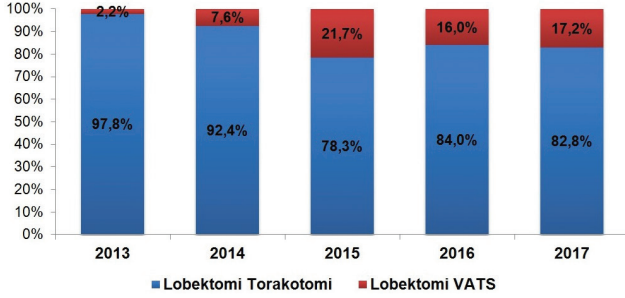
*Linear-by-Linear Association

Tablo 2. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli akciğer rezeksiyonu oranları, opere olanların özellikleri ve hastaların yoğun bakımda kalış ortalamaları

	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam	p**
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Malign nedenli akciğer rezeksiyonu	138 (%26)	115 (%22)	162 (%25)	201 (%25)	291 (%36)	907 (%27,4)	<0,001
Pnömonektomi*	43 (%31,2)	34 (%29,6)	28 (%17,3)	43 (%21,4)	43 (%14,8)	191 (%21,1)	<0,001
Lobektomi (torakotomi)*	90 (%65,2)	73 (%63,5)	101 (%62,3)	131 (%65,2)	202 (%69,4)	597 (%65,8)	0,242
Lobektomi (VATS)*	2 (%1,4)	6 (%5,2)	28 (%17,3)	25 (%12,4)	42 (%14,4)	103 (%11,4)	<0,001
Segmentektomi*	3 (%2,2)	2 (%1,7)	5 (%3,1)	2 (%1)	4 (%1,4)	16 (%1,8)	0,432
Yoğun bakıma kalış günü ortalaması	1,1	1,2	1,1	1,4	1,3	1,2	

*Malign nedenli operasyonlara oran, **Linear-by-Linear Association, VATS: Video yardımlı torakoskopik cerrahi

anlamli düşüş saptandı ($p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$). Postoperatif hemoraji oranında ise değişim saptanmadı ($p=0,066$) (Tablo 5). Nadir görülen morbidite oranlarında istatistiksel olarak anlamli değişim saptanmadı ($p=0,387$) (Tablo 6).



Şekil 3. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli akciğer rezeksiyonu lobektomi olan hastaların operasyon tipleri VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

2013-2017 yılları arasında KHDAK nedenli opere olmuş hastalarda mortalite oranlarında istatistiksel olarak anlamli değişim saptanmadı ($p=0,123$) Mortalite nedenleri olarak en fazla ARDS sekiz hastada ve MI 5 hastada geliştii. Diğer sebepler ; masif pulmoner emboli, pnömoensefali, diyabetik nefropatiye bağlı multipl organ yetmezliği ve postoperatif trakeomalazi birer hastada görüldü (Tablo 7).

Tartışma

Akciğer kanserinin en etkili tedavisinin cerrahi olduğu bilinmektedir. Ancak cerrahi tedavi sırasında ve sonrasında bir çok morbidite ve mortalite gelişebilir. Komplikasyonların oluşmaması için tedbir alınması, oluşmuşsa erken dönemde fark edilmesi ve yönetimi önemli bir ekip ve tecrübe gerektirir.

Son yıllarda mortalite oranlarında önemli azalmalar olmuştur. Pnöminektomi için %15-25'den %0-11'e, Lobektomi için %8-10'den %0-4'e gerilemiştir. Bu azalmadaki

Tablo 3. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli lobektomi yapılan hastaların torakotomi ya da video yardımcı torakoskopik cerrahi olmasına göre sayısal değişimi

		2013	2014	2015	2016	2017	p**
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Lobektomi	Torakotomi	90 (%97,8)	73 (%92,4)	101 (%78,3)	131 (%84)	202 (%82,8)	<0,001
	VATS	2 (%2,2)	6 (%7,6)	28 (%21,7)	25 (%16)	42 (%17,2)	-

**Linear-by-Linear Association, VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

Tablo 4. 2013-2017 yılları arasında küçük hücreli dışı akciğer kanseri nedenli opere olmuş hastalarda operasyon tipine göre morbidite/ mortalite sayıları ve yüzdeleri (%)

Rezeksiyon Tipi	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam	p**
	Morbidite Mortalite n (%)	Morbidite Mortalite n (%)	Morbidite Mortalite n (%)	Morbidite Mortalite n (%)	Morbidite Mortalite n (%)	Morbidite Mortalite n (%)	
Pnöminektomi	14 (%32,6) 1(%2,3)	12 (%35,3) 5(%14,7)	11 (%39,3) 2(%7,1)	13 (%30,2) 1(%2,3)	18 (%41,9) 2 (%4,7)	68 (%35,6) 11 (5,8)	0,556 0,613
Lobektomi (Torakotomi)	25 (%27,8) 2(%2,2)	18 (%24,7) 0(%0)	21(%20,8) 1(%1)	26 (%19,8) 22 (%1,5)	30(%14,9) 1 (%0,5)	120 (%20,1) 6 (%1)	0,006 0,481
Lobektomi (VATS)	0(%0) -	2 (%33,3) -	5 (%17,9) -	4(%16) -	6 (%14,3) -	17 (%16,5) -	0,622 -
Segmentektomi	1 (%33,3) -	1 (%50) -	2 (%40) -	1(%50) -	1 (%25) -	6 (%37,5) -	0,866 -

*Linear-by-Linear Association, VATS: Video yardımcı torakoskopik cerrahi

Tablo 5. Göğüs cerrahisinde yaygın görülen morbidite sebepleri

Morbidite	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam	p**
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Atrial fibrilasyon	12 (%8,7)	19 (%16,5)	22 (%13,6)	13 (%6,5)	15 (%5,2)	81 (%8,9)	0,004
Uzamiş hava kaçağı*	14 (%14,7)	15 (%18,5)	11 (%8,2)	10 (%6,3)	12 (%4,8)	62 (%8,7)	<0,001
Pnömoni	12 (%8,7)	13 (%11,3)	8 (%4,9)	4 (%2)	4 (%1,4)	41 (%4,5)	<0,001
Postoperatif hemoraji	4 (%2,9)	4 (%3,5)	8 (%4,9)	5 (%2,5)	2 (%0,7)	23 (%2,5)	0,066

*Pnöminektomi hastaları dahil edilmemiştir, **Linear-by-Linear Association

başlıca etkenler cerrahi, anestezi ve perioperatif bakımda sağlanan gelişmelere, erken postoperatif dönemde görülen komplikasyonların zamanında tanınmasına ve doğru müdahale yapılmasına bağlıdır. Morbidite oranlarında ise ciddi bir azalma olmamıştır (%25-40). Bu durum daha önce opere edilmeyen, ancak son zamanlardaki perioperatif teknik ve bakımdaki gelişmeler sayesinde opere edilebilen hastalarda gelişen yüksek komplikasyon oranlarına bağlanmaktadır. Ancak bu hastalarda da preoperatif, perioperatif ve postoperatif süreçlerin iyi yönetilmesi ile morbidite oranları da azalmaya başlamıştır. Postoperatif 30 gün içinde gelişen komplikasyonlar erken, 30 gün sonrasında gelişenler ise geç komplikasyonlar olarak sınıflandırılmaktadır (5). Postoperatif dönemde kardiyak-vasküler, parenkimal ve plevral komplikasyonlar daha sık görülürken nadiren de nörolojik, renal, gastrointestinal, cerrahi alan enfeksiyonu görülebilir. Tartışma bölümünde daha sık görülen komplikasyonlar sonuçlarımız eşliğinde irdelenecektir.

KHDAK için yapılan rezeksiyonlar sonrasında kardiyak ve vasküler komplikasyonlar sıkça görülmektedir. Açlık, anestezi, ağrı, entübasyon, ekstübasyon, hipotermi, kanama, anemi, akciğer kan havuzunda

azalma ve cerrahi travma kardiyak stress nedenileridir. Kardiyak komplikasyonlar arasında en sık görüleni ritim bozukluklarıdır (Tablo 5). Diğerleri ise miyokard iskemisi, infarktüs, kalp yetmezliği, hipertansiyon, kalp herniasyonu, hipotansiyon, şok, tromboemboli, pulmoner emboli ve pulmoner enfarktüs sayılabilir. Ritim bozukluklarının %80'den fazlası supraventriküler kaynaklıdır ve en sık atriyal fibrilasyon (%8-37) görülür. Pnöminektomi sonrası daha fazla görülür. Kesin nedeni belli değildir, özellikle 2. gün gelişir, mortalite ve morbiditeyi artırır (6). Atrial fibrilasyonun sebebine ve önlenmesine yönelik çok sayıda araştırma yapılmıştır. Amiodaron, verapamil, diltiazem, beta blokerler, digoksin, magnezyum sülfat gibi bir çok ajan denenmiştir. Ancak ispatlanmış bir profilaktik tedavi bulunamamıştır (7-13). Bizim çalışmamızda toplamda %9,3 (81/864) oranında, pnöminektomi sonrası ise %12,3 (24/191) oranında görülmüştür. Oran nispi olarak düşüktür. Bu durumun; 60 yaş üstündeki her hastaya preoperatif kardiyoloji konsültasyonu yapılmasına, tüm rezeksiyon hastalarının durumları stabil olana kadar yoğun bakımda takip edilmesine, ağrının azaltılmasına yönelik tüm hastalara intravenöz hasta kontrollü analjezi yapılmasına ve tüm

Tablo 6. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli opere olmuş hastalarda nadir morbidite nedenleri

Morbidite	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam	
Şilotoraks	1P	2L	1L	-	1L	5 (%0,6)	-
Torsiyon	-	-	1L	1L	-	2 (%0,2)	-
Gangren	-	1L	-	-	-	1 (%0,1)	-
Geçici alt ekstremite paralizisi	-	-	1 vcrP	-	-	1 (%0,1)	-
Peroperatif arrest	-	1P	-	-	-	1 (%0,1)	-
Bronkoplevral fistül (BPF)	-	-	1P	-	1P	2 (%0,2)	-
Pnöminefali	-	-	-	-	1L	1 (%0,1)	-
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p*
Toplam	1 (%0,7)	4 (%3,5)	4 (%2,5)	1 (%0,5)	3 (%1,0)	13 (%1,4)	0,387

L: Lobektomi, P: Pnöminektomi, vcrP: Vena kava rezeksiyonu ve sağ pnöminektomi, *Linear-by-Linear Association

Tablo 7. 2013-2017 yılları arasında malign nedenli opere olmuş hastalarda mortalite nedenleri

Mortalite	2013	2014	2015	2016	2017	Toplam	
ARDS	1P	2P	1RestP, 1P, 1L	1L	1P	8 (%0,9)	-
Masif pulmoner emboli	-	-	-	1LSP	-	1 (%0,1)	-
Pnöminefali	-	-	-	1 RestRUL	-	1 (%0,1)	-
Dibeatik nefropati, MOF	-	1P	-	-	-	1 (%0,1)	-
MI	2L	2P	-	-	1P	5 (%0,6)	-
Postop trakeomalazi	-	-	-	-	1L	1 (%0,1)	-
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p*
Toplam	3 (%2,2)	5 (%4,3)	3 (%1,9)	3 (%1,5)	3 (%1)	17 (%1,9)	0,123

ARDS: Akut respiratuar distress sendromu, P: Pnöminektomi, RestP: Tamamlayıcı pnöminektomi, L: Lobektomi, LSP: Sol sleeve pnöminektomi, RestRUL: Tamamlayıcı sağ üst lobektomi, MOF: Çoklu organ yetmezliği, MI: Miyokard enfarktüs. *Linear-by-Linear Association

hastalara solunum fizyoterapisi uygulanmasına bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

Erken postoperatif dönemde en korkulan komplikasyonlardan biri MI'dır. KHDAK hastalarının birçoğu orta yaş üstünde ve sigara içmiş hastalardır. Bir çoğunun koronerleri de etkilenmiştir. Anestezi sonrası MI gelişme riski %0,07'dir. Kanser nedeniyle rezeksiyon yapılmış bir hastada %1'dir. Ailede MI geçirme öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, sedanter yaşam, sigara, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi ve ateroskleroz risk faktörleridir. Akciğer kanser cerrahisi, kardiyak açıdan en az "orta" riskli grupta yer almaktadır. Göğüs ağrısı postoperatif torakotomi ağrısı ile karıştırılabilir ya da diyabetik bir hastada ağrı olmayabilir. Elektrokardiyografi değişiklikleri özellikle perikardı açılmış olan hastalarda yanıltıcı olabilir. Enzim değişiklikleri ise ilk saatlerde, yalancı negatif olarak sonuçlanabilir. Bu nedenle şüpheli davranmak ve yakın takip gereklidir. Mortalite gelişen hastalarımızın beş tanesi MI nedeniyle kaybedilmiştir (Tablo 7). Oran literatürle benzerlik göstermektedir.

Önlenilebilir vasküler komplikasyonlar arasında bulunan tromboemboli sıklığı %19-26'dır. Akciğer kanserinde (özellikle adenokarsinom) ve geniş rezeksiyon yapılmış hastalarda daha sıktır. Sıklıkla postoperatif bir-iki gün içinde gelişir. Lobektomi sonrası %0,7, pnömonektomi sonrası %1,4 oranında gelişebilir. Post-op ani hipoksemisi veya kardiyak ritim bozukluğu görülen her hastada pulmoner emboli akla gelmelidir. Nefes darlığı, taşikardi, göğüs ağrısı, ateş, hipoksi, hipokarbi gelişimi uyarıcı olmalıdır. Profilaksi için tüm akciğer rezeksiyonlarında düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve antitrombotik çoraplarla profilaksi yapılmalıdır. Pnömotik kompresyon da etkili bulunmuştur. Kliniğimizde tüm akciğer kanseri rezeksiyonu yapılacak olan hastalara kilograma göre preoperatif dönemden taburcu olduğu güne kadar DMAH ve antitrombotik çorap kullanılmaktadır. Buna rağmen mortalite gelişen hastalarımızdan bir tanesi (sleeve pnömonektomi) masif pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmiştir (Tablo 7).

KHDAK rezeksiyonları sonrasında kanama gelişmesi sıklığı %3 civarındadır. Göğüs duvarı rezeksiyonu ve pnömonektomi yapılan hastalarda sıklık daha fazladır. Kanama sıklıkla bronşial arter ve interkostal damarlardan kaynaklanır. İlk dört-altı saatlik dönemde 200 cc/saat ve üzerindeki kanamalar önemsenmelidir. Drene olmayan pıhtılı hemotoraks unutulmamalıdır. Hastanın medikal tedavisi, kan replasmanı ve re-torakotomi kararının verilebilmesi için en önemli kriter, hastanın içinde bulunduğu hemodinamik durumdur. Postoperatif hemoraji ve hematoma sık görülen komplikasyonlardandır. Bunlar literatüre göre %2-3 oranında görülmektedir (14). Cerrahi yoğun bakım ekibinin yakın takibi ve genellikle medikal tedavi yeterli olur. Ancak yeterli drene olamayan hemorajiler

özellikle pnömonektomi sonrası hematoma yapar. Eğer enfeksiyon parametreleri artarsa mutlaka hematoma evakuasyonu yapılarak ampiyem gelişimi engellemelidir. Bizim çalışmamızda re-torakotomi gerektiren hemoraji 23 hastada görülmüştür (%2,5) (Tablo 5). Oran literatürle benzerlik göstermektedir.

Pulmoner komplikasyonlar içerisinde en sık olanı atelektazidir. Hemen hemen her hastada gelişir, ciddi atelektazi gelişme sıklığı %3-6'dır. İntraoperatif dönemde anestezi indüksiyonu, solunum mekaniğinde değişim, endotrakeal tüp malpozisyonu, yetersiz sekresyon temizliği, mukosilyer aktivitenin bozulması, havayolu hiperreaktivitesi, diafragma rezeksiyonu, göğüs duvarı rezeksiyonu, frenik sinir yaralanması sebepleri ile gelişir. Postoperatif dönemde ise en sık nedenler; göğüs kafesi mekaniğinin bozulması, ağrı, narkotik analjezikler, aşırı oksijen kullanımı sonucu diffüzyon atelektazisi, vokal kord disfonksiyonu, pnömotoraks ve hemotoraksdır. Atelektazi sonucu doku hipoksisi ve asidoz gelişimi olur. Tedavisinde öncelikle ağrı kontrolü ve sekresyon temizliği yapılmalıdır (15). Bizim çalışmamızda ciddi atelektazi %5 oranında görülmüştür. Bu hastalar için solunum fizyoterapisi, nasotrakeal aspirasyon ve FOB ile sekresyon temizliği yapılmıştır. VATS ile lobektomiye yıllar içinde torakotomi ile lobektomiye göre fazla yapmaya başladık (Tablo 3). Bunun ağrı kontrolünde başarılı olduğunu, her ne kadar istatistiksel azalma olmasada atelektazi, pnömonektomi gibi pulmoner komplikasyonları azalttığını düşünüyoruz (Tablo 4).

Postoperatif dönemde gelişen pnömonektomi mortalite ile sonuçlanabilir (16). Etiyolojisinde atelektaziye neden olan faktörlere ek olarak, orofarengeal sekresyonların ve mide içeriğinin aspirasyonu, re-entübasyon, hijyen ve antiseptik kurallarına uyulmaması ve dört saatten uzun süren operasyon sayılabilir. İmmünoşüpresif hastalarda, son üç ay içinde hastanede yatarak tedavi gören hastalarda, sürekli sağlık bakımına ihtiyaç duyan hastalarda (diyaliz, bakımevinde yaşamak, evde sağlık bakımı almak vb.) hastane enfeksiyonu gelişme riski yüksektir. Hastanede edinilmiş enfeksiyonların önemli bir kısmı pnömonektomidir. Etkin genellikle Gram-negatif bakterilerdir. Süratle ampirik antibiyotik tedavisi başlanmalı, kültür sonuçlarına göre düzenlenmelidir. Aspirasyon pnömonektomisi de mortalite ile sonuçlanabilir, kimyasal pnömonektomiye ek olarak bakteriyel pnömonektomi gelişimi mevcuttur. Etkin genellikle Gram-negatif ve anaerobik bakterilerdir. Ameliyatların genellikle lateral dekübitis pozisyonunda yapılması nedeniyle, en sık alt lob superior segmentler etkilenir. Önlemek için nazogastrik sonda kullanımı, proton pompa inhibitörleri, sık aspirasyon, tüp malpozisyonunun önlenmesi için bronkoskopi ile kontrol yapılması önerilmektedir. Cerrahi geçiren hastalarda gelişen "akut solunum yetmezliği" ekstübasyon sonrasında, yeniden entübasyon ve mekanik ventilasyon

gerektiren solunum yetmezliği ya da cerrahiden 48 saat sonra ekstübasyonun sağlanamamasıdır. Postoperatif dönemde tüm hastalarda hipoksi gelişir. Bu tablo genellikle basit olarak atlatılır ancak bazı hastalarda (%0,8-2) klinik tablo ARDS'ye kadar ilerler (17). Ciddi solunum yetmezliği genellikle pnömoni, ARDS, yetersiz havayolu açıklığı, pulmoner emboli, akciğer ödemi nedeniyle gelişir. Diğer etiyolojik sebepler, Preoperatif dönemde pulmoner rezervin doğru hesaplanmamış olması ve planlanandan daha büyük rezeksiyon yapılmış olması, aktif sigara içimi, ateletazi, aspirasyon, ağrı, hastanın operasyon sırasında enfeksiyon geçiriyor olması sayılabilir. Tedavide fizyoterapi, solunum egzersizleri, ağrı kontrolü, bronkodilatör, uygun antibiyotik kullanımı, noninvaziv ventilatör, invaziv ventilatör, Novolung, ekstrakorporeal membran oksijenasyonu kullanımı gerekli olabilir. Bizim çalışmamızda beş yılda 41 pnömoni olgusu görülmüştü (Tablo 4).

ARDS yıllar içinde azalmakla birlikte 10 hastada görüldü ve mortalitesi %80 olarak bulundu (Tablo 5). Literatürde ARDS mortalite oranı %72'dir bizim çalışmamızda sonuç benzer çıkmıştır. Akciğer kanseri nedeniyle opere olanlar genellikle uzun yıllar sigara içmiş, kalan akciğeri anfizematöz olan hasta grubudur. ARDS gelişmesi postpnömonektomik pnömonilerde sık karşılaşılan ve mortalitesi çok yüksek bir tablodur. ARDS mortalite oranı bizim çalışmamızda %80 olarak bulunmuştur.

Plevral komplikasyonlar arasında bulunan ampiyem, en sık pnömoni sonrasında görülürken, ikinci sıklıkla postoperatif olarak gelişir (18) Postoperatif ampiyem gelişimi etiyolojisinde uygunsuz antibiyotik kullanımı, enflamatuvar akciğer hastalıkları, bronkoplevral fistül, yabancı cisim, kronik enfeksiyon, yetersiz drenaj, toraks tüpünün tüpün erken çekilmesi gibi faktörler vardır. Tedavi iki ana başlıkta incelenebilir. İlki ampiyem boşluğunun tedavisi diğeri ise eğer varsa fistülün kapatılmasıdır (19). Bizim çalışmamızda postpnömonektomik bronkoplevral fistül altı hastada (%3,1, 6/191) gelişirken sekiz hastada sadece ampiyem (%0,9, 8/864) gelişmiştir.

UHK, hava kaçağının yedi günden uzun sürmesidir. Bu süre bazı literatürlerde beş gün bazılarında ise 10 gün olarak kabul edilmiştir. Postoperatif dönemde akciğerin tamamen şişmesi ve plevra yaprakları arasındaki boşluğun doldurulması sonrası hava kaçağları genellikle iki-üç gün içinde sonlanır. Amfizem, üst lobektomi, steroid kullanımı, aktif enfeksiyon, plevra yüzeyinde yapışıklıklara neden olan durumlar UHK için risk faktörleridir. (20). Operasyon sırasında, hava kaçağının uzun süreceği öngörülüyorsa intraoperatif dönemde fibrin ürünleri, pnömoperitoneum ve plevral tente uygulanabilir (20,21). Çalışmamızda UHK oranı %9,2 olarak bulunmuştur.

Şilotoraks, aşırı miktarda lenf sıvısının plevral boşlukta yer almasıdır. Genellikle duktus torasikusun veya büyük

dallarından birinin rüptürüne bağlıdır. Sıklıkla sağ taraftadır. Pulmoner rezeksiyonlar sonrası şilotoraks insidansı %1 oranındadır. Ekstraplevral pnömonektomilerde (özellikle sağ), subkarinal, subaortik lenf nodu ve inferior ligament diseksiyonu sırasında duktus torasikus zedelenebilir. Plevral sıvı drenajı açık süt görünümünde ve vizközdür. İçeriğinde trigliserit >110 mg/dL ve kolesterol/trigliserit <1'dir. Başlangıç tedavisi genellikle konservatiftir. Total parenteral nutrisyona geçilir. %25-75 hasta 10-14 günde düzeler. Somatostatin analogları iyileşmeyi hızlandırabilir. Düzeltme olmadığında cerrahi ile duktus ligasyonu yapılması gerekir. Pleurodesis, fibrin glue, talc, radyoterapi, pleuroperitoneal şant ve embolizasyon diğer tedavi seçeneklerindedir (22). Serimizde şilotoraks beş hastada görüldü (%0,6). Üç tanesi TPN ile düzelerken, iki tanesine ductus ligasyonu yapıldı.

Göğüs cerrahisinin en korkulan komplikasyonlarından birisi bronkoplevral fistüldür (BPF). Akciğer parenkimi veya hava yollarının bir traktus kanalı ile plevra ile iştirakli hale gelmesidir. İlk BPF, 1933 yılında Graham ve Singer tarafından yapılan pnömonektomi sonrasında bildirilmiştir ve gelişme sıklığı %0,5-5'tir. Pnömonektomi sonrasında daha siktir (özellikle sağ) ve pnömonektomi sonrasında gelişen BPF'ler %25-70 oranında mortalite oranına sahiptir. En sık ölüm nedeni aspirasyon pnömonisidir. Hastaya ait ve cerrahi tekniğe ait risk faktörleri mevcuttur. Hastaya ait risk faktörleri arasında; ileri yaş, malnutrisyon, neoadjuvan radyoterapi, diabetes mellitus, tüberküloz varlığı, mukozada enfeksiyon/enflamasyon, postoperatif mekanik ventilasyon gereksinimi sayılabilir. Cerrahi tekniğe ait risk faktörleri ise; bronş cerrahi sınırda pozitiflik, uzun güdük bırakılması, bronşun aşırı diseksiyonu, bronş güdüğünün yanlış veya yetersiz suture edilmiş olması, pnömonektomi (özellikle sağ) yapılması sayılabilir. Erken dönemde (ilk 10 gün) gelişen BPF'den cerrahi teknik sorumlu tutulmaktadır. Fistülün küçük olması durumunda hasta asemptomatik ya da minimal semptomatik olabilir. Mevcut drenen yoğun hava kaçağı mevcut, dreni alınmış olan hastalarda solunum sıkıntısı, deri altı amfizemi, mediastinal şift ve hipoksi görülebilir. Pnömonektomi sonrasında grafide sıvı seviyesinin düşmesi ve pozisyonel olarak sekresyon artışı vardır. Geç dönemde ateş, ampiyem ile ortaya çıkabilir. Tanı için posteroanterior grafi, torasentez, bronkoskopi yapılabilir. Tedavi BPF'nin erken/geç olmasına, yapılan operasyonun tipine, plevral boşluğun kontaminasyonuna ve hastanın genel durumuna göre değişir. İlk olarak hasta, etkilenen kısmı aşağı gelecek şekilde tutulmalı ve tüp torakostomi uygulanmalıdır. Daha sonra fistülün kapatılması, plevral boşluğun sterilizasyonu ve obliterasyonu planlanır. Bronş revizyonu ve VAC gibi kavite kapatıcı tedaviler de denenebilir (23). BPF çalışmamızda iki hastada (%0,2)

görülmüştür ve literatürde bildirilen oranların oldukça altında bulunmuştur.

Çalışmanın dahil olduğu beş yıllık periyotta 235 hastada en az bir postoperatif komplikasyon gelişti (%27,2). Allen ve ark.'nın (24) yaptığı çalışmada bu oran %36 bulunmuştur. Çalışmamızda 20 hastada mortalite görüldü (%2,3). Allen ve ark.'nın (24) verilerinde bu %2 oranında bulunmuştur.

Hastanemizde hasta yoğunluğundaki artışla birlikte KHDAK nedeniyle yapılan operasyonlarda istatistiksel artış ($p<0,001$) olmasına rağmen yoğun bakım kalış süresinde ortalaması 1,2 olarak kalmış ve değişmemiştir (Tablo 2). Ayrıca erkek cinsiyetin baskınlığıda devam etmiştir ($p<0,001$) (Tablo 1). Yapılan rezeksiyon tipi açısından pnömonektomi oranında azalma olsa da istatistiksel olarak fark saptanmamış ($p=0,090$), ancak lobektomi oranında istatistiksel olarak anlamlı artış bulunmuştur ($p<0,001$). Bu da pnömonektomi gibi morbidite ve ARDS gibi mortalitesi yüksek komplikasyonu olan operasyonlar yerine sleeve lobektomi gibi ileri tekniklerin kullanımına çalışıldığını göstermektedir. Cerrahi yaklaşım biçimi açısından VATS ile yapılan rezeksiyonların sayısı ve oranında da yıllar içinde artışın ($p<0,001$) olması, her ne kadar morbiditede etkisi istatistiksel olmasada ($p=0,622$), cerrahi teknikte ilerleme olduğunu düşündürmektedir (Tablo 3, 4).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın retrospektif olması, operasyonları farklı cerrahların yapmış olması, hastanemizin multidisipliner bir hastane olmaması nedeniyle postoperatif dönemde komplikasyon gelişen bazı hastaların başka hastanelere gönderilmek zorunda kalınması, dolayısıyla bu hastaların takibi ile ilgili zayıflık bulunması çalışmamızın zayıf yönleridir.

Sonuç

Çalışmamız, KHDAK için rezeksiyon cerrahisi sonrası, mortalite oranlarında azalmanın yanı sıra akciğer kanseri cerrahisinde en sık yapılan lobektomi morbiditesinde de anlamlı azalma sağlanabildiğini göstermiştir. Bu durum VATS ile yapılan lobektomilerin artmasına, hastanemizin ağırlıklı göğüs hastalıkları ve göğüs cerrahisi alanında çalışan bir hastane olmasına ve tedavi süreçlerinin deneyimli ekip ile yapıyor olmasına bağlanabilir.

Yazarlık Katkıları

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

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Çalışma sırasında maddi destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374-403.
2. Karapınar K, Aydoğmuş Ü, Cansever L, Kocatürk C, Saydam O, Bedirhan MA. Factors Affecting Postoperative Morbidity and Mortality in Patients Who Received Neoadjuvant Therapy for Lung Cancer. *J Clin Anal Med* 2015;6(suppl 3):299-302.
3. Dieleman EMT, Uitterhoeve ALJ, van Hoek MW, et al. Concurrent daily Cisplatin and high dose radiotherapy in patients with stage III non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;102:543-51.
4. Tong S, Qin Z, Wan M, Zhang L, Cui Y, Yao Y. Induction chemoradiotherapy versus induction chemotherapy for potentially resectable stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 2018;10:2428-36.
5. Kaiser D. Early and late postoperative complications in thoracic surgery interventions. *Pneumologie* 1991;45:147-52.
6. Karamichalis JM, Putnam JB Jr, Lambright ES. Cardiovascular complications after lung surgery. *Thorac Surg Clin* 2006;16:253-60.
7. Terzi A, Furlan G, Chiavacci P, Dal Corso B, Luzzani A, Dalla Volta S. Prevention of atrial tachyarrhythmias after non-cardiac thoracic surgery by infusion of magnesium sulfate. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996;44:300-3.
8. Bayliff CD, Massel DR, Incelet RI, et al. Propranolol for the prevention of postoperative arrhythmias in general thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 1999;67:182-6.
9. Jakobsen CJ, Bille S, Ahlburg P, Rybro L, Hjortholm K, Andresen EB. Perioperative metoprolol reduces the frequency of atrial fibrillation after thoracotomy for lung resection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:746-51.
10. Amar D, Roistacher N, Rusch VW, et al. Effects of diltiazem prophylaxis on the incidence and clinical outcome of atrial arrhythmias after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:790-8.
11. Lindgren L, Lepántalo M, von Knorring J, Rosenberg P, Orko R, Scheinin B. Effect of verapamil on right ventricular pressure and atrial tachyarrhythmia after thoracotomy. *Br J Anaesth* 1991;66:205-11.
12. Lanza LA, Visbal AI, DeValeria PA, Zinsmeister AR, Diehl NN, Trastek VF. Low-dose oral amiodarone prophylaxis reduces atrial fibrillation after pulmonary resection. *Ann Thorac Surg* 2003;75:223-30.
13. Van Mieghem W, Coolen L, Malysse I, Lacquet LM, Deneffe GJ, Demedts MG. Amiodarone and the development of ARDS after lung surgery. *Chest* 1994;105:1642-5.
14. Sayar A, Metin M, Ölçmen A, et al. Retorakotomiye Neden Olan Postoperatif Kanamalar: Etiyoloji, Tedavi ve Sonuçları. *GKDC Dergisi* 1998;6:342-6.

15. Günlüoğlu MZ. Postoperatif Pulmoner Komplikasyonlar. Yücel O, Genç O, editörler. Journal of Clinical and Analytical Medicine Kitap Serisi, Akciğer Hastalıkları ve Tedavisi. DOI: 10.4328/JCAM.516.
16. Kalaycı G, Dilege Ş. Akciğer Cerrahisi Sonrası Komplikasyonlar ve Tedavisi, Yüksel M, Kalaycı NG, editörler. Göğüs Cerrahisi. İstanbul: Özlem Grafik Matbaacılık; 2001. s 807-16.
17. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. Am J Crit Care 2004;13:384-93.
18. Reichert M, Pösentrup B, Hecker A, Padberg W, Bodner J. Lung decortication in phase 3 pleural empyema by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS)-results of a learning curve study. J Thorac Dis 2018;10:4311-20.
19. Işık H. Postoperatif Komplikasyonlar. Yücel O, Yıldızhan A, editörler. Göğüs Cerrahisi Cep Kitabı. Ankara. Merkez Repro Ltd. Şti; 2012.s.28-31.
20. Clavero MJ, Cheyre EJ, Solovera EM, Aparicio PR. Transient diaphragmatic paralysis by continuous para-phrenic infusion of bupivacaine: a novel technique for the management of residual spaces. Ann Thorac Surg 2007;83:1216-8.
21. Kılıçgün A, Gökçe M. Ameliyat Sonrası Görülen Komplikasyonlar. Ökten İ, Kavukçu HŞ, editörler. Göğüs Cerrahisi. 2. Baskı. İstanbul: Promat Basım Yayın; 2013. s.435-54.
22. Sekine Y, Chiyo M, Iwata T, et al. Perioperative rehabilitation and physiotherapy for lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg 2005;53:237-43.
23. Karapınar K, Saydam O, Metin M, et al. Experience with Vacuum-Assisted Closure in the Management of Postpneumonectomy Empyema: An Analysis of Eight Cases. Thorac Cardiovasc Surg 2016;64:258-62.
24. Allen MS, Darling GE, Pechet TT, et al. ACOSOG Z0030 Study Group. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial. Ann Thorac Surg 2006;81:1013-9.



Üst Solunum Yolu Obstrüksiyonlu Çocuk Hastalarda Kardiyak Fonksiyonların Değerlendirmesi

Evaluation of Cardiac Function in Pediatric Patients with Upper Airway Obstruction

© Taliha Öner, © Şehmuz Tekin*, © Zeynep Yıldız Yıldırım**, © Berna Uslu Coşkun***

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

*Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematolojisi Kliniği, İstanbul, Türkiye

***Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kulak Burun Boğaz Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Üst solunum yolu obstrüksiyonu, çocuklarda çoğu geri dönüşümlü olan kardiyak ve pulmoner fonksiyon bozukluklarına yol açabilmektedir. Biz adenoid veya tonsiller hipertrofi nedeniyle ameliyat kararı alınan çocuklarda üst solunum yolu obstrüksiyonunun kalp üzerine etkilerini değerlendirdik.

Yöntemler: Çalışmaya kulak burun boğaz kliniğine başvuran ve üst solunum yolu obstrüksiyonu tanısıyla operasyon kararı alınmış beş ile 17 yaş arasında 30 hasta ile 30 sağlam çocuk alındı. Tüm olguların pik nazal inspiratuvar akımları (PNIF) ölçülüp, ekokardiyografik (EKO) ve elektrokardiyografik değerlendirmeleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı 9,43±2,51 yıldır. Hasta grubunun PNIF ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düşüktü (hasta: 110,0±43,9 L/dk, kontrol:140,7±39,4 L/dk p=0,006). Grupların EKG'de bakılan parametrelerinden P dalga yüksekliği ortalaması hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptandı (p=<0,001). Hasta ve kontrol gruplarının EKO'da bakılan parametrelerinden pulmoner ejeksiyon zamanı ortalaması hasta grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşük saptandı.

Sonuç: Hasta grubunun PNIF ortalamasının düşük saptanması, solunum yolu direncinin arttığını göstermektedir, PNIF değerinin 110 L/dk altında olması sağ kalp fonksiyonlarını etkileyebilir. PNIF değeri çocuk doktorları tarafından tonsiller ve/veya adenoid hipertrofi çocuklarda cerrahi zamanı göstermede tarama amaçlı kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Pik nazal inspiratuvar akım, sağ kalp fonksiyonları, adenoid hipertrofisi

Abstract

Aim: Upper respiratory tract obstruction can cause cardiac and pulmonary dysfunction in children, which are largely reversible. We assessed the impact of upper respiratory tract obstruction on cardiac function in children scheduled for surgery for adenoidal and/or tonsillar hypertrophy.

Methods: In total, 30 patients who were admitted to the ear nose and throat outpatient clinic and were scheduled for surgery for adenoidal and/or tonsillar hypertrophy and 30 control subjects were included into study. Peak nasal inspiratory flow (PNIF) was measured in all subjects, and echocardiographic and electrocardiographic examinations were performed.

Results: The mean age of the patients was 9.43±2.51 years. The mean PNIF was significantly lower in patients (110.0 ± 43.9 L/min) than in the control group (140.7±39.4 L/min; p=0.006), and the mean P wave amplitude was significantly higher in patients than in controls (p<0.001). The mean pulmonary ejection time (ET) was significantly shorter in patients than in controls.

Conclusion: Lower mean PNIF values in the patient group indicated increased airway resistance, suggesting that PNIF values below 110 L/min may affect right heart function. PNIF can be used by the pediatrician for screening to guide surgeons in children with adenoidal and/or tonsillar hypertrophy.

Keywords: Peak nasal inspiratory flow, right cardiac function, adenoid hypertrophy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Taliha Öner

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

Tel.: +90 505 657 65 35 E-posta: talihaoener@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3581-8510

Geliş Tarihi/Received: 26 Şubat 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18 Ekim 2018

©Telif Hakkı: 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

Giriş

Tedavi edilmeyen çocuklarda kronik üst hava yolu obstrüksiyonu; sekonder enürezise, sabah şiddetli baş ağrılarına, iştah kaybına, davranış bozukluklarına, okul performansında bozulmaya ve büyüme-gelişme geriliğine yol açabilir. İlerleyen olgularda akciğer ventilasyon eksikliği; kronik hipoksi, hiperkapni, sağ kalp hipertrofisi, kor pulmonale ve pulmoner ödem gibi birçok kardiyopulmoner komplikasyonlar ortaya çıkabilir (1).

Yöntemler

Hasta seçimi

Her bir ebeveyninden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış ve çalışma protokolü kurumsal etik komite tarafından onaylanmıştır. Kulak burun boğaz polikliniği tarafından izlenen ve adenoid hipertrofisi ve/veya tonsiller hipertrofi tanısı konulan, bu nedenle operasyon kararı alınmış beş ile 17 yaş arasındaki 30 hasta ile çocuk kardiyoloji polikliniğine üfürüm duyulması üzerine başvurup masum üfürüm tanısı konulmuş fizik muayene ve laboratuvar tetkiklerinde patoloji saptanmayan 30 sağlam çocuk çalışmaya alındı. Otuz kişilik hasta grubunda 12 kız ve 18 erkek çocuk, 30 kişilik kontrol grubunda ise sekiz kız ve 22 erkek çocuk mevcuttu. Bilinen kalıcı hastalığı olanlar, immün sistem yetersizliği olanlar, orta veya ağır malnütrisyonu olanlar, konjenital veya genetik hastalığı olanlar, tekrarlayan ve/veya kronik akciğer hastalığı olanlar, steroid tedavisi alanlar, akut enfeksiyonu olanlar ile bilinen kardiyolojik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kulak burun boğaz polikliniğinde adenoid hipertrofi ve/veya tonsiller hipertrofi ön tanılı olgularda sık enfeksiyon geçirme, horlama, burun tıkanıklığı ve az duyma semptomları değerlendirildi ve fizik muayene, nazofarengoskopi ile adenoid hipertrofi ve/veya tonsiller hipertrofi tanısı kesinleştirildi. Operasyon öncesi dönemde hastaların elektrokardiyografi (EKG), ekokardiyografi (EKO) ve pik nazal inspiratuvar akımı (PNIF) değerleri kaydedildi. Çalışmamızda; tüm hastaların EKG'deki P dalga yüksekliği, PNIF ortalaması ve EKO'da mitral ve triküspit kapaktan darbeli Doppler (PWD) ile alınan erken diyastolik (E) ve geç diyastolik (A) dalga hızları, doku Doppler ile bakılan mitral lateral duvar-septal duvar-triküspit lateral duvar Sa, Ea, Aa dalga hızları, sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVED), pulmoner ejeksiyon zamanı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF), kısalma fraksiyonu (KF) değerleri kaydedildi. Triküspit kapakta görülen yetersizlik akımı tüm hastalarımızda vardı. Fakat solunum yolu probleminde dolayı, görüntü kalitesi iyi olmadığı için pik akım hızına net düşülemeyebileceğinden hastalar arasında TY derecesi açısından karşılaştırma yapılmadı. Hasta ve kontrol grubunda tüm parametrelerin ortalama değerleri hesaplandı, her parametre için hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı istatistiksel fark olup olmadığı araştırıldı.

Elektrokardiyografi (EKG):

Atriyumların depolarizasyonu P dalgası tarafından yansıtıldığından atriyum büyümesi ile ilgili değerlendirme P dalgası değişikliklerine dayanarak yapılır. Sağ atriyum büyümesinin tanı kriteri II, III, aVF'de P dalgası yüksekliğinin 2,5 mm veya daha fazla olmasıdır (2).

Ekokardiyografi: EKO'nun en önemli klinik kullanımlarından birisi sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesidir. M-mode, Doppler EKO, doku Doppler EKO yöntemleri ile normal EF'ye rağmen kalp fonksiyonlarındaki bozulmayı erken tanımlamak mümkündür (3).

Doppler Ekokardiyografi

PW Doppler (Darbeli Doppler)

Sol ventrikül ve sağ ventrikül doluş şekilleri, mitral ve triküspit akım dalgaları bu yöntemle kaydedilir. Mitral ve triküspit akımları için apikal dört boşluk konumunda sample volüm atriyoventriküler kapak yaprakçıklarının hemen üzerinde ve mümkün olduğunca akıma paralel yerleştirilir. Atriyumdan ventriküle geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir. İki kısımdan oluşur: diyastolik erken doluş (E), diyastolik geç doluş (A). Normal akım dalgaları önyük-ardyük değişiklikleri, solunum, yaş ve kalp hızından etkilenmektedir; yaşla birlikte A dalgasında artış görülürken E/A oranı azalmaktadır. Bu akımlar kalbin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır (3).

Doku Doppler Görüntüleme

Bu görüntüleme esas olarak hareket eden dokulardan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan, miyokarttan kaynaklanan yüksek amplitüt, düşük frekanslı Doppler dalgalarının kullanıldığı bir yöntemdir. Bu yöntem diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül gevşemesi, sertlik ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Diyastolik fonksiyon bu yöntemle önyükten etkilenmeden değerlendirilebilir. İki boyutlu dört boşluk görüntüleme sample volüm mitral ve triküspit kapağın lateral anuluse yapıştığı yerin 0,52 cm uzaklığına konur. Anuler harekete paralel akım gönderilir. Bu incelemede sistol 2 fazda izlenir: izovolümetrik kasılma zamanı ve sistolik kasılma zamanı. Diyastol 4 fazda incelenir: izovolümetrik gevşeme zamanı, erken hızlı doluş fazı, diyastazis fazı, geç diyastolik yavaş doluş fazıdır (3).

Sa (sistolik hız): Kalp kasının sistolik fonksiyonlarının direkt ölçümüdür. Belirgin azalmış EF'de daima azalır. Azalmış Sa dalgası normal EF'si olan kalp kası hastalıklarını da gösterebilir. Ea (erken diyastolik hız): Mitral anulusun erken diyastolde longitudinal hareketinin hızıdır. Ön yükten etkilenmez. Azalması hasarlanmış miyokardiyel gevşemeyi gösterir. Aa (geç diyastolik hız): Atriyel kontraksiyonu gösterir. miyokardiyel esneklik azaldığında artar.

Pik Nazal İspiratuvar Akımı

PNIF üst hava yolu tıkanıklığının değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm yöntemidir. Nazal konjesyon, üst solunum yolu hastalıklarının en sık rastlanan semptomudur. Alerjik rinit başta olmak üzere kronik nazal konjesyonu olan hastalarda nazal hava yolu açıklığının değerlendirilmesi gerekmektedir. Nazal hava yolu açıklığını değerlendirmek için rinomanometri, akustik rinometri, video-endoskopik foto-dokümantasyon ve PNIF kullanılmaktadır. Diğerlerine göre pratik, hızlı ve ucuz olması nedeniyle PNIF avantajlı bulunmaktadır (4).

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca olarak verildi. Bağımsız iki grup arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları; normal dağılım koşulu sağlandığında Student t-test, sağlanmadığında ise Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda kategorik değişkenin oranları arasındaki farklar ki-kare analizi ile test edildi. Sayısal değişkenler arası ilişkiler parametrik test koşulu sağlandığında Pearson korelasyon analizi, sağlanmadığında Spearman korelasyon analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 12 (%40) kız, 18 (%60) erkek toplam 30 hasta ile sekiz (%26,6) kız, 22 (%73,3) erkek toplam 30 kontrol dahil edildi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). Hastaların ortalama yaşı $9,43 \pm 2,51$ yıldır. Hasta ve kontrol gruplarının EKG'de bakılan parametrelerinden P dalgası yüksekliği ortalama, patolojik sınırdan olmasa da hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p < 0,001$)

(Tablo 1). Hasta grubunun PNIF ortalaması $110,0 \pm 43,9$ L/dk, kontrol grubunun PNIF ortalaması $140,7 \pm 39,4$ L/dk idi. Hasta grubunun PNIF ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ($p = 0,006$) (Tablo 2). Hasta ve kontrol grubu arasında darbeli Doppler ile bakılan mitral ve triküspit kapak E ve A dalga hızları, LVEDd, EF (%), KF (%) arasında anlamlı fark saptanmadı; sadece hasta grubunun pulmoner ejeksiyon zamanı (ET) kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük bulundu ($p = 0,001$) (Tablo 3). Hasta grubu ve kontrol grubunun doku Doppler dalga hızları karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4).

Tartışma

Adenoid hipertrofi ve/veya hipertrofik tonsiller kronik nazal konjesyona neden olan sık karşılaşılan hastalıklardır. Nazal konjesyon kronik üst hava yolu obstrüksiyonuna yol açar. Artmış nazal direnç akciğer ventilasyonunda bozulmalara ve kardiyopulmoner hastalık ve komplikasyonlara neden olabilir (5). Kardiyak disfonksiyona neden olan ağır üst solunum yolu obstrüksiyonunun en önemli nedeni tonsillerin,

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının p dalga yüksekliklerinin karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	Ort ± SD	Ortanca	Ort ± SD	Ortanca	
EKG P dalgası	$1,95 \pm 0,44$	2	$1,37 \pm 0,47$	1	$< 0,001$

Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarının PNIF ortalaması

	Hasta		Kontrol		p
	Ort ± SD	Ortanca	Ort ± SD	Ortanca	
PNIF ortalama	$110,0 \pm 43,9$	99	$140,7 \pm 39,4$	143	0,006

PNIF: Pik nazal inspiratuvar akımı, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma

Tablo 3. Hasta ve kontrol grupların ekokardiyografide darbeli Doppler ve M-mode ile bakılan parametreleri

		Hasta		Kontrol		p
		Ortanca	Ort ± SD	Ortanca	Ort ± SD	
Mitral kapak	E (m/sn)	$1,15 \pm 0,19$	1,15	$1,09 \pm 0,16$	1,10	0,160
	A (m/sn)	$0,57 \pm 0,09$	0,57	$0,52 \pm 0,13$	0,50	0,071
Triküspit kapak	E (m/sn)	$0,68 \pm 0,12$	0,66	$0,64 \pm 0,11$	0,62	0,187
	A (m/sn)	$0,35 \pm 0,09$	0,33	$0,33 \pm 0,06$	0,31	0,510
LVED (cm)		$3,68 \pm 0,53$	3,60	$3,83 \pm 0,41$	3,75	0,107
EF (%)		$70,80 \pm 5,19$	71	$69,67 \pm 4,73$	71	0,380
KF (%)		$39,67 \pm 4,10$	39,5	$38,77 \pm 3,82$	39,5	0,383
Pulmoner ET (m/sn)	$253,40 \pm 20,01$	251		$274,70 \pm 23,67$	280	0,001

PWD: Darbeli Doppler, EKO: Ekokardiyografi, E: Erken diastolik, A: Geç diastolik, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, KF: Kistik fibrozis

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubun doku Doppler akım hızları						
		Hasta		Kontrol		p
		Ort ± SD	Ortanca	Ort ± SD	Ortanca	
Mitral	Sa	0,093±0,014	0,095	0,091±0,013	0,090	0,623
	Va	0,169±0,029	0,170	0,164±0,026	0,165	0,483
	Aa	0,076±0,017	0,075	0,068±0,017	0,070	0,071
Septal	Sa	0,071±0,011	0,070	0,066±0,009	0,070	0,048
	Va	0,130±0,019	0,130	0,123±0,016	0,120	0,121
	Aa	0,058±0,009	0,060	0,056±0,012	0,060	0,359
Triküspit	Sa	0,142±0,021	0,140	0,135±0,017	0,130	0,288
	Va	0,166±0,033	0,170	0,153±0,022	0,155	0,074
	Aa	0,112±0,016	0,110	0,108±0,021	0,105	0,478

Sa: Sistolik hız, Aa: Geç diyastolik hız, Ort: Ortalama, SD: Standart sapma, Va: Vasküler akış hızı

adenoidin veya her ikisinin birden büyük olmasıdır (6). Pratik, hızlı ve ucuz olması nedeniyle üst hava yolu obstrüksiyonu tanısında PNIF kullanılmaktadır. PNIF'nin düşük olması nazal hava yolu obstrüksiyonunun olduğunu göstermektedir (4). Çalışmamızda üst solunum yolu obstrüksiyonu olan hastalarda PNIF kontrol grubuna göre azalmış saptandı. PNIF ortalaması hasta grubunda 110,0±43,9 L/dk saptanmış olup 110 L/dk'nin altındaki değerlerde sağ kalp fonksiyonlarında etkilenme başladığını düşündürmektedir. Çocukluk yaş grubuna ait normal değerlere ait veri çok olmamakla birlikte bizim çalışmamızda 5-17 yaş arası normal PNIF değerleri 140,7±39,4 L/dk olarak saptanmıştır. Elektrokardiyografideki P dalgasının ilk kısmı sağ atriyum, ikinci kısmı ise sol atriyum gösterir. P dalga yüksekliğinin artması sağ atriyumun genişlediğinin göstergesidir. Çalışmamızda adenoid hipertrofi ve/veya tonsiller hipertrofisi olan hastalarda kontrol grubuna göre P dalga yüksekliğinin anlamlı oranda artmış olması sağ atriyumda dilatasyon başladığının göstergesi olarak kabul edilmiştir. Adenotonsiller hipertrofiye bağlı kardiyak komplikasyonların sebebi hipoventilasyondur. Hipoventilasyon hipoksemi ve/veya hiperkarbi ile sonuçlanır. Bu durum pulmoner vazokonstriksiyona neden olarak pulmoner vasküler yatakta geri dönüşümlü veya dönüşümsüz değişikliklere neden olur (7). Kalp fonksiyonları değerlendirilirken sistolik disfonksiyondan önce diyastolik fonksiyon bozukluğu oluşur. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda da triküspit ve mitral kapağın PW ile bakılan E dalga hızında azalma, A dalga hızında artış ve ET'de kılma olur. Ejeksiyon zamanı sistolik akımın başlangıcı ve sonu arasındaki zaman aralığıdır (8). Ejeksiyon zamanındaki azalmanın ventrikül disfonksiyonunu gösterdiğini vurgulayan çalışmalara bakacak olursak; Ocal ve ark. (8) çalışmasında doxorubisin alan hastalarda sol ventrikül ejeksiyon

zamanında azalma olduğu; Noori ve Mehralizadeh (9) çalışmasında da asemptomatik talasemi majörlü hastalarda aorta ve pulmoner arter ET'nin kontrol grubuna göre azalmış olduğu vurgulanmıştır. Scapellato ve ark. (10) çalışmasında ise pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner ET arasında negatif yönde zayıf korelasyon bulunmuştur. Leier ve ark. (11) aorta ET'nin azalmanın stroke volümdeki azalmaya sekonder olduğunu; Hirschfeld ve ark. (12) da büyük arter transpozisyonu tanılı hastalarda yaptıkları çalışmalarında pulmoner ET'deki azalmanın ön yükün (afterload) yüksekliğine bağlı geliştiğini ifade etmişlerdir. Hayvan çalışmalarında da sol ventrikül ET'deki azalma ön yük artışına bağlanmıştır. Çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre pulmoner ET'nin azalmış olması hasta grubunda sağ ventrikülün diyastolik fonksiyonlarında bozulma olduğunu düşündürmüştür. Tatlıpınar ve ark. (13) 95 çocukla yaptıkları çalışmalarında adenoid ve tonsiller hipertrofili olgular sadece adenoid hipertrofisi, sadece tonsil hipertrofisi ve normal çocuklarla ortalama pulmoner arter basıncı ve miyokardiyel performans indeksi ölçümlerine göre karşılaştırılmış, adenoid ve tonsiller hipertrofili grubun kardiyopulmoner hastalık açısından en riskli olduğu sonucuna varılmıştır. Wilkinson ve ark. (14) yaptıkları çalışmada adenotonsiller hipertrofiye bağlı pulmoner hipertansiyon oranını %3,3 olarak bulmuşlardır. Adenotonsillektomi yapılan hastaların büyük çoğunluğunda postoperatif klinik olarak düzleme saptanmıştır (15). Seksen çocuğun dahil edildiği başka bir çalışmada, adenoid hipertrofili çocuklarda kardiyopulmoner değişikliklerin nadir olmadığı, erken tanı ve üst hava yolu obstrüksiyonunun erken tedavisinin ciddi kardiyopulmoner komplikasyonları önleyeceği bildirilmiştir (16). Duman ve ark. (17) 21 ileri adenotonsiller hipertrofisi olan hasta ile yaptıkları çalışmada bu grupta sağ ventrikül miyokard performans

indeksinin bozulduğunu saptamışlar ve cerrahi sonrası bu bulguların düzeldiğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunun EKO parametreleri değerlendirildiğinde iki grup arasında doku Doppler akım hızları, sol ventrikül EF, KF, LVEDd değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Bunun sebebi EKO'daki değişikliklerin daha uzun zaman gerektirmesi ve hastalarımızın yaş ortalamasının küçük olmasına bağlandı. Çalışmamızda EKG'deki P dalga yüksekliği ve EKO'daki pulmoner ET'nin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olması bize adenoid hipertrofi ve/veya hipertrofik tonsilleri olan çocuklarda özellikle PNIF değeri 110,0±43,9 L/dk altında olduğunda sağ ventrikül fonksiyonlarında etkilenme başladığını düşündürmüştür. Bu değerlerin çocuk hekimleri tarafından cerrahiye öngörmede kullanılabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Hasta sayısı daha fazla olabilirdi. Ameliyat öncesi bulgular ameliyat sonrası bulgularla karşılaştırılsa ve EKG ile EKO ölçümlerinin normale dönüş süresi belirlense çalışma daha değerli olabilirdi. Atriyum çapı ile p dalga amplitüdü korelasyonu gösterilmemesi de çalışmanın kısıtlılıklarından biridir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: T.Ö. Dizayn: T.Ö. Veri Toplama veya İşleme: Ş.T. Analiz veya Yorumlama: T.Ö., Ş.T. Literatür Arama: T.Ö., Z.Y.Y., B.U.C. Yazan: T.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

- Moser RJ, Rajagopal KR. Obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Arch Intern Med* 1987;147:1265-7.
- Longmore M. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. 8th ed. Oxford University Press; 2004.
- Dallaire F, Slorach C, Hui W, et al. Reference values for pulse wave Doppler and tissue Doppler imaging in pediatric echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002167.
- Boelke G, Berger U, Bergmann KC, et al. Peak nasal inspiratory flow as outcome for provocation studies in allergen exposure chambers: a GA2LEN study. *Clin Transl Allergy* 2017;7:33.
- Demain JG, Goetz DW. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal air way obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics* 1995;95:355-64.
- Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep-disordered breathing in children. *Pediatrics* 1996;98:871-82.
- Blum RH, McGowan FX Jr. Chronic upper airway obstruction and cardiac dysfunction: anatomy, pathophysiology and anesthetic implications. *Paediatr Anaesth* 2004;14:75-83.
- Ocal B, Oğuz O, Karademir S, et al. Myocardial performance index combining systolic and diastolic myocardial performance in doxorubicin-treated patients and its correlation to conventional echo/Doppler indices. *Pediatr Cardiol* 2002;23:522-7.
- Noori NM, Mehralizadeh S. Echocardiographic evaluation of systolic and diastolic heart function in patients suffering from beta-thalassemia major aged 5-10 years at the Zahedan Research Center for Children and Adolescent Health. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010;10:150-3.
- Scapellato F, Temporelli PL, Eleuteri E, Corrà U, Imparato A, Giannuzzi P. Accurate noninvasive estimation of pulmonary vascular resistance by Doppler echocardiography in patients with chronic failure heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1813-9.
- Leier CV, Sahar D, Hermiller JB, Unverferth DV. Combining left ventricular systolic time intervals and M-mode echocardiography in the evaluation of primary pulmonary hypertension in women. *Clin Cardiol* 1985;8:166-72.
- Hirschfeld S, Meyer R, Schwartz DC, Korfhagen J, Kaplan S. Measurement of right and left ventricular systolic time intervals by echocardiography. *Circulation* 1975;51:304-9.
- Tatlıpınar A, Biteker M, Meriç K, Bayraktar Gİ, Tekkeşin Aİ, Gökçeer T. Adenotonsillar hypertrophy: correlation between obstruction types and cardiopulmonary complications. *Laryngoscope* 2012;122:676-80.
- Wilkinson AR, McCormick MS, Freeland AP, Pickering D. Electrocardiographic signs of pulmonary hypertension in children who snore. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:1579-81.
- Görür K, Döven O, Unal M, Akkuş N, Ozcan C. Preoperative and postoperative cardiac and clinical findings of patients with adenotonsillar hypertrophy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2001;59:41-6.
- Blum RH, McGowan FX Jr. Chronic upper airway obstruction and cardiac dysfunction: anatomy, pathophysiology and anesthetic implications. *Paediatr Anaesth* 2004;14:75-83.
- Duman D, Naiboglu B, Esen HS, Toros SZ, Demirtunc R. Impaired right ventricular function in adenotonsillar hypertrophy. *Int J Cardiovasc Imaging* 2008;24:261-7.



Ağrısız Doğuma Yaklaşımın Değerlendirilmesi: Anket Çalışması

Assesment of the Approach to the Painless Delivery: A Survey Study

© Duygu Demiröz Aslan, © Neslihan Altunkaya*, © Ayşe Gül Ferlengez

İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

Öz

Amaç: Doğum travayı sırasında oluşan ağrıyı giderebilmek; annenin doğum olayına fiziksel ve duygusal olarak katılımını sağlar ve istenmeyen maternal ve fetal etkileri azaltabilir. Kadın Hastalıkları ve Doğum alanında görev yapan hekimlerin ağrısız doğuma yaklaşımlarını değerlendirmek amacıyla bu anket çalışmasını planladık.

Yöntemler: Türkiye genelinde halen çalışmakta olan kadın hastalıkları ve doğum alanında görev yapan hekimlerin ağrısız doğuma yaklaşımı ile ilgili 10 sorudan oluşan anket çalışması yapıldı. Doksan sekiz hekimin cevapları değerlendirildi.

Bulgular: Türkiye genelinde kliniklerde ağrısız doğumun yaygın olmadığı, hastalara ağrısız doğum seçeneği sunulma oranının düşük olduğu ve bilgilendirmenin yetersiz olduğu görüldü. Ayrıca hekimlerin doğum eylemi üzerine etkilerinde ortak bir görüşte olmadıkları sonucuna varıldı.

Sonuç: Ağrısız doğum uygulamasının yaygınlaştırılmasında anesteziyolojilerin yanında kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin de payı büyüktür. Hastayı gebelik boyunca takip eden kadın hastalıkları ve doğum hekimlerinin süreç içerisinde hastayı bilgilendirmesinin; hasta istemine bağlı sezaryen oranını azaltabileceğini de vurgulamak isteriz.

Anahtar Sözcükler: Ağrısız doğum, anket, normal doğum

Abstract

Aim: Being able to relieve pain that occurs during delivery provides physical and emotional involvement of the mother in the birth and could reduce maternal and fetal undesirable effects. We planned this questionnaire study to evaluate the painless delivery approaches of physicians working in the fields of gynecological diseases and obstetrics.

Methods: A survey was made consisting of 10 questions about the painless delivery approaches with the gynecologists and obstetricians in Turkey. Ninety-eight physicians' answers were evaluated.

Results: It was observed that the painless birth in the clinics was not widespread, the low painless delivery options offered rate was low and the informing was inadequate in clinics throughout Turkey. In addition, it was concluded that physicians did not have a common idea to the effect on the action of delivery.

Conclusion: The role of gynecologists and obstetricians, as well as anesthesiologists, is great in spreading painless delivery practice. We also wanted to emphasize that informing the patient during pregnancy by the gynecologic diseases and obstetricians may reduce the rate of cesarean delivery due to the patient's request.

Keywords: Painless delivery, survey, normal delivery

Giriş

Kadınların hayatları boyunca yaşayabilecekleri en şiddetli ağrılardan biri doğum ağrısıdır. Doğum korkusu ve doğumla ilgili çelişik duygular gebelik sürecinin normal bir parçasıdır (1). Bazı araştırmalara göre; gebenin daha önce sorunlu bir doğum deneyimi yaşamış olmasının ya da obstetrik komplikasyon geçirmiş olmasının doğum korkusuna etkisi vardır (2). Ağrı ve emosyonel stresin oluşturduğu artmış katekolamin ve kortizol düzeyi ile

uterus kontraktilesi etkilenir; uterus tonusunda azalma ve kontraktilete frekansında artma sonucunda uterus kasılmaları etkisiz duruma gelir ve doğumun uzamasına neden olur (3). Şiddetli ağrı, gebenin mental sağlığını, bebeği ve eşi ile ilişkilerini ciddi şekilde etkileyebilir ve emosyonel bozukluklar, depresyon ve anksiyeteye yol açabilir (3). Obstetride ilk anestezi uygulaması 1846 yılında doğum ağrısını gidermek üzere eter ile James Young Simpson tarafından yapılmıştır (4). Rejyonel anestezi yöntemlerinin kullanımının artmasıyla birlikte

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayşegül Ferlengez
İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: aysegulsoylemez@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0440-2467

Geliş Tarihi/Received: 7 Ağustos 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 18 Aralık 2018

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of
İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

20 yıldır doğum analjezisi yaygınlaşmıştır. American Society of Anesthesiologists (ASA) ve American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), doğum ağrısının varlığını tedavi için bir endikasyon kabul etmektedir (1). Rejyonel teknikler doğum travayı sırasında oluşan ağrıyı gidererek annenin doğum olayına hem fiziksel hem de duygusal olarak katılmasını sağlamaktadır. Bu katılım anne ve bebek için olumlu etkiler sağlamaktadır (5). Ağrıyı gidermek, maternal ve fetal yan etkileri azaltabilir. Vazomotor blokaj etkisi ile preeklampsi, hipertansiyon, diyabet gibi plasental kan akımını ve fonksiyonunu bozan hastalıklarda intervillöz kan akımı artar (5). Epidural anestezi uygulanan bir olguda sezaryen endikasyonu gelişirse analjezi düzeyi hızla istenilen anestezi düzeyine getirilebilir. Doğum sonrası tubal ligasyon gerekirse aynı işlem için de yardımcı olur (6).

Bu kapsamda, Türkiye genelinde halen çalışmakta olan kadın hastalıkları ve doğum (KHD) alanında görev yapan hekimlerin ağrısız doğuma yaklaşımı konusunda bilgi, deneyim ve farkındalıklarını değerlendirmek amacıyla bu anket çalışmasını planladık.

Yöntemler

Çalışmanın amacı doğrultusunda uygulanacak olan anket soruları seçimi için elektronik veri tabanlar tarandı ve amacımıza uyumlu benzer anket çalışmaları incelenerek hazırlandı (7,8). Araştırmada niteliksel yöntem kullanılmıştır. Anket sorularının hazırlanmasında doğum analjezisi uygulayan anesteziyoloji ve Reanimasyon hekimlerinin ve KHD hekimlerinin görüşleri alındı. Anket formunun anlaşılabilirliğini kontrol etmek üzere, araştırmacılar tarafından beş KHD hekimi ile ön uygulama yapıldı. Anket formu ortalama üç dakika içinde yanıtlanabilecek sorulardan oluşturuldu. Anket formunda dokuz çoktan seçmeli ve bir açık uçlu olmak üzere toplam 10 soru bulunmaktadır. Bu anket çalışması Türkiye genelinde KHD branşında halen çalışmakta olan hekimlere uygulandı. Verileri toplamadan önce; hekimler çalışma hakkında bilgilendirilip sözel onay alındı. Anket çalışması olduğu için ayrıca etik kurul onayı alınmadı. Anket verileri web üzerinden elektronik veri formundan toplanarak elde edildi. Araştırmada 98 hekim tarafından tüm sorulara cevap alındı. KHD hekimlerine sorulan anket soruları Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1. Anket soruları		
Soru Numarası	Soru	Cevap
1	Kliniğinizde ağrısız doğum yapılıyor mu?	A) Evet B) Hayır C) Nadiren
2	Hastalarınızda ağrısız doğum mu, normal doğum mu tercih ediyorsunuz?	A) Ağrısız B) Normal
3	Ağrısız doğumun doğum eylemini uzattığını düşünüyor musunuz?	A) Evet B) Hayır C) Sıklıkla
4	Ağrısız doğumun komplikasyonları hakkında bilginiz var mı?	A) Evet B) Hayır
5	Hastalara ağrısız doğum seçeneği sunuluyor mu, eğer sunuluyorsa kim tarafından sunuluyor?	A) Evet KHD B) Evet Anestezist C) Hayır
6	Ağrısız doğumun KHD hekiminin iş yükünü arttırdığını düşünüyor musunuz?	A) Evet B) Hayır C) Nadiren D) Sıklıkla
7	Ağrısız doğumun sezaryen oranını azaltacağını düşünüyor musunuz?	A) Evet B) Hayır C) Sıklıkla
8	Hastaların ağrısız doğum hakkında yeterli bilgiye sahip olduğunu düşünüyor musunuz?	A) Evet B) Hayır C) Sıklıkla D) Nadiren
9	Ağrısız doğumun fetal olumlu-olumsuz etkisi olduğunu düşünüyor musunuz?	A) Olumlu B) Olumsuz C) Yeterli bilgim yok
10	Fetal komplikasyona neden olduğunu düşünüyorsanız ne olduğunu kısaca belirtir misiniz?

İstatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamında Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 21.0 istatistik paket programı kullanılarak araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir.

Bulgular

Doksan sekiz KHD hekiminin katıldığı anket çalışmasında ağrısız doğum uygulanan klinik sayısı 44 (%44) iken, 20 (%21) klinikte nadiren uygulandığı ve 34 (%35) klinikte uygulanmadığı sonucuna ulaşıldı. Ankete katılan 20 (%21) hekim ağrısız doğum, 78 (%79) hekim normal doğum tercih etmekteydi (Tablo 2). %60 oranında 53 hekimin ağrısız doğumun doğum eylemini uzattığı düşüncesi varken, %28 oranında 25 hekimin sıklıkla uzattığı, %12 oranında 11 hekimin uzatmadığı düşüncesi olduğu sonucuna varıldı (Tablo 2). Ağrısız doğumun komplikasyonları hakkında 84 (%93) hekim bilgisi olduğu cevabını verirken altı (%7) hekim bilgisi olmadığı cevabını verdi. "Hastalara ağrısız doğum seçeneği sunuluyor mu?" sorusuna 33 (%38) denek KHD hekimlerinin sunduğunu, 16 denek (%19) anestezi hekimlerinin sunduğunu, 37 hekim (%43) ise herhangi birinin sunmadığını belirtti. KHD hekimleri %41 oranında ağrısız doğumun iş yüklerini arttırmadığını düşünürken %28 hekim iş yüklerini artırdığını belirtti. "Ağrısız doğumun sezaryen operasyon oranını azaltacağını düşünüyor musunuz?" sorusuna 51 (%61) KHD hekimi hayır, 23 (%27) KHD hekimi evet, 10 (%12) KHD hekimi sıklıkla yanıtını verdi. Hekimlerin %77'si hastaların ağrısız

doğum hakkında yeterli bilgisi olduğunu düşünmezken %6 hekim yeterli bilgisi olduğunu düşündüğünü belirtti. Ağrısız doğumun fetal etkilerini sorguladığımızda; 27 hekimin (%33) olumsuz etkisi, 16 hekimin (%20) olumlu etkisi olduğu cevabını verirken, 38 hekimin (%47) bilgim yok cevabını verdiği tespit edildi. Fetal olumsuz etkileri olduğunu düşünen hekimlerimizin cevaplama istediğimiz son soruda nelere sebep olabileceğini sorduk ve 27 hekimin cevap verdiği soruda; 25 hekim uzamış doğum eylemine bağlı komplikasyonları vurgularken iki hekimin vakum, forseps ile doğum oranını artırdığı cevabını verdi.

Tartışma

Doğum her zaman fiziksel ve psikolojik açıdan stres yaratan bir süreçtir. Doğum stresine verilen fizyolojik yanıt annenin enerji rezervlerini kullanıp tükenmesine, hatta lohusalık döneminde ölümcül komplikasyonlara yol açabilecek niteliktedir (1). Modern ağrı tedavisi kavramı, doğumda şiddetli ağrının ve onun yarattığı stresin anne ve fetus üzerinde meydana getireceği zararlı etkiler nedeni ile etkin bir şekilde giderilmesi gerektiğini savunmaktadır. Doğum analjezisinin maternal mortalite ve morbiditeyi azalttığı klinik çalışmalarla gösterilmiştir (9,10). Ağrısız doğumun doğum travayı üzerine etkilerini inceleyen birçok çalışma vardır. Leighton ve Halpern (11) yaptığı meta-analizde 2369 hasta incelenmiştir. Travayın birinci ve ikinci evresinde uzama olduğu gösterilmiştir, bunu destekleyen benzer çalışmalar da vardır. Gomar ve Fernandez (12) ile Leighton ve Halpern'in (11)

Tablo 2. Anket sonuçları

	Soru 1 n (%)	Soru 2 n (%)	Soru 3 n (%)	Soru 4 n (%)	Soru 5 n (%)	Soru 6 n (%)	Soru 7 n (%)	Soru 8 n (%)	Soru 9 n (%)	Soru 10 n (%)
Evet	44 (%44)	-	53 (%60)	84 (%93)	-	23 (%28)	23 (%27)	5 (%6)	-	-
Hayır	34 (%35)	-	11 (%12)	6 (%7)	37 (%43)	34 (%41)	51 (%61)	65 (%77)	-	-
Sıklıkla	-	-	25 (%28)	-	-	4 (%5)	10 (%12)	10 (%12)	-	-
Nadiren	20 (%21)	-	-	-	-	22 (%27)	-	4 (%5)	-	-
Ağrısız	-	20 (%21)	-	-	-	-	-	-	-	-
Normal	-	78 (%79)	-	-	-	-	-	-	-	-
KHD	-	-	-	-	33 (%38)	-	-	-	-	-
Anestezist	-	-	-	-	16 (%19)	-	-	-	-	-
Olumlu	-	-	-	-	-	-	-	-	16 (%20)	-
Olumsuz	-	-	-	-	-	-	-	-	27 (%33)	-
Yeterli bilgim yok	-	-	-	-	-	-	-	-	38 (%47)	-
Uzamış doğum eylemi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	25 (%26)
Diğer	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (%2)

KHD: Kadın hastalıkları ve doğum

yaptıkları çalışmalarda ise travayın birinci evresinde değişiklik yapmazken ikinci evrede uzama olduğu tespit edilmiştir. Lurie ve Matzkel'nin (13) yaptığı çalışmada ise doğum eyleminin birinci ve ikinci evresinde uzama olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Biz çalışmamızda KHD hekimlerinin %60 oranında doğum eylemini uzattığı düşüncesinin hakim olduğu sonucuna ulaştık. Epidural analjeziye bağlı gelişebilecek motor blok enstrümental doğum sıklığında artmaya neden olabileceğini gösteren çalışmaların yanında Writer ve ark. (14) neden olmadığını vurgulamıştır. Çalışmamızda iki hekim enstrümental doğum sıklığında artışı vurgulamaktadır. Sezaryen seçilmiş endikasyonlarla gerçekleştirildiğinde, anne ve bebeği için hayat kurtarıcı bir cerrahi yöntemdir. Ancak giderek hekim ya da hastanın isteğine bağlı, elektif olarak uygulanır hale gelmiş ve normal vajinal doğumun bir alternatifi gibi sunulmaya başlamıştır. Sezaryen oranlarındaki artış nedenleri olarak, geçirilmiş uterin cerrahi, çoğul gebeliklerin artışı, ileri yaş gebeliklerinin artışı, üremeye yardımcı tekniklerin ve fetal elektronik monitorizasyon kullanımının artışı, doğumhane koşullarının uygun olmaması, epidural anestezi alternatifinin yaygın olarak sunulmaması gibi faktörlerden söz edilmektedir (15,16). Ayrıca sezaryen doğumların bebek ve anne için daha güvenli olduğu inancı, gebelerin doğum sürecinden ve doğumhaneden korkmaları, doğumda psikolojik desteğin göz ardı edilmesi gibi emosyonel ve psikolojik faktörlerin etkisi de söz konusudur (16,17). Sezaryen doğum tercihini etkileyebilen nedenlerden bir diğeri doktorların hastayı yönlendirmesidir (17,18).

Fisher ve ark. (19) vajinal doğumla ilgili negatif deneyim yaşayan kadınların, diğer gebeliklerinde vajinal doğum korkusu yaşadığını belirtirken, Kasai ve ark. (20) ise çalışmalarında benzer şekilde doğum korkusu nedeniyle elektif sezaryen oranlarının arttığını vurgulamaktadır. Dölen çalışmasında sezaryen hızının artmasında anne isteminin önemli bir neden olduğunu bunun da sebebinin korku olduğunu vurgulamıştır (21). Çalışmaların aksine %61 oranında KHD hekiminin ağrısız doğum uygulamasının yaygınlaştırılmasının sezaryen oranını azaltmayacağını düşündüğünü belirledik. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sezaryen doğum oranının %15'den az olmasını önermektedir. Sezaryen doğum hızındaki artış uluslararası bir sağlık sorunudur (22). WHO'nun sezaryen oranlarının %10-15 oranında sınırlandırılması yönündeki önerilerine karşın, Türkiye'de sezaryen oranları 2001 yılında %21 iken tüm doğumlar arasında sezaryen doğum oranı 2007 yılında %36, 2010 yılında %45, 2011 yılında %47 iken, 2014 yılında %52,4 oranıyla bu tercihlerin bize ne kadar yüksek olduğunu göstermektedir (18). Biz de yaptığımız çalışmada KHD hekimleri ve anestezi uzmanları tarafından hastalara doğum

öncesi ağrısız doğum hakkında yeterli bilgi verilmediğini ve hastalara böyle bir seçeneğin yeterli oranda sunulmadığı sonucuna vardık. Doğum korkusunun sezaryen oranlarındaki artışta önemli bir payı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç

Bu çalışma ile Türkiye genelinde KHD hekimlerinin ağrısız doğum uygulama oranlarını ve ağrısız doğuma yaklaşımlarını analiz etmeyi amaçladık. Çalışmamızda Türkiye genelinde ağrısız doğum uygulaması ve KHD hekimlerinin ağrısız doğumu tercih etme oranının düşük olduğu ve olası komplikasyonlardan kaçınmak için normal doğumu tercih ettiği sonucuna ulaştık. Ayrıca hastalara ağrısız doğum hakkında yeterli bilgi verilmediği ve hastalara ağrısız doğum seçeneğinin çoğu hekim tarafından sunulmadığı sonucuna ulaştık. KHD hekimlerinin ağrısız doğumun doğum eylemi üzerine etkilerinde ortak bir görüşte olmadıklarını belirledik. Çalışmamızda ağrısız doğum uygulamasının yaygınlaştırılmasında anestezi uzmanları ile birlikte KHD hekimlerinin de payının büyük olduğunu ve ağrısız doğumun yaygınlaştırılmasının sezaryen doğum oranında azalmaya etkisi olacağını vurgulamayı amaçladık. Benzer çalışmaların daha geniş gruplarda yapılması çalışmamızın verilerinin desteklenmesi açısından yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.G.F., D.D.A., N.A. Dizayn: A.G.F., D.D.A., N.A. Veri Toplama veya İşleme: A.G.F., D.D.A., N.A. Analiz veya Yorumlama: A.G.F., D.D.A., N.A. Literatür Arama: A.G.F., D.D.A., N.A. Yazan: A.G.F., D.D.A., N.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Duman Z, Köken NG, Şahin FG, Coşar E, Arıöz DT, Aral İ. Sağlık çalışanlarının normal doğum ve sezaryen ile ilgili düşünceleri. *Perinatol Derg* 2007;15:1-7.
2. Mc Donald JS, Obstetric pain. In: McMahon SB, Koltzenburg M, editors. *Wall and Melzack's Textbook of Pain*. 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006. p. 793-816.
3. Miller RD. *Miller's anesthesia*. 6th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 16.
4. Erdine S. Ağrı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2007. p. 142.
5. Özyuvacı E. Doğum ağrısı mekanizma ve kontrolünde güncel kavramlar. *Klinik Gelişim. İstanbul Tabip Odası*; 2007. p. 46-52.
6. Erdine S. *Obstetrik anestezi ve analjezi uygulamaları*. Rejyonel Anestezi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2005. p. 253-70.

7. Paul RH, Miller DA. Cesarean birth: how to reduce the rate. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1903-7.
8. Yumlu E, Davas İ, Baksu B, Altındaş A, Mert M. 1995-1999 yılları arasında sezaryen operasyonu endikasyonları ve oranları. *Perinatoloji Dergisi* 2000;8:3-4.
9. Bonica JJ. The nature of the pain of parturition. In: Bonica JJ, McDonald JS, editors. *Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia*. 2nd ed. Williams and Wilkins; 1995. p. 243-73.
10. Burke D, Henderson DJ, Simpson AM, et al. Comparison of 0.25% S(-)-bupivacaine with 0.25% RS-bupivacaine for epidural analgesia in labour. *Br J Anaesth* 1999;83:750-5.
11. Leighton BL, Halpern SH. Epidural analgesia: effects on labor progress and maternal and neonatal outcome. *Semin Perinatol* 2002;26:122-35.
12. Gomar C, Fernandez C. Epidural analgesia-anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:542-58.
13. Lurie S, Matzkel A. Epidural anesthesia shortens duration of labor in singleton vertex presentation spontaneous delivery. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1991;17:203-5.
14. Writer WD, Stienstra R, Eddleston JM, et al. Neonatal outcome and mode of delivery after epidural analgesia for labour with ropivacaine and bupivacaine: a prospective meta-analysis. *Br J Anaesth* 1998;81:713-7.
15. Konakçı SK, Kılıç B. İzmir’de sezaryen ile doğum sıklığı ve buna etki eden faktörler. *Türkiye Klinikleri Obstetrik-Jinekoloji* 2004;14:88-95.
16. Konakçı S, Kılıç B. Sezaryen ile doğumlar artıyor. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2002;8:286-8.
17. Bailit JL, Love TE, Mercer B. Rising cesarean rates: are patients sicker. *Am J Gynecol* 2004;191:800-3.
18. Başara BB, Güler C, Yentür GK, et al. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2014, Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı, Ankara 2015:63.
19. Fisher C, Hauck Y, Fenwick J. How social context impacts on women’s fears of childbirth: A Western Australian example. *Soc Sci Med* 2006;63:64-5.
20. Kasai KE, Nomura RM, Benute GR, de Lucia MC, Zugaib M. Women’s opinions about mode of birth in Brazil: A qualitative study in a public teaching hospital. *Midwifery* 2010;26:319-26.
21. Dölen İ, Özdeğirmenci Ö. Optimal sezaryen hızı ne olmalı? Türkiye’de ve Dünyada güncel ne? *TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Derg* 2004;7:113-7.
22. World Health Organization. Monitoring emergency obstetric care: a Geneva:WHO;2009URL:http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547734_eng.pdf. February 24, 2014



Quantitative Analysis of Osteoporotic Vertebral Fracture Risk on Pre-Existing CT

Önceden Var Olan CT'de Osteoporotik Vertebral Kırık Riskinin Kantitatif Analizi

Elif Evrim Ekin, Muhittin Emre Altunrende*

University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, İstanbul, Türkiye

*University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Türkiye

Abstract

Aim: Recent research has shown that the measurement of vertebrae bone density on computed tomography for diagnosis of osteoporosis is associated with dual energy X-ray absorptiometry. Our aim was to compare vertebra bone density on pre-existing CT images (CTd) between patients with and without osteoporotic vertebral fracture (OVF) for predicting OVF.

Methods: Fifty patients with OVF and age and gender-matched 50 controls were included in this retrospective case-control study. All measurements were taken from transverse sections passing through the center of the vertebrae (L5-T10), and Hounsfield units (HU) values were recorded. Using receiver operating characteristics analysis, cut-off point values for different levels were determined.

Results: CTd measured at each vertebra was significantly lower in the case group than in controls ($p<0.001$). In increased risk of OVF, the cut-off value was 90 HU for each lumbar vertebra, and 100 HU for T12-T11-T10 vertebrae, sensitivity is over 90%, positive predictive values for lumbar vertebrae, and T12-T10 were 96% and 92%, respectively.

Conclusions: Vertebral bone density measurement on pre-existing CT images is an easy method demonstrating the risk of OVF, without additional cost and radiation exposure. CTd value below 100 HU on lower thoracic and below 90 HU on lumbar vertebrae indicates a high risk of OVF.

Keywords: Osteoporotic compression fracture, computed tomography, osteoporosis, density

Öz

Amaç: Son araştırmalar, osteoporoz tanısı için omurga yoğunluğunun bilgisayarlı tomografide (BT) ölçülmesinin, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Bizim amacımız önceden var olan BT'de osteoporotik vertebra kırığını (OVF) tahmin etmek için OVF olan ile olmayan hastalarda omurga yoğunluğunun karşılaştırılmasıdır.

Yöntemler: Retrospektif olgu kontrol çalışması, 50 OVF ve 50 kontrol grubu dahil edildi. Kontrol hastaları yaş ve cinsiyet için eşleştirildi. Tüm ölçümler, vertebraların (L5-T10) merkezinden geçen enine kesitlerden alınmış ve Hounsfield birimleri (HU) değeri kaydedilmiştir. Alıcı işletim karakteristiği analizi kullanılarak farklı seviyeler için kesme noktası değerleri belirlendi.

Bulgular: Olgu grubunun tüm vertebralarında vertebra yoğunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,001$). OVF riskinde, her bir lumbar vertebra için kesme değeri 90 HU, T12-T11-T10 vertebraları için 100 HU, duyarlılık %90'ın üzerindedir, pozitif prediktif değerler lomber vertebralar için %96 ve T12-T10 için %92'dir.

Sonuç: Mevcut BT'deki vertebral yoğunluk ölçümü, ek maliyet ve radyasyon maruziyeti olmaksızın OVF riskini gösteren kolay bir yöntemdir. Radyolog, farklı amaçlar için yapılmış BT tetkiklerinde OVF riskini değerlendirmelidir. Vertebral dansite değerlerinin alt torasik vertebralarda 100 HU, lumbar vertebralarda ise 90 HU'nun altında ölçülmesi OVF açısından yüksek risklidir.

Anahtar Sözcükler: Osteoporotik kompresyon kırığı, bilgisayarlı tomografi, osteoporoz, dansite

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Muhittin Emre Altunrende
University of Health Sciences, Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital,
Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Türkiye

Phone: +90 532 362 38 54 E-mail: mealtunrende@msn.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-3345-5821

Received/Geliş Tarihi: 20 December 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 23 December 2018

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of
İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Introduction

Osteoporotic vertebral fracture (OVF) is a health problem and the prevalence of OVF increases with age (1-3). The incidence of OVF has been reported to be 5-50% in women aged 50-85 years (2). An increase is observed in both sexes with increased age (1,2). A detected OVF is the best indicator of increased OVF risk in other vertebrae. Detected OVF increases the risk for subsequent vertebral fracture by about five times, and hip fracture risk by three times (4-6). OVF is usually observed in earlier ages, compared to hip fracture. Despite the importance of OVF, clinicians usually fail to detect it (7,8), and it is frequently underdiagnosed by radiologists (9,10). Presence of an OVF is the most important criteria in the treatment of osteoporosis (11-14). Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) and quantitative computed tomography (QCT), with additional cost and radiation risk, are used to diagnose osteoporosis. Is it possible to detect an increased fracture risk on a pre-existing computed tomography (CT) scan? In this study, we aimed to evaluate increased risk of OVF using vertebral bone density measurement on pre-existing CT scans (CTd).

Methods

This study was planned as a case-control retrospective study. Approval of the ethics committee was received, and informed consent was waived. We conducted the study of lumbar CT or abdominal CT examinations at the Department of Radiology at our hospital between August 2016 and January 2018.

Case group (n=50); case group consisted of 50 patients who had a compression fracture, radiologically and clinically known OVF, in at least one of the vertebrae between T10 and L5.

Control group (n=50); this group consisted of 50 patients without compression fractures. Control subjects, who have been examined with CT for an abdominal pain or back pain, were matched with each patient for age and sex.

Exclusion criteria were presence of a known traumatic vertebral fracture, intra-abdominal malignancy, vertebral metastasis, and vertebral mass. Furthermore, patients for whom IV-contrast matter was used were excluded considering that it may affect the bone density measurements.

128-slice CT (Optima CT660, GE Healthcare; USA) was used in all scans. Lumbar CT and abdominal CT images were used for measurements. The average kV preferred for the abdominal and lumbar CT was 120-130, and the average mAs was 100-130. All measurements were taken from transverse sections passing through the center of a vertebra in the bone window, using trabecular bone

region of interest (ROI). Cortex was not included in the area of measurement. ROI width was held approximately 1 cm² that taken from each vertebra from L5 to T10, and average Hounsfield units (HU) value was recorded. Focal vertebral lesion and artifact areas that could affect ROI measurements, such as posterior venous plexus or hemangioma, were avoided. In addition, presence or non-presence of OVF in each vertebra was noted.

Evaluation of compression fracture: Genant's visual semiquantitative method (15), defined and widely accepted for vertebral fracture in conventional radiography, was preferred due to its easy application on CT. Moderate (grade 2, 26-40%) and severe (grade 3 >40% loss of height) compression deformities were recorded. CTd measurement could be taken from a moderate compression fracture, but since correct measurements were not possible in severe vertebral fractures, density measurements could not be conducted in these vertebrae and were recorded as "severe compression fracture." Mild compression deformity (grade 1, 20-25%) was not reported since it could be interpreted differently.

Statistical Analysis

Normality test was conducted using the Shapiro-Wilk test, histogram, Q-Q plot, and box plot graphics. Data were provided in terms of mean, standard deviation, median, minimum, maximum, frequency, and percentage. Variables that displayed a normal distribution in case and control groups were analyzed using the independent samples t-test, whereas variables without a normal distribution were analyzed with the Mann-Whitney U test. Nominal variables were evaluated with a chi-square test with Yates' correction. Spearman's correlation coefficient was used for the link between age and CTd. Using ROC analysis, cut-off point values for different levels were determined, compatibility of which was evaluated with Kappa analysis. Diagnostic test values and 95% confidence interval (sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy) were calculated. The significance level was pre-determined as p<0.05 and two-tailed. Analyses were conducted using NCSS 10 (2015. NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

Results

Case group consisted of 31 females, 19 males and the mean age of the case group was 66.8±9.18 years. The mean age of the females and males was 67.13±8.94 and 66.26±10.27 years, respectively. There was no significant difference in age between females and males (p=0.73).

Control group consisted of 31 females and 19 males and the mean age of the controls was 67.12±9.37 years. The mean age of the females and males was 67.13±8.77 and 66.26±10.03 years, respectively. There was no significant difference in age between females and males (p=0.75).

Age was found to be similar between case and control groups ($p=0.863$). All comparisons were conducted between case and control groups (Table 1, 2). CTd measured at each vertebra was significantly lower in the case group ($p<0.001$).

In evaluations of case group, OVF was not detected in any of the patients who had a CTd measurement over 123 HU. Among patients with CTd measurement below 100 HU, OVF was present in 40 patients, but not detected in 10 patients. OVF was observed most frequently in the first lumbar vertebra (13 severe, 15 moderate OVF) (Figure 1).

In increased risk of OVF, the cutoff value is 90 HU for each lumbar vertebra, and 100 HU for T12-T11-T10 vertebrae, sensitivity is over 90%. There was a significant difference in CTd between case and control groups ($p<0.001$). CTd for each vertebra is presented in Table 3 and Figure 2 shows the ROC curve and AUC results for predicting OVF based on density measurement on CT images. For OVF, the AUC range was 0.96 to 0.97 on T10-T11-T12 levels and AUC range was 0.96 to 0.98 on L1 to L5 levels.

Discussion

DXA T-score, used for the diagnosis of osteoporosis, is affected by the degenerative changes. This is an important

limitation of DXA (16,17). Marinova et al. (18) reported that more than half of all fractures were detected in patients with non osteoporotic DXA T-scores. In other studies as well, in OVF-detected patients, osteoporosis was not present, based on the WHO criteria (T score >-2.5) (19-21). In order to avoid such disadvantages of DXA, some centers use QCT. QCT is a three-dimensional technique that measures bone mineral density in spinal-femur-forearm and tibia, while by differentiation of the trabecular bone, eliminating density differences that can

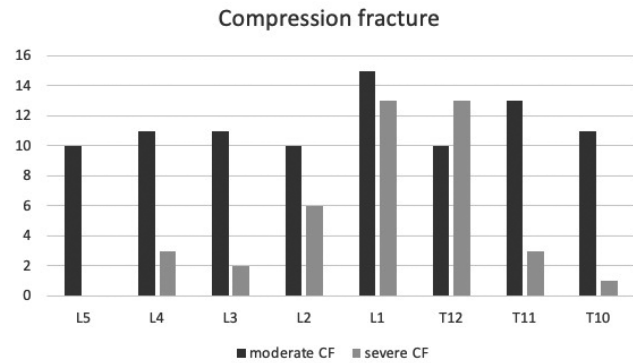


Figure 1. Frequency of compression fracture based on vertebral levels
CF: Compression fracture

	L5	L4	L3	L2
Case group (n=50)	(n=50) 71.5 (15-120)	(n=47) 69 (2-112)	(n=48) 64 (2-100)	(n=44) 66 (10-100)
Control group (n=50)	(n=50) 133.5 (90-215)	(n=50) 125 (90-204)	(n=50) 128.5 (89-198)	(n=50)139 (87-192)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

	L1	T12	T11	T10
Case group (n=49)	(n=37) 74 (13-110)	(n=37) 85 (20-123)	(n= 47) 80 (34-120)	(n=49) 80 (10-120)
Control group (n=50)	(n=50) 142 (87-205)	(n=50) 145 (90-220)	(n=50) 157 (90-234)	(n=50) 158 (90-226)
p	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Level	Cut-off	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
L5	90	0.93 (0.82-0.98)	1 (0.69-1)	1	0.71(0.49-0.87)	0.94 (0.85-0.98)
L4	90	0.93 (0.82-0.98)	1 (0.69-1)	1	0.71(0.49-0.87)	0.94 (0.85-0.98)
L3	90	0.94 (0.84-0.99)	0.92 (0.62-0.99)	0.98 (0.88-0.99)	0.79 (0.55-0.92)	0.94 (0.85-0.98)
L2	90	0.94 (0.84-0.99)	0.85 (0.55-0.98)	0.96 (0.87-0.99)	0.79 (0.54-0.92)	0.92 (0.83-0.97)
L1	90	0.94 (0.84-0.99)	0.92 (0.62-0.99)	0.98 (0.88-0.99)	0.79 (0.55-0.92)	0.94 (0.85-0.98)
T12	100	0.96 (0.86-0.99)	0.75 (0.48-0.93)	0.92 (0.83-0.96)	0.86 (0.6-0.96)	0.91 (0.81-0.97)
T11	100	0.96 (0.86-0.99)	0.8 (0.52-0.96)	0.94 (0.85-0.98)	0.86 (0.6-0.96)	0.92 (0.83-0.97)
T10	100	0.92 (0.81-0.98)	0.71 (0.42-0.92)	0.92 (0.83-0.96)	0.71 (0.48-0.87)	0.88 (0.77-0.94)

PPV: Positive predictive value, NPV: Negative predictive value

result from degenerative changes (22). On the other hand, QCT is an expensive method requiring additional costs. Recently, various studies were conducted by measuring CTd for the diagnosis of osteoporosis on non-calibrated CT ordered for different reasons. Density measurements are taken from the vertebral trabecular structure on the axial plan on CT images, in order to eliminate cortex and cortical degenerative changes. In this way, degenerative changes do not affect the measurement, and this is the main advantage of CT over DXA. Furthermore, unlike DXA, other pathologies, such as vertebral mass and metastasis, could be observed on CT, so that suitability of vertebra for the measurement of osteoporosis can be evaluated.

Pickhardt et al. (16), in their comprehensive series using CT and DXA, determined their threshold values for osteoporosis and osteopenia in vertebra L1 as 160 HU and 110 HU, respectively, whereas normal CTd was determined as 200 HU or higher. In this study, CTd values below 100 HU were determined to require osteoporosis treatment. In contrast, values over 200 HU are reported to be accepted as normal, and not requiring DXA. The authors suggested

that patients with a detected OVF in a single vertebra had lower CT density values in other vertebrae as well, and this is compatible with our findings. Furthermore, it is also suggested that OVF could develop in patients in whom osteoporosis was not detected with DXA, due to which CT-attenuation is more accurate as a fracture risk indicator. False-negative DXA evaluation was emphasized to be the result of degenerative changes. In a study by Pickhardt et al. (16), DXA was used as a reference for osteopenia-osteoporosis values. Possible misleading results of DXA in patients with degeneration were reported as a limitation of the study. Alacreu et al. (23) conducted a study with oncologic patients, comparing vertebral bone density measurements using CT and DXA. They reported L1 CTd values to be more significant. Lee et al. (24) compared CTd measures of axial and sagittal reconstruction images on CT, and reported them to be similar. In another study, Pickhardt et al. (25) evaluated the effects of IV-contrast on density measurements, and the contrast-enhanced CT shows an average increase of 11 HU over the unenhanced series for L1 trabecular attenuation. In their study, Marinova et al. (18) reported that abdominal and particularly thoracic CT scans obtained for other clinical indications can sensibly be used in detecting osteoporosis and risk of fracture, superiorly to DXA. Li et al. (26) recommended that radiologist should consider and report findings of osteoporosis in patients undergoing abdominal CT for other indications. And the last review about this subject, Zaidi et al. (27) published that HU value measurement was a useful and also practicable technique to assess bone quality that should be reported by a radiologist in all patients with pre-existing abdominal CT scans. All these studies have gained momentum in the last four years and mainly focused on correlation between CTd measured on routine CT and DXA scores. The answer to the question of whether it is possible to diagnose osteoporosis using CT density value is sought. Bringing a different perspective to the literature by comparing patients with and without OVF, our study contributes to this issue. This study provides similar results in a different way to the literature and confirms the knowledge. In our study, eight vertebrae, between L5 and T10, were measured for each patient. Among the examined vertebrae, compression fractures were detected most frequently on the L1 level. CTd values in the patient group were significantly lower than in the control group ($p < 0.001$). CTd value below 100 HU in the lower thoracic spine and below 90 HU in the lumbar vertebra is associated with high risk of OVF, sensitivity is over 90%, and OVF was detected in almost every patient with values below 80 HU (Figure 3). OVF was not detected in any patients who had attenuation over 123 HU. However, in patients with a density value below 100 HU, 10 patients did not have OVF. Briefly, we do not expect OVF if the CTd

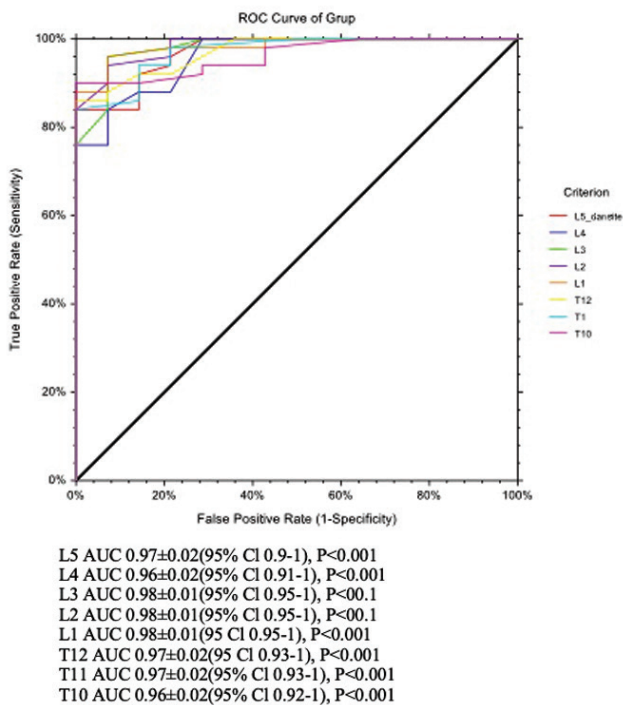


Figure 2. ROC curves for increasing risk of osteoporotic compression fracture with density measurement on CT AUC: area \pm standard error (95% confidence interval)

AUC: Area under receiver-operating characteristic curve, ROC curves for increasing risk of osteoporotic compression fracture with density measurement on CT. The AUCs were similar at each vertebra

CT: Computed tomography, AUC: Area under the curve, ROC: Receiver operating characteristic

value is over 100 HU. We suggest that CTd evaluation in patients with a detected vertebral fracture could be useful especially for differentiating pathological-OVF on CT scans (Figure 4). In the differential diagnosis of vertebral fracture, CTd values over 100 HU decrease the possibility of OVF, and pathological fracture should be considered. However, since patients with osteoporosis could have metastatic fractures, values below 100 HU does not differentiate between OVF and pathological fracture.

This study has the following limitations: OVF diagnosis and trauma exclusion were based on patient reports, clinical information, and radiological findings. Using the

cut-off values determined for OVF, further studies could monitor patients to evaluate how long it takes to develop a vertebral fracture.

Conclusion

In conclusion, vertebra bone density measurement using a pre-existing abdominal CT is an easy method that provides information about the risk of osteoporotic compression fractures, without requiring any additional costs. Even if ordered for different purposes, it may be useful to evaluate CTd for risk of OVF on CT images. CTd values below 100HU on lower thoracic and below 90 HU

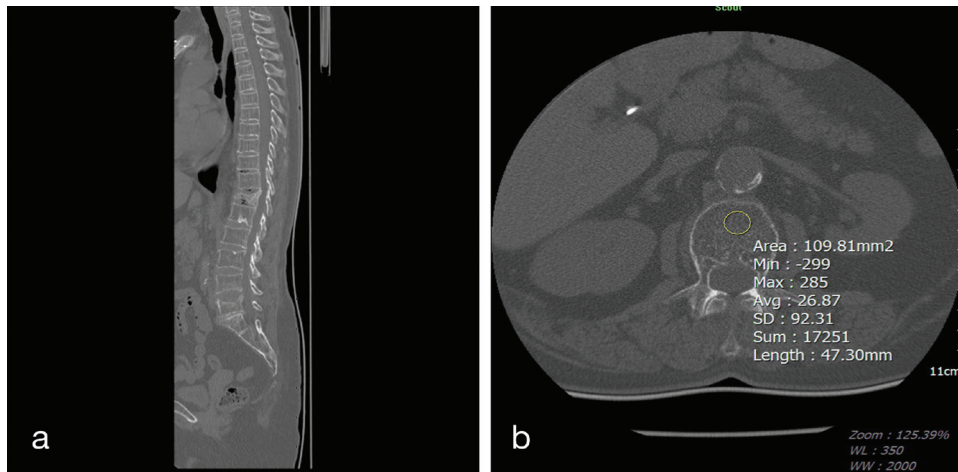


Figure 3. Mid-sagittal reformat CT scan of a 78 year-old female patient (a) shows osteoporotic compression fractures; moderate OVF on L5 vertebra, severe OVF on T12 vertebra. In addition, different levels of spondylosis are observed (b) In the same patient, on the transverse CT section passing through the central of L2 vertebra, density measure taken from the trabecular bone was 26.8 HU, and highly osteoporotic

CT: Computed tomography, OVF: Optical viewfinder, HU: Hounsfield unit

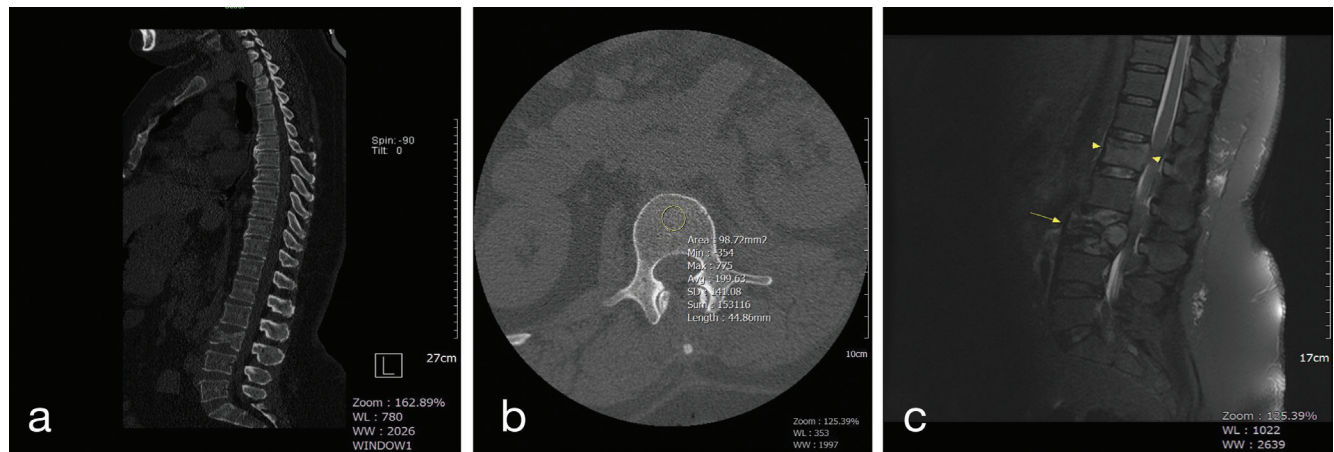


Figure 4. Fifty four year-old female patient with suffering from lower back pain (a) diagnosed compression fractures on L3 vertebra on mid-sagittal CT (b) However, since density measure was 199 HU on adjacent vertebrae, for this reason, OVF was excluded. A full-body scan was recommended for pathological fracture evaluation. Breast cancer and vertebral metastases were diagnosed by hystopathologically (c) four months later, mid-sagittal STIR MRI image shows that another vertebral metastases occurred on L2 vertebra (arrow head)

CT: Computed tomography, OVF: Optical viewfinder, MRI: Magnetic resonance imaging, STIR: Short T1 inversion recovery, HU: Hounsfield unit

on lumbar vertebrae indicate high risk in terms of OVF. In the differential diagnosis of vertebral fracture, values over 100 HU decrease the possibility of OVF, and pathological fracture should be examined in these patients.

Authorship Contributions

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

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

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

References

- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996;11:1010-8.
- Melton LJ III, Kan SH, Frye MA, et al. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1000-11.
- Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2000;11:680-7.
- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fracture have an increased risk of future fracture: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000;15:721-39.
- Black DM, Arden NK, Palermo L, et al. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14:821-8.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-3.
- Gehlbach SH, Fournier M, Bigelow C. Recognition of osteoporosis by primary care physicians. *Am J Public Health* 2002;92:271-3.
- Probst JC, Moore CG, Baxley EG, et al. Osteoporosis recognition correcting Gehlbach et al. *Am J Public Health* 2002;92:1885
- Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, et al. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 2000;11:577-82.
- Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, et al. Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005;20:557-63.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348:1535-41.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077-82.
- McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40.
- Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, et al. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:949-58.
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.
- Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, et al. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med* 2013;158:588-95.
- Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:164-71.
- Marinova M, Edon B, Wolter K, et al. Use of routine thoracic and abdominal computed tomography scans for assessing bone mineral density and detecting osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2015;31:1871-81.
- Miller PD, Siris ES, Barrett-Connor E, et al. Prediction of fracture risk in postmenopausal white women with peripheral bone densitometry: evidence from the National Osteoporosis Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002;17:2222-30.
- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, et al. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1813-9.
- Kilincer C, Kabayel DD, Cagli B, et al. Frequency, distribution and severity of prevalent osteoporotic vertebral fractures in postmenopausal women. *Turk Neurosurg* 2013;23:476-83.
- Engelke K, Adams JE, Armbrecht G, et al. Clinical use of quantitative computed tomography and peripheral quantitative computed tomography in the management of osteoporosis in adults: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:123-62.
- Alacreu E, Moratal D, Arana E. Opportunistic screening for osteoporosis by routine CT in Southern Europe. *Osteoporos Int* 2017;28:983-90.
- Lee SJ, Binkley N, Lubner MG, et al. Opportunistic screening for osteoporosis using the sagittal reconstruction from routine abdominal CT for combined assessment of vertebral fractures and density. *Osteoporos Int* 2016;27:1131-6.
- Pickhardt PJ, Lauder T, Pooler BD, et al. Effect of IV contrast on lumbar trabecular attenuation at routine abdominal CT: correlation with DXA and implications for opportunistic osteoporosis screening. *Osteoporos Int* 2016;27:147-52.
- Li YL, Wong KH, Law MW, et al. Opportunistic screening for osteoporosis in abdominal computed tomography for Chinese population. *Arch Osteoporos*. 2018;13:76.
- Zaidi Q, Danisa O, Cheng W. Measurement Techniques and Utility of Hounsfield Unit Values for Assessment of Bone Quality Prior to Spinal Instrumentation: A Review of Current Literature. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;30.



Kolesistektomi Sonrası İnsidental Safra Kesesi Kanseri Saptanan Hastaların Değerlendirilmesi

Evaluation of Patients Diagnosed with Incidental Gallbladder Cancers After Cholecystectomy

Öğuz Çatal, Bahri Özer, Mustafa Şit, Ferdi Bolat, Hayri Erkol

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Bolu, Türkiye

Öz

Amaç: Biz bu çalışmamızda kliniğimizde kolesistektomi yapılan hastalarda saptanan insidental safra kesesi kanseri olgularını etiyojik faktörler yönünden inceledik.

Yöntemler: Ocak 2010-Aralık 2017 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde kolesistektomi yapılan 3691 hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ameliyat öncesi batın ultrasonografi, biokimya ve patoloji spesimenleri, yaş, cinsiyet, histopatolojik sonuçlarına göre gruplandırılmışlardır. Spesimenlerin incelenmesinde kanser evrelemesinde uluslararası kanser savaş örgütünün tümör, nod, metastas evrelemesi kullanılmıştır.

Bulgular: Üç bin altı yüz doksan bir hasta içerisinde 16 hastanın patoloji spesimenlerinin değerlendirmesinde insidental safra kesesi kanseri saptandı (%0,50). Hastaların tamamının patoloji spesimenleri incelendiğinde patoloji sonuçlarının adenokarsinom olduğu görülmüştür. Yine patoloji spesimenlerinde iki hastanın karsinoma insitu, iki hastanın T1, beş hastanın T2, yedi hastanın ise T3 olduğu görülmüştür.

Sonuç: Bu çalışmada kliniğimizde yaptığımız kolesistektomiler neticesinde ileri yaş kadın, çoklu safra kesesi taşı 3 cm ve 3 cm'den daha büyük safra kesesi taşı olanlarda insidental safra kesesi oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun yanında önem arz eden bir diğer durum benign safra kesesi hastalıkları nedeni ile preoperatif olarak hazırlanan ve opere edilen hastaların patoloji spesimenlerinin ve raporlarının klinikte takibinin ihmal edilmemesi gerekliliğidir.

Anahtar Sözcükler: Safra kesesi taşı, insidental, safra kesesi kanseri

Abstract

Aim: In this study, we evaluated the incidence of incidental gallbladder cancer patients etiologic factors who underwent cholecystectomy in our clinic.

Methods: Between January 2010 and December 2017, 3691 patients who underwent cholecystectomy in the General Surgery Department of Bolu Abant İzzet Baysal University Faculty of Medicine were evaluated, retrospectively. Patients were grouped according to preoperative abdominal ultrasonography, blood biochemistry results, age, gender and histopathological results. Tumour, node, metastasis staging of union internationale contre le cancer was used in cancer staging.

Results: In 3691 patients, gallbladder cancer was detected in 16 patients (0.5%). The pathology specimens of all patients were adenocarcinoma. Two patients had carcinoma insitu, two patients had T1, five patients had T2 and seven patients had T3 tumours.

Conclusion: In this study the cholecystectomies performed in our clinic showed that the ratio of incidental gallbladder is higher in patients with advanced gallbladder stone and 3 cm or larger than 3 cm. In addition to this, another important condition is the fact that clinical follow-up of pathology specimens and reports of patients who have been prepared and operated preoperatively due to benign gallbladder diseases should not be neglected.

Keywords: Gallbladder stones, incidental, gallbladder cancer

Giriş

Safra kesesi taşı dünyada yaygın bir hastalık olup batı dünyasında toplumun %10-15'ini etkilemektedir (1). Safra kesesi taşı gelişimi için literatürde tartışılan en önemli risk faktörleri yaş, cinsiyet, obezite, ailesel yatkınlık, hızlı kilo alıp verme, diyet, ilaçlar ve günlük yaşamsal aktivite tarzı sayılabilir. Bunun yanında gebelik ve gebelik sayısı da daha az önemli olmakla birlikte risk faktörü olarak değerlendirilmektedir.

Safra kesesi taşları klinik olarak asemptomatik seyredebilir. Safra kesesi taşı olanların %80'i biliyer ağrı ya da kolesistit, kolanjit ya da pankreatit gibi komplikasyonları yaşamazlar (2). Sessiz safra kesesi taşları daha çok başka nedenle yapılan batin ultrasonografileri sırasında saptanırlar. Bu hastalarda safra kesesi majör komplikasyonları olan kolesistit, kolanjit, biliyer pankreatit gelişme oranı yıllık %1-2'dir. Sessiz hastaların operasyonu açısından birkaç istisna ise organ transplantasyonu öncesi (kalp, akciğer, böbrek, pankreas ve kemik iliği), orak hücreli anemiler ve 3 cm'den büyük taşların safra kesesi kanseri gelişimi açısından risk taşıdığından opere edilmeleri gerekir. Semptomatik safra kesesi taşlarında ise cerrahi tedavi uygulanır (3). Bin dokuz yüz seksen dokuz yılında laparoskopik kolesistektomiye geçiş sırasında bu cerrahi işlemin daha az invaziv, daha kozmetik, daha az riskli olarak sunulması ile kolesistektomi oranları ciddi olarak artmıştır. Neyse ki 1990'ların sonunda bu artış stabil bir hal almıştır. Bu durum ameliyat öncesi safra kesesi taşı için operasyona hazırlanan hastaların laparoskopik kolesistektomi sonrası patoloji spesimenlerinin incelenmesi neticesinde insidental olarak safra kesesi kanseri olgularının artmasına neden olmuştur. Safra kesesi kanserleri genetik yatkınlık ile çoğunlukla safra kesesi taşının sebep olduğu safra kesesinin kronik enflamasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Mantıklı kabul edilebilir bir hipotez olarak safra kesesinin mukozasının kronik irritasyonu displaziye dönüşmekte ve bu da maligniteye dönüşüm ile sonuçlanmaktadır (4,5). Safra kesesi taşı safra kesesi kanseri için yüksek risktir. Tamamı olmamakla beraber safra kesesi kanserli hastalar safra kesesi taşına sahiptir. Artmış taş boyutu (>3 cm) (4), taş sayısı, taş hacmi, ağırlığı artmış safra kesesi kanseri ile ilişkilidir. Daha az ilişkili olarak ise safra kesesi taşının bulunma süresi olarak gösterilmiştir. Safra kesesi kanserlerinde kadınlar erkeklerden üç kat fazla etkilenirken hastaların 40 yaş üstünde olduğu görülmektedir (5). Benign farzedilen hastalıklar için yapılan basit kolesistektomi sonrası patoloji spesimenlerinin incelenmesinde malignite tespit edilenlerin oranı %0,3-2 arasında değişkenlik göstermektedir ve sıklıkla tamamlayıcı cerrahi radikal tedaviyi sağlar (6).

Yöntemler

Ocak 2010-Aralık 2017 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kliniğinde kolesistektomi yapılan 3691 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Kolesistektomi yapılan tüm hastaların ameliyat öncesi tanıları kolelithiazis idi. Hastaların ameliyat öncesi hemogram, kolestaz enzimleri, batin ultrasonografi sonuçları ve patoloji sonuçları değerlendirildi. Çalışmaya acil ve elektif başvuran hastaların tamamı dahil edilmiştir. Batin ultrasonografi sonuçları ise taş boyutlarına göre 3 cm ve üzeri olanlar ve <3 cm taş boyutu olanlar şeklinde tasnif edildi. Yine safra kesesi duvar kalınlığına göre >3 mm duvar kalınlığı olanlar ve <3 mm duvar kalınlığı olanlar şeklinde tasnif edildi. Hastalar yaş, cinsiyet, histopatolojik sonuçlarına göre gruplandırılmışlardır. Spesimenlerin incelenmesinde kanser evrelemesinde uluslararası kanser savaş örgütünün (UICC) TNM evrelemesi kullanılmıştır.

Bulgular

Retrospektif olarak değerlendirilen 3691 kolesistektomi hastasının 1022'si erkek, 2669'u ise kadın idi. Hastaların ortalama yaşının 54,86 olduğu (Aralık 19-92) görüldü. 3691 hasta içerisinde 16 hastanın patoloji spesimenlerinin değerlendirmesinde safra kesesi kanseri (%0,5) olarak bulunmuştur. Bu grubun ortalama yaşının 61,5 (50-86) olduğu geri kalan hasta grubunun ortalama yaşından anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 1). Safra kesesi kanseri saptanan hastaların 12'sinin kadın cinsiyet olduğu görülürken dört hastanın erkek cinsiyet olduğu görülmüştür (Tablo 1). Hastaların tamamının patoloji spesimenlerinin incelendiğinde patoloji sonuçlarının adenokarsinom olduğu görülmüştür. Yine patoloji spesimenlerinde iki hastanın karsinoma insitu, iki hastanın T, beş hastanın T2, yedi hastanın ise T3 olduğu görülmüştür (Tablo 2).

Safra kesesi kanseri patoloji spesimenleri incelemesinde insidental saptanan 16 hastanın beş tanesi akut kolesistit nedeni ile opere edilirken 11 hasta elektif olarak opere edilmiş hastalardır (Tablo 2). Yine bu 16 hastanın iki tanesi operasyondan önce ERCP yapılmış ve stent konulmuş hastadır. On altı hastanın iki tanesi kolon kanseri nedeni ile opere edildiğinde safra kesesinde taş olması nedeni ile kolesistektomi yapılan hastalarda kolon kanseri ile eş zamanlı safra kesesi kanseri saptanan hastadır. Bir hasta bir yıl sonra trokar yeri metastazı nedeni ile opere olmuştur. İnsidental safra kesesi kanseri olan hastaların patoloji spesimenlerinde diferansiyasyon derecelerine bakıldığında altı tanesinin iyi diferansiye olduğu, dört tanesinin orta derece diferansiye olduğu, altı tanesinin az diferansiye özellik taşıdığı görülmüştür (Tablo 2). Bizim çalışmamızda safra kesesi duvar kalınlığı dört hastada 3 mm ve altında olduğu görülürken 12 hastada 4 mm ve üzerinde duvar kalınlığı olduğu yani duvar kalınlığının arttığı görülmektedir.

Table 1. İnsidental safra kesesi kanseri hastaları				
	Yaş	Cinsiyet	Duvar kalınlığı (mm)	Taş boyutu (cm)
1. hasta	63	Erkek	8	>3
2. hasta	75	Kadın	3	<3
3. hasta	61	Erkek	4	>3
4. hasta	67	Kadın	<3	>3
5. hasta	66	Kadın	5	>3
6. hasta	67	Erkek	3	<3
7. hasta	76	Kadın	3	>3
8. hasta	82	Kadın	7	<3
9. hasta	81	Kadın	5	>3
10. hasta	59	Kadın	7	>3
11. hasta	84	Erkek	8	>3
12. hasta	78	Kadın	3	<3
13. hasta	50	Kadın	6	<3
14. hasta	50	Kadın	7	>3
15. hasta	86	Kadın	6	<3
16. hasta	72	Kadın	4	>3

Table 1. İnsidental safra kesesi kanseri hastalarının demografik, patoloji ve ultrasonografi dağılımları		
Yaş		
≥60	13	%81,25
<60	3	%18,75
Cinsiyet		
Kadın	12	%75,00
Erkek	4	%25,00
Duvar kalınlığı (mm)		
≤3	5	%31,25
>3	11	%68,75
Taş boyutu (cm)		
<3	6	%37,50
>3	10	%62,50
Elektif/acil		
Elektif	11	%68,75
Acil	5	%31,25
Differansiyasyon		
Az	6	%37,50
Orta	4	%25,00
İyi	6	%37,50
T evresi		
Tis	2	%12,50
T1	2	%12,50
T2	5	%31,25
T3	7	%43,75

Safra kesesi kanseri olan hastalar taş boyutu açısından değerlendirildiğinde ise 10 hastada 30 mm ve üzerinde taş boyutu varken, altı hastada taş boyutu 30 mm in altındadır (Tablo 1).

Tartışma

Safra kesesi kanserlerinde prognoz bu kanserlerin agresif tutumlarından dolayı sıklıkla üzücüdür ki beş yıllık yaşam süresi %5-20 arasında değişmektedir (4). Safra kesesi kanserlerinden preoperatif olarak yalnızca %30'undan şüphe edilebilir. Geri kalan %70'ine ise patoloğlar tarafından benign hastalıklar nedeni ile örneğin safra taşı, polip vb. opere edilmiş hastaların spesimenlerinin incelenmesi neticesinde tanı konulur (7,8). Ultrasonografinin büyük kullanım oranı ile dünya çapında laparoskopik kolesistektominin yaygın cerrahi prosedür haline gelmesinin bir sonucu olarak insidental olarak bulunan safra kesesi kanseri hastası sayısının zaman içerisinde artması beklenmektedir (7,9,10). Preoperatif safra kesesi kanseri tanısı konulan hastalar ile insidental olarak safra kesesi kanseri tanısı alan hastalar karşılaştırıldığında, insidental safra kesesi kanseri tanısı olan hastalarda anlamlı olarak survinin yüksek olduğu görülmüştür (11,12). Topladığımız veriler neticesinde insidental safra kesesi kanseri oranı %0,5 olarak bulunmuştur, laparoskopideki oran %0,19-%2,8 şeklindedir. Litaratürde %0,3-2 şeklinde olduğundan sonuçlarımız litaratürde verilen oranlar dahilinde çıkmıştır (13,14). Çalışmamızda safra kesesi taşı nedeni ile opere edilen benign hasta grubunun yaş ortalaması 54,86 olduğu (Aralık 19-92) buna karşın insidental safra kesesi kanseri olan hasta grubunun yaş ortalaması 61,50 (Aralık 50-86) olduğu görülmüş olup safra kesesi kanseri olan grubun anlamlı olarak daha yaşlı olduğu görülmüştür. Litaratürde de safra kesesi kanserlerinin ağırlıklı olarak daha yaşlı olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada safra kesesi kanserinin kadınlarda erkeklerden 3 kat fazla görüldüğü belirtilmiştir (15). Bizim çalışmamızda da 16 hastanın 12 tanesi kadın hasta iken dört tanesi erkek olduğundan oran 3:1 şeklinde çıkmıştır. İnsidental olarak saptadığımız safra kesesi kanserlerinin taş boyutu ve sayısı ile ilgili olarak ise daha önce yapılan çalışmalarda 3 cm üzerinde taş ve safra kesesinde çoklu taş olması safra kesesi kanseri için risk faktörü olarak bulunmuş (15,16). Bizim çalışmamızda ise 16 insidental olarak saptanan safra kesesi kanseri hastasının preoperatif ultrasonografileri incelendiğinde 10 tanesinde safra kesesi içerisindeki taş boyutunun 3 cm ve üzeri olduğu ve bir tanesi hariç tüm hastalarda çoklu safra kesesi taşı olduğu görülmüştür. Bir başka çalışmada insidental olarak saptanmış safra kesesi kanserlerinin duvar kalınlıkları incelendiğinde; herhangi bir tip safra kesesi duvar kalınlığı (odaksal ya da yaygın) insidental safra kesesi kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Yine

aynı çalışmada akut kolesistit ile insidental safra kesesi kanserinin karıştırıldığını ve akut kolesistitin sıklıkla safra kesesi duvar kalınlığında artış ve perikolesistik sıvı ile birlikte olduğunu belirtmişlerdir. Daha ileri bir sonuç öne sürerek perikolesistik sıvının eşlik etmediği safra kesesi duvar kalınlığının insidental safra kesesi kanseri tanısını desteklemektedir denilmiştir (17).

Sonuç

Bizim çalışmamızdaki verilere baktığımızda insidental olarak saptadığımız 16 safra kesesi kanserinin ameliyat öncesi batın ultrasonografilerinde safra kesesi duvar kalınlıkları 11 hastada 3 mm'nin üzerinde bulunmuşken beş hastada 3 mm ve altında çıkmıştır (Tablo 2). Kliniğimizde yaptığımız kolesistektomiler neticesinde ileri yaş, kadın cinsiyet, çoklu safra kesesi taşı, 3 cm ve üzeri büyük safra kesesi taşı olanlarda ve safra kesesi duvar kalınlığı >3 mm olan hastalarda insidental safra kesesi oranının daha yüksek olduğu görülmektedir. Bunun yanında önem arz eden bir diğer durum benign safra kesesi hastalıkları nedeni ile preoperatif olarak hazırlanan ve opere edilen hastaların patoloji spesimenlerinin ve raporlarının klinikte takibinin ihmal edilmemesi gerekliliğidir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: O.Ç., B.Ö., M.Ş., F.B., H.E. Dizayn: O.Ç., M.Ş., B.Ö., H.E. Veri Toplama veya İşleme: O.Ç., M.Ş., B.Ö., H.E. Analiz veya Yorumlama: O.Ç., M.Ş., B.Ö. Literatür Arama: O.Ç., B.Ö., M.Ş., F.B., H.E. Yazan: O.Ç., B.Ö., M.Ş.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Tazuma S. Gallstone disease: Epidemiology, pathogenesis, and classification of biliary stones (common bile duct and intrahepatic). *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:1075-83.
2. Haldestam I, Enell EL, Kullman E, Borch K. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg* 2004;91:734-8.
3. Kao LS, Kuhr CS, Flum DR. Should cholecystectomy be performed for asymptomatic cholelithiasis in transplant patients? *J Am Coll Surg* 2003;197:302-12.
4. Lazcano-Ponce EC, Miquel J, Muñoz N, et al. Epidemiology and molecular pathology of gallbladder cancer. *CA Cancer J Clin* 2001;51:349-64.
5. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-87.
6. Panebianco A, Laforgia R, Volpi A, et al. Predictive factors for incidental gallbladder cancer (IGBC) in patients undergoing cholecystectomy for presumed benign disease. A single-center experience. *Ann Ital Chir* 2018;89:118-27.
7. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011;35:1887-97.
8. Shih SP, Schulick RD, Cameron JL, et al. Gallbladder cancer: the role of laparoscopy and radical resection. *Ann Surg* 2007;245:893-901.
9. De Aretxabala XA, Roa IS, Mora JP, et al. Laparoscopic cholecystectomy: its effect on the prognosis of patients with gallbladder cancer. *World J Surg* 2004;28:544-7.
10. Jensen EH, Abraham A, Habermann EB, et al. A critical analysis of the surgical management of early-stage gallbladder cancer in the United States. *J Gastrointest Surg* 2009;13:722-7.
11. Pawlik TM, Gleisner AL, Vigano L, et al. Incidence of finding residual disease for incidental gallbladder carcinoma: implications for re-resection. *J Gastrointest Surg* 2007;11:1478-87.
12. Cavallaro A, Piccolo G, Di Vita M, et al. Managing the incidentally detected gallbladder cancer: algorithms and controversies. *Int J Surg* 2014;12(Suppl 2):108-19.
13. Misra S, Chaturvedi A, Misra NC, Sharma ID. Carcinoma of the gallbladder. *Lancet Oncol* 2003;4:167-76.
14. Tian YH, Ji X, Liu B, et al. Surgical treatment of incidental gallbladder cancer discovered during or following laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2015;39:746-52.
15. Hamdani NH, Qadri SK, Aggarwalla R, et al. Clinicopathological study of gall bladder carcinoma with special reference to gallstones: our 8-year experience from eastern India. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5613-7.
16. Vitetta L, Sali A, Little P, Mrazek L. Gallstones and gall bladder carcinoma. *Aust N Z J Surg* 2000;70:667-73.
17. Goussous N, Maqsood H, Patel K, et al. Clues to predict incidental gallbladder cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2018;17:149-54.



Effect of Antiepileptic Drug Treatment on Thyroid Hormone Levels in Epilepsy Patients

Epilepsi Hastalarında Antiepileptik İlaç Tedavisinin Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi

© Aytül Mutlu

Istanbul Haseki Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, Istanbul, Turkey

Abstract

Aim: Antiepileptic drugs (AEDs) can have an effect on hormone metabolism and function, and alter serum levels of some hormones. This study aimed to determine the effects of AEDs on thyroid function test results in epilepsy patients.

Methods: The study included 82 epilepsy patients aged 18-45 years. Serum free thyroxin (fT4), free triiodothyronine (fT3), and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were measured in all the participants. Thyroid hormone levels in subgroups were investigated. In addition, Serum AED and thyroid hormone levels and duration of AED use and thyroid hormone levels were analyzed.

Results: Although there were differences in thyroid hormone levels among patient subgroups, the differences did not reach statistical significance. There was no significant correlation between the duration of AED use and thyroid function parameters in the monotherapy subgroup. The only correlation observed between serum AED levels and thyroid function test results was that decreased serum fT4 level was associated with decreased carbamazepine level in blood.

Conclusion: In this study, we found a significant decrease in fT4 level with only increased serum carbamazepine level. Different results in our study and similar studies in the literature showed that there could be many different physiological and environmental factors affecting thyroid hormone levels.

Keywords: Antiepileptic drugs, epilepsy, thyroid hormones

Öz

Amaç: Antiepileptik ilaçlar (AEİ) hormon metabolizması ve fonksiyonu üzerinde etkili olabilir ve kan seviyelerini değiştirebilirler. Bu çalışmada, epilepsi hastalarında AEİ'nin tiroid hormon düzeyleri üzerine etkisinin araştırılması planlandı.

Yöntemler: Çalışmamıza yaşları 18-45 arasında olan 83 hasta alındı. Tüm hastalarda serumda Serbest Tiroksin (fT4), Serbest Triiodotironin (fT3) ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düzeyleri ölçüldü. Altgruplar arasında tiroid hormon düzeyleri karşılaştırıldı. Ayrıca, AEİ kan düzeyleri ile tiroid hormon düzeyleri ve AEİ kullanım süreleri ile tiroid hormon düzeyleri arasında bağlantı olup olmadığı incelendi.

Bulgular: Hasta alt grupları arasında tiroid hormon düzeyleri arasında farklılıklar olsa da istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı. AEİ kullanımı süresi ile tiroid hormon düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Sadece, AEİ kan düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri arasında sadece karbamazepin (CBZ) kan düzeyinin artışı ile fT4 düzeyinin azalmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.

Sonuç: Bu çalışmada sadece CBZ serum düzeylerinin artmasına bağlı fT4 hormon düzeylerinin anlamlı derecede azaldığını saptadık. Çalışmamızda ve literatürdeki benzer çalışmalarda farklı sonuçların bulunması, tiroid hormon düzeylerini etkileyen bir çok farklı fizyolojik ve çevresel faktörlerin olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Antiepileptik ilaçlar, epilepsi, tiroid hormonları

Introduction

Epilepsy is a common neurological disease characterized by episodic cerebral dysfunction associated with abnormal electrical discharge of neurons in the brain occurring due to various reasons (1,2). Epilepsy requires long-term treatment with antiepileptic drugs (AEDs). Long-term AED treatment can cause metabolic disorders, organ toxicity, endocrine disorders, cognitive dysfunction, and psychiatric disorders. Epileptic seizures and AEDs both can disrupt endocrine and reproductive systems. It has been reported in previous studies that especially epileptic discharges from the temporal lobe and AEDs may cause changes in hormone levels by affecting the hypothalamo-pituitary axis through nerve pathways and may affect the endocrine system (3,4).

Thyroid hormone levels may vary depending on life cycle like menopause and age, and environmental factors. Thyroid hormones play an important role in maintaining lipid and carbohydrate metabolism, cell growth and development. Hypothyroidism, even the subclinical form, is associated with an increase in the risk of coronary heart disease. The prevalence of AED-induced thyroid dysfunction and its long-term consequences remain uncertain, primarily because thyroid function tests are not routinely performed in clinical practice. AEDs can affect hormone levels by altering their metabolism and function; as such, AEDs can also affect thyroid function (5), as first reported by Strandjord et al. (6) in 1981. Subsequently, many other studies highlighting the importance of routine thyroid function testing in patients with epilepsy have reported that long-term AED therapy could alter thyroid hormone balance and lead to hypothyroidism. Consequently, the present study aimed to determine the effects of AED treatment on thyroid function test results in epilepsy patients receiving AED monotherapy and polytherapy.

Methods

In this randomized study, we included 82 patients aged 18-45 years who were diagnosed with epilepsy according to clinical and electroencephalography findings in the epilepsy outpatient clinic of the neurology department of our hospital. All patients have been using the same AEDs for ≥ 6 months and had serum AED levels at within the therapeutic range. Patients on regular medication other than AEDs, serum drug levels beyond the therapeutic limit, hypoalbuminemia or hyper-albuminemia, hypoglycemia or hyperglycemia, abnormal liver enzyme function test results, and patients with a chronic disease other than epilepsy were excluded from the study.

Blood samples were collected after a 48-72 hours seizure-free period. The patients were subgrouped according to AED regimen, as follows: monotherapy:

n=44 and polytherapy: n=38. Free thyroxin (fT4), free triiodothyronine (fT3), and thyroid-stimulating hormone (TSH) levels were measured and compared between the monotherapy and polytherapy patient subgroups. In addition, AED blood and thyroid hormone levels and duration of AED use were investigated. The study protocol was approved by our hospital ethics committee, on 20/08/2014 with the decision no:138 and all the participants provided written informed consent. Assessment of thyroid function

An fT4 level of 0.61-1.12 ng dL⁻¹, an fT3 level of 2.5-3.9 pg mL⁻¹, and a TSH level of 0.38-5.33 mIU L⁻¹ were considered normal.

Statistical Analyses

SPSS for Windows v.15.0 was used for statistical analysis. Categorical variables are shown as number and percentage, and numerical variables are shown as mean \pm standard deviation and range. Student's t-test was used to compare normally distributed numerical data between two independent groups, and the Mann-Whitney U test was used otherwise. Normally distributed numerical variables were independently tested via One-Way ANOVA for multiple group comparisons, and via the Kruskal-Wallis test if the variables were not normally distributed. Patient subgroup analysis was performed using Tukey's test and the Mann-Whitney U test with Bonferroni correction. Correlations between numerical variables were analyzed via Spearman's correlation coefficient, due to the absence of parametric test conditions. The associations/relationships between the categorical variables were determined using the chi-square test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

The patient group included 44 monotherapy patients (29 female and 15 male) with a mean age of 25.3 \pm 6.5 years and 38 polytherapy patients (26 male and 12 female) with a mean age of 30.7 \pm 7.9 years. The mean age in the monotherapy patient subgroup was significantly lower than in the polytherapy subgroup ($p=0.002$). The male-to-female ratio in the polytherapy subgroup was higher than in monotherapy subgroups. There was no significant difference in the type of seizure, age at the first seizure and mean duration of illness between the monotherapy and polytherapy subgroups ($p=0.152$ and $p=0.214$, respectively). 34.1% of patients in the monotherapy subgroup received valproic acid (VPA), 27.3% carbamazepine (CBZ), 18.2% lamotrigine (LTG), and 20.5% received levetiracetam (LEV). 28.9% of patients in the polytherapy subgroup were treated with CBZ+LEV, 13.2% with CBZ+VPA, 28.9% with LEV+VPA,

10.5% with LTG+CBZ, 10.5% with LTG+LEV, and 7.9% with LTG+VPA. 22.7% of patients in the monotherapy subgroup used the same medication for ≤ 1 year, 56.8% for 1-5 years, and 20.5% for >5 years (Table 1). The duration of drug use in patients of the polytherapy subgroup was not evaluated because of the different duration of use for each drug.

The thyroid hormones levels were higher in patients of the monotherapy subgroup receiving VPA than in other subgroups. In addition, thyroid hormones levels were lower in polytherapy subgroup than in monotherapy

subgroups. The difference was not statistically significant (Table 2).

There was not a significant correlation between the duration of AED use and the level of thyroid function parameters in the monotherapy subgroup (Table 3).

Analysis of the correlation between AED blood levels and thyroid hormone levels showed a significant negative correlation between the CBZ blood level and ft4 level ($p=0.016$) (Table 4). There was no statistical significance between AED blood levels and thyroid hormone levels in patients using polytherapy (Table 5).

		Monotherapy subgroup		Polytherapy subgroup		
		Mean \pm SD		Mean \pm SD		p
Age (years)		25.3 \pm 6.5* (18-38)		30.7 \pm 7.9 (19-44)		0.002
Age at first seizure (years)		14.9 \pm 8.9 (0-34)		17.9 \pm 10.2 (0-36)		0.152
Duration of disease (years)		10.4 \pm 7.6 (1-33)		12.7 \pm 8.3 (1-37)		0.214
Duration of AED use (months)		487.5 \pm 545.8 (6-2304)		-		-
		n	%	n	%	p
Gender	Male	15	34.1	26	68.4	0.055
	Female	29	65.9	12	31.6	-
Seizure type	Generalized onset	38	86.4	30	78.9	-
	Focal onset	5	11.4	3	7.9	-
	Focal onset + secondary generalized	0	0.0	4	10.5	-
	Unknown onset	1	2.3	1	2.6	-
AEDs	CBZ	12	27.3	-	-	-
	LTG	8	18.2	-	-	-
	LEV	9	20.5	-	-	-
	VPA	15	34.1	-	-	-
	CBZ+LEV	-	-	11	28.9	-
	CBZ+VPA	-	-	5	13.2	-
	LEV+VPA	-	-	11	28.9	-
	LTG+CBZ	-	-	4	10.5	-
	LTG+LEV	-	-	4	10.5	-
	LTG+VPA	-	-	3	7.9	-
Duration of medication use	0-1 year	10	22.7	-	-	-
	1-5 years	25	56.8	-	-	-
	>5 years	9	20.5	-	-	-

AED: Antiepileptic drugs, CBZ: Karbamazapin, LTG: Lamotrigine, LEV: Levetiracetam, VPA: Valproic acid, SD: Standard deviation
*Bonferroni corrected alpha level of significance is $p<0.0033$

	CBZ monotherapy	LTG monotherapy	LEV monotherapy	VPA monotherapy	Polytherapy subgroup
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD
ft3	3.15 \pm 0.37	3.11 \pm 0.39	3.23 \pm 0.26	3.39 \pm 0.38	3.09 \pm 0.29
ft4	0.78 \pm 0.14	0.81 \pm 0.16	0.79 \pm 0.08	0.84 \pm 0.14	0.74 \pm 0.14
TSH	2.22 \pm 1.22	2.19 \pm 1.68	1.80 \pm 0.52	2.39 \pm 1.47	2.00 \pm 1.00

ft4: Free thyroxin, ft3: Free triiodothyronine, TSH: Thyroid-stimulating hormone, SD: Standard deviation, LTG: Lamotrigine, LEV: Levetiracetam, VPA: Valproic acid

		Duration of AED Use			
		≤1 year	1-5 years	≥5 years	p
		Mean ± SD	Mean ± SD	Mean ± SD	
Monotherapy	ft3	3.28±0.37	3.22±0.36	3.25±0.38	0.996
	ft4	0.84±0.14	0.79±0.14	0.81±0.12	0.632
	TSH	1.92±0.82	2.29±1.26	2.21±1.78	0.595

ft4: Free thyroxin, ft3: Free triiodothyronine, TSH: Thyroid-stimulating hormone, AED: Antiepileptic drugs, SD: Standard deviation

	AED blood level			
	CBZ		VPA	
	rho	P	rho	P
ft3	-0.184	0.315	0.121	0.501
ft4	-0.423	0.016	0.282	0.112
TSH	0.010	0.956	-0.290	0.101

ft4: Free thyroxin, ft3: Free triiodothyronine, TSH: Thyroid-stimulating hormone, AED: Antiepileptic drugs, CBZ: Karbamazapin, VPA: Valproic acid

		ft3*	ft4	
		P	P	
CBZ	LTG	0.728	0.994	0.671
	LEV	0.302	1.000	0.570
	VPA	0.025	0.828	0.678
	Polytherapy	0.856	0.957	0.691
LTG	LEV	0.268	0.999	0.923
	VPA	0.042	0.996	0.498
	Polytherapy	0.954	0.752	0.839
LEV	VPA	0.144	0.936	0.355
	Polytherapy	0.223	0.927	0.829
VPA	Polytherapy	0.007	0.142	0.459

CBZ: Karbamazapin, LTG: Lamotrigine, LEV: Levetiracetam, VPA: Valproic acid
*Bonferroni corrected alpha level of significance is p<0.0033.

Discussion

There is a very complex relationship between the endocrine system, and epilepsy and use of AEDs. Seizure activity can affect hormonal balance, and hormone levels and the balance can affect seizure activity (7-9). Several mechanisms related to AED-induced thyroid dysfunction, including competitive binding of thyroid hormones to thyroxine-binding globulin, increased peripheral conversion of T4 to active T3, and alterations in the hypothalamic-pituitary axis have been postulated (3,7). AEDs have a negative effect on the hepatic P-450 enzyme system, which might be due to accelerated clearance of thyroid hormones

(10). It is thought that changes in thyroid hormone levels observed in epilepsy patients might primarily be due to AEDs (11,12). Many studies have reported the toxic effects of AEDs on thyroid function, and many retrospective studies reported that epilepsy patients remained clinically euthyroid despite changes in thyroid function (12-15). In the present study, although the thyroid hormone levels in the monotherapy subgroup patients receiving VPA were moderately higher and the thyroid hormone levels in the polytherapy subgroup was moderately lower, we did not find a statistically significant difference. There was no significant correlation between the duration of AED use and the thyroid function parameters in the monotherapy and polytherapy subgroups. The only correlation observed between AED blood levels and thyroid hormone levels was a significant negative correlation between the CBZ blood level and ft4 level (p=0.016). In the literature, findings regarding the effect of VPA on thyroid function are inconsistent; some studies reported an association between VPA and increased thyroid hormone levels, whereas others reported lowered levels or no effect at all (15-18). The effect of VPA on serum thyroid hormone levels could not be fully explained. Studies on the effect of VPA on the thyroid hormones showed different results, an association between VPA and decreased and increased hormones levels has been reported by different studies (15-18). It has been reported that VPA may affect thyroid hormone levels due to its enzymatic inhibitory effect rather than the induction of microsomal enzymes in the liver (16). It is emphasized that this may be due to the GABA ergic feature of VPA because it can increase the level of TSH. GABA is an inhibitor of somatostatin release, and somatostatin inhibits TSH secretion. VPA is also highly bound to plasma proteins, causing T4 to detach from its location (15). Apak et al. (15) observed that the T4 level was significantly decreased in patients receiving VPA. However, no change was detected in ft4, T3, ft3 and TSH levels. They reported that T4 and ft4 levels were significantly decreased in patients treated with phenytoin, with no change in T3, ft3 and TSH levels. There were no significant changes in T3, ft3 and TSH levels in the group of patients receiving CBZ, however, a significant decrease was found in T4 and ft4 levels. The highest decrease in T4 levels was observed in

patients using CBZ, VPA and phenytoin, respectively. Zhang et al. (16) and Adhimoolan and Arulmozhi (17) reported that the use of VPA and phenytoin lowered the fT4 level. Eiris-Puñal et al. (18) observed that the mean T4 and fT4 levels in epilepsy patients treated with CBZ and VPA were lower than in healthy controls. Moreover, it has been reported that 26% of 51 patients treated with VPA developed subclinical hypothyroidism (18). Bayar et al. (19) reported that the mean fT4 and T3 levels were significantly lower in patients using CBZ compared to that in controls, while the mean levels of fT3 and T4 were significantly higher in patients using VPA than in controls.

In the above studies, different results were found in the fT3 and fT4 levels in patients receiving VPA and CBZ monotherapy. Similar to our study, most studies reported normal TSH but altered fT4 levels associated with AEDs (20). Many other studies reported that CBZ therapy could affect thyroid hormone balance in epilepsy patients, in particular, by decreasing the fT4 level but not altering the fT3 or TSH levels (13,18,21,22). The effect of CBZ on thyroid hormones may be related to that CBZ blocks TRH-mediated stimulation of TSH release. CBZ reduces the fT4 and fT3 levels by increasing the hormone binding protein level as well as by its enzyme inducing effect. One of the reasons for no alteration in TSH levels may be that normal T3 level prevented an increase in TSH (19). In the present study, thyroid hormone levels did not differ in the monotherapy subgroup treated with CBZ; however, a significant negative correlation was observed between CBZ blood level and fT4 level. Additionally, in a small number of patients in the monotherapy subgroup receiving LEV and LTG, there was no change in thyroid hormone levels. Adhimoolan and Arulmozhi (17) observed that LEV did not affect fT4, fT3 and TSH levels in epilepsy patients. Shih et al. (23) reported lowered fT4 levels in epilepsy patients receiving LEV. Furthermore, they observed that female gender, advanced age and long-term AED polytherapy were the risk factors for the development of low thyroid hormone levels. They also reported that CBZ was responsible for decreased fT4 levels (23). Thyroid hormone levels in the present study was lower in the polytherapy subgroup, however, the difference was not statistically significant. The literature includes only a few studies on the effect of AED polytherapy on thyroid function. Chakova et al. (24) reported that AEDs altered thyroid function, especially in patients treated with polytherapy. Shih et al. (23) noted that the fT4 level was significantly lower in patients treated with AED polytherapy. Unlike many other studies, our study found no significant change in thyroid hormone levels in monotherapy and polytherapy subgroups. Different results in other studies may be

attributed to the fact that thyroid hormone levels may vary depending on many factors (25). Yılmaz et al. (26) studied thyroid function in 223 epilepsy patients before and at the 1st, 6th, and 12th months of AED therapy. They reported decreased fT4 levels in patients receiving VPA at the 1st, 6th, and 12th months of treatment. Patients who received CBZ had a lower fT4 level at the 1st and 6th months of treatment, and a higher TSH level at the 6th and 12th months, and oxcarbazepine-treated patients had a lower fT4 level at the 1st month of treatment. In addition, patients treated with LEV had no change in fT4 and TSH levels. The researchers also reported that the frequency of subclinical hypothyroidism at the 12th month of treatment was 28% in valproate- and 21.4% in oxcarbazepine-treated patients whereas LEV was not associated with subclinical hypothyroidism. In the present study, there was no correlation between duration of AED use for ≤ 1 year, 1-5 years, and >5 years and change in thyroid hormone levels. Aparicio-Claure et al. (27) and Hamed (28) highlighted the importance of considering findings, such as decreased motivation, weakness, fatigue, and constipation, in patients using AEDs as initial clinical indicators of hypothyroidism. Jensovsky et al. (29) studied pediatric epilepsy patients and suggested that minor alterations in thyroid hormone function can lead to subclinical hypothyroidism-defined as normal thyroid hormone levels and a clinically euthyroid state. They also reported that such patients exhibit somatic symptoms, depression, slow thinking, poor memory, cognitive impairment, including a reduction in processing speed and poor memory, and subtle neuromuscular abnormalities. In the present study, there were no obvious clinical signs of thyroid dysfunction in the epilepsy patients. However, subclinical findings of thyroid dysfunction were not investigated in detail and thyroid ultrasonography was not performed.

Conclusion

There were nonsignificant changes in thyroid hormone levels in patients receiving antiepileptic treatment in monotherapy subgroup and polytherapy subgroup, however it was observed that increased serum CBZ levels were significantly associated with decreased fT4 levels. Based on the findings presented here, different results related to thyroid hormone changes in other studies performed in patients using AED suggest that there may be many different factors affecting thyroid hormone levels. Although the use of AEDs did not have a significant effect on thyroid functions, it was found that close monitoring of thyroid hormone levels was important in patients receiving epilepsy treatment, especially in high doses.

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

References

- Özalp İ, Tunçbilek E, Tuncer M. Convulsions, Addiction Pediatrics Journal Hacettepe University Faculty of Medicine Department of Child Health and Diseases Department of Child Health 1994;15:529-551.
- Oğul E. Basic and Clinical Neurology Oğul E (ed) Uludağ University Printing House Bursa 1996;171-188.
- Dana-Heari J, Oxley J, Richens. A. Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing and thyrotrophin-releasing hormones in epileptic patients receiving carbamazepine or phenytoin. Clin Endocrinol 1984;20:163-68.
- Leśkiewicz M, Budziszewska B, Lasoń W. Endocrine effects of antiepileptic drugs. Przegl Lek 2008;65:795-8.
- Kırımı E, Karasalihoğlu S, Boz A. Thyroid functions in children under long-term administration of antiepileptic drugs. Eastern Journal of Medicine 1999;4:23-6.
- Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1981;63:111-21.
- Timiras PS, Hill HF. Antiepileptic drugs hormone and epilepsy. Antiepileptic drugs: Mechanisms of Action 1980;655-66.
- Mattson BH, Cramer JA. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. Epilepsia 1985;26:40-51.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. Epilepsia 1988;29:781-6.
- Shih FY, Chuang MJ, Lu YT, Tsai WC, Fu TY, Tsai MH. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. Seizure 2017;48:7-10.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function in epileptic patients treated with carbamazepine. Arch Neurol 1989;46:1175-8.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Thyroid function with antiepileptic drugs. Epilepsia 1991;33:142-8.
- Isojärvi JI, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. Epilepsia 2001;42:930-4.
- Strandjord RE, Aanderud S, Myking OL, Johannessen SI. Influence of carbamazepine on serum thyroxine and triiodothyronine in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand 1981;63:111-21.
- Apak İ, Tamam Y, Sevim M, Tamam B. Antiepileptik ilaçların Tiroid Hormon Düzeylerine Etkisi. Dicle Tıp Dergisi, 2006;33:145-52.
- Zhang YX, Shen CH, Lai QL, et al. Effects of antiepileptic drug on thyroid hormones in patients with epilepsy: A meta-analysis, Seizure 2016;35:72-9.
- Adhimoolam M, Arulmozhi R. Effect of antiepileptic drug therapy on thyroid hormones among adult epileptic patients: An analytical cross-sectional study. J Res Pharm Pract 2016;5:171-4.
- Eiris-Puñal J, Del Río-Garma M, Del Río-Garma MC, Lojo-Rocamonde S, Novo-Rodríguez I, Castro-Gago M. Long-term treatment of children with epilepsy with valproate or carbamazepine may cause subclinical hypothyroidism. Epilepsia 1999;40:1761-6.
- Bayar BD, Ataklı D, Ülker M, Yüksel B, Soysal A, Arpacı B. The effect of carbamazepine and valproic acid treatment on thyroid hormone function in epilepsy patients. Epilepsi 2008;14:181-5.
- Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. Seizure 2015;28:12-7.
- Cansu A, Serdaroğlu A, Camurdan O, Hirfanoglu T, Bideci A, Gücüyener K. The evaluation of thyroid functions, thyroid antibodies, and thyroid volumes in children with epilepsy during short-term administration of oxcarbazepine and valproate. Epilepsia 2006;47:1855-9.
- Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, Isojärvi JI. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. Epilepsia 2004;45:197-203.
- Shih FY, Chuang YC, Chuang MJ, Lu YT, Tsai WC, Fu TY, Tsai MH. Effects of antiepileptic drugs on thyroid hormone function in epilepsy patients. Seizure 2017;48:7-10.
- Chakova L, Karakhanian E, Dimitrov H, Lutakova E. Effect of antiepileptic drugs on the thyroid gland in children with epilepsy (preliminary report). Folia Med (Plovdiv) 1998;40:80-3.
- Wang P, Gao YJ, Cheng J, Kong GL, Wang Y, Wu XY, Zhao ZG, Yuan HJ. Serum thyroid hormone reference intervals in the apparently healthy individuals of Zhengzhou area of China. Genet Mol Res. 2014;13:7275-81.
- Yılmaz U, Yılmaz TS, Akıncı G, Korkmaz HA, Tekgül H. The effect of antiepileptic drugs on thyroid function in children. Seizure 2014;23:29-35.
- Aparicio-Claire AL, Rayo-Mares JD, Nishimura-Meguro E, Herrera-Márquez JR, Muñoz-Montúfar JP, Núñez-Enríquez JC. Prevalence of subclinical hypothyroidism in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2017;55:579-86.
- Hamed SA. The effect of antiepileptic drugs on thyroid hormonal function: causes and implications. Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8:741-50.
- Jensovsky J, Ruzicka E, Spackova N, Hejdukova B. Changes of event related potential and cognitive processes in patients with subclinical hypothyroidism after thyroxine treatment. Endocr Regul 2002;36:115-22.



A Rare Cause of Acute Abdomen: Ruptured Splenic Artery Aneurysm

Akut Karının Nadir Bir Sebebi: Splenik Arter Anevrizma Rüptürü

© Cihan Bedel, © Abdülkerim Şalkacı*

University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Antalya, Turkey

*Süleyman Demirel University Faculty of Medicine, Department of Radiology, Isparta, Turkey

Abstract

Ruptured splenic artery aneurysm (SAA), rare in the emergency department (ED), is a cause of hypotension and abdominal pain. Physicians should consider the possibility of this condition especially in patients with abdominal pain and hypotension. In this paper, we report the case of a patient with ruptured SAA presenting to the ED as an intraabdominal catastrophe and review the key features of this entity.

Keywords: Splenic artery, aneurysm, rupture

Öz

Splenik arter anevrizma (SAA) rüptürü, acil serviste (AS) görülen hipotansiyon ve karın ağrısının nadir bir nedenidir. Acil hekimleri, karın ağrısı ve hipotansiyonu olan hastalar için bu tanı olasılığını düşünmelidir. Biz bu olguda AS'ye başvurmış karın içi katastrof olan SAA rüptürü olan bir olguyu ve bunun temel özelliklerini gözden geçirdik.

Anahtar Sözcükler: Splenik arter, anevrizma, rüptür

Introduction

Acute abdominal pain is one of the most common complaints in patients presenting to emergency departments (EDs). The differential diagnosis list of abdominal pain is so long that some pathologies can be ignored because of their rarity. Splenic artery aneurysm (SAA) is the most common aneurysm after aortic and iliac artery aneurysm in patients with intrabdominal aneurysms, although it is a very rare clinical diagnosis in ED. The prevalence of SAA has been reported to be 0.8%; in large autopsy series, this rate was 0.04%-0.1% (1). Congenital and acquired conditions play a role in the development of SAA. Also, some of the risk factors are trauma, septic embolism, cardiovascular diseases, atherosclerosis, and hypertension. The patient may be asymptomatic, however, SAA rupture may cause destructive bleeding with high mortality (2,3). We, here report a patient who was admitted to the ED with abdominal pain and diagnosed as having ruptured SAA.

Case

A 60-year-old female patient presented to the ED with the complaints of left upper quadrant and flank pain and nausea for about three hours. Physical examination revealed rebound tenderness in the upper quadrant (epigastric and left upper). There was no pulsatile abdominal mass and rectal examination showed no stool in the rectal vault. Her past medical history included essential hypertension. She had no history of abdominal trauma, pancreatitis or cholelithiasis. The patient was pale and sweaty. The patient was mildly hypotensive (100/70 mmHg) and tachycardic (120 beats/min). The other vital parameters were within the normal limits. The patient had hypoactive bowel sounds and costovertebral angle tenderness. The laboratory test results on admission were within the normal limits except slightly elevated white cell count (12.500/mL), C-reactive protein raised to 48 mg/L (normal: 0-3 mg/L), and slightly low hemoglobin level (8.1/dL). Electrocardiogram on admission showed sinus tachycardia. Urine dipstick test and chest X-ray

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Cihan Bedel

University of Health Sciences, Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Antalya, Turkey

Phone: +90 507 564 12 54 E-mail: cihanbedel@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3823-2929

Received/Geliş Tarihi: 10 January 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 12 April 2018

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of Istanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

were normal without any sign requiring urgent surgery. A bedside ultrasonography was performed and free abdominal fluid was observed. The patient was referred to the radiology department. Computed tomography showed hemoperitoneum due to ruptured SAA (Figures 1, 2). The patient was immediately admitted to the operating room for laparoscopic surgery. The postoperative course was uneventful and the patient was discharged five days after surgery without any complication. Patient's consent to publication was obtained.

Discussion

SAA is the most common aneurysm after aortic and iliac artery aneurysm in patients with intrabdominal aneurysms, although it is a very rare clinical diagnosis in ED. The prevalence of SAA is less than one percent and it was reported that this rate was below 0.1% in large autopsy series. Although SAA is more common in females than in

males (female/male ratio: 4:1), splenic artery dissection is more common in men (4,5). The most common etiological factor for SAA has been reported to be atherosclerosis, followed by cystic degeneration, trauma, fibromuscular dysplasia, pregnancy, connective tissue diseases and hypertension (6-8). In our case, essential hypertension was the etiologic factor.

When SAA diameter does not exceed 2 cm, clinical signs and symptoms rarely occur. The majority of SAAs are located in the distal and middle parts of the splenic artery (9). In these patients, the presence of abdominal pain in the epigastric region and in the left upper quadrant is not expected. However, some patients suffer from epigastric pain and this pain is often described as chronic and non-specific. In patients with left upper quadrant pain, especially if there is a finding suggestive of hypovolemia, this may be due to aneurysm rupture (10). The reported incidence of SAA rupture varies between 3% and 10%. Approximately 10% of SAAs are ruptured at the time of diagnosis with a reported death rate of 36-75% (3,11). Our patient presented to the ED with similar complaints.

The most common causes of abdominal hemorrhage are of visceral origin, followed by gynecological and vascular causes and coagulopathy. The most common visceral ones are of hepatic, splenic, renal and adrenal origin. The clinical presentation is not specific to the disease, thus, patients are usually diagnosed during surgery (12). When this condition is not taken into consideration, physicians lose a lot of time for diagnosis. This case was an exception and was treated with a prompt diagnosis.

Treatment of SAA should be initiated immediately after diagnosis in patients with high risk of rupture (aneurysm diameter greater than 2 cm), symptomatic patients, transplant patients, those with SAA associated with inflammatory processes, and fertile or pregnant women (13). Physicians generally refer patients with an aneurysm greater than 2 cm to surgery due to the risk of rupture of the aneurysm (6). There are several surgical approaches for SAA: A) resection with or without vascular repair, B) artery ligation with open or laparoscopic surgery, and C) endovascular interventions such as embolization. Classical approach (open or laparoscopy) is a frequently preferred method. Although laparoscopic surgery requires surgical skills, laparoscopy is an excellent and less invasive alternative method. Some difficulties may be encountered in endovascular surgery due to the fact that the anatomical structure of the splenic artery is tortuous (9). Thus, elective surgery can save the spleen in most cases, however, it is almost impossible in emergency cases. Symptomatic splenic cysts larger than 5 cm should be treated surgically due to increased risk of rupture and, during surgery, attention should be paid to protect the



Figure 1. Axial computed tomography image shows perihepatic fluid collection and ruptured splenic artery aneurysm (white arrow)



Figure 2. Coronal computed tomography image shows perihepatic fluid collection and ruptured splenic artery aneurysm (white arrow)

splenic parenchyma. Splenectomy is recommended due to the risk of bleeding under the following circumstances:

- 1) The cyst is large and almost completely covered with splenic parenchyma,
- 2) The cyst is in the splenic hilum (14).

In conclusion, patients with ruptured SAA may present with non-specific symptoms or symptoms mimicking more common emergent conditions. This clinical presentation may result in hemorrhagic shock or cardiovascular collapse leading to death. Ruptured SAA should be considered in high-risk patients admitted to ED.

Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: C.B., A.S. Concept: C.B., A.S. Design: C.B., A.S. Data Collection or Processing: C.B., A.S. Analysis or Interpretation: C.B., A.S. Literature Search: C.B. Writing: C.B., A.S.

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. Guillon R, Garcier J, Abergel A, et al. Management of splenic artery aneurysms and false aneurysms with endovascular treatment in 12 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2003;26:256-60.
2. Sadat U, Dar O, Walsh S, Varty K. Splenic artery aneurysms in pregnancy—a systematic review. *Int J Surg* 2008;6:261-5.
3. Chookun J, Bounes V, Ducasse JL, Fourcade O. Rupture of splenic artery aneurysm during early pregnancy: a rare and catastrophic event. *Am J Emerg Med* 2009;27:898.
4. Takayama T, Miyata T, Shirakawa M, Nagawa H. Isolated spontaneous dissection of the splanchnic arteries. *J Vasc Surg* 2008;48:329-33.
5. Abbas MA, Stone WM, Fowl RJ, et al. Splenic artery aneurysms: two decades experience at Mayo clinic. *Ann Vasc Surg* 2002;16:442-9.
6. Mattar SG, Lumsden AB. The management of splenic artery aneurysms: experience with 23 cases. *Am J Surg* 1995;169:580-4.
7. Perrot M, Bühler L, Deléaval J, Borisch B, Mentha G, Morel P. Management of true aneurysms of the splenic artery. *Am J Surg* 1998;175:466-8.
8. Wagner WH, Allins AD, Treiman RL, et al. Ruptured visceral artery aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1997;11:342-7.
9. Diwan A, Sarkar R, Stanley JC, Zelenock GB, Wakefield TW. Incidence of femoral and popliteal artery aneurysms in patients with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg* 2000;31:863-9.
10. Larson PA, Lipchik EO, Adams MB. Development and regression of visceral artery aneurysms following liver transplantation: case report. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1988;11:75-8.
11. Popham P, Buettner A. Arterial aneurysms of the lienorenal axis during pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2003;12:117-9.
12. Willmann JrK, Roos JE, Platz A, et al. Multidetector CT: detection of active hemorrhage in patients with blunt abdominal trauma. *AJR* 2002;179:437-44.
13. Guillaumon AT, Chaim EA. S Splenic artery aneurysm associated with anatomic variations in origin. *J Vasc Bras* 2009;8:177-81.
14. Labruzzo C, Haritopoulos KN, El Tayar AR, Hakim NS. Posttraumatic cyst of the spleen: a case report and review of the literature. *Int Surg* 2002;87:152-6.



Hammering Nail to the Head for Suicide; A Case Report and Literature Review

İntihar Amaçlı Kafaya Çivi Çakma; Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Ahmet Öğrenci, Orkun Koban, Onur Yaman*, Mesut Yılmaz, Sedat Dalbayrak

Neuro Spinal Academy, Clinic of Neurosurgeon, İstanbul, Turkey

*Koç University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgeon, İstanbul, Turkey

Abstract

Suicide is the process that an individual ends his/her own life, and usually methods providing a quick death are chosen. The most common methods are jumping from heights and firearm shots. However, in some suicide attempts, some unusual methods are used. These can be seen in patients with psychiatric disorders such as severe depression and schizophrenia. The idea of suicide by hammering nail into the head is uncommon because it is a method that cannot lead to a quick death and cause suffering. Beside these, it does not lead to death with a single action. We present a case of a young male patient who attempted suicide with hammering nail into the head and review the literature on this subject.

Keywords: Hammering nail to head, schizophrenia, suicide

Öz

İntihar insanın kendi hayatına son vermesi işlemidir ve genellikle ölümü aniden getirecek yöntemler seçilmektedir. Bunlardan en sık olanları yüksekten atlama, ateşli silah kullanımıdır. Ancak bazı intihar şekilleri de hiç tahmin edilemeyecek yöntemlerle olabilir. Ağır depresyon, şizofreni gibi psikiyatrik hastalıkları olan hastalarda bunlar görülebilmektedir. Başına çivi çakarak intihar etme düşüncesi de sık görülen bir durum değildir. Çünkü ani ölüm getirmeyecek ve acı çekerek ölüme sebep olabilecek bir yöntemdir ve tek bir hamlede bitirecek bir intihar girişimi değildir. Başına çekiçle çivi çakma usulü ile intihar eden genç erkek hasta olgusunu sunup literatürü gözden geçireceğiz.

Anahtar Sözcükler: Kafaya çivi çakma, şizofreni, intihar

Introduction

Suicide is the attempt of ending one's own life because of underlying psychological disorder. The type of the suicide attempt of a patient depends on the suicide devices that the patient can reach. A patient who attempt suicide may try this in a variety of ways. The patients usually choose methods which provide a quick death in only one attempt. Jumping from heights and suicide with firearms are common. The survival rate in traumatic brain injuries with firearms is very low. For this reason, headshots are common in firearm suicides. With the development of the industry, reaching to nail guns is easy and these are frequently used for suicide. However, manually hammering nails is extremely rare. There are also factors affecting survival in penetrating nail injuries to

the head. Concomitant vascular injuries, hematomas and infections are determiner for survival.

Case

The patient was a 21-year-old right-handed male. He had two unsuccessful suicide attempts in his past history. He had tried to commit suicide by taking lots of drugs and tried to cut his wrists but could not succeed. He has decided to commit suicide by hammering a nail into his head. He has hammered a nail into his head (Figure 1). He was conscious when he was brought to the emergency department. There was no neurological deficit except for slight right hemiparesis (4/5). The head of the nail was seen on the scalp in the left frontoparietal region. A 10-cm nail was seen on plain X-ray. Cranial computed tomography (CT) showed a nail in the left frontoparietal region (Figure

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Ahmet Öğrenci

Neuro Spinal Academy, Clinic of Neurosurgeon, İstanbul, Turkey

E-mail: drahmetogrenci@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7580-0227

Received/Geliş Tarihi: 16 April 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 17 May 2018

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

*Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır.

2). The patient was treated with emergency surgery. Under general anesthesia, a burr hole was performed near the nail, the nail head was observed during a small circumferential craniotomy. After opening the dura mater, the nail was removed in a controlled manner. The route



Figure 1. Demonstration of suicide attempt

of the nail in the brain was checked and the dura mater was closed with primary repair. There was no parenchymal bleeding. A follow-up CT showed the route of the nail with minimal hemorrhagic contusion (Figure 3). Postoperative course was unremarkable. His neurologic deficit recovered dramatically. The patient was referred to the psychiatry department. The patient was discharged after one month from the psychiatry department. However, he attempted suicide again by jumping from a high place three months after the discharge and lost his life.

Consent was obtained from the relatives of the patient for publication of this case report.

Discussion

Reports about injuries caused by penetrating objects such as pens, pieces of wood, knitting needles, knives or other kinds of materials are rather common in the literature (1-3). However, reports about brain injuries with penetrating objects resulting from suicide attempts are rare. In most of these injuries, automatic devices, such as nail guns, are used. Manual and self-inflicted penetrating brain injuries are less common. In the literature, there are reports of penetrating brain injuries after suicide attempt with nails, screws, awls and wires for suicide attempts (4-

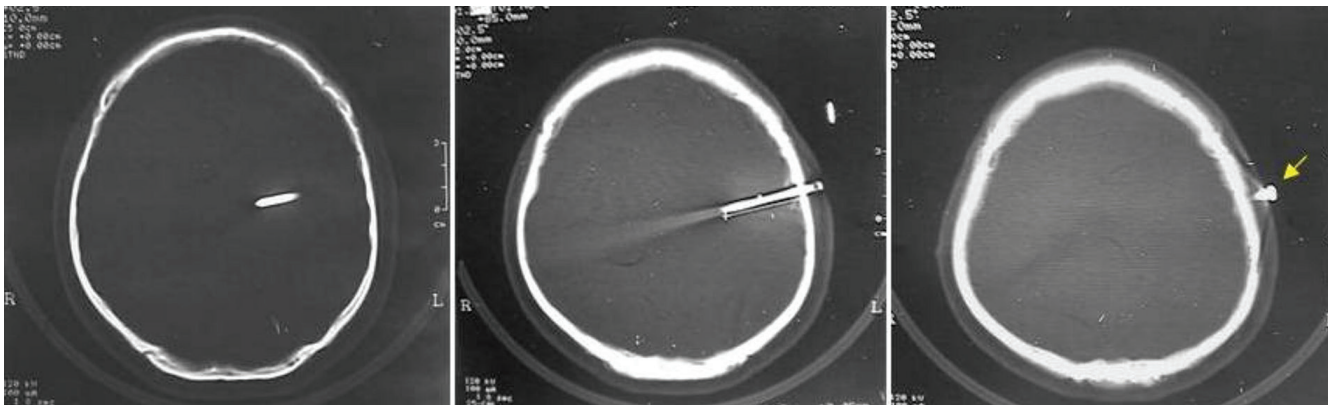


Figure 2. The route of nail in the head is seen

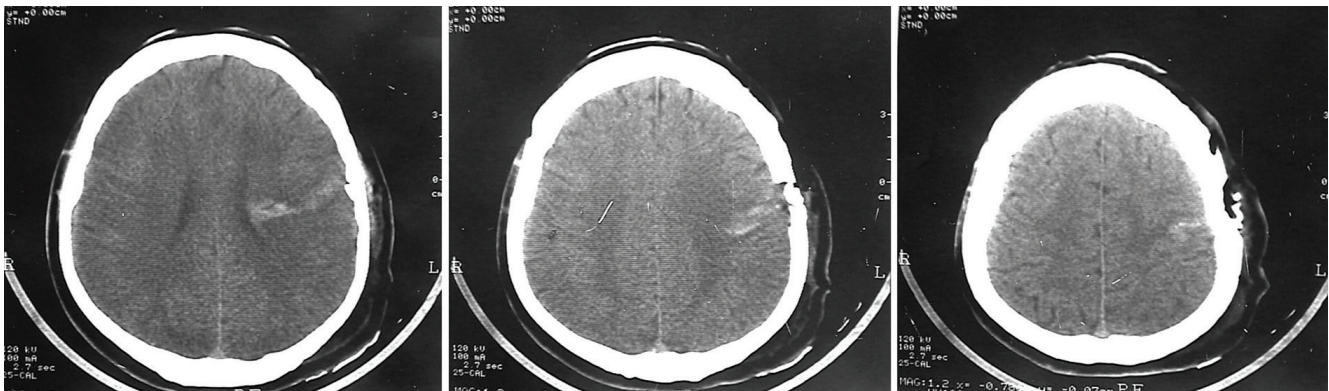


Figure 3. The hemorrhagic contusion field is seen after removal of nail

6). Nail guns were used in most of the suicide attempts with nails. There are very few cases of attempted suicide by hammering nails in the literature. To our knowledge, there are only five publications about nail hammering (7-11). The reason for such a small number of cases is the necessity of using both hands to commit suicide and the necessity to continue suicide in spite of pain. There are also cases of penetrating brain injuries caused by nails which may be the result of a punishment.

In the literature, it is observed that patients who attempt suicide with this method usually have psychiatric disorders and repeatedly attempt suicide. As a matter of fact, our patient attempted suicide 4 times in total and died at the last attempt. Our patient was treated with the diagnosis of severe schizophrenia but discontinued his treatment. Patients who commit suicide may choose different methods despite all difficulties. Also, our patient has learned from the internet that the dominant hemisphere of the brain was frequently on the left side and then hammered the nail to the left side of the head. Easy access to information can sometimes be used by patients in a negative direction. CT is the most useful tool for initial investigation of penetrating injuries to the brain. It has been stated that magnetic resonance imaging can be useful in the assessment of injuries caused by non-magnetic materials (4). Although some studies reported that X-ray was useless, it is easier to understand the size and route of these materials on X-ray images (4). In the presence of suspicion of vascular injury due to the location of the material, angiography may provide more reliable results (12). Direct removal of the nail in surgical treatment, or removal by craniotomy or craniectomy is still controversial. We recommend performing small craniectomy under general anesthesia around the penetrating material and then performing mini craniotomy like a ring with leaving the material in the middle. After the craniotomy is performed, the dura mater is opened around the penetrating material and the penetrating object is pulled out in a controlled manner. If bleeding occurs from any area, this method will allow for necessary intervention. In addition, in this way, inwardly penetrating bone tissues and dirty wound edges can be debrided. Particular attention should be paid to early and late complications and if there is a cortical injury, antiepileptic treatment should be started immediately. To prevent cerebrospinal fluid fistula, the dura mater should be sutured in a watertight fashion and a broad-spectrum antibiotic therapy should be initiated. Tetanus prophylaxis should also be performed. It is recommended that once clinical stability is achieved, the patients should be referred

to the psychiatry department for the treatment of the psychiatric disorder.

Cranial nail injuries are extremely rare and should be treated with caution after radiological evaluation. After surgical treatment, management of underlying psychiatric disorder and subsequent closer observation of the patient is momentous.

Authorship Contributions

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

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

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

References

1. Scarfo GB, Mariotini A, Palma L. Oculocerebral perforating trauma by foreign objects: diagnosis and surgery. *J Neurosurgery* 1990;34:111-6.
2. Yano H, Nishimura G, Sakamoto K, Tanaka M, Dazai S, Hirano H. An intracranial wooden foreign body without neurological findings: case report. *J Trauma* 1995;38:830-2.
3. Pan R, Wang J. Cranial penetration injury caused by a reinforcing steel bar. *Chin J Traumatol* 2001;4:185-6.
4. Cemil B, Tun K, Yiğenoğlu O, Kaptanoğlu E. Attempted suicide with screw penetration into the cranium. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:624-7.
5. Johansson B, Eriksson A. Suicide by Driving an Awl into the Brain. *Am J Forensic Med Pathol* 1988;9:331-3.
6. Karabatsou K, Kandasami J, Rainov NG. Self-inflicted penetrating head injury in a patient with manic-depressive disorder. *Am J Forensic Med Pathol* 2005;26:174-6.
7. Musa S, Ba Simpson RH, Hatfield B. Recurrent self-inflicted craniocerebral injury: case report and review of the literature. *Br J Neurosurg* 1997;11:564-9.
8. Hemphill RE. Attempted suicide by hammering a nail into the brain. *S A fr Med J* 1980;57:477-8.
9. Green KA, Dickman CA, Smith KA, Kinder EJ, Zabramski JM. Self-inflicted orbital and intracranial injury with a retained foreign body, associated with psychotic depression: case report and review. *Surg Neurol* 1993;40:499-503.
10. Spiers AS. Attempted suicide or hitting the nail on the head. Case report. *J Fla Med Assoc* 1994;81:822-3.
11. Ohaegbulam SC, Ojukwu JO. Unusual craniocerebral injuries from nailing. *Surg Neurol* 1980;14:393-5.
12. Du Trevou MD, Van Dellen JR. Penetrating stab wounds to the brain: the timing of angiography in patients presenting with the weapon already removed. *Neurosurgery* 1992;31:905-12.



Bariatrik Cerrahide Anestezi Yönetimi: Olgu Sunumu

Anesthetic Management in Bariatric Surgery: A Case Report

● Eren Demir, ● Harun Uysal, ● İsmail Sümer, ● Berna Çalışkan, ● Mehmet Toptaş,
● Ecder Özenç

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

Öz

Obezite toplumda sık görülen ve ciddi komplikasyonlarla seyreden bir sağlık sorunudur. Tedavisinde medikal ve cerrahi yöntemler kullanılabilir. Cerrahi tekniklerden laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) yaygın olarak kullanılmaktadır. LSG hem mevcut olan obezitenin hem de uygulanan laparoskopi tekniğinin yol açtığı etkiler nedeniyle yüksek riskli bir operasyondur. Preoperatif muayeneden, perioperatif yönetim ve postoperatif bakıma kadar anestezi planı dikkatli bir şekilde yapılmalıdır. Hastanemizde ilk kez uygulanan LSG operasyonunda anestezi deneyimimizi sizlerle paylaşmayı amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Obezite, bariatrik cerrahi, recruitment, yüksek akım oksijen tedavisi

Abstract

Obesity is a common health problem with serious complications. Medical and surgical methods can be used in treatment. Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG) is a widely used surgical procedure. LSG is a high-risk surgery because of the effects of both existing obesity and the applied laparoscopic technique. Anesthesia plan from preoperative examination to perioperative management and postoperative care should be done carefully. We aimed to share our experience in the anesthetic management of a patient who underwent a LSG operation which was performed for the first time in our hospital.

Keywords: Obesity, bariatric surgery, recruitment, high flow oxygen therapy

Giriş

Obezite batılı ülkelerde karşılaşılan en büyük sağlık sorunlarından biridir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, ani kardiyak ölüm, restriktif akciğer hastalığı, diyabet, psikiyatrik hastalıklar ve bazı kanserler (meme, jinekolojik vb.) obezite ile ilişkilidir (1). Yapılan çalışmalara göre, %5 ile %10 arasında kilo kaybı tip 2 diyabet, glukoz intoleransı, hiperlipidemi ve hipertansiyonun iyileşmesi üzerinde olumlu etkiler sağlamaktadır (2). Diyet, egzersiz, medikal tedaviler ile sağlanan kilo kaybı geçici olabilmekte ve bu da giderek bariatrik cerrahiyi daha etkin bir çözüm olarak karşımıza çıkarmaktadır (3). Bariatrik cerrahinin artmasıyla, anestezi uzmanları da obez hasta grubuyla daha sık karşılaşmaktadır. Anestezi yönetimi normal kilolu hastalara göre farklılık gösteren obez hastalarda, kişiye özel anestezi planı yapılmalı, perioperatif ve postoperatif karşılaşılabilecek komplikasyonlara karşı önceden hazırlıklı

olunmalıdır. Bu yazıda hastanemizde ilk kez uygulanan bariatrik cerrahi operasyonundaki anestezi yönetimimiz sizlere sunulmuştur.

Olgu

Laparoskopik sleeve gastrektomi (LSG) operasyonu planlanan 37 yaşında erkek hastanın anestezi öncesi değerlendirilmesinde ek hastalık, alerji, ilaç, sigara ve alkol kullanma hikayesi bulunmuyordu. Hasta morbid obezite nedeniyle Amerikan Anestezistler Derneği 2 olarak kabul edildi. Fizik muayenesinde boyu 167 santimetre (cm), ağırlığı 174 kilogram, vücut kitle indeksi (VKİ) 63 kg/m², ağız açıklığı 8 cm, tiromental mesafesi 11cm, sternomental mesafesi 8 cm ve mallampati iki olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayeneleri doğal, fonksiyonel kapasitesi 4-7 metabolik eşdeğer idi. Preoperatif yapılan solunum fonksiyon testinde hafif restriksiyon, ekokardiyografisinde ise tüm kalp boşlukları

Sunulduğu Kongre: Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği, 51. Ulusal Kongresi
25-29 Ekim 2017, Antalya

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Eren Demir
İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye
E-posta: drerendemir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1653-6670

Geliş Tarihi/Received: 20 Şubat 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Mayıs 2018

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of
İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

doğal, ejeksiyon fraksiyonu %60, birinci derece triküspit yetmezlik saptandı.

Zor entübasyon şartları hazırlanarak operasyon odasına alınan hastaya elektrokardiyografi, noninvasiv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu (SpO₂), entegre edilmiş pulmoner indeks (IPI) ve bispektral indeks (BIS) monitorizasyonu yapıldı. Monitorizasyon sonrası 18G intravenöz (İV) kanül ile damar yolu açıldı. Hastanın düzeltilmiş ağırlığı (ABW) hesaplandı ve tüm ilaç doz ayarlamaları ABW'ye göre yapıldı. Midazolam 0,03 mg/kg midazolam ile premedikasyonu sağlandı. Fentanil 2 µg/kg, propofol 2 mg/kg, rokuronyum 0,6 mg/kg ile anestezi induksiyonu yapıldı ve iki dakika sonra orotrakeal entübe edildi. Yeterli tidal volümü (6-8 mL/kg) oluşturacak düzeyde ekspirasyon sonu pozitif basınç (PEEP) ve PEEP üstü basınç ile basınç kontrol modda ventilasyona başlandı. Anestezi idamesi BIS 40 ile 60 arasında olacak şekilde 0-200 µg/kg/dk propofol infüzyonu ve kan basıncı bazalin ±%20'sini sağlayacak düzeyde 0,1-0,3 µg/kg/dk remifentanil infüzyonu eşliğinde total İV anestezi (TİVA) ile sağlandı. Pnömooperitonyum başlamadan iki dakika önce ve pnömooperitonyumun bitmesinden beş dakika önce olmak üzere iki defa oksijenizasyonu iyileştirmek ve perioperatif atelektaziyi önlemek amacıyla 40 cmH₂O ile 40 saniye boyunca recruitment manevrası yapıldı. Operasyon boyunca plato basınçları 25-31 cmH₂O, IPI değeri ise 9-10 aralığında seyretti. Perioperatif hipotansiyon veya taşikardi gözlenmedi. Kanama miktarı 100 mL olarak değerlendirildi. Periferik SpO₂ %97-99 aralığında izlendi. Toplamda 950 µg remifentanil, 1620 mg propofol İV kullanıldı. Postoperatif bulantı kusmayı azaltmak amacıyla ranitidin 50 mg, metoklopramid 20 mg ve analjezi için 100 mg tramadol ile 1 gr parasetamol İV uygulandı. Operasyonun sonunda 4 mg/kg sugammadex ile ekstübe edilen hasta derlenme ünitesine alındı. Operasyon süresi 87 dakika ve anestezi süresi 96 dakika olarak ölçüldü.

Ölü boşluğu azaltmak ve atelektazi gelişimini önlemek amacıyla derlenme ünitesinde yüksek akım nazal kanül oksijen tedavisi (akış: 15 L/dk, FiO₂: %40, sıcaklık: 37 °C) uygulandı. Derlenme ünitesinde 15 dakika sonra alınan arter kan gazı normal olarak değerlendirildi. Postoperatif sekizinci dakikada hasta oryante ve koopere idi. Postanestezik bakım ünitesinde 40. dakikada modifiye aldrete skoru dokuz olarak saptanan hasta servise gönderildi. Postoperatif 20 mg bolus, 20 dakika kilit süresi, 20 mg/sa infüzyon dozunda hazırlanan tramadol ile İV hasta kontrollü analjezi başlandı. Ayrıca altı 6 saat aralıklarla 1 gr parasetamol ve kurtarıcı analjezik olarak 25 mg deksketoprofen trometamol uygulandı. Serviste 6. saat, 12. saat ve 24. saat vizüel analog skalası skoru sırasıyla 4, 5 ve 2 olarak saptandı. Postoperatif bulantı kusma olmadı, herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Mobilizasyon ve solunum fizyoterapisine 16. saatte başlanan hasta postoperatif 3. günde taburcu edildi.

Tartışma

Obezite birçok farklı nedene bağlı olarak gelişen ve hastaların tüm yönlerden değerlendirilip tedavi edilmesi gereken ciddi bir halk sağlığı sorunudur (4). Obezite sınıflamasında Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenen VKİ kullanılır. VKİ'nin 30'un üzerinde olması obezite olarak tanımlanmaktadır (5). Yanlış beslenme, fiziksel aktivitenin azlığı, genetik, çevresel, fizyolojik, nörolojik, sosyo-kültürel ve psikolojik pek çok faktör birbiri ile ilişkili olarak obezite oluşumuna yol açmaktadır. Obezite kardiyolojik, nörolojik, solunumsal, hormonal, genitoüriner ve psikolojik birçok hastalığa neden olmaktadır.

Tedavi yöntemleri arasında diyet, egzersiz, yaşam tarzı değişiklikleri, medikal ve cerrahi tedavi bulunmaktadır. Cerrahi tedavi, diğer yöntemlere göre daha kalıcı kilo kaybı sağlamakta, obezitenin yol açtığı ek hastalıkları önlemekte ve sağkalımı arttırmaktadır (3). LSG cerrahi yöntemler içerisinde yeni ve etkin bir tedavi olarak ön plana çıkmaktadır (6). LSG hem hastalar hem de cerrahlar tarafından tercih edildiğinden, popüleritesi ve dolayısıyla uygulanma sıklığı artmaktadır (3). İlk olarak Ren ve ark. (7) tarafından 1999 yılında yapılmıştır.

Obezlerde splanknik kan akımı %20 oranında artış gösterir. Kan hacmi, kalp debisi, ventikülün iş yükü ve oksijen tüketimi artmıştır (8). Sistemik ve pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliği gelişebilir. Sistemik vasküler rezistans artmıştır. Gelişen sistemik hipertansiyon sol kalp yetmezliğine yol açabilir. Kardiyak iletim bozuklukları ve aritmiler görülebilir (9).

Obez hastalarda solunum fonksiyon bozuklukları sık görülmektedir. Ventilasyon/perfüzyon bozuklukları, kronik solunum yolu hastalıkları ve gelişen intrapulmoner şantlardaki artış hipoksemiye yol açmaktadır (10). Özellikle vücut ön yüzündeki yağ birikimi göğüs duvarı kompliyansını azaltmaktadır. Total akciğer kapasitesi, fonksiyonel rezidüel kapasite (FRK) ve ekspiratuvar rezerv volüm (ERV) azalırken, hava yolu direnci artmaktadır (11). ERV obez hastalarda olası apne gelişiminde yedek oksijen rezervi olarak görev almaktadır. Bu nedenle obezlerde preoksijenizasyonun etkinliği azdır ve hipoksemiye yatkınlık artmıştır (12). Akciğer kompliyansının azalması, intraabdominal basıncın yüksek olması ve artan metabolik ihtiyaç nedeniyle solunum iş yükü artmıştır (13). Obstrüktif uyku apnesi ve obezite hipoventilasyon sendromu sık görülen sorunlardandır.

LSG standart olarak ters Trendelenburg ve French pozisyonunda, cerrahın hastanın bacaklarının arasında durarak yaptığı bir operasyondur. Fakat bizim olgumuzda cerrahi ekibin tercihi üzerine supin pozisyonunda yapıldı.

Obez hastalarda supin pozisyonun solunum mekanikleri üzerine ters Trendelenburg pozisyonuna göre daha olumsuz etkileri vardır. Bu nedenle sunulan olguya yüksek PEEP (8 mmHg) düzeyine ek olarak recruitment manevrası uygulanmıştır.

Obez hastalarda değişen anatomi ve fizyoloji nedeniyle, anestezi planı yapılırken dikkatli olunmalıdır. Preoperatif muayene, perioperatif anestezi yönetimi ve postoperatif dönem diğer hasta gruplarına göre farklılık göstermektedir (14). Boyun ve meme bölgesindeki yağ artışının yol açabileceği zor hava yolu açısından hastalar değerlendirilmeli, zor ventilasyon ve entübasyon bekleniyorsa öncesinde hazırlık yapılmalıdır. Olgumuzda zor entübasyon olasılığı düşünülerek preoperatif gerekli ekipman hazırlığını yapılmıştır. İntraabdominal basınç artışı ve gastroözofageal reflü hastalığı nedeniyle aspirasyon riski artmıştır (15). İndüksiyon ve entübasyon sırasında daha dikkatli olunmalı, gerektiğinde premedikasyon olarak H₂ reseptör blokerleri ve metoklopramid uygulanmalıdır (16). Premedikasyonda solunum depresyonu yapabilecek ajanlardan kaçınılmalıdır. Monitorizasyonda noninvaziv arter basıncı, elektrokardiyogram, periferik SpO₂, End-Tidal CO₂ (EtCO₂) ve idrar çıkışı takibinin yanı sıra BIS, periferik sinir stimülasyon testleri, invaziv arter basıncı ve vücut ısısı takibi yapılabilir (17).

Perioperatif solunum fonksiyonları; anestezi ve cerrahinin tipine, kullanılan anestetik ajanlara, hastanın operasyon öncesi solunum fonksiyonlarına bağlıdır. Anestezi sırasında hastalarda kompiyans ve FRK azalmakta, ölü boşluk ve hava yolu direnci artmakta, ventilasyon-perfüzyon oranı bozulmaktadır (18).

Obez hastalara ilaç uygulanırken düzeltilmiş ağırlıkları göz önünde bulundurulmalıdır. Obezitede gelişen fizyolojik değişimler, ilaçların farmakodinamilerini ve farmakokinetiklerini etkilemektedir. İlaçların hastaların gerçek ağırlıklarına göre uygulanması yan etkilere neden olabilir (8). Olgumuzda anestetik ajanların indüksiyon ve idame dozlarını hesapladığımız düzeltilmiş vücut ağırlığına göre uyguladık. Anestezi idamesinde propofol kullanılacak ise anestezi derinliği monitorize edilmelidir (19). Remifentanil ve propofol ile TİVA uyguladığımız olgunun anestezi derinliği BIS monitörizasyonu ile takip edilmiştir. Obez hastalarda kas gevşetici etkinin geri döndürülmesinde sugammadex neostigimine göre daha hızlı ve güvenilirdir (20). Postoperatif ağrı tedavisinde opioidlerden kaçınılmalıdır. Tramadol, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar veya lokal anestetik infiltrasyonları daha kullanışlıdır (14).

Genel anestezi; kas gevşetici kullanımı ve inspire edilen oksijen fraksiyonunun yüksek olmasına bağlı olarak kompresyon ve absorpsiyon atelektazisine neden

olmaktadır (21). Gelişen atelektazi ile postoperatif pulmoner komplikasyonlar arasında direkt ilişki vardır. Atelektaziye bağlı olarak postoperatif solunum yetmezliği ve pnömoni gelişebilmektedir (22). Perioperatif dönemde oksijenizasyonun dengelenmesi ve atelektazinin azaltılması, postoperatif derlenmeyi hızlandırmakta, akciğer komplikasyonlarını azaltmakta ve hastanede kalış süresini kısaltmaktadır (23). Recruitment manevrası sürekli uygulanan yüksek havayolu basıncı ile kollabe olan alveolleri açmak, gaz değişimini ve arteriyel oksijenizasyonu iyileştirmek için kullanılan bir yöntemdir. Bu manevra PEEP, sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP), basınç kontrollü mekanik ventilasyon, spontan solunum, hastanın prone pozisyona alınması veya yüksek frekanslı ventilasyon gibi yöntemlerle yapılabilir (24,25). Sunulan olguya iki kere 40 cmH₂O ile 40 saniye boyunca recruitment manevrası uygulanmıştır.

Postoperatif komplikasyonlar obez hastalarda daha sık görülmektedir. Yara yeri enfeksiyonları, atelektazi, akciğer enfeksiyonları, pulmoner tromboemboli, hipertansiyon, aritmiler, akciğer ödemi ve kalp yetmezliği postoperatif dönemde görülebilen sorunlardır. Komplikasyon görülme sıklığını en aza indirmek için hipoksi, hiperkarbi ve sıvı yüklenmesinden kaçınılmalı, etkin bir analjezi uygulanmalıdır. Komplikasyonları önlemek amacıyla solunum depresyonu yapacak ajanlardan kaçınılmalı, yeterli oksijenizasyon sağlanmalı, derin ven trombozu profilaksisi uygulanmalı, solunum fizyoterapisi yapılmalı ve hastalar erken mobilize edilmelidir. Oksijenizasyonu iyileştirmek, atelektazi gelişimini önlemek ve PEEP desteği için hastalar gerektiğinde CPAP veya yüksek akım oksijen tedavisi ile desteklenmelidir (26). Obez hastalar postoperatif bulantı kusma açısından yüksek risk taşımaktadırlar. Perioperatif kullanılan inhalasyon anestetikleri ve opioidler bu riski daha da arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda TİVA ile bu riskin %20 oranında azaltılabildiği gösterilmiştir (27).

Sonuç olarak LSG operasyonları multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Preoperatif iyi bir hasta hazırlığı, perioperatif ve postoperatif komplikasyon gelişme sıklığını azaltmaktadır. Güvenli bir anestezi yönetimi için, ideal anestetik ajanın seçimi, hastaya uygun ventilasyon stratejileri ve postoperatif bakım önem arz etmektedir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: E.D., H.U., İ.S. Konsept: H.U., M.T. Dizayn: E.D., E.Ö. Veri Toplama veya İşleme: E.D., İ.S. Analiz veya Yorumlama: E.Ö., H.U. Literatür Arama: M.T., B.Ç. Yazan: E.D., H.U.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults–The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
2. Ogunnaiké BO, Jones SB, Jones DB, Provost D, Whitten CW. Anesthetic considerations for bariatric surgery. *Anesth Analg* 2002;95:1793-805.
3. Brethauer SA. Sleeve gastrectomy. *Surgical Clinics* 2011;91:1265-1279.
4. Bozboru A. Şişmanlık Hastalığı. Genel Cerrahi, Ed Dr Kalaycı G, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2002: p. 521-31.
5. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr* 1992;55(Suppl 2):615S-9S.
6. Sarkhosh K, Birch DW, Sharma A, Karmali S. Complications associated with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity: a surgeon's guide. *Can J Surg* 2013;56:347-52.
7. Ren CJ, Patterson E, Gagner M. Early results of laparoscopic biliopancreatic diversion with duodenal switch: a case series of 40 consecutive patients. *Obes Surg* 2000;10:514-23; discussion 524.
8. Adams JP, Murphy PG. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000;85:91-108.
9. Huschak G, Busch T, Kaisers UX. Obesity in anesthesia and intensive care. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013;27:247-60.
10. Oberg B, Poulsen TD. Obesity: an anaesthetic challenge. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:191-200.
11. Biring MS, Lewis MI, Liu JT, Mohsenifar Z. Pulmonary physiologic changes of morbid obesity. *Am J Med Sci* 1999;318:293-7.
12. Berthoud MC, Peacock JE, Reilly CS. Effectiveness of preoxygenation in morbidly obese patients. *Br J Anaesth* 1991;67:464-6.
13. Auler JO Jr, Miyoshi E, Fernandes CR, Benseñor FE, Elias L, Bonassa J. The effects of abdominal opening on respiratory mechanics during general anesthesia in normal and morbidly obese patients: a comparative study. *Anesth Analg* 2002;94:741-8.
14. Schumann R. Anaesthesia for bariatric surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2011;25:83-93.
15. Barnas GM, Green MD, Mackenzie CF, et al. "Effect of posture on lung and regional chest wall mechanics." *Anesthesiology* 1993;78:251-9.
16. Salihoglu Z, Demiroglu S, Dikmen Y, Taskin M. Intramucosal pH measurements for extremely obese patients during laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 2004;98:265-6.
17. Srivastava A, Niranjana A. Secrets of safe laparoscopic surgery: Anaesthetic and surgical considerations. *J Minim Access Surg* 2010;6:91-4.
18. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık, 2. Baskı, İstanbul 1997.
19. Servin F, Farinotti R, Haberer JP, Desmonts JM. Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 1993;78:657-65.
20. Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obes Surg* 2013;23:1558-63.
21. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation—a proposal of atelectasis. *Anesthesiology* 1985;62:422-8.
22. Tusman G, Böhm SH, Warner DO, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:1-10.
23. Whalen FX, Gajic O, Thompson GB, et al. "The effects of the alveolar recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on arterial oxygenation during laparoscopic bariatric surgery." *Anesth Analg* 2006;102:298-305.
24. Çakar N. Recruitment Manevraları, Türk Yoğun Bakım Derneği. Mekanik Ventilasyon Kurs Kitabı. İstanbul, Kasım 2017. p. 50.
25. Talab HF, Zabani IA, Abdelrahman HS, et al. "Intraoperative ventilatory strategies for prevention of pulmonary atelectasis in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery." *Anesth Analg* 2009;109:1511-6.
26. Schachter L. "Respiratory assessment and management in bariatric surgery." *Respirology* 2012;17:1039-47.
27. Ziemann-Gimmel P, Hensel P, Koppman J, Marema R. Multimodal analgesia reduces narcotic requirements and antiemetic rescue medication in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9:975-80.



Co-Existence of Congenital Cystic Adenomatoid Malformation and Pulmonary Sequestration in a Newborn with Spontaneous Pneumothorax: A Case Report and Review of the Literature

Spontan Pnömotorakslı Bir Yenidoğanda Konjenital Kistik Adenoid Malformasyon ve Pulmoner Sekestrasyon Birlikteliği: Olgu Sunumu ve Literatür Derlemesi

© Burcu Cebeci, © Tuğba Erener Ercan, © Arslan Babayiğit, © Esra Ağırgöl*, © Gökhan Büyükkale, © Merih Çetinkaya

Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Neonatology, İstanbul, Turkey

*Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey

Abstract

Congenital bronchopulmonary malformations are uncommon anomalies of infants and children presenting as congenital lobar emphysema, bronchogenic cyst, congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM), or pulmonary sequestration (PS). CCAM is the second most common congenital lung malformation in newborns. There are five types of CCAM based on the embryologic and the histologic features. PS is defined as a mass of tissue developing in the lung but having no respiratory function. PS is classified into two types: extralobar and intralobar. Co-existence of CCAM and PS is a rare occurrence. Hybrid lesions, especially type 2 CCAM and PS combination may have a more severe clinical progress. Herein, we report a male infant with type 2 CCAM in combination with PS who died despite both medical and surgical treatment.

Keywords: Congenital cystic adenomatoid malformation, hybrid congenital lung malformation, newborn, pulmonary sequestration

Öz

Konjenital bronkopulmoner malformasyonlar nadiren, konjenital lobar amfizem, bronkojenik kist, konjenital kistik adenoid malformasyon (KKAM) veya pulmoner sekestrasyon (PS) şeklinde görülürler. KKAM yenidoğanlarda ikinci sıklıkla görülen konjenital akciğer malformasyonudur. Embriyolojik ve histolojik özelliklerine göre beş tipi mevcuttur. PS fonksiyonel olmayan akciğer kitlesi olarak tanımlanmaktadır. İntralobar ve ekstralobar olarak sınıflandırılmaktadır. KKAM ve pulmoner sekestrasyon birlikte nadiren görülmektedir. Özellikle tip 2 KKAM ve PS birlikteliğinin olduğu hibrid lezyonlarda klinik seyir daha kötü olabilmektedir. Burada, medikal ve cerrahi tedaviye rağmen ölen tip 2 KKAM ve PS birlikteliği olan erkek bir yenidoğan sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Konjenital kistik adenoid malformasyon, hibrid konjenital akciğer malformasyonu, yenidoğan, pulmoner sekestrasyon

Introduction

The development of respiratory system begins during the third gestational week and the malfunctions during the developmental period cause a group of structural anomalies defined as bronchopulmonary stromadeum malformations. Infants with these anomalies may have serious respiratory problems. Congenital cystic adenomatoid malformation (CCAM) is the second most

commonly seen malformation among other congenital lung anomalies and its incidence ranges from 1 in 8.300 to 35.000 live births (1). CCAM is defined as hamartomatous lesion comprised of cystic and adenomatous elements that are arising from trachea, bronchi, bronchiole or alveolar tissue and they most often have unilateral involvement. The majority of CCAMs derives their blood supply from the pulmonary circulation. Pulmonary

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Burcu Cebeci

Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Neonatology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 212 495 58 08 E-mail: drburcucebeci@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1886-8126

Received/Geliş Tarihi: 28 February 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 29 May 2018

©Copyright 2019 by The Medical Bulletin of İstanbul Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayınevi.

©Telif Hakkı 2019 İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

sequestration (PS) is another pulmonary malformation defined as a non-functioning lung mass that arises as an aberrant outpouching from the developing foregut with its own systemic arterial supply (2). PS is classified into two types: extralobar and intralobar. Intralobar PSs are covered with visceral pleura while extralobar PSs are covered with their own pleura. Extralobar PS is a mass of lung parenchyma that is not a part of a normal lung tissue, has no connection with tracheobronchial structures and has arterial blood supply from the aorta and its major branches. The routine use of antenatal ultrasonography (USG) enables detection of these kinds of congenital fetal anomalies in early stages of life. Several studies reported that since some congenital lesions did not fit CCAM or PS, these were usually defined as hybrid forms. In one of these forms, extralobar PS and CCAM may be defined in the same patient (3-5). Since the co-existence of CCAM and PS is a rare occurrence, we report a male infant who had type 2 CCAM in combination with extralobar PS and we reviewed the relevant literature.

Case

A male infant was born to a 40-year-old mother at 40 weeks of gestation by cesarean section with a birth weight of 4600 grams. Apgar scores were 9 and 10 at 1 and 5 minutes, respectively. The family history was unremarkable and the parents were non-consanguineous. The prenatal USG revealed CCAM involving the right lung. His echocardiography, cranial and abdominal ultrasonography were all evaluated as normal. The infant was admitted to the neonatal intensive care unit due to respiratory distress and early surfactant therapy was performed after intubation. A chest tube was inserted as chest X-ray revealed a right pneumothorax. Chest computed tomography revealed millimetric cystic areas with septations in the lower lobe of the right lung leading to the postnatal diagnosis of CCAM (Figure 1). Pediatric surgeons operated him on the 14th postnatal day. CCAM in the superior segment of the lower lobe of the right lung was observed in addition to intrathoracic extralobar sequestration (ELS) at the level of the middle lobe which had no relation with the bronchial tree and fed by the aorta. The pathology of the tissue also revealed CCAM type 2 in association with PS (Figure 2). The patient was extubated on the 23th postnatal day. However, he was reintubated on the 28th postnatal day due to respiratory distress associated with the recurrence of right pneumothorax. A right chest tube was inserted again, however, the resorbed pneumothorax relapsed on the 39th day and the respiratory symptoms of the patient worsened. Therefore, right lobectomy was performed by the pediatric surgeons. However, the patient died several days after surgery due to development of ventilator-

associated pneumonia. Written informed consent was obtained from parents because the patient was below eighteen years old.

Discussion

Congenital bronchopulmonary malformations are rare and present as congenital lobar emphysema, bronchogenic cyst, CCAM, and PS. Although PS and CCAM are well known entities, they are rarely seen in neonates. CCAM is more frequently seen in males, it is usually unilateral,

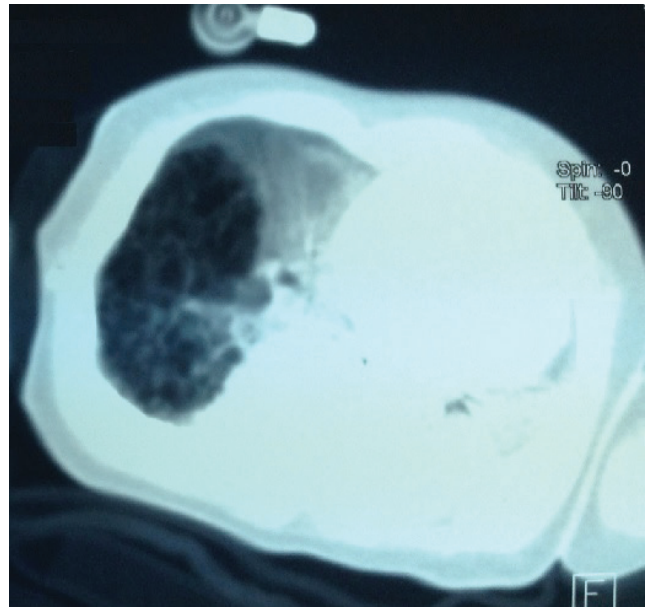


Figure 1. The chest computed tomography revealed millimetric cystic areas with septations in the lower lobe of the right lung

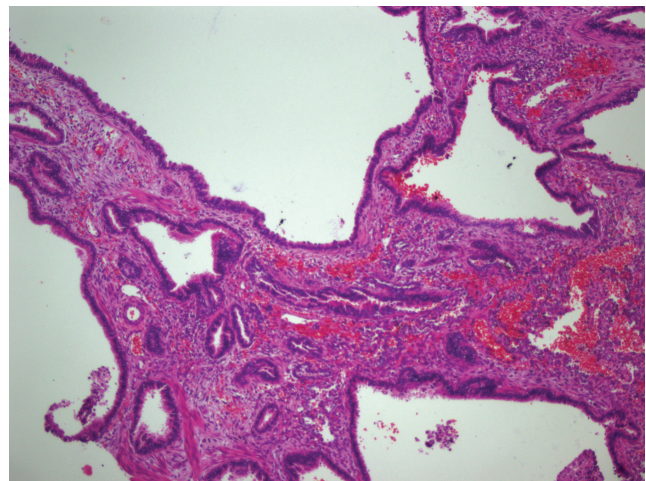


Figure 2. Right lung middle lobe distal segmentectomy: Cystic structures like bronchioles paved with cuboidal-columnar cells, asinus like structures associated with them, smooth muscle and cartilage around the bronchioles (hematoxylin and eosin stain, 100x)

and involves only one lobe of the lung (1). There are five types of CCAM based on the embryologic level of origin and the histologic features (6). Diagnosis is more often made antenatally due to the increased use of obstetric USG. Perinatal mortality has been reported to vary between 10% and 35% in antenatally diagnosed CCAM (7,8). Approximately 60% of CCAM cases are associated with other findings such as cardiac anomalies, renal agenesis/dysgenesis, gastrointestinal atresia, and skeletal anomalies (9). In accordance with the literature, our patient was male, had an antenatal diagnosis and CCAM was unilateral. He had no other organ anomalies. PS is even rarer and frequently associated with other anomalies compared to CCAM. Cases with ELS have been reported to be associated with abnormalities of the chest wall, diaphragm, lung, spine, intestine and the heart (10). The incidence of associated anomalies has been reported to be less frequent with intralobar sequestration (ILS) rather than ELS (11). Hybrid lesions were also defined as they contain the features of both CCAM and PS (6). CCAM and PS combination is seen much less frequently and cases of ELS constitute the majority of the reported cases in the literature. In their study including 50 cases of ELS, Conran and Stocker (4) reported that 48% of ELSs was located in the left and 20% in the right hemithorax with blood supply directly from the aorta in 77% of cases. Fifty percent of ELS cases were associated with a coexistent CCAM. ELS/CCAM lesions were more frequently seen on the left side and 57% of cases occurred in females. All CCAM cases were found to have a type 2 pattern on histologic examination. In another report, five patients with the prenatal diagnosis of congenital lung abnormalities had an uneventful fetal life and were born uneventfully (12). Histopathologic examination revealed ILS with associated type 2 CCAM in two patients and ELS with associated type 2 CCAM in three patients. All patients except one, who presented with pneumonia at 10 months of age, were asymptomatic. This association has also been described since 1946 with 17 cases of ILS with CCAM and 19 cases of ELS with CCAM (13,14). Approximately 80% of ELS receives its blood supply from the descending thoracic or abdominal aorta but the blood supply may also be from branches of a large vessel (4,15). In a large series of infants, PS was reported to be more frequent in CCAM type 2 (16). Our patient was male and the combination of type 2 CCAM and ELS was in the right side with the blood supply directly from the aorta. Therefore, we suggest that the definition of hybrid lesions may show variations as the number of infants with this diagnosis increases. The natural history of antenatally diagnosed lung masses is variable. Presentation ranges from respiratory failure to a normally developing infant (17). Although about

half of patients with a prenatal diagnosis of CCAM are asymptomatic at birth; patients with symptomatic CCAM can present with a history of recurrent pneumonia, cyanosis, respiratory distress, and pneumothorax (10). Patients with PS may be asymptomatic at birth, but can subsequently develop cough, hemoptysis, and recurrent pneumonia or can remain asymptomatic and can be diagnosed incidentally (10). ILS has been reported to be associated with chronic infections due to connections with the gastrointestinal tract, therefore, resection of the lesion is recommended regardless of the presence or absence of symptoms (18). In line with the literature, our case presented with severe respiratory distress and recurrent pneumothorax. Most authors recommend resection of all antenatally diagnosed CCAMs due to the risk of infection and of malignant transformation, although the surgery can be deferred for several months after birth (6). As ELS has not been reported to be associated with infection or malignant transformation, expectant management with serial imaging is usually recommended in asymptomatic patients. Resection is usually recommended in the case of respiratory compromise as it is considered to be curative (6). Surgical resection is recommended for hybrid lesions since these masses have a potential for recurrent infections (2). Our patient presented with respiratory distress due to pneumothorax in the immediate neonatal period which necessitated surgery during the first weeks of postnatal life, therefore, lobectomy was performed. However, in asymptomatic infants, surgical resection may be performed at 4-8 weeks of age with minimal morbidity and no mortality (19). Involution of PS/CCAM with significant systemic arterial blood supply is unlikely to occur which necessitates surgical excision of this congenital pulmonary lesion in order to avoid complications such as respiratory distress, infection, intrathoracic bleeding, haemoptysis, cardiac failure, and the potential risk of malignancy. Therefore, early surgery is suggested to reduce both morbidity and parental anxiety (12). The mortality rate was found to be 5% in a large series of infants, and most of them (58%) had type 2 CCAM. Respiratory failure, sepsis and respiratory support requirements and severe associated comorbidities have been reported to be the risk factors for mortality (16). Our case had respiratory failure from birth with recurrent pneumothorax and mechanical ventilation requirement all of which may be associated with death. This case report is presented to emphasize that the association of PS with CCAM should be always kept in mind in the differential diagnosis of antenatal fetal lung masses. It is critical to establish the optimal surgery time and type in these infants. Hybrid lesions, especially type 2 CCAM and PS combination may have a more severe clinical progress. Both neonatologists and

pediatric surgeons should be aware of the clinical features of CCAM, PS and hybrid lesions in both symptomatic and asymptomatic infants.

Authorship Contributions

Concept: B.C., M.Ç. Design: T.E.E. Data Collection or Processing: E.A Literature Search: A.B., G.B. Writing: B.C.

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

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

References

- Shanti CM, Klein MD. Cystic lung disease. *Semin Pediatr Surg* 2008;17:2-8.
- Khalek N, Johnson MP. Management of prenatally diagnosed lung lesions. *Semin Pediatr Surg* 2013;22:24-9.
- Imai Y, Mark EJ. Cystic adenomatoid change is common to various forms of cystic lung diseases of children: a clinicopathologic analysis of 10 cases with emphasis on tracing the bronchial tree. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:934-40.
- Conran RM, Stocker JT. Extralobar sequestration with frequently associated congenital cystic adenomatoid malformation, type 2: report of 50 cases. *Pediatr Dev Pathol* 1999;2:454-63.
- Davenport M, Eber E. Long term respiratory outcomes of congenital thoracic malformations. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:99-104.
- Sfakianaki AK, Copel JA. Congenital cystic lesions of the lung: congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *Rev Obstet Gynecol* 2012;5:85-93.
- Laberge JM, Flageole H, Pugash D, et al. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:178-86.
- Monni G, Paladini D, Ibba RM, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: a report of 26 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:159-62.
- Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffe A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol* 2009;44:14-30.
- Azizkhan RG, Crombleholme TM. Congenital cystic lung disease: contemporary antenatal and postnatal management. *Pediatr Surg Int* 2008;24:643-57.
- Van Raemdonck D, De Boeck K, Devlieger H, et al. Pulmonary sequestration: a comparison between pediatric and adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:388-95.
- Samuel M, Burge DM. Management of antenatally diagnosed pulmonary sequestration associated with congenital cystic adenomatoid malformation. *Thorax* 1999;54:701-6.
- Cass DL, Crombleholme TM, Howell LJ, et al. Cystic lung lesions with systemic arterial blood supply: a hybrid of congenital cystic adenomatoid malformation and bronchopulmonary sequestration. *J Pediatr Surg* 1997;32:986-90.
- Sakala EP, Perrott WS, Grube GL. Sonographic characteristics of antenatally diagnosed extralobar pulmonary sequestration and congenital cystic adenomatoid malformation. *Obstet Gynecol Surv* 1994;49:647-55.
- Corbett HJ, Humphrey GM. Pulmonary sequestration. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:59-68.
- Giubergia V, Barrenechea M, Siminovich M, Pena HB, Murtagh P. Congenital cystic adenomatoid malformation: clinical features, pathological concepts and management in 172 cases. *J Pediatr (Rio J)* 2012;88:143-8.
- Fitzgerald DA. Congenital cyst adenomatoid malformations: resect some and observe all? *Paediatr Respir Rev* 2007;8:67-76.
- Laje P, Liechty KW. Postnatal management and outcome of prenatally diagnosed lung lesions. *Prenat Diagn* 2008;28:612-8.
- Tsai AY, Liechty KW, Hedrick HL, et al. Outcomes after postnatal resection of prenatally diagnosed asymptomatic cystic lung lesions. *J Pediatr Surg* 2008;43:513-7.