



# Haseki Tıp Bülteni

The Medical Bulletin of Haseki

2019  
Cilt/Volume 57  
Sayı/Issue 3  
Eylül/September

# 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-posta: savasozturkdr@yahoo.com

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

### Yardımcı Editörler / Associate Editors

#### Reşit Murat Açıkalin

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

E-posta: magiacikalin@hotmail.com

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

#### Mustafa Velet

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

E-posta: mustafavelet@yahoo.com

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

#### Sami Uzun

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

E-posta: drsamiuzun@gmail.com

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

#### Esmayücetaş

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

E-posta: esmayucetas@yahoo.com

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

#### Akif Erbin

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

E-posta: akiferbin@hotmail.com

ORCID: orcid.org/0000-0001-7147-8288

### İstatistik Editörü / Statistical Editor

#### Ahmet Dirican

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

### İngilizce Dil Editörü / English Language Editor

#### İlke Erkeskin

İstanbul, Türkiye

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 izinsiz 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  
Turgay Akpınar

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci  
Gülşah Özgül

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators  
Eda Koluksa  
Esra Semerci  
Günay Selimoğlu  
Hatice Balta  
Zeynep Altındağ

Proje Asistanları/Project Assistants  
Duygu Yıldırım  
Gamze Aksoy  
Melike Eren  
Saliha Tuğçe Evin

Araştırma&Geliştirme/  
Research&Development  
Mert Can Köse  
Melvüde Özlem Akgüney

### 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: Uniform 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: Eylül 2019/September 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

#### **Saime Gül Barut**

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

#### **Murat Binbay**

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

#### **Mehmet Mustafa Can**

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

#### **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, Doğum 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 Ecder**

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

#### **Murat Elevli**

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

#### **Rümeza 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

## Abdülbaki Kumbasar

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

## Meral Mert

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

## Ahmet Yaser Müslümanoğlu

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

## Nahide Onsun

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

## Gökçen Orhan

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

## Feyza Önder

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

## Ejder Özenç

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

## Murat Haluk Özkul

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

## Vahit Özmen

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

## Orhan Özturan

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

## Savaş Öztürk

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

## Filiz Pehlivanoğlu

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

## Jose L. Peiró,

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

## Şule Poturoğlu

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

## Nilüfer Sansoy

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

## 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

## Dişad 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 Tannıverdi

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, **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline 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, "Hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün), İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"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](http://www.hasekidergisi.com) adresinden tam metin ulaşılabilir. Dergiye abone olmak isteyen kişiler S.B.Ü. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni Sekreterliği'ne başvurmalıdır.

#### Yazışma Adresi

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

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

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

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

#### Reklam

Reklam ile ilgili başvurular dergi editör 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](http://www.hasekidergisi.com)

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

#### Yayınevi Yazışma Adresi

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

**Adres:** Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Findızkade - İstanbul - Türkiye

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

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

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

#### Yazarlara Bilgi

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

#### Materyal Sorumluluk Reddi

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



# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Aims and Scope



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

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

The Medical Bulletin of Haseki is indexed in **Emerging Sources Citation Index (ESCI), Index Copernicus, EBSCO Database, Turkish Medline-National Citation Index, Excerpta Medica/EMBASE, SCOPUS, TÜBİTAK/ULAKBİM Türk Tıp Dizini, CINAHL, DOAJ, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, ProQuest, ROOT INDEXING, British Library, J-Gate, IdealOnline ve Türkiye Atf Dizini** 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](http://www.hasekidergisi.com). Nonmembers who wish to subscribe to the journal should apply to the secretariat of The Medical Bulletin of Haseki, University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital.

#### Address

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

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

#### Permissions

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

Editor in Chief: Assoc. Prof. Savaş Öztürk

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

**Phone:** +90 212 529 44 00/1133

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

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

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

#### Advertisement

Applications concerning advertisement should be addressed to the Associate Editor.

Haseki Training and Research Hospital

Secretariat of The Medical Bulletin of Haseki

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

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

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

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

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

#### Publisher Corresponding Address

Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.

Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093

Fındıkzade - İstanbul - Türkiye

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

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

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

#### Instructions for Authors

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

#### Material Disclaimer

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





# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Yazarlara Bilgi

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

Dergide yayınlanacak yazıların seçimine temel teşkil eden hakem heyeti, dergide belirtilen danışmanlar ve gerekirse yurt içi/dışı öförlere 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 vermelidir. Daha önceki bilimsel toplantılarda 200 kelimeyi geçmeyen özet sunumlarının yayımlanması, durumu belirtilmek koşulu ile kabul edilebilir. Tüm öförlere bilimsel katkı ve sorumluluklarını bildiren formu doldurarak yayına katılmalarıdır.

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

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

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

Dergi kaynaklarda kullanılırken Med Bull Haseki şeklinde kısaltılmamalıdır.

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

#### Genel Kurallar

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

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

Bu sistem ile toplanan makaleler ICMJE-[www.icmje.org](http://www.icmje.org), Index Medicus (Medline/PubMed) ve Ulakbim-Türk Tıp Dizini kurallarına uygun olarak sisteme alınmakta ve arşivlenmektedir. Yayına kabul edilmeyen yazılar, sanatsal resimler hariç geriye yollanmaz. Dergide yayınlanmak üzere editöre gönderilen yazılar A4 sayfasının bir yüzüne 12 punto, çift aralıkla, arial/times 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 sağlanmasında.

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 almalıdırlar. 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 yazın 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 özel bölümü alt başlıklara ayrılmaz. Bunlarda özel 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 Kısıtlılıkları ve Sonuç. Giriş bölümü çalışmanın mantığı ve konunun geçmişi ile ilgili bilgiler içermelidir. Çalışmanın sonuçları giriş bölümünde tartışılmamalıdır.

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

Bulgular bölümü de çalışmanın tekrar edilebilmesine yetecek ayrıntıları içermelidir.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**b) Kitap:** 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 yayında 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](http://www.hasekidergisi.com)

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

# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### Instruction to Authors



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

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

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

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

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

#### General Guidelines

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Original Articles

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Please follow the instructions in "general guidelines."

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

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

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

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

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

Study Limitation should be detailed in the section.

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

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

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

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

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

Personal communications, unpublished data and submitted manuscripts must be cited, not in this section, but in the text as "(name)s, unpublished data, 19".

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

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

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

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

If more than one editor, editors.

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

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

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

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

#### Special Sections

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

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

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

#### Correspondence

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

Editor of The Medical Bulletin of Haseki  
Haseki Training and Research Hospital, Department of Nephrology  
Adnan Advar Caddesi, 34906 Haseki-Aksaray-Istanbul-Turkey

Phone: +90 212 529 44 00/1874

Fax: +90 212 530 84 23

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

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





# Haseki Tıp Bülteni

## The Medical Bulletin of Haseki

### İçindekiler

#### Orjinal Araştırmalar

- 215 Pnömotorakslı Yenidoğanlarda Kardiyotorasik Oran ve Mortalite Arasındaki İlişki**  
Fatma Hilal Yılmaz, Nuriye Emiroğlu Tarakçı, Nazlı Dilay Gültekin, Ümit Gültekin, Hüseyin Altunhan; Konya, Türkiye
- 221 Dominant ve Dominant-olmayan El ile Fakoemülsifikasyon (Katarakt Cerrahisi) Sonuçları**  
Sait Coşkun Özcan, Bilal Kavşut, Zehra Tunçbilek, Nilgün Solmaz, Feyza Önder; Hatay, İstanbul, Türkiye
- 225 Çocuklarda Perioperatif Hipoterminin Önlenmesinde Sıcak Hava Üfleme Sistemleri ile İntravenöz Sıvı Isıtıcıların Karşılaştırılması**  
Hüseyin Erdoğan, Canan Tülay Işıl, Hacer Şebnem Türk, Gülben Ergen, Sibel Oba; Tunceli, İstanbul, Bitlis, Türkiye
- 232 Sedasyon Altında Kolonoskopi Uygulanan Hastalarda Mikrostream Kapnograf Monitörizasyonunun Güvenilirliği**  
Sibel Oba, Hacer Şebnem Türk, Canan Tülay Işıl, Pınar Sayın, Leyla Kılınç; İstanbul, Türkiye
- 240 Mastaljinin Etiyolojisinin Saptanmasında Elektromiyografik Bulguların Önemi**  
Cemal Kaya, Ufuk Oğuz İdiz, Emre Bozkurt, Nevin Pazarıcı, Mert Tanal, Mehmet Mihmanlı; İstanbul, Gümüşhane, Türkiye
- 245 Bilateral Total Tiroidektomi Uygulanan Hastalarda Hipokalsemiyi Etkileyen Faktörler**  
Sercan Yüksel, Ekrem Ferengez, Gamze Çıtak; İstanbul, Türkiye
- 249 Quercus coccifera L. Ekstresinin Ransom Patern Deri Flebi Nekrozu Üzerine Etkisi**  
Erkan Orhan, İlsun Özkaya Aka, Merve Yüzbaşıoğlu, Burçin Yavuz, Erem Bilensoy, Ayşe Kuruüzüm Uz; Gaziantep, Sakarya, Ankara, Türkiye
- 255 İzole Gestasyonel Proteinürisi Olan Gebelerde Preeklampsi Gelişimini Tetikleyen Risk Faktörleri ve Perinatal Sonuçlar**  
Betül Dündar, Burcu Dinçgez Çakmak, Ülkü Ayşe Türker; Bursa, Türkiye
- 262 Laparoskopik Radikal ve Basit Nefrektomi Sonrası Oluşan Komplikeasyonların Claven-dindo Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması**  
Recep Eryılmaz, Rahmi Aslan, Kerem Taken, Mustafa Güneş; Van, Kocaeli, Türkiye
- 267 Mide Kanseri Eşlik Eden Peritoneal Karsinomatozide Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Deneyimimiz: Tek Merkez Ardışık 10 Olgunun Analizi**  
Özgül Düzgün, Sema Yüksekdağ, Murat Kalın, Şenol Çomoğlu, Semra Yanık, Ömer Faruk Özkan, Neşet Köksal; İstanbul, Türkiye
- 274 Mini-açık ve Artroskopik Rotator Manşet Onarımı: Klinik Sonuçları ve Manyetik Rezonans Artrrogram ile Yeniden Yırılma Oranlarının Karşılaştırılması**  
Mehmet Ali Talmaç, Mehmet Akif Görgel, Mehmet Ali Bozca, Alp Arya, Mehmet Mesut Sönmez, Hacı Mustafa Özdemir; İstanbul, Türkiye
- 279 Altmış Bir Ekstrapulmoner Örnekte Anti-tüberküloz İlaç Duyarlılık Sonuçlarının MGIT Yöntemi ile Araştırılması**  
Sevtaş Şenoğlu, Meyha Şahin, Filiz Pelivanoğlu, Gönül Şengöz; İstanbul, Şırnak, Türkiye
- 285 Aspirin Kullanımının Total Tiroidektomi Ameliyatı Olan Hastalarda Post-operatif Komplikeasyonlara Etkisi**  
Orhan Ağcaoğlu, Kinyas Kartal; İstanbul, Türkiye
- 290 Acil Servisteki Çocukluk Çağı Ölümünün Analizi**  
Serkan Doğan, Esin Aldemir, Utku Murat Kalafat, Özgü Hançerli, Merih Çetinkaya, Başar Cander; İstanbul, Türkiye
- 296 Kolelitiazis için Uygulanan Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Rastlantısal Safra Kesesi Kanseri ve Prognozu Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi**  
Süleyman Demiryas, Ozan Akıncı, Nuray Kepil, İhsan Taşçı; İstanbul, Hakkari, Türkiye
- 304 Bariatrik Cerrahi Sonrası Pankreatik Lipomatozis Değerlendirmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi**  
Fatma Kulalı, Sevd Nur Emir, Aslıhan Semiz-Oysu, Yahya Özel, Yaşar Bükte; İstanbul, Türkiye
- 310 Kan Transfüzyon Süreci Yönetiminde Elektronik Kayıt ile Takip ve Transfüzyon Hemşireliği Uygulaması**  
Şemsi Nur Karabela, Serap Altungayular, İbrahim Taşpolat, Kürşad Nuri Baydili, Kadriye Kart Yaşar; İstanbul, Türkiye
- 319 Hiperaktif Adenom ve Hipertiroidide Tiroit Kanserinin Endemik Coğrafyalarda Farkı**  
Adnan Hut, Nurcan Güler; İstanbul, Türkiye

#### Olgu Sunumları

- 325 Sezaryan Esnasında Saptanan Batın İçine Geniş Yayılımlı Abdominal Splenozis Olgusu**  
Tayfun Bilgiç; İstanbul, Türkiye
- 328 Erken Dönemde Tanı Alan Bir Fanconi-Bickel Sendromu Olgusu ve SLC2A2 Geninde Yeni Bir Mutasyon**  
Ezgi Çelikboya, Mehmet Şerif Cansever, Tanyel Zübarioğlu, Gözde Yeşil, Nurver Akıncı; İstanbul, Tekirdağ, Türkiye
- 332 İnce Barsak Obstrüksiyonunun Nadir Bir Nedeni: İnkarsere Obturator Herni**  
Serkan Tayar, Mehmet Uluşahin, Arif Burak Çekiç, Ali Güner, Serdar Türkyılmaz; Trabzon, Türkiye
- 336 Senkron Bilateral Erkek Meme Kanseri: Nadir Bir Olgu**  
Muzaffer Akıncı, Zehra Keklikkırın, Mürşit Dinçer; İstanbul, Türkiye

# The Medical Bulletin of Haseki

Haseki Tıp Bülteni



## Contents

### Original Articles

- 215 Association Between Cardiothoracic Ratio and Mortality in Neonates with Pneumothorax**  
Fatma Hilal Yılmaz, Nuriye Emiroğlu Tarakçı, Nazlı Dilay Gültekin, Ümit Gültekin, Hüseyin Altunhan; Konya, Turkey
- 221 Results of Dominant and Non-dominant Hand Phacoemulsification**  
Sait Coşkun Özcan, Bilal Kavşut, Zehra Tunçbilek, Nilgün Solmaz, Feyza Önder; Hatay, İstanbul, Turkey
- 225 Comparison of Forced-air Warming Systems and Intravenous Fluid Warmers in the Prevention of Pediatric Perioperative Hypothermia**  
Hüseyin Erdoğan, Canan Tülay Işıl, Hacer Şebnem Türk, Gülben Ergen, Sibel Oba; Tunceli, İstanbul, Bitlis, Turkey
- 232 Safety of Microstream Capnography Monitoring in Patients Under Sedation for Colonoscopy**  
Sibel Oba, Hacer Şebnem Türk, Canan Tülay Işıl, Pınar Sayın, Leyla Kılınç; İstanbul, Turkey
- 240 The Importance of Electromyographic Findings in Determining the Etiology of Mastalgia**  
Cemal Kaya, Ufuk Oğuz İdiz, Emre Bozkurt, Nevin Pazarcı, Mert Tanal, Mehmet Mihmanlı; İstanbul, Gümüşhane, Turkey
- 245 Factors Affecting Hypocalcemia in Patients Undergoing Bilateral Total Thyroidectomy**  
Sercan Yüksel, Ekrem Ferlengez, Gamze Çitlak; İstanbul, Turkey
- 249 The Effect of *Quercus coccifera* L. Extract on the Necrosis of Random-pattern Skin Flaps in Rats**  
Erkan Orhan, İlsun Özkaya Aka, Merve Yüzbaşıoğlu, Burçin Yavuz, Erem Bilensoy, Ayşe Kuruüzüm Uz; Gaziantep, Sakarya, Ankara, Turkey
- 255 Risk Factors Triggering the Development of Preeclampsia in Pregnant Women with Isolated Gestational Proteinuria and Perinatal Outcomes**  
Betül Dündar, Burcu Dinçgez Çakmak, Ülkü Ayşe Türker; Bursa, Turkey
- 262 Comparison of Complications Following Laparoscopic Radical and Simple Nephrectomy Using the Clavien-dindo Classification**  
Recep Eryılmaz, Rahmi Aslan, Kerem Taken, Mustafa Güneş; Van, Kocaeli, Turkey
- 267 Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Advance Gastric Cancer Associated Peritoneal Carcinomatosis Single Centre Unit for 10 Consecutive Patients**  
Özgül Düzgün, Sema Yüksekdağ, Murat Kalın, Şenol Çomoğlu, Semra Yanık, Ömer Faruk Özkan, Neşet Köksal; İstanbul, Turkey
- 274 Mini-open Versus Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Comparison of Clinical Results and Re-tear Rates by Magnetic Resonance Arthrogram**  
Mehmet Ali Talmaç, Mehmet Akif Görgel, Mehmet Ali Bozca, Alp Arya, Mehmet Mesut Sönmez, Hacı Mustafa Özdemir; İstanbul, Turkey
- 279 Investigation of Anti-tuberculous Drug Sensitivity Results in Sixty-one Extrapulmonary Samples Using the MGIT Method**  
Sevtap Şenoğlu, Meyha Şahin, Filiz Pelivanoğlu, Gönül Şengöz; İstanbul, Şırnak, Turkey
- 285 Effects of Aspirin Use on Post-operative Complications in Patients Undergoing Bilateral Total Thyroidectomy**  
Orhan Ağcaoğlu, Kinyas Kartal; İstanbul, Turkey
- 290 Analysis of Childhood Mortality in Emergency Department**  
Serkan Doğan, Esin Aldemir, Utku Murat Kalafat, Özgü Hançerli, Merih Çetinkaya, Başar Cander; İstanbul, Turkey
- 296 Incidental Gallbladder Cancer After Laparoscopic Cholecystectomy for Cholelithiasis, and Factors Affecting the Prognosis: A Single-center Experience**  
Süleyman Demiryas, Ozan Akıncı, Nuray Kepil, İhsan Taşçı; İstanbul, Hakkari, Turkey
- 304 The Role of Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Pancreatic Lipomatosis After Bariatric Surgery**  
Fatma Kulalı, Sevede Nur Emir, Aslıhan Semiz-Oysu, Yahya Özel, Yaşar Bükte; İstanbul, Turkey
- 310 Monitoring and Transfusion Nursing Practices with Electronic Record in Blood Transfusion Process Management**  
Şemsi Nur Karabela, Serap Altungayular, İbrahim Taşpolat, Kürşad Nuri Baydili, Kadriye Kart Yaşar; İstanbul, Turkey
- 319 The Difference of Thyroid Cancer in Hyperactive Adenoma and Hyperthyroidism in Endemic Areas**  
Adnan Hut, Nurcan Güler; İstanbul, Turkey

### Case Reports

- 325 Widespread Abdominal Splenosis Diagnosed During Cesarean Section: A Case Report**  
Tayfun Bilgiç; İstanbul, Turkey
- 328 Early Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome and a Novel Mutation in *SLC2A2* Gene**  
Ezgi Çelikboya, Mehmet Şerif Cansever, Tanyel Zübarioğlu, Gözde Yeşil, Nurver Akıncı; İstanbul, Tekirdağ, Turkey
- 332 A Rare Cause of Small Bowel Obstruction: Incarcerated Obturator Hernia**  
Serkan Tayar, Mehmet Uluşahin, Arif Burak Çekiç, Ali Güner, Serdar Türkyılmaz; Trabzon, Turkey
- 336 Synchronous Bilateral Male Breast Cancer: A Rare Case Report**  
Muzaffer Akıncı, Zehra Keklikkiran, Mürşit Dinçer; İstanbul, Turkey



# Association Between Cardiothoracic Ratio and Mortality in Neonates with Pneumothorax

## *Pnömotorakslı Yenidoğanlarda Kardiyotorasik Oran ve Mortalite Arasındaki İlişki*

© Fatma Hilal Yılmaz, © Nuriye Emiroğlu Tarakçı, © Nazlı Dilay Gültekin, © Ümit Gültekin\*,  
© Hüseyin Altunhan

Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Neonatology, Konya, Turkey

\*Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Konya, Turkey

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to determine the effect of a reduction in the cardiothoracic ratio (CTR) on mortality in newborns with pneumothorax.

**Methods:** Newborns with pneumothorax, who were admitted to our neonatal intensive care unit, were included in the study. The cardiothoracic ratio was calculated by dividing the transverse cardiac diameter by maximum internal thoracic diameter.

**Results:** Of 7909 infants admitted to our neonatal intensive care unit from September 2006 to September 2017, a total of 82 (1.03%) newborns had pneumothorax. Patients who died had a lower CTR than surviving patients ( $0.39\pm 0.056$  and  $0.44\pm 0.048$ , respectively;  $p<0.001$ ). It was found that the cut-off value was 0.4, area under the curve (AUC) value was 0.79, sensitivity was 68%, specificity was 87.7%, positive predictive value was 70.8%, and negative predictive value was 86.2%. Low birth weight, preterm birth, low maternal age, presence of respiratory distress syndrome, need for resuscitation at birth, and invasive mechanical ventilation were found to be significantly associated with mortality. However, among overall significant parameters, CTR and implementation of resuscitation at birth were the independent prognostic factors determined by regression analysis ( $p=0.001$  and  $p=0.036$ , respectively).

**Conclusion:** A CTR below 0.4% can be considered an important parameter indicating an increased risk of mortality in newborns with pneumothorax.

**Keywords:** Neonatal pneumothorax, cardiothoracic ratio, mortality, morbidity

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı pnömotoraks gelişen yenidoğan hastalarda kardiyotorasik oran (KTO) azalma oranının mortaliteyi belirleme üzerine etkisinin ortaya konulmasıdır.

**Yöntemler:** Yenidoğan yoğun bakım ünitemize pnömotoraks ile takip edilen yenidoğan bebekler çalışmaya dahil edildi. Kardiyotorasik oran hesabı göğüs grafisinden mediasteninin ortasından çizilen dikey bir çizgiye kalbin en sağ ve en sol noktasından çizilen dik çizgilerin toplamları, diyafragma teğet olarak çizilip kostaların iç sınırlarına kadar uzanan toraks çapına bölünerek bulundu.

**Bulgular:** Eylül 2006'dan Eylül 2017 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım ünitesine 7909 bebek başvurdu, 82'sinde (%1,03) pnömotoraks gelişti. Genel mortalite oranı %30 idi. Ölen hastalar, hayatta kalanlara göre daha düşük KTO'ya sahiptiler (sırasıyla,  $0,39\pm 0,056$  ve  $0,44\pm 0,048$ ,  $p<0001$ ). Cut-off değeri 0,4, eğri altında kalan (AUC) değeri 0,79, duyarlılık %68, özgüllük %87,7, pozitif öngörü değeri %70,8, negatif öngörü değeri %86,2 olarak bulundu. Düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, düşük maternal yaş, RDS varlığı, doğumda resüsitasyon ihtiyacı ve invaziv mekanik ventilasyonun mortalite ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur. Bununla birlikte, genel anlamlı parametreler arasında, KTO ve doğumda resüsitasyonun uygulanması, regresyon analizi ile bağımsız prognostik faktörlerdir (sırasıyla,  $p=0,001$  ve  $p=0,036$ ).

**Sonuç:** Pnömotorakslı yenidoğanlarda KTO'nun 0,4'ün altında olması mortalite riskinin arttığını gösteren önemli bir parametre olarak kabul edilebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Neonatal pnömotoraks, kardiyotorasik oran, mortalite, morbidite

## Introduction

Air-leak syndromes are more common in the neonatal period than in other periods of life. During this period, pneumothorax, one of the air-leak syndromes, is the most commonly observed condition (1). Pneumothorax is a serious cause of mortality and morbidity in newborns (2). Although the incidence of pneumothorax varies with underlying lung disease, low birth weight, and methods used for diagnosis, it is seen in 1-2% of full-term live births according to recent data. However, this rate has reached 4.1% for preterm babies with a birth weight of 500-1500 grams (3,4). There are also studies showing increased risk of development of chronic pulmonary disease and mortality in preterm infants with air leak (5).

Cardiothoracic ratio (CTR) is obtained by dividing the transverse cardiac diameter by the maximum internal thoracic diameter (6). It was first described by Danzer (7). CTR values above 0.5 in children older than 3 years and adults and above 0.60-0.65 in newborns indicate cardiomegaly. CTR that is a simple and inexpensive tool used for predicting heart size can be affected by respiratory phase, cardiac cycle, structural changes of the thorax (such as scoliosis and pectus excavatum), and lung width (8). We saw that the lungs that were suppressed with air leak pressed the heart, and for this reason, CTR became smaller in newborn patients with pneumothorax whose lung graphics we evaluated. We aimed to reveal the relationship between CTR and mortality based on the prediction that it is the indicator of hemodynamic effect in an indirect way. We thought that this practical computation would give an idea to the clinician in case a relationship was detected.

This study was conducted at Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine, third Stage Newborn Unit. The rate of mortality in the unit is approximately 5% and the most frequent mortality reason is sepsis. The aim of this study was to determine the effect of a reduction in the CTR on mortality in newborn patients with pneumothorax.

## Methods

### Participants

An observational, analytical design was used in the study. This study was conducted on consecutive newborns who developed pneumothorax between September 2006 and September 2017 in the Neonatal Intensive Care Unit, Meram Faculty of Medicine, Necmettin Erbakan University.

### Procedures

Data were obtained from electronic medical records and patients' files. The information was recorded in preformed forms. Gestational week, gender, type of delivery, birth

weight, history of cardiopulmonary resuscitation after birth, surfactant application, presence of spontaneous pneumothorax and underlying lung disease [respiratory distress syndrome (RDS), meconium aspiration syndrome (MAS), pneumonia, and transient tachypnea (TTN) of the newborn], day of pneumothorax, side of pneumothorax, duration of chest tube drainage, invasive/non-invasive mechanical ventilation, and intubation period were recorded. In addition, their relationships with mortality were also evaluated.

Except for patients who developed pneumothorax after surgery such as patent ductus arteriosus ligation and who had a chest drain connected to underwater seal drainage which did not run and/or required a further revision, all patients with pneumothorax were included in the study. Pneumothorax was diagnosed by chest X-ray.

The CTR was calculated by dividing the transverse cardiac diameter [sum of the horizontal distances from the right and left lateral-most margins of the heart to the midline (spinous processes of the vertebral bodies)] by the maximum internal thoracic diameter (9). The measurements were made by one specialist and the confirmatory measurements were made by another specialist. The results were similar in 99.2% of measurements.

### Ethical aspects

The study was approved by the Ethics Committee of Necmettin Erbakan University (no: 2017/1117).

### Statistical Analysis

The SAS University Edition 9.4 was used for the statistical analysis of the data obtained in the study. Descriptive statistics for continuous variables were expressed as mean  $\pm$  standard deviation or median (Q1-Q3). Continuous variables were compared using the Student's t-test or the Mann-Whitney U test. Categorical variables were given as frequency and percentage and were compared using the chi-square test. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

A receiver-operator characteristic (ROC) curve was used to explore the diagnostic ability of CTR. The cut-off value was calculated using the Youden index and corresponding sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV); and negative predictive value were also calculated. The Firth's Logistic Regression model was performed to model mortality. Odds ratios and confidence intervals were also given.

A classification tree for mortality was obtained by using the Weka 3.9.1 Program with 10-fold cross-validation. Classification and regression trees (CART) is a machine

learning method for constructing predictive models from data. The models are obtained by recursively partitioning

the data space and fitting a simple prediction model within each partition. As a result, the partitioning can be represented graphically as a decision tree. It acts as a predictive model as well as a fine-tuned description of the data.

**Results**

Pneumothorax was detected in 82 of 7909 patients (1.03%) who were admitted to our neonatal intensive care unit during an 11-year period. The demographic data of the patients are given in Table 1.

While 55 (67%) patients had underwater seal chest tubes inserted, seven (8.5%) patients underwent needle aspiration. However, 20 (24.3%) patients were followed without any intervention. The mean chest tube duration was 4.85±3.77 days.

Eighty-one (98.7%) patients had an underlying cause for pneumothorax whereas only one (1.2%) patient had spontaneous pneumothorax. Of the patients having an underlying cause, 34 (41.9%) had RDS, eight (9.87%) had MAS, 13 (16%) had congenital pneumonia, and 26 (32%) had TTN.

Surfactant was administered to 25 (30.48%) of the 34 patients with RDS; and 35 (42.68%) patients were resuscitated in the delivery room. A total of 34 (41.46%) patients received continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for pneumothorax; and 56 (68.29%) patients received mechanical ventilation after pneumothorax.

Twenty-five (30.48%) patients died. The patients who died were compared with surviving patients in terms of some parameters. The results are summarized in Table 2.

According to the ROC analysis, it was found that the cut-off value was 0.4, AUC value was 0.79, sensitivity was 68%, specificity was 87.7%, positive predictive value was 70.8%, and negative predictive value was 86.2% (Figure 1). There was a significant difference in CTR between patients with and without RDS (mean CTR=0.44±0.05 and 0.41±0.06, respectively p=0.039).

The association of mortality with early CPAP implementation in the delivery room was compared with the association of mortality with CPAP therapy and invasive mechanical ventilation, and mechanical ventilation applications after transfer to the hospital ward with only free oxygen. We observed that mechanical ventilation in the neonatal intensive care unit was associated with a statistically significant increase in mortality (p=0.33, p=0.79 and p=0.011, respectively).

When the Firth’s Logistic Regression Analysis was performed by including RDS, need for resuscitation at

birth, CTR and CPAP therapy, the CTR and resuscitation were found to be statistically significant. The odds ratio for the CTR and resuscitation was 8.14 (2.30-28.74 p=0.001) and 0.86 (0.75-0.99 p=0.036), respectively. Other odds ratios are given in Table 3. A classification tree for mortality was obtained by using Weka 3.9.1 Program with 10-fold cross-validation (Figure 2).

**Discussion**

This study was carried out to investigate whether CTR had a definitive role in mortality and survival in newborns with pneumothorax who were followed up in our medical center.

When compared with studies conducted on newborns with pneumothorax, our patients were mostly preterm, consistent with the literature data. The number of the male patients was higher than females, which is similar to the data of other studies. It is noteworthy that caesarian birth rates were higher, which is similar to the previous

**Table 1. Demographics and patients’ characteristics**

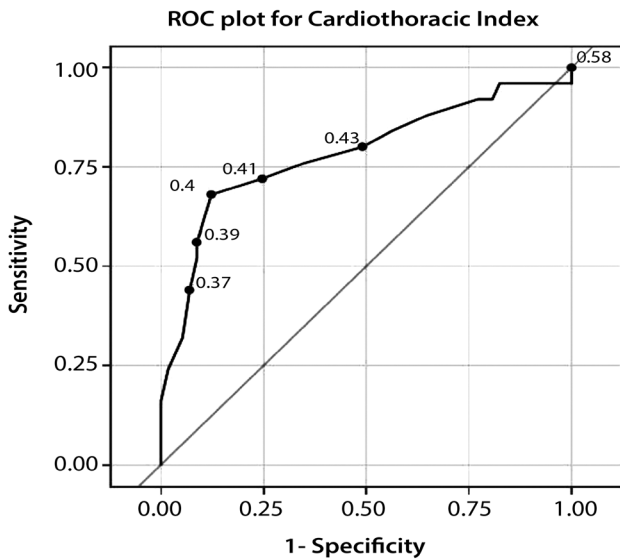
	n	%
<b>Gender</b>		
Male	56	68.30
Female	26	31.70
<b>Duration of gestation</b>		
Preterm	49	59.76
Term	33	40.24
<b>Type of delivery</b>		
Vaginal	16	19.50
Cesarean (C/S)	66	80.50
<b>Birth weight (gr)</b>		
<2500	41	50.0
2500	41	50.0
<b>Pneumothorax location</b>		
Bilateral	21	25.60
Right	37	45.10
Left	24	29.30
<b>Resuscitation at birth</b>	35	42.68
<b>Surfactant therapy</b>	25	30.48
<b>RDS presence</b>	34	41.46
<b>Mortality</b>	25	30.48
<b>Patients with CPAP</b>	34	41.46
<b>Mechanical ventilation</b>	56	68.29
	<b>Mean ± SD</b>	<b>min-max</b>
<b>Birth weight (gr)</b>	2369.42±925.33	(540-4250)
<b>Gestational age (week)</b>	34.56±4.26	(24-41)
<b>Mother’s age</b>	27.46±5.58	(17-41)
	<b>Median (Q1-Q3)</b>	
<b>Pneumothorax diagnosis time (day)</b>	2 (1-3)	(1-18)

RDS: Respiratory distress syndrome, CPAP: Continuous positive airway pressure, SD: Standard deviation, min: Minimum, max: Maximum

studies conducted in the same field. We saw that air leak was more common in the right lobe of the lung, which was also reported in the study conducted by Katar et al. (12).

Pneumothorax, which often occurs secondary to an underlying lung pathology or mechanical ventilation in the neonatal period, causes mortality and morbidity as well as severe respiratory distress. In two studies conducted in Turkey, mortality rates for pneumothorax were reported as 38.5% and 30% (10,11). The incidence of pneumothorax

in our neonatal intensive care unit was 1.03%. Our mortality rate (30%) was found to be consistent with the data reported for the last four decades in the literature (2,12,13).

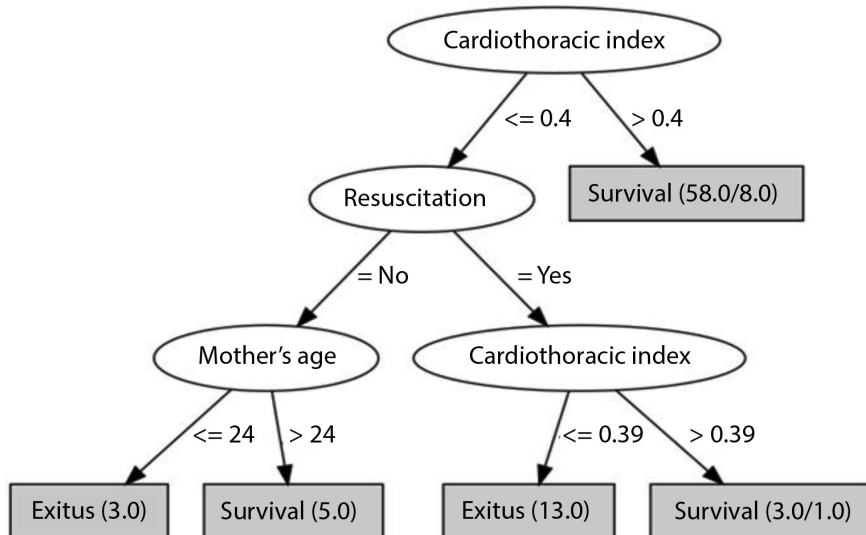


**Figure 1.** Calculation of Cardiothoracic ratio under ROC curve (Cardiothoracic ratio AUC (0,79) Sensitivity %68, Specificity %87.7, cut-off 0.4, PPV %70.8, NPV %86.2)  
 PPV: Positive pressure ventilation, NPV: Negative pressure ventilation, ROC: Receiver operating characteristic, AUC: Area under a curve

**Table 2. Statistical analysis of significance in predicting mortality**

	Survivors (n=57)	Non-survivors (n=25)	p
Gestational age (week)	37/20	19/6	0.441
Birth weight (gr)	2538.25±799.94	1993.76±1071.71	0.013
Gestational age (week)	35.34±3.38	32.96±5.47	0.053
Mother's age	28.43±5.57	24.69±4.78	0.036
Type of delivery (vaginal vs C/S)	10/47 (%82.5)	6/19 (%76.0)	0.554
Resuscitation at birth	15 (%26)	20 (%80)	<0.001
Surfactant therapy	15 (%26.3)	11 (%44.0)	0.11
Pneumothorax diagnosis time (day)	2 (1-3)	1 (1-3)	0.570
RDS presence	19 (%33.3)	15 (%60)	0.02
Mechanical ventilation	34 (%59.6)	22 (%88.0)	0.011
Patients with CPAP	26 (%46.4)	8 (%32)	0.22
CPAP and Mechanical ventilation Cardiothoracic ratio	15 (%26.8) 0.44±0.048	6 (%24.0) 0.39±0.056	0.79 0.001

RDS: Respiratory distress syndrome, CPAP: Continuous positive airway pressure



**Figure 2.** A classification tree for mortality

**Table 3. Firth Logistic Regression Analysis results**

	OR	Confidence Interval (%95)	p
Cardiothoracic ratio (in percent)	0.86	0.75-0.99	0.036
Resuscitation	8.14	2.30-28.74	0.001
RDS	2.73	0.80-9.28	0.11
CPAP	0.31	0.09-1.14	0.08

RDS: Respiratory distress syndrome, CPAP: Continuous positive airway pressure, OR: Odds ratio

It has been reported in the literature that the disease is more common in male infants, preterm infants and postmature infants (14). Consistent with the literature, the majority of our patients were male and preterm infants. Elective caesarean section in term and preterm infants increases the tendency to RDS and TTN and thus the risk of pneumothorax (15). Most of our patients were delivered by C-section. Pneumothorax often occurs in preterm infants due to many causes such as decreased lung compliance and mechanical ventilation applications frequently used in the management of immature lung (16). Most of our patients were preterm infants. It has been shown in the literature that the mortality rate was high in preterm and low birth weight infants (16,3). Our study also supports the literature.

The incidence of pneumothorax increases in the presence of lung pathologies such as respiratory distress, MAS, congenital pneumonia, TTN and pulmonary hypoplasia (17). It has been reported in the literature that there were underlying diseases such as pneumonia, meconium aspiration, mechanical ventilation or congenital lung anomalies in 59-61% of newborns with pneumothorax (2). In our study, while TTN was more common in term infants, RDS was more frequently seen in preterm infants. We believe that the fact that TTN was more common in term infants is related to the higher rate of elective C-sections.

Supporting patients with invasive or non-invasive mechanical ventilation has been associated with pneumothorax. Morley et al. (17) reported that the incidence of pneumothorax after CPAP therapy was 9%. In terms of the rate of our patients receiving CPAP therapy who developed pneumothorax during this period, there was no direct relationship between CPAP therapy and mortality.

However, we also compared the association of mortality with early CPAP implementation in the delivery room, receiving CPAP therapy, invasive mechanical ventilation, and mechanical ventilation applications after transfer to the hospital ward with only free oxygen. We observed that mechanical ventilation application in the neonatal intensive care unit was associated with a statistically

significant increase in mortality ( $p=0.33$ ,  $p=0.79$  and  $p=0.011$ , respectively). In the literature, we did not find a difference in such a way as to support the results showing no relationship between early CPAP implementation and pneumothorax (18).

In the literature, resuscitation after birth was associated with pneumothorax (19). The rate of resuscitation in our patients was not higher, however, it was observed that implementation of resuscitation was statistically significantly associated with mortality. We observed that the mortality rate increased in those with low maternal age among surviving patients and those who died. We attributed this to the fact that low maternal age increases preterm birth rate. This brings other risk factors for pneumothorax such as need for resuscitation at birth, RDS, and low birth weight.

In pneumothorax, the mediastinum is displaced to the opposite side by increased intrapleural pressure. This mediastinal shift can cause a compression in the inferior vena cava and thus may lead to decreased venous return to the heart. CTR decreases with the compression of the heart within the thorax. Based on this information, we observed that the CTR was statistically significantly lower in patients who died when this ratio was compared between surviving patients and those who died. In our study, there was a significant association between low CTR and mortality. We found that the mortality rate was high in patients having values below this cut-off when the cut-off value of the CTR was accepted as 0.4. Özer et al. (11) found that pneumothorax size was significantly higher in patients who died than in surviving patients, and that a large-size pneumothorax was associated with poor prognosis. However, according to our knowledge, there is no such study in the English literature showing a relationship between CTR and mortality.

Ito et al. (9) found a relationship between increased CTR ( $>0.5$ ) and mortality in hemodialysis patients. Similarly, there are studies in the literature showing a significant relationship between high CTR and prognosis. However, for the first time, the result pointed out by low CTR was evaluated in our study. This sensitivity and specificity measurement have not been used for this purpose in the literature before.

In our study, we found that the CTR was lower in the patients with pneumothorax caused by RDS. This is probably due to the fact that higher settings of mechanical ventilator due to decreased lung compliance with increased intrathoracic pressure in RDS increase the risk of pneumothorax and reduce the CTR (20). Furthermore, presence of RDS in patients with pneumothorax statistically significantly affects mortality.

## Conclusion

In our study, it is possible to argue that CTR is related to survival in patients with pneumothorax. We think that it can provide an opinion to clinicians about the prognosis during follow-up because it is easy to apply and is also reliable. A CTR below 0.4% in newborn patients with pneumothorax can be considered an important parameter indicating an increased risk of mortality. Prospective studies are needed to explain the relationship between CTR and mortality in patients with pneumothorax.

## Authorship Contributions

Concept: F.H.Y. Design: F.H.Y., N.D.G. Data Collection or Processing: F.H.Y., Ü.G. Analysis or Interpretation: F.H.Y., N.E.T. Literature Search: F.H.Y., H.A. Writing: F.H.Y.

**Conflict of Interest:** The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this article.

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

## References

- Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC et al. Neonatal air leak syndrome and the role of high-frequency ventilation in its prevention. *J Chin Med Assoc* 2012;75:551-9.
- Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:29-36; quiz 36-7.
- Terzic S, Heljic S. Assessing mortality risk in very low birth weight infants. *Med Arh.* 2012;66:76-9.
- Al Tawil K, Abu-Ekteish FM, Tamimi O, et al. Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborn infants. *Pediatr Pulmonol* 2004;37:443-6.
- Powers WF, Clemens JD. "Prognostic implications of age at detection of air leak in very low birth weight infants requiring ventilatory support." *J Pediatr* 1993;123:611-7.
- Inouea K, Yoshiib K, Itob H. Effect of Aging on Cardiothoracic Ratio in Women: A Longitudinal Study. *Gerontology* 1999;45:53-8.
- Danzer CS. The cardiothoracic ratio. An index of cardiac enlargement. *Am J Med Sci* 1919;157:513-21.
- Hada Y. Cardiothoracic ratio. *J Cardiol* 1995;26:51-4.
- Ito K, Ookawara S, Ueda Y et al. A Higher Cardiothoracic Ratio Is Associated with 2-Year Mortality after Hemodialysis Initiation. *Nephron Extra* 2015;19:100-10.
- Ilçe Z, Gündogdu G, Kara C et al. "Which patients are at risk? Evaluation of the morbidity and mortality in newborn pneumothorax." *Indian Pediatr* 2003;40:325-8.
- Ozer EA, Ergin AY et al. Is pneumothorax size on chest x-ray a predictor of neonatal mortality? *Iran J Pediatr* 2013;23:541-5.
- Katar S, Devocioğlu C, Kervancioğlu M. Symptomatic spontaneous pneumothorax in term newborns. *Pediatr Surg Int* 2006;22:755-8.
- Ogata ES, Gregory GA, Kitterman JA, et al. Pneumothorax in the respiratory distress syndrome: incidence and effect on vital signs, blood gases and pH. *Pediatrics* 1976;58:177-83.
- Stoll BJ, Kliegman RM. Extrapulmonary extravasation of air. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004:586-7.
- Kolas T, Saugstad OD, Daltveit AK, et al. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1538-43.
- Horbar JD1, Badger GJ, Carpenter JH et al. Trends in mortality and morbidity for very low birth weight infants, 1991-1999. *Pediatrics* 2002;110 (1Pt 1):143-51.
- Morley CJ1, Davis PG, Doyle LW et al. " Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants." *N Engl J Med* 2008;358:700-8.
- Ceylan A, Gezer S, Demir N. The importance of administration of early surfactant and nasal continuous positive airway pressure in newborns with respiratory distress syndrome. *Turk Pediatr Ars* 2014;49:192-7.
- Malek A, Afzali N, Meshkat M, et al. Pneumothorax after mechanical ventilation in newborns. *Iran J Pediatr* 2011;21:45-50.
- Wambach AJ, Hamvas A. Respiratory Distress Syndrome in the Neonate. In: By Martin RJ, Fanaroff AA and Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 2-Volume Set: Diseases of the Fetus and Infant*. 10th ed. 2015:1074-86.





# Results of Dominant and Non-dominant Hand Phacoemulsification

## *Dominant ve Dominant-olmayan El ile Fakoemülsifikasyon (Katarakt Cerrahisi) Sonuçları*

© Sait Coşkun Özcan, © Bilal Kavşut\*, © Zehra Tunçbilek\*\*, © Nilgün Solmaz\*\*\*, © Feyza Önder\*\*\*

Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Ophtalmology, Hatay, Turkey

\*Private Medicine Hospital, Clinic of Ophtalmology, İstanbul, Turkey

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

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

### Abstract

**Aim:** The aim was to present the outcomes of phacoemulsification surgery with dominant and non-dominant hands.

**Methods:** Eighty eyes of 72 patients undergoing phacoemulsification with a temporal clear corneal incision were included in the study by reviewing their medical records and were divided into two groups. Forty of operated eyes were right eyes and forty were left ones. We operated right eyes with dominant (right) hand, and left eyes with non-dominant (left) hand through a temporal clear corneal tunnel. The patients were followed up at week 1<sup>st</sup> and month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup>. Keratometry and specular microscopy were performed preoperatively, at month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> after surgery. We recorded the total volume of fluid used, phaco time and cumulative dissipated energy. We calculated surgically-induced astigmatism using vector analysis.

**Results:** There was no statistically significant difference in intraoperative and postoperative outcomes between phacoemulsification surgeries performed with dominant and non-dominant hands.

**Conclusion:** Phacoemulsification surgeries can be carried out with non-dominant hand and with excellent outcomes.

**Keywords:** Phacoemulsification, non-dominant hand surgery, dominant hand surgery

### Öz

**Amaç:** Sağ ve sol el ile yapılan fakoemülsifikasyon sonuçlarımızı sunmaktır.

**Yöntemler:** Kliniğimizde temporal korneal insizyonla katarakt operasyonu olan 72 hastanın 80 gözü dahil edilmiştir. Kırk göz sağ el ile, 40 göz sol el ile opere edilmiştir. Hastaların 1 hafta, 1 ay ve 3 ay sonra takipleri yapılmıştır. Hastalar 1. ve 3. ay kontrollerinde keratometri ve speküler mikroskopi ile değerlendirilmiştir. Fakoemülsifikasyon zamanı, kümülatif kullanılan enerji, total kullanılan sıvı kaydedilmiştir. Cerrahi ile indüklenen astigmatizma vektör analizi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Sağ ve sol el ile yapılan fakoemülsifikasyonlarda; intra ve postoperatif sonuçlar istatistiksel farklılık göstermemiştir.

**Sonuç:** Fakoemülsifikasyon; dominant-olmayan el ile de yapıldığı zaman iyi sonuçlar çıkabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Fakoemülsifikasyon, dominant olmayan el cerrahisi, dominant el cerrahisi

## Introduction

Many cataract surgeons perform phacoemulsification with temporal incision procedure (1). Surgeons usually sit at the patient's side; this requires repositioning of the surgeon's chair and surgical instruments and might increase the risk of breaches of sterility in the operating room. The surgeon can not rest his/her operating hand while performing surgery at the temporal side of the patient (2). To avoid these disadvantages, it can be better to learn how to perform surgery with dominant or non-dominant hand at the temporal side according to the eye to be operated. We studied the surgical outcomes of phacoemulsification with dominant and non-dominant hand and compared the results.

## Methods

In this retrospective comparative study, we evaluated the results phacoemulsification in eighty eyes of 72 patients with age-related cataract performed between February and June 2013. Our study was planned in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and written informed consent was obtained from all patients. Patients with grade 2-3 cataract according to the lens opacities classification system III were included in the study. We excluded patients with corneal disorders, such as severe dry eye and corneal haze, astigmatism greater than 2.5 diopters (D), insufficient visualization of the posterior segment, intraocular lens (IOL) power lower than 10.0 D or higher than 30.0D, fellow eye with surgical complications, and inadequate follow-up. We also excluded those with proliferative diabetic retinopathy, end-stage glaucoma, active intraocular inflammation, uveitis history and retinal detachment.

## Surgical Techniques

All operations were carried out by the same surgeon. All patients were operated through temporal clear corneal incision with the surgeon sitting at the patient's head side. The surgeon used surgical equipments for the right eye with his dominant right hand and for the left eye with his non-dominant left hand as the surgeon was right-handed. Forty eyes were right eyes and forty were left ones. The surgeon used the right (dominant) hand for the right eyes, and the left (non-dominant) hand for the left eyes.

Topical tropicamide was applied for dilating the eye before surgery. A mixture of a 50:50 solution of 2% lidocaine and 0.5% bupivacaine was used through local peribulbar anesthesia. We used the Infiniti vision system with the Ozil IP platform for phacoemulsification. We set the infusion bottle height between 80 and 100 cm, aspiration flow rate to 30-40 mL/min and vacuum level to 300-400 mmHg. We operated all cases through clear corneal incision at temporal horizontal meridian. The

nucleus was emulsified by using the divide-and-conquer technique. All eyes were implanted with an Acryva hydrophobic coated intraocular lens. This was followed by injection of cefuroxime axetil into the anterior chamber. Topical therapy after surgeries included ofloxacin and dexamethasone drops 4 times per day.

## Statistical Analysis

The patients were followed up at week 1<sup>st</sup>, and month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup>. Keratometry and specular microscopy was performed preoperatively, and at month 1<sup>st</sup> and month 3<sup>rd</sup> postoperatively. Phaco time, cumulative dissipated energy certified diabetes educator and total balanced salt solution volume used were recorded intraoperatively. We calculated surgically induced astigmatism (SIA) with vector analysis. Endothelial cell loss was evaluated at month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup>. Student's t-test and the Mann-Whitney U test were used for statistical analysis. (SPSS v.20.0)

## Results

All eyes were operated successfully and with no intraoperative complication. Phacoemulsification time, CDE and total fluid used were comparable between the two groups ( $p>0.275$ ,  $p>0.762$  and  $p>0.438$ , respectively) (Table 1).

The mean SIA with dominant and non-dominant hand at month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup> was 0.58 and 0.36, respectively and 0.63 and 0.40, respectively ( $p>0.996$  at month 1<sup>st</sup>,  $p>0.919$  at month 3<sup>rd</sup>) (Table 1).

Endothelial cell loss with dominant hand was 429.3 and 493.3 at month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup>, respectively. Endothelial cell loss with non-dominant hand was 328.6 and 347.4 at month 1<sup>st</sup> and 3<sup>rd</sup>, respectively. Although endothelial cell loss count with non-dominant hand was less than that with dominant hand, the difference was not statistically significant ( $p>0.203$  at month 1<sup>st</sup>,  $p>0.054$  at month 3<sup>rd</sup>) (Table 1).

	Side		p
	Right (dominant)	Left (non-dominant)	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
<b>US total time</b>	1.6 $\pm$ 0.8	1.6 $\pm$ 0.8	0.275
<b>CDE</b>	18.9 $\pm$ 10.6	16.9 $\pm$ 8.0	0.762
<b>Fluid used</b>	98.5 $\pm$ 37.4	89.5 $\pm$ 23.0	0.438
<b>SIA 1<sup>st</sup> month</b>	0.5 $\pm$ 0.3	0.6 $\pm$ 0.4	0.996
<b>SIA 3<sup>rd</sup> month</b>	0.3 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.3	0.919
<b>ECL 1<sup>st</sup> month</b>	429.3 $\pm$ 393.6	328.6 $\pm$ 304.9	0.203
<b>ECL 3<sup>rd</sup> month</b>	493.3 $\pm$ 373.7	347.4 $\pm$ 289.6	0.054

US: Ultrasound; CDE: Cumulative dissipated ultrasound energy, SIA: Surgically-induced astigmatism, ECL: Endothelial cell loss, SD: Standard deviation

We did not observe any statistically significant difference between intraoperative and postoperative outcomes.

### Discussion

Recently, maintaining astigmatically neutral eyes postoperatively has been aimed by the surgeons. It has been shown that a temporal approach was more stable and provoked less SIA (3). Kohnen et al. (4) reported that the difference in SIA between eyes receiving temporal incision and nasal incision was found to be statistically significant in the early postoperative period. Nasal incision which is closer to the center of the cornea compared with temporal incision has much impact on corneal refractive parameters.

Vajpayee et al. (5) reported the analysis of the results of surgery performed dominant versus non-dominant hand, by ophthalmology trainees, found no statistically difference of incidence of intraoperative complications and visual outcomes between two sides. They also reported that the overall rate of complications was lower in non-dominant hand (14.5%) compared to dominant hand operated eyes (19.7%). The explanation was that the ultrasound handpiece held in the non-dominant hand is kept as a passive instrument in the central part of the capsular bag and the chopper is the active instrument used for manoeuvring inside the bag, so the anterior chamber is held with the dominant hand. This helps to reduce the use of ultrasound energy for nuclear management, as the chopper is the primary instrument used for the mechanical disintegration of the nucleus (5). Kim et al. (6) compared the incidence of intraoperative complications during cataract surgery performed by left-handed and right-handed residents. They reported that the incidence of posterior capsule tear and vitreous loss was significantly higher in surgeries performed by right-handed residents than those performed by left-handed residents. They postulated several reasons for these findings. First, left-handed surgeons (forced to develop ambidexterity in a right-handed surgical environment) may be able to use their non-dominant hand more effectively when required to use a secondary instrument or manage intraoperative complications. Left-handed surgeons may also be more adaptable to situations in which positional orientation causes operative difficulties, as in patients with a prominent nasal bridge or cheek. Second, left-handed surgeons may be more talented. Left-handed individuals are considered to be more intellectual and artistic (7,8).

Sharma et al. (2) showed that they have found no difference between dominant and non-dominant hand surgery outcomes. Poole (9) reported that operating from

the top with the non-dominant hand in the temporal position does not give a comfortable operating position to the surgeon. To avoid moving equipment around between cases, they recommend to book only right eyes on one operating list, and left eyes on another.

Park et al. (10) demonstrated that simulated microsurgery with non-dominant hand was less efficient, less safe, and slower than simulated microsurgery with the dominant hand.

### Study Limitations

The limitations of this study were that participants who completed the program were physicians with no previous ophthalmic microsurgical experience and it is uncertain to what extent observations in a simulated environment can be transferred to a real operating room. The other limitations of our study were its retrospective design and small sample size.

### Conclusion

We did not observe any intraoperative complication in our study. Clear corneal non-dominant hand phacoemulsification is as safe and effective procedure as dominant hand phacoemulsification. Learning to perform surgery with both hands brings advantages in conditions when surgeons can not shift the position or perform surgery on the different axis for less astigmatism.

The results of our study imply the fact that performing in cataract surgery with non-dominant hand may enhance surgical performance, when measured by postoperative surgical outcomes. In the future, further research is needed to analyze the effects of non-dominant hand phaco training.

### Authorship Contributions

Concept: S.C.Ö., N.S. Design: B.K. Data Collection or Processing: Z.T., B.K., S.C.Ö. Analysis or Interpretation: N.S., F.Ö., S.C.Ö. Literature Search: S.C.Ö. Writing: S.C.Ö.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

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

### References

1. Leaming DV. Practice styles and preferences of ASCRS members—2000 survey. American Society of Cataract and Refractive Surgery. J Cataract Refract Surg 2001;27:948-55.
2. Sharma V, Sinha R, Sharma N et al. Phacoemulsification with nondominant hand. Eye 2007;21:1037-40.
3. Goes FM Jr, Goes JF. Astigmatic changes after sutureless small incision cataract surgery using a superior or temporal corneal incision. Bull Soc Belge Ophtalmol. 1998; 268:27-32.

4. Kohnen S, Neuber R, Kohnen T. Effect of temporal and nasal unsutured limbal tunnel incision on induced astigmatism after phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg* 2002;28:821-25.
5. Vajpayee RB, Moulick P, Sharma N et al. Left handed non-dominant phacoemulsification. *Br J Ophthalmol* 2003;87:660.
6. Kim JY, Ali R, Cremers SL et al. Incidence of intraoperative complications in cataract surgery performed by left-handed residents. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:1019-25.
7. Götestam KO. Lefthandedness among students of architecture and music. *Percept Mot Skills* 1990;70:1323-27.
8. Schachter SC, Ransil BJ. Handedness distributions in nine Professional groups. *Percept Mot Skills* 1996;82:51-63.
9. Poole T. Left handed non-dominant hand phacoemulsification. *Br J Ophthalmology* 2003;87:660.
10. Park J, Williams O, Waqar S et al. Safety of non-dominant hand ophthalmic surgery. *J Cataract Refract Surg* 2012;38:2112-16.



# Comparison of Forced-air Warming Systems and Intravenous Fluid Warmers in the Prevention of Pediatric Perioperative Hypothermia

## Çocuklarda Perioperatif Hipoterminin Önlenmesinde Sıcak Hava Üfleme Sistemleri ile İntravenöz Sıvı Isıtıcıların Karşılaştırılması

© Hüseyin Erdoğan, © Canan Tülay Işıl\*, © Hacer Şebnem Türk\*, © Gülben Ergen\*\*\*, © Sibel Oba\*

Tunceli State Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Tunceli, Turkey

\*Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey

\*\*Tatvan State Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, Bitlis, Turkey

### Abstract

**Aim:** We aimed to compare the efficacy of intravenous blood-fluid warming and forced-air warming systems for the prevention of perioperative hypothermia in pediatric patients under six years of age.

**Methods:** Two-hundred children aged 0-6 years, who underwent elective surgery, were included in the study. Group 1 patients were warmed with forced-air warming system at the operating room. Group 2 patients were warmed with intravenous fluid and blood warming systems at the operating room. During the entire operation, heart rate, SpO<sub>2</sub>, end Tidal CO<sub>2</sub> and esophagus temperature values were recorded at 10-minute intervals. The number of patients, who needed rescue warming, the starting time and duration of rescue warming were recorded. The duration of the anesthesia, the duration of the operation, and the time of recovery were recorded.

**Results:** The groups were compared in terms of mean operating room temperature and body temperature and no statistically significant difference was found between the groups. There was no statistically significant difference between the groups for additional rescue warming need and time to rescue warming. The time to recovery was longer in the patients who needed rescue warming. There was a statistically significant positive correlation between the duration of the operation and the duration of the need for rescue warming with a confidence of 99%.

**Conclusion:** In pediatric patients, i.v. fluid warming systems are as effective as forced-air warming systems in avoiding perioperative hypothermia.

**Keywords:** Forced-air warming, fluid warming, pediatric patient, perioperative hypothermia

### Öz

**Amaç:** Altı yaş altı çocuk hastalarda intravenöz kan-sıvı ısıtma ve zorlamalı hava ısıtma sistemlerinin perioperatif hipoterminin önlenmesinde etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Elektif cerrahi geçiren 0-6 yaş arası 200 çocuk çalışmaya alındı. Grup 1 hastaları ameliyathanede zorlamalı hava ısıtma sistemi ile ısıtıldı. Grup 2 hasta operasyon odasında intravenöz sıvı-kan ısıtma sistemleri ile ısıtıldı. Operasyon süresince Kalp atış hızı, SpO<sub>2</sub>, Tidal CO<sub>2</sub> ve özofagus sıcaklığı değerleri 10 dakikalık aralıklarla kaydedildi. Kurtarma ısıtıcısı gereken hasta sayısı, başlangıç ısı ve kurtarıcı ısıtıcı süresi kaydedildi. Anestezi süresi, operasyon süresi, iyileşme zamanı kaydedildi.

**Bulgular:** Gruplar ortalama ameliyathane sıcaklığı ve vücut ısısı açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ek kurtarıcı ısıtıcı ihtiyacı ve kurtarıcı ısıtıcı ihtiyacının zamanı için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Kurtarıcı ısıtıcıya ihtiyaç duyan hastalarda iyileşme süresi uzadı ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıydı. Operasyon süresi ile kurtarıcı ısıtıcı ihtiyacının süresi arasında % 99'luk bir güven ile pozitif korelasyon vardı ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

**Sonuç:** Pediatrik hastalarda i.v. sıvı ısıtma sistemleri, perioperatif hipotermiden kaçınmak için zorlamalı hava ısıtma sistemleri kadar etkilidir.

**Anahtar Sözcükler:** Zorlamalı hava ısıtma, sıvı ısıtma, çocuk hasta, perioperatif hipotermi

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Hacer Şebnem Türk, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Anesthesiology and Reanimation, İstanbul, Turkey  
Phone: +90 532 443 25 44 E-mail: hacersebnem@yahoo.com.tr ORCID: orcid.org/0000-0003-0225-1965

**Received/Geliş Tarihi:** 20 October 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 02 December 2018

**This study was presented in TARK (50<sup>th</sup> National Congress of Turkish Anesthesiology and Reanimation Society) in 2016 as an oral presentation**

©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

Perioperative hypothermia is defined as a core body temperature of  $<36^{\circ}\text{C}$  from 1 hour before to 24 hours after the surgery. It is a common and treatable complication. General anesthesia can impair thermoregulation mechanisms by inhibiting the communication between the central nervous system and the peripheral tissues. Changes in body temperature are mostly stabilized with a standard deviation of about  $0.2^{\circ}\text{C}$ . However, this change can reach  $6^{\circ}\text{C}$  in surgery patients under general anesthesia (1).

Impairments in thermoregulation can lead to severe complications such as hemostatic disorders, late recovery from anesthesia, cardiac function disorders, hepatic dysfunction, coagulation disorders, renal dysfunction, immune dysfunctions or delayed wound healing (2).

As the thermoregulation mechanisms are not fully mature in younger age groups, perioperative hypothermia is more common. The highest-risk groups are newborns and infants. Forced-air warming systems or heater blankets are commonly used for the prevention of pediatric perioperative hypothermia (3).

For adult patients, high-volume blood, blood products, and other fluids are warmed using intravenous fluid and blood warming systems. However, there is no sufficient evidence regarding the effective use of blood- and fluid-warmers for pediatric cases (4).

Researchers concerning pediatric perioperative warming methods mostly compare the efficacy of forced-air warming systems and heater blankets (5). There is no data regarding the application of intravenous blood/fluid warming systems.

For this reason, this study aims to compare intravenous warming systems with forced-air warming systems for pediatric patients aged 6 or younger.

## Methods

This prospective, randomized, double-blind study was approved by the Local Ethics Committee of Şişli Etfal Training and Research Hospital (02.08.2016/1238). Written and verbal informed consent was obtained from parents of the patients. The study was conducted in the pediatric surgery clinic in a randomized and prospective manner. The study included 200 electively-operated patients aged 0-6 years and assigned American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status class I-II.

Children without parental consent, patients with preoperative hypo/hyperthermia, patients with a risk of malignant hyperthermia, esophagus surgery candidates, low-birth-weight newborns, and prematurely born babies were excluded from the study.

The body temperatures of the patients were measured (from the ear) and recorded maximum 10 minutes before

the surgery. Forced-air warming systems were used for patients with a body temperature lower than  $36^{\circ}\text{C}$ . Patients with a body temperature of higher than  $36^{\circ}\text{C}$  were transferred to the operating room.

Demographic data (age, gender, weight, etc.) were recorded for each patient. The operating room temperature was kept at  $22\text{-}24^{\circ}\text{C}$ . Randomization of the patients was performed by an independent anesthesiologist who was not in the study team.

**Group 1 (n=100):** From arrival to the operating room, the patient was actively warmed with a forced-air warming system (3M™ Bair Hugger™ Warming system, 3M, Minnesota, United States) and a special blanket (3M Pediatric Underbody Blanket).

**Group 2 (n=100):** From arrival to the operating room, the patient was actively warmed with the intravenous fluid/blood warming system (enFlow).

In the operating room, the patients were monitored with electrocardiogram (ECG) (derivation D2), oxygen saturation ( $\text{SpO}_2$ ) and end-tidal carbon dioxide ( $\text{EtCO}_2$ ) monitoring. Heart rate (HR),  $\text{SpO}_2$  and ear temperature were recorded prior to the induction and these values were accepted as the preoperative starting values. Vascular access was established with a 22-26 Gauge angiocatheter, and hydration started with intravenous isotonic fluid. All patients were anesthetized (general anesthesia) according to their planned operation. It was recorded whether the patient was anesthetized with a laryngeal mask or through intubation. The anesthesia was sustained with the minimum alveolar concentration (MAC) at 1 atmosphere with sevoflurane and a mixture of 50%  $\text{O}_2$ /50% air. A thermometer was placed in the esophagus to take post-operative measurements. The HR,  $\text{SpO}_2$ ,  $\text{EtCO}_2$  and esophagus temperatures were recorded at 10-minute intervals starting from the beginning of the operation. In both groups, if the patient's body temperature fell below  $36^{\circ}\text{C}$ , a second forced-air warming system was used. The number of patients who required a rescue warmer, the time when warming was required and the duration of the requirement were recorded. Warming was terminated when the body temperatures rose above  $37^{\circ}\text{C}$ .

The following data were also recorded: the duration of anesthesia (the time between induction and recovery), the duration of the operation (the time between skin incision and final suturing) and the duration of recovery (the time passed until a Modified Aldrete Score of 9 and higher was achieved). The patients were transferred to the post-operative recovery unit after the surgical procedure was completed and the patients recovered from the anesthesia. Body temperature of the patients was measured in the ear. A forced-air warming system (active warming) was used in patients whose body

temperature was below 36°C Unwanted complications, such as bradycardia, desaturation, nausea, vomiting, skin hyperemia and hyperthermia were recorded.

**Statistical Analysis**

The SPSS 18 package program was used to analyze the data from the Groups 1 and 2, and to determine the differences between the different anesthesia techniques. In the study, the first step was to get to know the groups by studying the demographic variables. Subsequently, the following methods were used for the analysis of the indicated data sets: chi-square test for categorical data, Student’s t-test for the continuous/non-continuous independent variables, and Pearson’s correlation coefficient for the determination of any statistically significant correlation between variables and the groups.

**Results**

The subjects of this study were 200 pediatric ASA I-II patients (aged 0-6 years). The study was prospective and randomized.

There was no statistically significant difference in gender, ASA, age (average) and weight (average) between the two groups (Table 1).

There was no significant difference in airway device application, duration of operation and anesthesia and recovery time between the two groups (Table 2).

There was no significant difference in average operating room temperature, average body temperature (measured at the time of entering the operation room, the beginning of anesthesia, minutes 10, 20, 30, 40, 50, 60, completion of the operation, anesthesia termination, and wake-up) (Table 3) between the two groups.

There was no significant difference in requirement of rescue warmer and the duration of the application of these warmers between the two groups (Table 4).

When the correlation between the duration of operation and need for rescue warmers was tested, it was found that increased operative time was associated with the need for rescue warmer (p=0.004) (Tables 5-6).

When the correlation between the duration of recovery from anesthesia and the need for rescue warmers was tested, it was found that the recovery time increased for patients who required rescue warmer (p=0.017) (Tables 7-8).

EtCO<sub>2</sub>, HR and SpO<sub>2</sub> values that were measured at the beginning of anesthesia, on minutes 10, 20, 30, 40, 50, 60, completion of the operation, and anesthesia termination were compared and it was determined that there were no statistically significant difference.

**Table 2. Type of airway and Durations**

		Group 1 (n=100)	Group 2 (n=100)	p
Type of airway	Entubation	11	21	0.054
	LMA	89	79	
Duration of operation (minutes) (mean)		42.37	45.16	0.435
Duration of anesthesia (minutes) (mean)		54.92	56.13	0.744
Duration of recovery (minutes) (mean)		5.66	6.11	0.066

LMA: Laryngeal mask airway

**Table 3. Body Temperatures at different times of operation**

	Group 1 (n=100) (Mean)	Group 2 (n=100) (Mean)	p
Room temperature (C°)	23.86	23.86	0.984
Entrance to operation room (C°)	36.52	36.54	0.657
Beginning of anesthesia (C°)	36.45	36.45	1.000
10 <sup>th</sup> minutes (C°)	36.33	36.31	0.590
20 <sup>th</sup> minutes (C°)	36.21	36.20	0.803
30 <sup>th</sup> minutes (C°)	36.21	36.16	0.331
40 <sup>th</sup> minutes (C°)	36.19	36.16	0.598
50 <sup>th</sup> minutes (C°)	36.26	36.20	0.455
60 <sup>th</sup> minutes (C°)	36.33	36.18	0.241
End of surgery (C°)	36.24	36.19	0.138
End of anesthesia (C°)	36.24	36.19	0.171
Arousal (C°) (mean)	36.33	36.25	0.014

**Table 1. Demographic data of the patients**

		Group 1 (n=100)	Group 2 (n=100)	p
Gender	Male	90	81	0.071
	Female	10	19	
ASA Score	1	96	90	0.096
	2	4	10	
Age (year) (Mean)		21.39	24.47	0.292
Weight (kg) (Mean)		12.95	13.92	0.332
Diagnosis	Phimosis	36	30	0.306
	Inguinal Hernia	25	23	
	Undescended testis	14	10	
	Other	25	37	

ASA: Anesthesiologists physical status

**Table 4. Rescue warming requirement and duration**

		Group 1	Group 2	p
Rescue warming	Yes	19	21	0.724
	No	81	79	
Duration of rescue warming (minutes) (Mean)		4.00	5.09	0.466

When the changes in the body temperatures were compared in-group, it was observed that the following changes were statistically significant: between minute 40 and minute 50, minute 50 and minute 60 and between the beginning and the termination of the anesthesia.

When the changes in HR were compared in-group, it was observed that the following changes were significant: between the beginning of anesthesia and minute 10, and between minute 30 and minute 40. When the change in EtCO<sub>2</sub> monitoring was compared in-group, it was determined that the difference between the beginning

and termination of anesthesia was significant. It was observed that this difference was 4 units.

When the changes in SPO<sub>2</sub> values were compared in-group, it was observed that the change between the beginning of anesthesia and minute 10 was significant.

There was a statistically significant correlation with 99% confidence between ambient temperature and duration of rescue warmer requirement. There was also a significant correlation between duration of the operation and duration of need for rescue warmers (99% confidence).

None of the patients had complications such as shivering, nausea-vomiting, or hyperthermia.

**Table 5. Rescue warming need- duration of operation**

-	Rescue warming need	-	Mean	SD	SE (Mean)
Operation duration	Yes	40	55.83	29.464	4.659
	No	160	40.75	23.112	1.827

SD: Standard deviation, SE: Standard error

### Discussion

In this study, we aimed to compare two routinely applied hypothermia prevention methods (forced-air warming and i.v. blood/fluid warming systems): primarily regarding the maintenance of normothermia, the requirement for and the duration of a rescue warmer; and

**Table 6. Correlation between rescue warming need and duration of operation**

		Levene's test for equality of variances		t-test for equality of means			95% Confidence interval of the difference			
	F	Sig.	T	df	Sig (2-tailed)	Mean difference	SE difference	Lower	Upper	
Operation Duration	Equal variances assumed	10.385	0.001	3.482	198	0.001	15.075	4.330	6.536	23.614
	Equal variances not assumed									
-	-	-	-	3.012	51.621	0.004	15.075	5.004	5.032	25.118

Sig: Significance probability (in some other statistical applications, is called the p value), SE: Standard error, df: Degrees of freedom, T: T value, F: F-statistics

**Table 7. Rescue warming need-recovery time**

Additional heater needs		n	Mean	SD	SE (Mean)
Recovery time	Yes	40	6.73	2.602	0.411
	No	160	5.68	1.367	0.108

n: Number, SD: Standard deviation, SE: Standard error

**Table 8. Correlation between rescue warming requirement and recovery time**

		Levene's Test for equality of variances		t-test for equality of means				95% Confidence interval of the difference		
	F	Sig.	T	df	Sig (2-tailed)	Mean difference	SE difference	Lower	Upper	
Operation Duration	Equal variances assumed	20.739	0.000	3.528	198	0.001	1.050	0.298	0.463	1.637
	Equal variances not assumed									
-	-	-	-	2.469	44.517	0.017	1.050	0.425	0.193	1.907

Sig: Significance probability (in some other statistical applications, is called the p value), SE: Standard error, df: Degrees of freedom, T: T value, F: F-statistics



secondarily regarding their hemodynamic, respiratory and recovery (from anesthesia) effects. Both methods were successful in preventing hypothermia and there was no superiority for one over the other.

Under normal conditions, the body core temperature is regulated by the hypothalamus. The regular body temperature is 37°C and thermoregulatory mechanisms maintain this temperature with a standard deviation of about 0.2°C. The production and distribution of heat are adjusted to maintain a stable body temperature. Intravenous and inhalation anesthetics have depressant effects on the hypothalamus leading to elevated threshold for heat response as well as diminished threshold for cold response, thus, widening the the normal interthreshold range from 0.2°C to 4°C. In addition, the patient lose body heat as a result of remaining naked and still in the cold operating room conditions, breathing cold gases and losing heat through the body cavities (6,7).

The most important risk groups for perioperative hyperthermia are the acetylsalicylic acid (ASA) III-IV patient group, elderly and pediatric patients (especially newborns). The other predictive factors are the type and duration of the operation, ambient temperature, initial body temperature, the amount of fluid/blood used during the operation and the duration of mechanical ventilation (1,2). For these reasons, we chose our subjects from similar surgery groups. Indeed, the statistical analysis revealed that the groups were similar for age, duration of operation and duration of anesthesia. It was made sure that pre-operative body temperature of the patients was 36°C. In our study, we have found that the need for warming increases with increased duration of the operation.

Beedle et al. (8) have found the incidence of pediatric perioperative hyperthermia to be 16.3% and that this rate can fall to 1.84% with an attentive perioperative care (that is based on the guidelines).

The generally suggested operating room temperature is 20-23.9°C, but it is around 23-24°C for pediatric cases (2,8). This value was maintained for all operations performed in this study. There was no significant difference between the groups regarding changes in ambient temperature. We have determined a correlation between changes in ambient temperature and requirement of a rescue warmer. A decrease in ambient temperature increased the requirement of rescue warming.

The body temperature must be perioperatively monitored in long operations and among patients in the high-risk group. The most valuable measurements are those taken from the lower end of the esophagus (9). In

this study, the lower end of the esophagus was the site for core temperature measurement.

It is also critical to prevent the complications associated with perioperative hypothermia. The cardiovascular complications include tachycardia, increased arterial blood pressure, increased cardiac afterload and increased myocardial oxygen consumption. If the decrease in the body temperature continues, the patient may develop bradycardia, myocardial depression, hypotension and hypovolemia (10). We recorded the HR values in our study. There was no difference in HR measurements between the groups at any time. We believe that the absence of hypothermic cardiovascular complications can be explained by the fact that all patients were normothermic at the beginning of the operation.

Respiratory rate increases through central stimulation in the initial phases of hypothermia. The decreasing body temperature, combined with the decreased respiration and tidal volume, leads to respiratory depression (10). Our study included SPO<sub>2</sub> and EtCO<sub>2</sub> measurements. The changes were not found to be significant. However, if there is controlled mechanical ventilation together with general anesthesia, it is not possible to recognize and evaluate some hypothermic complications (such as hypoventilation or apnea).

Hypothermia under general anesthesia extends the duration of action of hypnotic drugs and neuromuscular blockers. This extends the recovery time from the anesthesia (1,9). There was no statistically significant difference in recovery time between the groups in our study. However, the recovery time increased in patients who required rescue warming.

Active warming systems are used for the prevention of perioperative hypothermia. The most preferred ones are resistive and forced-air warming systems. As the resistive systems have a high risk of hyperthermia or burns, forced-air warming methods have become more prominent (4,11).

Forced-air warming systems were also preferred as relief warmers in the cases where normothermia could not be provided despite the chosen warming method.

Previous studies have compared the forced-air warming blankets with other warming blankets peri- or post-operatively among pediatric patients. They have found that forced-air ventilators were more effective and the body temperatures were more stable. There were fewer cases of shivering or feeling cold (3,5,12,13).

Blood/fluid warmers -another active warming technique-, are found to be insufficient in perioperative cases if the infusion amount is less than a liter of fluid per hour (14). The evidence strongly indicates that warming the body fluids with blood/fluid warmers can prevent

perioperative hypothermia and the related complications among adult patients (15).

There is not enough research regarding the use of blood/fluid warmers in pediatric patients. In the last few years, i.v. fluid warming systems with a low volume priming of less than 4 mL and having minimal viscosity have become available. These can raise the body temperature quickly to 40°C (16). These systems have been brought pediatric applications to attention.

In their study including 8 pediatric post-trauma care patients, Bernardo et al. (17) indicated that they did not find a significant difference in the heat-loss prevention results between peripheral forced-air warming systems and fluid warmers. Serour et al. (18) have shown that the warming of the body fluids by placing the i.v. tubing under a warming mattress was effective in preventing hypothermia in abdominal surgery. In his review regarding perioperative heat management, Torossian (19) reported that the combined application of i.v. fluid warmers and forced-air warming systems was the most effective method.

There have been studies comparing forced-air warming systems with fluid warming systems in adult patients and reporting that the incidence of hypothermia decreased when the two methods are combined, as well as those reporting no significant differences between the two methods (20,21).

There was no statistically significant difference in the body temperature measurements between the two groups in our study. The minimal temperature change may be due to the initial normothermia or the warming techniques included in the study. The reason for the changes after minute 40 may be due to the prolonged operative durations. The rate of requirement of a rescue warmer was 21% for the i.v. fluid warmer group and 19% for the forced-air warming system group. The duration of requirement of a rescue warmer was similar for both groups and the duration was short (4-5 minutes)

### Study Limitations

The limitations of our study include the wide range of age and the high ASA scores of the subjects and prolonged operative durations.

### Conclusion

To conclude, the duration of the operation and the ambient temperature are variables that are correlated with the incidence of hypothermia. Intravenous fluid warming systems are as effective as forced-air warming systems in preventing perioperative hypothermia in pediatric cases.

### Acknowledgements

The authors thank all the members of the pediatric surgery team for their support.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: H.E., C.T.I., H.Ş.T., G.E. Concept: H.E., C.T.I., H.Ş.T., S.O. Design: H.E., C.T.I., H.Ş.T., G.E., S.O. Data Collection or Processing: H.E., C.T.I., H.Ş.T. Analysis or Interpretation: H.E., C.T.I., H.Ş.T., S.O. Literature Search: H.E., C.T.I., H.Ş.T., S.O. Writing: H.E., C.T.I., H.Ş.T.

**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. Bindu B, Bindra A, Rath G. Temperature management under general anesthesia: Compulsion or option. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2017;33:306-16.
2. Iden T, Höcker J. Prevention of Perioperative Hypothermia - Guidelines for Daily Clinical Practice. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2017;52:554-62.
3. Witt L, Dennhardt N, Eich C, et al. Prevention of intraoperative hypothermia in neonates and infants: results of a prospective multicenter observational study with a new forced-air warming system with increased warm airflow. *Paediatr Anaesth* 2013;23:469-74.
4. John M, Ford J, Harper M. Peri-operative warming devices: performance and clinical application. *Anaesthesia* 2014;69:623-38.
5. Triffterer L, Marhofer P, Sulyok I, et al. Forced-Air Warming During Pediatric Surgery: A Randomized Comparison of a Compressible with a Noncompressible Warming System. *Anesth Analg* 2016;122:219-25.
6. Sessler DI. Thermoregulatory defense mechanisms. *Crit Care Med* 2009;37(7 Supl):203-10.
7. Sessler DI. Perianesthetic thermoregulation and heat balance in humans. *FASEB J* 1993;7: 638-44.
8. Beedle SE, Phillips A, Wiggins S, et al. Preventing Unplanned Perioperative Hypothermia in Children. *AORN J* 2017;105:170-83.
9. Hart SR, Bordes B, Hart J, et al. Unintended perioperative hypothermia. *Ochsner J* 2011;1:259-70.
10. White FN. A comparative physiological approach to hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981;82:821-31.
11. Cassey J, Armstrong P, Smith GE, et al. The safety and effectiveness of a modified convection heating system for children during anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2006;16:654-62.
12. Liu X, Shi Y, Ren C, et al. Effect of an electric blanket plus a forced-air warming system for children with postoperative hypothermia: A randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7389.

13. Guvakov DV, Cheung AT, Weiss SJ, et al. Effectiveness of forced air warming after pediatric cardiac surgery employing hypothermic circulatory arrest without cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth* 2000;12:519-24.
14. Barthel ER, Pierce JR. Steady-state and time-dependent thermodynamic modeling of the effect of intravenous infusion of warm and cold fluids. *J Trauma Acute Care Surg* 2012;72:1590-600.
15. Campbell G, Alderson P, Smith AF, et al. Warming of intravenous and irrigation fluids for preventing inadvertent perioperative hypothermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009891.
16. Kim HJ, Yoo SM, Jung JS, et al. The laboratory performance of the enFLOW(®) , buddy lite(™) and ThermoSens(®) fluid warmers. *Anaesthesia* 2015;70:205-8.
17. Bernardo LM, Gardner MJ, Lucke J, et al. The effects of core and peripheral warming methods on temperature and physiologic variables in injured children. *Pediatr Emerg Care* 2001;17:138-42.
18. Serour F, Weissenberg M, Boaz M, et al. Intravenous fluids warming by mattress is simple and efficient during pediatric surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:80-4.
19. Torossian A. Perioperative thermal management in children. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2013;48:278-80.
20. Cobb B, Cho Y, Hilton G, et al. Active Warming Utilizing Combined IV Fluid and Forced-Air Warming Decreases Hypothermia and Improves Maternal Comfort During Cesarean Delivery: A Randomized Control Trial. *Anesth Analg* 2016;122:1490-7.
21. Zhao J, Luo AL, Xu L, et al. Forced-air warming and fluid warming minimize core hypothermia during abdominal surgery. *Chin Med Sci J* 2005;20:261-4.



# Safety of Microstream Capnography Monitoring in Patients Under Sedation for Colonoscopy

## Sedasyon Altında Kolonoskopi Uygulanan Hastalarda Mikrostream Kapnograf Monitörizasyonunun Güvenilirliği

© Sibel Oba, © Hacer Şebnem Türk, © Canan Tülay Işıl, © Pınar Sayın, © Leyla Kılınc

Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Anesteziyoloji ve Reanimasyon, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** The purpose of this study was to investigate the effectiveness of micro stream capnography in early recognition of adverse events during sedation for colonoscopy.

**Methods:** This prospective randomized study was performed implemented on 82 adults scheduled for elective colonoscopy. SpO<sub>2</sub>, ETCO<sub>2</sub> and integrated pulmonary index (IPI) values were measured with the use of micro stream capnography and recorded. Arterial blood gas samples were taken at the beginning, 10<sup>th</sup> minute and end of the procedure and analyzed.

**Results:** The correlation between mean values of IPI and mean values of ETCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> was not statistically significant. There was a statistically significant correlation between IPI value at the beginning and PaCO<sub>2</sub> value at the end of the procedure. Correlation of IPI value at the 10<sup>th</sup> minute with SpO<sub>2</sub> at the 10<sup>th</sup> minute and SPO<sub>2</sub> value at the end of the procedure was statistically significant.

**Conclusion:** Non-invasive ETCO<sub>2</sub> monitoring with micro stream capnography is correlated with PaCO<sub>2</sub> values in arterial blood gas analysis, which is useful for monitoring of sedation and hypoventilation during colonoscopy procedures. However, IPI monitoring is not of clinical benefit to early recognition of hypoventilation. Non-invasive ETCO<sub>2</sub> monitoring with micro stream capnography should be a part of routine monitoring for safe anesthetic practice outside the operating room.

**Keywords:** Capnography, EndCO<sub>2</sub>, IPI, micro stream, PaCO<sub>2</sub>

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, kolonoskopi için uygulanan sedasyon sırasında advers olayların erken tanısı için mikrostream kapnografinin etkinliğini araştırmaktır.

**Yöntemler:** Bu prospektif randomize çalışma, elektif kolonoskopi planlanan 82 yetişkin üzerinde gerçekleştirildi. SpO<sub>2</sub>, EndCO<sub>2</sub> ve IPI değerleri mikrostream monitör ile ölçüldü ve kaydedildi. Başlangıç, 10. dakika ve işlem sonu arteriyel kan gazı örneği alındı ve analiz edildi.

**Bulgular:** Entegre pulmoner indeks (IPI) ortalama değerleri ile EndCO<sub>2</sub>, SpO<sub>2</sub> ve PaCO<sub>2</sub> ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı. IPI başlangıç değeri ile PaCO<sub>2</sub> prosedür sonu değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı; IPI 10. dakika değerinin, SpO<sub>2</sub> 10. dakika ve SpO<sub>2</sub> prosedür sonu değerleriyle karşılaştırılması istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

**Sonuç:** Kolonoskopik prosedürler sırasında sedasyon ve hypoventilasyonun izlenmesi için, mikrostream kapnografi ile non-invazif EndCO<sub>2</sub> takibi, arteriyel kan gazı örneklerindeki PaCO<sub>2</sub> değerleri ile uyumludur. Ancak IPI monitorizasyonu, hypoventilasyonun erken tanınmasında klinik yarar sağlamaz. Operasyon odası dışında güvenli anestezi uygulaması için mikrostream kapnograf ile non-invazif EndCO<sub>2</sub> monitorizasyonu rutin izlemenin bir parçası olmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** Kapnograf, EndCO<sub>2</sub>, IPI, mikro stream, PaCO<sub>2</sub>

## Introduction

Recently, sedation for colonoscopy has become a frequent anesthetic practice. Possible hypoxic episodes due to sedation are monitored with pulse-oxymeter saturation ( $SpO_2$ ) and respiratory depression or apnea is detected with  $SpO_2$  measurement. However, the quality of ventilation monitoring is not satisfactory in patients receiving sedation (1). Carbon dioxide ( $CO_2$ ) measurements, which can be analysed via arterial blood gas sampling correctly, are the best method to assess alveolar ventilation. However, it is difficult to take several arterial blood samples and biochemically analyse them during a short procedure such as colonoscopy. Therefore, the end-tidal carbon dioxide ( $ETCO_2$ ) monitoring has become the favorite method of carbon dioxide monitoring. It is a continuous and non-invasive method of measuring  $CO_2$ . Capnographs are indispensable for expiratory carbon dioxide measurements in the operation theaters. However, these monitors can measure  $ETCO_2$  only in intubated patients. Thus, various devices have been developed for monitoring  $ETCO_2$  non-invasively in spontaneously breathing patients (2,3).

Micro stream capnograph is a medical device providing continuous monitoring of  $ETCO_2$  non-invasively through a nasal sampling line at the patient's bedside (4,5). Micro stream monitor can also assess the Integrated Pulmonary Index (IPI) value which is a mathematically determined factor based on parameters of capnography ( $ETCO_2$ , respiratory rate) and pulse oximetry (pulse rate and  $SpO_2$ ). Previously, reliability of this device was studied in critically ill patients with spontaneous breathing, and non-invasive  $ETCO_2$  was found to be correlated with arterial blood gas analyses (6,7).

Patients presenting for gastrointestinal endoscopy under sedation may have a high-risk profile and despite many studies to increase the safety of endoscopic procedures, mortality and morbidity associated with cardiopulmonary complications during endoscopic procedures remain a challenge.

In this study, we aimed to investigate the efficacy of micro stream capnography for early recognition of adverse events in patients under sedation for colonoscopy. We assessed the correlation between non-invasive  $ETCO_2$  measurement and arterial blood gas analyses and the correlation of IPI with  $ETCO_2$ ,  $SPO_2$  and  $PaCO_2$ .

## Methods

After obtaining approval from the Local Ethics Committee of Şişli Etfal Training and Research Hospital (03.03.2015/883) and verbal and written informed consent from all patients, this prospective randomized study was performed in the gastrointestinal endoscopy unit at our hospital between March and September 2015.

A total of 100 adults aged >18 years, graded as American Society of Anesthesiologists physical status (ASA) I-III, and scheduled for elective colonoscopy were included in the study. Those, who did not want to participate, children, pregnant women, patients with severe cardiac or respiratory insufficiency, neuropsychiatric disorders, alcohol or drug addiction, allergy to anesthetics, peripheral vascular diseases or airway deformities, were excluded from the study.

All patients were inserted an 18-gauge intravenous catheter. No premedication was used. In the procedure room, the patient was placed in the lateral decubitus position. Standard monitoring with electrocardiography, non-invasive systemic blood pressure and pulse oxymeter ( $SPO_2$ ) was done and heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MABP) and  $SPO_2$  values at the baseline were recorded. A nasal sample line (Nasal FilterLine™, Covidien, Colorado, USA) was placed;  $ETCO_2$  and respiratory rate (RR) and IPI were measured and recorded with a microstream monitor (CapnoStream™, Covidien, Colorado, U.S.A.). Bispectral Index (BIS) monitoring (BIS monitor™, Covidien, Colorado, U.S.A.) was also performed and baseline value was recorded.

All patients received standard anesthetic induction with 1  $\mu\text{g.kg}^{-1}$  fentanyl (Talinat® 0.5 mg/10 mL ampule, VEM, İstanbul, Turkey) and 1.0  $\text{mg.kg}^{-1}$  propofol (Propofol® 1% 10 mL ampule, Fresenius, Uppsala, Sweden). During the procedure, all patients were given additional 0.5  $\text{mg.kg}^{-1}$  dose of propofol, when necessary, to maintain the Ramsey Sedation Score (RSS) between 3 and 4.

Immediately after sedation a radial arterial cannula was inserted. Beginning arterial blood gas sample was taken and analysed at the beginning of the procedure. Two more samples were taken at the 10<sup>th</sup> minute and at the end of the procedure. pH,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $SO_2$ ,  $HCO_3$  and base excess values were recorded. HR, MABP,  $SPO_2$ , RSS, BIS,  $ETCO_2$ , IPI and RR were recorded synchronously with arterial blood gas samplings. The correlation of IPI values with patient status are shown in Table 1.

**Table 1. Patient status according to Integrated Pulmonary Index (IPI)**

10	Normal
8-9	Within normal range
7	Close to normal range; requires attention
5-6	Requires attention and may require intervention
3-4	Requires intervention
1-2	Requires immediate intervention

Oxygen insufflation was done with oxygen flowing at 2 L/min via nasal prongs in patients with a  $SPO_2 < 90\%$  and these patients were recorded.

Anesthesia time was the time from anesthetic induction to recovery. Endoscopy time was defined as the time from endoscopy start to endoscopy completion. Recovery time was the time from the end of endoscopy until patient's recovery to RSS 2.

Patients who achieved an Aldrete score of 9 were discharged.

The total propofol dose was calculated and recorded. Allergic reactions, which were observed during the procedure, bradycardia ( $HR < 50$  beats per min), tachycardia (20% increase in HR), hypotension ( $MABP < 60$  mmHg), hypertension (20% increase in MABP), respiratory depression, desaturation ( $SPO_2 < 90\%$ ), hypoventilation (>20% reduction in  $ETCO_2$  compared with baseline value), nausea, vomiting, hemorrhage and perforation were recorded.

## Results

A total of 82 patients were included in this study. Fail arterial cannulation, clotted blood sample and discontinuation of colonoscopy due to inadequate colon cleansing were the reasons for exclusion of 18 patients.

The male-to-female ratio was 42/40; 34 patients were graded as ASA I, 36 patients - ASA II and 12 patients - ASA III. Demographic characteristics of the patients are shown in Table 2.

Variations in HR,  $SpO_2$ , MABP and  $ETCO_2$  at three times analysis were statistically significant ( $p < 0.001$ ).  $ETCO_2$  measurements at the 10<sup>th</sup> minute and end of the procedure were statistically significantly higher compared to that at the beginning of the procedure ( $p = 0.002$ ) ( $p = 0.005$ ). There was no statistically significant difference between  $ETCO_2$  measurements at the 10<sup>th</sup> minute and end of the procedure ( $p = 0.416$ ). IPI values at the beginning, 10<sup>th</sup> minute and at the end of the procedure were not statistically different ( $p = 0.152$ ).

Bispectral index (BIS) value was statistically significantly decreased at the 10<sup>th</sup> minute

and end of the procedure compared to that at the beginning of the procedure ( $p < 0.001$ ) (Table 3).

RSS scores were statistically significantly different than the baseline values ( $p < 0.001$ ). There was no statistically significant difference between baseline and 10<sup>th</sup> minute RSS scores and between RSS scores at the 10<sup>th</sup> minute and end of the procedure. There was a statistically significant difference between baseline RSS score and that at the end of the procedure ( $p = 0.001$ ).

Correlations in pH,  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $HCO_3$  and  $SpO_2$  were statistically significant (Table 4).

No statistically significant difference was determined in  $PaCO_2$  and  $ETCO_2$  between all measurements (Table 5).

The correlation between the mean IPI value and the mean  $ETCO_2$ ,  $SpO_2$  and  $PaCO_2$  values was not statistically significant (Table 6).

There was a statistically significant correlation between baseline IPI value and  $PaCO_2$  value at the end of the procedure; IPI value at the 10<sup>th</sup> minute and  $SpO_2$  value at the 10<sup>th</sup> minute; IPI value at the 10<sup>th</sup> minute and  $SPO_2$  value at the end of the procedure (Table 7).

Desaturation was observed in three patients and treated with oxygen supplement. Hypotension was observed in nine patients; five patients received fluid and ephedrine intravenously and four patients received fluid replacement. Bradycardia was observed in the presence of hypotension.  $ETCO_2$  measurement revealed hypoventilation in nine patients while IPI levels under 7 were recorded in four patients. Arterial blood gas  $PaCO_2$  showed hypoventilation in 13 patients. Complication associated with the procedure was not observed in any patient.

## Statistical Analysis

For statistical analysis, NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) program was used. Study data was evaluated with descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage minimum, maximum). Quantitative data in normal distribution was compared with the repeated measures ANOVA. Correlation between the variables was evaluated with Pearson's correlation coefficient. A p value of less than 0.01 or 0.05 was considered statistically significant.

## Discussion

Recently  $ETCO_2$  measuring has become a part of routine monitoring and capnographs are commonly used in operation theaters and intensive care units (7-9). Capnographic monitoring also prevents redundant blood gas analyses, thus reduces unnecessary costs (9).

	Minimum-Maximum	Mean ± SD
<b>Age (years)</b>	23-86	51.04±12.42
<b>Weight (kg)</b>	50-100	71.78±11.19
<b>Anesthesia duration (min)</b>	14-30	20.82±4.35
<b>Endoscopy duration (min)</b>	13-27	19.3±4.51
<b>Recovery period (min)</b>	2-6	3.56±1.11
<b>Propofol consumption (mg)</b>	70-240	107.01±33.51

SD: Standard deviation, min: Minute

<b>Table 3. Hemodynamical data</b>			
<b>Heart Rate</b>	<b>Minimum/Maximum</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
<b>Beginning</b>	53/123	85.87±12.36	<0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	55/109	77.90±9.41	
<b>End</b>	54/111	78.28±9.69	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-47/27	-7.97±11.49	<0.001**
Beginning-end	-46/29	-7.59±11.28	<0.001**
10 <sup>th</sup> minute-end	-15/25	-0.38±5.28	0.525
<b>SPO<sub>2</sub></b>	<b>Minimum/Maximum</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
<b>Beginning</b>	93/100	98.01±1.64	<0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	87/100	94.24±2.16	
<b>End</b>	90/100	95.19±2.00	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-13/2	-3.77±2.55	<0.001**
Beginning-end	-9/2	-2.82±2.24	<0.001**
10 <sup>th</sup> minute-end	-9/3	-0.94±1.65	<0.001**
<b>MABP</b>	<b>Minimum/Maximum</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
<b>Beginning</b>	51/134	86.44±15.65	<0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	50/138	77.90±14.18	
<b>End</b>	46/167	78.89±16.42	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-59/18	-8.54±13.47	<0.001**
Beginning-end	-53/43	-7.56±15.59	<0.001**
10 <sup>th</sup> minute-end	-34/39	-0.98±11.36	0.442
<b>END CO<sub>2</sub></b>	<b>Minimum/Maximum</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
<b>Beginning</b>	26/44	36.11±3.25	0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	30/50	37.62±3.83	
<b>End</b>	29/50	37.32±3.51	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-12/11	1.51±4.21	0.002**
Beginning-end	-8/13	1.20±3.66	0.005**
10 <sup>th</sup> minute-end	-9/12	0.30±3.29	0.416
<b>IPI</b>	<b>Minimum/Maximum</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
<b>Beginning</b>	6/10	9.33±0.97	0.152
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	4/10	9.03±1.27	
<b>End</b>	5/10	9.00±1.24	
<b>BIS</b>	<b>Minimum/Maximum</b>	<b>Mean ± SD</b>	<b><sup>a</sup>p</b>
<b>Beginning</b>	96/100	98.49±1.14	<0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	46/77	60.70±6.44	
<b>End</b>	49/88	67.82±5.99	

<b>Table 3. Continued</b>			
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-53/-21	-37.80±6.37	<0.001**
Beginning-end	-50/-12	-30.67±5.98	<0.001**
10 <sup>th</sup> minute-end	-33/7	-7.13±6.12	<0.001**

SD: Standard deviation, SPO<sub>2</sub>: Saturation, MABP: Mean arterial blood pressure, End CO<sub>2</sub>: End tidal carbon dioxide, IPI: Integrated pulmonary index, BIS: Bispectral index  
p<0.05 is statistically meaningful; <sup>a</sup>Repeated Measures ANOVA, <sup>b</sup>Paired samples t test

Non-invasive devices have been developed to monitor ETCO<sub>2</sub> values in spontaneously breathing patients. These are usually used in intensive care units to monitor ETCO<sub>2</sub> in patients receiving non-invasive mechanical ventilation (10-12). One of them is micro stream capnography, which measures ETCO<sub>2</sub> and IPI values through a nasal cannula (6).

Sedation is given in the endoscopy units for gastroscopy and colonoscopy procedures and patient's recovery is usually monitored with SpO<sub>2</sub> (8). ETCO<sub>2</sub>, which is the most important value in assessing ventilation, is not monitored routinely during sedation. Most recent guidelines do not recommend a routine use of capnography during endoscopic sedation (6). Anesthesia outside the operating room is difficult to practice. To make anesthetic procedures safer, some questions need to be answered: Should ETCO<sub>2</sub> routinely be monitored? To what degree are the measurements correlated with arterial blood gas analyses? Is IPI value is predictive of hypoventilation? In this study, the answers to these questions were investigated on patients monitored with micro stream capnograph during colonoscopy.

Arterial blood gas analyses in endoscopic procedures with or without sedation to evaluate oxygenation and ventilation showed no variations in PaCO<sub>2</sub> values in patients under sedation, but a decrease in PaO<sub>2</sub> values. This decrease was of short duration and recovered to the baseline value. In the literature all studies were conducted in upper gastrointestinal system endoscopy and under benzodiazepine sedation (13-15). However, propofol is commonly used for sedation in colonoscopy procedures today. However, propofol has respiratory depressant effects (16).

Despite increasing efforts to increase the safety of endoscopic procedures, mortality and morbidity associated with cardiopulmonary complications during endoscopic procedures remain a challenge. In this study, we measured ETCO<sub>2</sub> and IPI values with micro stream capnography, which has advanced technology and works even with very low tidal volumes such as 50 mL without trapping moisture and water. We aimed to investigate the safety of endoscopic procedures monitored by micro stream capnography.

Ph	Minimum/Maximum	Mean ± SD	<sup>a</sup> p
<b>Beginning</b>	7.31/7.43	7.36±0.02	0.018*
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	7.30/7.47	7.36±0.02	
<b>End</b>	7.31/7.45	7.36±0.02	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-0.08/0.06	-0.01±0.02	0.011*
Beginning-end	-0.07/0.07	0.00±0.02	0.185
10 <sup>th</sup> minute-end	-0.03/0.03	-0.003±0.013	0.052
PO <sub>2</sub> (mmHg)	Minimum/Maximum	Mean ± SD	<sup>a</sup> p
<b>Beginning</b>	56/200	93.22±21.22	<0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	53.9/138	84.60±16.24	
<b>End</b>	62.7/201.7	93.24±20.68	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-128.6/39	-8.63±20.86	<0.001**
Beginning-end	-43.2/71.6	0.02±16.01	0.991
10 <sup>th</sup> minute-end	-130/32.8	-8.65±20.72	<0.001**
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	Minimum/Maximum	Mean ± SD	<sup>a</sup> p
<b>Beginning</b>	33/56.8	41.34±3.88	0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	34.3/58	42.87±4.04	
<b>End</b>	34/56	42.46±3.86	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-8/15	1.53±3.39	<0.001**
Beginning-end	-10.6/13	1.12±3.70	0.009**
10 <sup>th</sup> minute-end	-8/9.20	0.42±3.52	0.298
HCO <sub>3</sub>	Minimum/Maximum	Mean ± SD	<sup>a</sup> p
<b>Beginning</b>	19.5/28.8	24.83±1.37	0.174
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	19.9/28.0	24.44±1.55	
<b>End</b>	19.7/27.0	24.39±1.39	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-3.4/1.8	-0.16±0.92	0.120
Beginning-end	-3.0/1.5	-0.11±0.74	0.174
10 <sup>th</sup> minute-end	-3.0/2.8	0.05±0.87	0.617
BE	Minimum/Maximum	Mean ± SD	<sup>c</sup> p
<b>Beginning</b>	-6/2	-0.78±1.40 (-1.0)	0.854
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	-5/2	-0.84±1.41 (-1.0)	
<b>End</b>	-5/2	-0.78±1.43 (-1.0)	
<b>Difference</b>			<b><sup>d</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-2/2	0.06±0.75	0.431
Beginning-end	-2/3	0.00±0.83	0.950
10 <sup>th</sup> minute-end	-2/2	-0.06±0.80	0.452

Blood SPO <sub>2</sub>	Minimum/Maximum	Mean ± SD	<sup>a</sup> p
<b>Beginning</b>	90/99.8	96.71±1.80	<0.001**
<b>10<sup>th</sup> minute</b>	84.5/99.4	95.33±2.93	
<b>End</b>	92/99.2	96.39±1.57	
<b>Difference</b>			<b><sup>b</sup>p</b>
Beginning-10 <sup>th</sup> minute	-11.3/7.6	-1.38±3.33	<0.001**
Beginning-end	-7/7	-0.32±2.28	0.214
10 <sup>th</sup> minute-end	-14.1/4.5	-1.06±3.09	0.003**

SD: Standard deviation; SPO<sub>2</sub>, Saturation  
 p<0.05 is statistically meaningful; <sup>a</sup>Repeated measures ANOVA. <sup>b</sup>Paired samples t-test. <sup>c</sup>Friedman test. <sup>d</sup>Wilcoxon signed rank test

PaCO <sub>2</sub> - End CO <sub>2</sub> difference	Minimum/Maximum	Mean ± SD	p
Beginning	-2.60/18.8	5.22±4.26 (5,10)	0.802
10 <sup>th</sup> minute	-4/16.8	5.25±4.98 (5,0)	
End	-5/18.1	5.13±3.85 (5,0)	

SD: Standard deviation  
 P<0.05 is statistically meaningful; Friedman test

	Mean IPI values	
	rho	p
Mean SpO <sub>2</sub>	0.180	0.106
Mean end CO <sub>2</sub>	0.124	0.269
Mean PaCO <sub>2</sub>	-0.092	0.412

IPI: Integrated Pulmonary Index

There have been different studies examining the efficiency of micro stream capnography conducted in different age groups and intubated and extubated patients (10,17,18).

There are few studies in the literature investigating ETCO<sub>2</sub> measurements with microstream during endoscopic procedures. These studies were mostly conducted on patients who underwent upper gastrointestinal endoscopy (4,5,11).

In their study including 163 children undergoing 174 elective gastrointestinal procedures, Lightdale et al. (11) randomized the patients to micro stream capnography and control groups. Endoscopy staff, who were blinded to additional capnography monitoring, reported poor ventilation in 3% of all procedures and no apnea, whereas capnography indicated alveolar hypoventilation and apnea during 56% and 24% of the procedures, respectively. The researchers concluded that sedation for endoscopy was safer with capnography monitoring.



**Table 7. Correlation of IPI values with SpO<sub>2</sub>, End CO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub>**

	IPI Beginning		IPI 10 <sup>th</sup> minute		IPI End	
	rho	p	rho	p	rho	p
<b>SpO<sub>2</sub> Beginning</b>	-0.024	0.829	0.073	0.518	-0.036	0.746
<b>SpO<sub>2</sub> 10<sup>th</sup> minute</b>	-0.010	0.927	0.334	0.002**	0.079	0.487
<b>SpO<sub>2</sub> End</b>	0.045	0.688	0.246	0.028*	0.179	0.107
<b>End CO<sub>2</sub> Beginning</b>	0.187	0.093	0.219	0.051	0.136	0.222
<b>End CO<sub>2</sub> 10<sup>th</sup> minute</b>	-0.071	0.531	0.166	0.142	0.178	0.115
<b>End CO<sub>2</sub> End</b>	-0.077	0.494	0.028	0.806	0.090	0.421
<b>PaCO<sub>2</sub> Beginning</b>	0.073	0.512	-0.079	0.485	-0.168	0.131
<b>PaCO<sub>2</sub> 10<sup>th</sup> minute</b>	-0.056	0.623	-0.119	0.298	-0.016	0.891
<b>PaCO<sub>2</sub> End</b>	0.266	0.016*	-0.012	0.919	-0.069	0.539

IPI: Integrated Pulmonary Index

Yarchi et al. (4) measured ETCO<sub>2</sub> with the micro stream capnography in patients who received either general anesthesia or sedation for endoscopic procedures and underlined the importance of ETCO<sub>2</sub> monitoring especially in upper gastrointestinal procedures under general anesthesia.

Qadeer et al. (5) monitored ETCO<sub>2</sub> with the micro stream capnography in patients undergoing endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic ultrasonography. They concluded that capnography monitoring improves patient safety during procedural sedation for endoscopy by reducing the frequency of respiratory depression.

Kugelman et al. (17) assessed correlation of capnographic ETCO<sub>2</sub> measured with micro stream and arterial blood gas PaCO<sub>2</sub> in premature infants ventilated with high frequency ventilation. The study results indicated correlation and feasibility of microstream capnography.

Casati et al. (10) conducted a similar study in adults, who underwent orthopedic or vascular surgery under general anesthesia, and compared ETCO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> between intubated ventilated and spontaneously breathing non-intubated patients. The ETCO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> values showed a perfect correlation in both groups as no significant difference was observed in ETCO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> between intubated (7.3±4 mmHg) and non-intubated (6.5±4.8 mmHg) patients. Micro stream capnographical ETCO<sub>2</sub> showed a closer correlation to PaCO<sub>2</sub> in spontaneously

breathing non-intubated patients. In our study this difference was 5.22±4.26 mmHg at the beginning, 5.25±4.98 mmHg at the 10<sup>th</sup> minute and 5.13±3.85 mmHg at the end of sedation in our spontaneously breathing non-intubated patients. These data were not statistically significantly different, which indicates safety of ETCO<sub>2</sub> monitoring with micro stream capnography.

Singh et al. (19) reported microstream capnograph monitoring also to be easy to use during interhospital transport of intubated critically ill children, because the monitor had low weight, long battery life, audiovisual alarms, quantitative and graphic real-time detection of ETCO<sub>2</sub> (20). Besides, micro stream capnography monitoring was also safe in confirming proper endotracheal tube positioning. Our study was realized outside the operating room. This is why easy transport of the monitor and also easy usage were very important.

A small number of studies reported that accurate ETCO<sub>2</sub> measurements could not be done in non-intubated patients who received general anesthesia (21-22).

Cheng et al. (22) compared patients receiving general anesthesia with controlled ventilation and patients receiving total intravenous anesthesia with spontaneous breathing through the normal airway during gynecologic laparoscopic surgery and recorded ETCO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> values at different time intervals and positions. ETCO<sub>2</sub> was sampled through a suction catheter inserted into the nasopharynx. The results of this study showed that ETCO<sub>2</sub> and PaCO<sub>2</sub> values were correlated during the first 20 minutes after the change to the Trendelenburg position, but afterwards, PaCO<sub>2</sub> monitoring was still necessary. This study indicated that patient's position during capnographic monitoring may be important. In our study, we had relatively precise correlation between the measurements. This may be a result of a lateral decubitus position given to all patients. However, ETCO<sub>2</sub> sampling and monitoring should also be considered. We used a nasal sampling line belonging to the microstream capnograph monitor, which may also be helpful to achieve precise measurements.

Bower et al. (23) evaluated sedation depth during endoscopic procedures by measuring BIS and Observer's Assessment of Alertness/Sedation which were correlated to each other. A BIS level near 82 was sufficient for sedation. BIS monitoring can inform the anesthesiologist about the patient's sedation status objectively. In our study, we evaluated the sedation depth using both the RSS and BIS. The mean RSS score was 4 and BIS was 60.7±6.44. Our sedation depth was quite sufficient for colonoscopic examination and the colonoscopist was satisfied.

IPI was presented as a factor combining the best of all monitoring techniques to based on parameters of capnography and pulse oximetry. The use of IPI in monitoring

patients under sedation was questioned in recent studies. In their study, Berkenstandt et al. (24) observed only a limited agreement between respiratory physiological parameters and IPI. Riphaut et al. (6) evaluated clinical value of IPI during sedation for interventional upper GI-endoscopy and concluded that IPI monitoring does not add significant clinical benefit to standard monitoring. On the contrary, Garah et al. (25) in their study on 109 pediatric patients undergoing mainly upper endoscopy under sedation found that IPI had a high sensitivity in predicting apnea episodes and hypoxia events. In our study, IPI values were correlated with  $\text{ETCO}_2$ ,  $\text{SpO}_2$  and  $\text{PaCO}_2$  values.

In our study, desaturation was observed in three patients. These patients were treated with oxygen supplement. Micro stream capnography was useful in detection of hypoventilation in nine patients. We observed that an IPI of  $<7$  in four of our patients correlated with 10<sup>th</sup> minute  $\text{SpO}_2$  values. We believe that desaturation was rarely observed in our patients in comparison with hypoventilation because of short duration of sedation. In case of long duration of anesthesia outside the operating room, hypoventilation may occur more frequently. In such patients, the use of micro stream capnography may play an important role in preventing and decreasing hypoxic events. In our study, IPI monitoring did not add a clinical benefit to early recognition of hypoventilation.

### Conclusion

In conclusion, even if IPI monitoring does not add a clinical benefit to early recognition of hypoventilation, we believe that non-invasive  $\text{ETCO}_2$  monitoring with micro stream capnography is useful for monitoring sedation and hypoventilation during colonoscopy procedures and it was found to be well correlated with  $\text{PaCO}_2$  values in arterial blood gas sampling. This study shows that non-invasive  $\text{ETCO}_2$  monitoring with micro stream capnography should be a part of routine monitoring for safe anesthetic practice outside the operating room.

### Acknowledgements

The authors thank all the members of the endoscopy unit team for their support.

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.K. Concept: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.K. Design: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.K. Data Collection or Processing: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.K. Analysis or Interpretation: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.K. Literature Search: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.K. Writing: S.O., H.Ş.T., C.T.I., P.S., L.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. Álvarez J, Cabadas R de la Matta M. Patient Safety Under Deep Sedation for Digestive Endoscopic Procedures. *Rev Esp Enferm Dig* 2017;109:137-43.
2. Leslie K, Allen ML, Hessian EC, et al. Safety of Sedation for Gastrointestinal Endoscopy in a Group of University-affiliated Hospitals: a Prospective Cohort Study. *Br J Anaesth* 2017;118:90-9.
3. Friedrich-Rust M, Welte M, Welte C, et al. Capnographic monitoring of propofol-based sedation during colonoscopy. *Endoscopy* 2014;46:236-44.
4. Yarchi D, Cohen A, Umansky T, et al. Assessment of end-tidal carbon dioxide during pediatric and adult sedation for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2009;69:877-82.
5. Qadeer MA, Vargo JJ, Dumot JA, et al. Capnographic monitoring of respiratory activity improves safety of sedation for endoscopic cholangiopancreatography and ultrasonography. *Gastroenterology* 2009;136:1568-76.
6. Riphaut A, Wehrmann T, Kronshage T, et al. Clinical value of the Integrated Pulmonary Index® during sedation for interventional upper GI-endoscopy: A randomized, prospective tri-center study. *Dig Liver Dis* 2017;49:45-9.
7. Cambra Lasaosa FJ, Pons Odena M. Pulse oximetry and capnography. *An Pediatr (Barc)* 2003;59:259-64.
8. Türk HŞ, Aydoğmuş M, Ünsal O, et al. Sedation-analgesia in elective colonoscopy: propofol-fentanyl versus propofol-alfentanil. *Rev Bras Anesthesiol* 2013;63:352-7.
9. Wren KR. Ventilation monitoring during monitored anesthesia care: a review. *AANA J* 1994;62:521-6.
10. Casati A, Gallioli G, Scandroglio M, et al. Accuracy of end-tidal carbon dioxide monitoring using the NBP-75 microstream capnometer. A study in intubated ventilated and spontaneously breathing nonintubated patients. *Eur J Anaesthesiol* 2000;17:622-6.
11. Lightdale JR, Goldmann DA, Feldman HA, et al. Microstream capnography improves patient monitoring during moderate sedation: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:e1170-8.
12. Rowan CM, Speicher RH, Hedlund T, et al. Implementation of continuous capnography is associated with a decreased utilization of blood gases. *J Clin Med Res* 2015;7:71-5.
13. Whorwell PJ, Smith CL, Foster KJ. Arterial blood gas tensions during upper gastrointestinal endoscopy. *Gut* 1976;17:797-800.
14. Fassoulaki A, Mihas A. Changes in arterial blood gases associated with gastrointestinal endoscopies. *Acta Anaesthesiol Belg* 1987;38:127-31.

15. Darvas K, Tarjányi M, Molnár Z, et al. Sedation for ambulatory endoscopy. *Acta Chir Hung* 1999;38:143-6.
16. Dumonceau JM, Riphaut A, Schreiber F, et al. Non-anesthesiologist administration of propofol for gastrointestinal endoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates Guideline—Updated June 2015. *Endoscopy* 2015;47:1175-89.
17. Kugelman A, Riskin A, Shoris I, et al. Continuous integrated distal capnography in infants ventilated with high frequency ventilation. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:876-83.
18. Nik Hisamuddin NA, Rashidi A, Chew KS, et al. Correlations between capnographic waveforms and peak flow meter measurement in emergency department management of asthma. *Int J Emerg Med* 2009;2:83-9.
19. Singh S, Venkataraman ST, Saville A, et al. NPB-75: A portable quantitative microstream capnometer. *Am J Emerg Med* 2001;19:208-10.
20. Singh S, Allen WD Jr, Venkataraman ST, et al. Utility of a novel quantitative handheld microstream capnometer during transport of critically ill children. *Am J Emerg Med* 2006;24:302-7.
21. Delerme S, Freund Y, Renault R, et al. Concordance between capnography and capnia in adults admitted for acute dyspnea in an ED. *Am J Emerg Med* 2010;28:711-4.
22. Cheng KI, Tang CS, Tsai EM, et al. Correlation of arterial and end-tidal carbon dioxide in spontaneously breathing patients during ambulatory gynecologic laparoscopy. *J Formos Med Assoc* 1999; 98:814-9.
23. Bower AL, Ripepi A, Dilger J, et al. Bispectral index monitoring of sedation during endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;52:192-6.
24. Berkenstadt H, Ben-Menachem E, Herman A, et al. An evaluation of the Integrated Pulmonary Index (IPI) for the detection of respiratory events in sedated patients undergoing colonoscopy. *J Clin Monit Comput* 2012;26:177-81.
25. Garah J, Adiv OE, Rosen I, et al. The value of Integrated Pulmonary Index (IPI) monitoring during endoscopies in children. *J Clin Monit Comput* 2015;29:773-8.



# The Importance of Electromyographic Findings in Determining the Etiology of Mastalgia

## Mastaljinin Etiyolojisinin Saptanmasında Elektromiyografik Bulguların Önemi

© Cemal Kaya, © Ufuk Oğuz İdiz\*, © Emre Bozkurt\*\*, © Nevin Pazarıcı\*\*\*, © Mert Tanal, © Mehmet Mihmanlı

Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

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

\*\*Kelkit State Hospital, Clinic of General Surgery, Gümüşhane, Turkey

\*\*\*Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Neurology, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** The etiology of mastalgia is not fully understood. We evaluated the relationship between electromyography (EMG) measurements of the pectoralis major (PM) muscle and mastalgia in patients with non-cyclic unilateral mastalgia.

**Methods:** Thirty-one patients who were admitted to the breast surgery outpatient clinic due to the complaints of intermittent or continuous unilateral non-cyclic mastalgia for at least one month were included in the study. Data on age, family history, age of menarche, body mass index (BMI), physical examination, breast ultrasonography and mammography findings and amplitudes, latency and cutaneous silent period (CSP) in EMG of the right and left PM muscles were noted.

**Results:** The mean age of the patients was 43.3 (20-65) years; mastalgia affected the left breast and the right breast in 22 (71%) and nine (29%), respectively. Twenty-three patients (74.1%) had a BMI of  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>. There was a size difference between the two breasts in eleven patients. The EMG results of PM muscles in healthy and mastalgia sides were compared and there was no significant difference observed between the amplitude and resistance parameters. The mastalgia side had significantly higher CSP values.

**Conclusion:** Prolonged CSP suggests that unilateral mastalgia may be associated with pain modulating mechanisms of the central nervous system.

**Keywords:** Mastalgia, EMG, pectoralis major, cutaneous silent period

### Öz

**Amaç:** Mastaljinin etiyojisi tam olarak ortaya konulmamıştır. Periyodik olmayan tek taraflı mastalji hastalarında pektoralis majör kasının elektromiyografik ölçümleri ile mastalji arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Meme cerrahisi polikliniğine tek taraflı periyodik olmayan mastalji şikayeti ile başvuran ve en az 1 aydır aralıklı veya devamlı mastalji şikayeti olan 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaş, aile hikayesi, menarş yaşı, beden kitle indeksleri, fizik muayene bulguları, meme ultrasonografisi ve mamografi bulguları ile sağ-sol pektoralis majör kasının elektromiyografi amplitüt, latens ve kutanöz sessiz periyotları kayıt edildi.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 43,3 (20-65) yıl; 22 (71%) hastanın sol, dokuz (29%) hastanın ise sağ mastalji şikayeti olduğu saptandı. Hastaların 23'ünün (74,1%) beden kitle indeksi  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olarak saptandı. On bir hastanın sağ ve sol memesinde boyut farkı saptandı. Mastalji olan ve olmayan taraftaki pektoralis majör kasının elektromiyografi sonuçları karşılaştırıldı, amplitüt ve rezistans parametreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Mastalji olan taraf anlamlı oranda daha yüksek kutanöz sessiz periyot değerine sahipti.

**Sonuç:** Uzamış kutanöz sessiz periyot bulgusu tek taraflı mastaljinin santral sinir sisteminin ağrı düzenleme mekanizması ile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Mastalji, EMG, pektoralis majör, kutanöz sessiz periyot

## Introduction

Mastalgia refers to pain affecting one or both breasts (1). Nearly 80% of women experience breast pain at some point in their lives; yet the etiology of this pathology has not been fully elucidated (2). It has been reported that women with mastalgia complaints had moderate to severe pain and 11% of patients had mild pain. Mastalgia affects women's social, physical, sexual, and work life (3-5). One-third of mastalgia patients are classified as cyclic, as in the menstrual cycle, and one-third of are non-cyclic (6,7). Cyclic mastalgia is especially severe in women during the reproductive period, and pain is usually bilateral. In a population-based survey, Ader et al. (6) found that 68% of women aged 18 to 44 experienced cyclic breast symptoms, and 22% of these rated their pain moderate to severe. Non-cyclic pain is not associated with menstrual cycle, often observed after menopause, usually unilateral and tends to be focal. This pain is often felt in the subareolar or medial half of the mammary gland (7).

The physiopathology of breast pain has not been fully elucidated. Elevated serum fatty acids, elevated basal prolactin levels, high-fat diet, smoking, and hormone replacement therapy are among the etiologic factors (8-14). Studies have shown that psychological factors also play a role in the etiology of mastalgia (15,16). In addition, pain in the mammary gland itself, as well as pathologic diseases in the muscles, joints and bones around the breast may also cause mastalgia. Pain caused by pain syndromes or rheumatological diseases that effects the adjacent body parts (shoulder, arm or ribs) may also be felt as breast pain (17,18).

In the literature, there have been studies suggesting a relationship between mastalgia and fibromyalgia that has been reported to affect 2.1%-10.5% of women (19-23). Electromyography (EMG) is one of the commonly used diagnostic methods for muscle and nervous system-related disorders such as fibromyalgia (24). The cutaneous silent period (CSP) is a useful tool for evaluating pain caused by the peripheral and central nervous system. CSP is an inhibitory spinal reflex which appears following strong electrical stimulation of a cutaneous nerve and causes suppression of voluntary muscle contraction for a certain period of time. The afferent arm of the CSP is formed by somatic small-diameter fibers. The CSP is a prospective electrophysiological method for the diagnosis of small fiber dysfunction. However, only a few studies have shown a relationship between CSP and fibromyalgia with chronic pain, and there are a limited number of studies evaluating the relationship between mastalgia and CSP (25-27).

In this study, we aimed to evaluate the relationship between pectoralis major (PM) muscle EMG measurements and mastalgia in patients with and without non-cyclic

unilateral breast pain in order to elucidate the etiology of mastalgia.

## Methods

This prospectively designed study started after the approval of the Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital Local Human Ethics Committee (no: NCT02784379). Mastalgia patients who were admitted to the breast surgery outpatient clinic at Şişli Hamidiye Etfal Education and Research Hospital between December 2015 and May 2016 comprised the study population. Inclusion criteria were 18-65 years of age, intermittent or continuous mastalgia complaints for at least 1 month, unilateral breast pain, and non-cyclic breast pain. Exclusion criteria included pregnancy, breastfeeding, breast surgery history, breast cancer history, cystic or solid lesion larger than 1 cm detected by mammography or ultrasonography (USG) suspected breast cancer, and orthopedic or neurological pathologies in the upper extremities, neck and thoracic region. Informed consent was obtained from all the patients included in the study, and a Clinical Trials application was completed at the beginning of the study (CT number: NCT02784379).

Data on patient age, family history, the number of children, age at menarche, body mass index (BMI), physical examination findings, and breast ultrasonography and mammography findings were recorded. Amplitude and latency measurements of the EMG (Viasys Healthcare, Synergy, Ireland) of the right and left PM muscle were noted. The EMG findings, motor distal latency and amplitudes of the PM muscle, CSP and spinal evoked potential (SEP) responses of the healthy and mastalgia sides of breasts were compared.

## Electrophysiological Method

Concentric needle electromyography was performed on the deltoid, triceps, biceps, extender digitorum cominis, flexor carpi radialis, and 1<sup>st</sup> dorsal interosseus muscles, and measurements of the motor and sensory nerve conduction velocities and amplitudes of both upper extremities were performed on the basis of the pathologies that may lead to collar, shoulder and chest reflected sensory disturbances in all patients. As a result of these studies, patients with additional anomalies such as entrapment neuropathy and radiculopathy were not included in the study. After that, the following electrophysiological studies were carried out for mastalgia:

1) Needle electromyography of both PM muscles was performed

2) Recordings of superimposed electrical stimulation of the PM muscle by electrical stimulation of the PM muscle motor nerve from the Erb's point were analyzed. In addition, the process was repeated with a needle

electrode. The distal latency of the motor nerve response obtained by both techniques and the amplitudes of the compound muscle action potential obtained by superficial recording electrodes were compared between the two sides of the breasts.

3) The PM muscle was used for the CSP evaluation. The supraclavicular nerve was stimulated superficially to the posterior border of the sternocleidomastoid muscle at a distance of 6 cm from the sternoclavicular joint and recordings were obtained from the PM muscle via bar electrode. Before the recording, the patient was asked to perform shoulder adduction with maximal effort and the maximal motor unit potential (MUP) amplitude was measured on the screen. The subjects were asked to perform shoulder adduction with MUP amplitudes of at least 25% of the maximal MUP amplitude. While the patient was constantly performing this adduction, the supraclavicular nerve was stimulated at 80 mA intensity, sweeps of 250 ms and duration of 0.5 ms. Ten recordings were obtained at 30 second intervals. The CSP latency and duration were measured by assessing the average of 10 traces and compared between both sides of the breasts.

4) To evaluate wide-diameter fibers, superficial recording electrodes were placed on the PM muscle, and electrical stimulation of the axillary regions was performed. SEP response latencies of both sides of breasts were compared.

**Statistical analysis**

SPSS 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) was used for statistical analysis. Descriptive statistics included mean, standard deviation, median, and quartile interval for numerical variables. Paired t-test was used to assess differences between numerical variables that conformed to a normal distribution condition, and the Wilcoxon sign test was used when normal distribution conditions were not met in the dependent group. The statistical significance level was set at p<0.05.

**Results**

Thirty-one patients with no USG and mammographic findings of mastalgia were enrolled in the study. The mean age of the patients was 43.3 (20-65) years; 22 patients (71%) had complaints of mastalgia in the left breast and nine (29%) in the right breast. Six (18.75%) patients had a family history of breast cancer. Twenty-three patients (74.1%) had a BMI of ≥25 kg/m<sup>2</sup>. A size difference was observed between the breasts in 11 patients, and in eight of these patients, the mammary gland with mastalgia was larger (Table 1).

The EMG results of the PM muscle in the healthy and mastalgia sides of the breast tissue in the same patient

were compared. No statistically significant difference was detected in amplitude and latency parameters of the EMG measurements between the groups (p>0.05) (Table 2).

However, when the CSP of the right and left side PM muscle of the patients were evaluated, the CSP latency and duration on the mastalgia side was significantly longer compared with the non-mastalgia side (p=0.024).

**Discussion**

Mastalgia may be a symptom of many breast-related diseases, but mastalgia can also occur for many reasons in patients without breast diseases. Mastalgia can also be induced by disorders of the skeletal and muscular systems, particularly via the pain associated with the location of the costochondral component and lateral involvement of the anterior axillary line (28). Mastalgia can also affect quality of life. In their study including 1171 participants, Ader et al. (4) reported that mastalgia interfered with usual sexual activity in 48% of women and with physical, social and work or school (6%) activity in 37%, 12% and 6% of women, respectively.

The use of EMG to obtain information about muscle response or electrical activity to a nerve’s stimulation of

**Table 1. Demographic and clinical characteristics of patients**

Age (Mean ± SD, year)	43.3±17.6
Age of menarche (Mean ± SD, year)	12.7±1.4
Number of children	3±1.2
BMI (Mean ± SD, kg/m <sup>2</sup> )	32.5±4.4
The number of patients who had size difference between the two breasts (comparison of the size of the right and left breasts by lateral and front view physical examination in the same patient)	11
SD: Standard deviation, BMI: Body mass index	

**Table 2. Comparison of the EMG results in the PM muscle in the non-mastalgia and the mastalgia side of the breasts**

	Mastalgia (+)	Mastalgia (-)	p
<b>CMAP amplitude recorded in the PM muscle at the time of electrical stimulus (mV) Mean ± SD</b>	2.40±1.52	2.24±1.09	0.552
<b>CMAP latency recorded in the PM muscle at the time of electrical stimulus (ms), Mean ± SD</b>	2.39±0.76	2.36±0.53	0.982
<b>CMAP latency recorded in the PM muscle during an unstimulated period (ms), Mean ± SD</b>	3.20±1.30	3.19±1.91	0.339
<b>Cutaneous silent period in the PM muscle (ms), Mean ± SD</b>	47.36±5.22	45.72±4.50	0.024
CMAP: Compound muscle action potential, PM: Pectoralis major, SD: Standard derivation, EMG: Electromyography			

a muscle provides information to the clinician regarding many conditions such as muscle aches, muscle weakness, anomalies related to muscle movements, and muscle atrophy (24,29). Although many studies have evaluated the relationship between fibromyalgia and the nociceptive flexion reflex, we did not find any study evaluating the relationship of nociceptive flexion reflex with mastalgia (30,31). Furthermore, only a few studies have evaluated the relationship between fibromyalgia and CSP, and we found no study investigating the relationship between mastalgia and CSP (25-27). Thus, our unique study was aimed at assessing EMG results in the PM muscle in the non-mastalgia and mastalgia sides of the breasts to determine whether unilateral mastalgia without organic breast disease is due to a muscle pathology.

Fibromyalgia and mastalgia share many similar features. For example, both are more prevalent in the female population, both are believed to develop due to stress, and both include clinical similarities (30,32). In their study including 50 patients with mastalgia and 50 with fibromyalgia, Genc et al. (31) reported that 36% of mastalgia patients met fibromyalgia criteria, and 42% of fibromyalgia patients had mastalgia complaints. In another study by Sen et al. (30), 47.2% of 53 patients with fibromyalgia had mastalgia and 37.7% of 61 patients with mastalgia met the diagnostic criteria for fibromyalgia syndrome (30).

Studies on the relationship between exercise and mastalgia have reported that the incidence of mastalgia during physical activity varied between 29% and 37% (3,4,33). In a study investigating mastalgia complaints seen in marathon runners, 32% of 1285 runners reported mastalgia. In this study, mastalgia increased with increasing breast size, body mass index and exercise amount, and no relationship with age was detected. Approximately 17% of the participants in the study reported that they had to change their exercise programs due to mastalgia (33). However, in these studies, no information was provided regarding whether mastalgia was caused by muscular anomalies related to exercise. In our study, complaints of mastalgia were present on the side of the larger breast in 8 patients who had different breast sizes.

Few studies in the literature have explored the relationship between fibromyalgia and CSP. Umay et al. (25) compared CSP latency and duration in upper and lower extremities between 32 patients with fibromyalgia and 32 healthy controls and found that both upper and lower extremity CSP latencies in the EMG activity were higher in fibromyalgia patients. Baek et al. (27) compared CSP patterns between 24 patients with fibromyalgia patients and 24 healthy volunteers and reported that CSP duration values in fibromyalgia patients were significantly higher

compared with controls and that longer CSP duration in fibromyalgia patients suggested central dysregulation at the spinal and supraspinal levels rather than peripheral small fiber dysfunction. In our study, CSP duration of the mastalgia side of the breasts was significantly longer. However, there was no significant difference for other EMG parameters.

The limitations of our study include the small number of patients and the fact that we did not examine the psychological status of the patients. In fact, some of the patients who met our study criteria did not accept psychiatric examination.

## Conclusion

Albeit different reasons for mastalgia have been reported in the literature, a definite reason for mastalgia could not clearly be shown in these studies. CSP is thought to be prolonged due to dysfunction of the central nervous system mechanisms of pain modulation and because CSP has a role in pain. CSP in the EMG activity were monitored in our study with the aim of demonstrating that mastalgia may be due to central sensitization, which plays an important role in the formation of neuropathic pain, and our prolonged CSP results suggest a possible explanation for the etiology of this condition. In this respect, we believe that a larger contribution to understanding the etiology and developing treatments can be achieved with a wider series of cases.

## Authorship Contributions

Concept: C.K., U.O.İ., E.B., M.M., Design: C.K., U.O.İ., E.B., M.M., Data Collection or Processing: C.K., E.B., N.P., M.T., Analysis or Interpretation: C.K., U.O.İ., E.B., M.T., M.M., Literature Search: C.K., U.O.İ., N.P., M.T., Writing: C.K., U.O.İ., E.B., M.T., M.M.

**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. Mansel RE. The clinical assessment of mastalgia. *Br J Clin Pract Suppl* 1989; 68:17-20.
2. Carmichael AR. Can Vitex Agnus Castus be Used for the Treatment of Mastalgia? What is the Current Evidence? *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:247-50.
3. Ader DN, Shriver CD. Cyclical mastalgia: prevalence and impact in an outpatient breast clinic sample. *J Am Coll Surg* 1997;185:466-70.
4. Ader DN, Browne MW. Prevalence and impact of cyclic mastalgia in a United States clinic-based sample. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:126-32.

5. Colegrave S, Holcombe C, Salmon P. Psychological characteristics of women presenting with breast pain. *J Psychosom Res* 2001;50:303-7.
6. Ader DN, South-Paul J, Adera T, et al. Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *J Psychosom Obst Gyn* 2001; 22:71-6.
7. Bishop HM, Blamey RW. A suggested classification of breast pain. *Postgrad Med J* 1979; 55:59-60.
8. Khan SA, Apkarian AV. Mastalgia and breast cancer: a protective association? *Cancer Detection and Prevention* 2002; 26: 192-6.
9. Heyden S, Muhlbaier LH. Prospective study of "fibrocystic breast disease" and caffeine consumption. *Surgery* 1984; 96:479-84.
10. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92:982-8.
11. Minton JP, Foeking MK, Webster DJ, et al. Caffeine, cyclic nucleotides, and breast disease. *Surgery* 1979; 86:105-9.
12. Bech P, Munk-Jensen N, Obel EB, et al. Combined versus sequential hormonal replacement therapy: a double-blind, placebo-controlled study on quality of life-related outcome measures. *Psychother Psychosom* 1998; 67:259-65.
13. Abraham GE. Nutritional factors in the etiology of the premenstrual tension syndromes. *J Reprod Med* 1983; 28:446-64.
14. Archer DR, Fischer LA, Rich D, et al. Estrace vs Premarin for treatment of menopausal symptoms: dosage comparison study. *Advances in Therapy* 1992;9:21-31.
15. Fox H, Walker LG, Heys SD, et al. Are patients with mastalgia anxious, and does relaxation therapy help? *The Breast* 1997; 6:138-42.
16. Kanat BH, Atmaca M, Girgin M, et al. Effects of Mastalgia in Young Women on Quality of Life, Depression, and Anxiety Levels. *Indian J Surg*. 2016;78:96-9.
17. Johnson KM, Bradley KA, Bush K, et al. Frequency of mastalgia among women veterans. Association with psychiatric conditions and unexplained pain syndromes. *J Gen Intern Med* 2006; 21(3):70-5.
18. Bilgin MG, Aydogan U, Bilgin S, et al. Meme agrisi sikayetiyile poliklinigimize muracaat eden hastalardaki meme kanseri sikliginin arastirilmasi. *Turk Aile Hek Derg* 2010; 14:8-12.
19. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-72.
20. Weir PT, Harlan GA, Nkoy FL, et al. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J Clin Rheumatol* 2006;12:124-8.
21. Wolfe F, Ross K, Anderson J, et al. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
22. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41:778-99.
23. Forseth KO, Gran JT. The prevalence of fibromyalgia among women aged 20-49 years in Arendal, Norway. *Scand J Rheumatol* 1992;21:74-8.
24. Silver J. Why do Electrodiagnostic Studies?. In: Weiss L, Silver J, Weiss J (eds). *Easy EMG: A Guide to Performing Nerve Conduction Studies and Electromyography*, Philadelphia. Elsevier; 2016. p. 5-8.
25. Umay E, Ulas U, Unlu E, et al. Importance of cutaneous silent period in fibromyalgia and its relationship with disease characteristics, psychological disorders and quality of life of patients. *Rev Bras Reumatol* 2013; 53:288-95.
26. Sahin O, Yildiz S, Yildiz N. Cutaneous silent period in fibromyalgia. *Neurol Res*. 2011; 33:339-43.
27. Baek SH, Seok HY, Koo YS, et al. Lengthened Cutaneous Silent Period in Fibromyalgia Suggesting Central Sensitization as a Pathogenesis. *PLoS One*. 2016;11:e0149248.
28. Maddox PR, Harrison BJ, Mansel RE, et al. Non-cyclical mastalgia: an improved classification and treatment. *Britian Journal Sur* 1989; 76; 901-4.
29. Silver J. What is an EMG. In: Weiss L, Silver J, Weiss J (eds). *Easy EMG: A Guide to Performing Nerve Conduction Studies and Electromyography*, Philadelphia. Elsevier; 2016. p. 1-4.
30. Sen M, Kilic MO, Cemeroglu O, et al. Can mastalgia be another somatic symptom in fibromyalgia syndrome? *Clinics (Sao Paulo)* 2015;70:733-7.
31. Genc V, Genc A, Ustuner E, et al. Is there an association between mastalgia and fibromyalgia? Comparing prevalence and symptom severity. *Breast*. 2011;20:314-8.
32. Akkus S, Senol A, Ayvacioglu NB, et al. Is female predominance in irritable bowel syndrome related to fibromyalgia? *Rheumatol Int*. 2004;24:106-9.
33. Brown N, White J, Brasher A, et al. The experience of breast pain (mastalgia) in female runners of the 2012 London Marathon and its effect on exercise behaviour. *Br J Sports Med* 2014;48:320-5.





# Bilateral Total Tiroidektomi Uygulanan Hastalarda Hipokalsemiyi Etkileyen Faktörler

## Factors Affecting Hypocalcemia in Patients Undergoing Bilateral Total Thyroidectomy

© Sercan Yüksel, © Ekrem Ferlengez, © Gamze Çıtlak

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

### Öz

**Amaç:** Bilateral total tiroidektomi multinodüler guatr, tiroit kanseri, hipertiroidinin tedavisinde sıklıkla uygulanmaktadır. Ameliyat sonrası ortaya çıkan komplikasyonlar arasında hipokalsemi en sık görülen komplikasyondur. Ameliyat sonrası hipokalsemi geçici veya kalıcı olabilmektedir. Bu çalışmadaki amacımız total tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemiye sebep olan faktörleri ve hipokalsemiyi engellemek amacıyla alınabilecek önlemleri ortaya koymaktır.

**Yöntemler:** Kliniğimizde Ocak 2013-Eylül 2017 tarihleri arasında ameliyat edilen hastalar retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik özellikleri, tiroit hormonu, D vitamini, ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum, parathormon seviyeleri, ameliyat sonrası oral veya intravenöz kalsiyum replasmanı ve hastanede kalış süreleri kaydedildi. İkincil cerrahi uygulanan, hipertiroidi nedeniyle ameliyat edilen, boyun diseksiyonu uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Bulgular:** Yedi yüz yirmi bir hasta çalışmaya dahil edildi. Ameliyat edilen hastaların 576'sı kadın 145'i erkekti. Ameliyat sonrası kalsiyum düzeyi kadınlarda  $8,1 \pm 0,7$  mg/dL ve erkeklerde  $8,5 \pm 0,4$  mg/dL ( $p=0,001$ ), ameliyat öncesi D vitamini düzeyi kadınlarda  $13,7 \pm 7,3$  ng/mL ve erkeklerde  $8,5 \pm 0,4$  ng/mL ( $p<0,001$ ) saptandı. Ameliyat sonrası parathormon düzeyi kadınlarda  $30,7 \pm 15$  ng/L ve erkeklerde  $34,8 \pm 14,5$  ng/L ( $p=NS$ ) saptandı. Ameliyat sonrası parathormon düzeyi karşılaştırıldığında normokalsemi olan ( $Ca > 8,5$  mg/dL) grupta  $27,9 \pm 15,3$  ng/L, hipokalsemi olan grupta ( $Ca < 8,5$  mg/dL)  $37,1 \pm 12,5$  ng/L saptandı ( $p<0,001$ ). Hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında normokalsemi olan grupta  $2,08 \pm 0,5$  gün, hipokalsemi olan grupta  $2,58 \pm 1,23$  gün daha uzun olarak saptandı ( $p=0,001$ ).

**Sonuç:** Bizim çalışmamıza göre total tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişimini etkileyen faktörler arasında D vitamini eksikliği, postoperatif hipoparatiroidi ve kadın cinsiyet saptandı. D vitamini eksikliği önlenebilir bir neden olduğu için ameliyat öncesi değerlendirilerek bu konuda önlem alınabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilateral total tiroidektomi, hipokalsemi, hipoparatiroidi, D vitamini eksikliği

### Abstract

**Aim:** Bilateral total thyroidectomy is performed for the treatment of multinodular goiter, thyroid cancer and hyperthyroidism. Hypocalcemia is the most common complication seen after operation and may be transient or permanent. The aim of our study was to reveal the factors associated with hypocalcemia after surgery and measures that can be taken for the prevention of hypocalcemia.

**Methods:** We retrospectively evaluated records of patients who underwent total thyroidectomy between January 2013 and September 2017 in our clinic. Demographic characteristics, thyroid hormone and vitamin D levels, calcium and parathyroid hormone levels before and after surgery, oral or intravenous calcium replacement requirements and length of hospital stay were recorded. Patients who underwent neck dissection and completion surgery and who were operated for hyperthyroidism were excluded.

**Results:** A total of 721 patients (576 female and 145 male) were included in the study. The mean postoperative calcium level in females and males was  $8.1 \pm 0.7$  mg/dL and  $8.5 \pm 0.4$  mg/dL, respectively ( $p=0.001$ ). The mean preoperative vitamin D level in females and males was  $13.7 \pm 7.3$  ng/mL and  $8.5 \pm 0.4$  ng/mL, respectively ( $p<0.001$ ). The mean postoperative parathyroid hormone level in females and males was  $30.7 \pm 15$  ng/L and  $34.8 \pm 14.5$  ng/L, respectively ( $p=NS$ ). The mean postoperative parathyroid hormone level and length of hospital stay in hypocalcemic and normocalcemic patients was  $37.1 \pm 12.5$  ng/L and  $27.9 \pm 15.3$  ng/L ( $p<0.001$ ) and  $2.58 \pm 1.23$  and  $2.08 \pm 0.5$  days, respectively ( $p=0.001$ ).

**Conclusion:** Vitamin D insufficiency, postoperative hypoparathyroidism and female sex were found to be risk factors for postoperative hypocalcemia. Among these risk factors, vitamin D insufficiency can be treated before surgery to prevent this complication.

**Keywords:** Bilateral total thyroidectomy, hypocalcemia, hypoparathyroidism, vitamin D insufficiency.

## Giriş

Genel cerrahi pratiğinde tiroit cerrahisi sık uygulanan ameliyatlardandır. Bilateral total tiroidektomi, multinodüler guatr, plonjuan guatr, Graves hastalığı, multinodüler toksik guatr (MNTG), tiroit maligniteleri gibi hastalıkların tanı veya tedavisinde uygulanmaktadır (1). Ameliyat sonrası hastaların çoğu sorunsuz bir şekilde iyileşmektedir (2).

Total bilateral tiroidektomi sonrası hipokalsemi en sık görülen komplikasyondur ve insidansı %30 ile %60 arasında değişmektedir (3). Hipokalsemi, asemptomatik veya semptomatik olabilmekte ve serum kalsiyum (Ca) düzeyleri ölçülerek tanı konulmaktadır. Tipik olarak ameliyattan 24-48 saat sonra görülmektedir (4). Çoğunlukla geçici olarak seyretmekle birlikte kalıcı olabilmektedir (5). Ameliyat sonrası hastaların 6 aydan uzun süre kalsiyum ve D vitamini replasmanına ihtiyaç duyması kalıcı hipokalsemi olarak tanımlanmaktadır (6).

Ameliyat sonrası hipokalsemiyi engellemek veya saptamak amacıyla oral kalsiyum replasmanı, seri kalsiyum ve parathormon ölçülmesi gibi çeşitli protokoller ortaya konmuştur (7,8). Ameliyat sonrası 48 saatlik kalsiyum takibi geniş kabul görmekle birlikte, hastanede yatış süresinin uzamasına ve maliyetin artmasına neden olmaktadır.

Hipokalsemi, serum Ca değeri 8,0 mg/dL'den düşük olan asemptomatik hastalarda biyokimyasal hafif hipokalsemi, asemptomatik olmasına rağmen laboratuvar ölçümlerinde 8 mg/dL'den düşük olan veya semptomatik olan hastalarda (perioral parestezi, Chvostek bulgusu, tetani, Trousseau bulgusu) derin hipokalsemi olarak tanımlanmaktadır (9).

Ameliyat sırasında paratiroid bezlerinin hasarlanması, çıkarılması veya kanlanması hipoparatiroidiye ve bu duruma sekonder hipokalsemiye sebep olabilmektedir (10). Ayrıca D vitamini eksikliği, hipomagnezemi veya ailevi hiperkalsiürik hipokalsemi ameliyat sonrası sekonder hipokalsemiye sebep olan diğer nedenlerdendir.

## Yöntemler

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği'nde Ocak 2013-Eylül 2017 tarihleri arasında tiroit cerrahisi uygulanan hastalar etik kurul onayını takiben (2017-569) retrospektif olarak incelendi. Lobektomi yapılan hastalar, lobektomi hikayesi olan ve ikincil cerrahi uygulanan hastalar, MNTG, toksik adenom, Graves hastalığı gibi hipertiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastalar, boyun diseksiyonu uygulanan ve verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların demografik özellikleri, ameliyat öncesi tiroit hormon seviyeleri, D vitamini seviyeleri, ameliyat öncesi ve sonrası kalsiyum seviyeleri, parathormon seviyeleri, ameliyat sonrası oral veya intravenöz kalsiyum replasmanı

ihtiyacı olup olmadığı, hastanede kalış süreleri ve tiroidektomi piyesi patoloji sonucunda malignite saptanma oranı kaydedildi.

Hipokalsemi (Ca<8,5 mg/dL) ve normokalsemi (Ca>8,5 mg/dL) oranları karşılaştırıldı. Bu iki grup arasında yaş ortalaması, cinsiyet dağılımı, ameliyat öncesi dönemde ölçülen D vitamini seviyeleri, ameliyat sonrası erken parathormon seviyeleri, hastanede kalış süreleri arasında fark olup olmadığı karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı incelendi. Bu iki grupta hastaların biyokimyasal değerleri arasında ve kendi içlerinde hipokalsemi ile olan ilişkisi değerlendirildi. Ameliyat sonrası hipoparatiroidi varlığı veya parathormon seviyelerinde ameliyat öncesi döneme göre düşüş olup olmadığı ve hipokalsemiyi öngördürmede istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı incelendi. D vitamini eksikliğinin hipokalsemi görülen hastalarda normokalsemik gruba göre var olup olmadığı ve D vitamini eksikliği olmayanlarda hipokalsemi sıklığı araştırıldı.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 20.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları, normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Bağımsız gruplarda oranların karşılaştırılması ki-kare analizi ile yapıldı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi p<0,05 olarak kabul edildi.

## Bulgular

Bin üç yüz elli dokuz hastaya tiroit cerrahisi uygulandı. Sekiz yüz elli dört hastaya bilateral total tiroidektomi yapıldı. Yüz otuz üç hasta dışlama kriterleri içerisinde olması sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. Yedi yüz yirmi bir hasta çalışma için uygun kabul edilerek incelendi.

Yedi yüz yirmi bir hastadan 576 tanesi kadın, 145 tanesi erkekti, ortalama yaş 48±12,4 saptandı. Hastaların ortalama tiroit stimulan hormon düzeyi 1,26±1,48 mU/L, D vitamini düzeyi 18,5±13,4 ng/mL, hastanede kalış süresi 2,6±1,2 gün, malignite insidansı %39,3 saptandı. Ameliyat sonrası 432 hastada (%59,9) hipokalsemi, 289 hastada (%40,08) normokalsemi saptandı (Tablo 1).

Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında ameliyat sonrası kalsiyum düzeyleri sırasıyla 8,1±0,7 mg/dL ve 8,5±0,4 mg/dL saptandı (p<0,001). Ameliyat öncesi D vitamini düzeyleri 13,7±7,3 ng/mL ve 24,3±8,3 ng/dL saptandı (p<0,001). Ameliyat sonrası erken dönem parathormon düzeyleri 24,3±8,3 ng/L ve 34,8±14,5 ng/L saptandı (p=NS) (Tablo 2).

Ameliyat edilen hastalar incelendiğinde 432 (%59,9) hastada hipokalsemi, 289 (%40,1) hastada ameliyat sonrası normokalsemi saptandı. Hipokalsemi saptanan grupta ortalama yaş 47,1±13,4, kadın erkek oranı 380/52, ameliyat öncesi D vitamini düzeyi 11,6±7,1 ng/mL, ameliyat sonrası erken dönem parathormon düzeyi 27,9±15,3 ng/L, hastanede kalış süresi 2,58±1,23 gün saptandı. Normokalsemik grupta ortalama yaş 49,6±10,4, kadın erkek oranı 228/61, ameliyat öncesi D vitamini düzeyi 21,5±8,8 ng/mL, ameliyat sonrası erken dönem parathormon düzeyi 37,1±12,5 ng/L, hastanede kalış süresi 2,08±0,5 gün saptandı (Tablo 3).

Hipokalsemik ve normokalsemik gruplar karşılaştırıldığında hastaların yaş dağılımları ve kadın erkek oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,19) (p=0,08). İki grup arasında ameliyat öncesi D vitamini düzeyleri, ameliyat sonrası erken parathormon seviyeleri ve hastanede kalış süreleri arasında anlamlı fark saptandı, sırasıyla (p<0,001), (p<0,001) (p=0,001) (Tablo 3).

Yaş ortalaması	48±12,4
Cinsiyet (K/E)	576/145
Preop TSH	1,26±1,48
Preop D vitamini	18,5±13,4
Hastanede kalış süresi	2,6±1,2
Malignite sıklığı	%39,3

TSH: Tiroit stimulan hormon, K: Kadın, E: Erkek

	Kadın	Erkek	p değeri
Postop Ca	8,1±0,7	8,5±0,4	0,001
Preop D vitamini	13,7±7,3	24,3±8,3	<0,001
Postop PTH	30,7±15	34,8±14,5	NS

NS: İstatiksel olarak anlamlı olmayan, PTH: Parathormon, Ca: Kalsiyum

	Hipokalsemi (Ca<8,5)	Normokalsemi (Ca≥8,5)	p değeri
Sayı (%)	432 (%59,9)	289 (%40,08)	-
Yaş	47,1±13,4	49,6±10,4	0,19
Cinsiyet (K/E)	380/52	228/61	0,08
Preop D vitamini	11,6±7,1	21,5±8,8	<0,001
Postop PTH	27,9±15,3	37,1±12,5	<0,001
Hastanede kalış	2,58±1,23	2,08±0,5	0,001

K: Kadın, E: Erkek, PTH: Parathormon

## Tartışma

Hipertiroidi nedeniyle ameliyat edilen hastaların, hipertiroidiye bağlı artmış kemik döngüsü nedeniyle, ameliyat sonrası aç kemik sendromuna girmeleri sonucu, hastalarda hipokalsemi görülme sıklığı daha yüksektir (11). Bu sebeple bizim serimizde grup homojenizasyonunu sağlamak amacıyla hipertiroidi saptanan ve tedavi edilen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kadınlar ve erkekler karşılaştırıldığında ameliyat öncesi D vitamini ve ameliyat sonrası ortalama kalsiyum düzeyleri arasında anlamlı fark saptandı (p<0,001) (p=0,001), kadın cinsiyetin ve D vitamini eksikliğinin hipokalsemi görülme sıklığı açısından literatürle uyumlu olarak risk faktörü olduğu görüldü (12). Kadınlar ve erkekler arasında hipoparatiroidi açısından fark saptanmadı.

Hastalar hipokalsemik ve normokalsemik olarak iki grup altında incelendiğinde literatürle uyumlu olarak yaş açısından fark saptanmadı (p=0,19) (13). Kadınlar ve erkekler kendi içinde karşılaştırıldığında hipokalsemi ve normokalsemi açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,08). D vitamini eksikliğinin hipokalsemik grupta ameliyat öncesi dönemde daha yüksek görülmesi, D vitamini eksikliğinin hipokalsemi için risk faktörü olduğunu düşündürmektedir. Hipokalsemik grupta hastanede kalış süresinin literatürle uyumlu olarak daha uzun olduğu görüldü (p=0,001). Ameliyat öncesi D vitamini düşük olan hastalarda hastanede kalış süresini ve maliyetin azaltılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (14).

Ameliyat sonrası erken dönem parathormon düzeyleri karşılaştırıldığında hipokalsemik grupta parathormon düzeylerinin daha düşük olduğu görüldü fakat bu değerler biyokimyasal olarak normal aralıkta olması nedeniyle hipoparatiroidi olarak tanımlanmadı. Ameliyat sonrası 1. günde parathormon seviyelerinde meydana gelen bu düşüş, hipokalsemiyi öngördürmede bir belirteç olabilir (15). Fakat bunun için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Sonuç

Bizim çalışmamıza göre bilateral total tiroidektomi uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişimini etkileyen faktörler arasında ameliyat öncesi dönemde D vitamini eksikliği varlığı, ameliyat sonrası gelişen hipoparatiroidi ve kadın cinsiyet saptandı. Bu faktörler arasında D vitamini eksikliği önlenabilir bir neden olduğu için ameliyat öncesi değerlendirilerek bu konuda önlem alınabilir. Ayrıca ameliyat öncesi dönemde yapılacak D vitamini replasmanı ile eksikliğinin giderilmesi, hastanede yatış süresini azaltarak maliyetin azaltılmasını ve yaşam kalitesinin artmasını sağlayabileceğini düşündürmektedir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Y., G.Ç. Dizayn: S.Y., G.Ç. Veri Toplama veya İşleme: S.Y., G.Ç. E.F. Analiz veya Yorumlama: S.Y., G.Ç. E.F. Literatür Arama: S.Y., G.Ç. Yazan: S.Y.

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

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

### Kaynaklar

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1-133.
2. Gourin CG, Tufano RP, Forastiere AA et al. Volume-based trends in thyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136:1191-8.
3. Herranz GBJ, Lourido PD. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: Incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64:102-7.
4. Chia SH, Weisman RA, Tieu D, et al. Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:41-5.
5. Abboud B, Sargi Z, Akkam M, et al. Risk factors for post thyroidectomy hypocalcaemia. *J Am Coll Surg* 2002;195:456-61.
6. Turanlı S, Niyazi K, Ozgen K. Permanent hypocalcaemia in patients operated thyroid cancers. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;61:280-5.
7. Husein M, Hier MP, Al-Abdulahadi K, et al. Predicting calcium status post-thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;127:289-93.
8. Grodski S, Serpell J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World J Surg* 2008;32:1367-73.
9. Noureldine SI, Genther DJ, Lopez M, et al. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: An analysis of 304 patients using a short stay monitoring protocol. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1006-13.
10. Lindblom P, Westerdahl J, Bergenfelz A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* 2002;131:515-20.
11. Welch KC, McHenry CR. Total thyroidectomy: is morbidity higher for Graves' disease than nontoxic goiter? *J Surg Res* 2011;170:96-9.
12. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin d deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000;23:173-7.
13. Sormaz İC, Meriç S, İşcan AY, et al. The Effect of Vitamin-D Insufficiency on Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *İst Tıp Fak Derg* 2015;78:11-15.
14. Maxwell AK, Shonka DC, Robinson, DJ, et al. Association of Preoperative Calcium and Calcitriol Therapy with Postoperative Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143:679-84.
15. Selberherr A, Scheuba C, Riss P, et al. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery* 2015;157:349-53.



# The Effect of *Quercus coccifera* L. Extract on the Necrosis of Random-pattern Skin Flaps in Rats

## *Quercus coccifera* L. Ekstresinin Random Patern Deri Flebi Nekrozu Üzerine Etkisi

Erkan Orhan, İlsun Özkaya Aka\*, Merve Yüzbaşıoğlu\*\*, Burçin Yavuz\*\*,  
Erem Bilensoy\*\*, Ayşe Kuruüzüm Uz\*\*

Gaziantep University, Department of Plastic Surgery, Gaziantep, Turkey

\*Sakarya Training and Research Hospital, Clinic of Plastic Surgery, Sakarya, Turkey

\*\*Hacettepe University, Department of Pharmacology, Ankara, Turkey

### Abstract

**Aim:** Ischemia-reperfusion injury is an important cause of flap loss. We investigated effects of *Quercus coccifera* L. extract known to have anti-oxidant and anti-inflammatory activity on skin flap viability.

**Methods:** Eighteen Wistar rats were used. Random-pattern skin flaps, 9x3 cm in size, were applied on rats back and then the rats were divided into three groups. Following surgery, 2 cc of nitrofurazone cream and 2 cc of *Q. coccifera* L. water extract were applied daily in groups 2 and 3, respectively. Group 1 received no treatment after surgery. The percentage of necrosis on the flaps was calculated and histopathological examination of the tissue samples was made on day 7.

**Results:** The mean percentage of necrosis was 44.7%, 42.5% and 21.8% group 1, 2 and 3, respectively. The percentage of necrosis was statistically significantly lower in group 3 than in groups 1 and 2 ( $p<0.001$  and  $p<0.00$ , respectively). Neutrophil score was found to be significantly lower in group 3 than in groups 1 and 2 ( $p=0.002$  and  $p=0.002$ , respectively).

**Conclusions:** Necrosis of skin flaps was decreased through application of *Q. coccifera* extracts

**Keywords:** *Quercus coccifera* L., necrosis, skin flap

### Öz

**Amaç:** İskemi-reperfüzyon hasarı önemli bir flep kaybı nedenidir. Bu çalışmada antioksidan ve antiinflamatuar aktivitesi olduğu bilinen *Quercus coccifera* ekstresinin flep yaşayabilirliği üzerindeki etkisi incelenmiştir

**Yöntemler:** On sekiz Wistar cinsi sıçan kullanıldı. Sıçanların sırt bölgesinde 9x3 cm'lik random patern deri flebi kaldırıldı ve daha sonra flep tekrar aynı yere iade edildi. Daha sonra ratlar üç gruba ayrıldı. Grup 2'deki sıçanların sırtlarına günde bir defa 2 cc nitrofurazon krem, grup 3'teki sıçanların sırtına ise günde bir defa 2 cc *Q. coccifera* ekstresi uygulandı. Grup 1'deki sıçanlara flep cerrahisi dışında bir işlem yapılmadı. Flep cerrahisinden 7 gün sonra fleplerdeki nekroz miktarı hesaplandı ve doku örnekleri alınarak histopatolojik inceleme yapıldı

**Bulgular:** Grup 1'de ortalama nekroz miktarı %44,1, grup 2'de %42,5 ve grup 3'de %21,8 olarak hesaplandı. Grup 3'deki nekroz miktarı, grup 1 ve grup 2'den istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde az olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Nötrofil skoru da grup 3 'de, grup 1 ve grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde az bulundu. ( $p=0,002$  ve  $p=0,002$ )

**Sonuç:** *Q. coccifera* ekstresi uygulanması ile fleplerdeki nekroz miktarı azalmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** *Quercus coccifera* L., nekroz, deri flebi

## Introduction

Random-pattern skin flaps are commonly used in plastic surgery. Partial or complete flap loss continues to be a serious cause of morbidity despite advances in surgical techniques and new technologies (1).

One of the principal causes of flap loss is ischemia-reperfusion (IR) injury. In ischemia, blood supply to a certain tissue region is insufficient, and extended ischemia results in necrosis. If reperfusion is achieved before necrosis, several physiopathological events occur which are first reversible and then become irreversible, leading to IR injury. Its causes include reactive oxygen species (ROS), inflammation and neutrophil chemotaxis, decreased nitric oxide (NO), and apoptosis (2).

No clinically usable therapeutic treatment for IR injury has been developed yet despite a number of experiments to increase flap viability with sympatholytics, vasodilators, prostaglandin inhibitors, glucocorticoids, anticoagulants, and many pharmacological agents with free-radical scavenging effects (3).

*Quercus coccifera* L. is a tall shrub native to the Mediterranean region of Anatolia, Turkey (2-4). *Quercus* species are used in local traditional medicine as an antiseptic, antidiarrheal, hemostatic, to heal wounds, to protect the cardiovascular system, and to aid digestion. Anti-inflammatory and antioxidant effects have been reported for some species of *Quercus*, e.g. in our previous study, which showed anti-oxidant activity for water extracts of *Q. coccifera* stems (5-6).

In this study, our hypothesis is that *Q. coccifera* water (QWC) extract reduces IR flap damage through anti-oxidant and anti-inflammatory activity. We tested the effects of QWC extracts on the viability of random-pattern skin flaps in rats.

## Methods

The Local Ethics Committee for Experimental Animals of Ankara University approved the study, and no informed consent was obtained due to the study was experimental. Twenty-four Wistar Albino female rats of 250 to 350 g were raised in the Production and Research Laboratory of Experimental Animals of Ankara University and used for this study.

All surgical procedures were performed by the same surgeon under sterile conditions and under anesthesia with 10% ketamine HCl (50 mg/kg, Alfamine® IM) and xylazine HCl (2.5 mg/kg, Rompun® IM). The rats were kept in separate cages, at 20°C, and with 12-hour periods of light and dark. They were fed the standard diet with no water restriction.

**Plant Material:** *Quercus coccifera* L. was collected from Sertavul-Akçeşme (South-central Anatolia, Turkey)

and was identified by Prof. Zeki Aytaç from Gazi University. It was deposited and labeled HUEF 10003 in the Herbarium of Hacettepe University.

**Water extraction:** *Q. coccifera* stems with bark (50 g) were air-dried, powdered, and extracted with distilled water (2×500 mL) at 100 °C for 3 hours. The extracts were dried in vacuum and lyophilized [Quasi-Continuous-Wave (QCW)-4 g, 8%].

**Preparation of Ointment:** Hydrophilic Ointments with 1% QCW extract were prepared with the USP method. The following ingredients were accurately weighed: 0.025 g methylparaben, 0.015 g propylparaben, 1 g sodium lauryl sulfate, and 12 g propylene glycol. They were then dissolved in 37 g of water warmed to 75 °C in a steam bath. Next, 1 g of QCW extract was added to the mixture and stirred continuously until it became homogeneous. Afterward, we weighed 25 g stearyl alcohol and 25 g white petrolatum, melted them in a steam bath, and warmed the mixture to 75 °C. The previously mixed ingredients were stirred until the mixture congealed into a cold cream. For the control group, the same ointment was prepared, but 1 g nitrofurazone (Furacin®) was added instead of the QCW extract (7).

## Surgical Method

After anesthesia was administered, the animals were fixed in the prone position, and their back was shaved. The surgical site was cleaned with 10% povidone-iodine and covered sterilely. From the back of the rats, a 9×3 cm random-pattern skin flap with the panniculus carnosus was elevated. The flaps were then sutured to the same area with 4/0 Vicryl (8).

After surgery, the animals were divided into three groups of six animals each.

Group 1 (only surgery group): No substance was applied to the flap following surgery.

Group 2 (nitrofurazone group): Two cc of nitrofurazone ointment was applied daily to the flap.

Group 3 (QCW group): Two cc of QCW ointment was applied daily on the flap.

Following topical applications, the flaps were covered with a film layer (Tegaderm®).

On the seventh postoperative day, the rats were euthanized with high-dose of anesthesia. Flap necrosis was quantified, and then tissue samples were taken for histopathological examination.

## Estimating Necrotic Area of Skin Flaps

After the rats were euthanized, photographs of the flaps were taken at a resolution of 5 megapixels (1024×768 pixels) using a Sony DSC-W70 camera from the same distance. The total flap area and necrotic area were calculated using the program Adobe Photoshop

CS5 (Adobe Systems, Inc., San Jose, CA). The areas were marked on the image and calculated in pixels. The necrotic area was estimated as a percentage of the total flap area (9).

### Histopathological Examination

1x1 cm tissue biopsy specimens were taken 0.5 cm behind the necrosis line on the seventh postoperative day. They were fixed in 10% formaldehyde and embedded in paraffin blocks. 4- $\mu$ m sections were removed and dyed with hematoxylin-eosin (H&E) stain and examined under a light microscope. The specimens were evaluated based on polymorphonuclear cells and vascular proliferation was scored as: 0=absent, 1=mild, 2=intermediate, and 3=marked.

### Statistical Analyses

Data were analyzed using SPSS 11.5 for Windows. For flap necrosis area, values are presented as group means  $\pm$  standard deviations, which were compared with one-way ANOVA. For the histopathological scores, group values are presented as minimum, median, and maximum and were compared with the Kruskal-Wallis test. Significant differences were further evaluated with post-hoc Tukey's test or Bonferroni adjusted Mann-Whitney's U test to identify the responsible factors. The significance level was  $p < 0.05$ .

## Results

### Comparison of the Necrotic Areas of the Flaps

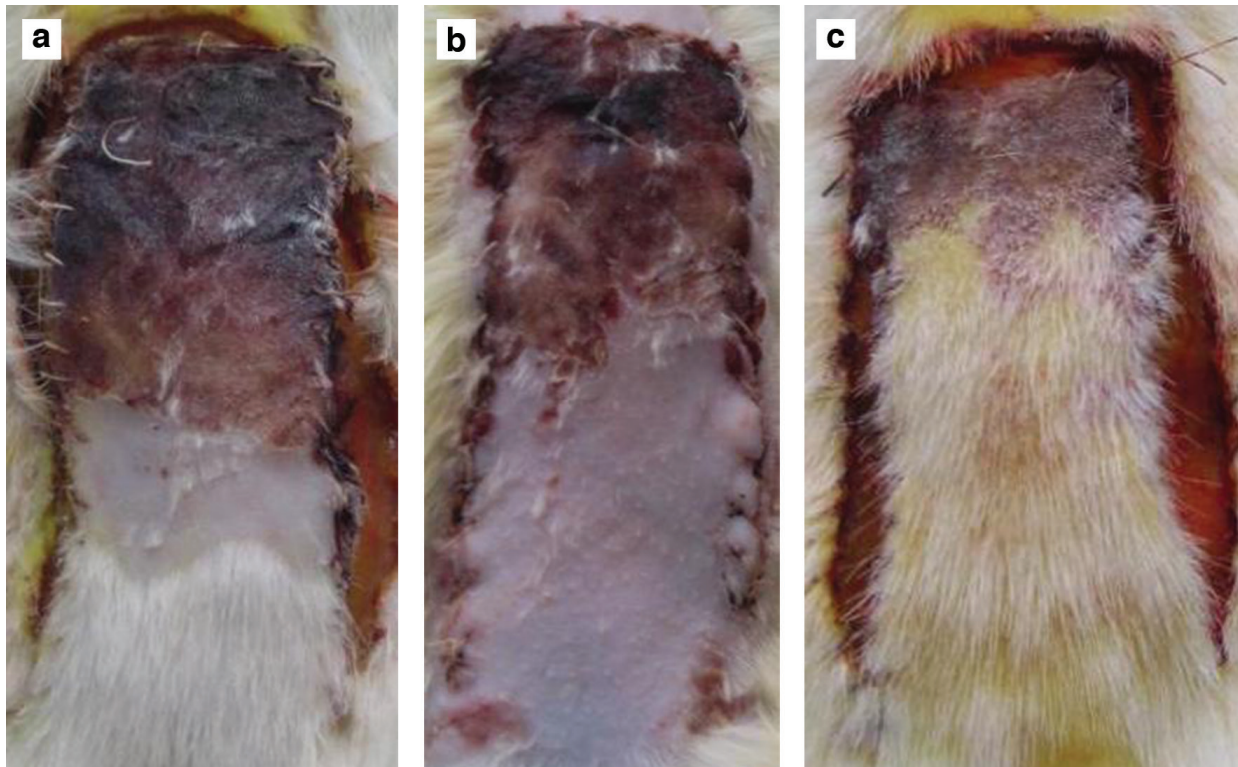
The mean percentage of the necrotic tissue was 44.7% in group 1, 42.5% in group 2, and 21.8% in group. The percentage of necrotic area in group 3, which received QCW treatment, was significantly lower compared to both groups 1 and 2 ( $p < 0.001$ ). There was no significant difference between these two groups (Table 1, Figure 1,2). Histopathology scores were also statistically significantly lower in group 3 ( $p = 0.002$ , Table 2, Figure 3).

### Discussion

In the caudal-based random-pattern skin flap model used in the present study, no tissue loss occurred in the region close to the pedicle because of sufficient perfusion.

Table 1. Flap-necrosis areas by the groups	
	Necrosis rate (%) Mean $\pm$ SD
Group 1 (control group)	44.7 $\pm$ 3.0 <sup>a</sup>
Group 2 (Vaseline group)	42.5 $\pm$ 8.4 <sup>b</sup>
Group 3 (QCW group)	21.8 $\pm$ 5.9 <sup>a,b</sup>

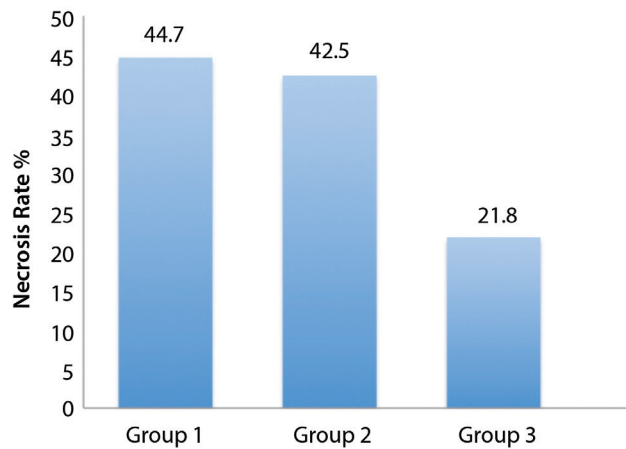
SD: Standard deviation, QCW: *Q. coccifera* water  
<sup>a</sup>Statistically significant difference between group 3 (QCW group) and group 1 (control group) ( $p < 0.001$ ); <sup>b</sup>Statistically significant difference between the group 2 (Vaseline group) and group 3 (QCW) ( $p < 0.001$ )



**Figure 1.** View of necrosis of the flaps. **a.** group 1 (only flap group), **b.** group 2 (nitrofurazone group), **c.** group 3 (QCW group)

	<b>Polymorphonuclear leukocyte (median)</b>	<b>Vascular proliferation (median)</b>
Group 1 (control group)	3 <sup>a</sup>	1
Group 2 (Vaseline)	2 <sup>b</sup>	1
Group 3 (QCW)	0.5 <sup>a,b</sup>	1.5

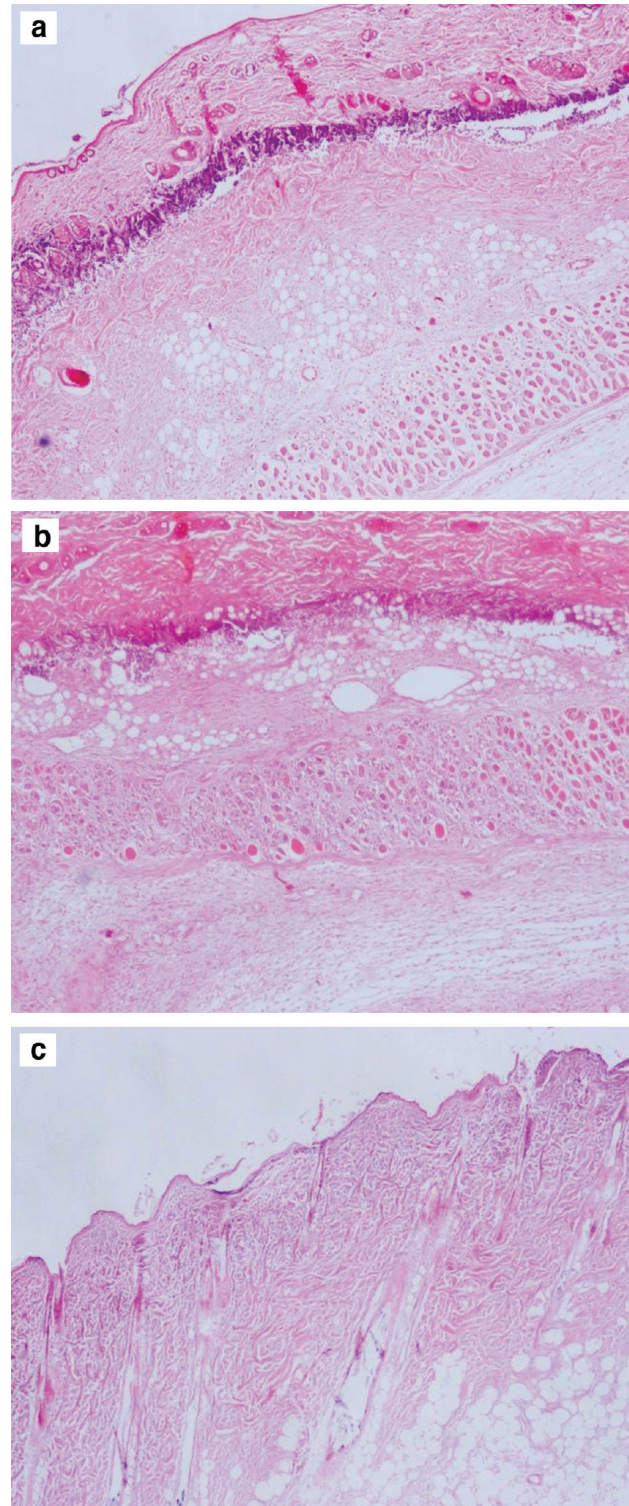
QCW: *Q. coccifera* water  
<sup>a</sup>Statistically significant difference between the group 3 (QCW group) and group 1 (control group) (p=0.002); <sup>b</sup>Statistically significant difference between the group 3 (QCW group) and group 2 (Vaseline group) (p=0.002) (0=Absent, 1=Mild, 2=Intermediate, and 3=Marked.)



**Figure 2.** Mean necrosis rate of groups

However, ischemia led to irreversible tissue damage and necrosis at the end of the flap farthest from the pedicle. In the transition zone between these areas, ischemia occurred at early stages due to hyperadrenergic conditions, which were caused by noradrenaline being released from the sympathetic nerve endings and intersecting during flap removal. Perfusion was regained 12 to 24 hours after the hyperadrenergic conditions ended. Reperfusion after the ischemic period causes IR damage (10).

The main reason for IR injury is high levels of ROS and neutrophil chemotaxis. ROS plays a fundamental role in the physiopathology (2) because they have one more unpaired electron on their outer orbits and thus are unstable. These unpaired electrons are ready to react with other molecules to become stable (11). ROS damages DNA by oxidizing nucleic acids, impairs protein structure by oxidizing amino acids and causes lipid peroxidation by reacting with fatty acids (12). The major source of ROS during ischemia is the xanthine oxidase system in the endothelium, which has been shown to be more active in skin flaps during ischemia (2).



**Figure 3.** Histopathological views. **a.** 1 Vascular proliferation and 3 polymorphonuclear cells in the dermis in group 1 (only flap I group), H&E x40. **b.** 1 vascular proliferation, 2 polymorphonuclear cells in group 2 (nitrofurazone group), H&E x40. **c.** 1.5+ vascular proliferation, 0 polymorphonuclear cells in the dermis in group 3 (QCW group), H&E x40



*Quercus* species are rich in phenols especially flavonoids, condensed tannins (proanthocyanidins), and hydrolyzable tannins (5). Tannins donate electrons to the ROS to stabilize them (13). Bağcı et al. (14) showed that proanthocyanidin was a more powerful antioxidant than vitamins E and C. Tannins also may exert antioxidant effects by inhibiting enzymes that form free oxygen and nitrogen radicals such as peroxidase, lipooxygenase, iNOS, and xanthine oxidase (15). Furthermore, several studies have shown that tannins reduce neutrophil chemotaxis and inflammation (16). Due to their antioxidant and anti-inflammatory properties, tannins reduce IR injury in the heart muscle, neurons, and skin (17).

*Q. coccifera* extract has high levels of tannins (5). Our previous study showed that water extracts of *Q. coccifera* stems exhibit antioxidant activity against NO, superoxide, and 2,2-diphenyl-1-picryl-hydrazyl radicals. The activity levels were similar to those of ascorbic acid and quercetin (6). In the present study, neutrophil chemotaxis was significantly lower in group 3, demonstrating the anti-inflammatory effects of the QCW extract. Our study shows that QCW extract improves flap viability by reducing IR injury in the stasis zone of the flap. Group 3 had lower levels of neutrophil chemotaxis while there was no difference between groups 1 and 2 in vascular proliferation.

Rohrich et al. (18) suggested that an ideal pharmacological agent for making flaps more viable should be effective in the postoperative period, easy to apply, reliable, and cheap. It should also protect against flap necrosis and have a clearly described mechanism. The water decoction of *Q. coccifera* has been used in traditional medicine for centuries and can be considered reliable (19). Herbal products can be prepared easily and cheaply when water is used as the extraction solvent. Our study used it in the same way so it could be applied very easily.

### Study Limitation

In the present study, we only examined a single issue, necrosis area in skin flaps. We did not look at other parameters. This study should be treated as a preliminary study, and further research is needed.

### Conclusion

Necrosis in randomly-patterned skin flaps was significantly reduced with an extract of *Q. coccifera*. We believe that the extract, which is used in traditional herbal medicine, meets all the requirements of an ideal pharmacological agent for skin flap treatment (18). After further research, this extract may be introduced to clinical practice.

### Acknowledgments

The authors would like to thank Pharmacist İsa Arı for sample collection.

### Declaration of Conflicting Interests

The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

### Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

### Authorship Contributions

Concept: E.O., İ.Ö.A., A.K.U. Design: E.O., İ.Ö.A. Data Collection or Processing: E.O., İ.Ö.A., A.K.U. Analysis or Interpretation: E.O., İ.Ö.A., B.Y., E.B. Literature Search: E.O., İ.Ö.A. Writing: E.O.

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

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

### References

- Orhan E, Erol YR, Deren O. Efficacy of Liposuction as a Delay Method for improving flap survival. *Aesthetic Plast Surg* 2016;40:931-7.
- van den Heuvel MG, Buurman WA, Bast A, et al. Review: Ischaemia-reperfusion injury in flap surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009;62:721-6.
- Orhan E, Uysal AÇ, Başer E, et al. The effect of intradermal administration of inactive platelet-rich plasma on flap viability in rats. *Acta Cir Bras* 2017;32:280-6.
- Khennouf S, Benabdallah H, Gharzouli K, et al. Effect of tannins from *Quercus suber* and *Quercus coccifera* leaves on ethanol-induced gastric lesions in mice. *J Agric Food Chem* 2003;51:1469-73.
- Söhretoglu D, Kuruüzüm-Uz A, Simon A, et al.. New secondary metabolites from *Quercus coccifera* L. *Rec Nat Prod* 2014;8:323-9.
- Genç Y, Yüzbaşıoğlu M, Harput ÜŞ. Antioxidant Activity and Total Phenolic Content of *Quercus coccifera* L. *FABAD J Pharm Sci* 2012;37:17-22.
- Orhan E, Yüzbaşıoğlu M, Erol YR, et al. The effect of *Arnebia pupurea* extract on the survival of random pattern skin flaps in rats. *Eur Res J* 2018;4:152-6.
- Wang SP, Lan ZY, Xia W, et al. The effects of vasonatrin peptide on random pattern skin flap survival. *Ann Plast Surg* 2014;72:94-9.
- Uysal AC, Mizuno H, Tobita M, et al. The effect of adipose-derived stem cells on ischemia-reperfusion injury: immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Plast Reconstr Surg* 2009;124:804-15.

10. Cymrot M, Percario S, Ferreira LM. Oxidative stress and total antioxidant status in ischemic skin flaps in rats. *Acta Cir Bras* 2004;19:18-26.
11. Reilly PM, Shiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:408-503.
12. De Celle T, Cleutjens JP, Blankesteyn WM, et al. Long-term structural and functional consequences of cardiac ischaemia-reperfusion injury in vivo in mice. *Exp Physiol* 2004;89:605-15.
13. Soobrattee MA, Neergheen VS, Luximon- Ramma A, et al. Phenolics as potential antioxidant therapeutics agents: mechanism and actions. *Mutat Res-Fund Mol M* 2005;579:200-13.
14. Bagchi D, Garg A, Krohn RL, et al. Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997;95:179-89.
15. Ishii R, Saito K, Horie M, et al. Inhibitory effects of hydrolyzable tannins from *Melastoma dodecandrum* Lour. on nitric oxide production by a murine macrophage-like cell line, RAW264.7, activated with lipopolysaccharide and interferon-gamma. *Biol Pharm Bull* 1992;22:647-53.
16. Mandel S, Youdim M. Catechin polyphenols: neurodegeneration and neuroprotection in neurodegenerative diseases. *Free Radic Biol Med* 2004;37:304-17.
17. Karaaslan O, Ulusoy MG, Kankaya Y, et al. Protective effect of grape seed extract against ischaemia/reperfusion injury. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010;63:705-10.
18. Rohrich RJ, Cherry GW, Spira M. Enhancement of skin flap survival using nitroglycerin ointment. *Plas Recon Surg* 1984;73:943-8.
19. Şöhretoğlu D, Sakar, MK. *Quercus* türlerinin polifenolik bileşikleri ve biyolojik aktiviteleri. *J Fac Pharm Ankara* 2004;33:183-215.



# İzole Gestasyonel Proteinürisi Olan Gebelerde Preeklampsi Gelişimini Tetikleyen Risk Faktörleri ve Perinatal Sonuçlar

## *Risk Factors Triggering the Development of Preeclampsia in Pregnant Women with Isolated Gestational Proteinuria and Perinatal Outcomes*

● Betül Dündar, ● Burcu Dinçgez Çakmak, ● Ülkü Ayşe Türker

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye*

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda, izole gestasyonel proteinüride preeklampsi gelişimi için risk faktörlerini belirlemeyi ve preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların perinatal sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Ocak 2016-Haziran 2017 tarihlerinde izole proteinürisi saptanan 76 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Sosyodemografik bilgiler, proteinürisi saptandığı andaki kan basıncı ve gebelik haftası, proteinürisi miktarı, laboratuvar değerleri, doğum haftası, şekli ve kilosu, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve perinatal mortalite kaydedildi.

**Bulgular:** İzole gestasyonel proteinürisi sıklığı %0,44 (76/17,000) idi ve 18 (%23,7) hastada preeklampsi gelişti. Proteinürisi saptandığı andaki sistolik kan basıncı proteinürik preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. İki grup arasında doğum haftası, kilosu ve şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları, postpartum kanama, serebrovasküler olay ve maternal ölüm açısından fark saptanmadı. Lojistik regresyon analizinde yaşın (OR=0,749, %95 GA=0,681-0,854, p=0,021) ve proteinürinin saptandığı andaki gebelik haftasının büyük olmasının (OR=0,632, %95 GA=0,421-0,748, p=0,008) preeklampsi riskini azalttığı; proteinürisi saptandığı andaki sistolik kan basıncının yüksekliğinin (OR=1,24, %95 GA=1,038-1,254, p=0,014) ise preeklampsi riski arttırdığı saptandı. Ayrıca proteinürisi saptandığı anda sistolik kan basıncının >122,3 mmHg olmasının %53,8 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile preeklampsi gelişimini öngördüğü tespit edildi.

### Abstract

**Aim:** To determine the risk factors for preeclampsia in isolated gestational proteinuria and to compare perinatal outcomes between women who did and did not develop preeclampsia.

**Methods:** Seventy-six pregnant, who were diagnosed with isolated proteinuria between January 2016 and June 2017, were evaluated retrospectively. Data on sociodemographic characteristics, blood pressure and gestational age at onset of proteinuria, the amount of proteinuria, laboratory findings, gestational age at birth, birth weight, mode of delivery, Apgar scores, neonatal intensive care unit admission and perinatal mortality were recorded.

**Results:** The incidence of isolated proteinuria was 0.44% (76/17,000). Preeclampsia developed in 18 (23.7%) patients. Systolic blood pressure at the onset of proteinuria was higher in patients with proteinuria and preeclampsia. There was no difference between the two groups in gestational age at birth, birth weight, delivery mode, neonatal intensive care unit admission, Apgar scores, postpartum hemorrhage, cerebrovascular event and maternal death. In logistic regression model, as age (OR=0.749, 95% CI=0.681-0.854, p=0.021) and gestational age at onset of proteinuria (OR=0.632, 95% CI=0.421-0.748, p=0.008) increased, the risk of preeclampsia decreased. Also, logistic regression model revealed that as systolic blood pressure at onset of proteinuria (OR=1.24, %95 CI=1.038-1.254, p=0.014) increased the risk of preeclampsia increased. Moreover, a systolic blood pressure of >122.3 mmHg at onset of proteinuria was found to be a predictor of preeclampsia with a sensitivity of 53.8% and specificity of 77.8%.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Burcu Dinçgez Çakmak, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Bursa, Türkiye  
E-posta: burcumavis@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2697-7501

**Geliş Tarihi/Received:** 02 Aralık 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 27 Aralık 2018

**Bu çalışmanın özeti 20-21 Eylül 2018 tarihinde İstanbul'da gerçekleşen 36. Zeynep Kâmil Jinekopatoloji Kongresi'nde sözel sunum olarak sunulmuştur**

©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.

## Öz

**Sonuç:** İzole proteinüride olumlu gebelik sonuçlarından bahsedilse de bunlarda preeklampsi gelişme olasılığı bulunmaktadır. Özellikle, erken haftalarda proteinüri saptanan ve yüksek sistolik kan basıncına sahip hastaların preeklampsi riskinin yüksek olduğu unutulmayarak düzenli takip yapılmalıdır. Ayrıca çalışmamızda preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların perinatal sonuçlarının benzer olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda preeklampsi gelişmese dahi bu olguların yakın takibinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** İzole gestasyonel proteinüri, perinatal sonuçlar, preeklampsi, risk faktörleri

## Abstract

**Conclusion:** Although favorable perinatal outcomes have been reported, isolated gestational proteinuria is associated with the risk of preeclampsia development. Particularly, in pregnant women with proteinuria detected in early pregnancy and high systolic blood pressure at onset of proteinuria, the risk of preeclampsia development increases. Therefore, patients should be monitored regularly. Considering the fact that we found similar perinatal outcomes between the two groups, we assume that close follow-up of pregnant women with isolated gestational proteinuria is necessary even in the absence of preeclampsia.

**Keywords:** Isolated gestational proteinuria, perinatal outcomes, preeclampsia, risk factors

## Giriş

Üriner protein sekresyonu gebelik boyunca artar ve belli bir düzeye kadar gebelikte fizyolojik bir bulgu olarak kabul edilir. Fakat 24 saatlik idrarda 300 mg üzerinde protein varlığı veya dipstick ile +1 veya daha fazla proteinüri tespit edilmesi tüm gebelik haftaları için patolojik bir bulgudur (1). Gebelikte proteinüri yakın zamana kadar preeklampsi tanı kriterlerinden biri olarak kullanılmaktaydı ve preeklampsi şiddeti ile proteinürinin orantılı olarak arttığı düşünülmekteydi. Ancak 2013 yılında tanımlanan yeni kriterler çerçevesinde artık preeklampsi tanısında mutlak kriter olarak kabul edilmemekte ve şiddetli preeklampsinin tanımlanmasında proteinürinin şiddeti yer almamaktadır (2). Klinik pratikte preeklampsi olgularının pek çoğuna proteinürinin eşlik ettiği görülmekle birlikte bazen gebeliğin sonuna kadar preeklampsi gelişmeksizin izole proteinüri devam etmektedir. Preeklampsinin gelişmediği, gebeliğin 20. haftasından itibaren başlayan ve doğumdan sonra iki hafta içinde normale dönen bu durum "izole gestasyonel proteinüri (İGP)" olarak tanımlanmaktadır (3). Yapılan çalışmalarda bu olguların %50'sinde preeklampsi geliştiği gösterilmiştir (4). Ayrıca İGP'si olan gebelerin perinatal sonuçlarının sağlıklı kontrollerle benzer olduğu bildirilmiştir (3). Fakat şunu da akılda tutmak gerekir ki, İGP tespit edilen gebelerde plasental büyüme faktörü ve soluble-FMS-benzeri tirozin kinaz 1 düzeyleri preeklampsi gebelerden düşük bulunmakla birlikte sağlıklı gebelerdekinden daha yüksek bulunmuştur (5). Bu bilgi acaba İGP preeklampsi tanı spektrumunun içerisinde bir yerlerde mi konumlandırılmalı sorusunu akla getirmektedir.

Biz bu çalışmada, İGP olgularında preeklampsi gelişimi için söz konusu olabilecek risk faktörlerini belirlemeyi ve preeklampsi gelişen ve gelişmeyen İGP olgularının perinatal sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

## Yöntemler

Retrospektif özellikteki çalışmamıza Ocak 2016 ve Haziran 2017 tarihleri arasında tersiyer bir eğitim araştırma hastanesinin kadın hastalıkları ve doğum kliniği gebe polikliniğine başvuran, 20-34 gebelik haftalarında tansiyon yüksekliğinin ve preeklampsinin diğer bulgu ve belirtilerinin eşlik etmediği izole proteinüri tespit edilen 76 hasta dahil edildi.

Kliniğimizde rutin olarak tam idrar tetkikinde dipstick ile  $\geq+1$  proteinüri tespit edilen gebelere 24 saatlik idrarda protein analizi yapılmaktadır ve 300 mg/24 h proteinüri tespit edilen hastalar preeklampsi açısından değerlendirilmektedir. Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri için biyokimyasal parametreler (glukoz, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, üre, kreatinin, laktat dehidrojenaz, sodyum ve potasyum düzeyleri) ve kanama profilini (aktive protrombin zamanı, protrombin zamanı, INR) değerlendirmek üzere kan örnekleri incelenmektedir. Hastalara günde en az dört kere olmak üzere kan basıncı takibi önerilmektedir. Yirminci gebelik haftasından itibaren preeklampsi tanısı sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg veya diastolik kan basıncının  $\geq 90$  mmHg olması ile konulmaktadır.

Hipertansiyonun eşlik etmediği olgular İGP olarak takip edilirken, hipertansif olgular preeklampsi olarak kabul edilmektedir. İGP tanısı konulan hastalara iki haftada bir poliklinik kontrolü önerilirken, preeklampsi hastalara şiddetine ve hastanın klinik durumuna göre takip şekli ve sıklığı belirlenmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen 76 hastanın 18'inde preeklampsi gelişmesi nedeniyle bu hastalar "proteinürik preeklampsi (Grup 1)" olarak, geriye kalan 58 hasta ise izole proteinüri (Grup 2)" olarak sınıflandırıldı.

Hastalara ait veriler hastane bilgisayar kayıtları ve hasta dosyalarının incelenmesi ile elde edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), grvida,

parite, proteinüri tespit edildiği andaki kan basıncı, 24 saat idrarda protein düzeyi, trombosit sayısı, biyokimyasal parametrelerden aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve kreatinin düzeyleri, proteinüri tespit edildiği andaki gebelik haftası, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, doğum şekli (sezaryen/spontan vajinal doğum), bebeğin doğum kilosu, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı ve varsa perinatal mortalite gibi demografik, klinik ve laboratuvar parametreleri kaydedildi.

Gebelik öncesinde bilinen renal ve karaciğer hastalığı, diabetes mellitusu, kronik hipertansiyonu ya da proteinürisi olan hastalar, çoğul ve molar gebelikler, mevcut gebelikte gestasyonel diyabet, kromozomal veya kromozomal olmayan genetik hastalık varlığı, proteinüri tespit edildiği anda hipertansiyon, son organ hasarı veya HELLP/eklampsi olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak dizayn edildi ve hastalardan hastaneye yatış sırasında alınan onam formlarından kendilerine ait tıbbi kayıtların bilimsel çalışmada kullanılabileceğine dair onam rutin olarak alınmaktadır. Ülkemizde retrospektif çalışmalar için etik kurul onayı gerekmemektedir.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS 22.0 (IBM SPSS, versiyon 22, IBM Corp. Armonk, NY, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı veriler ortalama ve standart sapma, median (minimum; maksimum) ya da yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıp dağılmadığı Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. İki grup arasındaki karşılaştırmada normal dağılan veriler için Student t-test kullanılırken, normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Preeklampsi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için ROC (Receiver Operating Characteristic) analizi yapıldı. Antenatal değişkenlerin preeklampsi gelişimini öngörmedeki bağımsız etkisini değerlendirmek için çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi uygulandı. Yaş, proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftası, proteinüri düzeyi, proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı modele dahil edildi.  $P < 0,001$  değeri lojistik regresyon analizi için,  $p < 0,05$  değeri diğer değişkenler için anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı  $26,2 \pm 9,6$  yıl olarak hesaplandı. Çalışmamızda İGP sıklığı %0,44 (76/17.000) olarak saptandı. Çalışmaya dahil edilen 76 İGP'li gebeden 18'inde (%23,7) preeklampsi gelişimi gözlemlendi. Preeklampsi gelişimi ve proteinüri saptanması arasında geçen ortalama süre 19 gün olarak hesaplandı. Preeklampsi gelişen bu 18 hasta proteinürik

preeklampsi, kalan 58 hasta ise izole proteinüri olarak sınıflandırıldı. İki grup arasındaki sosyodemografik, klinik ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması Tablo 1'de gösterildi. Buna göre iki grup arasında; yaş, VKİ, gravida, parite, proteinüri tespit edildiği andaki diyastolik kan basıncı, 24 saatlik idrarda protein düzeyi, proteinüri tespit edildiği andaki gebelik haftası, trombosit sayısı, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz ve kreatinin değerleri açısından anlamlı fark saptanmazken proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı proteinürik preeklampsi grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı.

Hastaların perinatal sonuçları Tablo 2'de gösterildi. İki grup arasında doğum haftası, doğum kilosu, doğum şekli, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı, birinci ve beşinci dakika Apgar skorları ve neonatal ölüm açısından anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca iki grup arasında maternal komplikasyonlar karşılaştırıldığında postpartum kanama (atoni, dissemine intravasküler koagülasyon), serebrovasküler olay ve maternal ölüm açısından anlamlı fark yoktu.

Antenatal değişkenlerin preeklampsi gelişimini öngörmedeki bağımsız etkisini değerlendirmek için yapılan çoklu değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftası, proteinüri düzeyi, proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı modele dahil edildi (Tablo 3).

**Tablo 1. Hastaların sosyo-demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri**

	Proteinürik preeklampsi (n=18)	İzole proteinüri (n=58)	p değeri
Yaş (yıl)	25,78±11,23	27,23±10,1	0,091
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	27,1±4,2	28,2±2,9	0,454
Gravida	4 (1-6)	3 (1-5)	0,352
Parite	3 (0-5)	2 (0-4)	0,513
Proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı (mmHg)	124,8±10,1	109,3±9,8	0,031
Proteinüri tespit edildiği andaki diyastolik kan basıncı (mmHg)	77,5±6,2	75,9±5,9	0,242
24 saat idrarda protein düzeyi (mg/dL)	2365±1965	2315±1872	0,681
Proteinüri tespit edildiği andaki gebelik haftası	29,5±4,1	31,2±3,8	0,128
Trombosit sayısı (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	244,7±78,4	251,2±87,2	0,847
ALT (IU/L)	15,1±6,2	14,7±5,7	0,651
AST (IU/L)	17,64±5,7	16,2±4,8	0,780
Kreatinin (mg/dL)	0,61±0,19	0,59±0,20	0,876

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, VKİ: Vücut kitle indeksi

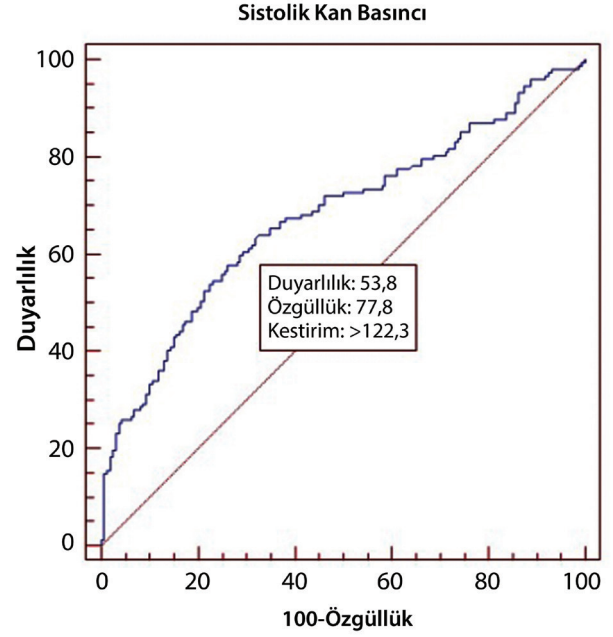
Yaş, proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftası, proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncı preeklampsi gelişiminde bağımsız değişkenler olarak bulundu. Yaşın (OR= 0,749, %95 GA=0,681-0,854, p=0,021) ve proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftasının (OR= 0,632, %95 GA=0,421-0,748, p=0,008) preeklampsi gelişimi üzerine koruyucu faktör olup preeklampsi riskini azalttığı; proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının (OR= 1,24, %95 GA=1,038-1,254, p=0,014) ise preeklampsi gelişimini etkileyen risk faktörü olup preeklampsi riskini arttırdığı saptandı. Ayrıca preeklampsi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için yapılan ROC analizinde proteinüri saptandığı anda sistolik kan basıncının >122,3 mmHg olmasının %53,8 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile preeklampsi gelişimini öngördüğü tespit edildi (Şekil 1).

Tablo 2. Hastaların perinatal sonuçları			
	Proteinürik preeklampsi (n=18)	İzole proteinüri (n=58)	p değeri
Doğum haftası (hafta)	35,2±2,43	36,1±3,24	0,339
Doğum şekli (n, %)			
- Normal doğum	8 (%44,4)	30 (%55,4)	0,364
- Sezaryen	10 (%55,6)	23 (%42,6)	
Doğum kilosu (gram)	2695,1±680,4	2880,4±596,1	0,785
YDYB ihtiyacı (n, %)	8 (%44,4)	19 (%35,2)	0,226
Apgar 1. dk	6,9±2,6	7,8±1,9	0,443
Apgar 5. dk	8,4±2,4	8,8±2,7	0,885
Neonatal ölüm (n, %)	0 (%0)	0 (%0)	0,987
Atoni (n, %)	3 (%16,7)	7 (%12,9)	0,548
Disemine intravasküler koagülasyon (n, %)	2 (%11,1)	5 (%9,3)	0,337
Serebrovasküler olay (n, %)	1 (%5,6)	3 (%5,5)	0,784
Maternal ölüm (n, %)	1 (%5,6)	2 (%3,7)	0,198

YDYB: Yenidoğan yoğun bakım

Tablo 3. Preeklampsi gelişimini öngördüren değişkenleri belirlemek için yapılan çoklu değişkenli lojistik regresyon analizi			
	OR	%95 GA min-max	p
Maternal yaş	0,749	0,681- 0,854	0,021
Proteinüri saptandığı andaki gebelik haftası	0,632	0,421- 0,748	0,008
Proteinüri saptandığı andaki sistolik kan basıncı	1,24	1,038- 1,254	0,014
Proteinüri saptandığı andaki diastolik kan basıncı	NS	NS	0,642

OR: Risk oranı (Tahmini), GA: Güven aralığı, NS: Fizyolojik serum



Şekil 1. Preeklampsi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için yapılan ROC analizi

ROC: Alıcı işletim karakteristliği (receiver operating characteristic)

## Tartışma

Gebelikte proteinüri için patolojik kabul edilen eşik değer 24 saatlik idrarda 300 mg ve üzeri olarak belirlenmiştir. Ancak güncel ACOG 2013 kılavuzuna göre proteinüri olmaksızın hipertansiyona eşlik eden çeşitli klinik bulguların varlığı da preeklampsi tanısını koymak için yeterlidir (2,6,7). Bunun nedeni olarak ise son derece şiddetli potansiyel maternal sonuçlarla ilişkili olabilecek bir klinik durum olan preeklampsinin daha kolay tanı almasının amaçlandığı öne sürülmüştür (8). Böylece proteinüriden bağımsız olarak hipertansiyona eşlik eden görme bulanıklığı, baş ağrısı, epigastrik hassasiyet gibi son organ hasarının bir göstergesi olabilecek klinik bulgulardan herhangi birinin varlığı preeklampsi tanısı için yeterli hale gelmiştir (8,9). Tüm bunlara rağmen proteinüri preeklampsi açısından anlam ve önemini yitirmiş değildir. Proteinüri konusundaki diğer bir tartışma da İGP olup konuyla ilgili gebelikte hipertansiyonun tanı ve tedavisini içeren güncel kılavuzlarda kısıtlı veri mevcuttur (2,6,7,10). İGP'nin sıklığı net olarak bilinmemektedir. Literatürde bu oranı %4 olarak belirten iki prospektif çalışma vardır (11,12). Ekiz ve ark. (13) bu oranı %0,33 olarak bildirirken çok merkezli gözlemsel bir çalışmada ise bu oran %1,4 olarak bulunmuştur (14). Bizim çalışmamızda ise literatürle uyumlu şekilde İGP sıklığı %0,44 saptandı.

İGP'nin preeklampsi tanı spektrumu içerisinde yer alabileceğini düşündüren çeşitli hipotezler mevcuttur.

Preeklampside proteinürinin varlığından ve şiddetinden azalmış vasküler endotelial büyüme faktörü ve artmış soluble tirozin kinaz 1 düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (14-18). Benzer şekilde dolaşımdaki anjiyogenik faktörlerin İGP varlığındaki değişimini gösteren çalışmalarda da artmış soluble tirozin kinaz 1 düzeyleri, azalmış vasküler endotelial büyüme faktörü ve buna ek olarak azalmış plasental büyüme faktörü düzeyleri bildirilmiştir (5,19). İGP ile preeklampsideki soluble tirozin kinaz 1 düzeylerini karşılaştıran bir çalışmada İGP'de soluble tirozin kinaz 1 seviyeleri preeklampitik olgulara göre nispeten daha düşük bulunmuştur (19). Tüm bu ortak moleküler mekanizmalar İGP'nin hafif ile şiddetli preeklampsisi tanı spektrumu içerisinde bir yerde konumlandırılabilceğini düşündürmektedir.

İGP olgularında artmış preeklampsisi gelişim riski olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda İGP'li gebelerin %23,7'sinde ortalama 19 gün sonra preeklampsisi geliştiği saptandı. Bir başka çalışmada bu sürenin 3 gün ile 20 gün arasında değiştiği ve ortalama 10 gün olduğu bildirilmiştir (20). Pettit ve ark. (21) 2015 yılındaki olgu sunumunda proteinüri gelişiminden iki gün sonra preeklampsisi geliştiği gösterilmiştir. İGP'nin tespit edilmesinden sonra preeklampsisi gelişme oranı çeşitli çalışmalarda farklı olarak bildirilmiştir. Erkenekli ve ark. (22) çalışmasında bu oran %35 olarak bulunurken, Ekiz ve arkadaşları da benzer şekilde bu oranı %33,7 olarak tespit etmiştir (14). Yamada ve ark. (13) tarafından yürütülen çok merkezli bir çalışmada ise bu oran %25 olarak verilmiştir. Morikawa ve ark. (4) gebeliğin ikinci yarısında izole proteinüri gelişen olgularda yaptıkları çalışmalarında olguların %51'inde preeklampsisi geliştiğini göstermişlerdir. Preeklampsisi gelişim sıklığındaki bu farklılıklar çalışmaların tasarımına, çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonlarının farklılığına veya maruz kalınan çevresel faktörlerin çeşitliliğine bağlı olabilir.

İGP tespit edilen hastalarda preeklampsisi gelişme olasılığının oldukça yüksek olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu durumu öngördüren risk faktörlerinin tespit edilmesi son derece önemlidir. Fakat literatürde bununla ilgili çok az veri mevcuttur. Bir çalışmada İGP'si olan hastalarda preeklampsisi gelişimi için maternal yaşın, proteinürinin ilk tespit edildiği andaki kan basıncının ve proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftasının bağımsız risk faktörleri olduğu belirtilmiştir (22). Morikawa ve ark. (4) çalışmasında preeklampsisi gelişen İGP olgularında proteinürinin daha erken gebelik haftalarında başladığı bildirilmiştir ki bu da proteinürinin tespit edildiği gebelik haftası ne kadar erkense preeklampsisi gelişim riskinin de o kadar fazla olduğunu destekler niteliktedir (22). Benzer şekilde Akaishi ve ark. (20) preeklampsisi gelişimi ile sonuçlanan İGP'li olguların klinik özelliklerini araştırdıkları çalışmada proteinüri

başlangıcının ve doğumun preeklampsisi gelişen grupta daha erken olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda da proteinürinin tespit edildiği andaki gebelik haftasındaki yüksekliğin preeklampsisi gelişimi üzerine koruyucu faktör olup preeklampsisi riskini azalttığı saptanmıştır. Ayrıca Erkenekli ve arkadaşlarının sonuçlarına benzer şekilde proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncındaki yüksekliğin preeklampsisi gelişimini etkileyen bir risk faktörü olup preeklampsisi riskini arttırdığı bulundu. Erken gebelik haftalarında tespit edilen proteinüriye eşlik eden sistolik kan basıncı yüksekliğinin daha ciddi bir endotelial hasara sebep olarak preeklampsisi riskini arttırdığı düşünülmektedir. Ayrıca bizim çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak preeklampsisi gelişen olgularda proteinüri tespit edildiği andaki sistolik kan basıncının kestirim noktasını belirlemek için yapılan ROC analizinde proteinüri saptandığı anda sistolik kan basıncının >122,3 mmHg olmasının %53,8 duyarlılık ve %77,8 özgüllük ile preeklampsisi gelişimini öngördürdüğü tespit edildi.

İGP tespit edilen olguların perinatal sonuçlarını değerlendiren çalışmalar literatürde mevcuttur. Holston ve ark. (19) 108 nullipar İGP'li olguda yaptıkları çalışmada, yüksek sezaryen oranı ve haftasına göre büyük doğum ağırlığı dışındaki diğer perinatal sonuçlar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. İGP hastalarında yapılan ve preeklampsisi gelişen ve gelişmeyen İGP olgularının perinatal sonuçlarını karşılaştıran az sayıda çalışma mevcuttur. Ekiz ve ark. (14) 31472 hastayı retrospektif olarak tarayıp 157 İGP'li olguyu dahil ettikleri çalışmalarında preeklampsisi gelişen grupta doğum sırasında proteinürinin daha şiddetli, doğum haftasının daha erken, doğum ağırlıklarının daha düşük ve NICU ihtiyacının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erkenekli ve ark. (22) çalışmasında preeklampsisi gelişen ve gelişmeyen grupta sezaryen oranları, haftasına göre küçük bebek, tromboembolik olaylar, doğum kilosu ve perinatal mortalite açısından anlamlı fark gözlenmezken NICU ihtiyacı preeklampsisi gelişen grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada İGP olguları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve bu olguların daha erken doğum haftasına, daha düşük doğum ağırlığına ve daha yüksek sezaryen oranlarına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ohkuchi ve ark. (23) çalışmasında da İGP'li hastalarda haftasına göre küçük bebek görülme sıklığı preeklampitik kontroller ile benzer bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığının İGP'de hem preeklampsisi gelişen hem de gelişmeyen grupta defektif plasenta oluşumuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca bu hastaların daha erken haftada doğurtulmalarına bağlı olarak da kontrol grubuna oranla daha düşük doğum ağırlıkları bildirilmiştir. Shinar ve ark. (24) ise çalışmalarında İGP tespit edilen hastalarda proteinürinin şiddeti arttıkça intrauterin gelişme kısıtlılığının riskinin ve düşük Apgar skorlarıyla karşılaşma olasılığının

arttığını belirtmekle birlikte yine aynı çalışmada, maternal ve neonatal sonuçların İGP olgularında preeklampsi gelişiminden bağımsız olarak olumlu olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda da preeklampsi gelişen ve gelişmeyen İGP olgularında perinatal sonuçlar benzer bulunmuştur. Çalışmamızda sadece İGP olguları çalışmaya dahil edildiğinden ve bir kontrol grubu olmadığından İGP'nin olumlu gebelik sonuçlarına sahip olduğuna dair bir iddiada bulunmamız mümkün değildir ancak çalışmamız İGP'de preeklampsi gelişse bile gebelik sonuçlarının preeklampsi gelişmeyen olgularla benzer olmasını göstermesi açısından literatüre katkı sağlayabilir.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın, tek merkezli retrospektif bir tasarıma sahip olması, çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı ve kontrol grubunun olmaması limitasyonları olarak sıralanabilir.

#### Sonuç

Sonuç olarak her ne kadar araştırmaların çoğunda İGP olgularının gebelik sonuçları olumlu olarak rapor edilmiş olsa da bu hastalarda azımsanamayacak oranda preeklampsi gelişme olasılığı bulunmaktadır. Özellikle erken gebelik haftalarında proteinüri tespit edilen ve yüksek sistolik kan basıncına sahip hastaların preeklampsi gelişme riskinin yüksek olduğu akılda tutularak bu hastalarda düzenli takip yapılmalıdır. Ayrıca çalışmamızda preeklampsi gelişen ve gelişmeyen olguların perinatal sonuçlarının benzer olduğunu göz önünde bulundurduğumuzda preeklampsi gelişmese dahi bu olguların yakın takibinin gerekli olduğunu düşünmekteyiz.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: B.D.Ç., B.D. Konsept: B.D.Ç. Dizayn: B.D. Veri Toplama veya İşleme: Ü.A.T., B.D.Ç. Analiz veya Yorumlama: B.D., Ü.A.T. Literatür Arama: B.D.Ç., B.D. Yazan: B.D.Ç., B.D.

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

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

#### Kaynaklar

- Higby K, Suiter CR, Phelps JY, et al. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:984-9.
- American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Report of the ACOG task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122-31.
- Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:491-5.
- Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. *J Perinat Med* 2008;36:419-24.
- Masuyama H, Suwaki N, Nakatsukasa H, et al. Circulating angiogenic factors in pre-eclampsia, gestational proteinuria, and pre-eclampsia superimposed on chronic glomerulonephritis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:551-6.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. SOGC Hypertension Guideline Committee. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:416-41.
- Magee LA, Pels A, Helewa M, et al. Canadian Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP) Working Group. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:105-45.
- Kallela J, Jääskeläinen T, Kortelainen E, et al. The diagnosis of pre-eclampsia using two revised classifications in the Finnish Preeclampsia Consortium (FINNPEC) cohort Kallela et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2016;16:221.
- Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97-104.
- NICE Clinical Guideline 107. Hypertension in Pregnancy; The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy. Issued 2010, last modified: January 2011. Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107/resources/guidance-hypertension-in-pregnancy-pdf>(accessed September 26, 2015).
- Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006;12:642-9.
- Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006;355:992-1005.
- Yamada T, Obata Yasuoka M, Hamada H, et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia— an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016;95:1048-54.
- Ekiz A, Kaya B, Polat I, et al. The outcome of pregnancy with new onset proteinuria without hypertension: retrospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1765-9.
- Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1(sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003;111:649-58.
- Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD. Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 2014;63:198-202.
- Steegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, et al. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631-44.



18. Rana S, Schnettler WT, Powe C, et al. Clinical characterization and outcomes of preeclampsia with normal angiogenic profile. *Hypertens Pregnancy* 2013;32:189-201.
19. Holston AM, Qian C, Yu KF, et al. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria without hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:392.e1-10.
20. Akaishi R, Yamada T, Morikawa M, et al. Clinical features of isolated gestational proteinuria progressing to pre-eclampsia: retrospective observational study. *BMJ Open* 2014;4:e004870.
21. Pettit F, Mangos G, Davis G, et al. Pre-eclampsia causes adverse maternal outcomes across the gestational spectrum. *Pregnancy Hypertens* 2015;5:198-204.
22. Erkenekli K, Iskender C, Oztas E, et al. Clinical, but not laboratory features are predictive of risk of subsequent development of preeclampsia in patients with isolated proteinuria after midgestation. *Hypertension in Pregnancy* 2015;34:495-505.
23. Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, et al. Serum sFlt1:PIGF ratio, PIGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria. *Hypertens Pregnancy* 2009;28:95-108.
24. Shinar S, Asher-Landsberg J, Schwartz A, et al. Isolated proteinuria is a risk factor for pre-eclampsia: a retrospective analysis of the maternal and neonatal outcomes in women presenting with isolated gestational proteinuria. *Journal of Perinatology* 2016;36:25-9.



# Comparison of Complications Following Laparoscopic Radical and Simple Nephrectomy Using the Clavien-dindo Clasification

## Laparoskopik Radikal ve Basit Nefrektomi Sonrası Oluşan Komplikasyonların Claven-dindo Sınıflamasına Göre Karşılaştırılması

Recep Eryılmaz, Rahmi Aslan, Kerem Taken, Mustafa Güneş\*

Van Yüzüncü Yıl University, Department of Urology, Van, Turkey

\*Darıca Training and Research Hospital, Clinic of Urology, Kocaeli, Turkey

### Abstract

**Aim:** In this article, we aimed to compare the complications occurring after laparoscopic radical (LRN) and simple nephrectomy (LSN).

**Methods:** After obtaining local ethics committee approval, we analyzed the records of a total of 98 patients, who underwent transperitoneal laparoscopic nephrectomy. LSN and LRN were performed in 64 and 34 patients, respectively. The Clavien-Dindo classification was used for evaluating complications. Pneumoperitoneum was created using a Veress needle. Intraabdominal carbon dioxide pressure was 18 mmHg while three 10 mm trocars were inserted and then one 5 mm trocar was inserted if needed.

**Results:** The mean age of the LSN and LRN patients was 38.8±18.43 and 55.7±14.75 years, respectively. Five patients who underwent LSN developed postoperative minor complications (fever in one patient, nausea and vomiting in four patient). In addition, one patient who underwent LSN died postoperatively (vascular injury). Minor complications (fever in two patients, nausea and vomiting two, and ileus in one patient) developed postoperatively in five of 34 patients in LRN group.

**Conclusion:** The rate of complication after LRN was found to be statistically significantly higher than that after LSN.

**Keywords:** Simple nephrectomy, radical nephrectomy, complication

### Öz

**Amaç:** Bu yazımızda laparoskopik radikal ve basit nefrektomi sonrası oluşan komplikasyonları karşılatırmayı amaçladık

**Yöntemler:** Yerel etik onamı alındıktan sonra kliniğimizi transperitoneal laparoskopik nefrektomi yapılan ve 64'ü basit 34'ü radikal olmak üzere toplam 98 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Komplikasyonlar için Clavien-Dindo sınıflaması kullanıldı. Hastaların tümüne standart bir şekilde Veres iğnesi ile batına giriş yapıp, karbondioksit basıncı 18 mmHg olacak şekilde pnömoperitoneum oluşturuldu. İntraabdominal karbondioksit basıncı 18 mmHg iken 3 adet 10'luk trokar ve daha sonra ihtiyaç olması halinde bir adet 5'lik trokar girildi. Cerrahi esnasında laparoskopik makas ve ligasure ile çalışıldı.

**Bulgular:** Laparoskopik basit nefrektomi yapılan hastaların yaş ortalaması 38,8±18,43 ve laparoskopik radikal nefrektomi yapılan hastaların yaş ortalaması 55,76±14,75 idi. Laparoskopik basit nefrektomilerde, Laparoskopik basit nefrektomi yapılan hastaların yaş ortalaması 38,8±18,43 ve laparoskopik radikal nefrektomi yapılan hastaların yaş ortalaması 55,76±14,75 idi. Laparoskopik basit nefrektomilerde, ortalama operasyon süresi 119,55±43,58. Radikal nefrektomilerde ise 152,94±40,23 idi. LBN yapılan hastaların beşinde postop minör komplikasyon (bir hastada ateş, dört hastada bulantı, kusma) gelişti. Ayrıca LBN yapılan bir hastamız postop exitus oldu. Radikal nefrektomi yapılan beş hastada minör komplikasyon (iki hastada ateş, hastada bulantı kusma, bir hastada ileus) gelişti.

**Sonuç:** Laparoskopik radikal nefrektomi sonrası oluşan komplikasyon, laparoskopik basit nefrektomi sonrası oluşan komplikasyon oranına göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Basit nefrektomi, radikal nefrektomi, komplikasyon

## Introduction

In the past 30 years, urological surgery has taken a serious turn towards minimally invasive techniques. As a result, laparoscopic nephrectomy has become an alternative to open surgery nowadays. Successful application of the first laparoscopic nephrectomy by Clayman (1) in an adult patient has been the turning point for laparoscopic nephrectomy. Later, the application of the first partial nephrectomy by Winfield (2) and the introduction of laparoscopic retroperitoneal nephrectomy by Gaur (3) extended the application area of laparoscopy in kidney surgery (4). The introduction of laparoscopic nephrectomy in benign renal pathologies in many centers and successful results have led to the application of this method in malignant renal tumors (5). In some centers today, laparoscopic nephrectomy is performed as a routine procedure for pediatric and geriatric age groups, dialysis patients, and even for renal transplantation (4,6). Harryman et al. (7) reported quality of life benefits of laparoscopic over open nephrectomy in the early postoperative period despite more comorbidities associated with laparoscopic surgery. In this study, we aimed to compare the complications associated with laparoscopic radical nephrectomy (LRN) and that with laparoscopic simple nephrectomy (LSN) using the Clavien-dindo classification.

## Methods

### Study design

After obtaining ethic committee approval from Van Yüzüncü Yıl University (Number: 16.02.2018/23, files of 98 patients, who underwent laparoscopic nephrectomy (64-transperitoneal LSN and 34-transperitoneal LRN) in our clinic between March 2012 and February 2018, were investigated retrospectively. Complications after laparoscopic radical and simple nephrectomy were evaluated using the Clavien-dindo classification (appendix).

Informed consent form was obtained from all patients.

### Surgical technique

Pneumoperitoneum was created using a Veress needle. Intraabdominal carbon dioxide pressure was 18 mmHg while three 10 mm trocars were inserted and then one 5 mm trocar was inserted if needed. After trocar insertion, the intraabdominal pressure was reduced to 13 mmHg. Both ultrasonic energy source (Harmonic Scalper-Ethicon®) and thermal energy source (Ligasure- Covidien®) were used during the dissection. We did not use Endo-GIA stapler for vascular control of the renal pedicle. A metal clip or ligature was used for minor (less than 7 mm) vascular structures while Hem-o-lok clip (Teleflex®) was used to close vital (greater than 7 mm) vascular structures. Bleeding control was performed with low intraabdominal

pressure (7-8 mmHg). Excised kidney tissue was removed from the skin using an endobag. No morcellation was done to disintegrate the tissues during organ extraction. A 16 or 18 Fr Nelaton catheter was inserted into the kidney lodge for postoperative draining and the procedure was completed.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 22 (Inc, Chicago, Illinois, USA). In statistical analysis, frequency distributions, descriptive statistics were applied. Normal distribution fitness was analyzed by the Kolmogorov-Smirnov test. When numerical values did not satisfy parametric test conditions, the Mann-Whitney U test was used. The relationship between numerical values was analyzed by the Spearman correlation test. A p value of less than 0.05 was considered significant.

### Results

Demographic characteristics and operative data of patients are shown in Table 1. Sixty-four patients underwent LSN and 34 patients LRN. The mean age of the patients who underwent LSN and LRN was  $38.8 \pm 18.43$  and  $55.76 \pm 14.75$  years, respectively. In LSN patients, the mean duration of the procedure was  $119.55 \pm 43.58$  minutes and the mean length of hospital stay was  $4.22 \pm 3.25$  days. In LRN patients, the mean duration of the procedure was  $152.94 \pm 40.23$  minutes and the mean length of hospital stay was  $5.53 \pm 2.60$  days. LSN was performed in 41 patients with left non-functional kidney and 23 with right nonfunctioning kidney. LRN was performed in 24 patients with left renal masses and in 10 patients with right renal masses. Conversion from laparoscopic to open surgery was done in four patients (11.7%) in LRN group and five patients (7.81%) in LSN group. Four of these patients were found to be in the first year after laparoscopy. Five

**Table 1. Demographic data and operating findings**

	Simple nephrectomy (64)	Radical nephrectomy (n=34)
Sex (female/male)	35/29	16/18
Age (years)	$38.8 \pm 18.43$	$55.76 \pm 14.75$
Operation side (left/right)	41/23	24/10
Operation time (mean $\pm$ SD) (min)	$119.55 \pm 43.58$	$152.94 \pm 40.25$
Blood transfusion (n)	5	3
Organ injury (n)	1	0
Conversion to open surgery (n)	5	4
Hospitalization (mean $\pm$ SD) (day)	$4.22 \pm 3.25$	$5.53 \pm 2.60$

SD: Standard deviation

of patients who underwent LSN were given an average of  $2.3 \pm 0.6$  units of blood.

Complications after LRN and LSN according to the Clavien-dindo classification are shown in Table 2. Five patients with LSN had postoperative minor complications (fever in one patient, nausea and vomiting in four patients). In addition, one LSN patient died postoperatively (vascular injury). A total of LRN three patients received an average of  $3.2 \pm 1.3$  units of blood. Minor complications (fever in two patients, nausea and vomiting, and ileus in one patient) developed postoperatively in five of 34 patients in LRN group. No intraoperative complication developed in LRN group.

Clavien-dindo classification	Laparoscopic simple nephrectomy	Laparoscopic radical nephrectomy	p
Grade 1	5 (7.8%)	5 (14.7%)	p<0.05
Grade 2	5 (7.8%)	3 (8.82%)	-
Grade 3	0	0	-
Grade 4	0	0	-
Grade 5	1 (1.56%)	0	p<0.05
Total complication	11 (17.18%)	8 (23.52%)	p<0.05

## Discussion

Today, minimally-invasive surgery has become a standard procedure for surgical treatment of urological diseases. One of the minimally invasive surgeries is laparoscopic surgery (8-10). Compared to open surgery, it is a more comfortable surgical method. Laparoscopic nephrectomy provides less intraoperative bleeding, less postoperative pain, shorter hospital-stay, and better cosmetic results than open nephrectomy (11-13).

In general, laparoscopic surgery appears to be more advantageous when compared with open surgery (11,12). Therefore, open surgery is replaced by laparoscopic surgery. However, technical difficulties and long learning process for novices are the disadvantages of laparoscopy (14). Laparoscopy has begun to push standards forward not only in kidney surgery but also in the surgical treatment of other urologic cancers (i.e., prostate, bladder, ureter). In many studies, the overall oncologic outcomes and complication rate have been shown to be similar between laparoscopic and open surgery, however, laparoscopic surgery has been shown to be associated with reduced perioperative and postoperative morbidity (15).

Laparoscopic radical nephrectomy and LSN are routinely and safely performed in many clinics. We have been doing laparoscopic surgery in our clinic since 2012.

The first preferred surgical procedure for nephrectomy (LRN and LSN) is laparoscopic surgery for surgical team having sufficient experience in laparoscopic surgery; the first choice in kidney surgery should be laparoscopic surgery according to the the EAU guidelines (16). In our clinic, laparoscopic transperitoneal nephrectomy was performed in a total of 98 patients, 64 of which were simple and 34 were radical in the last 6 years. Although laparoscopic nephrectomy has advantages over open nephrectomy, complications may also be seen after laparoscopic nephrectomy. Occurrence of complications in laparoscopic surgery may be unavoidable as it is in all other surgical procedures.

The important thing is gaining necessary and sufficient training and experience, and to apply the right techniques to reduce the complication rate the least. In cases with complications, the most important factor in reducing patient morbidity and resolving the problem is early recognition of the complication (17).

Complication rates are also related to the experience of the surgeon. In a survey performed by Peter, it was found that the overall complication rate was 5.4% in more than 5,400 laparoscopic cases. The complication rate for clinicians with fewer than 20 cases was 8.3%. However, the complication rate reported by practitioners with a total experience exceeding 100 cases was 2.8% (18). In their work analyzing the complications in patients undergoing laparoscopic nephrectomy in a 4-year period, Kanno et al. (19) found that the rate of operative complications in the last year of the study was statistically significantly lower than in the first year (3.6% and 25.0%, respectively).

In our study, we observed that complications associated with both LRN and LSN occurred in the first year when we started laparoscopic surgery. For example, in the LSN group, a total of five patients underwent open surgery, four of whom were in the first year of experience of laparoscopic surgery. Thus, complications of laparoscopic surgery are directly related to the experience of the surgeon, as stated in the literature.

When we look at the literature, prediction of complications following laparoscopic nephrectomy is now made according to more objective evaluations. Today, the most recent and objective classification after laparoscopic nephrectomy is the Clavien-dindo classification (20). Thus, in this study we evaluated complications associated with LSN and LRN using the Clavien-dindo classification.

Good results of laparoscopic radical nephrectomy are being reported from many centers, and there is information on the reliability and low complication rates comparable to those of open surgery (21). XU et al. (22) reported that the overall complication rate was 19.31% in 88 patients who underwent LRN. Gill et al. (17) found an

overall complication rate of 18.4% in patients undergoing LSN due to benign conditions. On the other hand, in their study, Balci et al. (20) found a complication rate of 6.3% in 208 cases of transperitoneal laparoscopic nephrectomy according to the Clavien-Dindo classification. They reported that grade 1 complications developed in 1.4% of patients, grade 2 in 4.3% and grade 3 in 0.5%. In general, the reported incidence of complications associated with laparoscopic nephrectomy varies between 0% and 33% in the literature (23,24).

In our study, the overall complication rate in the LSN group was 17.18%. According to the Clavien-Dindo classification, 7.8% had grade one complications, 7.8% - grade 2 and 1.56% - grade 5. In the LRN group, the overall complication rate was 23.52%. According to the Clavien-Dindo classification, 14.7% of these complications were grade 1 and 8.82% of them were grade 2. The main reason for higher complication rate for LRN is directly related to the fact that the operative time of LRN is longer than that of LSN.

Most of these complications are due to longer carbon dioxide insufflation depending on the length of the operation. A second cause is due to the size of the renal mass. As the size of the renal mass increases, the complications associated with laparoscopic nephrectomy also increase.

In their retrospective analysis of 505 laparoscopic transperitoneal nephrectomies, Kanno et al. (19) reported that complications developed in 10% of 80 patients (n=29) who underwent LSN and 13.7% of 212 patients who underwent LRN. In LRN group, intra-operative and postoperative complications were observed in nine and 20 patients, respectively (25). Complications in this study were not classified according to the Clavien-Dindo classification. Major complications were included in the study but minor complications were not mentioned, thus complication rate seems low.

Kim et al. (25) reported a complication rate of 18.8% and a rate of conversion from laparoscopic to open surgery of 1.7% in 58 patients who underwent transperitoneal LSN.

Since Kim et al. (25) evaluated the complications according to the Clavien-Dindo classification and both major and minor complications were included in their study, the complication rates seem more objective and correct. In our study, the rate of complications and rate of conversion from laparoscopic to open surgery in the LSN group was 17.18% and 7.8%, respectively. These rates in the LRN group were 23.52% and 11.7%, respectively.

Most of our cases of conversion from laparoscopic to open surgery were in the first year which we started to practice laparoscopic surgery. Another reason was

that most of our cases developed adhesions around the kidney secondary to chronic infection. These adhesions caused both prolonged duration of surgery and increased complication rate. Our rate of complication after laparoscopic nephrectomy seems to be consistent with the literature. Gill et al. (17) found that the most frequent intraoperative and postoperative complications were vascular injury (1.6%) and ileus (13.5%). In our study, vascular injury in the intraoperative period and nausea and vomiting in the postoperative period were the most frequent complications associated with both LRN and LSN.

The most common postoperative complication in our clinic is nausea and vomiting due to late activation of the gastrointestinal system. Although this complication was more common in our first cases, the rate of complications and operative time decreased with increasing laparoscopic surgical experience over time. However, the complication rates in both LRN and LSN groups were similar to those reported in the literature. In our study, when we compared the complications of LRN with the complications of LSN, the complications of LRN were found to be statistically significantly higher than LSN ( $p < 0.05$ ).

### Study Limitations

The limited number of patients and lack of follow-up for long-term complications are the limitations of our study.

### Conclusion

As a result, laparoscopy is used widely and safely in urological surgery as in other surgical branches. Although the rate of complication associated with LRN is higher than with LSN, it can be said that transperitoneal laparoscopic surgery is a safe and feasible method for both simple and radical nephrectomies.

### Authorship Contributions

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

1. Clayman RV, Kavoussi LR, Soper NJ, et al. Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. *J Urol* 1991;146:278-82.
2. Winfield HN, Donovan JF, Godet AS, et al. Laparoscopic partial nephrectomy: Initial case report for benign disease. *J Endourol* 1993;7:521-26.

3. Gaur DD, Agarwal DK, Purohit KC. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy: Initial case report. *J Urol* 1993;149:103-5.
4. Ehrlich R, Gershman A, Fuchs G. Laparoscopic renal surgery in children. *J Urol* 1994;151:735-39.
5. McDougall EM, Clayman RV. Laparoscopic nephrectomy and nephroureterectomy in the octogenarian with a renal tumour. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:233-36.
6. Fornara P, Doehn C, Fricke L, et al. Laparoscopy in renal transplant patients. *Urology* 1997;49:521-27.
7. Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy for cancer. *Urol Clin North Am* 2000;27:707-19.
8. Huri E, Ezer M, Chan E. The novel laparoscopic training 3D model in urology with surgical anatomic remarks: Fresh-frozen cadaveric tissue. *Turk J Urol* 2016;42:224-9.
9. Tuncel A, Balci M, Köseoğlu E, et al. Transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: five years' experience with 35 patients. *Turk J Urol* 2013;34:214-9.
10. Cwach K, Kavoussi L. Past, present, and future of laparoscopic renal surgery. *Investig Clin Urol* 2016;57(Suppl 2):S110-3.
11. González León T. Laparoscopic nephrectomy: different techniques and approaches. *Curr Urol Rep* 2015;16:7.
12. Sanli O, Tefik T, Ortac M, et al. Laparoscopic nephrectomy in patients undergoing hemodialysis treatment. *JSLs* 2010;14:534-40.
13. Kurien A, Rajapurkar S, Sinha L, et al. First prize: Standard laparoscopic donor nephrectomy versus laparoendoscopic single-site donornephrectomy: a randomized comparative study. *J Endourol* 2011;25:365-70.
14. Daggüllü M, Utanğaç MM, Bozkurt Y, et al. Laparoskopik radikal nefrektomi deneyimlerimiz *Dicle Med J* 2014;41:732-37.
15. Portis AJ, Yan Y, Landman J, et al. Long-term follow-up after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2002;167:1257-62.
16. Türk C, Petrik A, Sarica K, et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. *Eur Urol* 2016;69:468-74.
17. Gill IS, Kavoussi LR, Clayman RV, et al. Complications of laparoscopic nephrectomy in 185 patients: a multi-institutional review. *J Urol* 1995;154:479-83.
18. Peters CA. Complications in pediatric urological laparoscopy: results of a survey. *J Urol* 1996;155:1070-3.
19. Kanno T, Shichiri Y, Oida T, et al. Complications and the learning curve for a laparoscopic nephrectomy at a single institution. *Int J Urol* 2006 Feb;13:101-4.
20. Balci M, Tuncel A, Güzel Ö, et al. Evaluation of the complications in transperitoneal laparoscopic renal and adrenal surgery with Clavien-Dindo classification *Turk J Urol* 2016;42:70-3.
21. Rassweiler J, Tsivian A, Kumar AVR, et al. On-cological safety of laparoscopic surgery for uro-logical malignancy: experience with more than 1000 operations. *J Urol* 2003;169:2072-5.
22. Xu H, Ding Q, Jiang HW. Fewer complications after laparoscopic nephrectomy as compared to the open procedure with the modified Clavien classification system—a retrospective analysis from southern China. *World J Surg Oncol* 2014;12:242.
23. Berglund RK, Gill IS, Babineau D, et al. A prospective comparasion of transperitoneal and retroperitoneal laparoscopic nephrectomy in the extremeley obese patient. *BJU Int* 2007;99:871-4.
24. Nadler RB, Loeb S, Clamens JQ, et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors- is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006;175:1230-3.
25. Kim BS, Yoo ES, Kwon TG. Complications of transperitoneal laparoscopic nephrectomy: a single-center experience. *Urology* 2009;73:1283-7.



# Mide Kanserine Eşlik Eden Peritoneal Karsinomatoziste Sitoredüktif Cerrahi ve Hipertermik İntraperitoneal Kemoterapi Deneyimimiz: Tek Merkez Ardışık 10 Olgunun Analizi

*Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Advance Gastric Cancer Associated Peritoneal Carcinomatosis Single Centre Unit for 10 Consecutive Patients*

Özgül Düzgün, Sema Yüksekdağ, Murat Kalın, Şenol Çomoğlu\*, Semra Yanık\*\*, Ömer Faruk Özkan, Neşet Köksal\*\*\*

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

\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anestezi ve Reanimasyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*\*\*Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Sitoredüktif cerrahi ile beraber hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasının ileri evre abdominal kanserlerde sağ kalıma olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu konuda özellikle son iki dekatta mide kanseriyle de alakalı güncel bilgiler mevcut olup bu çalışmada peritoneal karsinomatozun eşlik ettiği mide kanser olgularında sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi deneyimimizi literatür eşliğinde sunmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Haziran 2017-Kasım 2018 tarihleri arasında mide kanseri tanısı almış, yapılan tetkiklerinde peritoneal karsinomatozisin eşlik ettiği hastalar çalışmaya dahil edildi. Prospektif olarak toplanan verilerin değerlendirilmesi ile hastaların demografik verileri, kısa dönem takip sonuçları, ameliyat bulguları, peritoneal karsinomatozis indeks skoru, rezeksiyon tamlik skoru, morbidite ve mortalite oranları analiz edildi.

**Bulgular:** Mide kanseri zemininde peritoneal karsinomatozis gelişen 10 olgu çalışmaya dahil edilmiş olup hastaların yaş ortalaması 60,3 idi. Cinsiyet açısından bakıldığında, yedisi erkek üçü kadındı. Hastaların ortalama takip süresi 6 ay olup en az 1 en çok 15 aydı. Postoperatif bir olguda anastomoz kaçağı gelişti. Diğer dokuz olguda mortaliteye neden olacak herhangi bir morbidite gelişmedi.

## Abstract

**Aim:** Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery has a positive effect on survival in advanced abdominal cancers. We aimed to present our experience with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis and a review of the literature.

**Methods:** Ten patients (seven male, three female) who were diagnosed with gastric cancer between June 2017 and November 2018 were included in the study. Data on demographic characteristics, short-term follow-up results, surgical findings, peritoneal carcinomatosis index score, completeness of cytoreduction score, and morbidity and mortality rates were retrospectively analyzed.

**Results:** The mean age of the patients was 60.3 years. The mean follow-up period was six months (1-15 months). One patient developed an anastomotic leak. In the other nine cases, there was no morbidity leading to mortality.

**Conclusion:** While gastric cancer with peritoneal carcinomatosis has a poor survival, less than six months with non-operative approach, treatment with cytoreductive surgery and hyperthermic

## Öz

**Sonuç:** Peritoneal karsinomatozisin eşlik ettiği mide kanserlerinde sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi uygulamasıyla non operatif sağkalımı 3-6 ay arasında olan bu hasta grubunda, daha iyi sağkalım sağlandığı görülmüştür. Bu konuda sınırlı sayıda hastamızla yaptığımız çalışmada ilk sonuçlarımız yüz güldürücü olup, bu konuda yapılacak olan multimerkez randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Sözcükler:** Mide kanseri, peritoneal karsinomatozis, sitoredüktif cerrahi, hipertermik intraperitoneal kemoterapi

## Abstract

intraperitoneal chemotherapy offers better outcomes and overall survival. Our first results in our study with a limited number of patients are satisfactory and multicentric randomized studies are needed on this subject.

**Keywords:** Gastric cancer, peritoneal carcinomatosis, cytoreductive surgery, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

## Giriş

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre mide kanseri tüm kanserlerin görülme sıklığı açısından beşinci sırada olup hastalığın tanı sürecindeki gecikmeye ve agresif seyretmesine bağlı olarak kansere bağlı ölümlerde ise üçüncü sırayı almaktadır (1,2). Görülme sıklığı açısından diğer abdominal kaynaklı kanserler, coğrafi dağılım açısından yakın benzerlikler gösterirken, mide kanseri açısından bu durum belirgin olarak farklıdır. Mide kanseri Kuzey Amerika'da ve Avrupa'da daha nadir görülmekte iken; hastalık Çin, Japonya gibi Asya ülkelerinde tüm dünyada görülen mide kanserlerinin yaklaşık %70'ini oluşturmaktadır (3). Bu farklılık araştırmacıların özellikle Asya bölgesindeki beslenme alışkanlıklarını (tütsülenmiş yiyecekler, fazla tuz tüketimi) epidemik nedenleri ve genetik altyapısının sorgulamasına neden olmuştur.

Yine mide kanserinin Asya ülkelerinde fazla görülmesi, tarama programlarında yer almasına neden olmuştur. Örneğin Japonya'da mide kanserlerinin önlenmesi için erken üst gastrointestinal sistem endoskopik taramalarını gündeme getirmiş ve bu tarama protokolleri ciddi bir şekilde yaygınlaşmıştır. Yine hastalığın bu ülkede fazla görülmesi ve bu kadar agresif ve mortal seyreden bu kanserin tedavi stratejilerinde ciddi ilerlemelerin olmasını sağlamıştır (4).

Tedavi stratejileri açısından bakıldığında; lokal ileri mide tümörlerinin, ilk yapılan mide rezeksiyonları sonrasında hastalığın erken dönemde nüks etmesi ve peritoneal karsinomatozis (PK) tablosuna neden olması daha radikal rezeksiyonların yapılmasına ve halen günümüzde geçerliliğini koruyan mide kanserindeki lenf nodu haritalanmasının tanımlanmasını sağlamıştır (5-7). Radikal ve agresif rezeksiyonlardan sonra dahi nükslerin görülmesi ve tanı anında PK tablosunun olması ayrıca güncel kemoterapotiklerinde tanımlanmasını sağlamıştır (3). Lakin, bu yaklaşımlarla bile ileri evre olgularda hastalısız sağkalımlarda diğer abdominal kaynaklı kanserlerde elde edilen yüz güldürücü sonuçlar alınamamıştır (8).

Son üç dekatta apendiks, kolorektal, mezotelyoma ve over kanserinde tanımlanan sitoredüktif cerrahi ve hipertermik intraperitoneal kemoterapi (SRC + HIPEC) uygulamaları; bu kadar agresif seyreden mide kanserinde tedavisinde kullanıma girmiştir ve bununla alakalı özellikle batı Avrupa ülkelerinden, Çin'de ve Japonya'dan olumlu sonuçlar bildirilmeye başlanmıştır (6,7,9-11). Bu olumlu sonuçlar temel alınarak, PK tablosu hariç lokal ileri mide kanserinde bile HIPEC uygulamaları literatürde yer bulmuştur (12). Biz bu çalışmamızda son 2,5 yılda 114 HIPEC uygulamamızdan 10 olguda mide kanseri nedeniyle SRC + HIPEC tedavisi protokolü uyguladığımız hastalarımızın sonuçlarını literatür eşliğinde tartışmayı planladık.

## Yöntemler

23/1/2019 tarihli 2 no'lu etik kurul onayı alınması sonrası Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'nde PK nedeniyle Haziran 2017-Kasım 2018 tarihleri arasında tüm verileri (demografik-preoperatif-operatif-postoperatif ve takip) prospektif olarak kaydedilip retrospektif olarak analiz edilen SRC + HIPEC yapılan toplam 114 hastadan mide kanseri nedeniyle, karsinomatöz gelişen ve organ invazyonu, serozal implantların eşlik ettiği primer ve nüks olgular değerlendirilmeye alındı. Bu olgular dışındaki ve verilerinde eksiklik olan tüm olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların; demografik verileri, (yaş, cinsiyet, eşlik eden ek hastalık, ASA skoru) rekürren ve primer olup olmaması, sistemik kemoterapi/radyoterapi alıp almadığı, ameliyat bulguları, ameliyat süresi, peritoneal karsinomatozis indeks (PKİ) skoru, rezeksiyon tamlık (CC) skoru, HIPEC'te uygulanan kemoterapi (KT) rejimi, eş zamanlı yapılan senkron rezeksiyonlar, erken ve geç dönemdeki komplikasyonlar (Clavian Dindo Skoru) ve mortalite açısından değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Ham verilerden elde edilen datalar IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programına kaydedilerek



verilerin ortalama mod, median ve yüzdelik dilimlerdeki dağılımı hesaplanarak sonuçlar bölümündeki tablolara kaydedilmiştir. Çalışmamızda herhangi bir karşılaştırma olmadığı için başka bir istatistiksel analiz yapılmamıştır.

### Cerrahi Teknik

Tüm olgulara umbilikus seviyesinden ultrason yardımı ve/veya Hasson trokar tekniği ile kamera portu sokuldu ve PKİ skoru (Tablo 1) hesaplandı. Tüm hastaların batin içerisindeki makroskopik metastatik odakları eksize edildi ve ek organ rezeksiyonlarının yanı sıra total gastrektomi R&Y özefagojejunostomi D2 ve/veya paraaortik lenf nodu diseksiyonları ve komplet sitoredüksiyon uygulandı. Rezeksiyon tamlık skorları (CC skor - Tablo 2) hesaplandı. Bütün ameliyatlar aynı iki cerrah tarafından aynı teknikle gerçekleştirilmiştir. Serimizdeki tüm hastaların özefagojejunal anastomozları 25'lik sirküler staplerle (25-mm circular-stapler Covidien, Autosuture, Mansfield, MA, USA) yapıldı ve anastomozlar iki kat takviye sütürlerle sağlaştırıldı. Duodenum, jejenum güdüğü, jejunojunostomi anastomozları lineer staplerler (GIA 60 mm staplers with DST series Medtronic, Minneapolis, USA) ile gerçekleştirildi ve iki kat takviye sütürler uygulandı. Dalak tutulumu olmayan hastalarda splenik ven-arter ve hilus diseksiyonları tamamlanarak dalak korundu. Tüm

hastalarda tam D-2 diseksiyon ve paraaortik tutulumu olanlarda D3 lenf nodu diseksiyonu yapıldı (Resim 1a,1b,1c).

### HIPEC Prosedürü

SRC tamamlandıktan sonra her iki subdiafragmatik alana birer adet outflow, pelvik ve epigastrik alanlarda birer adet outflow ve inflow drenler olmak üzere toplam dört adet dren yerleştirildi. Epigastrik bölgedeki inflow dren komşuluğuna ve pelvik outflow dreninin çevresine ısı problemleri yerleştirildi. Batın PDS loop No 1 ile continue ve deri stapler ile veya prolen sütürlerle kapatılarak intraperitoneal HIPEC işlemine geçildi (Resim 1d). Hastalara 60 dakika boyunca % 9 NaCl solüsyonu içerisinde cisplatin (CIS) 75 mg/m<sup>2</sup> Vücut yüzey alanı (VYA) + doxorubicin (DOXO) 15 mg/m<sup>2</sup> VYA intraperitoneal olarak uygulandı. Bu işlemler sırasında özefagusa yerleştirilen prob ile intraabdominal vücut sıcaklığı ölçüldü. (Belmont Hyperthermia Pump; Belmont Instrument corporation, Billerica, MA, USA).

### Bulgular

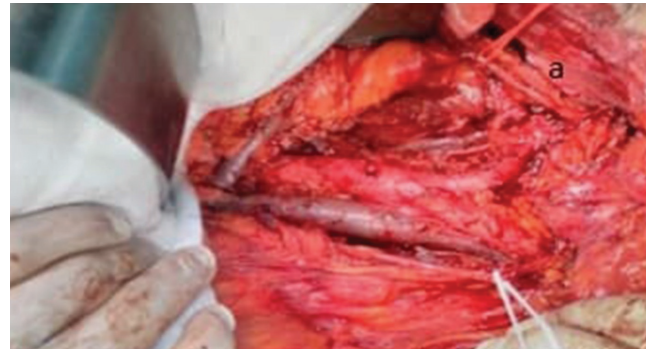
SRC HIPEC data kayıt sisteminden ilgili tarihler arasında yapılan taramada 14 olgu saptanmış olup, PCİ skoru perop 20'nin üzerinde saptanan dört olgu inoperabl olarak kabul edilerek sistemik tedavi için tıbbi onkoloji birimine yönlendirildi. Bu olguların takiplerinde üçünde 3 ayda

Tablo 1. Peritoneal karsinomatozis indeksi (PKİ) için skora sistemi	
Abdominal bölgeler	Lezyonun büyüklüğü
0	Periumbilikal
1	Sağ üst kadrant
2	Epigastrium
3	Sol üst kadrant
4	Sol flank
5	Sol alt kadrant
6	Pelvis
7	Sağ alt kadrant
8	Sağ flank
9	Üst jejenum
10	Alt jejenum
11	Üst ileum
12	Alt ileum

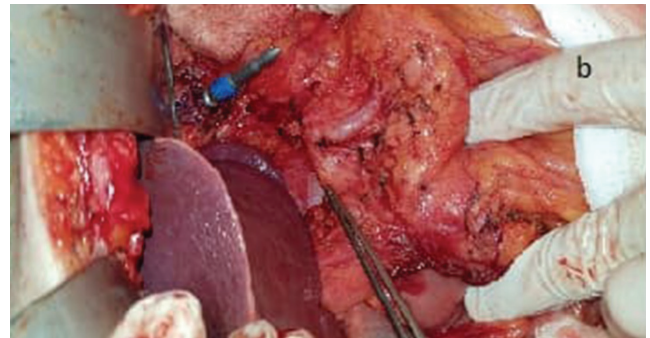
Makroskopik tümör yok : Skor 0  
Tümör 0,5 cm'ye kadar : Skor 1  
Tümör 5 cm'ye kadar : Skor 2  
Tümör > 5 cm veya Konflüans : Skor 3

\*Toplam bölge sayısı: 13, PKİ: Peritoneal karsinomatozis indeksi skoru: 0-39

Tablo 2. Rezeksiyon tamlık skorunun değerlendirilmesi	
CC-0	Rezidüel nodül yok
CC-1	Rezidüel nodül <2,5 mm
CC-2	Rezidüel nodül >2,5 mm ve <2,5 cm
CC-3	Rezidüel nodül >2,5 cm
CC: Rezeksiyon tamlık skoru	



Resim 1a. SRC'de paraaortik lenf nodu diseksiyonu  
SRC: Sitoredüktif cerrahi

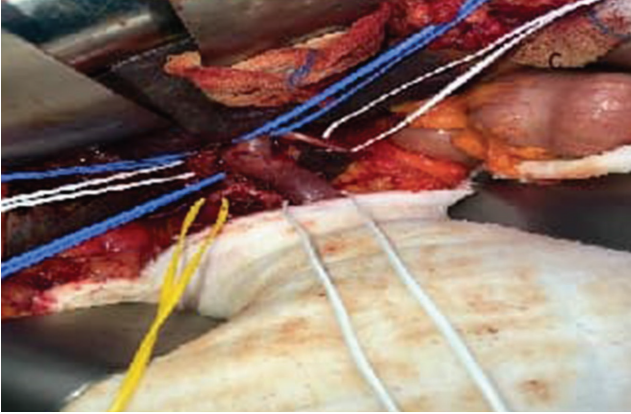


Resim 1b. D2 lenf nodu diseksiyonu ile özefagojejunostomi anastomoz hazırlığı

mortalite gelişirken bir olgunun tedavisi halen sürmektedir. Verileri sisteme kayıtlı olan ve herhangi bir veri eksikliği olmayan 10 olgu çalışmamıza dahil edildi.

Hastaların yaş ortalaması 60,3 (45-68, R:23) olup, olguların yedisi (%70) erkek, üçü (%30) kadındı. Eşlik eden hastalık açısından değerlendirildiğinde iki (%20) hastada hipertansiyon, bir (%10) hastada diabetes mellitus vardı. Bir olgunun özgeçmişinde prostat kanseri nedeniyle 5 yıl önce operasyon hikayesi olup, olguların demografik verileri Tablo 3'te özetlenmiştir.

Hastalarımızın altısı (%60) primer mide kanseri kaynaklı PK, dördü (%40) nüks ve bu zeminde karsinomatoz ve organ tutulumu nedeniyle opere edilerek HIPEC uygulanan hastalardı. Nüks gelişen olgular sırasıyla 3 yıl önce, 1 yıl önce ve 7 ay önce opere olmuş olgulardı ve total gastrektomi uygulanmıştı. Dördüncü olgu ise inoperabl kabul edilerek gastrojejunostomi yapılarak, adjuvan tedavi sonrası tıbbi onkoloji birimince operasyon açısından tarafımıza yönlendirilmişti. Diğer altı hasta neoadjuvan tedavi sonrası tedavisinin düzenlenmesi amacı ile kliniğimize



**Resim 1c.** Hepatoduodenal ligamanın pankreatektomiyle beraber agresif diseksiyonu



**Resim 1d.** HIPEC işlemi için drenlerin ve ısı problemlerinin yerleştirilmesi

HIPEC: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi

yönlendirildi. Olgularımızın geçirilmiş operasyonları, yapılan cerrahi prosedürler, süresi (saat) ve morbidite Tablo 4'de gösterilmiştir.

Olguların peroperatif olarak saptanan PCI skoru ortalaması ortalaması 9,9 (7-16) olup, primer olgularda ortalama skor 8 iken; sekonder olgularda 12 idi. Tüm olgular rezeksiyon tamlik skoru açısından değerlendirildiğinde; yedi olguda CC 0, ve üç olguda CC 1 skoru elde edilmiştir. En geniş rezeksiyon yapılan olgu mide kanserine ilaveten Familial Adenomatöz Coli (FAP) olması üzerine total gastrektomi Roux en Y özefagojejunostomi, D2 lenf nodu diseksiyonu + total kolektomi ileoanal J poş anastomoz ve SRC + HIPEC uygulandı. Bu hastanın loop ileostomisi 2. ayında kapatıldı. Primer olan başka bir olguda mide tümörünün karaciğer sol lobunu ve pankreas gövdesini invaze etmesi sebebiyle sol hepatektomi ve subtotal pankreatektomi eklendi. Olguların ek organ rezeksiyonları Tablo 5'te özetlenmiştir. Komplikasyon açısından yapılan değerlendirmede; bir olguda erken dönem özefagojejunostomi anastomoz kaçağı saptanarak, komplikasyonun kontrolü özefogostomi ve beslenme jejunostomisiyle sağlandı. Hiçbir hastamızda erken dönemde mortalite görülmezken kaçak nedeniyle özefagostomi uygulanan hasta takibinin 4. ayında hastane kaynaklı pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir. Dokuz olgunun

Tablo 3. Hastaların demografik verileri	
Özellikler	Median (SS)
Yaş	60,3 (45-68)
Cinsiyet	
Erkek	7
Kadın	3
ASA	
1	3
2	4
3	3
VYA	1,68 (1,3-1,8)
PKİ skoru	9,9 (7-16)
CC skoru	
1	7
2	3
Hastanede yatış (gün)	9 (7-30)
Anastomoz sayısı	1,8 (0-3)
İleostomi kapatılması	
Evet	+
Hayır	-
Clavien-Dindo komplikasyon skoru	
1	2
2	4
3A	3
3B	0
4	1
5	0

ASA: American Society of Anaesthesiologists, VYA: Vücut yüzey alanı, PKİ: Peritoneal karsinomatozis indeksi, CC: Rezeksiyon tamlik, SS: Standart sapma

Olgu	Geçirilmiş operasyon	Ameliyat	Süre	Morbimortalite
1	Primer mide Ca + PK	TG + R&Y + D2 LND SRC + HİPEC	7s	yok
2	3 yıl önce subtotal Gastrektomi + Billroth2	Totale tamamlama + R&Y + SRC + HİPEC	8s	Anastomoz kaçağı
3	Primer mide Ca + PK	TG + R&Y + D2 LND SRC + HİPEC	6,5s	Nötropeni
4	1 yıl önce TG + R&Y +D2 LND	SRC + HİPEC	9s	Plevral efüzyon
5	7 ay önce TG + R&Y + D2 LND	SRC + HİPEC	8,5s	Plevral efüzyon
6	Primer mide Ca + PK	TG + R&Y + D2 LND SRC + HİPEC	6s	Kanama
7	10 ay önce Gastrojejunostomi	TG + R&Y +D2 LND SRC + HİPEC	7s	Nötropeni
8	Primer mide Ca + PK	TG + R&Y + D2 LND SRC + HİPEC	7s	yok
9	Primer mide Ca + PK	TG +R&Y + D2 LND SRC + HİPEC	7,5s	Plevral efüzyon
10	Primer mide Ca + PK	Total kolektomi + İAJPA + TG + R&Y + D2 LND SRC + HİPEC	10s	yok

Ca: Kanser, PK: Peritoneal karsinomatozis, TG+R&Y+D2 LND: Total gastrektomi Roux-n &Y+D2 lenf nodu diseksiyonu, SRC + HİPEC: Sitoredüktif cerrahi + hipertermik intraperitoneal kemoterapi, s: Saat, İAJPA: İleoanal J poş anastomoz

Organ rezeksiyonları (n)	Yapılan işlem sayıları (SS)
Omentum	7
Diyafram	2
İleum-jejunum	3
Karaciğer	4 olguda segmentektomi 1 olguda sol lateral segmentektomi 1 vakada sol lobektomi
Kolonrektum	3
Pankreas	2
Safra kesesi	3
Dalak	3
Paraaortik lenf nodu diseksiyonu	2
Total abdominal histerektomi + Bilateral salpingooferektomi	1

SD: Standart sapma, CRS: Sitoredüktif cerrahi, HİPEC: Hipertermik intraperitoneal kemoterapi

takip ve tedavisi devam etmekte olup en uzun takip süresine sahip olan olgumuz 15. ayındadır.

### Tartışma

Mide kanserinin daha sık görüldü Japonya, Çin ve Kore gibi ülkelerde peritoneal karsinomatozis eşlik etmesinde sağkalım 1 yıldan daha az olup primer tümör kontrol altına alınsa dahi 5 yıllık sağkalımın olmadığı bildirilmektedir (3,13,14). Mide serozasının invazyonuyla hastalık yeni bir aşamaya geçip bu aşamada lenf nodu istasyonlarındaki metastazlar daha sıklıkla saptanmaktadır. Serozal tutulumun bir diğer sonucuda tümör hücrelerinin dökülerek peritoneal karsinomatoza öncülük etmesidir (15). Yapılan araştırmalarda mide kanserinin

solid organ metastazları ve buna bağlı gelişen mortalite oranı %40'larda iken daha erken mortalite ile giden peritoneal karsinomatozis eşlik ettiği durumda ise bu oran %60'lardadır (16,17).

Günümüzde peritoneal karsinomatozisli kolorektal ve jinekolojik kanserlerdeki sağkalıma olumlu etkisi gösterilmiş etkenler yeni kuşak sistemik kemoterapotikler ve uygun hastalarda yapılan SRC + HİPEC işlemidir (18). SRC + HİPEC uygulamasından alınan olumlu sonuçlar multidisipliner hasta yaklaşımıyla, daha agresif seyreden pankreas ve mide kanserlerinde uygulanabilirliğinin son iki dekatta sorgulanmasına neden olmuştur (19). Özellikle Asya toplumlarında daha sık gözükken ve dünyada kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada olan mide kanserinde sağ kalımı uzatmaya yönelik yeni stratejiler araştırmalarda geniş yer bulmuş ve bunun sonucu olarak günümüzde ileri evre mide kanserlerinde neoadjuvan kemoterapotikler ve profilaktik HİPEC uygulaması güncel literatürde yerini almaya başlamıştır (14).

Abdominal diğer organların kanserlerinde solid organ metastazları daha sık gözükürken mide kanserlerinde metastazın en fazla görüldüğü bölge peritondur. PK'nin geliştiği durumlarda sağkalım 3-6 ayla sınırlı olup beslenme bozukluğuna ve kansere bağlı mortalite kısa sürede gelişebilmektedir. Başlıca apendiks, mezotelyoma, over ve kolon kanseri kaynaklı peritoneal karsinomatoziste SRC + HİPEC'nin olumlu etkisi; mide kanserinin periton metastazlarındada yer alabileceğini düşündürmüştür. Fakat bu durum mide kanserinde yaygın implantlardan ziyade, lokal ileri rezektabl hastalıklarda SRC + HİPEC uygulanması yönündedir. Tu ve ark. (15) tarafından yapılan bir çalışmada mide kanserinde SRC + HİPEC uyguladıkları 231 hastada bir yıllık sağkalımı %84 olarak saptamış olup yöntemin efektif ve güvenli bir modalite olduğunu bildirmişlerdir. Yine Avrupa'dan Yarema ve ark. (7) tarafından yapılan

başka bir çalışmada ise uygun hastalarda SRC ve HIPEC'nin sağkalıma olumlu katkıları olduğu ve sağkalımı 22,5 aya kadar çıkardığı bildirilmiştir. Bu çalışmada yine işlemin güvenli ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğinde vurgulanmıştır.

SRC + HIPEC uygulamasının ilk tanımlandığı süreçten itibaren cerrahları, böyle bir agresif cerrahi sonrasında metabolizmayada katabolik etkileri olabileceği gösterilen yüksek basınçlı HIPEC uygulamasının komplikasyonlara neden olabileceğini gündeme getirmiştir. Bu konuda ilk uygulanan yıllarda her ne kadar kolorektal cerrahide normal kanser cerrahisine göre SRC + HIPEC uygulamasında daha fazla morbidite (yara problemleri, ileus, anastomoz kaçakları) bildirilmişse de son 20 yılda ekiplerin multidisipliner olarak çalışıp daha fazla deneyim elde etmesiyle bu oranlar normal kanser cerrahisi ile benzer hale gelmiştir (14).

SRC'de hem postoperatif gelişebilecek komplikasyonların hemde sağkalıma etkisi konusundaki en iyi tanımlanmış parametrelerden biride Sugarbaker (20) tarafından tanımlanan peritoneal karsinomatozis indeks skorudur. Bu skorlama sisteminde abdominal boşluk 13 bölgeye ayrılarak implantların büyüklüğüne görede 0'dan 3'e kadar derecelendirilmektedir. Bu elde edilen skor ile şu anki güncel literatürde abdominal kaynaklı kolorektal gibi tümörlerde skorun 20'ye kadar olması bu işlemin uygulanabilirliğini göstermektedir. Coccolini ve ark. (21) PCI cut-off değerini 12 olarak bildirmişler bunun üzerindeki değerlerin kötü prognozla seyrettiğini vurgulamışlardır. Son olarak, Chia ve ark. (22) tarafından yapılan çalışmada PCI skorunun 7'nin üzerinde olmaması mide kanserinde de bu işlemin uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Ameliyat sonrası gelişebilecek morbidite ve mortaliteye etki eden diğer faktörler ise yapılan ek organ rezeksiyonları ve hastaların preop dönemdeki ek hastalıklarıdır (23). Prosedür öncesi multidisipliner yaklaşımla ek hastalıklar açısından ameliyat sonrası sürecin başarılı geçmesi için ek hastalıkların yönetimi ayrı bir önem arz etmektedir. Bir diğer gösterilen morbidite ve mortaliteye etkisi olan faktör ek organ rezeksiyonları olup bu konuda yapılan çalışmalar en fazla hepatopankreatobiliyer girişimlerin etkisi olabileceğini göstermektedir. Bizim 10 olgumuzun dördünde majör hepatopankreatobiliyer girişim yapılmış olup bu dört olgudan birisinde sol hepatektomi + subtotal pankreatektomi, bir diğerinde sol lateral segmentektomi yapılmış olup herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Bu noktada cerrahi onkoloji ile beraber olguların hepatopankreatobiliyer aşamasında bu konuda deneyimli bir cerrahın operasyona dahil olmasının olumlu etkisi olduğu kanaatindeyiz.

Mide kanseri için yapılan radikal gastrektomi sonrasında morbidite ve mortalite oranları Wu Z ve ark. (24) tarafından

yapılan çalışmada sırasıyla yaklaşık %20 ve %5 oranında gösterilmiştir. Hastalığın gerek komplikasyon sürecinin yönetimi, gerek sağ kalıma katkısı olacağı düşünülen SRC HIPEC uygulaması yine bu merkezlerde geniş yer bulmuştur. Biz de, bu bilgiler ışığında gerek primer gereksede nüks sonrası mide kanserinde SRC sonrası uyguladığımız ilk 10 olgumuzda bir hastada erken dönem komplikasyon olarak anastomoz kaçağı görüldü bu durum özefagostomi ile kontrol altına alındı. Sağkalım açısından olgularımız değerlendirildiğinde en uzun takip süresine sahip olgumuz 15. ayında olup, olgularımızda şu ana kadarki takiplerinde nüks saptanmamış olup hastaların taburculuk sonrası post op sistemik KT'si planlanmıştır.

## Sonuç

Güncel tedavi stratejilerinin bir tanesinide intraperitoneal kemoterapi ile neoadjuvan kemoterapi tedavisinin birlikte uygulanması olup bunun overall survivala ve hastalısız sağkalıma olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir.

Bu sonuçlar ışığında literatüre katkısı olacağını düşündüğümüz peritoneal karsinomatozisli mide kanserlerinde total gastrektomi R&Y özefagojejunostomi D2 lenf nodu diseksiyonuna eklenen SRC + HIPEC uygulamasındaki deneyimimizi sunmakla beraber, daha fazla randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yakın gelecekte PK veya ileri evre olmayan mide kanserlerinde de HIPEC uygulamasının gündeme geleceğini düşünmekteyiz.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Ö.D. Dizayn: S.Y., M.K. Veri Toplama veya İşleme: Ş.Ç., M.K., S.Y.L. Analiz veya Yorumlama: Ö.D., N.K., Ö.F.Ö. Literatür Arama: S.Y., Ş.Ç. Yazan: Ö.D.

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

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

## Kaynaklar

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: e359-86.
2. Polom K, Marano L, Roviello G, et al. Evolution and emerging future of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in gastric cancer: From treating the incurable to preventing recurrence. *Int J Hyperthermia* 2016;32:173-9.
3. Geng X, Liu H, Lin T, et al. Survival benefit of gastrectomy for gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: a propensityscore matched analysis. *Cancer Med* 2016;5:2781-91.

4. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, et al. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc* 2016;84:18-28.
5. Maeda H, Kobayashi M, Sakamoto J. Evaluation and treatment of malignant ascites secondary to gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2015;21:10936-47.
6. Ji ZH, Peng KW, Yu Y, et al. Current status and future prospects of clinical trials on CRS+HIPEC for gastric cancer peritoneal metastases. *Int J Hyperthermia* 2017;33:562-70.
7. Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2014;30:159-65.
8. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;21:1114-30.
9. Boerner T, Graichen A, Jeiter T, et al. CRS-HIPEC Prolongs Survival but is Not Curative for Patients with Peritoneal Carcinomatosis of Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3972-7.
10. Morales-Soriano R, Esteve-Pérez N, Segura-Sampedro JJ, et al. Current practice in cytoreductive surgery and HIPEC for metastatic peritoneal disease: Spanish multicentric survey. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:228-36.
11. Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res* 2017;29:86-92.
12. Sun J, Song Y, Wang Z, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012;12:526-9.
13. Braam HJ, Schellens JH, Boot H, et al. Selection of chemotherapy for hyperthermic intraperitoneal use in gastric cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015;95:282-96.
14. Coccolini F, Cotte E, Glehen O, et al. Intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:12-26.
15. Tu Y, Tian Y, Fang Z, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the treatment of gastric cancer: A single-centre retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2016;32:587-94.
16. Wei J, Wu ND, Liu BR. Regional but fatal: Intraperitoneal metastasis in gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2016;22:7478-85.
17. Feingold PL, Kwong ML, Davis JL, et al. Adjuvant intraperitoneal chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: A systematic review. *J Surg Oncol* 2017;115:192-201.
18. Murata S, Yamamoto H, Naitoh H, et al. Feasibility and safety of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using 5 fluorouracil combined with cisplatin and mitomycin C in patients undergoing gastrectomy for advanced gastric cancer. *J Surg Oncol* 2017;116:1159-65.
19. Tentes AA, Pallas N, Karamveri C, et al. Cytoreduction and HIPEC for peritoneal carcinomatosis of pancreatic cancer. *J BUON* 2018;23:482-87.
20. Sugarbaker PH. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Coloproctol* 2005;9:95-103.
21. Coccolini F, Catena F, Glehen O, et al. Complete versus incomplete cytoreduction in peritoneal carcinosis from gastric cancer, with consideration to PCI cut-off. Systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:911-9.
22. Chia CS, You B, Decullier E, et al. Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Is Cure a Possibility? *Ann Surg Oncol* 2016;23:1971-9.
23. Wu HT, Peng KW, Ji ZH, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with lobaplatin and docetaxel to treat synchronous peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: Results from a Chinese center. *Eur J Surg Oncol* 2016;42:1024-34.
24. Wu Z, Li Z, Ji J. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:63.



# Mini-open Versus Arthroscopic Rotator Cuff Repair: A Comparison of Clinical Results and Re-tear Rates by Magnetic Resonance Arthrogram

## Mini-açık ve Artroskopik Rotator Manşet Onarımı: Klinik Sonuçların ve Manyetik Rezonans Artrogram ile Yeniden Yırtılma Oranlarının Karşılaştırılması

© Mehmet Ali Talmaç, © Mehmet Akif Görgel, © Mehmet Ali Bozca, © Alp Arya\*, © Mehmet Mesut Sönmez\*\*, © Hacı Mustafa Özdemir

University of Health Sciences, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Orthopaedics and Traumatology, İstanbul, Turkey

\*İstanbul Surgical Hospital, Clinic of Orthopaedics and Traumatology, İstanbul, Turkey

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

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to compare the re-tear rates and clinical results between mini-open and full arthroscopic techniques of the rotator cuff repair.

**Methods:** We retrospectively reviewed a total of 82 patients. Mini-open and full arthroscopic techniques were performed in 30 patients (group MO) and 52 patients (group A), respectively. The main outcome measurements were the University of California at Los Angeles (UCLA) and American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) scores, abduction and external rotation strengths (kg), and re-tear rate on magnetic resonance arthrography. All variables were compared between the groups.

**Results:** The mean age of all patients included in the study was 55.4±6.1 years. Sixty (73.2%) patients were female. The mean follow-up was 12.3±1.4 months. The mean UCLA and ASES scores and external rotation strength in group A were significantly higher than in group MO. The mean abduction strengths were similar. There was no statistically significant difference in terms of re-tear rates.

**Conclusion:** Rotator cuff tears can be successfully treated with either mini-open or arthroscopic techniques. Although there was no statistically significant difference in re-tear rates, full arthroscopic repair had better functional outcomes.

**Keywords:** Arthrography, arthroscopy, rotator cuff tears, shoulder

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, rotator manşet onarımının mini açık ve tam artroskopik teknikleri arasındaki tekrar yırtılma oranlarını ve klinik sonuçları karşılaştırmaktır.

**Yöntemler:** Toplam 82 hastayı retrospektif olarak inceledik. Mini-açık ve tam artroskopik teknikler sırasıyla 30 (grup MO) ve 52 (grup A) hastaya uygulandı. Ana sonuç ölçümleri, Los Angeles Kaliforniya Üniversitesi (UCLA) ve Amerikan Omuz ve Dirsek Cerrahları (ASES) skorları, abduksiyon ve dış rotasyon güçleri (kg) ve manyetik rezonans artrogramda yeniden yırtılma oranı idi.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan tüm hastaların yaş ortalaması 55,4±6,1 yıl idi. Altmış (%73,2) hasta kadındı. Ortalama takip süresi 1,3±1,4 aydı. A grubunun ortalama UCLA ve ASES skorları ve ortalama dış rotasyon gücü MO grubundan anlamlı olarak yüksekti. Ortalama abduksiyon güçleri benzerdi. Yeniden yırtılma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

**Sonuç:** Rotator manşet yırtılmaları mini-açık veya artroskopik tekniklerle başarıyla tedavi edilebilir. Yeniden yırtılma oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen, tam artroskopik tamir daha iyi fonksiyonel sonuçlara sahiptir.

**Anahtar Sözcükler:** Artrografi, artroskopi, omuz, rotator manşet yırtıkları

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Mehmet Ali Talmaç, University of Health Sciences, Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, Clinic of Orthopaedics and Traumatology, İstanbul, Turkey

Phone: +90 555 552 93 29 E-mail: drtalmac2@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7734-6438

**Received/Geliş Tarihi:** 15 March 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 15 March 2019

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

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

**Introduction**

Rotator cuff tears are one of the most common cause of morbidity affecting the shoulder (1). Surgery should be performed for patients with functional impairment and persistent pain (2). However, despite surgery re-tear rates varying between 13% and 68% have been reported in the literature (3-5). Re-tear may be associated with a poor result (6).

Rotator cuff repair can be performed with various techniques (1,7,8). Although full arthroscopic rotator cuff repair is considered the gold standard (9), functional outcomes and re-tear rates are still conflicting when compared with the mini-open technique (1,7,10). In addition, many studies have evaluated re-tear rates with non-contrast magnetic resonance imaging (4,5).

In the present study, we aimed to compare re-tear rates using magnetic resonance (MR) arthrography and clinical results between mini-open and full arthroscopic repair techniques.

**Methods**

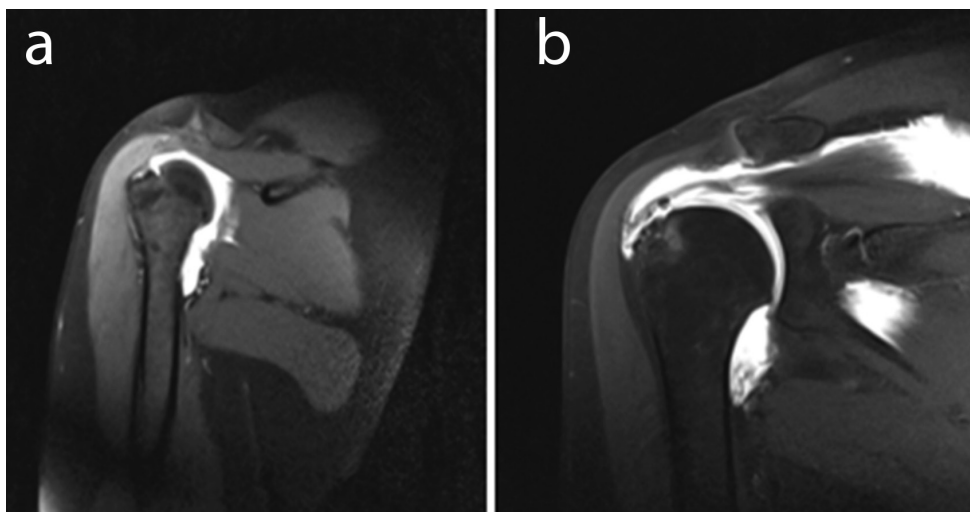
After approval of the institutional review board (08.01.2019/1131), informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

We performed a retrospective analysis of two groups of patients. We found a total of 104 patients ≥40 years of age who were operated for rotator cuff tear in our clinic between January 2016 and January 2018. The patients were selected carefully in order to eliminate confounding pathologies. Table 1 represents our inclusion and exclusion criteria. After eliminating patients with confounding lesions, a total of 82 patients were included in the study. Mini-open and full arthroscopic techniques were used

in 30 patients (group MO) and 52 patients (group A), respectively.

Preoperative properties of patients included age, sex, body mass index (BMI; kg/m<sup>2</sup>), affected side, trauma history, and follow-up duration. Postoperative results at last follow-up included University of California at Los Angeles (UCLA) and American Shoulder and Elbow Surgeons (ASES) scores (11,12), abduction and external rotation strengths (kg), and re-tear rate on MR arthrography. All preoperative properties and postoperative results were compared between the two groups. MR arthrography was used to evaluate postoperative rotator cuff integrity (Figure 1).

Table 1. Inclusion and exclusion criteria	
Inclusion criteria	Exclusion criteria
Age ≥40 years	SLAP lesion
Moderate or large (1-5 cm) rotator cuff tears	Hill-Sachs lesion
Written informed consent	Labral tears
	Hagl lesion
	Glenohumeral arthrosis
	Massive rotator cuff rupture (>5 cm)
	Brachial plexopathy
	Suprascapular neuropathy
	Bilateral rotator cuff tear
	Previous ipsilateral upper extremity surgery
	Cognitive impairment
	Death in follow-up
	A follow-up period of less than 6 months
SLAP: Superior labral tear from anterior to posterior	



**Figure 1.** Re-tear images in coronal magnetic resonance arthrograms of patients who underwent rotator cuff repair with full arthroscopic (a) and mini-open (b) techniques

Ethics committee approval was obtained from the University of Health Sciences Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Clinical Researches Committee (no: 2206) and informed consent was obtained from all patients.

**Surgical Technique**

All procedures were performed in the beach-chair position. In both groups, the surgeon initially evaluated patients arthroscopically.

Patients undergoing mini-open technique underwent initial arthroscopic subacromial evaluation and if needed decompression of the joint. After subacromial bursectomy and debridement of the rotator cuff, the tear size was evaluated. Then the anterolateral portal was extended 3 to 4 cm for a mini-open procedure. After splitting the deltoid, the humeral head was exposed. Using a burr, a superficial abrasion of the greater tuberosity was performed. Two or three bioabsorbable suture anchors were placed in the footprint area. Using a free needle, sutures were passed and secured through the tendon with simple stitches. All knots were tied with four alternating hitches. The deltoid and skin were closed in a standard fashion.

For arthroscopic technique, the initial subacromial evaluation and decompression were identical to that performed for the mini-open procedure. Using two bioabsorbable anchors and two metal anchors, the double-row technique was initiated for the repair. After passing sutures through the tendon, all knots were tied with four alternating half hitches. The postoperative rehabilitation regimen was identical to that for the mini-open group.

The postoperative rehabilitation protocol for both techniques included a period of immobilization for 3-6 weeks postoperatively, followed by an active range-of-motion program at 3-6 weeks and strengthening at 6-12 weeks (6). The characteristic features of the tear were evaluated intra-operatively. Patients with a non-retracted rotator cuff tear, 1-3 cm or 3-5 cm in size, were included in the study.

**Statistical Analysis**

SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. Descriptive statistics were given as number and percentage for categorical variables and were given as mean and standard deviation for numerical variables. The independent two group comparisons were made by the Mann-Whitney U test because the numerical variables did not meet the normal distribution. Dependent group comparisons were made with the Wilcoxon test when numerical variables differences did not meet normal distribution and with the paired samples t-test

when differences of numerical variables provided normal distribution. The ratios in the groups were compared with the chi-square test. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

**Results**

The mean age of all patients included in the study was 55.4±6.1 years. Sixteen (73.2%) patients were female. Thirty-eight (46.3%) patients had rotator cuff tear in the right shoulder. The mean follow-up was 12.3±1.4 months. Preoperative properties of the patients are shown in Table 2. The mean age, BMI, follow-up duration, gender and affected side distribution, and rate of trauma history were similar between the groups.

Clinical and MR arthrography results were evaluated at the end of the follow-up. The mean UCLA and ASES scores and external rotation strength in group A were significantly higher than in group MO. The mean abduction strengths were similar between the groups. Although, evaluation of the MR arthrography results revealed a higher rate of re-tear in all-arthroscopic repair than mini-open repair for rotator cuff tears, there was no statistically significant difference. Comparison of postoperative results is summarized in Table 3.

**Table 2. Preoperative properties of patients**

Variable	Group MO (n=30)	Group A (n=52)	p
Age (year); (mean ± SD)	55.3±7.2	55.5±5.4	0.958
Male/Female; n	8/22	14/38	0.980
BMI (kg/m <sup>2</sup> ); (mean ± SD)	32.3±4.3	30.2±5.4	0.114
Right/Left; n	16/14	22/30	0.335
Trauma history; n (%)	2 (6.7)	2 (3.8)	0.621
Follow-up duration (months); (mean ± SD)	11.9±1.5	12.4±1.4	0.141

SD: Standard deviation, n: number of the patients, BMI: Body mass index, kg: Kilogram, %: percentage

**Table 3. Comparison of postoperative results**

Variable	Group MO (n=30)	Group A (n=52)	p
UCLA score; (mean ± SD)	28.6±2.0	30.1±1.8	0.002
ASES score; (mean ± SD)	89.7±1.9	91.5±3.8	0.015
Abduction strength (kg); (mean ± SD)	5.06±0.36	5.12±0.30	0.529
External rotation strength (kg); (mean ± SD)	5.55±0.18	5.78±0.33	<0.001
Re-tear in MR arthrography; n (%)	4 (13.3)	14 (26.9)	0.152

UCLA: The University of California at Los Angeles, ASES: American Shoulder and Elbow Surgeons, SD: Standard deviation, MR: Magnetic resonance, kg: Kilogram, n: Number of the patients, %: percentage



## Discussion

Since the implementation of the all-arthroscopic rotator cuff repair technique, there have been considerable discussions over the benefits of this procedure compared to the mini-open technique (13,14). The all-arthroscopic repair technique is a popular modality for the treatment of rotator cuff tears and it is becoming more popular as the number of experienced surgeons in the field continues to increase (15). The necessity of acromioplasty during rotator cuff repair is controversial (16). However in our opinion, it will provide a better surgical view of the space for the rotator cuff tendons. In our study, anteroinferior acromioplasty procedure was performed in all patients.

In the literature, the age of patients who underwent rotator cuff repair remains between 54 and 66 years and more than half of the patients are female (1,17). The present study demonstrated that the mean age and gender distribution in both groups were similar and consistent with the literature. Bayle et al (7). reported that the etiology of rotator cuff tear was trauma in 30% of 87 patients. However, we found that only four of 82 patients had a history of trauma.

In many studies which evaluated rotator cuff tears, UCLA and ASES shoulder scores were used as a clinical outcome measurement (10,18). Zhang et al (1). reported that UCLA and ASES shoulder scores were similar between two techniques. However, in this study, UCLA and ASES shoulder scores were significantly higher than mini-open repair.

Other clinical outcome measurements of our study were abduction and external rotation strengths (kg). In accordance with the literature, we found that the mean abduction strength was similar between the groups. However, this study demonstrated that all-arthroscopic group had more external rotation strength.

These results suggested that the all-arthroscopic technique is superior to mini-open in terms of clinical outcomes.

In a systematic review by Bedeir et al (19)., the re-tear rate for arthroscopic repair of rotator cuff tear was evaluated. They reviewed 14 studies with a total of 260 rotator cuff re-tears and found that the re-tear rate for the double-row technique was 43%. Zhang et al. (1) reported that the incidence of re-tear was higher in patients undergoing arthroscopic rotator cuff repair than in those operated using the mini-open technique. However, in our study, the re-tear rate for all patients was 22% and there was not a statistically significant difference between the groups.

## Study Limitations

Despite our informative findings, this study has some limitations, including its retrospective design, relatively small

sample size, as well as the lack of subgroup analysis of patients according to moderate and large rotator cuff tears, and lack of post-hoc power analysis. However, the most important strength of this study was the single-center setting.

## Conclusion

The present study indicates that moderate to large rotator cuff tears can be successfully treated with either mini-open or arthroscopic techniques. Although there was no statistically significant difference in terms of re-tear rates, full arthroscopic repair has better functional outcomes in terms of UCLA and ASES scores and external rotation strength.

## Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: M.M.S. Concept: M.A.T. Design: A.A., M.A.B. Data Collection or Processing: M.A.G. Analysis or Interpretation: M.M.S. Literature Search: M.A.G., H.M.Ö. Writing: M.A.T., M.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. Zhang Z, Gu B, Zhu W, et al. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: a prospective, randomized study with 24-month follow-up. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2014;24:845-50.
2. Carr A, Cooper C, Campbell MK, et al. Effectiveness of open and arthroscopic rotator cuff repair (UKUFF): a randomised controlled trial. *Bone Joint J* 2017;99-B:107-15.
3. Harryman DT 2nd, Mack LA, Wang KY, Jackins SE, Richardson ML, Matsen FA 3rd. Repairs of the rotator cuff. Correlation of functional results with integrity of the cuff. *J Bone Joint Surg Am* 1991;73:982-9.
4. Bishop J, Klepps S, Lo IK, et al. Cuff integrity after arthroscopic versus open rotator cuff repair: a prospective study. *J Shoulder Elbow Surg* 2006;15:290-9.
5. Boileau P, Brassart N, Watkinson DJ, et al. Arthroscopic repair of full-thickness tears of the supraspinatus: does the tendon really heal? *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1229-40.
6. Fehringer EV, Sun J, VanOeveren LS, et al. Full-thickness rotator cuff tear prevalence and correlation with function and co-morbidities in patients sixty-five years and older. *J Shoulder Elbow Surg* 2008;17:881-5.
7. Bayle X, Pham TT, Faruch M, et al. No difference in outcome for open versus arthroscopic rotator cuff repair: a prospective comparative trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 2017;137:1707-12.
8. Porto Fde M, Alves MW, de Andrade AL. Evaluation of patients undergoing rotator cuff suture with the modified mason-allen technique. *Acta Ortop Bras* 2013;21:167-9.

9. Randelli P, Cucchi D, Ragone V, et al. History of rotator cuff surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:344-62.
10. Yang J Jr, Robbins M, Reilly J, et al. The Clinical Effect of a Rotator Cuff Retear: A Meta-analysis of Arthroscopic Single-Row and Double-Row Repairs. *Am J Sports Med* 2017;45:733-41.
11. Nutton RW, McBirnie JM, Phillips C. Treatment of chronic rotator-cuff impingement by arthroscopic subacromial decompression. *J Bone Joint Surg Br* 1997;79:73-6.
12. Michener LA, McClure PW, Sennett BJ. American Shoulder and Elbow Surgeons Standardized Shoulder Assessment Form, patient self-report section: reliability, validity, and responsiveness. *J Shoulder Elbow Surg* 2002;11:587-94.
13. Kim SH, Ha KI, Park JH, et al. Arthroscopic versus mini-open salvage repair of the rotator cuff tear: outcome analysis at 2 to 6 years' follow-up. *Arthroscopy* 2003;19:746-54.
14. Tauro JC. Arthroscopic rotator cuff repair: analysis of technique and results at 2- and 3-year follow-up. *Arthroscopy* 1998;14:45-51.
15. Ji X, Bi C, Wang F, et al. Arthroscopic versus mini-open rotator cuff repair: an up-to-date meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthroscopy* 2015;31:118-24.
16. Sun Z, Fu W, Tang X, et al. Systematic review and Meta-analysis on acromioplasty in arthroscopic repair of full-thickness rotator cuff tears. *Acta Orthop Belg* 2018;84:54-61.
17. Tudisco C, Bisicchia S, Savarese E, et al. Single-row vs. double-row arthroscopic rotator cuff repair: clinical and 3 Tesla MR arthrography results. *BMC Musculoskelet Disord* 2013;14:43.
18. Boyer P, Bouthors C, Delcourt T, et al. Arthroscopic double-row cuff repair with suture-bridging: a structural and functional comparison of two techniques. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015;23:478-86.
19. Bedeir YH, Schumaier AP, Abu-Sheasha G, et al. Type 2 re-tear after arthroscopic single-row, double-row and suture bridge rotator cuff repair: a systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2019;29:373-82.



# Altmış Bir Ekstrapulmoner Örnekte Anti-tüberküloz İlaç Duyarlılık Sonuçlarının MGIT Yöntemi İle Araştırılması

## Investigation of Anti-tuberculous Drug Sensitivity Results in Sixty-one Extrapulmonary Samples Using the MGIT Method

Sevtaş Şenoğlu, Meyha Şahin\*, Filiz Pelivanoğlu\*\*, Gönül Şengöz\*\*

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Şirnak Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şirnak, Türkiye

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

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, akciğer-dışı tüberküloz (TB) örneklerinde üremiş olan *Mycobacterium tuberculosis* kompleks (MTBC) izolatlarının majör TB ilaçları olan izoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomisin (SM) ve etambutole (EMB) olan duyarlılıklarını "Mikobakteri Üreme indikatör tüpü (MGIT)" yöntemi ile değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Bu geriye dönük, kesitsel çalışmada Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında akciğer-dışı organlardan alınmış örnekler MGIT ve L-J besiyerlerine ekilmiş, üremiş olan etkenler arasından BD MGIT TBc İdentifikasyon testi (TBc ID) ile MTBC olarak tanımlanmış olan izolatların INH, RIF, SM ve EMB olan duyarlılıkları BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) yöntemi ile araştırılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamızda mikobakteri kültürü yapılması istenen 6018 örnekten 275'inde (%4,6) MTBC izole edildi. MTBC üremesi olan örneklerin 160'ı (%58) akciğer-dışı organlara, 115'i (%42) akciğere aitti. Anti-TB ilaç duyarlılığı bakılabilen 61 akciğer-dışı izolatın 41'inde (%67,2) inde herhangi bir ilaca direnç saptanmazken, INH'ye %27,8, RIF'e %3,2, EMB'ye %14,7, SM'e %11,5 oranında dirençli olarak bulunmuştur.

**Sonuç:** Ekstrapulmoner örneklerden elde edilen MTBC izolatlarında tespit edilen INH + RIF direnci ülkemizde yapılmış olan çalışmalardakilere benzer olup, özellikle INH direnç oranındaki yükseklik hastalığın tedavisi ve kontrolü açısından dikkat çekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Anti-TB duyarlılık, *M. tuberculosis* kompleks, MGIT, Türkiye

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) strains produced in non-pulmonary samples against major tuberculosis (TBc) drugs, including isoniazid (INH), rifampin (RIF), streptomycin (SM), and ethambutol (EMB), using the Mycobacterium Growth Indicator Tube (MGIT) method.

**Methods:** In this retrospective, cross-sectional study, samples taken from non-pulmonary organs between January 2008 and September 2013 were cultivated in the MGIT, on Lowenstein-Jensen (LJ) media and MTBC isolates identified by Becton Dickinson (BD) MGIT TBc Identification test (TBc ID) were investigated in terms of susceptibility against TBc drugs including INH, RIF, SM and EMB by BACTEC MGIT 960 (Becton Dickinson, USA).

**Results:** In our study, MTBC was isolated in 275 (4.6%) of 6018 samples that were incubated in MGIT and LJ media. Of 275 MTBC isolates, 160 (58%) belonged to non-pulmonary organs and 115 (42%) to the lung. While a resistance to those anti-tuberculosis drugs was not detected in 41 (67.2%), the resistance rates were 27.8% for INH, 3.2% for RIF, 14.7% for EMB, and 11.5% for SM.

**Conclusions:** The rate of resistance to INH + RIF detected in the MTBC isolates cultured from extrapulmonary samples was found to be similar to those reported in other studies from Turkey. The high rate of resistance to INH should be taken into consideration in the treatment and management of TBc.

**Keywords:** Anti-tuberculous susceptibility, *M. tuberculosis* complex, MGIT, Turkey

## Giriş

Tüberküloz (TB) *Mycobacterium tuberculosis* basili tarafından oluşturulan bir enfeksiyon hastalığıdır. Günümüzde, en fazla hastalandıran ve ölüme neden olan hastalık olma özelliğini korumaktadır. Bu haliyle önemli bir toplum sağlığı sorunudur (1-7). Son yıllarda, immün sistemi baskılayan [Human Immunodeficiency Virus (HIV)] enfeksiyonu ile malignitelerin oranındaki artış ve sosyoekonomik sorunların sonucu olarak TB enfeksiyonu ile enfekte birey sayısında artış görülmektedir (4,5). Yeni olguların %3,9'unda ve önceden tedavi edilenlerin %21'inde çok ilaca dirençli TB saptanmaktadır [Multi Drug Resistant (MDR-TB)]. İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü ile enfekte kişilerde TB gelişimi çok daha sıktır. Afrika'da TB hastalarının %81'i HIV/AIDS ile de enfektedir. Tüm dünyada 2015'de 10,4 milyon yeni olgu tespit edilmiş (%11'i HIV ile koinfekte) ve 1,4 milyon insan da TB'den ölmüştür, bunların 400.000'i HIV ile enfektedir (4). Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2015 yılı raporunda, Türkiye'de 2013 yılında 13170 TB hastası bildirilmiştir ve bunun 12352'si yeni tanıdır. Hastaların %60'ı (8042 hasta) akciğer tutulumu, %4,6'sı (613 hasta) akciğer + akciğer dışı tutulum ve %35,4'ü (4754 hasta) akciğer dışı organ tutulumu göstermiştir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda ekstrapulmoner TB görülme oranı plevranın çalışmalara dahil edilip edilmemesine göre %3,2 ile %46 arasında değişmektedir (8,9). Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Dairesi Başkanlığı'nın 2015 yılı raporunda, Türkiye'de 2013 yılında tüm olgularda akciğer TB oranı %64,5 iken, EPTB oranı %35,5 olarak bildirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) "2016 Global TB Raporu" na göre ise ekstrapulmoner TB oranı %15'tir ve en sık ekstratorasik Laparoskop (LAP) (%30,9) görülmektedir (4,5).

Anti-TB ilaç direnci sürveyansı TB kontrol programları başarısını değerlendirmede önemli bir yöntemdir. Antibiyotik duyarlılık sonuçları olmaksızın verilen TB tedavisi hem başarısızlık hem de direnç gelişim riskini arttırmaktadır. İzolasyon, identifikasyon ve duyarlılık deneyi sonuçlarının en kısa süre içerisinde elde edilmesi de tedavi başarısının en önemli basamağıdır. Bu yüzden standart tedavi protokolü yerine her hastaya antibiyotik test duyarlılık sonuçlarına göre tedavi başlanması önerilmektedir. Testin; klinik gereklilik ve üçüncü ayda tedaviye yanıtızlık durumunda tekrarlanması ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi'ne göre test sonuçlarının en geç 28-30 günde bildirilmesi, dirençle savaşta ve doğru tedavide önemlidir (10-12). Tanı için kültür pozitifliği, histolojik kanıt veya güçlü klinik delile ihtiyaç vardır. WHO tanıda mikroskopik inceleme ile birlikte 2010 yılından beri hızlı moleküler test olan Xpert® *M. tuberculosis*/rifampisin tahlili (Cepheid, Sunnyvale USA) yöntemini önermektedir. Referans yöntem ise kültürdür (4). Mikobakterilerin hızlı tanısında

sıvı besiyerlerinin kullanıldığı radyometrik, florometrik ve kolorimetrik yöntemler kullanılmaktadır. Mikobakterilerin ilaç duyarlılıklarının araştırılması agar proporsiyon standart yöntemdir. Sıvı besiyerlerinde yapılan duyarlılık testleri, birinci basamak anti-TB ilaçlar güvenilir ve hızlıdır (13).

Bu çalışmada MGIT yöntemi ve L-J kültürü ile *M. tuberculosis* kompleks (MTBC) üretilen ve MGIT yöntemi ile antibiyotik duyarlılık testi yapılan 61 ekstrapulmoner örneğin duyarlılık sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında mikobakteri kültürü çalışılmak üzere materyallerin ekimi Ocak 2008-Mayıs 2012 yılları arasında kültür işlemi L-J besiyerine, Mayıs 2012-Eylül 2013 yılları arasında da hem MGIT besiyerine (4 mL modifiye Middlebrook 7 H9 Broth + %1,0 CO<sub>2</sub>, pH 6,7) hem L-J besiyerine yapılmıştır. 2008-Mayıs 2012 yılları arasında L-J besiyerine ekilip üremesi olup EZN boyama ile pozitif saptanarak saklanan suşlardan kontamine olmayan ve yeterli koloniye sahip olanlar MGIT tüpüne tekrar ekildi. Mayıs 2012 ve Eylül 2013 yılları arasında laboratuvara kabul edilen materyaller, homojenizasyon-dekontaminasyon-konsantrasyon işlemleri tamamlandıktan sonra ekimi MGIT ve L-J besiyerlerine yapıldı. İzole edilen suşlar, MTBC suşlarından salınan MPT64 protein fraksiyonunu saptayan BD MGIT TBc Identification Testi (TBc ID) kullanılarak tanımlanmış ve bu suşlar MTBC olarak isimlendirilmiştir. MTBC complex suşunun, MGIT 960 (Becton Dickinson, USA) yöntemi ile primer ilaçlara karşı anti-TB duyarlılık testleri yapılmıştır. Üretilen MTBC izolatları MGIT 7 mL tüpüne pasajlanarak antibiyotik duyarlılıkları çalışılmıştır. Kalite kontrol amacı ile primer antimikobakteriyel ilaçların her birine tamamen hassas H37Rv referans suş (ATCC 27294) çalışmaya dahil edilmiştir. Her hasta için birden fazla gönderilen klinik örnekler arasında sadece tek örnekten izole edilen suş çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaların tüm aşamaları sınıf II biyolojik emniyet kabini içerisinde yapılmıştır.

## Bulgular

"Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi" Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarında Ocak 2008-Eylül 2013 tarihleri arasında mikobakteri kültürü yapılması istenen 6018 örnekten 275'inde (%4,6) MTBC üretili. MTBC üremesi olan materyallerin 115'i (%42) pulmoner, 160'ı (%58) ekstrapulmonerdi. İzole edilen 160 ekstrapulmoner örneğin 61'ine anti-TB ilaç duyarlılığı bakıldı. Bu 61 örneğin ait olduğu hastaların yaş dağılımı 10-83 yıl, ortalama yaş 43,9 olarak tespit edildi. On beş yaş altı hasta sayısı altı (%10) ve 15-64 yaş arası hasta sayısı 41 (%67) idi. Altmış bir ekstrapulmoner materyale ait MTBC suşunun

37'si (%69) erkek, 24'ü (%31) kadın hastalara aitti. Kültür pozitif 61 ekstrapulmoner örnek içinde %21 oran ile en fazla servikal lenfadenopati materyali bulunup onu %18 ile beyin omurilik sıvısı (BOS) materyali izlemekteydi (Grafik 1).

BACTEC MGIT 960 ile yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucu 61 MTBC complex suşunun anti-TB ilaç direnç sayı ve oranları Tablo 1'de görülmektedir.

İzole edilen 61 suşun 2'sinde (%3,2) INH ve RIF ile birlikte direnç olup MDR-TB olarak saptandı. Çalışılan 61 suşun 20'si (%32,8) en az bir antibiyotiğe dirençli bulundu ve yedi suşta (%11,5) iki ilaca direnç, dört suşta (%6,5) üç ilaca direnç saptandı. En fazla ilaç direnci Pott/psoas absesinde (%34,3) görülmüştür. İzole edilen BOS örneklerinden 4 (%11,3) suşta herhangi bir ilaca karşı direnç tespit edilmiştir. Materyallere göre direnç oranları Tablo 2'de görülmektedir.

### Tartışma

Çalışmamızda en yüksek direnç oranı servikal LAP örneklerinde (%21,3) görülmüş olup onu %18 ile BOS materyali izlemiştir. Olgularımızda EPTB oranının yüksek olması, bölgemiz için ekstrapulmoner TB'un önemli bir sağlık sorunu olduğunu göstermekte ve ekstrapulmoner TB'un klinik prezantasyonu hakkında dikkatli olunması, tanı ve tedavide hassas davranılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

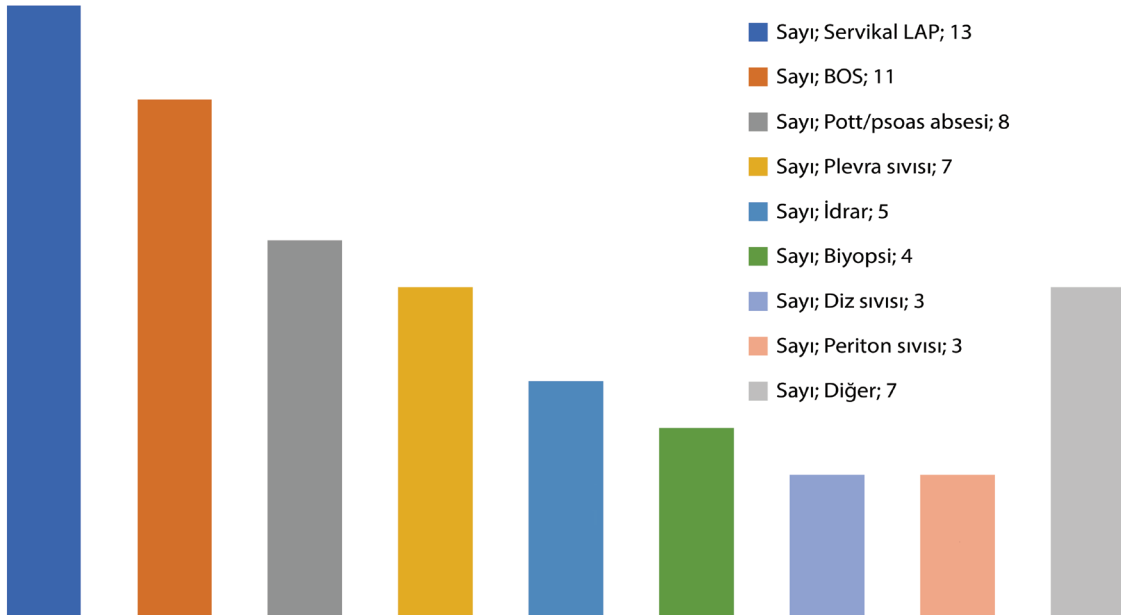
Çalışmamızda INH direnci %27,8, RIF direnci %3,2, EMB direnci %14,7 ve SM direnci %11,5 olarak bulunmuştur.

Dünya genelinde yapılmış pekçok çalışmada en sık direncin INH'ye karşı olduğu bildirilmektedir. Türkiye'de ise yapılan çalışmalarda INH ve SM direnci ilk sıralarda yer almaktadır (14). Bu durumun INH ve SM'nin tedavi ve profilaksisinde en fazla kullanılan ilaçlar olmalarına ve streptomisin TB dışı nedenlerle de yaygın kullanımına bağlı olabileceği düşünülmektedir (15). Türkiye'de yapılan bazı çalışmalarda direnç oranları INH için %2,9-24,6 arasında, RIF için %0-15,8, SM için %2,1-19,2, EMB için %2-18,8 arasında bildirilmektedir. Değişik merkezlerin sonuçları Tablo 3'de gösterilmektedir.

Yaşar ve ark. (23) yaptığı bir çalışmada 229 *M. tuberculosis* suşunu inceledikleri çalışmalarında; konvansiyonel biyokimyasal yöntemlerle MTBC olarak tanımlanan ve E-test yöntemi ile anti-TB duyarlılıkları belirlenen 117 ekstrapulmoner suşun 47'si apse, 30'u BOS, dokuzu LAP biyopsi materyallerine aittir. Elli dokuz suşta E-test yanında L-J proporsiyon yöntemi de uygulanmış ve pulmoner örneklerde INH ve RIF direnci %7, SM direnci %3 iken EMB direnci %0 olarak saptanmış. Ekstrapulmoner

**Tablo 1. Suşların antiTB direnç oranları**

Anti-mikobakteriyel	Duyarlı (n)	Dirençli (n)	Oran (%)
Rifampisin	59	2	3,2
Streptomisin	54	7	11,5
Etambutol	52	9	14,7
İzoniazid	44	17	27,8



**Grafik 1.** Altmış bir ekstrapulmoner örneğin dağılımı  
Diğer: Ekstremitte abse materyalleri, meme absesi

LAP: Laparoskopi, BOS: Beyin omurilik sıvısı

	SM	INH	RIF	EMB	İlaç direnci olan	Dirençli ilaçlar	%
Materyal (n)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
BOS (11)	1 (%9)	3 (%27)	0	1 (%9)	4	5	11,3
Biyopsi (4)	0	1 (%25)	0	2 (%50)	2	3	1,7
Diz sıvısı (3)	0	1 (%33)	0	0	1	1	8,3
İdrar (5)	0	1 (%20)	0	2 (%40)	2	3	15
Periton (3)	0	1 (%33)	0	1 (%33)	1	2	16,6
Plevra (7)	2 (%28)	2 (%28)	1 (%14)	1 (%14)	2	6	21,4
Pott/Psoas absesi (8)	3 (%37)	5 (%62)	1 (%12)	2 (%25)	5	11	34,3
Servikal LAP (13)	1 (%7)	2 (%15)	0	0	2	3	7
Diğer (7)	0	1 (%14)	0	0	1	1	3,5
Toplam	-	-	-	-	20	35	-

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, EMB: Etambutol, n: Sayı, BOS: Beyin omurilik sıvısı, LAP: Laparoskopik, Diğer: Ekstremitte apse materyali, meme absesi

Kaynak	Yıl	Yöntem	Örnek (n)	EPTB örnek (n)	SM	INH	RIF	ETM	İkili direnç	Üçlü direnç	Dörtlü direnç	MDR-TB
Aydın ve ark. (14)	2003-2005	BACTEC	125	16	19,2	23,2	8	4	8	3,2	3,2	*
Öz ve ark. (15)	2004-2011	BACTEC+ Mycolor TK	284	45	2,1	14,4	7	2,8	3,9	2,4	0,7	4,6
Saral ve ark. (16)	1998-2004	BACTEC	442	69	9,9	24,6	15,,	18,8	*	*	*	14,7
Dündar ve ark. (17)	2007-2008	BACTEC	157	24	4	13	0	3	8	1	0	5
Tuncer ve ark. (18)	2001-2006	BACTEC	905	*	5,2	11,7	5,7	4,9	5,4	2,6	0,6	4
Aydın ve ark. (19)	2005-2010	BACTEC	212	60	5,2	6,1	0,5	2,4	8	2,8	0,9	4,8
Gönülgür ve ark. (20)	2004-2006	BACTEC	158	20	11,4	17,7	4,4	5,1	7,6	1,2	0,6	3,8
Karadağ ve ark. (21)	*	BACTEC	50	16	4	8	4	2	6	2	*	4
Alışkan ve ark. (22)	2005-2010	BACTEC	373	80	2,1	2,9	0,5	3,2	3,5	1,3	0,3	2,1
Çalışmamızda	2008-2013	BACTEC	61	61	11,5	27,8	3,2	14,7	12	6,5	0	3,2

SM: Streptomisin, INH: İzoniazid, RIF: Rifampisin, EMB: Etambutol, n: Sayı, MDR-TB: Çoklu ilaç dirençli tüberküloz, EPTB: Ekstrapulmoner tüberküloz  
\*: belirtilmemiş

örneklerde INH, RIF, SM direnci %1 oranında saptanırken EMB'de direnç saptanmamıştır. Yapılan çalışmada ekstrapulmoner örneklerde pulmoner örneklerle göre direncin düşüklüğüne dikkat çekilmiştir.

Hindistan'da 2012 yılında Maurya ve ark. (24) yaptığı bir çalışmada MGIT kültür yöntemi ile izole edilen 165 ekstrapulmoner MTBC suşunda yapılan antibiyotik duyarlılık testleri sonucu primer direnç INH %27,6, RIF %14,6, ETM %14,6, SM %13,8 olarak saptanırken, sekonder direnç INH %38,1, RIF %21,4, ETM %19,1 ve SM %23,8 oranında saptanmıştır. MDR-TB yeni olgularda %11,4, önceden tedavi almışlarda %19,1 oranında saptanmıştır. Bu rakamlar bizim bulgularımıza göre yüksektir. Kore'de Lee

ve ark. (25) 2006-2013 yılları arasında 1431'i yeni 314'ü önceden tedavi görmüş 1745 hasta ile yapılan çalışmada, tespit edilen *M. tuberculosis* izolatlarının 1610'u (%92,3) pulmoner, 135'i (%7,7) ekstrapulmoner örneklerle ait bulunmuş. Bin yedi yüz kırk beş hastada 338 (%19,4) izolat herhangi bir ilaca karşı direnç gösterilmiş ve %15,5 ile en yüksek ilaç direnci INH'ye karşı saptanmış. RIF %7, ETM %6,7, SM %5,4 olarak bulunmuş. Yeni olgu EPTB'lerde INH %12,8, RIF %5,1, ETM %5,1, SM %4,3, önceden tedavi almışlarda INH %16,7, RIF %5,6, ETM %5,6, SM %5,6 olarak saptanmıştır. MDR olgu yeni olgularda %5,8, önceden tedavi alanlarda %20,1 ve toplam olgularda %8,3 olarak saptanmıştır. INH ve SM direnç oranları bizim

çalışmamıza göre düşüktür. Maria Korzeniewska- Koseła ve ark. (26) 2012 yılında Polonya'da tespit edilen 7542 TB olgusunu incelemiştir. Olguların 6665'i (%88,4) yeni olgu olarak tespit edilmiştir. Olguların 7018'i (93)pulmoner, 524'ü (%6,9) ekstrapulmoner TB olup, toplamda 5070'i (%67,2) kültürle konfirme edilmiştir. EPTB olgularının ise %38,2'si kültürle konfirme edilmiştir. INH direnci toplamda %3,4 olarak saptanmış ve kültür pozitif TB olgularında INH ve RIF'ye düşük direnç vurgulanmıştır. EPTB olgu oranı ve INH direnci çalışmamızdan düşük bulunmuştur. Thwaites ve ark. (27) 180 Vietnam'lı erişkin menenjitli hastadan elde ettikleri BOS izolatlarını inceledikleri ve en az bir ilaca direnci %40 olarak saptadıkları çalışmalarında %5,6 olguda INH ve RIF direnci birlikte bulunmuştur. Menenjitli olguların %22'sinde Anti HIV testi pozitif olarak tespit edilmiştir. MDR-TB olarak saptanan 10 hastanın hepsi ortalama 12 günde kaybedilmiştir. Senbayrak ve ark. (28) yaptıkları çok merkezli çalışmada menenjit hastalarından izole edilen 142 BOS suşunda antiTB ilaç dirençlerini çalışılmış ve 20 (%14,1) hastada en az bir ilaca direnç saptanmıştır. Hastalardan 17'sinde (%12) INH'a direnç tespit edilmiş olup veriler bizim çalışmamızla benzerdir.

EPTB tanısındaki zorluklar ve tedavisindeki güçlükler; menenjit gibi sekellere neden olabilen ve mortalitesi yüksek tabloları için son derece önemlidir. Hastalığın mortalitesi kadar kalıcı sekelleri de topluma olan yükünün önemini ortaya koymaktadır. EPTB suşlarında yapılacak direnç çalışmaları son derece önemlidir. Ve karşılaştırmalar bu suşlar arasında yapılmalıdır (11). Dünyadan ya da ülkemizden sadece EPTB örnekleri ile yapılan ulaşılabilen yayın sayısı çok azdır. Bizim çalışmamızda 61 EPTB suşunun 20'sinde bir ya da daha fazla sayıda ilaca direnç saptanmıştır. Özellikle menenjitli hastalar için MDR varlığının saptanması son derece önemlidir.

## Sonuç

Sonuç olarak, ülkemizde hala nedeni bilinmeyen ateş olgularında en sık karşılaşılan klinik tablo olan EPTB; her branştan hekimin karşılaşılabildiği bir klinik tablodur ve tanısında güçlükler vardır. Hastalığın düşünülmesi ve tanı için çaba harcanmasının gerekliliği konusunda tüm hekimlerde farkındalık oluşturulmalıdır. Direnç oranları göz önüne alındığında özellikle ekstrapulmoner suşlarda, MGIT yönteminin, hızlı sonuç vermesi nedeniyle tedavi öncesi anti-TB duyarlılık sonuçlarının bilinmesi bakımından, önemli olduğu görülmektedir. EPTB olgularında INH, EMB ve SM direnci olabileceğinden klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik olarak yanıt alınamayan olgularda bu ilaçlara direnç olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Ş., S.Ş. Dizayn: G.Ş. Veri Toplama veya İşleme: S.Ş., M.Ş. Analiz veya Yorumlama: F.P., S.Ş. Literatür Arama: S.Ş. Yazan: S.Ş.

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

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

## Kaynaklar

1. Fitzgerald DW, Timothy RS, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia, PA Churchill Livingstone; 2009. p. 3129-63.
2. Babacan F, Hasdemir U. Mycobacterium tuberculosis complex. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M. (editörler) Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 3. Baskı. 2008. p. 2283-302.
3. Bilgehan H. Mycobacteriumlar. Bilgehan H, Klinik Mikrobiyolojik Tanı. Fakülteler Kitabevi Barış Yayınları, İzmir. 4. baskı, 2004;36:571-93.
4. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2016, Geneva 2016.
5. Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Sağlık Bakanlığı Yayın No: 1059, Ankara, 2015.
6. Gillespie SH. Mycobacterium tuberculosis. Gillespie SH, Hawkey PM. Principle and Practice of Clinical Bacteriology 2nd ed. 2005;10:159-69.
7. Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS. Mycobacteria. Bailey&Scott's Diagnostic Microbiology, 12th ed. Louis Missouri, 2007;45:478-509.
8. İnönü H, Köseoğlu D, Pazarlı C, ve ark. Bir üniversite hastanesinde takip edilen ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların özellikleri. Tur Toraks Der 2010;11:167-72.
9. Tavusbay N, Mertoğlu A, Aksel N, Özsöz A. Ekstrapulmoner tüberkülozlu olguların epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri. İzmir Göğüs Hastanesi Dergisi 2008;22:27-34.
10. Oğuz VA. Mikrobiyolojik ve moleküler tanı yaklaşımı ve dirençte son durum. EKMUD 20-24 Mart 2013. Antalya, Türkiye. s.108-12.
11. Şengöz G, Yıldırım F, Yaşar KK, Berzeg D, Bakar M, Nazlıcan Ö. Beynomurilik sıvısından izole edilen 45 M. tuberculosis suşunun E-test yöntemi ile antitüberküloz ilaçlara duyarlılıkları. ANKEM Derg 2006;20:69-72.
12. U.S. Department of Health and Human Services. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance recommendations of the advisory council for the elimination of tuberculosis of the Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Mortal Morbid Weekly Rep 1993;42:1-8.
13. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute. Susceptibility testing of mycobacteria, nocardiae, and other aerobic actinomycetes. Approved Standard. CLSI Document M24-A2. 2nd ed. Wayne, PA; 2011.
14. Aydın O, Cömert FB, Külah C, et al. Zonguldak ilinde izole edilen Mycobacterium tuberculosis suşlarının primer

- antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının BACTEC MGIT 960 sistemi ile belirlenmesi. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 2008;38:61-70.
15. Öz Y, Aslan M, Akşit F, et al. Mycobacterium tuberculosis complex izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara duyarlılığının değerlendirilmesi. *ANKEM Derg* 2012;26:20-24.
  16. Saral ÖB, Sucu N, Boz GA, et al. 442 Mycobacterium tuberculosis Suşunda BACTEC yöntemi ile kombine ilaç direncinin araştırılması. *Toraks Dergisi* 2007; 8:174-78.
  17. Dündar D, Tamer GS. Mycobacterium tuberculosis kompleksi izolatlarının primer antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Klim Derg* 2009;22:52-54.
  18. Tuncer İ, Dağı HT, Solgun G, ve ark. Konya bölge Tüberküloz Laboratuvarı'nda 2001-2008 yılları arasına soyutlanan mikobakteri suşlarının birinci seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnci. *TMCD* 2012;42:27-31.
  19. Aydın F, Kaklıkkaya N, Bayramoğlu G, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen Mycobacterium tuberculosis kompleks suşlarının antibiyotiklere direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2011;45:36-42.
  20. Gönügür U, Bakıcı MZ, Gönügür TE, ve ark. Kısa Bildiri: Sivas ilinde antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *Mikrobiyol Bul* 2007;41:459-63.
  21. Karadağ A, Tokaç M, Güvenli A, ve ark. Klinik örneklerden izole edilen tüberküloz basili kompleksinin majör antitüberküloz ilaçlara direnç oranları. *ANKEM Derg* 2004;18:189-92.
  22. Alışkan HE, Bostanoğlu E, Turunç T, ve ark. Retrospektif olarak tüberküloz Laboratuvarının altı yıllık sonuçları ve antimikobakteriyel ilaçlara direnç oranları. *Tur Toraks Der* 2013;14:53-58.
  23. Yaşar KK, Şengöz G, Pehlivanoğlu F, ve ark. Akciğer ve Akciğer Dışı Kaynaklı 229 Mycobacterium tuberculosis İzolatının Majör Antitüberküloz İlaçlara Duyarlılık Oranları ve E Test ile Standart Proporsiyon Yöntemlerinin Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31:1132-8
  24. Maurya AK, Kant S, Nag VL, et al. Trends of anti-tuberculosis drug resistance pattern in new cases and previously treated cases of extrapulmonary tuberculosis cases in referral hospitals in northern India. *J Postgrad Med* 2012;58:185-89.
  25. Lee HY, Lee J, Lee YS, et al. Drug-resistance pattern of Mycobacterium tuberculosis strains from patients with pulmonary and extrapulmonary tuberculosis during 2006 to 2013 in a Korean tertiary medical center. *Korean J Intern Med* 2015;30:325-34.
  26. Maria KK. Tuberculosis in Poland In 2012. *Przegl Epidemiol* 2014;68:295-300.
  27. Thwaites GE, Lan NT, Dung NH, et al. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculosis meningitis. *J Infect Dis* 2005;192:79-88.
  28. Senbayrak S, Ozkutuk N, Erdem H, ve ark. Antituberculosis drug resistance patterns in adults with tuberculous meningitis: results of haydarpasa-iv study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015;14:47.





# Aspirin Kullanımının Total Tiroidektomi Ameliyatı Olan Hastalarda Post-operatif Komplikasyonlara Etkisi

## *Effects of Aspirin Use on Post-operative Complications in Patients Undergoing Bilateral Total Thyroidectomy*

Orhan Ağcaoğlu, Kinyas Kartal

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

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, bilateral total tiroidektomi ameliyatı yapılan hastalarda, aspirin kullanımının postoperatif dönemde özellikle kanama riski olmak üzere postoperatif komplikasyonlara olan etkisini değerlendirmektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya 15 Ağustos 2016 ve 1 Şubat 2019 tarihleri arasında merkezimizde bilateral total tiroidektomi ameliyatı olan 210 hasta dahil edilmiştir. Hastalar preoperatif dönemde aspirin kullanımına göre ikiye ayrılmıştır. Gruplar arasında, hastaların demografik bilgileri, komplikasyonlar ve hastanede yatış süresi gibi parametreler karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 210 hastanın, ameliyat öncesi aspirin kullanmayan 168'i (%80) grup 1 ve ameliyat öncesi aspirin kullanan 42 (%20) hasta grup 2 olarak sınıflandırılmıştır. Kanama kontrolüne yönelik, postoperatif dönemde tekrar ameliyat gerektirmeyen minimal hematoma ve ekimoz gelişimi grup 1'de sekiz (%4,4) iken, grup 2'de üç hasta (%7,1) olarak bulunmuştur. Kanama kontrolü için tekrar ameliyat gereken hasta oranı ise grup 1'de bir (%0,5) hasta olarak ölçülürken, grup 2'de hiç görülmemiştir.

**Sonuç:** Aspirin tedavisinin total tiroidektomi ameliyatında hematoma gelişmesinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki yaratmadığı görülmüştür. Ancak, çalışmanın retrospektif olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle, sonuçların prospektif randomize ve daha geniş sayıdaki hasta grupları ile değerlendirilmesi uygun olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Tiroidektomi, antikoagülan, asetilsalisilik asit, hematoma, kanama

### Abstract

**Aim:** The aim of this study was to assess the effects of preoperative aspirin use on postoperative complications, especially risk of bleeding, in patients undergoing bilateral total thyroidectomy.

**Methods:** A total of 201 patients who underwent bilateral total thyroidectomy between 15 August 2016 and 1 February 2019 were included in the study. The patients were divided into two groups: preoperative aspirin group (n=42, 20%) and aspirin-naïve group (n=168, 80%). Parameters, including demographic characteristics, complications and length of hospital stay were compared between the groups.

**Results:** Eight (4.4%) patients in aspirin-naïve group and three (7.1%) in preoperative aspirin group had minor hematoma and ecchymosis not requiring any intervention. There was only one patient in aspirin-naïve group (0.5%) who required surgical intervention due to bleeding in the postoperative period, whereas there were not any in the other study group.

**Conclusion:** The results of this study showed that aspirin had no significant effect on the development of postoperative complications in patients undergoing bilateral total thyroidectomy. However, large-scale prospective and randomized series are warranted for more accurate and precise results.

**Keywords:** Thyroidectomy, anticoagulant, acetylsalicylic acid, hematoma, bleeding

## Giriş

Günümüzde değişik cerrahi branşların sonuçları dikkate alındığında, preoperatif dönemde kullanılan antiplatelet ya da antiagregan tedavilerin kardiyak olmayan spesifik süreçlerde bırakılmasının veya devam edilmesinin etkileri hakkındaki bilgilerin halen yetersiz olduğu görülmektedir (1,2). Genel cerrahi pratiğinde oral antikoagülan veya antiplatelet ajanları kullanan hastalarla sık karşılaşılmaktadır. Endokrin cerrahisi ameliyatları ile ilgili olarak, özellikle tiroit cerrahisinde, kanama; öngörülemeyen ve akut hava yolu tıkanıklığı nedeniyle hayati tehlike oluşturabilecek ciddi bir komplikasyondur (3). Ameliyat sırasında veya sonrasında kanama riski oluşturması açısından değerlendirildiğinde, aspirin kullanımı gibi klinik pratikte çok sık görülen bu tür ilaçların kullanımının geçici olarak düzenlenmesi gerektiği düşünülmektedir. Birçok çalışma ilgili risk faktörlerini belirlemeye çalışsa da mevcut sonuçlar hala yeterli değildir.

Yapılan önceki araştırmalar, bazı hasta demografilerinin (yaş ve/veya erkek cinsiyet), alta yatan tiroit patolojisinin (malign histoloji) ve rezeksiyon derecesinin (total ya da parsiyel tiroidektomi) artmış postoperatif kanama riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (4,5). Antikoagülan tedaviler, özellikle ileri yaşta olan hastalar için en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Zaten, tromboembolik komplikasyon riski ile beraber, antitrombotik tedavi gerektiren tıbbi durumların görülme sıklığının da yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (6,7). Günümüzde halen, tiroit cerrahisi ile uğraşan birçok cerrah, aspirin ve benzeri ilaçların kesilmemesinin, rekürren sinir yaralanması ve/veya hayati tehlike yaratabilecek hematoma oluşumu gibi komplikasyonların gelişme riskini arttırdığını düşünmektedir (8,9).

Bu retrospektif kohort çalışmasının amacı, aspirin tedavisi alırken tiroit ameliyatı yapılan hastalarla, aspirin tedavisi almayan hastaların postoperatif komplikasyonların görülme sıklığını karşılaştırmaktır.

## Yöntemler

Çalışmaya 15 Ağustos 2016 ve 1 Şubat 2019 tarihleri arasında, ardışık olarak bilateral total tiroidektomi ameliyatı olan 210 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların tiroit patolojileri; multinodüler guatr, Graves hastalığı ve tiroit malignitelerini kapsamaktadır. Bilateral total tiroidektomi haricinde cerrahi yapılan hastalar ile aspirin dışında antikoagülan tedavi alan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar preoperatif dönemde aspirin kullanımlarına göre iki gruba ayrılmıştır. Ameliyat öncesi dönemde aspirin kullanmayan hastalar (grup 1) ve kullanan hastalar ise (grup 2) olarak analiz edilmişlerdir. Aspirin kullanan gruptaki tüm hastalar, günlük doz olarak 100 mg aspirin kullanmışlardır. Gruplar arası karşılaştırmalarda, hastaların demografik özellikleri, komplikasyonlar ve hastanede yatış süresi gibi parametreler değerlendirilmiştir.

Tüm ameliyatlar, boyun orta hatta 4 cm'lik Kocher insizyonu ile yapılmış, tiroit bezinin boyutlarının büyük olduğu ya da retrosternal uzanım olan durumlarda ise insizyon genişletilmiştir. Rekürren laringeal sinirler (RLN) ve paratiroid bezleri rutin olarak diseke edilerek görülmüş ve korunmuştur. Tüm ameliyatlarda, intraoperatif sinir monitörizasyonu, sinir tanımını kolaylaştırmak ve işlevsel bütünlüğünü doğrulamak için, Uluslararası Sinir Monitorizasyonu Kılavuzuna (International Neurol Monitoring Guidelines) uygun olarak rutin olarak kullanılmıştır (10). Tüm vakalarda tiroidektomi lojuna bir adet aspiratif dren yerleştirilmiş ve ameliyat sonrası 1. günde alınmıştır.

Retrospektif ve tek merkez yazı olduğundan etik kurul onayı alınmamıştır. Hastalara rutin yapılan ameliyatlar ve bunların sonuçları olduğundan özel onam gerekmemektedir.

## İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Student's t-test kullanılarak karşılaştırılmıştır. Nominal veriler ise ki-kare veya uygun olduğunda Fisher's exact kullanılarak karşılaştırılmıştır. Değerler, ortalama olarak ifade edilmiş ve p değeri için 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya total tiroidektomi yapılan toplam 210 hasta dahil edildi. Tüm hastaların genel özellikleri incelendiğinde, yaş ortalaması 57±22 yıl ve yarısından fazlası kadındı (%64). Ameliyat sonrası en sık patolojik tanı (%65) multinodüler guatr olarak saptandı. Grup 1'de 168 (%80) ve grup 2'de ise 42 (%20) hasta mevcut idi. Aspirin kullanan gruptaki hastaların 11'i (%26) erkek idi. Yine bu gruptaki hastaların 32'si (%76) ise 45 yaşından büyük saptandı. Her iki gruptaki hastaların cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi, dominant nodül boyutu, perioperatif parametreleri ve patolojik sonuçları benzerdi. Ameliyat gerektirmeyen minimal hematoma ve ekimoz gelişimi grup 1'de sekiz (%4,4), grup 2'de ise üç (%7,1) hastada görüldü. Bunun yanında, ameliyat gerektiren kanama ya da hematoma gelişimi ise grup 1'de sadece bir (%0,5) hastada saptanmışken, grup 2'de hiç gözlenmedi. Grup 1'de on dört (%8) hastada geçici hipokalsemi görülürken, grup 2'de bu sayı altı (%14) olarak ölçüldü. Geçici RLN hasarı ise, grup 1'de on altı (%10) hastada görülürken, grup 2'de ise altı (%14) hastada saptandı. Hastaların %87'si (182) sorunsuz bir şekilde ameliyat sonrası 1. günde taburcu edilirken, ameliyat sonrası taburcu edilemeyen gruptaki hastaların ortalama taburcu oldukları gün sayısı iki olarak bulundu. Her iki grupta da kalıcı hipokalsemi veya kalıcı rekürren sinir hasarı görülmedi (Tablo 1).

Hematoma oluşumuna etki edebilecek aspirin harici parametrelerin araştırılması için, çalışmaya katılan tüm hastalar aspirin kullanımından bağımsız olarak, alt grup

analizleri yapılarak incelendi. Sonuç olarak, santral diseksiyon yapılan, tiroit hacminin büyük olduğu, kısa boyunlu, obez ve retrosternal uzanımlı olan hastalarda dren debisi yüksekliğinin ve komplikasyonların daha fazla görüldüğü ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu saptandı. (Resim 1-4). Hastanede, bir günden daha uzun süreli yatan hastaların alt grup analizinde ise, bu hastaların tamamının ASA-2 ya da daha yüksek gruptan olduğu ve hematoma sebebiyle yatışı uzayan altı hastanın haricindeki diğer hastaların yatış sürelerinin uzamasının sebebinin, hastaların preoperatif mevcut olan komorbiditeleri olduğu saptanmıştır.

### Tartışma

Son araştırmalar, yetişkin nüfusun neredeyse beşte birinin (%19,3) aspirin kullanmakta olduğunu göstermektedir ve çoğu cerrah, aspirin kullanımının, ameliyat sırasında ya da sonrasında gelişebilecek komplikasyonların riskini arttırdığını düşünmektedir (11-13). Halen, aspirin tedavisinin preoperatif kullanımına ilişkin kanıta dayalı kılavuz bulunmamasıyla birlikte, özellikle kanlanması fazla olan dokuların ameliyatlarında, birçok cerrah kanamanın işlevsel sonuçlarından kaçınmak amacıyla, antiplatelet ve/veya antikoagülan tedavisinin kesilmesini tercih etmektedir (14-16).

Tiroit bezi oldukça gelişmiş, yaygın vasküler ağa sahip endokrin bir organdır. Bu sebeple ameliyat esnasında,

damarların, sinirlerin ve diğer anatomik yapıların ayrıntılı bir şekilde tanımlanması, kanama ve ilgili komplikasyonları en aza indirmek için oldukça önemlidir (17). Özellikle teknolojinin gelişmesiyle birlikte, yeni enerji cihazların kullanımının yaygınlaşmasının, ameliyat



**Resim 1.** Hipertiroidi tanısıyla ameliyat edilen, boyutu artmış tiroit bezi piyesi fotoğrafı



**Resim 2.** Sağ lobu retrosternal uzanım gösteren tiroidektomi piyesi fotoğrafı

**Tablo 1. Gruplar arası demografik veriler ve komplikasyonların karşılaştırması**

	Grup 1 (n=168)	Grup 2 (n=42)	p değeri
Yaş	49±26	62±18	0,062
Cinsiyet, erkek: n (%)	39 (%23)	11 (%26)	0,685
ASA skoru (1/2/3/4)	122/43/3/0	13/27/2/0	0,001
VKİ	28±8	27±11	0,352
Dominant nodül boyutu (mm)	24±1,9	21±1,6	0,075
Patoloji (Benign/Malign)	76/92	11/31	0,025
Santral diseksiyon gerektiren olgular	76 (%45)	28 (%66)	0,012
Retrosternal olgu sayısı	7 (%4)	2 (%5)	0,864
Dren debisi (mL)	36±18	56±24	0,001
Ameliyat gerektirmeyen hematoma	8 (%4,4)	3 (%7,1)	0,565
Ameliyat gerektiren hematoma	1 (%0,5)	0	0,999
Geçici hipokalsemi	14 (%4)	6 (%14)	0,239
Geçici RLN hasarı	16 (%5)	6 (%14)	0,367
Hastanede yatış süresi (gün)	1,1±0,1	1,3±0,2	0,521

Tablodaki veriler "Ortalama" değerleridir.  
n: Hasta sayısı, VKİ: Vücut kitle indeksi, RLN: Rekürren larengeal sinir

süresinin ve ameliyat sırasında gerçekleşen kanamaların azalmasını sağladığı bilirse de (18), hematoma riski ile ilgili olarak yapılan bazı çalışmalar, artan hasta yaşı ve total tiroidektomi arasında yine de belirgin korelasyon olduğunu göstermiştir (9,19). Verilerimiz, alt grup analizleri için yeterince büyük olmasa da bizim serimizde de literatürle paralel olarak hematoma gelişen hastalarımız erkek ve ileri yaşta hastalardı (8,20-22). Campbell ve ark. (9) yaptığı, 207 hastayı içeren, sonucunda antiplatelet tedavinin hematoma gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak nitelendirildiği çalışmada olduğu gibi, daha birçok farklı çalışmada da antiplatelet tedavi ile hematoma gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir (23-25).

Aspirin, warfarin, klopidogrel, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar ve düşük moleküler ağırlıklı heparin alan tüm hastaların gruplandırılması, bulguların kullanımını ve geniş seri analizlerini sınırlamaktadır (23). Literatürdeki en güncel ve geniş hasta grubuna sahip çalışmalardan birisinde, Raggio ve ark. (23) aspirin kullanımının postoperatif dönemdeki komplikasyonları arttırmadığını göstererek, tedavinin kesilmesinin gerek olmadığını



**Resim 3.** Kısa boyun anatomisine örnek bir hasta fotoğrafı



**Resim 4.** Obez bir hastada boyun bölgesinin pozisyonel zorluğunu gösteren intraoperatif fotoğraf

savunmuştur. Yine bu çalışmaya paralel olarak Leyre ve ark. (25) 70 hastalık bir çalışmada, Burkey ve ark. (26) ise 42 hastalık çalışmalarında preoperatif dönemde aspirin kullanımıyla ameliyat sonrası artmış hematoma riski arasında anlamlı istatistiksel fark bulmamışlardır.

Çalışmamızda, aspirin kullanımının artmış komplikasyonlarla istatistiksel olarak ilişkili olmadığını saptadık. Bu sonuç, çeşitli cerrahi prosedürlere tabi tutulan hastalarda komplikasyonlarda önemli bir artış olmadan aspirinin perioperatif dönemde güvenli bir şekilde kesilmeden, kullanımının devam edebileceğini destekleyen yayınlar ile paralellik göstermektedir (27-29). Ancak, olgu sayısı yeterli olmasa da yaptığımız alt grup analizlerinde malign patolojiye sahip ve santral boyun diseksiyonu gereken olgular, obez ya da kısa boyun anatomisine sahip hasta anatomileri ile büyümüş ya da retrosternal uzanım gösteren tiroit patolojilerinde dren debisi miktarı ve postoperatif komplikasyonlarda artış saptadık. Özellikle bu tür hasta bağımlı değişkenlerin, aspirin kullanımı ile beraber analiz edilmesi halinde ise özellikle hematoma olmak üzere, postoperatif komplikasyon riskini anlamlı oranda arttırdığını düşünmekteyiz. Yine dren debisi ve hematoma gelişme oranımız analiz edildiğinde, literatüre paralel olarak, dren kullanımının hematoma gelişimi üzerine etkisi olmadığını saptamış bulunmaktayız (30,31).

### Sonuç

Aspirin tedavisi alan hastalarda, güncel kılavuzlar, düşük kardiyovasküler riskte veya az bir kanamayla hayati tehlike oluşturabilecek kranial, spinal ya da göz cerrahisi gibi ameliyatlara haricinde aspirin tedavisinin kesilmemesini önermektedir. Çalışmamız, tiroit ameliyatından önce kullanılan aspirin tedavisinin, kanama riskini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırmadığını göstermiştir. Aspirin kullanımı ile tiroit ameliyatı komplikasyonlarından; hematoma gelişimi, rekürren sinir yaralanması ve hipoparatiroidizm arasında direkt olarak ilişki kuramamakla beraber, geniş örneklem büyüklüğü içeren prospektif ve randomize araştırmaların daha kesin sonuçlar için yapılması gerekliliğini savunmaktayız.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: O.A. Dizayn: K.K., O.A. Veri Toplama veya İşleme: K.K., O.A. Analiz veya Yorumlama: K.K., O.A. Literatür Arama: K.K., O.A. Yazan: O.A.

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

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

### Kaynaklar

1. Lecompte T, Hardy JF. Antiplatelet agents and perioperative bleeding. Can J Anaesth 2006;53(suppl):S103-12.

2. Chassot PG, Marcucci C, Delabays A, et al. Perioperative antiplatelet therapy. *Am Fam Physician* 2010;82:1484-9.
3. Harding J, Sebag F, Sierra M, et al. Thyroid surgery, postoperative hematoma prevention and treatment. *Langenbecks Arch Surg* 2006;391:169-73.
4. Godballe C, Madsen AR, Pedersen HB, et al. Post-thyroidectomy hemorrhage: a national study of patients treated at the Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266:1945-52.
5. Promberger R, Ott J, Kober F, et al. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg* 2012;99:373-9.
6. Robert-Ebadi H, Le Gal G, Righini M. Use of anticoagulants in elderly patients: practical recommendations. *Clin Interv Aging* 2009;4:165-77.
7. Snyder SK, Hamid KS, Roberson CR, et al. Outpatient thyroidectomy is safe and reasonable: experience with more than 1,000 planned outpatient procedures. *J Am Coll Surg* 2010;210:575-82.
8. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, et al. Risk factors for hematoma after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Surgery* 2014;156:399-404.
9. Campbell MJ, Mc Coy KL, Shen WT, et al. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery* 2013;154:1283-9.
10. Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011;121(Suppl 1):S1-16.
11. Bordeaux JS, Martires KJ, Goldberg D, et al. Prospective evaluation of dermatologic surgery complications including patients on multiple antiplatelet and anticoagulant medications. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:576-83.
12. Cook-Norris RH, Michaels JD, Weaver AL, et al. Complications of cutaneous surgery in patients taking clopidogrel-containing anticoagulation. *J Am Acad Dermatol* 2011;65:584-91.
13. Alcalay J, Alcalay R. Controversies in perioperative management of blood thinners in dermatologic surgery: continue or discontinue? *Dermatol Surg* 2004;30:1091-94.
14. Savage JR, Parmar A, Robinson PJ. Antiplatelet drugs in elective ENT surgery. *J Laryngol Otol* 2012;126:886-92.
15. Oscarsson A, Gupta A, Fredrikson M, et al. To continue or discontinue aspirin in the perioperative period: a randomized, controlled clinical trial. *Br J Anaesth* 2010;104:305-12.
16. Bass E, Gill P. Report into "on the day cancellations" for plastic surgery in patients who failed to stop their medication. *BMJ Qual Improv Rep* 2014;3:u204762.w2037.
17. Inabnet WB, Shifrin A, Ahmed L, et al. Safety of same day discharge in patients undergoing sutureless thyroidectomy: a comparison of local and general anesthesia. *Thyroid* 2008;18:57-61.
18. Siperstein AE, Berber E, Morkoyun E. The use of the harmonic scalpel vs conventional knot tying for vessel ligation in thyroid surgery. *Arch Surg* 2002;137:137-42.
19. Francis DO, Dang JH, Fritz MA, et al. Antiplatelet and anticoagulation therapy in microlaryngeal surgery. *Laryngoscope* 2014;124:928-34.
20. Lang BH, Yih PC, Lo CY. A review of risk factors and timing for postoperative hematoma after thyroidectomy: is outpatient thyroidectomy really safe? *World J Surg* 2012;36:2497-502.
21. Chen E, Cai Y, Li Q, et al. Risk factors target in patients with post-thyroidectomy bleeding. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1837-44.
22. Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR. Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg* 2008;195:339-43.
23. Raggio BS, Barton BM, Kandil E, et al. Association of Continued Preoperative Aspirin Use and Bleeding Complications in Patients Undergoing Thyroid Surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018;144:335-41.
24. Oltmann SC, Alhefdhi AY, Rajaei MH, et al. Antiplatelet and Anticoagulant Medications Significantly Increase the Risk of Postoperative Hematoma: Review of over 4500 Thyroid and Parathyroid Procedures. *Ann Surg Oncol* 2016;23:2874-82.
25. Leyre P, Desurmont T, Lacoste L, et al. Does the risk of compressive hematoma after thyroidectomy authorize 1-day surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2008;393:733-37.
26. Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, et al. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery* 2001;130:914-20.
27. Douketis JD, Spyropoulos AC, Spencer FA, et al. Perioperative management of antithrombotic therapy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012;141(2 suppl):e326S-350S.
28. Shalom A, Klein D, Friedman T, et al. Lack of complications in minor skin lesion excisions in patients taking aspirin or warfarin products. *Am Surg* 2008;74:354-57.
29. Bartlett GR. Does aspirin affect the outcome of minor cutaneous surgery? *Br J Plast Surg* 1999;52:214-6.
30. Ayyash K, Khammash M, Tibblin S. Drain vs. no drain in primary thyroid and parathyroid surgery. *Eur J Surg* 1991;157:113-4.
31. Schoretsanitis G, Melissas J, Sanidas E, et al. Does draining the neck affect morbidity following thyroid surgery? *Am Surg* 1998;64:778-80.



# Analysis of Childhood Mortality in Emergency Department

## Acil Servisteki Çocukluk Çağı Ölümlerinin Analizi

© Serkan Doğan, © Esin Aldemir\*, © Utku Murat Kalafat, © Özgü Hançerli\*,  
© Merih Çetinkaya\*, © Başar Cander

University of Health Sciences, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, İstanbul, Turkey  
\*University of Health Sciences, Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital, Clinic of Pediatrics, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Aim:** The aim of the present study was to analyze the mortality rate, demographic characteristics and cause of death in pediatric patients who were referred to our emergency department.

**Methods:** Patients aged 0-18 years with or without arrest within 24 hours of referral, who died due to any reason in the adult and pediatric emergency departments between January, 1, 2016 and June, 31, 2018, were enrolled and the files were reviewed retrospectively.

**Results:** A total of 82 children, 39 girls (47.6%) and 43 (52.4%) boys-were included in the study. The average age of the children was 66.96±74.61 months (0.03-204 months). In consideration of the seasons, the majority of child deaths in the emergency department occurred during the winter months (35.4%). Excluding the causes other than trauma, the most common reason for arrest was cardiac (39.3%) and respiratory (36.1%) diseases. It was detected that the majority of patients died within a few hours of admission to the emergency department (59.8%).

**Conclusion:** Since most deaths occur within the first 4 hours of admission to pediatric emergency room, childhood cardiovascular and respiratory system diseases require careful evaluation.

**Keywords:** Emergency department referral, childhood, mortality, pediatric emergency department

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı; acil servise başvuran çocukluk çağı yaş grubundaki ölüm oranları, demografik özellikleri ve altta yatan nedenleri incelemektir.

**Yöntemler:** Bu çalışmada, erişkin ve çocuk acil servislerine 01.01.2016-31.06.2018 tarihleri arasında gelişinde arrest olan veya olmayan, başvurunun ilk 24 saatinde acil serviste herhangi bir nedenle ölen 0-18 yaş aralığındaki hastalar alınarak, dosyaları retrospektif olarak incelendi.

**Bulgular:** Çalışmamıza toplam 82 çocuk alınmış olup, 39'u kız (%47,6) 43'ü (%52,4) erkek idi. Çocukların ortalama yaşı 66,96±74,61 ay (sınır; 0.03-204 ay) olarak saptandı. Mevsimsel olarak incelendiğinde acil serviste çocuk ölümlerinin en yüksek kış mevsiminde (%35,4) olduğu görüldü. Travma dışı nedenlerle arrest olan olgulardaki en sık nedenlerin kardiyak (%39,3) ve solunumsal hastalıklar (%36,1) olduğu görüldü. Olguların en sık acil servis başvurularından ilk bir saat içinde kaybedildiği (%59,8) tespit edildi.

**Sonuç:** Mortalitesi yüksek seyreden çocukluk çağı kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıkları için çocuk acil servisinde dikkatli olunmalı, ölümlerin sıklıkla başvuru sırasında ve ilk 4 saatte geliştiğinin sağlık çalışanları tarafından bilinmesi önemlidir.

**Anahtar Sözcükler:** Acil servis başvuru, çocukluk çağı, mortalite, çocuk acil bölümü

## Introduction

Childhood is a period of human life affected by socioeconomic, cultural and environmental factors. Children die or become disabled due to predictable and preventable causes with varying incidence rates according to the country even to the region (1). It has been reported that 2.7% of 607 children died from natural causes whereas 96% of the deaths were due to accidents which were preventable (2). Although the incidence of natural death during childhood decreases due to reduction of possible causes, the number cases of death caused by accidents has increased recently (3). The World Health Organization (WHO) reported that the number deaths under 5 years of age were more than 5.6 million (4) whereas adolescence deaths were more than 1.2 million (5). Improvements in educational and awareness level as well as developments in healthcare have caused a gradual decrease in childhood mortality rates (6). Recognition of the rates and causes of death is an indicator reflecting healthcare status of the community; these are important to plan the services in both protective and therapeutic medicine prospectively (7). There is a wide ranging reasons for pediatric emergency admissions. Pediatric emergency cases consist of 25% to 30% of all emergency department referrals. Approximately 60% of pediatric referrals are real emergency cases. More than 80% of causes for child deaths are diseases in this referral group (8).

The aim of the present study was to investigate pediatric mortality rates, underlying causes of death and demographic characteristics of pediatric patients referred to our pediatric and adult emergency departments; and to determine further precautions and strategies to reduce death rates.

## Methods

Patients aged 0-18 years with and without arrest within 24 hours of referral, who died due to any reason in the pediatric and adult emergency department at our hospital between January 1, 2016 and June 21, 2018, were included and the files of the patients were retrospectively analyzed by reviewing the Hospital Information Management System (HIMS) following obtaining ethics committee approval (KA EK/2018.10.31).

Age, gender, referral date and time, existence of arrest, cause for referral, time of death within the first 24 hours, the time elapsed between admission and death and the cost of services in the emergency department were recorded.

Those who were referred due to trauma were divided into two groups: blunt and penetrating trauma. Blunt trauma cases were sub-grouped as in-vehicle traffic accident, extravehicular traffic accident, falling from high,

falls on the same level and battery. Penetrating trauma cases were sub-grouped as injury by sharp objects and firearm injury. Non-traumatic causes were sub-grouped as metabolic diseases, central nervous system diseases, respiratory diseases, cardiac diseases, gastrointestinal diseases and intoxications.

Data of the patients were recorded in a case data form and analyzed by SPSS for Windows 22.0 program. Categorical variables were expressed in number and percent whereas numeric variables were demonstrated by mean  $\pm$  standard deviation. 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 statistical significance level was accepted as  $p < 0.05$  within a confidence interval of 95%.

## Results

A total 82 children -39 girls (47.6%) and 43 (52.4%) boys-were included in the study. The average age of the children was  $66.96 \pm 74.61$  months (range= 0.03-204 months). The majority of deaths in the emergency department occurred in February by 14.6% (n=12) and January by 13.4% (n=11). In consideration of the seasons, child deaths in the emergency department occurred most frequently in the winter months (35.4%) followed by spring (25.6%), summer (24.4%) and fall (14.6%). The referral time was between 08.00 a.m. and 3:59 p.m. in 39% (n=32) of the cases, between 4:00 p.m. and 11:59 p.m. in 35.4% (n=29); and between 12:00 a.m. and 07:59 a.m. in 25.6% (n=21). 68.3% (n=56) of patients were referred by the emergency medical service and 31.7% (n=26) of them presented to the emergency department through their own means.

Fifty-seven (69.5%) cases were taken with arrest whereas 25 (30.5%) cases developed arrest during follow-up in the emergency department. Twenty one (24.6%) cases were referred because of trauma and 61 (74.4%) due to non-traumatic reasons. Among patients who were referred because of trauma, 90.5% (n=19) had blunt trauma and 9.5% (n=2) had penetrating trauma. The most common causes of blunt trauma were falls (57.9%) and extravehicular traffic accident (31.6%). Both patients (10.5%) with blunt trauma were referred due to trauma because of getting trapped under a television. The cases with penetrating trauma were divided equally as sharp object injury (50%) and firearm injury (50%). The most common reasons for arrest due to non-traumatic causes were cardiac (39.3%) and respiratory (36.1%) diseases followed by central nervous system diseases (13.1%), metabolic diseases (8.2%), gastrointestinal system diseases (1.6%) and intoxications (1.6%). It was

found that 59.8% of patients died within the first hour of emergency department admission, 20.7% within 1 to 3 hours and 19.5% within 3 to 6 hours after admission (Table 1).

## Discussion

The pediatrics and adult emergency departments of our hospital have the highest admission rate in our country. We detected that the majority of child deaths were associated with non-traumatic causes including respiratory and cardiac diseases and occurred during winter; and trauma created a risk for mortality during the summer. Non-traumatic causes for mortality were detected to be more common in the pre-school age group.

The risk of injury or death in the emergency department due to different causes in children is higher than in adults (9). There are wide ranging reasons for pediatric emergency department admissions including trauma and non-traumatic causes; a significant part of referrals (80%) is real emergency cases (8). A previous study conducted in the United Kingdom reported that 94.7% of childhood

deaths were due to non-traumatic causes (10). A study from Pakistan indicated an incidence rate of 86.5% for deaths due to non-traumatic causes (11). It was detected that 74.4% of the childhood deaths in the emergency department were associated with non-traumatic causes, which is in line with the literature.

A study conducted on 151 deaths in the pediatric age group in Van reported that 56.3% of 151 patients were boys and 43.7% were girls in 2017 (12). Similarly, the mortality rates in boys were 67% and 54.7% in studies from Spain and the United Kingdom, respectively (13,14). In line with the literature, 52.4% of the death cases were boys in the present study. Although, the exact cause is uncertain, boys were detected to have more risk for mortality in the emergency department.

In a previous retrospective study including 204 autopsied patients aged 0-18 years, the most common cause for death was found to be traffic accidents (64.6%) (15). In a study by Sogut et al. (16), traffic accidents and falls were detected to be the most common cause of hospital admissions due to trauma (38.7% and 36.8%, respectively) (16). In the present study, the most common cause of trauma was falls (57.9%) followed by extravehicular traffic accident (31.6%). The difference when compared with the literature was associated with the fact that our hospital was located in an area in which falls was the most common cause for trauma and the cases enrolled included forensic and natural deaths. Although

**Table 1. Distribution of referral, trauma and death states**

		n (%)
Referral state	Arrest state	57 (69.5)
	Arrest in the emergency department	25 (30.5)
Reason for referral	Trauma	21 (25.6)
	Non-traumatic	61 (74.4)
Trauma type (n=21)	Blunt	19 (90.5)
	Penetrating	2 (9.5)
Blunt Trauma type (n=19)	Extravehicular traffic accident	6 (31.6)
	Falling	11 (57.9)
	Getting trapped under a television	2 (10.5)
Penetrating Trauma type (n=2)	Sharp Object Injury	1 (50.0)
	Firearm Injury	1 (50.0)
Non-traumatic cause (n=61)	Cardiac diseases	24 (39.3)
	Respiratory diseases	22 (36.1)
	central nervous system diseases	8 (13.1)
	metabolic diseases	5 (8.2)
	Gastrointestinal diseases	1 (1.6)
	Intoxications	1 (1.6)
Time of death after admission	0-1 hour	49 (59.8)
	1-3 hours	17 (20.7)
	3-6 hours	16 (19.5)

n= Number

The majority of patients with trauma and non-traumatic conditions were referred during the winter months, thus there was not any statistically significant difference ( $p=0.050$ ). It was detected that the patients admitted because of trauma died within 1 to 3 hours following admission, earlier when compared with patients admitted due to non-traumatic reasons ( $p=0.003$ ;  $p<0.01$ ) (Table 2)

**Table 2. Comparison of causes of referral**

		Reason for Referral		Test value
		Trauma (n=21), n (%)	Non-traumatic (n=61), n (%)	p
Gender	Girl	7 (33.3)	32 (52.5)	$\chi^2:2.291$
	Male	14 (66.7)	29 (47.5)	<b>a0.130</b>
Date of referral	Winter	3 (14.3)	26 (42.6)	$\chi^2:7.624$
	Spring	6 (28.6)	15 (24.6)	<b>a0.050*</b>
	Summer	9 (42.9)	11 (18.0)	-
	Fall	3 (14.3)	9 (14.8)	-
Time of Death after Admission	0-1 hour	8 (38.1)	41 (67.2)	$\chi^2:10.999$
	1-3 Hours	10 (47.6)	7 (11.5)	<b>b0.004**</b>
	3-6 Hours	3 (14.3)	13 (21.3)	-

<sup>a</sup>Pearson's chi-square test, <sup>b</sup>Fisher-Freeman-Halton exact test, \*\* $p<0.01$

The number of patients with arrest who were taken by emergency ambulance services (112) was found to be higher than that of those who developed arrest during follow-up in the emergency department ( $p=0.036$ ;  $p<0.05$ ). The incidence of death in patients who had arrest within 0 to 1 hour following admission were significantly higher than in those in other periods ( $p=0.001$ ;  $p<0.01$ ). The incidence of death in patients who developed arrest in the emergency department within 1 to 3 hours and 3 to 6 hours were found to be significantly higher than within 0-1 hours ( $p=0.012$ ;  $p=0.001$ ;  $p<0.05$ ) (Table 3)



causes of trauma may differ, trauma was considered to be related with emergency department mortality among children died of non-traumatic causes.

Many studies in the literature reported higher rates of death due to trauma (especially in extravehicular traffic accidents) in children below 16 years of age (17,18). In a study by Demir et al. (12), traffic accidents were found to be the most common cause of death due to trauma (27.8%). In our study, we observed that trauma-related mortality was common in pre-school children and adolescents. It is considered that the increase in trauma during pre-school age was due to incomplete development of instincts to protect from dangers and,

having much time outside the house and school may play a role for trauma.

The World Health Organization (WHO) reported the causes of death during childhood as follows; prematurity (17%), lower respiratory tract infection (15%), birth asphyxia (11%), diarrhea (9%), congenital abnormality (7%), newborn sepsis (7%), traumas (6%) and other causes (17%) (5). A study including patients whose death was certified in 18 pediatric emergency departments in Spain between 2008 and 2013 reported that the most common causes of death were related to a previous disease in 24.5%, sudden infant death syndrome in 20.7% and trauma in 18.8% of 53 children (13). A study from the United Kingdom in 2018 reported the causes of death as chromosomal-genetic-congenital abnormalities by 50.5%, malignancies by 10.5%, infections by 10.5%, acute surgical problems by 9.5%, traumas by 5.3%, and perinatal-neonatal problems by 2.1% (14). A previous study carried out in our country detected the most common cause as follows: respiratory system diseases -42.8%, cardiovascular system diseases -28.5% and prematurity and septic shock - 14.2% (15). In line with the literature, the most common non-traumatic causes of death are cardiac diseases (39.3%) and respiratory diseases (36.1%); and cardiac and respiratory diseases are risky in terms of mortality during childhood; therefore, these may be responsible from childhood deaths in emergency departments.

It was determined in another study that majority of patients (22%) died after cardiac surgery; 63% of the children had an underlying chronic disease; and 61% of the death cases appeared between 0 and 4 years of age

**Table 3. Comparison of condition at admission**

		Condition at admission		Test value
		Arrest State (n=57), n (%)	Arrest in the emergency department (n=25), n (%)	p
Admission Type	Emergency ambulance (112)	43 (75.4)	13 (52.0)	$\chi^2$ :4.409
	Herself/himself	14 (24.6)	12 (48.0)	<sup>a</sup> 0.036*
Time of Death after Admission	0-1 hours	46 (80.7)	3 (12.0)	$\chi^2$ :35.126
	1-3 hours	7 (12.3)	10 (40.0)	<sup>a</sup> 0.001**
	3-6 hours	4 (7.0)	12 (48.0)	-

<sup>a</sup>Pearson chi-square test, \*p<0.05, \*\*p<0.01  
The review of distribution according to the age groups revealed a statistically significant difference between traumatic and non-traumatic patients (p<0.01). The death related with trauma was significantly higher in the pre-school age and adolescence than in others (p=0.008) (Table 4).

**Table 4. Evaluation according to age groups**

	Age groups					b <sup>p</sup>
	Newborn, n (%)	Infancy, n (%)	Pre-school age, n (%)	School age, n (%)	Adolescence, n (%)	
<b>Reason for referral</b>						
Trauma	0	3 (10.0)	9 (45.0)	1 (10.0)	8 (44.4)	0.008**
Non-traumatic	4 (100)	27 (90.0)	11 (55.0)	9 (90.0)	10 (55.6)	
<b>Trauma type (n=21)</b>						
Blunt	0	3 (100)	9 (100)	1 (100)	6 (75.0)	0.486
Penetrating	0	0	0	0	2 (25.0)	
<b>Non-traumatic cause (n=61)</b>						
Metabolic disease	0	2 (7.4)	2 (18.2)	0	1 (10.0)	0.182
Central nervous system disease	0	1 (3.7)	4 (36.4)	2 (22.2)	1 (10.0)	
Respiratory diseases	1 (25.0)	13 (48.1)	13 (27.3)	3 (33.3)	2 (20.0)	
Cardiac diseases	3 (75.0)	11 (40.7)	2 (18.2)	4 (44.4)	4 (40.0)	
Gastrointestinal diseases	0	0	0	0	1 (10.0)	
Intoxications	0	0	0	0	1 (10.0)	

<sup>b</sup>Fisher-Freeman-Halton exact test, \*\*p<0.01

whereas 89.5% of such patients were below 1 year of age (14). Kafadar et al. (15) reported that an underlying chronic disease was a risk factor in majority of deaths. It was detected in the present study, in line with the literature, that concomitant chronic diseases might be responsible for childhood mortality in our emergency department.

Studies conducted in our country revealed that the incidence of death due to trauma was higher in the summer season when compared with other seasons; and trauma-associated deaths occurred more commonly in school children and adolescents (12,15). Another study detected that 78% of the childhood death cases due to trauma appeared during the spring and summer seasons (17,18). The present study detected similar findings with the literature. Trauma-associated deaths were more common in the summer whereas non-traumatic deaths were more during the winter. It is considered that the incidence of trauma increases during the summer since children have time outdoor and trauma may constitute a risk for childhood mortality during the summer. The abovementioned findings suggest that the difference in the etiology of childhood mortality in the emergency department depends on the season; awareness of emergency department physicians may facilitate diagnosis and treatment.

A previous study reported that 58% of pediatric patients with trauma died before arriving at the hospital, whereas 42% died after arrival; and 72.2% of those who arrived at the hospital died within the first 4 hours (19). In line with the literature, 87.5% of our cases who were taken to the emergency department due to trauma died within the first 3 hours of admission. The first hours bear a higher risk for mortality for pediatric patients admitted to emergency department due to trauma.

### Conclusion

The majority of reasons of childhood death in emergency department include non-traumatic causes. Respiratory and cardiac diseases during the winter months as well as trauma during the summer bear a risk for childhood mortality in emergency departments. The healthcare staff in the pediatric emergency department should be aware of cardiovascular and respiratory diseases which progress with higher mortality during childhood and the patient history should be obtained from the parents. Since childhood deaths occur within the first 4 hours, this should alert the physicians and, children under risk should be monitored closely for 4 hours at least. Furthermore, it is considered that death rates may be reduced by taking precautions for the prevention of trauma which is one of

preventable and reducible death causes. Awareness of the physicians in pediatric and adult emergency departments about the risk factors, close monitoring for the first 4 hours as well as adequate diagnosis and treatment may allow reducing the incidence of such deaths.

### Authorship Contributions

Concept: S.D., U.M.K., Ö.H., B.C. Design: S.D., E.A., M.Ç., U.M.K. Data Collection or Processing: S.D., E.A., Ö.H. Analysis or Interpretation: E.A., Ö.H., M.Ç., B.C. Literature Search: M.Ç., B.C. Writing: S.D., E.A., U.M.K., M.Ç.

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

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

### References

1. Arslan MM, Kar H, Çekin N, et al. Evaluation of Medicolegal Autopsy Results of Child Hood Deaths in 1997-2001 at Adana. *The Bulletin of Legal Medicine* 2004;9:37-42.
2. Saunders CO, Forjuoh SN, West P, et al. Child death reviews: a gold mine for injury prevention and control. *Injury prevention* 1999;5:276-79.
3. Savran B, Yarış F, Çan G, et al. Forensic Death Cases in Childhood in Trabzon *J ForMed* 2003;17:28-32.
4. United Nations Inter-Agency Group for Child Mortality Estimates (UN IGME). Levels and Trends in Child Mortality: Report 2017. New York: United Nations Children's Fund. 5. WHO. Global health. [https://www.unicef.org/publications/index\\_101071.html](https://www.unicef.org/publications/index_101071.html)
5. WHO. Global health estimates 2015: deaths by cause, age, sex, by country and by region, 2000-2015. Geneva: World Health Organization; 2016. [https://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/index1.html](https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html)
6. Levels & Trends in Child Mortality. Estimates developed by the UN inter-agency group for child mortality estimation. WHO/UNICEF/UN Report 2013. Available at: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/levelstrendschild\\_mortality\\_2013.pdf](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levelstrendschild_mortality_2013.pdf). (cited: 17 January 2017).
7. İnanıcı M, Birgen N. The Evaluation of Medicolegal Aspects of the Child Death Aging From 0 to 5 Years. *The Bulletin of Legal Medicine* 2001;6:70-5.
8. Çağlar S, Yıldız S. General Approaches in Pediatric Emergency: Epidemiology. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Nursing-Special Topics* 2016;2:5-9.
9. Byard RW. Accidental childhood death and the role of the pathologist. *Pediatric and Developmental Pathology* 2000;3:405-18.
10. Magnus DS, Schindler MB, Marlow RD, et al. A Service evaluation of a hospital child death review process to elucidate understanding of contributory factors to child mortality and inform practice in the English National Health Service. *BMJ Open* 2018;8:e015802.

11. Razzak JA, Khan UR, Zia N, et al. A child an hour: burden of injury deaths among children under 5 in Pakistan. *Arch Dis Child* 2013;98:867-71.
12. Demir U, Aşirdizer M, Etli Y, et al. Analysis of accidental deaths of children under five years of age. *J For Med* 2017;31:17-25.
13. Lopez E, Udaondo J, Olabarrı M, et al. Mortality Group of RISEUP-SPERG (ReddeInvestigación de la SociedadEspañola de Urgencias de Pediatría-Spanish Pediatric Emergency Research Group). Mortality in Spanish pediatric emergency departments: a 5-year multicenter survey. *Eur J Emerg Med* 2017;24:392-7.
14. Magnus DS, Schindler MB, Marlow RD, et al. A Service evaluation of a hospital child death review process to elucidate understanding of contributory factors to child mortality and inform practice in the English National Health Service. *BMJ Open* 2018;8:e015802.
15. Kafadar H. Evaluatingthe 0-18 Years Old Cases Autopsied between 2001-2007 in Elaziğ. *FiratMed J* 2009;14:111-4.
16. Sogut O, Sayhan MB, Gokdemir MT, et al. Analysis of Hospital Mortality and Epidemiology in Trauma Patients: A Multi-Center Study, *J Curr Surg* 2011;1:19-24.
17. Tokdemir M, Kafadar H, Turkoglu A, et al. Comparison of the severity of traumatic brain injuries in pedestrians and occupants of motor vehicles admitted to firat health center: A five-year series in an Eastern Turkish city. *Med Sci Monit* 2009;15:PI1-4.
18. Atkins RM, Turner WH, Duthie RB, et al. Injuries to pedestrians in road traffic accidents. *BrMed J* 1988;297:1431-4.
19. Søreide K, Krüger AJ, Ellingsen CL, et al. Pediatric trauma deaths are predominated by severe head injuries during spring and summer. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009;17:3.



# Incidental Gallbladder Cancer after Laparoscopic Cholecystectomy for Cholelithiasis, and Factors Affecting the Prognosis: A Single-center Experience

## *Kolelitiyazis için Uygulanan Laparoskopik Kolesistektomi Sonrası Rastlantısal Safra Kesesi Kanseri ve Prognozu Etkileyen Faktörler: Tek Merkez Deneyimi*

© Süleyman Demiryas, © Ozan Akıncı\*, © Nuray Kepil\*\*, © İhsan Taşçı

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

*\*Hakkari State Hospital, Clinic of General Surgery, Hakkari, Turkey*

*\*\*İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine, Department of Pathology, İstanbul, Turkey*

### Abstract

**Aim:** Despite surgical and radiological innovations, gallbladder cancer (GC) is usually diagnosed incidentally by the pathological examination of the cholecystectomy specimens, and it is defined as incidental GC (IGC).

**Methods:** Medical files of patients, who underwent cholecystectomy, were analyzed retrospectively. We investigated the relationship between clinicopathological features and survival in patients with IGC.

**Results:** We performed cholecystectomy surgery in 6225 patients in 20 years. Only 21 patients with IGC were included in this study. The distribution of the tumor stages was as follows: *in situ* cancer (n=1), T1 (n=2), T2 (n=7), and T3 (n=11). Tumor subtypes were identified as adenocarcinoma (n=16), neuroendocrine tumor (n=2), mucinous carcinoma (n=2), and adenosquamous carcinoma (n=1). Advanced "T stage", conversion of laparoscopic cholecystectomy to open cholecystectomy (OCC), positive surgical margins, positive lymphovascular invasion and increased levels of pre-operative alkaline phosphatase (ALP) were found to be associated with poor survival.

**Conclusion:** In case of OCC or high preoperative ALP activity in cholelithiasis, IGC should be kept in mind. Pathology report on IGC should give information on all histopathological prognostic features in order to avoid loss of time associated with re-examination of specimens due to absence of sufficient information in the initial pathology report and enable the surgical team to perform re-operation for T1b tumors or more advanced IGC in a timely fashion.

**Keywords:** Cholelithiasis, incidental gallbladder carcinoma, neuroendocrine carcinoma, lymphovascular invasion, laparoscopic cholecystectomy, alkaline phosphatase

### Öz

**Amaç:** Cerrahi ve radyolojik yeniliklere rağmen, safra kesesi kanseri (GC) kolesistektomi sonrası patolojik incelemede genellikle rastlantısal olarak teşhis edilir ve rastlantısal GC (IGC) olarak tanımlanır.

**Yöntemler:** Kolesistektomi yapılan hastaların tıbbi dosyaları retrospektif olarak incelendi. IGC'de klinikopatolojik özellikler ile sağkalım arasındaki ilişkiyi araştırdık.

**Bulgular:** Yirmi yılda 6225 hastaya kolesistektomi uyguladık. Bu çalışmaya sadece 21 IGC hastası dahil edildi. Tümör evrelerinin dağılımı: *in situ* kanser (n=1), T1 (n=2), T2 (n=7) ve T3 (n=11) olarak bulundu. Tümör alt tipleri, adenokarsinom (n=16), nöroendokrin tümör (n=2), müsinöz karsinom (n=2), adenoskuamöz karsinom (n=1) olarak tanımlandı. İleri evre T evresi, laparoskopik kolesistektomide açık kolesistektomi dönüş (OCC), pozitif cerrahi sınır, pozitif lenfovasküler invazyon ve preoperatif alkalen fosfatazın (ALP) yüksek aktivitesinin sağkalım süresini kısalttığı saptadık.

**Sonuç:** Kolelitiyazis OCC veya preoperatif ALP'nin yüksek aktivitesi durumunda, IGC'yi aklımızda tutmalıyız. Patologlar, IGC'yi teşhis ettiklerinde tüm histopatolojik prognostik faktörleri içeren bir rapor sunmalıdırlar. Böylece revizyon patolojisi için zaman kaybedilmeyecek, T1b veya daha ileri T-evreleri için re-operasyon uygun zamanda uygulanabilecektir.

**Anahtar Sözcükler:** Kolelitiyazis, rastlantısal safra kesesi kanseri, nöroendokrin karsinom, lenfovasküler invazyon, laparoskopik kolesistektomi, alkalen fosfataz

## Introduction

Gallbladder carcinoma (GC) is the fifth most common cancer of the gastrointestinal tract (1-5) and the most common malignancy of the biliary tract (3,5). The overall incidence of GC is 2.5-3 per 100,000 people (3,4,6). The most important curative treatment for GC is surgical resection; the curative efficacy of both radiation therapy and systemic chemotherapy are still uncertain (6,7). The 5-year survival rate for all stages of GCs is 2.7-15% (1-4,8,9).

Gallbladder cancer, incidentally diagnosed during pathological examination of the gallbladder specimen after cholecystectomy performed for other indications, is defined as incidental GC (IGC) (1,8,10-12). It was first defined by Marcial-Rojas (13) in 1961. 27-41% of the GC cases are diagnosed primarily as IGC, however, this rate, ranges from 10% to 93% depending on the different series reported (7,8,14). While physicians suspect GC preoperatively in 30% of all cases, it is diagnosed in pathological examination of cholecystectomy specimens in the majority of cases (4,6).

The presence of gallstones, calcification, inflammation, anomalous pancreatobiliary junction, and polyps are the known risk factors for the development of GC. In addition, advanced age, female gender, obesity, ethnicity (such as Hispanic race) and various geographical regions (such as Chile, Northern India) are also related with higher incidence of GC (3,8,14,15). Goetze (8) defined gallstones and chronic cholecystitis, as the most important risk factors for the development of the GC. Moreover, it was proposed that any increase in the size of gallstones would be associated with high risk of developing GC. The incidence of GC presenting with acute cholecystitis (AC) is higher than that of diagnosed during elective cholecystectomy for cholelithiasis (16). A recent study performed by Kim et al. (16) concluded that both GC and AC cause thickening of the gallbladder wall rendering the differential diagnosis of these two diseases complicated. Gallstones are found in 70-98% of patients with GC (5,9). The most important risk factor for GC has been reported to be cholelithiasis (17). The incidence of GC related to cholelithiasis varies from 0.3% to 12% (6). The preoperative diagnosis of GC in these patients could be difficult due to the fact that the clinical and radiological presentation may be masked by acute or chronic cholecystitis (12,14,18). Laparoscopic cholecystectomy (LC) has received broad acceptance. In the Western countries, LC constitutes almost 90% of all cholecystectomies (8,14,19). With the widespread use of LC, the diagnosis of IGC at early stages has become easier (6,17). However, the widespread use of LC has not changed the prevalence of GC considerably (14).

Treatment of IGC includes surgical methods varying from simple cholecystectomy to radical cholecystectomy (1,2). The objective of re-exploration and definitive resection is to eliminate likely areas locoregional residual disease (11). Radical resections may improve survival in patients with T4 stage tumors without remote metastases or dissemination (20). Tumor stage is the strongest predictor of overall survival (21).

We investigated the relationship between clinicopathological features and survival in patients with IGC. Our objective was also to determine prognostic factors in patients who received the diagnosis of IGC after cholecystectomy.

## Methods

This retrospective study was carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki and after obtaining approval of the İstanbul University-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Faculty of Medicine Faculty of Medicine-Institutional Review Board (Number: 83045809/604.01/02-82599). Medical records of 6225 patients, who underwent cholecystectomy for benign gallbladder pathologies between January 1998 and January 2018, were screened. Patients with suspected malignant diseases, AC and acalculous cholecystitis, those who underwent open cholecystectomy (OC), frozen procedure, re-operation and LC for polyp, and those who were lost to follow-up were excluded from the study. Only 21 IGC patients were included in our study (Figure 1).

We routinely perform LC using the four-trocar technique. We use a retrieval bag for LC during extraction. We place a drain in the subhepatic space in patients with high risk of bleeding.

Personal address and contact details of the patients who underwent LC were obtained from the institutional records. Patients or their relatives were contacted via telephone calls to determine their survival status. The health status of the patients who survived during the interview, date of death and the causes of death were investigated. One patient who could not be contacted directly and/or through her care giver was excluded from the study. Survival time was determined from the date of diagnosis to the date of death or to the date of last follow-up.

All cases were re-evaluated according to the tumor, nodes, metastases (TNM) system designed by the American Joint Committee on Cancer (AJCC) for staging GC. The TNM system classifies cancers by the size and extent of the primary tumor (T), involvement of regional lymph node (LN), and the presence or absence of distant metastases (M), supplemented in recent years by carefully selected non-anatomic prognostic factors. For this

purpose, the "7<sup>th</sup> edition of the AJCC staging" system was used (22).

The demographic data, operative data and preoperative clinical laboratory results, such as serum albumin, lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) and blood hemoglobin (Hb), preoperative radiological examination reports and their related pathology results were also evaluated. Serum LDH, ALP and albumin levels were assayed in Roche c8000® auto analyzer. Hb concentrations were estimated in the Beckman LH 780® autoanalyzer using the cyanmethemoglobin method. Values of LDH  $\geq$ 250 IU/L, albumin  $<$ 530  $\mu$ mol/L, ALP  $\geq$ 105 IU/L, and Hb  $\leq$ 120 g/L were all considered diagnostic cut off points.

### Statistical Analysis

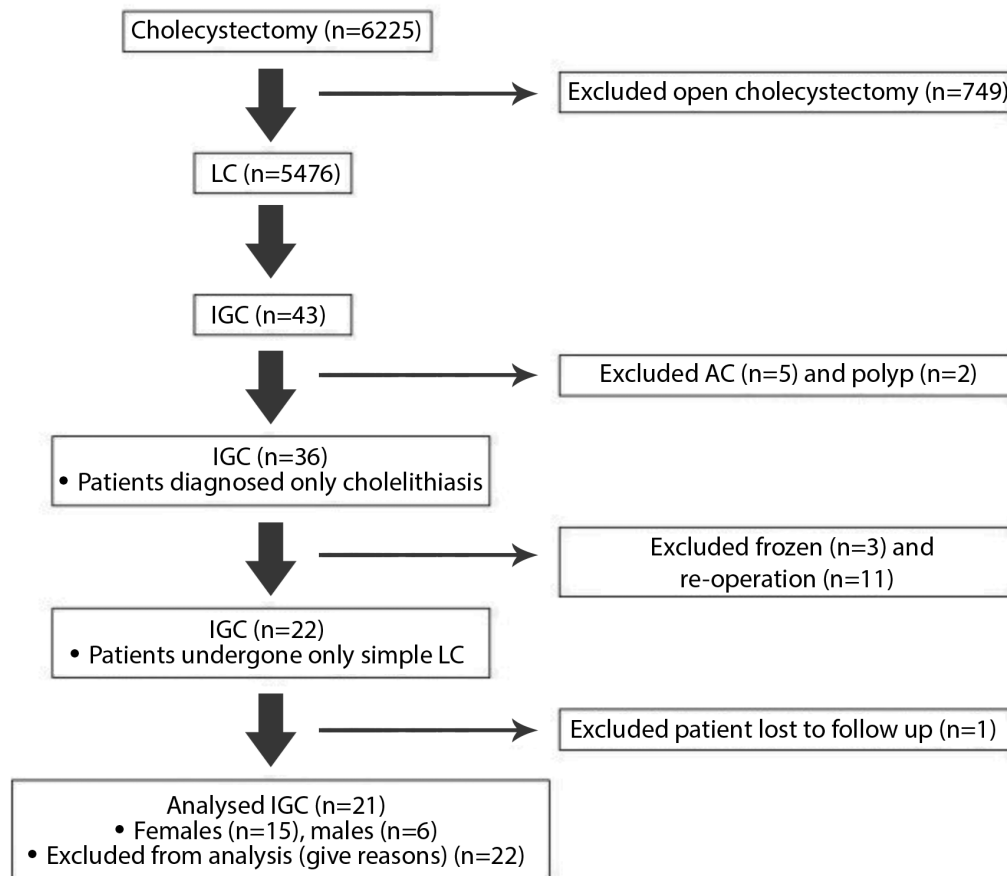
We performed statistical analyses using the SPSS software version 20 (IBM Analytics, Armonk, New York, USA). The categorical variables were expressed as frequencies (%), and the continuous variables were investigated using visual (histograms, probability plots) and analytical methods (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-

Wilk test) to determine whether they were normally distributed. If values were normally distributed, we used mean and standard deviation to express data. If not, we used median to express our data. Clinical chemistry parameters were compared between dichotomous categorical variables using the Mann-Whitney U test. Survival outcomes were compared using the Kaplan-Meier method with the log-rank test, and potent survival factors were verified using the Cox regression model. A p value of less than 0.05 was considered statistically significant.

### Results

Of the 6225 patients, 749 (12%) underwent OC. LC (88%) was done in 5476 patients; in 183 (3%) of whom the technique was converted to OC (OCC). IGC was diagnosed in 43 (0.78%) of these patients. The incidence of IGC was found to be 5.5% in our patients with OCC. Of patients who underwent LC, 3723 (68%) were women and 1753 (32%) men.

Only 21 IGC patients (15 female, six male) with the mean age of  $69.67 \pm 12.86$  years were included in the study (Figure 1). The median survival was  $7.00 \pm 3.81$  months. The



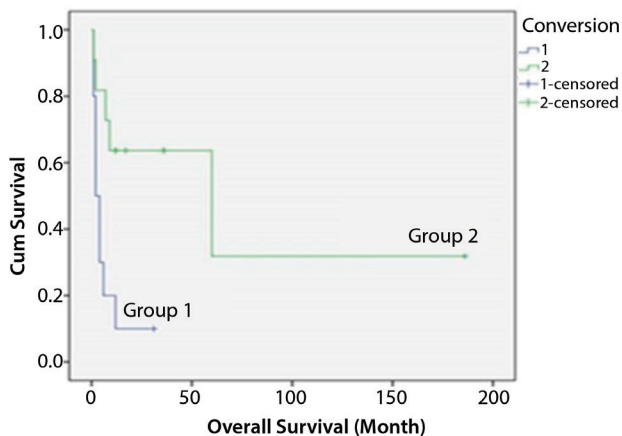
**Figure 1.** Flowchart for patient selection (LC: laparoscopic cholecystectomy; IGC: incidental gallbladder carcinoma; AC: acute cholecystitis)

median survival was  $6.00 \pm 2.15$  months in female patients. Sixteen were geriatric patients. The median survival in the non-geriatric population was  $9.00 \pm 5.48$  months, whereas, it was  $6.00 \pm 3.00$  months in the geriatric population. We have not found any effect of gender, age and being in the geriatric population on survival in our study.

In 11 of the patients, LC was successfully completed, however, an OCC was deemed necessary in 10 of the patients. Survival was significantly longer in patients whose LC procedures were completed successfully ( $p=0.009$ ) (Figure 2). The median survival was  $60.00 \pm 37.89$  months after LC and  $2.00 \pm 0.95$  months after OCC.

Survival analyses for the location of IGC at the fundus, body, and neck regions of the gallbladder could not be performed. IGC was detected in the fundus, body and the neck regions in 3, 16, and two of patients, respectively. IGC involved the peritoneal surface ( $n=14$ ) or the hepatic bed ( $n=7$ ). Involvement of the hepatic bed or the peritoneal surface seems not to be a statistically significant factor determining survival. However, survival was found to be longer in patients with IGC involving the peritoneal surface (Table 2).

Gallbladder perforation (GP) occurred in 6 patients during surgery. The median survival was found to be  $2.00 \pm 3.67$  months in patients with GP, and it was

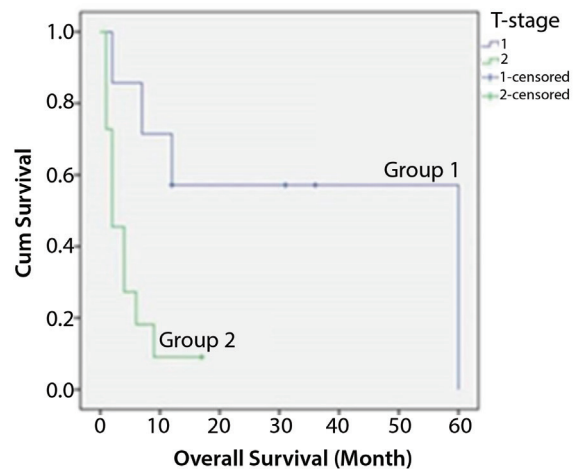


**Figure 2.** Kaplan-Meier survival curves according to conversion from laparoscopic cholecystectomy (Group 2) to open cholecystectomy (Group 1)

$9.00 \pm 5.15$  months in patients without GP ( $p=0.548$ ). Although it seems not statistically significant, it was noteworthy that survival was shorter in patients with IGC complicated with the occurrence of GP.

Histopathological type and T stage distributions of the cases are given in Table 1. One patient with Tis and 2 with T1b were excluded from the survival analysis due to the small sample size. The median survival was longer in patients with T2 IGC than in those with T3 IGC (Figure 3). The patient with Tis was in the postoperative (PO) 186<sup>th</sup> month and those with T1b were in the PO 12<sup>th</sup> and 36<sup>th</sup> months. In patients with only adenocarcinoma, there was no significant difference in survival between T2 and T3 stages ( $p=0.091$ ). One of the two patients with mucinous adenocarcinoma was found to be still alive in the 31<sup>st</sup> PO month in the T2 stage, however, the other one died in the PO first month in the stage T3. The patient with adenocarcinoma had T3 tumor and died 6 months after the definitive operation. The patients with neuroendocrine carcinoma had stage T3 disease and lost their lives within the PO first and fourth months.

According to histologic grading, 11 patients had well-differentiated ICG, four had moderately differentiated, and 6 patients had poorly differentiated ICG. Although we found no statistically significant effects of the grades



**Figure 3.** Kaplan-Meier survival curves according to T-stages (Group 1, T2 patients; Group 2, T3 patients)

**Table 1. T stages and histopathological types in incidental gallbladder cancer**

	Adenocarcinoma (n=16)	Mucinous adenocarcinoma (n=2)	Adenosquamous carcinoma (n=1)	Neuroendocrine carcinoma (n=2)	Total (n=21)
<b>Tis</b>	1	-	-	-	1
<b>T1b</b>	2	-	-	-	2
<b>T2</b>	6	1	-	-	7
<b>T3</b>	7	1	1	2	11

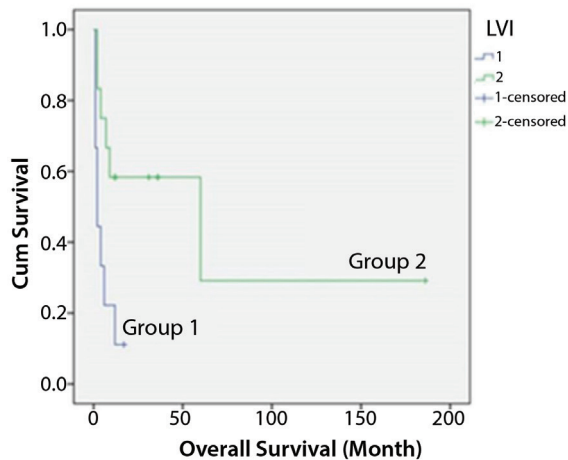
on survival, it was noteworthy that survival was longer in patients with well-differentiated tumors (Table 2).

The median of tumor diameter (TD) was 35000  $\mu$ . Of the IGC patients, nine of them have had tumors measuring 35000  $\mu$  in diameter or larger. Although the difference was not statistically significant (Table 2), patients with tumors <35000  $\mu$  had longer survival.

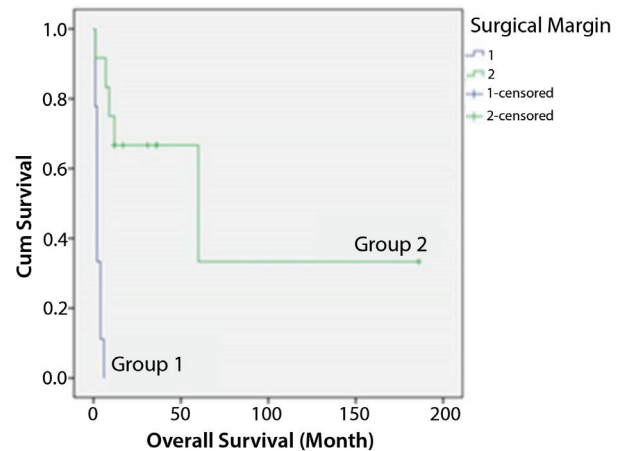
In 12 of the cases, regional LN could not be evaluated. Four of the cases had positive LN metastasis but five were LN-negative. The effect of regional LN involvement on survival could not be assessed. Perineural invasion (PI) was found in 11 patients. No significant difference was found in survival between patients with and without PI (Table 2).

Nevertheless, it seems that patients without PI had longer survival. Lymphovascular invasion (LVI) was identified in 12 patients. The median survival in patients with LVI was  $2.00\pm 0.75$  months, shorter than that in patients without LVI (Table 2 and Figure 4). Surgical margins (SM) were positive in nine of the patients. SM-positive patients had shorter survival durations (Table 2 and Figure 5).

The mean activity of LDH was  $341\pm 142.45$  IU/L, and the median survival was found to be  $4.00\pm 3.00$  months for patients with high LDH levels ( $p=0.242$ ). The mean serum albumin concentration was  $600\pm 85$   $\mu$ mol/L and the median survival was found to be  $9.00\pm 5.00$  months in patients with low albumin levels ( $p=0.125$ ). The mean



**Figure 4.** Kaplan-Meier survival curves according to lymphovascular invasion. (Group 1 positive LVI, Group 2 negative LVI)  
LVI: Lymphovascular invasion



**Figure 5.** Kaplan-Meier survival curves according to the surgical margins (SM). (Group 1 positive SM, Group 2 negative SM)

Table 2. Survival analysis of the patients according to their histopathological features				
		Number of patients (n)	Median survival (Months)	p
The median survival of patients		21	7.00 $\pm$ 3.81	
<b>T staging</b>	T2	7	60.00 $\pm$ 0.00	0.011
	T3	11	2.00 $\pm$ 0.99	
<b>Histologic grading</b>	Well differentiation	11	60.00 $\pm$ 41.60	0.092
	Moderate differentiation	4	6.00 $\pm$ 2.50	
	Poor differentiation	6	2.00 $\pm$ 1.84	
<b>Tumor location</b>	Peritoneal surface	14	9.00 $\pm$ 22.03	0.173
	Hepatic bed	7	4.00 $\pm$ 1.19	
<b>Tumor diameter</b>	<35 mm	12	60.00 $\pm$ 39.65	0.053
	$\geq$ 35 mm	9	4.00 $\pm$ 1.49	
<b>Perineural invasion</b>	Positive	11	4.00 $\pm$ 2.20	0.087
	Negative	10	60.00 $\pm$ 39.90	
<b>Lymphovascular invasion</b>	Positive	12	2.00 $\pm$ 0.75	0.011
	Negative	9	60.00 $\pm$ 38.15	
<b>Surgical margin</b>	Positive	9	2.00 $\pm$ 0.35	0.016
	Negative	12	60.00 $\pm$ 35.32	



level of Hb was  $124.9 \pm 12.2$  g/L. No effects of low levels of Hb on survival was identified ( $p=0.276$ ). The mean ALP activity was  $176.57 \pm 119.83$  IU/L. The median survival was found to be  $4.00 \pm 0.95$  months for patients with high ALP levels. High levels of ALP were found to be significantly related to shorter survival ( $p=0.009$ ) (Figure 6).

## Discussion

Despite considerable improvement achieved in the early diagnosis of GC with the use of radiologic advancements, the incidence of IGC is still 0.2-3% worldwide (2,12,16). LC as a surgical treatment for cholelithiasis has replaced OC lately (12,16,18,23,24). It is estimated that the incidence of IGC after LC varies from 0.09 to 2% (3,16,25). The incidence of IGC in our 20-year of cholecystectomy series was 0.78%.

In many studies, female gender or age 65 years or older has been considered risk factors for IGC (2,3,14,17). In our cases, fifteen patients were female and their median age was  $69.67 \pm 12.86$  years. We did not find a statistically significant effect of gender or advanced age on survival.

Ahn et al. (2) emphasized that operative procedures should be considered independent prognostic factors. In our cases, OCC was done in 10 patients. IGC incidence was found to be 5.5% in our patients with OCC and the duration of survival in the OCC patients was found to be shorter than in LC patients. Goetze and Paolucci (26) emphasized the safety of LC as reliable as OC as a surgical method, independent of T stage in patients with IGC. In their study including 91.260 patients, Pitt et al. (14) reported an OCC rate of 2% in 91.260 patients who underwent cholecystectomy and an IGC incidence of 0.6% in patients with OCC. In the present study, we observed

that within the first 6 months after LC surgery, the survival rate was 63%, whereas it was 30% in OCC cases.

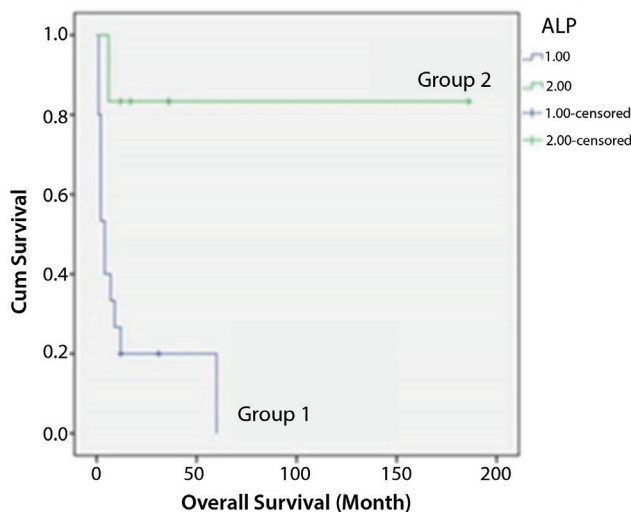
GP during surgery should be considered as a poor prognostic factor for the probability of recurrence or survival (2). Shimizu et al. (19) concluded that prevention of peritoneal recurrences and favorable prognosis were strongly related with the prevention of intraperitoneal bile spillage during LC. Goetze and Paolucci (26) reported an intraoperative perforation rate of 23% for LC, 21% for OC, and 35% for OCC. However, one study has not found a relationship between survival and an intraperitoneal bile spillage (16). In our study, the rate of GP was 28.6%. In our surgical series of LC, GP occurred in six patients intraoperatively. We did not find a statistically significant relationship between the GP and survival ( $p=0.548$ ). However, we found shorter survival in our cases of GP, although it was not statistically significant.

Lymph node metastasis in GC is considered to be one of the most important prognostic factors (2). However, LN evaluation is limited in IGC specimens, because LN dissection is not carried out in standard cholecystectomies. In 12 of our IGC cases, no information on regional LN involvement could be found in the reports of pathological specimens.

Butte et al. (11) reported that re-examination of the initial cholecystectomy specimen showed PI in 42.2% of 83 patients and observed a higher rate of OCC in patients with residual disease. Additionally, D'Hondt et al. (27) suggested that PI should be considered a significant prognostic factor for survival. We found no effects of PI on survival (Table 2). However, PI was determined in seven of the OCC cases. Although not statistically significant, we have found that PI-negative patients had longer survival.

Gallbladder anatomy facilitates early hepatic infiltration, since there is no muscularis mucosa or serosal layer in the liver attached to the gallbladder (10,28). Kondo et al. (20) classified the pattern of dissemination of tumor with a focus on surgical strategy in surgical specimens from 112 patients who underwent curative resection for GC. They reported the median survival of 18 months for the whole series, 2 months for the LN dissemination type, and 11 months for the hepatic bed dissemination type (20). Seven of our cases were bed type tumors. Whether on the liver bed or on the peritoneal surface, location of the tumor was not found to be a prognostic factor for survival in the current study. However, survival was found to be some longer in patients with IGC involving the peritoneal surface.

The most common histopathological type of GC is adenocarcinoma (80-97%). The remaining (3-20%) histopathological types of GC comprise of squamous-cell, adenosquamous-cell carcinoma, or papillary carcinoma. Histopathological types of our IGC consisted



**Figure 6.** Kaplan-Meier survival curves by the activities of alkaline phosphatase (ALP). (Group 1 high ALP activity, Group 2 normal ALP activity)

of adenocarcinoma (85.7%), neuroendocrine carcinoma, and adenosquamous carcinoma (Table 2).

Chatelain et al. (29) assesses the accuracy of pathology reports in 100 patients who received the diagnosis of IGC and reported that 93% of reports had a conventional format without any standardization and lacked important information on key histological prognostic factors such as exact tumor site, depth of tumor infiltration within the gallbladder wall, surgical margins, tumor differentiation, vascular invasion and perineural invasion in 55%, 10%, 40%, 28%, 52%, and 51 of cases. Only 30% of the reports gave information on T stage with margin status and tumor location. They found that the turnaround time for pathology reports was 1-35 days (mean 7 days). TNM, R status, tumor location and histopathological prognostic factors were mentioned in the pathology reports of our patients. We linked this phenomenon to the fact that our institution was a tertiary hospital.

One of the most important factors for survival in patients with IGC is the depth of tumor invasion (T stage) (27,30). IGC is often detected in T2 and T3 stages (10,14,18). Due to the widespread use of LC, IGCs are detected more frequently in early stages (T1 or T2) nowadays (6,16,17,31). We found that the rate of stages T2 and T3 was 33.3% and 52.4%, respectively. Due to the exclusion of re-operated cases, T3 IGC was more frequently diagnosed than other T stages. Non-resected GC is known to be a rapidly disseminating and fatal disease (27). The median survival for IGC has been reported to be either more favorable or similar when compared to non-incidental GC (2,7,21,27,32). D'Hondt et al. (27) reported a mean survival of 25.8 months in their patients with IGC and 4.4 months in non-incidental GC patients. The median survival in our cases was 7.00±3.81 months. The short duration of median survival in our cases clearly indicates the importance of re-operation. For patients with T1a or Tis disease, the standard curative procedure is a simple cholecystectomy with negative SM. (8,10,15,30-32). Liver resection and LN dissection are recommended by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (33). We had two T1b IGC cases in our LC series. The tumors were located in the fundus and body on the peritoneal surface of the gallbladder. In both patients, there were no LVI or PI. Both patients had a regional LN, found to be metastasis-free in the pathology examination. The histopathological type of the tumor was well-differentiated adenocarcinoma and the patients underwent simple LC. ALP activity in these patients was within the normal range. We have not performed re-operation, since the patients did not give consent for further surgery.

Hamdani et al. (5) and Pitt et al. (14) stressed that higher ALP activity was a significant risk factor for IGC. Moreover, they reported that higher GGT and/or ALP

activity may occur even in the absence of jaundice (5). The mean ALP activity was 177±120 IU/L in our study. We also did not detect jaundice in our patients with higher ALP activity. We found that high ALP activity was strongly associated with poor survival.

### Study Limitations

Small number of patients with T1 and T4 IGC and its retrospective design were the limitations of our study.

### Conclusion

In summary, female gender and advanced age were common in our series.

OCC, high ALP, advanced T stage, LVI and positive of SM are statistically significant poor prognostic factors. Although not statistically significant, development of GP during surgery, poor differentiation histologic grade, TD≥35 mm, location of the tumor in the hepatic bed and, PI shorten survival. Pathology reports should provide information about all of these histopathologic prognostic factors to avoid loss of time associated with re-examination of specimens due to absence of sufficient information in the initial pathology report.

The poor overall survival in our cases obviously demonstrates the importance of re-operation in patients with T2 or T3 IGC.

### Acknowledgements

We would like to thank Halim Issever\* for his support in statistical analysis.

\*Halim İşsever, Istanbul University, İstanbul Faculty of Medicine, Statistical Department, Istanbul, Turkey.

### Authorship Contributions

Design: S.D., O.A., N.K., I.T. Concept: S.D., O.A., N.K., I.T. Data Collection or Processing: S.D., O.A., N.K. Analysis or Interpretation: S.D., I.T. Literature Search: S.D. Writing: S.D.

**Conflict of Interest:** The authors declare no competing interest. No grant or other financial support has been received for the drawing up of the present paper.

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

### References

1. Zhang WJ, Xu GF, Tian ZQ, et al. Surgical approach does not influence the outcome of incidental gallbladder carcinoma. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:869-75.
2. Ahn Y, Park CS, Hwang S, et al. 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.
3. Glauser PM, Strub D, Kaser SA, et al. Incidence, management, and outcome of incidental gallbladder carcinoma: analysis of

- the database of the Swiss association of laparoscopic and thoracoscopic surgery. *Surg Endosc* 2010;24:2281-6.
4. Goetze TO, Paolucci V. Adequate extent in radical re-resection of incidental gallbladder carcinoma: analysis of the German Registry. *Surg Endosc* 2010;24:2156-64.
  5. 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.
  6. Siddiqui FG, Memon AA, Abro AH, et al. Routine histopathology of gallbladder after elective cholecystectomy for gallstones: waste of resources or a justified act? *BMC Surg* 2013;13:26.
  7. Duffy A, Capanu M, Abou-Alfa GK, et al. Gallbladder cancer (GBC): 10-year experience at Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC). *J Surg Oncol* 2008;98:485-9.
  8. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: Prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015;21:12211-7.
  9. Tantia O, Jain M, Khanna S, et al. Incidental carcinoma gall bladder during laparoscopic cholecystectomy for symptomatic gall stone disease. *Surg Endosc* 2009;23:2041-6.
  10. Yildirim E, Celen O, Gulben K, et al. The surgical management of incidental gallbladder carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:45-52.
  11. Butte JM, Kingham TP, Gonen M, et al. Residual disease predicts outcomes after definitive resection for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2014;219:416-29.
  12. Rammohan A, Cherukuri SD, Sathyanesan J, et al. Incidental gall bladder cancers: Are they truly incidental? *World J Gastrointest Oncol* 2014;6:441-3.
  13. Marcial-Rojas RA, Medina R. Unsuspected carcinoma of the gallbladder in acute and chronic cholecystitis. *Ann Surg* 1961;153:289-98.
  14. Pitt SC, Jin LX, Hall BL, et al. Incidental gallbladder cancer at cholecystectomy: when should the surgeon be suspicious? *Ann Surg* 2014;260:128-33.
  15. Martins-Filho ED, Batista TP, Kreimer F, et al. Prevalence of Incidental Gallbladder Cancer in a Tertiary-Care Hospital from Pernambuco, Brazil. *Arq Gastroenterol* 2015;52:247-9.
  16. Kim JH, Kim WH, Kim JH, et al. Unsuspected gallbladder cancer diagnosed after laparoscopic cholecystectomy: focus on acute cholecystitis. *World J Surg* 2010;34:114-20.
  17. Panebianco A, Volpi A, Lozito C, et al. Incidental gallbladder carcinoma: our experience. *G Chir* 2013;34:167-9.
  18. Choi KS, Choi SB, Park P, et al. Clinical characteristics of incidental or unsuspected gallbladder cancers diagnosed during or after cholecystectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2015;21:1315-23.
  19. Shimizu T, Arima Y, Yokomuro S, et al. Incidental gallbladder cancer diagnosed during and after laparoscopic cholecystectomy. *J Nippon Med Sch* 2006;73:136-40.
  20. Kondo S, Nimura Y, Kamiya J, et al. Mode of tumor spread and surgical strategy in gallbladder carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2002;387:222-8.
  21. Mazer LM, Losada HF, Chaudhry RM, et al. Tumor characteristics and survival analysis of incidental versus suspected gallbladder carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2012;16:1311-7.
  22. Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, et al. Gallbladder. In: Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK, editors. *AJCC Cancer Staging Atlas: A Companion to the Seventh Editions of the AJCC Cancer Staging Manual and Handbook*. Second Edition ed. New York: Springer-Verlag; 2012. p. 259-68.
  23. Litynski GS. Profiles in laparoscopy: Mouret, Dubois, and Perissat: the laparoscopic breakthrough in Europe (1987-1988). *JLS* 1999;3:163-7.
  24. Donmez T, Uzman S, Yildirim D, et al. Is there any effect of pneumoperitoneum pressure on coagulation and fibrinolysis during laparoscopic cholecystectomy? *PeerJ* 2016;4:e2375.
  25. Zhang WJ, Xu GF, Zou XP, et al. Incidental gallbladder carcinoma diagnosed during or after laparoscopic cholecystectomy. *World J Surg* 2009;33:2651-6.
  26. Goetze TO, Paolucci V. Prognosis of incidental gallbladder carcinoma is not influenced by the primary access technique: analysis of 837 incidental gallbladder carcinomas in the German Registry. *Surg Endosc* 2013;27:2821-8.
  27. D'Hondt M, Lapointe R, Benamira Z, et al. Carcinoma of the gallbladder: patterns of presentation, prognostic factors and survival rate. An 11-year single centre experience. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:548-53.
  28. Fujita T. Surgical strategy for incidental gallbladder cancer. *J Am Coll Surg* 2015;220:254-6.
  29. Chatelain D, Fuks D, Farges O, et al. Pathology report assessment of incidental gallbladder carcinoma diagnosed from cholecystectomy specimens: results of a French multicentre survey. *Dig Liver Dis* 2013;45:1056-60.
  30. Yi X, Long X, Zai H, et al. Unsuspected gallbladder carcinoma discovered during or after cholecystectomy: focus on appropriate radical re-resection according to the T-stage. *Clin Transl Oncol* 2013;15:652-8.
  31. Cavallaro A, Piccolo G, Panebianco V, et al. Incidental gallbladder cancer during laparoscopic cholecystectomy: managing an unexpected finding. *World J Gastroenterol* 2012;18:4019-27.
  32. Ferrarese AG, Solej M, Enrico S, et al. Diagnosis of incidental gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy: our experience. *BMC Surg* 2013;13 Suppl 2:S20.
  33. Benson AB 3rd, Abrams TA, Ben-Josef E, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: hepatobiliary cancers. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:350-91.



# Bariatrik Cerrahi Sonrası Pankreatik Lipomatozis Değerlendirmesinde Manyetik Rezonans Görüntülemenin Önemi

## *The Role of Magnetic Resonance Imaging for Evaluation of Pancreatic Lipomatosis After Bariatric Surgery*

© Fatma Kulalı, © Sevde Nur Emir, © Aslıhan Semiz-Oysu, © Yahya Özel\*, © Yaşar Bükte

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

\*Delta Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Sleeve gastrektomili obezite hastalarında pankreatik lipomatozis değerlendirilmesinde kontrastsız manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinin rolünü ve kantitatif MRG bulgularının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

**Yöntemler:** Sleeve gastrektomili 44 hastanın MRG tetkikleri retrospektif olarak incelendi. Pre-operatif ve post-operatif MRG bulguları ile laboratuvar sonuçları kaydedildi. Karaciğer kraniokaudal uzunluğu, karaciğerde ve pankreasta in-faz ve out-faz sekanslarda ilgi alanı (ROI) ölçüm oranı (in-faz/out-faz oranı), pankreas/dalak T2-ağırlıklı sekanslarda ROI ölçümleri oranı (T2 oranı) ve deri altı yağlı doku kalınlıkları hesaplandı. Pre-operatif ve postoperatif bulgular arasındaki ilişki istatistiksel olarak analiz edildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda, ortalama yaşı 42 olan toplam 44 (41 kadın ve üç erkek) hasta yer aldı. Karaciğer kraniokaudal uzunluğu, karaciğer ve pankreas in-faz/out-faz oranları, pankreas/dalak T2 oranı ve deri altı yağlı doku kalınlığı, post-operatif dönemde daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ). Pankreatik lipomatozis tanısı için pankreas/dalak T2 oranı  $\geq 1$  kabul edildiğinde, yüksek özgüllük (%100), pozitif prediktif değer (%100) ve doğruluk (%75) oranları elde edildi.

**Sonuç:** Kontrastsız üst batin MRG'de elde edilen pankreas/dalak T2 oranını da içeren kantitatif ölçümler ile obezite hastalarında pankreatik lipomatozis tanı ve takibi etkin bir şekilde yapılabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bariatrik cerrahi, obezite, manyetik rezonans görüntüleme, pankreatik lipomatozis

### Abstract

**Aim:** To investigate the role of non-contrast magnetic resonance imaging (MRI) and findings of quantitative MRI in the evaluation of pancreatic lipomatosis in patients undergoing bariatric surgery.

**Methods:** Pre-operative and post-operative MRI findings and laboratory test results of 44 obese patients, who underwent sleeve gastrectomy, were reviewed retrospectively. Liver craniocaudal length, hepatic and pancreatic region of interest (ROI) ratios at in-phase and out-of phase sequences (in-phase/out-of phase), pancreas/spleen ROI ratio on T2-weighted sequence (T2 ratio) and thickness of subcutaneous fat were estimated. The relationship between pre-operative and postoperative findings was analyzed.

**Results:** A total of 44 (41 female, three male) patients with a mean age of 42 were included in the study. Liver length, hepatic and pancreatic in-phase/out-of phase ratios, pancreas/spleen T2 ratio and thickness of subcutaneous fat in the post-operative period were found to be lower than those in the pre-operative period ( $p<0.05$ ). When pancreas/spleen T2 ratio  $\geq 1$  was considered abnormal for the diagnosis of pancreatic lipomatosis, high specificity (100%), positive predictive value (100%) and accuracy (75%) were obtained.

**Conclusion:** Non-enhanced MRI with quantitative measurements, including pancreas/spleen T2 ratios, can be performed efficiently for the diagnosis of pancreatic lipomatosis and patient follow-up.

**Keywords:** Bariatric surgery, obesity, magnetic resonance imaging, pancreatic lipomatosis

## Giriş

Morbid obezite, sıklığı giderek artan, tüm yaş gruplarında görülebilen ciddi, multifaktöriyel kronik bir hastalıktır (1,2). Bariatrik cerrahi ile obezitenin sebep olduğu diyabet, pankreatik lipomatozis, dislipidemi ve hepatosteatoz gibi metabolik bozukluklar tedavi edilebilir (1,2). Sleeve gastrektomi, bir bariatrik cerrahi yöntemidir. Mide kapasitesini azaltmak amacıyla mide büyük kurvatür düzeyinde fundus, korpus ve proksimal antrumun yaklaşık %75'i rezeke edilir ve mideye yaklaşık 80-100 mL kapasitede tübüler şekil verilir (3).

Hepatosteatoz tanısında ve takibinde, ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme tetkikleri sıklıkla kullanılmaktadır. USG'de hepatosteatoz derecelendirmesi de yapılabilmektedir. Ancak, yapan radyoloğa bağlı değişkenlik gösterebilmesi ve kantitatif ölçümler alınamaması gibi dezavantajları mevcuttur. Kantitatif ölçümlere imkan sağladığı için BT ve MRG ile hepatosteatoz daha objektif değerlendirilebilmektedir. BT'nin radyasyon içermesi nedeniyle takip tetkikleri için MRG tercih edilebilir (4).

Pankreatik lipomatozis, obez hastalarda sıklıkla gördüğümüz bir metabolik hastalık göstergesidir ve tedavi edilmezse ciddi morbiditelere sebep olabilmektedir. Ancak, klinik değerlendirmede ve rutin radyolojik raporlamada yeterince dikkat edilmemektedir (5-9). Bu sebeple çalışmamızda, sleeve gastrektomi ameliyatı olmuş obezite hastalarında pankreatik lipomatozis değerlendirmesinde kontrastsız MRG tetkikinin rolünü ve kantitatif MRG bulgularının etkinliğini araştırmayı amaçladık.

## Yöntemler

Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun yazılı onayı alındı (Karar no: 210, Tarih: 19/12/2018) ve Helsinki Deklarasyonu Kriterleri'ne uygun olarak hastaların kimlik ve sağlık bilgileri korundu. Hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak tek merkezde Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında Sleeve gastrektomi ameliyatı yapılmış ardışık 77 hastanın radyolojik tetkikleri retrospektif olarak tekrar incelendi. Pre-operatif ve post-operatif dönemde MRG tetkiki olmayan hastalar (n=33) çalışma dışı bırakıldı. Çalışmamızda, toplam 44 hasta yer aldı.

Kontrastsız üst batın MRG tetkikleri, 1,5 Tesla manyetik alan gücüne sahip MRG cihazında (Magnetom Avanto®, Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) gerçekleştirildi. Uygulanmış olan, kontrastsız üst batın MRG parametreleri şunlardır: koronal T2-ağırlıklı "half-Fourier-acquisition single-shot turbo spin-echo" (HASTE) [TR/TE, 1000/130 ms; görüntüleme alanı (FOV), 420; kesit kalınlığı, 7 mm], aksiyel T2-ağırlıklı HASTE sekans (TR/TE, 800/162 ms; FOV,

440; sapma açısı, 180°; kesit kalınlığı, 6 mm), aksiyel dual gradient-eko T1-ağırlıklı in faz ve out faz sekansları (TR/TE, 209-209/2,3-4,8 ms; kesit kalınlığı, 6 mm).

Hastaların, pre-operatif dönemde ve post-operatif 3. ayda yapılmış MRG bulguları iki radyolog tarafından birlikte değerlendirildi. Hastaların, pre-operatif dönem ve post-operatif 3. ayda yapılmış kanda açlık glukoz, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserit (TG) değerleri not edildi. Kanda açlık glukoz >105 mg/dL, total kolesterol >200 mg/dL, LDL>130 mg/dL veya trigliserit >150 mg/dL değerleri patolojik kabul edildi. Karaciğer kraniokaudal uzunluğu (mm), safra kesesinde taş veya çamur varlığı, karaciğerde ve pankreasta in faz ve out faz sekanslarda ilgi alanı (ROI) ölçüm oranı (in-faz/out-faz oranı), pankreas/dalak T2-ağırlıklı sekanslarda ROI ölçüm oranı (T2 oranı) ve cilt altı yağlı doku kalınlıkları (mm) kaydedildi. Kantitatif değerlendirme için, in-faz, out-faz ve T2-ağırlıklı sekanslardaki ROI ölçümleri, karaciğer, pankreas ve dalak için üç ayrı lokalizasyondan hesaplandı ve ortalamaları hesaplandı. Ölçüm için yaklaşık 30-150 mm<sup>2</sup> arasında değişen sirküler ROI alanları kullanıldı. ROI alanı içerisine vasküler yapı ve parankim dışı yapı girmemesine dikkat edildi. Elde edilen ortalama ROI ölçümleri ile karaciğerde ve pankreasta in-faz/out-faz oranları ve pankreas/dalak T2 oranı hesaplandı. İn-faz/out-faz oranı >1, karaciğer için hepatosteatoz veya pankreas için lipomatozis açısından anlamlı kabul edildi.

## İstatistiksel Analiz

Pankreas/dalak T2 oranı ile diğer parametrelerin korelasyonu değerlendirildi. Pre-operatif ve post-operatif dönem MRG bulguları, referans standard kabul edilen laboratuvar bulguları ile istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi ve niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık p<0,05 düzeyinde değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmamızda, sleeve gastrektomi ameliyatı yapılmış toplam 44 [41 (%93) kadın ve üç erkek (%7)] hasta yer aldı. Hastaların yaşı 20-63 yaş arasında olup ortalama yaş 42±12 olarak hesaplandı. Kantitatif MRG bulguları ile laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). Post-operatif laboratuvar değerlerinde pre-operatif döneme kıyasla anlamlı istatistiksel azalma izlendi (p<0,05). Pre-operatif ve post-operatif dönem MRG bulguları karşılaştırıldığında, karaciğer kraniokaudal uzunluğu, karaciğer ve pankreas in-faz/out-faz oranları, pankreas/dalak T2 oranları ve deri altı

yağlı doku kalınlıkları, post-operatif dönemde istatistiksel olarak daha düşük bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 1).

MRG bulgularına göre, pre-operatif dönemde 30 (30/44, %68) hastada hepatosteatoz ve pankreatik lipomatozis birlikte görülmekteydi (Resim 1). Post-operatif dönemde ikisinin birlikte görüldüğü hasta sayısı (13/44, %29) belirgin derecede azalmıştı ( $p<0,05$ ) (Resim 2). Pankreas/dalak T2 oranı  $\geq 1$  kabul edildiğinde, pankreatik lipomatozis tanısallığı %66,7 [%95 GA (%48-82)], özgüllüğü %100 [%95 GA (%71-100)], pozitif prediktif değeri (PPD) %100, negatif prediktif değeri (NPD) %50 [%95 GA (%38-61)] ve tanısallığı %75 [%95 GA (%60-89)] olarak hesaplandı (Resim 3). Pre-op dönemde 30 (30/44, %68) hastada safra kesesinde taş veya çamur izlenmezken, post-operatif 3. ayda sadece 17'sinde

(17/44, %38) safra kesesi normaldi. Safra kesesinde taş/çamur varlığı açısından pre-operatif döneme kıyasla post-operatif dönemde anlamlı istatistiksel artış izlendi ( $p<0,05$ ).

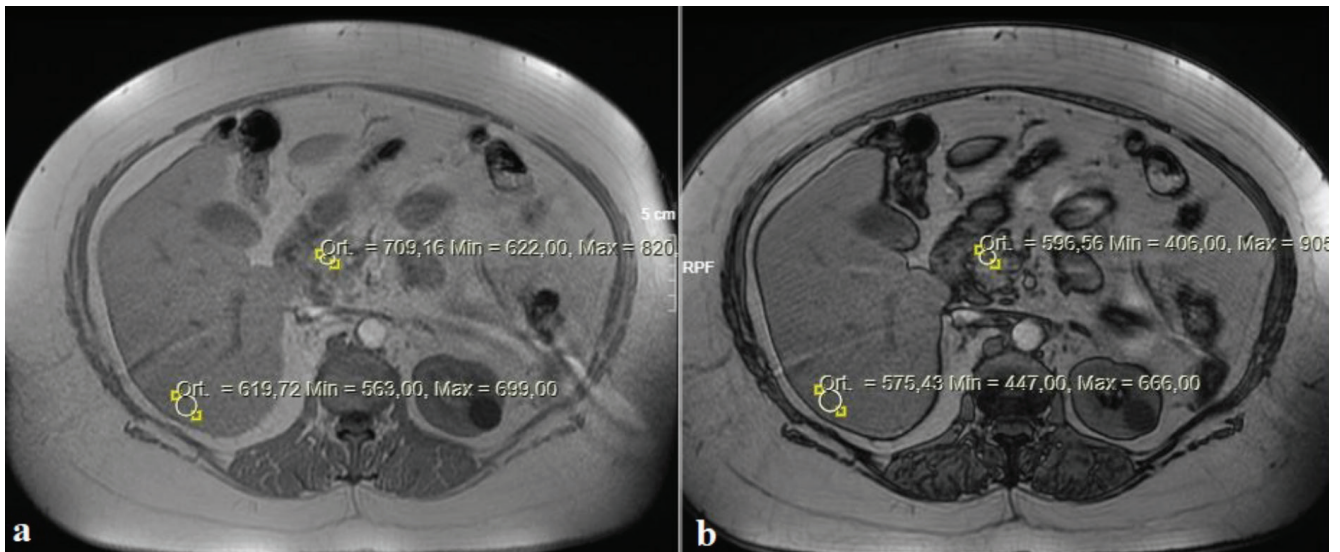
### Tartışma

Pankreatik lipomatozis, pankreasta yağ birikimi ile karakterize, tedavi edilebilir bir metabolik hastalık bulgusudur. Pankreatik lipomatozis, tip-2 diyabet, pankreatik ekzokrin disfonksiyonu, akut pankreatit, pankreas kanseri ve pankreatik cerrahi sonrası pankreatik fistül oluşumuna zemin hazırlamaktadır (5-9). Pankreatik lipomatozis derecesi, yaş, obezite, hepatosteatoz, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi ile doğrudan ilişkilidir (5-8,10). Ancak, klinik değerlendirmede ve radyolojik

**Tablo 1. Sleeve gastrektomili hastalarda pre- ve post-operatif dönem kantitatif MRG ve laboratuvar bulguları**

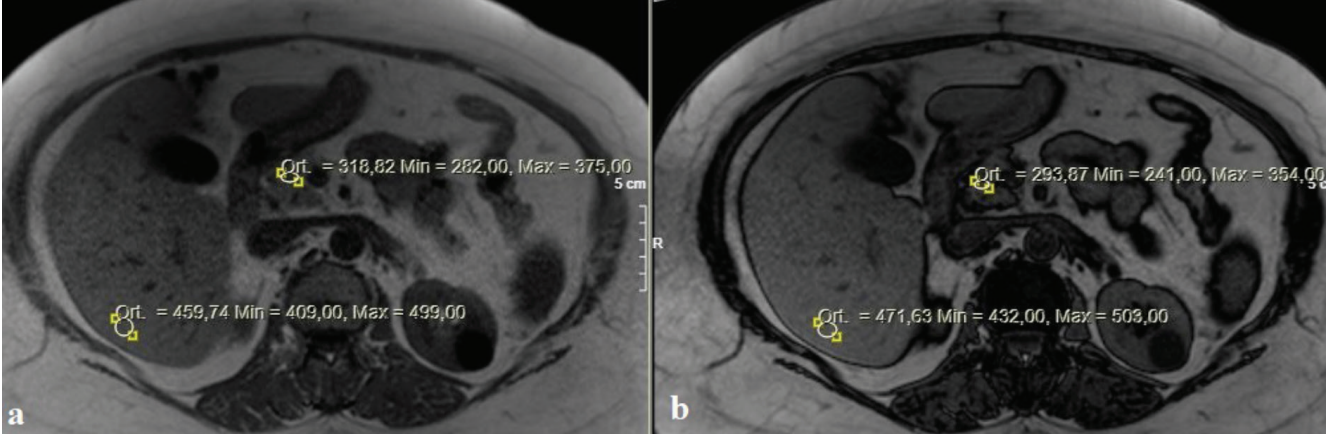
	Pre-operatif dönem %95 <sup>a</sup> GA	Post-operatif dönem (%95 GA)
Açlık glukoz değeri (mg/dL)*	116,72±38,60 (105,30-128,15)	94,25±13,15 (90,36-98,13)
Total kolesterol düzeyi (mg/dL)*	195,11±51,41 (179,90-210,31)	170,04±39,85 (158,26-181,82)
Trigliserit düzeyi (mg/dL)*	141,29±57,12 (124,41-158,17)	115,11±36,47 (104,33-125,89)
Cilt altı yağlı doku kalınlığı (mm)*	51,21±8,28 (48,80-53,69)	41,50±7,82 (39,18-43,81)
Karaciğer <sup>b</sup> KK uzunluğu (mm)*	189,20±28 (180,92-197,48)	173,70±24 (166,58-180,82)
<sup>c</sup> Karaciğer in-faz/out-faz oranı*	1,54±0,95 (1,26-1,82)	1,12±0,24 (1,05-1,19)
<sup>d</sup> Pankreas in-faz/out-faz oranı*	1,10±0,22 (1,03- 1,17)	0,93±0,13 (0,89-0,97)
<sup>e</sup> Pankreas/dalak T2 oranı*	0,99±0,23 (0,92-1,06)	0,81±0,18 (0,76-0,87)

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme, <sup>a</sup>GA: Güven aralığı, <sup>b</sup>KK: Kraniokaudal, <sup>c</sup>Karaciğer in-faz/out-faz oranı: Karaciğerde in-faz/out-faz sekanslarındaki ROI ölçüm oranı, ROI: İlgili bölge, <sup>d</sup>Pankreas in-faz/out-faz oranı: Pankreasta in-faz/out-faz sekanslarındaki ROI ölçüm oranı, <sup>e</sup>Pankreas/dalak T2 oranı: Pankreas/dalak T2 ağırlıklı sekanslarda ROI ölçüm oranı  
\*Mann-Whitney U testi ile re-operatif ve post-operatif bulgular arasında  $p<0,05$  ile anlamlı istatistiksel farklılık elde edildi.

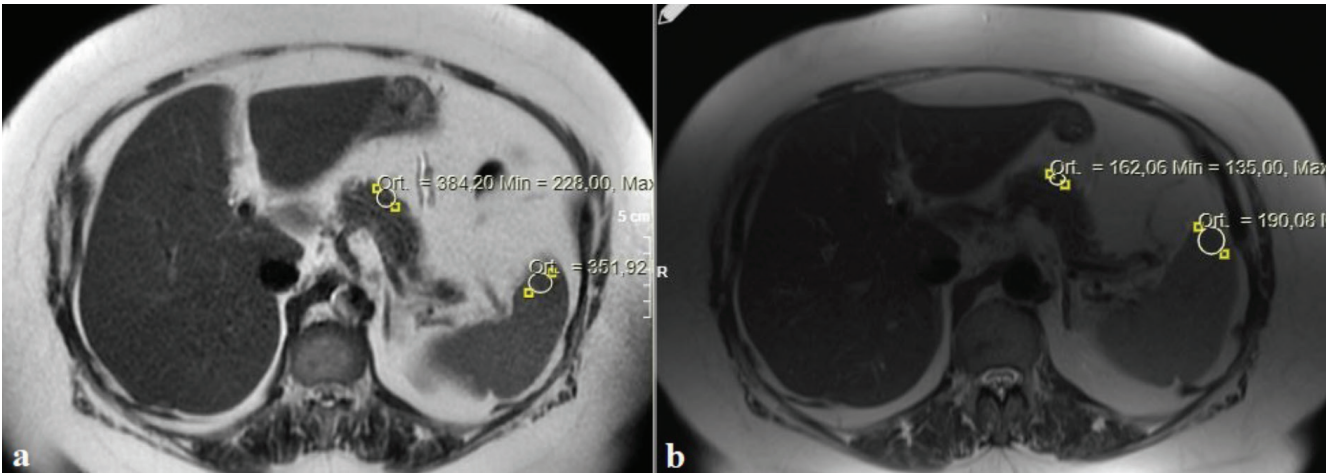


**Resim 1.** Elli sekiz yaşında kadın hastada karaciğer ve pankreasta elde edilen pre-operatif dönem in-faz (a) ve out-faz (b) sekanslarda ROI ölçümleri ile hepatosteatoz ve pankreatik lipomatozis birlikteliği seçilmektedir

ROI: İlgili bölge



**Resim 2.** Elli sekiz yaşındaki kadın hastada post-operatif dönemde karaciğer ve pankreastan elde edilen in-faz (a) ve out-faz (b) sekanslarda ROI ölçümleri ve in-faz/out-faz oranları ile hepatosteatozun ve pankreatik lipomatozisin düzeldiği izlenmektedir  
ROI: İlgli bölgesi



**Resim 3.** Pankreas/dalak T2 oranı  $\geq 1$  olan hastada aksiyel T2 ağırlıklı sekanslarda pre-operatif (a) ve post-operatif (b) dönemde pankreastan ve dalaktan elde edilen ROI ölçümleri ile post-operatif dönemde pankreatik lipomatozisin düzeldiği seçilmektedir  
ROI: İlgli bölgesi

raporlamada, hepatosteatoz kadar önemsenmemekte ve gözardı edilmektedir (5-9).

Lesmana ve ark. (11) yaptıkları bir çalışmada, alkole bağlı olmayan pankreatik lipomatozisin metabolik hastalıklar ile ilişkisini ve pankreatik kanser riskini araştırmışlardır. Hastaların demografik bilgileri, USG sonuçları, açlık glukoz seviyeleri ve lipid profilleri, pankreatik lipomatozis açısından değerlendirilmiştir. Hastaların %35'inde pankreatik lipomatozis saptanmıştır. Yaş, sistolik ve diastolik kan basıncı, vücut kitle indeksi, açlık glukoz seviyeleri, TG ve kolesterol seviyelerinin pankreatik lipomatozis ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Pankreatik lipomatozisin metabolik hastalık ile birliktelik gösterdiği ve pankreas kanseri için risk faktörü olabileceği belirtilmiştir.

Lee ve ark. (12), viseral yağ miktarının, pankreatik lipomatozis derecesini etkilediğini vurgulayarak USG

ve BT tetkiklerinde pankreasın ve karaciğerin yağ içeriğini değerlendirmişlerdir. Hepatosteatozu olan çoğu hastada (%96,9), aynı zamanda pankreatik lipomatozis saptamışlardır. Hepatosteatozun pankreatik lipomatozis tanısında PPD %69,4 ve NPĐ %96,4 olarak bulunmuştur. Pankreatik lipomatozisin, metabolik hastalık öncülerinden olan ektopik yağ birikimi ve insülin direnci için erken göstergelerden biri olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Çalışmamızda, pre-operatif dönemde hastaların %68'inde hem hepatosteatoz ve hem de pankreatik lipomatozis mevcuttu.

Pankreatik lipomatozis varlığını ve derecesini değerlendirmede MRG'nin rolünü araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde, tip-2 diyabet hastalarında (n=17) pankreas ve hepatic yağ içeriğini değerlendirmede MRG gradient eko-sekanslarının güvenilir bir şekilde

kullanılabileceğini gösterilmiştir ( $p<0,05$ ) (13). Bir başka çalışmada, pankretikoduodenektomili 24 hastada MRG' de pankreas manyetizasyon transfer oranı ve proton dansite yağ fraksiyonu (PDFF) ölçümleri yapılarak kantitatif MRG ölçümleri ile pankreatik fibrosis ve lipomatozis değerlendirmesinin mümkün olduğu belirtilmiştir (14). Yuan ve ark. (15), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan 21 hastada MRG dual eko görüntüleme ile pankreatik yağ miktarını ölçerek klinik uygulamada etkinliğini araştırmışlardır. T1 ve T2\* düzeltmeler ile dual eko-görüntüleme elde edilen pankreatik PDFF sonuçlarının, proton MRG spektroskopi sonuçları ile uyumlu olduğunu saptamışlardır. Pankreatik demir birikimi olmayan durumlarda, su ve yağ için tek T2\* (32,6ms) ile yapılan basit düzeltmenin klinik uygulamada rutin kullanılmasını önermişlerdir. Yoon ve ark. (16), 165 pankreatektomili hastada pankreatik fibrosis değerlendirmesinde IVIM DAG'nin etkin bir tetkik olduğunu ve PDFF ölçümlerinin histopatolojik bulgular ile orta derecede ilişkili olduğunu saptamışlardır ( $r=0,71$ ; %95 GA: 0,63-0,78). Idilman ve ark. (17), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olan 41 hastada, MRG-PDFF ile karaciğer, pankreas, böbrek ve vertebra korpusunda yağ birikimini incelemişlerdir. Karaciğer MRG-PDFF ile diğer organ MRG-PDFF özellikleri açısından anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Pankreas ve vertebral korpus MRG-PDFF özellikleri birbiri ile ilişkili bulunmuş olup diyabetik hastalarda fraktür artışlarının sebebi olabileceği düşünülmüştür. Kühn ve ark. (18), pankreatik MRG-PDFF ile yaş ve vücut kitle indeksi arasında pozitif ve serum lipaz arasında negatif ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ). Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Ancak, bizim çalışmamızda, artefakta daha az duyarlı, rutin uygulanan T2 ağırlıklı sekanslarda ve in-faz/out-faz gradient eko-sekanslarında ölçüm ve oran hesaplamaları yapılmıştır.

Literatürde obezite cerrahisi sonrası hastaların obeziteye bağlı metabolik rahatsızlıklarının düzeldiğine dair birçok çalışma yer almaktadır. Luo ve ark. (1) yaptığı çalışmada, obezite hastalarının MRG ile post-operatif 1, 3 ve 6 aylık takiplerinde, karaciğer hacmi ve yağlanması belirgin azalma izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların post-operatif dönem 3. ayda karaciğer kraniokaudal uzunluğu ve hepatosteatoz derecesinin azaldığı saptanmıştır. Ek olarak, çalışmamızda deri altı yağlı doku kalınlığı ve kantitatif ölçümlerle pankreatik lipomatozis de değerlendirilmiştir. Benzer bir çalışmada, Hui ve ark. (19), MRG tetkiki ile 12 hastada bariatrik cerrahi sonrası beyaz yağ dokusu hacminin, hepatik ve pankreatik yağ miktarının belirgin azaldığını göstermişlerdir.

Bildiğimiz kadarıyla, daha önceden pankreatik lipomatozis değerlendirmesinde pankreas/dalak T2 oranı araştırılmamıştır. Biz, T2 ağırlıklı sekanslarda pankreas ROI ölçümünü standardize edebilmek için dalak ROI ölçümüne oranladık. Pankreas/dalak T2 oranı  $\geq 1$  kabul edildiğinde, pankreatik

lipomatozis tanısında yüksek özgüllük (%100), PPD (%100) ve tanısallı doğruluk (%75) oranları elde edildi. Çalışmamızda, sleeve gastrektomili obezite hastalarında, karaciğer ve pankreasta kantitatif MRG ölçümleri ile hepatosteatoz ve pankreatik lipomatozis derecelerinde belirgin gerileme saptadık. Pankreas/dalak T2 oranını da içeren kantitatif MRG ölçümleri ile pankreatik lipomatozis varlığını objektif olarak değerlendirebileceğimiz sonucuna ulaştık.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, az sayıda, belli hasta grubunu içeren retrospektif bir çalışma olmasıdır. Ayrıca, insülin direnci hesaplaması ve histopatolojik sonuçlar mevcut olmadığı için, referans standard olarak kanda açlık glukoz seviyeleri ve lipit profilini içeren laboratuvar bulguları kabul edilmiştir.

### Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda hepatosteatoz kadar pankreatik lipomatozis tanısının da önemli olduğunu vurgulamak istedik. Klinik değerlendirmede ve radyolojik raporlamada, pankreatik lipomatozis varlığına dikkat etmek gereklidir. Kontrastsız üst batın MRG'de elde edilen pankreas/dalak T2 oranını da içeren kantitatif bulgular ile obezite hastalarında pankreatik lipomatozis tanı ve takibi etkin bir şekilde yapılabilir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: F.K., S.N.E., A.S.O., Y.Ö., Y.B. Dizayn: F.K., S.N.E., A.S.O., Y.Ö., Y.B. Veri Toplama veya İşleme: F.K., S.N.E., A.S.O., Y.Ö., Y.B. Analiz veya Yorumlama: F.K., S.N.E., A.S.O., Y.Ö., Y.B. Literatür Arama: F.K., S.N.E., A.S.O., Y.Ö., Y.B. Yazan: F.K., S.N.E., A.S.O.

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

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

### Kaynaklar

1. Luo RB, Suzuki T, Hooker JC, et al. How bariatric surgery affects liver volume and fat density in NAFLD patients. *Surg Endosc* 2018;32:1675-82.
2. Ezquerro S, Méndez-Giménez L, Becerril S, et al. Acylated and desacyl ghrelin are associated with hepatic lipogenesis,  $\beta$ -oxidation and autophagy: role in NAFLD amelioration after sleeve gastrectomy in obese rats. *Sci Rep* 2016;6:39942.
3. Ekinci T, Stein MW, Mazzariol FS, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy: Everything the radiologist needs to know. *Clin Imaging* 2017;43:36-41.
4. Lăpădat AM, Jianu IR, Ungureanu BS, et al. Non-invasive imaging techniques in assessing non-alcoholic fatty liver disease: a current status of available methods. *J Med Life* 2017;10:19-26.



5. Dağdeviren M, Altay M, Nalbant E. Pankreatik steatoz: Tanısı ve klinik önemi. *J Contemp Med* 2017;7:107-12.
6. Zhou J, Li ML, Zhang DD, et al. The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology* 2016;16:578-83.
7. Pezzilli R, Calculli L. Pancreatic steatosis: Is it related to either obesity or diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2014;5:415-9.
8. Smits MM, van Geenen EJ. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:169-77.
9. Catanzaro R, Cuffari B, Italia A, et al. Exploring the metabolic syndrome: Nonalcoholic fatty pancreas disease. *World J Gastroenterol* 2016;22:7660-75.
10. van Geenen EJ, Smits MM, Schreuder TC, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is related to nonalcoholic fatty pancreas disease. *Pancreas* 2010;39:1185-90.
11. Lesmana CR, Pakasi LS, Inggriani S, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty pancreas disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2015;15:174.
12. Lee JS, Kim SH, Jun DW, et al. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World J Gastroenterol* 2009;15:1869-75.
13. Schwenzer NF, Machann J, Martirosian P, et al. Quantification of pancreatic lipomatosis and liver steatosis by MRI: comparison of in/opposed-phase and spectral-spatial excitation techniques. *Invest Radiol* 2008;43:330-7.
14. Schawkat K, Eshmuminov D, Lenggenhager D, et al. Preoperative evaluation of pancreatic fibrosis and lipomatosis: Correlation of magnetic resonance findings with histology using magnetization transfer imaging and multigradient echo magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2018;53:720-7.
15. Yuan F, Song B, Huang Z, et al. Quantification of pancreatic fat with dual-echo imaging at 3.0-T MR in clinical application: how do the corrections for T1 and T2\* relaxation effect work and simplified correction strategy. *Acta Radiol* 2018;59:1021-28.
16. Yoon JH, Lee JM, Lee KB, et al. Pancreatic steatosis and fibrosis: Quantitative assessment with preoperative multiparametric MR imaging. *Radiology* 2016;279:140-50.
17. Idilman IS, Tuzun A, Savas B, et al. Quantification of liver, pancreas, kidney, and vertebral body MRI-PDFF in non-alcoholic fatty liver disease. *Abdom Imaging* 2015;40:1512-9.
18. Kühn JP, Berthold F, Mayerle J, et al. Pancreatic steatosis demonstrated at MR imaging in the general population: Clinical relevance. *Radiology* 2015;276:129-36.
19. Hui SCN, Wong SKH, Ai Q, Yeung DKW, Ng EKW, Chu WCW. Observed changes in brown, white, hepatic and pancreatic fat after bariatric surgery: Evaluation with MRI. *Eur Radiol* 2019;29:849-56.



# Kan Transfüzyon Süreci Yönetiminde Elektronik Kayıt ile Takip ve Transfüzyon Hemşireliği Uygulaması

## Monitoring and Transfusion Nursing Practices with Electronic Record in Blood Transfusion Process Management

Şemsi Nur Karabela, Serap Altungayular\*, İbrahim Taşpolat\*, Kürşad Nuri Baydili\*\*\*, Kadriye Kart Yaşar

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

\*Sağlık Bakanlığı Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İstanbul, Türkiye

\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Yönetim ve Organizasyon, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, kan ürünlerinin elektronik kayıt ile takibi ve transfüzyon hemşireliği uygulamasının transfüzyon süreçlerine etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Kan transfüzyon takip formları, kullanılmakta olan Hastane Bilgi Yönetim Sistemine (HBYS) Temmuz 2015 tarihinde eklenerek, kullanıcıların order, kabul, onay, transfüzyon takibi, imha ve reaksiyon bildirimleri gibi tüm işlemleri sistem üzerinden elektronik olarak kaydetmesi sağlandı. Kan merkezinde görevli transfüzyon hemşiresi süreçleri takip ederek geri bildirimlerde bulundu. İşleyiş, istenmeyen olay ve reaksiyon bildirimleri konusunda transfüzyon yapan hemşireler aralıklı olarak eğitildi. Bu uygulamanın etkileri 36 aylık veriler üzerinden değerlendirildi.

**Bulgular:** Elektronik kayıt uygulaması ile kan ürünlerinin yeri ve durumu, servis bazlı olarak HBYS üzerinden takip edilebilmiştir. Bu 36 aylık süre içinde hastanemizde 401 işbaşı ve klinik içi eğitim yapılmış; uygulama sonrası 2016 yılında geri bildirim oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğu ( $p=0,006$ ), 2017 yılında da bu artışın devam ettiği ( $p=0,049$ ); ilk dönemdeki artışın ise daha belirgin olduğu ( $p=0,010$ ) saptanmıştır. Bu uygulamayla uygunsuz muhafaza sayısının azaldığı gözlenmiştir. Kan ve kan ürünü transfer sürelerinde; 2017 yılında, 2016 yılına kıyasla azalma olduğu ( $p=0,036$ ) görülmüştür.

**Sonuç:** Fazla sayıda transfüzyon yapılan hastanelerde transfüzyon süreçlerinin tamamının elektronik kayıt altına alınması, transfüzyon geri bildirimlerinin ve transfüzyon güvenliğinin artırılmasına katkı sağlayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Kan merkezi, transfüzyon, transfüzyon güvenliği, elektronik kayıt, transfüzyon hemşiresi

### Abstract

**Aim:** We aimed to evaluate the effects of the application of the electronic blood tracking system and transfusion nursing on the transfusion process.

**Methods:** Blood transfusion tracking forms were included in the hospital information Management System (HIMS) in July 2015 and the users were able to electronically record all data, including order, approval, transfusion tracking, and destruction and reaction notification. The transfusion nurse in the blood center followed the processes and gave feedback. Nurses were periodically trained on transfusion, unintended events and reaction reporting. The effects of this application were evaluated based on 36 months of pooled data.

**Results:** With the electronic registration application, the location of the blood products could be tracked via the HIMS. During this 36-month period, 401 in-house and in-clinic trainings were conducted in our hospital; there was a statistically significant increase in the feedback rates in 2016 ( $p=0.006$ ), and this increase continued in 2017 ( $p=0.049$ ); the increase in the first period was more prominent ( $p=0.010$ ). It was observed that the number of inappropriate cases decreased. There was a decrease blood product transfer time in 2017 compared to 2016 ( $p=0.036$ ).

**Results:** Electronic recording of all transfusion processes in hospitals, in which a large number of blood transfusions are performed, can increase the safety of transfusion and transfusion feedback.

**Keywords:** Blood center, transfusion, transfusion safety, electronic record, transfusion nurse

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Şemsi Nur Karabela, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: semsinur.karabela@sbu.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0003-2562-3004

**Geliş Tarihi/Received:** 13 Aralık 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 19 Mayıs 2019

**Bu çalışma VII. Uluslararası Kalite ve Performans Kongresinde (2018-Antalya) iyi uygulama örneği seçilerek sözlü olarak sunulmuştur.**

©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

Kan transfüzyonu, bağışçıdan alınma, ilgili testlerin yapılması, saklanması/depolanması, servise transferi, hastalara takıldıktan sonra reaksiyon takibi gibi çok çeşitli basamak ve birimleri ilgilendiren, hasta güvenliği için oldukça önemli bir süreçtir. Verici değerlendirme, rutin ve serolojik tetkikler, kabul ve kalıcı-geçici ret, kanın komponentlerine ayrılması, etiketleme, saklama, miad takibi, transfer ve Kan Transfüzyon Takip (KTT) formlarının toplanması gibi birçok aşama kan merkezi sorumluluğunda yürütülür. Hastanelerin farklı birimleri ve farklı yetkinliklere sahip çalışanları tarafından yürütülen bu süreçte, hastanedeki işleyişe veya kişilere bağlı hatalar oluşabilir.

Hemovijilans, kan ve kan ürünlerinin verici ve alıcı arasındaki bütün aşamalarını izleyen ve analiz eden ülke çapındaki kayıt sistemidir (1). Hastanelerde kanın güvenli ve rasyonel kullanımı konusunda transfüzyon süreci ve hasta güvenliğine rehber oluşturmak amacıyla ulusal ve uluslararası kılavuz ve rehberler kullanılmaktadır (2,3). Kanın transfüzyon kararı, order edilmesi, transfer sonrası uygun koşullarda saklanması ve transfüzyon sonrası kayıtların kan merkezine geri bildirimine ise ilgili klinikte görevli klinisyen hekim, hemşire ve diğer çalışanlar tarafından yapılır. Kan güvenliği için transfüzyon basamaklarında görevli bütün çalışanlar yeterli bilgi donanım ve tecrübeye sahip olmalıdır. Vericinin uygunluğu, kanın en uygun şartlarda alınması, transfer edilmesi ve doğru hastaya takılmasını belgelemek ancak kayıtların düzgün yapılması

ile mümkündür. Kayıtlar, kan alınması aşamasında başlar ve kan transfüzyonu sonrası kayıtların kan merkezine ulaşması ve değerlendirilmesi ile sona erer.

Hastanemiz 612 yataklıdır ve altı büyük bloktan oluşmaktadır. Hastanemizde Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi doğrultusunda kan ihtiyaçlarını karşılayan kan merkezinde, yılda yaklaşık 16.500 vericiden 35.000 kan ürünü oluşturulmakta, hastane genelinde 33.000 civarı kan transfüzyonu yapılmaktadır. Bu çalışmada; büyük ölçekli bir eğitim araştırma hastanesinde uygulanan "Elektronik Kayıt ile Takip ve Transfüzyon Hemşireliği" uygulamasının, süreçlerdeki etkisi ve etkinliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Yöntemler

"Elektronik kayıt", kan ve kan ürününün, kan merkezinden itibaren hareketlerini kayıt altına alan, KTT formlarının Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (HBYS) doldurulması suretiyle elektronik olarak ulaşılabilen bir hemovijilans uygulamasıdır (Resim 1).

"Transfüzyon hemşiresi", mesaisini kan merkezinde geçirmek, kan merkezi dışına çıkan kan ürünlerinin takip ve kontrolünü elektronik sistem üzerinden (Resim 2) ve gerektiğinde serviste yapmak ve son kullanıcılara işbaşı eğitim üzere görevlendirilen koordinatör hemşiredir. Çalışmamızda koordinatör transfüzyon hemşiresi, süreçteki her türlü uygunsuz durumla ilgili hasta ve klinik bazlı önlemler alınmasını sağlamakla görevlendirilmiştir.

1. Kişi		2. Kişi	
Planlanış Süre	Dakika	Planlanış Süre	Dakika
1:20		1:20	
<b>ÜRÜN BİLGİLERİ</b>			
Torba Bütünlüğü Kontrolü	<input type="radio"/> Uygun <input type="radio"/> Uygun Değ	<input type="radio"/> Uygun <input type="radio"/> Uygun Değ	<input type="radio"/> Uygun <input type="radio"/> Uygun Değ
Filtrasyon	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı
İzlenim	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
Hemodilüzyon	<input type="radio"/> Uygun <input type="radio"/> Uygun Değ	<input type="radio"/> Uygun <input type="radio"/> Uygun Değ	<input type="radio"/> Uygun <input type="radio"/> Uygun Değ
Renk	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
PHH	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok	<input type="radio"/> Var <input type="radio"/> Yok
<b>TRANSFÜZYONU BASLATAN DOLDURACAK</b>			
Kan bileşeni bilgileri kontrolü	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
Hasta kimlik bilgileri kontrolü	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
Cross Match kontrolü	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı
Kan Grubu kontrolü	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı	<input type="radio"/> Yapıldı <input type="radio"/> Yapılmadı
Torba Numarası kontrolü	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
ERİTROSİT	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
TDP	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır	<input type="radio"/> Evet <input type="radio"/> Hayır
Transfüzyonu takip eden dolduracaktır.			
SAAT	ATEŞ	NABİZ	TANSİYON
00:43	36.6	96	78/64
5. DK	36.4	96	80/60
15. DK	36.5	98	85/60
30. DK	36.6	98	85/60
45. DK	36.6	98	90/60
60. DK	36.6	96	90/60
120. DK	36.7	98	90/60
Transfüzyon sonu	36.6	98	/60
SOLUNUM	SATURASYON	KULLANICI	AÇIKLAMA
24	99	GT	
24	99	G	
24	99	G	
24	99	G	
24	99	G	
24	99	G	
24	99	G	
24	99	G	

**Resim 1.** Kan Transfüzyon Takip (KTT) formlarının Hastane Bilgi Yönetim Sistemi'nden (HBYS) doldurulması suretiyle elektronik olarak ulaşılabilen bir hemovijilans uygulaması

Hastanemizin kan merkezinde 2015 yılı temmuz ayında başlanan "Elektronik Kayıt ile Takip ve Transfüzyon Hemşireliği" uygulamasının süreçteki etkileri 36 aylık (2015 Ocak-2017 Aralık arası dönem) veriler üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Elektronik takibin yapılmadığı 2015 yılının ilk altı ayına ait veriler yazılı ve ulaşılabilen KTT Formu evraklarından; 2015 Temmuz ayından itibaren transfüzyon süreçlerine ait veriler ve reaksiyonlar ise sistemdeki elektronik formlardan elde edildi.

Uygulama sürecinde, kan ürünleri oluşturulurken baskotlanmakta, kan merkezinde cross-match çalışılan kan ve ürünü, ilgili hastanın dosya sistemine elektronik olarak kaydedilerek kan merkezinden çıkış yapılmaktadır. Farklı kan grubu çıkışları, sistemin uyarı vermesiyle işlem engellemesini sağlamaktadır. Kan ürünü servise ulaştığında, ürün numarası-hasta eşleşmesi açısından HBYS üzerinden yeniden elektronik ortamda doğrulanmaktadır. Bazı servislerde kan ürünü üzerindeki etiketin doğrulanması amacıyla barkot okuyucu kullanılmaktadır. Transfüzyon

**Kan İstemleri ve Onay**

Hasta Adı: [ ] Transfüzyon Raporu Hasta No: 1017209

Doktor İstemleri Onay Bekleyenler Kan Bankası Onaylar Hastaya Kullanılanlar Tüm İstemler

Cross Match Bilgisi: **Cross match uygun**

Hasta No	Protokol No	Kan Grubu	Ürün Tipi	Karşılıyan Ürün	İstem Tarihi	Ürün No	DIN
1017209	27827887	0 Rh +	2	TDP-Taze Donmuş Plazma (Aynı 0 Rh -TDP-Taze Donmuş Plazma	01/01/2018 02:54	1418721	T005717583427
1017209	27827887	0 Rh +	2	TDP-Taze Donmuş Plazma (Aynı 0 Rh -TDP-Taze Donmuş Plazma	01/01/2018 02:54	1418966	T005717583488
1017209	27827887	0 Rh +	2	TDP-Taze Donmuş Plazma (Aynı 0 Rh -TDP-Taze Donmuş Plazma	01/01/2018 02:54	1418849	T005717583455
1017209	27827887	0 Rh +	21	Trombosit Havuzlama 0 Rh -Trombosit Havuzlama	31/12/2017 20:41	1422082	T005717056289
1017209	27827887	0 Rh +	5	Entrostit Süspansiyonu (Ayama) 0 Rh -Entrostit Süspansiyonu	31/12/2017 17:57	1420814	T005717584021
1017209	27827887	0 Rh +	5	Entrostit Süspansiyonu (Ayama) 0 Rh -Entrostit Süspansiyonu	31/12/2017 17:57	1420088	T005717583809
1017209	27827887	0 Rh +	5	Entrostit Süspansiyonu (Ayama) 0 Rh -Entrostit Süspansiyonu	31/12/2017 17:57	1420122	T005717583818
1017209	27827887	0 Rh +	2	TDP-Taze Donmuş Plazma (Aynı 0 Rh -TDP-Taze Donmuş Plazma	31/12/2017 17:57	1418657	T005717583457
1017209	27827887	0 Rh +	2	TDP-Taze Donmuş Plazma (Aynı 0 Rh -TDP-Taze Donmuş Plazma	31/12/2017 17:57	1419478	T005717583625
1017209	27827887	0 Rh +	2	TDP-Taze Donmuş Plazma (Aynı 0 Rh -TDP-Taze Donmuş Plazma	31/12/2017 17:57	1419450	T005717583618
1017209	27827887	0 Rh +	5	Entrostit Süspansiyonu (Ayama) 0 Rh -Entrostit Süspansiyonu	31/12/2017 03:49	1419017	T005717583501
1017209	27827887	0 Rh +	5	Entrostit Süspansiyonu (Ayama) 0 Rh -Entrostit Süspansiyonu	31/12/2017 03:49	1418848	T005717583455
1017209	27827887	0 Rh +	5	Entrostit Süspansiyonu (Ayama) 0 Rh -Entrostit Süspansiyonu	31/12/2017 03:49	1418969	T005717583488

İstem Yapan	Kan Bankasından Talep Eden	Rezerve Yapan	Kan Bankası Onay	Hastaya Verilen	Ürün Son Kull. Tarihi
S 31/12/2017 17:57	S 31/12/2017 17:57	N 31/12/2017 19:33	N 01/01/2018 03:13	B 01/01/2018 03:21	05.02.2018 17:38

**Tüm Kan Grubu Sonuçları**

Kan Grubu	İstem Tarihi	Kan Grubu
KAN GRUBU	29/12/2017 16:47	0 Rh (+) POZİTİF
KAN GRUBU	29/12/2017 16:47	0 Rh (+) POZİTİF

**İmha Edilecek Ürünler**

Ürün No	İSBT Ünite No	Donör Adı	Ürün Tipi	Kan Grubu	Bağış Tarihi	Son Kullanma	Kayıt Tarihi	İmha Tarihi	İmha User Kodu
1390973	T005717575622	KEF	TDP-Taze Donmuş Plazma	AB Rh-	28/06/2017 13:26	27/06/2020 13:26	28/06/2017 13:26	11/08/2017	1EMREO
1398454	T005717577647	G	TDP-Taze Donmuş Plazma	0 Rh +	11/08/2017 14:46	10/08/2020 14:46	11/08/2017 14:47	11/08/2017	1EMREO
1398469	T005717577651	T	TDP-Taze Donmuş Plazma	AB Rh-	11/08/2017 17:10	10/08/2020 17:10	11/08/2017 17:11	11/08/2017	1EMREO
1397409	T005717033247	K	Trombosit Havuzlama	B Rh+	07/08/2017 19:46	10/08/2017 11:30	07/08/2017 19:46	11/08/2017	0EMREO
1397410	T005717033280	K	Trombosit Havuzlama	0 Rh +	07/08/2017 19:46	10/08/2017 11:30	07/08/2017 19:46	11/08/2017	0EMREO
1395024	T005717576727	L	Tam Kan	A Rh+	20/07/2017 11:54	10/08/2017 11:54	20/07/2017 11:54	11/08/2017	0EMREO
1395178	T005717576766	E	Tam Kan	A Rh+	20/07/2017 18:44	10/08/2017 18:44	20/07/2017 18:44	11/08/2017	0EMREO
1395177	T005717576765	T	Tam Kan	A Rh+	20/07/2017 18:44	10/08/2017 18:44	20/07/2017 18:44	11/08/2017	0EMREO
1398350	T005717577628	S	TDP-Taze Donmuş Plazma	0 Rh +	10/08/2017 18:06	09/08/2020 18:06	10/08/2017 18:06	11/08/2017	0EMREO
1398358	T005717577630	K	TDP-Taze Donmuş Plazma	0 Rh +	10/08/2017 18:07	09/08/2020 18:07	10/08/2017 18:07	11/08/2017	0EMREO
1398338	T005717577625	S	TDP-Taze Donmuş Plazma	0 Rh +	10/08/2017 18:03	09/08/2020 18:03	10/08/2017 18:03	11/08/2017	0EMREO
1398322	T005717577621	A	TDP-Taze Donmuş Plazma	B Rh+	10/08/2017 17:59	09/08/2020 17:59	10/08/2017 17:59	11/08/2017	0EMREO
1398318	T005717577630	F	TDP-Taze Donmuş Plazma	0 Rh-	10/08/2017 17:58	09/08/2020 17:58	10/08/2017 17:58	11/08/2017	0EMREO
1397199	T005717577329	R	Random Trombosit	A Rh+	04/08/2017 11:19	09/08/2017 11:19	04/08/2017 11:20	10/08/2017	1EMREO
1397207	T005717577331	S	Random Trombosit	B Rh+	04/08/2017 11:28	09/08/2017 11:28	04/08/2017 11:28	10/08/2017	1EMREO
1397319	T005717577362	S	Random Trombosit	A Rh-	04/08/2017 20:00	09/08/2017 20:00	04/08/2017 20:00	10/08/2017	1EMREO
1397307	T005717577359	K	Random Trombosit	B Rh+	04/08/2017 19:53	09/08/2017 19:53	04/08/2017 19:53	10/08/2017	1EMREO
1397287	T005717577354	R	Random Trombosit	A Rh+	04/08/2017 15:48	09/08/2017 15:48	04/08/2017 15:48	10/08/2017	1EMREO

İmha Kodu: 49 ÜPEMİK ÜRÜN İmha Nedeni: EMREO Kullanıcı Kodu: EMRE OZEMİR Kullanıcı Adı: 11/08/2017 18:55

Ürünü Stok Listesine Ekle İade Servis Kodu İmha Nedeni Ekle İmha İptal

Resim 2. Kan merkezi dışına çıkan kan ürünlerinin elektronik sistem üzerinde takip ve kontrolü Eprestiorem dit us. İquam fuga.

hazırlığında kan ürünü-hasta kontrolü ve transfüzyon sonlandırıldığında takibi dijital ortamda iki hemşire tarafından onaylanarak formlara kaydedilmektedir.

Transfüzyon reaksiyonu ve istenmeyen olay bildirimleri transfüzyon takip formlarındaki kayıtlar üzerinden sayı olarak değerlendirildi (Resim 3).

Transfer süresi kanın merkezden çıktıktan sonra hastaya takıldığı ana kadar geçen süre olarak belirlendi. Servisler ve kan merkezinde yapılan bütün imhalar, tarihleri ve nedenleri sisteme kayıt edildiğinden transfer süresi, imha neden ve sayıları elektronik sistemdeki kayıtlardan alınarak yıllar içindeki değişiklikleri karşılaştırıldı.

### İstatistiksel Analiz

Kan merkezinden çıkan kan ürününün kullanım durumunun KTT formu ile bildirilme sayıları elde edilerek yüzdesi geri bildirim oranı olarak tanımlandı. Veri analizi için, hastanemize lisanslı SPSS 21.0 program versiyonu kullanıldı. İki den fazla grubun istatistiksel karşılaştırması için Friedman testi, iki grubun karşılaştırılması için ise Wilcoxon testi kullanıldı. Çalışmada  $\alpha=0,05$  değeri kabul edildi.

### Bulgular

Kan Merkezimizde 2015-2017 yılları arasında 48.835 vericiden toplam 113.651 kan ürünü elde edilmiştir

(Tablo 1). Elektronik kayıt sisteminin kullanımıyla beraber hem elektronik takip sisteminin transfüzyon hemşirelerine tanıtımı, öğretilmesi hem de transfüzyon sürecindeki hataların azaltılması hedeflenerek, bu 36 aylık sürede hastanemizde bir uzman doktor ve iki hemşire tarafından toplam 401 işbaşı ve klinik içi eğitim yapılmıştır. KTT formlarının doldurulmadığı hallerde HBYS üzerinden kullanıcılara otomatik uyarılar gönderilmiş, koordinatör hemşire tarafından elektronik sistem üzerinden form doldurma oranları düzenli olarak takip edilmiş, telefonla veya yüz yüze uyarılarla sistem üzerinden takip yapıldığına dair bilgilendirme yapılmıştır.

Kan merkezinde 2015 yılı başında HBYS üzerinden kan ürünlerinin elektronik olarak çıkış yapıldığı ve faturalandığı, ancak hangi hastalara takıldığı ve imha edilip edilmediği ile ilgili verilerin eksik olduğu gözlenmiştir. Bu bilgilerin manuel olarak kayda alınması sebebiyle bir kısmının kan merkezine ulaşmadığı anlaşılmıştır. Bu sebeple 2015 yılı ilk 6 aya ait dönemdeki KTT formlarının geri bildirim oran ortalaması %50'nin altında bulunmuştur.

Elektronik kayıt ve transfüzyon hemşireliği uygulaması sonrası KTT formu ile geri bildirim oranlarında yıllar içinde anlamlı bir artış elde edilmiştir. Tablo 2'de görüleceği üzere 2016 yılında 2015 yılından daha yüksek, 2017 yılında

**Tablo 1. Kapasite ve süreç takip verileri**

	2015	2016	2017
<b>Total ürün sayısı (Devir + Dış Temin + Elde edilen)</b>	42,021	45,552	47,243
<b>Verici (n)</b>	16,685	16,423	15,727
<b>Elde edilen kan ürünü sayısı</b>	34,831	38,513	40,307
<b>Toplam transfüzyon yapılan ürün sayısı</b>	33,714	32,372	37,246
<b>Total imha n (%)</b>	6,429 (15,29)	9,355 (20,53)	7,613 (16,11)
<b>Miad dışı imha n (%)</b>	4,119 (9,8)	4,795 (10,52)	2,532 (5,35)
<b>Servislerde imha edilen ürün sayısı</b>	47	106	160
<b>Uygunsuz muhafaza sayısı</b>	188	24	57
<b>Transfüzyon reaksiyonu bildirim sayısı</b>	14	30	55
<b>İstenmeyen olay bildirim sayısı</b>	0	0	2
<b>Yapılan komite toplantı sayısı</b>	4	4	5
<b>Yapılan eğitim sayısı</b>	31	172	198

**Tablo 2. Geri bildirim sayılarının ve transfer sürelerinin yıllar içindeki değişimi**

	2015	2016	2017	p
<b>KTT formu geri bildirim sayısı (n)</b>	19,968	29,328	36,245	<0,001
<b>KTT formu bildirim yüzdeleri medyan (min-maks)</b>	59 (34-97)	91,5 (77-95)	97,40 (1-98)	<0,001
<b>Transfer süresi, medyan (min-maks)/dakika</b>	420 (300-480)	240 (60-540)	127,5 (55-300)	0,002
<b>KTT formları geri bildirimlerin yıllara göre değişimi Medyan (min-maks)</b>	-	2015-2016	2016-2017	-
	-	50,58 (-5,15-179,41)	6,52 (-98,9-19,48)	0,010

KTT: Kan transfüzyon takip

**Transfüzyon Takip Formu**

Adı Soyadı: [Boş] Protokol No: 26601012 Servisi: HEMATOLOJİ KLİNİĞİ Hasta Kan Grubu: A Rh+ Ürün Türü: İşlenmiş Random Trombosit Ürün No: 1397855 ISBT No: T005717577497 ISBT Bileşen No: E2807000 Ürün Kan Grubu: A Rh+ Cross Durumu: Cross Çalışmadı Son Kul. Tar.: 14.08.2017 09:04 İstem Yapan: 3082

Transfüzyon Sayısı: [Boş] Gebelik Sayısı: [Boş] Verilecek Miktar: 50 Başlangıç Saati: 14:10 Bitiş Saati: 14:20 Transfüzyon Tarihi: 12.08.2017 22:59 Transfüzyonu Takip Eden Dr.: [Boş] Transfüzyona Karar Veren Dr.: 3082

1. Hemşire: [Boş] Ürün Takıldı 2. Hemşire: [Boş] Ürün Kullanıldı

Görüldü Oluşturan: [Boş] Tarih: 12/08/2017

**1. Kişi** Planlanmış Süre: 10 Dakika **2. Kişi** Planlanmış Süre: 10 Dakika

**REAKSİYON**  Var  Yok

**ATEŞ, TİREME**  Evet  Hayır

**REAKSİYON TIPLERİ**

Deri Döküntüsü  Evet  Hayır

Sarıklık  Evet  Hayır

Huzursuzluk  Evet  Hayır

Dişpne  Evet  Hayır

Takipne  Evet  Hayır

Hipotansiyon  Evet  Hayır

Parmak ve Ağız Çevresinde Uyuşma  Evet  Hayır

Göğüs-Bel Ağrısı  Evet  Hayır

Anallaksi  Evet  Hayır

TRANSFÜZYON DURDURULDU

TRANSFÜZYON VERİLME

VERİLEN MİKTAR TAMAMI MI?  Evet  Hayır

Transfüzyonu takip eden dolduracaktır.

SAAT	ATEŞ	NABİZ	TANSİYON	SATURASYON	SOLUNUM	KULLANICI	AÇIKLAMA
Transfüzyon öncesi	36.5	106	120.80	90	26		
5. DK	36.5	108	120.80	86	28		
15. DK							
30. DK							
45. DK							
60. DK							
120. DK							
Transfüzyon sonrası	37	126	120.80	74	30		

**kan\_bagislar\_transfuziyon: Onizleyici**

Cross - Match Sonucu: [Boş] Kan Merkezi Teknisyeni: [Boş] 12.08.2017 11:45

İşlenmiş Random Trombosit  Yapıldı  Yapılmadı

Hemolizli  Var  Yok

Renk  Uygun  Uygun Değil

Phb  Var  Yok

Torba Bütünlüğü Kont.  Uygun  Uygun Değil

Transfüzyon Öncesi Kontrol :

Adı Soyadı / İmzası : [Boş]

Ürün Planlanan Veriliş Süresi: 10 Dakika

Kan bileşeni bilgileri kontrolü: EVET

Hasta kimlik bilgileri kontrolü: EVET

Cross Match kontrolü: HAYIR

Kan Grubu kontrolü: EVET

Torba Numarası kontrolü: EVET

TRANSFÜZYON BAŞLAMA TARİHİ VE SAATİ: 12.08.2017 14:10

TRANSFÜZYON BİTİŞ TARİHİ VE SAATİ: 12.08.2017 14:20 Geçen Süre: 0 Saat 10 Dakika

TRANSFÜZYON	Transfüzyon öncesi kontrol	36.5	120.80	106	26
5. DK	36.5	120.80	108	28	
15. DK					
30. DK					
45. DK					
60. DK					
120. DK					
Transfüzyon sonrası	37	120.80	126	30	

AÇIKLAMA

**İSTENMEYEN OLAY BİLDİRİMLERİ**  Var  Yok

TRANSFÜZE EDİLEN MİKTAR: [Boş] (Tamamı Değil (Yaklaşık: 50 ml))

İşlenmiş Random Trombosit  Cross: A Rh+

Transfüze Yapan Sağlık Personeli: [Boş] Sağlık Personeli: [Boş]

Transfüzyonu Takip Eden Doktor: [Boş]

Transfüzyon izlemi, ilk 15 dk., daha sonra 30 dakikada bir ve transfüzyon bitimine kadar yapılır.

Kanın Saklanması Koşulları: Kan Bankasından Temin edilir edilmez kullanılır.

1. Transfüzyonu durdur.
2. Hasta ve torba üzerindeki bilgileri karşılaştır.
3. Sorumlu doktora haber ver.
4. Yarım kalmış torbayı kan bankasına gönder.
5. Yeni bir iv set takarak serum fizyolojik ( izotonik ) ver.
6. Kuru tüp ve hemogram tüpüne kan alarak kan bankasına gönder.
7. Kan bankası doktoruna haber ver.
8. Hasta Transfüzyon standart işlemlerini takip et.

1. Kişi Reaksiyon Tipleri: Ateş, Tıreme Evet

2. Kişi Reaksiyon Tipleri: [Boş]

Resim 3. Transfüzyon reaksiyonu ve istenmeyen olay bildirimleri transfüzyon takip formlarındaki kayıtlar üzerinden sayı olarak değerlendirilmesi

ise 2016 yılından daha yüksek geri bildirim oranlarına ulaşılmıştır (Grafik 1).

Transfer sürelerinin yıllar içindeki değişimi incelenmiş 2015 yılına göre 2016 ve 2017 yılındaki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2).

Servislerde önemli bir kısmı kayda alınmayan imhalar kayıt edilmeye başlandığı için 2016 yılında servis imha sayısının arttığı görülmüştür (Tablo 1, Resim 2). Denetimlerin HBYS üzerinden ve transfüzyon hemşiresi tarafından düzenli yapılmasının bir sonucu olarak uygunsuz muhafazaya bağlı imhalar azalmıştır.

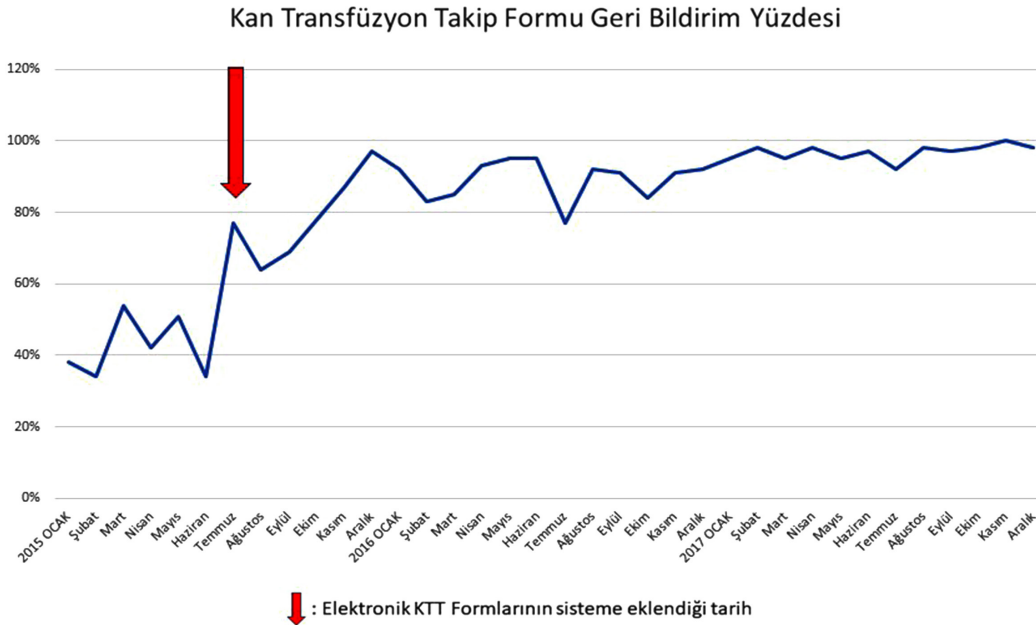
İstenmeyen olaylarla ilgili bildirimler bu uygulama öncesi takip edilmemekteydi. 2015 ve 2016 yılında hiç istenmeyen olay bildirimini yoktu, 2017 yılında yanlış sözel istem ve kimlik doğrulama hatası kaynaklı iki yanlış transfüzyonu yapıldığı bildirildi. Çalışma süresince hiçbir ciddi kan transfüzyon reaksiyonu bildirilmezken; 2015 yılında 14, 2016 yılında 30 ve 2017 yılında 55 adet hafif transfüzyon reaksiyonu bildirilmiştir.

### Tartışma

Kan transfüzyonuna bağlı ölümlerin çoğunu kan grubu uygunsuzluğu, hayatı tehdit edebilecek hemolitik nedenler oluşturur. Test için kan örneği alınmasından alıcıya yapılan transfüzyon işleminin sonuna dek standart ve izlenebilir kurallara uyum, kan transfüzyon güvenliği için önem taşır. Transfüzyon öncesi bütün kontrollerin yapılması, kayıtların doğru olması ve hasta başı istenmeyen etkilerin takibi sayesinde; başka hastadan

test kanı alınması, yanlış hastaya kan istenmesi, doğru kanın farklı hastaya verilmesi, kan alacak hastaya yanlış kan verilmesi gibi hasta kimliği/kan ürünü doğrulamasına dair hatalar azalacaktır (4-8).

Hastanelerde kanın güvenli ve rasyonel kullanımı konusunda transfüzyon süreci ve hasta güvenliğine rehber oluşturmak amacıyla ulusal ve uluslararası kılavuz ve rehberler kullanılmaktadır (2,3). Hastanemizde kan transfüzyonu sürecinde KTT formlarının doldurulması, kan merkezine düzenli geri bildirim, işlemi yapan transfüzyon hemşiresi tarafından söz konusu rehberler doğrultusunda yapılır. Bu sürecin doğru işlemesi, transfüzyon güvenliğinin ve hemovijilans sisteminin etkin işlediğinin göstergelerindedir. Hastanemizde HBYS üzerinde oluşturduğumuz elektronik kayıt sistemi sayesinde, özellikle kan transfüzyonunda sistemin ana omurgasını oluşturan transfüzyon hemşirelerinin olayla ilgili farkındalığı artırılmış, verilen eğitimlerle de bugüne kadar manuel olarak yürütülen sisteme dair eksiklikler, hatalar daha hızlı ve sistematik olarak takip edilebilir olmuştur. Hemşirelerdeki bilgi ve performans eksikliğinin, özellikle kimlik tespiti, prosedürlere kayıtsızlık ve dikkatsizlikle sonuçlandığı ve sistem açıkları ile birleştiğinde kan uygulamasında hatalara neden olduğu görülmektedir (9). Çeşitli çalışmalarda, transfüzyonun istenmeyen ciddi etkilerinin çoğunun insan kaynaklı olduğu ve yatak başı doğrulama-kontrol listeleri, hasta ve verilecek kan ürününün barkotlu okuyucularla portatif veri terminalleri ile tanımlanması, düzenli transfüzyon



**Grafik 1.** Kan tranfüzyon takip formu geri bildirim yüzdesi

KTT: Kan tranfüzyon takip formu

yapılan hastalar için fotoğraflı tanımlama sistemi, uyarı ve alarm sistemleri gibi yöntemlerin geliştirilmesi, standart prosedürlere uyumu artırıcı hizmet içi eğitimler yapılması gerektiği; buna rağmen uzun vardiya, tecrübesizlik, iş yükü ve çoklu görevler gibi faktörlerin istenmeyen olay sayısına olumsuz etkilerinin olabileceğine dikkat çekilmiştir (2,10-12). Bu 36 aylık süre içinde hastanemizde sistemde rol alan personel ve bilhassa transfüzyon hemşirelerine yönelik 401 işbaşı ve klinik içi eğitim yapıldı. Çalışmamız verilerine göre hemşirelerde farkındalık ve bilgilenmenin artışı, var olan ancak bildirilmeyen reaksiyon ve istenmeyen olay bildirimlerini sayısal olarak arttırmıştır. Ancak, hastanemizdeki hemşire sayısının yetersiz olması sebebiyle uzun vardiya, iş yükü fazlalığı ve aynı hemşirenin farklı görevleri aynı anda yürütmek zorunda olmasının sistemin düzgün işleyişini olumsuz etkilediğini düşünmekle beraber, elektronik kayıt sisteminin kullanımı öncesinde düzenli takip yapılmadığından, hatalı transfüzyon oranlarına dair bir karşılaştırma yapılamamıştır. Uygulama sonrası KTT formu ile geri bildirim oranlarında yıllar içinde anlamlı bir artış elde edilmiş ve miat dışı imha oranında bariz düzelme sağlanmış, benzer şekilde daha önce takip edilmeyen hatalı transfüzyon bildirimleri de sistem üzerinden yapılmaya başlanmıştır. Bu uygulamanın istenmeyen olay ve hatalı transfüzyon bildirimleri konusunda farkındalık oluşturduğu söylenebilir.

Yoğun transfüzyon yapılan hastanelerde kapsamlı transfüzyon protokolleri ve yönergelerle iletişimin artırıldığı, yeterli ve gerekli ürüne ulaşmayı kolaylaştırarak mortalitenin azaltıldığı bildirilmiştir (13). Hasta ve kan transfüzyon güvenliği gerekçesiyle hastanemizde 2008 yılından beri kullanılan kimlikli hasta bilekliği uygulamasıyla, iki hemşire tarafından kan ve kimlik bilgilerinin çift kontrolü sonrası transfüzyon yapılabilmektedir. Fakat servislerde hemşirelerin iş yükü sebebiyle yapılması gereken kontrol çoğu zaman gecikmekte, insani hatalar artmakta, manuel form doldurulması nöbet devri sonrasına bırakılabilmektedir. Bu tür gecikmeler ameliyathanelerimizde formların sonradan topluca yazılması nedeniyle daha sık yaşanmakta, bazen formların hiç doldurulmadığı gözlenmektedir. 1970'li yıllardan itibaren başlayan hemovijilans çalışmalarıyla beraber, hasta güvenliğine yönelik kan izleme sistemleri ve kalite programlarının geliştirilmesi sağlanmıştır (2,3,14,15). Bu çalışmalar sayesinde rehberlere uyumun denetlenmesi ve hemşirelere hizmet içi eğitim verilmesinin önemi ortaya konmuştur (9,11,16-18). Eğitici hemşire veya hekimin uygulayıcılara hatırlatıcı ziyaretler yapması, bilgi yenilenmesi ve denetlenmeyi sağlar.

Hastanemizdeki elektronik kayıt uygulaması sayesinde transfüzyon süre ölçümleri sistem üzerinden takip

edilebilir hale gelmiş ve hemşirelerin bu konuda daha hassas davranmaları sağlanmıştır. Benzer şekilde formların doldurulmadığı hallerde HBYS üzerinden kullanıcılara otomatik uyarılar gönderilmiş, koordinatör hemşire tarafından elektronik sistem üzerinden form doldurma oranları düzenli olarak takip edilmiş, olumsuz hallerde telefonla veya yüz yüze uyarılarla sistem üzerinden takip yapıldığına dair bilgilendirme yapılmıştır. Bu tür uyarılar ve işbaşı eğitimlerle hemşirelere elektronik sistem üzerinden KTT formlarının doldurulmasının kolay olduğu ve sistem üzerinden takip edilebildiği gösterilerek istenen düzeyde farkındalık sağlanmıştır.

Çalışmamızda hemovijilans çalışmaları ve HBYS üzerinden takip ile denetim kolaylaştığı için KTT formlarının doldurulma oranları anlamlı olarak %59'dan %97'ye çıkmıştır (p=0,010). Yoğun çalışan hemşirelerde yapılan araştırmalar hemovijilans sistemlerine uyumun özellikle denetim olmadığında düşük olduğunu göstermiştir. Uludağ Üniversitesi'nde transfüzyon formlarının doldurulma oranı, hemovijilans biriminin izlediği kliniklerde %52,1, izlemediği kliniklerde ise %34,1 bulunmuş; hemovijilans sisteminin uygulanmaya başlaması sonrası eksik doldurulan KTT form oranlarının incelendiği farklı bir çalışmada ise, uygulama öncesi %41,8 olan oranın uygulama sonrası %4,5'e düştüğü gözlenmiştir (19,20). Farklı bir çalışmada KTT formlarının eksiksiz doldurulma oranının, hemovijilans uygulaması sonrası dört yılda %52'den %88'e yükseldiği gösterilmiştir (21). Kullandığımız KTT formlarının kutucukları işaretleme ve seçenekleri seçme şeklinde kolay doldurulabilir olmasının ve sık işbaşı ziyaretlerinin bizim oranlarımızdaki iyileşmeye katkı sağladığı söylenebilir.

Hastanemizde elektronik KTT formlarının kullanılmasından önce kullanmakta olduğumuz manuel formların kan merkezine iletilmesi, geriye dönük taranması ve istatistiksel veri elde edilmesi de başlıbaşına bir sorun oluşturmaktaydı. Çalışmamızın konusu olan bu elektronik kayıt takip sistemi ile elde ettiğimiz deneyim ve sonuçlar; hızlı doldurulan, izlenebilir, istatistiksel veri derlemesinin rahatlıkla yapıldığı bu uygulamanın tüm hastanelerde ve kan merkezlerinde hayata geçirilmesinin faydalı olacağını düşündürmektedir. Uygulamada karşılaştığımız en önemli sorun, hemşireler için hasta başı mobil terminalerin olmadığı hastanelerde KTT formlarının doldurulması için bankoya gitmeyi gerektirmesidir.

Uygulama sayesinde elde ettiğimiz sonuçlara göre; kan ürünlerinin hastane içinde nerede olduğu HBYS üzerinden tespit edilebilmekte, kullanılmayan kanların iadesi hızlı olmaktadır. Servislerde imha edilen kan ürünleri servis hemşireleri tarafından gerekçeleri ile eksiksiz kayıt edilebilmektedir. İmhaların nerede yapıldığı ve nedenlerini inceleme fırsatı oluşmakta, kullanılmayan kanın akibeti belgelenmektedir. Çalışmamız kapsamında 2015 ve 2017



yılları arasında total imha oranları arasında fark olmamakla beraber miad dışı imha sayısının yıllık 4.119'dan 2.532'ye indiği gözlenmiştir. Yine çalışmamız sonuçlarına göre, servislerde transfüzyon için istenen kanın yedekte stoklanmak üzere uygunsuz şartlarda saklanması önemli bir imha nedeni olduğu gözlenmiş, bu durumu önlemek amacıyla kan ürününün hasta transfüzyona hazır olduğunda ve ihtiyaç sayısınca nakledilerek servislerde daha kısa süre tutulması sağlanmıştır. Servislerde stoktaki kan miktarının azaltılması, kan iadesi için yazılı düzenleme yapılması, KTT formlarının transfüzyon hemşiresi tarafından takibi ve işbaşı eğitimleri ile yıllık imha sayılarında ciddi azalmaların sağlanabileceği bildirilmiştir (22). Manuel sisteme dair kayıt eksiklikleri sebebiyle imha oranları (aslında önceden bildirilmediği ve takibi gerçek sayılarla yapılmadığından) göreceli artmış gözükmektedir. Hastanemizde bu uygulamayla beraber, servislerde daha önce kaydedilmeyen imhaların kaydedilmeye başlanması, servis imha sayısındaki bu göreceli artışa katkı sağladığını düşünmekteyiz.

Özellikle kan merkezinin kliniklere uzak olduğu, büyük hastanelerde kanın kliniklere ulaştırılmasının zaman aldığı, servise ulaştırılan kanın da hastaya hemen verilmediği bilinmektedir. Hastanemizdeki bu süreç yönetiminde, kan merkezinden erken çıkışların önlenmesi, rezerve kanların servisler yerine kan merkezinde tutulması, bir hasta için daha az sayıda kan çıkışı yapılması gibi ek tedbirler de uygulanmaya konmuştur. Kan merkezinde kanın çıkış süresinin takip edilip kayıt edilebilir olması önemli bir avantajdır. Elektronik takip sistemi uygulamamızın kan ve kan ürünlerinin transfer sürelerinin takip ve geri bildirimine imkân sağlayarak imha oranlarında artmaya sebep olan kan transfer süresini kısalttığı gösterilmiştir.

Elektronik kayıt uygulaması hastanemizdeki sürece şu noktalarda katkı sağlamıştır: Kan merkezindeki teknisyenin hasta adına, kan grubundan farklı bir kan grubu ürün çıkışı yapması engellenmekte, hemşirelerin elektronik doldurduğu KTT formları denetlenmekte, eksik formlar, reaksiyonlar hızlı tespit edilmekte ve iş başı pratiklere yol göstermektedir. Kanın hasta ile birlikte klinikler arası hareketliliği ve imha durumu takip edilebilmekte, imha sayısı ve nedenleri görülerek ihtiyaç ve etkinlik planlaması hızlı yapılabilmektedir. Transfer süresi, ürün muhafazası, reaksiyon bildiriminde tespit edilen sorunlara yönelik koordinatör transfüzyon hemşiresi ile yerinde eğitim verilerek kalite süreçleri işletilebilmektedir.

## Sonuç

Sonuç olarak, KTT formlarının ve kan süreçlerinin tamamının elektronik kaydedilmesi sık transfüzyon yapılan hastanelerde kan güvenliği, veri analiz ve istatistiği için iyi bir uygulama gibi görünmektedir. Koordinatör transfüzyon

hemşireliği ile süreçlerin elektronik takibi, bilgi, dikkat ve emek gerektiren ve her zaman yapılması gereken test ve hasta başı kontrollerinin yerini tutamaz ancak etkili bir yardımcı olabilir. Dijital formların en hızlı ve kolay şekilde doldurulmaya uygun olması kullanıcıların uyumunu arttıracaktır. Hastanelerde kan transfüzyon komitesinin aktif çalışması, hizmet içi eğitimlerle hastanedeki tüm birimlerin ve bilgi işlem yetkililerinin hemovijilans sürecine katılmasının gerektiği akılda tutulmalıdır. Seçilmiş çok yataklı hastanelerde benzeri çalışmalarla uygulamanın olumlu ve olumsuz yönlerinin değerlendirilmesine ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Teşekkür

Hastanemizdeki bilgi işlem sistemine modül ekleyerek uygulamamızda bize destek olan Probel Bilgisayar yazılımcıları Ziya Bolgönül ve Gür Güngörmüşler'e teşekkür ederiz.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.N.K. Dizayn: Ş.N.K., S.A. Veri Toplama veya İşleme: S.A., İ.T. Analiz veya Yorumlama: Ş.N.K., K.N.B. Literatür Arama: İ.T., K.K.Y. Yazan: Ş.N.K., K.K.Y.

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

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

## Kaynaklar

1. Kashani FR, Toriki MK. Haemovigilance System Quality After Establishment of Patient's Safety Standards: Quality of Patient Identification, Blood Typing, and Transport and Conservation of Blood and Blood Components. Middle East Journal of Family Medicine 2018;7:260-7.
2. World Health Organization- Blood transfusion safety-Safe and rational clinical use of blood 2018 [updated 28.11.2018]. Available from: [http://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/](http://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/)
3. Ulusal Kan ve Kan Ürünleri Rehberi. Ankara: The Ministry of Health of Turkey; 2011. p. 1-303.
4. Azık FM, Mehmet F, Bozkaya İO. Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları. Journal of Current Pediatrics/Guncel Pediatri 2011;9:3.
5. Smith FC, Donaldson J, Pirie L. Pre-registration adult nurses' knowledge of safe transfusion practice: Results of a 12 month follow-up study. Nurse Educ Pract 2010;10:101-7.
6. Öztürk ŞMB. Akut Hemolitik Transfüzyon Reaksiyonları. Türkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics 2016;9:129-34.
7. Hainsworth T. Guidance for preventing errors in administering blood transfusions. Nurs Times 2004;100:30-1.
8. Çavuşoğlu H, Güneş NB, Pars H. Kan Ürünleri ve Güvenli Kan Transfüzyonu. Türkiye Klinikleri Journal of Nurs Sci 2015;7:49-57.

9. Shulman IA, Saxena S, Ramer L. Assessing blood administering practices. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine* 1999;123:595-8.
10. Gao L, Sha Y, Yuan K, et al. Allergic transfusion reaction caused by the shrimp allergen of donor blood: A case report. *Trasci* 2014;50:68-70.
11. Aslani Y, Etemadyfar S, Noryan K. Nurses' knowledge of blood transfusion in medical training centers of Shahrekord University of Medical Science in 2004. *Iranian J Nurs Midwifery Res* 2010;15:141-4.
12. Bolton-Maggs PHB. SHOT conference report 2016: serious hazards of transfusion - human factors continue to cause most transfusion-related incidents. *Transfus Med* 2016;26:401-5.
13. Engelbrecht S, Wood EM, Cole-Sinclair MF. Clinical transfusion practice update: haemovigilance, complications, patient blood management and national standards. *Med J Aust* 2013;199:397-401.
14. Bolton-Maggs PHB, Cohen H. Serious Hazards of Transfusion (SHOT) haemovigilance and progress is improving transfusion safety. *Br J Haematol* 2013;163:303-14.
15. Organization WH. Blood transfusion safety. The clinical use of blood handbook. [https://www.who.int/bloodsafety/clinical\\_use/en/Handbook\\_EN.pdf](https://www.who.int/bloodsafety/clinical_use/en/Handbook_EN.pdf) (Last accessed: 20 August 2019)
16. Bryan S. Hemolytic transfusion reaction: safeguards for practice. *J Perianesth Nurs* 2002;17:399-403.
17. Bielby L, Stevenson L, Wood E. The role of the transfusion nurse in the hospital and blood centre. *ISBT Science Series* 2011;6:270-6.
18. Parris E, Grant-Casey J. Promoting safer blood transfusion practice in hospital. *Nurs Stand* 2007;21:35-8.
19. Şahin Ş MABS. editor Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesinde "Transfüzyon İzlem Formu" doldurulma oranı ve Hemovijilans etkisi. 11 Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. 2018; Antalya-Türkiye.
20. Vural A KS, Kutlu SB, Balıkcı A, editor Hemovijilans sisteminin kan ve kan ürünleri transfüzyon uygulama sürecindeki değişimlere etkisi retrospektif çalışma. 11 Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. 2018; Antalya Türkiye.
21. Öztürk S AC, Peynir M, Kurt T, Albayrak D, editor Hastanemizde üç yıldır devam eden Hemovijilans Hemşireliğinin etkinliğinin değerlendirilmesi. 11 Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi. 2018; Antalya- Türkiye.
22. Rabia Yurtseven MT, Seyhan Ördemci, editor İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde kan ve kan ürünleri kullanım ve imha etkinliğinin incelenmesi. XI Ulusal Kan Merkezleri ve Transfüzyon Tıbbı Kongresi; 2018 11-15 Mart 2018; Antalya-Türkiye.



# Hiperaktif Adenom ve Hipertiroidide Tiroit Kanserinin Endemik Coğrafyalarda Farkı

## *The Difference of Thyroid Cancer in Hyperactive Adenoma and Hyperthyroidism in Endemic Areas*

Adnan Hut, Nurcan Güler\*

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

\*Memorial Hizmet Hastanesi, Aile Hekimliği Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Endemik bölgelerden gelen tiroit kanseri ile ilgili yayınlarda son yıllarda yaklaşımda dramatik değişiklikler ve çelişkili yayınlar rapor edilmektedir. Özellikle hiperaktif adenom (HA) veya hipertiroidide (HT) kanser olasılığı endemik bölgelerde artmış görülmektedir. Çalışmalar, subklinik ve klinik hipertiroidizmin, malignite riskini birkaç kat artırdığını, hipotiroidizmin ise agresifliği azaltabileceğini veya kanserin başlamasını geciktirebileceğini öne sürmektedir.

**Yöntemler:** Bir eğitim ve araştırma hastanesi cerrahi kliniğinde 2004-2009 yılları arasında HA ve/veya HT nedeni ile opere edilmiş olan 162 tiroit hastasının, diğer tiroit hastalıkları nedeni ile opere edilmiş olan 332 hastadan oluşan kontrol grubu ile kıyaslandığı retrospektif bir çalışma planlandı. Çalışma grubunu; sadece HA'sı olan 33, sadece HT'si olan 89 ve her ikisinin de (HA + HT) beraber olduğu 40 hasta oluşturdu. İstatistiksel analizler NCCS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

**Bulgular:** Kanser oranı, hiperaktif adenomda %8,7 iken hipertiroidi hastalarında %9,5 idi. Her iki sonuç da kontrol grubundan istatistiksel açıdan farklı değildi. Çalışma grubundaki 13 kanserin üç tanesi, kontrol grubundaki 26 kanserin 13 tanesi mikroinvaziv papiller kanser idi. Çalışma grubundaki laktat dehidrogenaz ve alkalin fosfataz değerleri istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubuna göre daha düşüktü. Kontrol grubu ile kıyaslandığında ultrasonografide tüm çalışma grubunda ( $p=0,008$ ), hiperaktif adenomlu ( $p=0,003$ ) ve hipertiroidili ( $p=0,021$ ) hastalarda dominant nodül çapı istatistiksel anlamlı olarak daha büyüktü.

**Sonuç:** Sadece hiperaktif adenomda, sadece hipertiroidide veya her iki hastalığın birarada mevcudiyetinde kanser riski azalmamaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Kanser, tiroit, hiperaktif adenom, hipertiroidizm

### Abstract

**Aim:** In recent years, dramatic changes in treatment approaches and conflicting publications on thyroid cancer have been reported from endemic regions. The probability of cancer has increased in endemic areas especially in the presence of hyperactive adenoma (HA) and/or hyperthyroidism (HT). It has been suggested that subclinical and clinical hyperthyroidism increase the risk of several solid malignancies while hypothyroidism may reduce aggressiveness or delay the onset of cancer.

**Methods:** In this retrospective study, a total of 162 patients, who were operated for HA and/or HT between 2004 and 2009 in a training and research hospital, were compared with 332 controls who were operated for other thyroid diseases. The study group consisted of 33 patients with HA alone, 89 patients with HT alone, and 40 patients with both. Statistical analysis was performed with NCCS 2007 package program.

**Results:** The cancer rate was 8.7% in patients with HA and 9.5% in those with HT. There was no statistically significant difference between patients with HA or HT and controls. Three of 13 patients with cancer in the study group and 13 of 26 in the control group had microinvasive papillary cancer. LDH and ALP values in the study group were statistically lower than in the control group. When compared with the control group, the diameter of dominant nodule was statistically significantly larger in the whole study group ( $p=0.008$ ), in patients with HA ( $p=0.003$ ) and those with HT ( $p=0.021$ ).

**Conclusion:** Cancer risk does not decrease in the presence of HA and/or HT.

**Keywords:** Cancer, thyroid, hyperactive adenoma, hyperthyroidism

## Giriş

Her coğrafyada farklı bir seyir izleyen tiroit kanseri, belki de bu yüzden henüz tartışmaları kapanmamış maddeleriyle ülkeden ülkeye değişim göstermektedir. Endemik bölgelerden gelen tiroit kanseri ile ilgili yayınlarda son yıllarda dramatik değişiklikler gözlenmektedir. Endemik tiroit kanserinde ilk sıraları paylaşan Kore ve Japonya gibi ülkelerin raporları bizim coğrafyamızın sonuçlarına daha çok benzemektedir (1-3). Örneğin endemik bölgelerde multidodüler guatrda kanser riski, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde tek nodül hastalığından daha az değildir (4,5). Literatürde hipertiroidi (HT) mevcudiyetinde kanser sıklığı çeşitli çalışmalarda %0,2-21 arasında bildirilmiştir (6-10). Hipertiroidili hastalarda veya hiperaktif adenomlu (HA) hastalarda da düşük-yüksek oranlarda kansere rastlanılmaktadır (9). Ülkemiz gibi iyot eksikliğine bağlı endemik guatr hastalıklarının yoğun olduğu ülkelerde ise tiroit nodül sıklığı, otopsi çalışmalarında %50 civarındadır (10). Türkiye'nin etnik, coğrafik ve endemik özellikleri göz önüne alındığında ülkemiz kaynaklı bir çalışmanın önemi kolayca kavranabilir. Subklinik ve klinik hipertiroidizmin, malignite riskini birkaç kat arttırdığını, hipotiroidizmin ise kanserin agresifliği azaltabileceğini veya kanserin başlamasını geciktirebileceğini öne sürüldüğünden Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Cerrahi Klinikleri'nde 2004-2009 yılları arasında hipertiroidi veya hiperaktif adenom nedeni ile opere edilmiş olan 162 hasta, diğer sebepler nedeni ile opere edilmiş olan 332 hastadan oluşan kontrol grubu ile çeşitli parametreler eşliğinde kıyaslanarak retrospektif bir çalışma planlanmıştır.

## Yöntemler

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Genel Cerrahi kliniklerinde hipertiroidi veya hiperaktif adenom nedeni ile 2004-2009 yılları arasında cerrahi tedavi uygulanan hipertiroidili ve/veya tiroit adenomlu hastalar retrospektif olarak incelendi. Çalışma grubu 162 hastadan oluştu ve sadece HA olanlar 33, sadece HT olanlar 89 ve her ikisinin de (HA + HT) beraber olduğu 40 hasta üzerinde çalışıldı. Çalışma retrospektif olduğu için etik kurul onayı alınmadı, ancak tüm hastalardan anonimleştirilen verilerin bilimsel araştırmalarda kullanılabileceğine dair yazılı onam alındı. HT + (HA + HT) ifadesi sadece HT olan ve HA ile beraber hipertiroidisi olan hastalar yerine kullanılırken, HA + (HA + HT) ifadesi sadece HA olan ve HA ile beraber HT olan hastalar yerine kullanılmıştır. Kontrol grubu olarak aynı dönemde cerrahi olarak tedavi edilen diğer 332 hastanın bilgileri kullanıldı.

Çalışma grubu kendi içinde hipertiroidi ve HA alt gruplarına ayrılarak uygun kontrol grupları ile eşlenerek ayrıca değerlendirildi.

İstatistik analizler yapılırken hipertiroidizm mevcudiyeti veya hiperaktif tiroit adenom mevcudiyeti tüm çalışma grubunu oluşturduğundan öncelikle tüm parametreler tüm çalışma grubu için (162 hasta) değerlendirilmiştir. Takiben tüm parametreler sadece HA mevcut olan ve hipertiroidizm mevcut olmayan alt grup için tekrar çalışılmıştır. Hastaların değerlendirilmesinde hastane patoloji kayıtları, ameliyat defterleri, hastane karantina kayıtları, hasta dosyaları, görüntüleme tetkikleri, ince iğne aspirasyon biyopsi sonuçları kullanıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet verileri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır.

## İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t-testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Ameliyat materyalinin patoloji sonucu (AMPS) ve İİAB sonuçları için Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Kestirim Değeri (PKD), Negatif Kestirim Değeri (NKD), Doğruluk, LR+ değerleri hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan 162 hastanın "33 tanesinde sadece HA", "89 tanesinde sadece hipertiroidi" ve "40 tanesinde hem HA, hem de hipertiroidi" mevcut idi. Ancak malignite yorumu ve hesabı, patoloji raporlarının tamamına ulaşılamaması nedeni ile HA + (HA + HT) alt grubu 73 yerine 63 hasta üzerinden ve HT + (HA + HT) alt grubu 129 yerine 105 hasta üzerinden yapılmıştır. Patoloji raporu elde edilemeyen çalışma veya kontrol hastaları da diğer parametreler açısından çalışmadan çıkarılmamış ve aynı dönemde ameliyat edilen tüm çalışma ve kontrol hastalarının değerleri çalışılmış, böylece ardışık tüm hastaların kullanılması ile sağlanmış olan randomizasyonun bozulmamasına özen gösterilmiştir. Tüm değerlendirmelerde hastalara ait verilerde bazı parametreler çalışmanın retrospektif yapılması nedeni ile eksiktir. Bu nedenle istatistik çalışma varolan parametreler üzerinden yapıldığı için toplam hasta sayılarında gruplarda farklılıklar görülmektedir. Çalışma grubundaki 162 hastanın çalışmada altın standart olarak ele aldığımız postoperatif tiroit piyesinin patoloji raporuna göre 134 tanesinde benign, 13 tanesinde malign patoloji saptanmıştır. Kalan 15 hastada ise patoloji raporuna ulaşılamamıştır. Bu nedenle patoloji raporu mevcut olan 147 hastada 13 (%8,84) malign patoloji mevcuttur. Elde edilen veriler Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

**Hiperaktif adenomda kanser:** HA mevcudiyetinin özelliklerini irdelemek için kontrol grubu ile kıyaslanmasında kanser olasılığı açısından istatistiksel anlam farkına

rastlanmamış olup HA'da kanser oranı %8,7 (63 hastanın altısı) kontrol grubunda ise kanser oranı %8,3 (286 hastanın 26'sı) olarak tespit edilmiştir (p=0,922). Bu sonuçlara göre HA varlığında kanser oranı literatüre göre daha az olması beklenirken benzer, hatta daha fazla olarak tespit edilmiştir. HA + (HA + HT) ve kontrol gruplarının malignite varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,777). Çalışma grubunda malignite olasılığı kontrol grubundan 1,05 (0,41-2,64) kat daha fazladır.

**Hipertiroidide kanser:** Hipertiroidi varlığındaki sonuçlarımızı irdelemek için sadece hipertroidisi ve hem HT hem de HA olanlar çalışılmıştır. İstatistiksel değerlendirmede kansere rastlanma oranı hipertiroidi mevcut hastalarda %9,5 (105 hastanın 15 tanesi) kontrol grubunda ise kansere rastlanma oranı aynı kontrol grubu kullanıldığı için %8,3 (286 hastanın 26'sı) olarak bulunmuştur (p=0,707). Bu sonuçlara göre HA varlığında olduğu gibi hipertiroidi varlığında da kanser oranının literatürde rapor edilen

aksine azalmadığı hatta %9,5 oranına sahip olduğu görülmüştür. HT + (HA + HT) ve kontrol gruplarının malignite varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,922). Çalışma grubunda malignite olasılığının kontrol grubundan 1,15 (0,55-2,41) kat daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarında malignite varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,855). Çalışma grubunda malignite varlığı olasılığının kontrol grubundan 1,07 (0,53-2,14) kat daha fazla olduğu gözlenmiştir. Serimizdeki 39 kanser hastasının beş tanesi erkek olduğundan, kanserli hastalarda erkek oranı %12,82 saptanmıştır. Bu oran kadınlarda yaklaşık sekiz kat daha fazla kanser riskini göstermiştir. Literatürde ise bu oran gene kadınların aleyhine 2-5 kattır. Kontrol grubunu oluşturan 332 hastanın ise 286 tanesinde benign, 26 tanesinde malign patoloji saptanmıştır. Kalan 20 hastanın ise patoloji raporuna ulaşılammıştır.

**Tablo 1. Hiperaktif adenomda ve hipertiroidizmde kanser**

Hiperaktif adenomda kanser	HA + (HA + HT)		Kontrol grubu		ki-kare	
Malign	6	%8,7	26	%8,3	0,14	1,05
Benign	63	%91,3	286	%91,7	p=0,777	0,41-2,64
Hipertiroidizmde kanser	HT + (HA + HT)		Kontrol grubu		ki-kare	
Malign	11	%9,5	26	%8,3	0,01	1,15
Benign	105	%90,5	286	%91,7	p=0,922	0,55-2,41
Tüm hastalar	Çalışma grubu		Kontrol grubu		İstatistik	
Yaş	47,49±12,52		46±13,42		t=1,17	p=0,241
Cinsiyet	Erkek	24	%14,8	37	%11,1	ki-kare=1,35
	Kadın	138	%85,2	295	%88,9	p=0,244

HT: Hipertiroidide, HA: Hiperaktif adenom

**Tablo 2. Ultrasonografiye göre dominant nodül çapları ve malignite**

Tüm hastalarda dominant nodül çapı (cm)					
	Çalışma grubu	Kontrol grubu	t	p	
Tüm bezdeki en büyük çap	29,46±14,42	26,09±14,44	2,656	<b>0,008</b>	
Hiperaktif adenomlu hastalarda dominant nodül çapı (cm)					
	HA + (HA + HT)	Kontrol grubu	t	p	
Tüm bezdeki en büyük çap	32,19±17,13	26,09±14,44	3,007	<b>0,003</b>	
Hipertiroidili hastalarda dominant nodül çapı (cm)					
	HT + (HA + HT)	Kontrol grubu	t	p	
Tüm bezdeki en büyük çap	29,66±13,19	26,09±14,44	2,308	<b>0,021</b>	
En büyük nodül çapı (ki-kare: 0,12, p=0,724, OR=2,9)					
	>4 cm	<4 cm			
Benign	8 (%10,5)	29 (%8,45)			
Malign	68 (%89,5)	314 (%91,55)			
Toplam	76 (%100)	343 (%100)			

OR: Odds ratio, göreceli orantı, HT: Hipertiroidide, HA: Hiperaktif adenom

Gerek çalışma, gerek kontrol grubunda cinsiyet dağılımı homojen olup, yapılan karşılaştırmalarda cinsiyete bağlı farklılık yaratmayacak şekilde dağılım göstermiştir. Çalışma grubunda hastaların %85,2'si (138 hasta), kontrol grubunda ise %88,9'u (295 hasta) kadın cinsiyette idi ve dağılımda istatistik farklılığa rastlanmamıştır ( $p=0,244$ ). Ancak çalışmamızda cinsiyet dağılımında literatüre göre ortalamanın üzerinde kadın cinsiyet tespit edilmiştir. Serimizde erkek oranı tüm hastalar birden değerlendirildiğinde %12,35 idi.

Gruplar arası incelemelerde hastaların geldikleri coğrafi bölgeler irdelendiğinde iki grup arasında istatistiksel anlam farkı mevcut değildir.

Laktat dehidrogenaz (LDH) ve alkalin fosfataz (ALP) seviyelerinde istatistiksel anlam farkı saptanmıştır. Kontrol grubunda LDH seviyesi 45 hastada (%17,6) yüksek iken, çalışma grubunda dokuz hastada (%7,4) yüksek olarak bulunmuştur ( $p=0,026$ ). Kontrol grubunda ALP seviyesi iki hastada (%8,7) yüksek iken, çalışma grubunda iki hastada (%1,3) yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ). HT + (HA + HT) ve kontrol gruplarının LDH dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,022$ ). Kontrol grubunda LDH yüksekliği (45 hastada, %17,6)

HT + (HA + HT) (altı hastada, %6,3) grubundan yüksek bulunmuştur. HA + (HA + HT) ve kontrol gruplarının ALP dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,034$ ). Kontrol grubunda ALP yüksekliği (23 hastada, %8,7) HA + (HA + HT) (bir hastada, %1,4) grubundan yüksek bulunmuştur. Diğer parametrelerin değerlendirilmelerinde istatistiksel anlam farkı gerek HA hastalarında gerekse hipertiroidi hastalarında mevcut değildir.

İstatistiksel anlam farkı olan tek özellik hipertiroidi grubunda ve HA grubunda tüm bez bünyesindeki dominant nodül çapı olmuştur. Çalışma grubundaki dominant nodül çapı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha büyük olarak saptanmıştır ( $p=0,008$ ). Çalışma ve kontrol gruplarının USG'deki tüm bezdeki dominant nodül çapı oranında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ( $p=0,008$ ). HA + (HA + HT) yani HA grubunda tüm bezdeki dominant nodül çapı ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$ ). HT + (HA + HT) grubunun tüm bezdeki dominant nodül çapı ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ).

**Tablo 3. Hipertiroidide kanser**

	HT + (HA + HT)		Kontrol Grubu		ki-kare	
<b>Malign</b>	11	%9,5	26	%8,3	0,01	1,15
<b>Benign</b>	105	%90,5	286	%91,7	$p=0,922$	0,55-2,41

HT: Hipertiroidide, HA: Hiperaktif adenom

**Tablo 4. Ultrasonografiye göre dominant nodül çapları dominant nodül çapları (cm)**

	Çalışma Grubu	Kontrol Grubu	t	p
Tüm bezdeki en büyük çap	29,46±14,42	26,09±14,44	2,656	<b>0,008</b>
<b>Hiperaktif adenomlu hastalarda dominant nodül çapı (cm)</b>				
	HA + (HA + HT)	Kontrol Grubu	t	p
Tüm bezdeki en büyük çap	32,19±17,13	26,09±14,44	3,007	<b>0,003</b>
<b>Hipertiroidili hastalarda dominant nodül çapı (cm)</b>				
	HT + (HA + HT)	Kontrol Grubu	t	p
Tüm bezdeki en büyük çap	29,66±13,19	26,09±14,44	2,308	<b>0,021</b>

HT: Hipertiroidide, HA: Hiperaktif adenom

**Tablo 5. Nodül çapına göre malignite**

En büyük nodül çapı (ki-kare=0,12, $p=0,724$ , OR=2.9)		
	>4 cm	<4 cm
<b>Benign</b>	8 (%10,5)	29 (%8,45)
<b>Malign</b>	68 (%89,5)	314 (%91,55)
<b>Toplam</b>	76 (%100)	343 (%100)

OR: Odds ratio, göreceli orantı

## Tartışma

Çalışma grubundaki toplam 13 kanserin üç tanesi mikroinvaziv papiller kanserdir. Kontrol grubundaki 26 kanserin ise 13 tanesi mikroinvaziv papiller kanserdir. Çalışma grubundaki mikroinvaziv kanserlerin bir tanesi sadece HT olan bir hastada, iki tanesi ise hem HT, hem de HA olan hastalarda idi. Bu üç hastanın en büyük nodül çapları sırası ile 30, 40, 42 mm idi. 4 cm'lik nodül çapının diğer bulgular normal olduğunda ameliyat endikasyonu içerdiği kabul edildiğinden bu hastaların bir tanesi eğer HT olmasa ameliyat edilmeyecek idi. Medikal ya da radyasyon ablasyon tedavisi ile hayatını idame ettirecek idi. Sonuç olarak çalışma grubunda hastaların üçte biri atlanacak idi. Kontrol grubunda ise durum daha dramatik bir seyir izlemektedir. Yirmi altı hastanın 13'ünde mikroinvaziv kanser çıkmış ve bunların en büyük nodül çapları 10-59 mm arasında hesap edilmiştir. 4 cm kuralına göre ameliyat endikasyonu kansa idi, sadece iki tanesi nodül çapı sebebi ile (40 ve 59 mm) ameliyat edilmiş olacaktı. Bu durumda 13 mikroinvaziv kanserli hasta hekime başvurmasa herhangi bir tedavi almayacak, hastaların %85'i kanser mevcut olduğu halde atlanacaktı. Batı dünyasında kabul edilen referans kitaplarda uygulanması tavsiye edilen bilgi, şu an tüm üniversite ve eğitim hastanelerinde bilimsel yaklaşımı uygulayan cerrahi ekipve kliniklerde 4 cm'in altındaki nodüllerin eğer başka bir şüpheli özelliği yoksa opere edilmemesi yönünde olduğundan son olarak çalışma ve kontrol gruplarının birleştirilerek tüm hastaların tiroit bezlerindeki dominant nodül büyüklüğünün kestirim değeri 4 cm alınarak malign-benign kıyaslanması için k-kare testi uygulandığında 4 cm'den küçük nodüllerde kanser bulma oranımız 4 cm'den büyük nodüllerde olduğundan daha az çıkmamıştır, bu konuda istatistiksel anlam farkı yoktur. Gerek çalışma gerek kontrol grubunda cinsiyet dağılımı homojen olup, yapılan karşılaştırmalarda cinsiyete bağlı farklılık yaratmayacak şekilde dağılım göstermiştir. Çalışma grubunda hastalarında %85,2'si (138 hasta), kontrol grubunda ise %88,9'u (295 hasta) kadın cinsiyette idi ve dağılımda istatistik farklılığa rastlanmamıştır ( $p=0,244$ ). Ancak çalışmamızda cinsiyet dağılımında literatüre göre ortalamanın üzerinde kadın cinsiyet tespit edilmiştir. Serimizde erkek oranı tüm hastalar birden değerlendirildiğinde %12,35'tir.

Karadeniz dışında yaşayan hastalarda HA veya HT nedeni ile ameliyat olma oranı daha fazladır. Bu farklılık, Karadeniz bölgesinde guatrojen besinlerin ve iyot eksikliğinin tiroit bezinde büyüme ve nodül oluşmasına neden olduğu şeklinde yorumlanabilir. Marmara Bölgesi'nden gelen hastalarda ise Doğu bölgeleri ile benzer sonuçlar çıkmasının nedeni, bize göre yoğun göç alan

bölgenin etnik yapısının değişmiş olması ile açıklanabilir. Özellikle Marmara bölgesinde yaşayan hastalarda, yaşadıkları bölgede doğmamış olmak diğer bölgelere göre yüksek oranda tespit edilmiştir. Marmara bölgesinden gelen hastaların büyük çoğunluğunun bölgeye yerleştikleri tarihin bir dekat öncesinden geriye gitmemesi de bu varsayımı desteklemektedir.

Serimizdeki 39 kanser hastasının beş tanesi erkek olduğundan, kanserli hastalarda erkek oranı %12,82 saptanmıştır. Bu oran kadınlarda yaklaşık sekiz kat daha fazla kanser riskini göstermiştir. Literatürde ise bu oran gene kadınların aleyhine 2-5 kattır (4,11). Serimizde elde ettiğimiz verilerin beklentilerimizin çok üstünde kanser riskini göstermesinin Çernobil nükleer reaktör kazasının yeni görülmeye başlayan geç etkileri olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak kontrol grubunda kanser oranının daha az çıkma sebebi, o dönemde kliniğimizde cerrahi endikasyonun gereğinden geniş tutulması da olabilir. Çalışmalar, subklinik ve klinik hipertiroidizmin, malignite riskini birkaç kat arttırdığını, hipotiroidizmin ise kanser agresifliğini azaltabileceğini veya kanserin başlamasını geciktirebileceğini öne sürmektedir (12).

## Sonuç

Ek şüpheli bulgular olmadığında cerrahi yöntemle tedavi edilmesi önerilen nodül boyutunda standart kestirim noktası 4 cm olmasına rağmen serimizde daha küçük nodüllerde kansere rastlanma oranı da yüksektir. Bu nedenle, nodül büyüklüğü, tek başına takip kriteri olmamalıdır. Sadece HA'da, sadece hipertiroidide veya her iki hastalığın da bir arada mevcudiyetinde literatürde iddia edildiğinin aksine kanser riski azalmamaktadır. Tiroit nodülüne yaklaşımda batı dünyası tarafından bilinmeyen veya bilirse de maruz kalmadıkları etkiler sebebi ile kanserin daha çok rastlandığı endemik ülkelerde batı kaynaklı algoritmaların yerine büyük hasta gruplarını içeren prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak bu yol ile kendi lokal algoritmamız oluşturulabilir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: A.H. Konsept: N.G. Dizayn: N.G. Veri Toplama veya İşleme: N.G. Analiz veya Yorumlama: A.H., N.G. Literatür Arama: A.H. Yazan: A.H.

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

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

## Kaynaklar

- Hyun MK, Kim JH, Kwon JW. Incidence of thyroid cancer and medical cost among patients with newly diagnosed thyroid nodules in Korea: A retrospective cohort study using nationwide data. *J Cancer ResTher* 2019;15:676-80.

2. Ito Y, Miyauchi A. Nonoperative management of low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol* 2015;27:15-20.
3. Kuo EJ, Wu JX, Li N, et al. Nonoperative management of differentiated thyroid cancer in California: a population-level analysis of 29,978 patients. *EndocrPract* 2017;23:1262-9.
4. Bombil I, Bentley A, Kruger D, et al. Incidental cancer in multinodular goitre post thyroidectomy. *S Afr J Surg* 2014;52:5-9.
5. Fama F, Sindoni A, Cicciu M, et al. Preoperatively undiagnosed papillary thyroid carcinoma in patients thyroidectomized for benign multinodular goiter. *Arch Endocrinol Metab* 2018; 62:139-48.
6. Rieger R, Pipml W, Money S, et al. Hyperthyroidism and concurrent thyroid malignancies. *Surgery* 1989;106:6-10.
7. Sharma SD, Kumar G, Guner K, et al. Hyperthyroidism in patients with thyroid cancer. *Ear Nose Throat J* 2016;95:236-9.
8. Zanella E, Rulli F, Muzi M, et al. Prevalance of thyroid cancer in hyperthyroid patients treated by surgery. *World J Surg* 1998;22:473-8.
9. David E, Rosen IB, Bain J, et al. Management of hot thyroid nodule. *Am J Surg* 1995;170:481-3.
10. Taşkesen F, Uslukaya Ö, Oğuz A, et al. Hipertiroidizm ile tiroid kanseri birlikteliği. *Dicle Med J* 2014;41:364-7.
11. Kaliszewski K, Wojtczak B, Strutynska-Karpinska M, et al. Incidental and non-incidental thyroid microcarcinoma. *Oncol Lett* 2016;12:734-40.
12. LiVolsi VA, Baloch ZW. The Pathology of Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:737.





# Widespread Abdominal Splenosis Diagnosed During Cesarean Section: A Case Report

## *Sezaryan Esnasında Saptanan Batın İçine Geniş Yayılımlı Abdominal Splenosis Olgusu*

© Tayfun Bilgiç

*Acıbadem Kadıköy Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey*

### Abstract

Splenosis is an autotransplantation of splenic tissue that usually occurs after surgery or traumatic rupture of the spleen. It is not a pathological process. In this case, the patient underwent cesarean section, and during cesarean section, there were small masses detected on the small intestines and peritoneum. Multiple biopsies were taken from the masses and histopathological analysis was compatible with abdominal splenosis.

**Keywords:** Splenosis, cesarean section, wide spread, intraabdominal

### Öz

Splenosis dalağın travması ya da dalak cerrahi esnasında dalak parçalarının ototransplantasyonudur. Bu durum patolojik bir süreç değildir. Bu çalışmada, sezaryen esnasında batın içinde ince barsaklar ve periton üzerinde yaygın olarak saptanan küçük kitlelerden bahsedilmektedir. Bu kitlelerden alınan biyopsi sonucu splenosis ile uyumlu bulunmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Splenosis, sezaryan, yaygın, intraabdominal

### Introduction

Splenosis is often found incidentally. The first human case of splenosis was reported in 1896 by Albrecht in Germany (1) and the term splenosis was proposed by Buchbinder and Lipkopf in 1939. It describes heterotopic autotransplantation of splenic tissues (2). Splenosis mostly occurs in the abdominal and pelvic cavities, and rarely, in other locations throughout the body (3). It requires no further treatment; however, sometimes imaging findings can mimic malignancy and metastases (3). In these cases, it is important to make differential diagnosis.

Splenic implants regain their function, and the primary hematologic disease may return back. In these cases, management of the primary disease will be difficult. In the differential diagnosis of splenosis, we can count accessory spleens, endometriosis, hemangiomas and metastatic cancer (4).

In this paper, we present a case of splenosis detected during cesarean section (c/s) 20 years after

traumatic rupture of the spleen in childhood, which was asymptomatic since then.

### Case

A 34-year-old pregnant patient was scheduled for a cesarean section. Her medical history included splenectomy after a traffic accident. Biochemical and hematologic parameters were normal. Cesarean section was performed with a Pfannenstiel incision and she delivered healthy baby weighing 3000 g without any anomaly. During the procedure, the surgical team saw small masses on the intestines and peritoneum and requested general surgery consultation. During surgery, it was observed that there were multiple masses measuring 1-3 cm suggesting exophytic solid vascular structures on the intestine, particularly on the serosal surface of the bowel loops and the mesenteric face, pouch of Douglas, and sigmoid colon (Figure 1a, b). The patient was discharged on the third postoperative day without

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Tayfun Bilgiç, Acıbadem Kadıköy Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

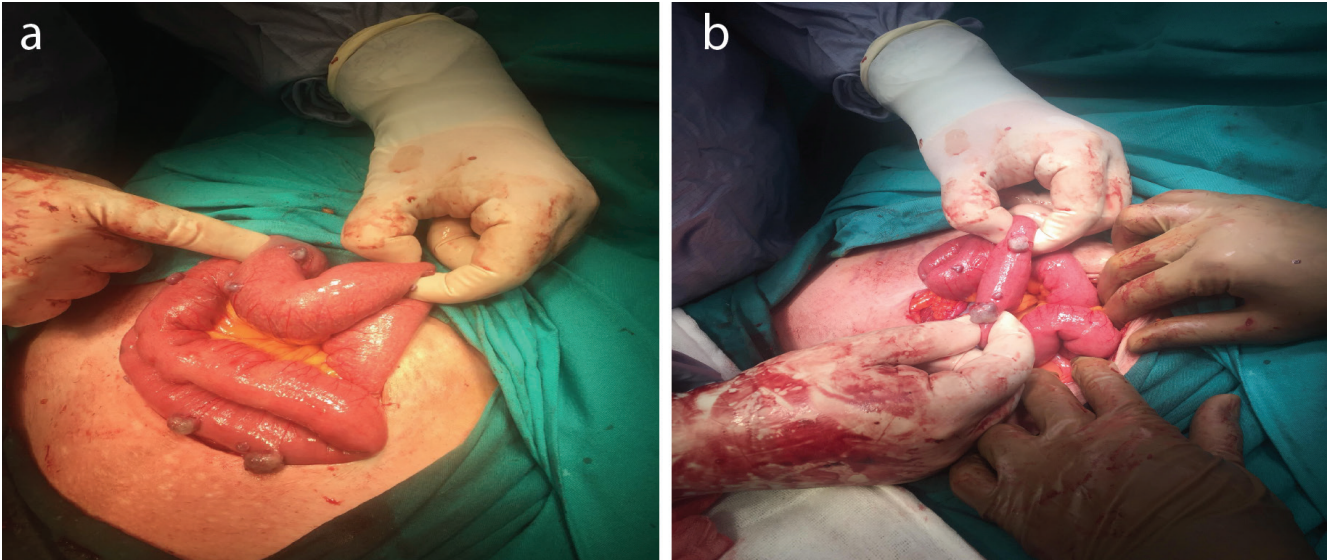
Phone: +90 532 655 71 34 E-mail: [tbilgic77@gmail.com](mailto:tbilgic77@gmail.com) ORCID: [orcid.org/0000-0002-7564-3663](http://orcid.org/0000-0002-7564-3663)

**Received/Geliş Tarihi:** 22 June 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 22 June 2018

**The article was presented as an oral presentation at the 1<sup>st</sup> International Ahi Evran Medicine ve Health Sciences Congress.**

©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.



**Figure 1a, b.** Splenic implants on small intestines seen during surgery

any problem. Postoperative histopathological examination revealed abdominal splenosis. Written informed consent for publication of her clinical details and images was obtained from the patient.

### Discussion

Splenosis is the autotransplantation of splenic parenchyma occurring during surgery or due to splenic trauma. Splenosis can be found throughout the abdominal cavity or pelvic cavity; in some cases, it can be found in the chest cavity, in subcutaneous tissues or in the brain (4). After rupture of the splenic parenchyma, the capsule compromises and splenic fragments usually spread by a direct seeding onto neighboring locations. Splenules are usually intraperitoneal. Extra-peritoneal splenosis is less common and usually related to direct communication with the peritoneum during trauma or splenectomy (5-8).

The true incidence of this rare condition, which is often under diagnosed, is unknown. The heterotopic implantation of splenic tissue may occur in up to 67% of patients with a traumatic rupture of the spleen or splenectomy. Splenosis is often detected incidentally on imaging or during surgery as in our case. It can be solitary or multiple, and it can occur in anywhere in the body, commonly in the abdominal cavity (7). In our case, multiple masses were detected in the abdominal cavity.

Splenic implants are usually asymptomatic, however, sometimes they may cause recurrent abdominal pain or small bowel obstruction. There are only case reports in the literature to show small bowel obstruction due to splenosis (9). Rarely, splenosis may present with gastrointestinal bleeding, abdominal mass or compression symptoms of

a mass and may be related to recurrence of hematologic diseases treated previously with splenectomy (10). In our case, we did not detect any hematological problems or compression of any abdominal organ.

### Conclusion

The risk of splenosis and associated complications should be kept in mind in patients with a history of a splenectomy or rupture of the spleen.

### Authorship Contributions

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

### References

1. Cohen EA. Splenosis: review and report of subcutaneous splenic implant. *Ama Arch Surg* 1954;69:777-84.
2. Buchbinder JH, Lipkoff CJ. Splenosis: multiple peritoneal splenic implants following abdominal injury. *Surgery* 1939;6:927-34.
3. Lake ST, Johnson PT, Kawamoto S, et al. CT of Splenosis: patterns and pitfalls. *AJR Am J Reontrgenol.* 2012;199:W686-93.
4. Fleming CR, Dickson ER, Harrison EG Jr. Splenosis: autotransplantation of splenic tissue. *Am J Med* 1976;61:414-9.
5. Perry KT Jr, Zisman A, Singer J, et al. Splenosis presenting as a right suprarenal retroperitoneal mass. *J Urol* 2002;168:644-5.
6. Louie-Johnsun M, Gilboud D. Unusual retroperitoneal splenosis confirmed by laparoscopic retroperitoneal excisional biopsy. *ANZ J Surg* 2012;82:758.

7. Valli M, Arese P, Gallo G, et al. Right Retroperitoneal splenosis presenting as an adrenal mass. *Eur J Surg* 1999;165:1197-98.
8. Imbriaco M, Camera L, Mancuria A, et al. A case of multiple intra-abdominal splenosis with computed tomography and magnetic resonance imaging correlative findings. *World J Gastroenterol* 2008;14:1453-55.
9. Younan G, Wills E, Hafner G. Splenosis: A Rare Etiology for Bowel Obstruction-A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Surg* 2015;2015:890602.
10. Książczyńska D. A case report of Abdominal Splenosis – a Practical mini-Review for a Gastroenterologist. *J Gastrointest Liver Dis* 2011;20:321-4.



# Erken Dönemde Tanı Alan Bir Fanconi-Bickel Sendromu Olgusu ve *SLC2A2* Geninde Yeni Bir Mutasyon

## *Early Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome and a Novel Mutation in SLC2A2 Gene*

● Ezgi Çelikboya, ● Mehmet Şerif Cansever\*, ● Tanyel Zübarioğlu\*\*, ● Gözde Yeşil\*\*\*, ● Nurver Akıncı\*\*\*\*

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye*

*\*Namık Kemal Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Bölümü, Tekirdağ, Türkiye*

*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Bölümü, İstanbul, Türkiye*

*\*\*\*Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Tıbbi Genetik Kliniği, İstanbul, Türkiye*

*\*\*\*\*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Nefroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye*

### Öz

Fanconi-Bickel sendromu, *SCL2A2* genindeki mutasyonlara ikincil görülen bir metabolik hastalıktır. Karaciğer ile böbrekte glikojen depolanması, açlık hipoglisemisi, renal tübüler disfonksiyon hastalığın karakteristik özellikleri olup olgular sıklıkla yaşamın 6-10. ayları arasında tanı alır. Bu yazıda, yaşamının 47. gününde glukozüri, hiperglisemi ve alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği bulgularının saptanması ile Fanconi-Bickel sendromu tanısı alan olgu sunulmuştur. Tanı *SLC2A2* genine ait yeni bir mutasyon ile doğrulanmış ve yüksek protein içerikli galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisi ile metabolik kontrol sağlanmıştır. Yirmi yedi günlük kız hasta glukozürisinin saptanması nedeniyle polikliniğimize getirildi. Tartı alımı yetersiz olan hastanın yanakları dolgundu, hepatomegalisi mevcuttu. Biyokimyasal tetkiklerinde transaminaz ve belirgin ALP yüksekliği saptandı. Açlık glukozu normal sınırlarda olan hastanın tokluk glukoz değeri 198 mg/dL ölçüldü. Tam idrar tetkikinde 1 (+) protein ve 3 (+) glukozu mevcuttu. İzleminde tokluk hiperglisemisinin belirginleştiği, fosfor değerinin azaldığı, kompanse metabolik asidozunun geliştiği görüldü ve yaşamının 47. gününde tanıya ulaşıldı. Beslenme tedavisi ve oral replasman tedavileri ile metabolik kontrolün ve tartı alımının sağlandığı gözlemlendi. Tokluk hiperglisemisi ve glukozüri Fanconi-Bickel sendromunun tanısının erken dönemde konulmasında ipucu görevi görmektedir. Erken tanı ve yüksek proteinli galaktozdan kısıtlı beslenmenin başlanması metabolik kontrolü sağlayarak geç komplikasyonların önlenmesinde etkili olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Fanconi-Bickel sendromu, *SCL2A2* geni, hiperglisemi, glukozüri

### Abstract

Fanconi-Bickel syndrome is a metabolic disease caused by mutations in *SCL2A2* gene. Hepatic and renal glycogen storage, fasting hypoglycemia, and renal tubular dysfunction are characteristics of the disease that is usually diagnosed at 6-10 months of age. Here, we present a case of Fanconi-Bickel syndrome in a patient who was diagnosed at 47 days of age with the findings of glycosuria, hyperglycemia and an elevated level of alkaline phosphatase (ALP). The diagnosis was confirmed by identification of a new mutation in *SLC2A2* gene and metabolic control was provided by a galactose-restricted high protein diet. A 27-day-old female patient was admitted with glycosuria. It was observed that she did not gain enough weight, had fat cheeks and hepatomegaly. Biochemical investigations revealed transaminase and ALP elevation. Fasting plasma glucose level was normal whereas postprandial glucose level was 198 mg/dL. Urinalysis revealed 1+ protein and 3+ glucose. In follow-up, hyperglycemia started to be more evident, the ALP level decreased, compensated metabolic acidosis developed and the diagnosis of Fanconi-Bickel syndrome was assumed at 47 days of age. Under nutrition and oral replacement therapies good metabolic control and weight gain could be achieved. Postprandial hyperglycemia and glycosuria are early diagnostic clues for Fanconi-Bickel syndrome. Awareness of early findings and initiation of galactose-restricted high protein diet may provide metabolic control and prevent late complications.

**Keywords:** Fanconi-Bickel syndrome, *SCL2A2* gene, hyperglycemia, glycosuria

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Tanyel Zübarioğlu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Çocuk Metabolizma Bölümü, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 353 70 00 E-posta: tanyel0554@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7159-4008

**Geliş Tarihi/Received:** 17 Haziran 2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 17 Eylül 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

Fanconi-Bickel sendromu (OMIM #227810) *SLC2A2* genindeki homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlara bağlı otozomal resesif kalıtılan ve nadir görülen bir doğumsal metabolizma hastalığıdır. *SLC2A2* gen mutasyonlarına bağlı gelişen "Glukoz transporter 2" (GLUT2) proteinindeki defektin neden olduğu karaciğerdeki ve böbrekteki glikojen birikimi hastalığın temel klinik bulgularından sorumludur. Hastalık genellikle yaşamın 6-10. aylarında tanı alır. Hepatomegali, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi, transaminaz yüksekliği ve proksimal tübülopatinin temel klinik ve laboratuvar bulgularını oluşturduğu hastalığın önemli komplikasyonları boy kısalığı, gecikmiş puberte ve hipofosfatemik riketstir. Tedavinin temel prensiplerini sıvı, elektrolit, D vitamini, alkali replasmanı ile galaktozdan kısıtlı sık aralıklarla beslenme tedavisi oluşturur (1).

Bu yazıda, glukozüri ve hipergliseminin varlığı ile yaşamının çok erken döneminde Fanconi-Bickel sendromu tanısı alan, tanısı *SLC2A2* geninde daha önce bildirilmemiş yeni bir mutasyonun bildirilmesi ile yaşamının 47. gününde konulan ve yüksek protein içerikli galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisi ile metabolik kontrolün sağlandığı kız hasta sunulmuştur. Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alınmıştır.

## Olgu

Yirmi yedi günlük kız hasta, rutin poliklinik kontrolünde yapılan tetkiklerinde glukozürisinin saptanması nedeniyle ileri inceleme amacıyla çocuk metabolizma polikliniğimize getirildi. Aralarında birinci derece kuzen evliliği olan anne babanın ikinci çocuğu olarak sorunsuz gebelik dönemi sonrasında 2.750 gram ağırlığında sezaryen ile doğduğu öğrenildi. Ateş ve kusma yakınmasıyla başvurduğu bir dış merkezde 10 gün süreyle sepsis ön tanısıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenmişti. Polikliniğimize başvurusu sırasında anne sütü ile beslenmekte olan hastanın yapılan muayenesinde vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi persentilleri 3 persentilin altında ölçüldü. Yanakları dolgun olan hastanın karın muayenesinde karaciğeri kot altında 5 cm ele geliyordu. Başını tutabilen hastanın nöromotor muayenesi doğaldı.

Başvuru sırasında yapılan ilk laboratuvar incelemelerinde transaminaz yüksekliği, belirgin alkalin fosfataz (ALP) yüksekliği saptanan hastanın açlık glukozu normal sınırlarda olup tokluk glukoz değeri 198 mg/dL ölçüldü. Tam idrar tetkikinde 1 (+) protein ve 3 (+) glukozu mevcuttu. İdrarda redükten maddesi negatif ve idrarda monosakkarit kromatografisi normaldi. Tam kan sayımı, böbrek fonksiyon parametreleri, albümin düzeyi ve koagülasyon tetkikleri normal sınırlardaydı. Belirgin hipofosfatemisi ve metabolik

asidozu olmayan hastanın diğer elektrolit düzeyleri de normal sınırlardaydı. Tübüler fosfat reabsorpsiyonu %87 idi. Metabolik hastalıklar açısından tandem mass ile yapılan asilkarnitin profili analizi ile kan aminoasit analizi normal olup idrarda organik asit analizinde anormal atılım yoktu.

Tokluk hiperglisemisi, glukozüri, ALP düzeyindeki artış nedeniyle hastanemize yatırılan ve tetkik edilmeye başlanan hastanın izleminde tokluk hiperglisemisinin belirginleştiği, fosfor değerinin kademeli olarak azaldığı, parathormon seviyesinin arttığı ve anyon açığı normal ılımlı kompanse metabolik asidozunun geliştiği görüldü (Tablo 1). Tübüler fosfat reabsorpsiyonu %73'e gerileyen hastanın batın ultrasonografisinde karaciğer ve her iki böbrek boyutunda minimal artış tespit edildi. Grafilerinde rikets lehine bulgusu saptanmadı.

Toklukta hiperglisemi, hepatomegali, glukozüri, tübülopati, hipofosfatemi bulgularıyla Fanconi-Bickel sendromu ön tanısı düşünülen hastada alkali, fosfor ve aktif D vitamini desteği sağlandı. Hastanın enteral beslenmesine günde 125 kcal/kg enerji sağlayacak şekilde, enerji içeriğinin %25'inin proteinlerden, %40'ının karbonhidratlardan ve %35'inin yağlardan sağlandığı, galaktozdan kısıtlı beslenme tedavisi ile devam edildi. *SLC2A2* geninin moleküler analizinde homozigot c.835\_836 del (p.E279KfsX7) mutasyonunun gösterilmesi ile Fanconi-Bickel sendromu tanısı moleküler olarak konfirme edildi. Anne ve babanın *SLC2A2* geni moleküler analizinde yeni mutasyonun heterozigot değişimi gösterildi. Tanı almasını takiben aylık kontrollerle izlenen hastanın yaşamının 6. ayında yapılan muayenesinde tartı alımı ve boy uzamasının yeterli olduğu, glisemik kontrolünün ve

**Tablo 1. Hastaneye başvuru ve tanı anında hastaya ait biyokimyasal tetkik sonuçları**

	Başvuru anı	Tanı anı	Referans aralıkları
<b>Tokluk glukoz (mg/dL)</b>	198	142	80-140
<b>AST (U/L)</b>	382	188	15-60
<b>ALT (U/L)</b>	239	165	0-50
<b>ALP (U/L)</b>	2602	2882	124-341
<b>Sodyum (mmol/L)</b>	139	138	136-146
<b>Potasyum (mmol/L)</b>	4,2	3,9	3,5-5,1
<b>Klor (mmol/L)</b>	106	109	101-109
<b>Kalsiyum (mg/dL)</b>	9,1	8,9	9-11
<b>Fosfor (mg/dL)</b>	3,9	3,1	4-7
<b>PTH (pg/mL)</b>	81	283,8	7,26-57,9
<b>pH (kan)</b>	7,47	7,32	7,35-7,45
<b>HCO<sub>3</sub> (mmol/L)</b>	20,8	17,2	22-26
<b>Tübüler fosfat reabsorpsiyonu (%)</b>	87	73	78-91

AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin Aminotransferaz, ALP: Alkalin fosfataz, PTH: Parathormon

kan gazı kontrollerinin normal sınırlarda olduğu, elektrolit dengesizliğinin olmadığı görüldü.

### Tartışma

Fanconi-Bickel sendromu ilk defa 1949 yılında histolojik olarak glikojen birikiminin eşlik ettiği jeneralize tübülopati tablosunun gösterilmesi ile klinik olarak tanımlanmış, 1987 yılında ise hastalıktan sorumlu olan mekanizmanın karaciğerde ve böbrekte proksimal tübüllerde yer alan bozulmuş glukoz-galaktoz transportu olduğu gösterilmiştir (2,3). Hepatomegali, açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi, transaminaz yüksekliği ve proksimal tübülopati bulgularıyla sıklıkla yaşamın 6-10. aylarında tanı alan hastalarda boy kısalığı, gecikmiş puberte ve hipofosfatemik rikets en önemli komplikasyonları oluşturmaktadır. Bu yazıda, hastalığa ait klasik klinik bulgular henüz başlamadan glukozüri ve toklukta belirginleşen hiperglisemi bulgularıyla yaşamının çok erken döneminde tanı alan 47 günlük bir kız hasta sunulmuştur. Olgumuzun sunumu ile hastalığa ait erken dönem klinik bulgulara ait farkındalığın artırılması ve standart beslenme tedavisine ek olarak yüksek protein içerikli diyetin metabolik kontrol üzerine olumlu etkisinin sunulması amaçlanmıştır.

Literatürde bildirilmiş olguların genel verilerine göre hastalığın temel klinik bulgularını hepatomegaliye eşlik eden jeneralize tübülopati oluşturmakta olup glukozüri tanıda yol gösterici temel laboratuvar bulgulardan birisidir (4). Ortak bulgularını boy kısalığı, taş bebek yüzü, kan şekerinde açlık ve tokluk durumunda belirginleşen dalgalanmalar, glukozüri ve proksimal tübülopatinin oluşturduğu sekiz olguyla yapılan bir çalışmada ortalama tanı yaşının 11 ay olduğu görülmektedir. Sekiz olgunun ikisinde yaşamın 1. ayında ortaya çıkan klinik bulgulara karşın tanı sırasıyla beş ay ve üç yaşta konulmuştur (5). Sekiz olgu ile yapılmış olan bir diğer çalışmada olguların tanı yaşının dört ay ile 16 yaş arasında değiştiği görülmektedir (6). Literatürde iki ayın altında tanı alan sınırlı olgu bildirilmiş olup, hiperglisemi, glukozüri, belirgin düzeyde artmış ALP klinik bulguların gelişiminden önce ortaya çıkan erken laboratuvar bulgular olarak vurgulanmıştır (7,8). Başvurusu sırasında hafif klinik bulguları olan olgumuzda glukozüri, hiperglisemi ve kendi yaş sınırına göre yüksek olan ALP değeri hastalığın erken dönemde tanı almasını sağlayan laboratuvar bulguları olmuştur.

Hastalık *SLC2A2* genindeki homozigot ya da birleşik heterozigot mutasyonlara bağlı gelişmekte olup, şimdide kadar bir genotip-fenotip ilişkisi bildirilmemiştir. *SLC2A2* genindeki homozigot p.R310X mutasyonuna sahip sekiz hastanın izleminde metabolik atak sıklığı, renal komplikasyonlar ve iskelet sistemi komplikasyonları ve tedavi gereksinimi karşılaştırıldığında, hastalar arasında büyük farklılıkların olduğu görülmüştür (5).

İzlemlerinde hepatomegali ve hipofosfatemik rikets bulgularını geliştirmemiş olan iki olguya ait *SLC2A2* geni moleküler analizinde daha önce bildirilmemiş olan c.457\_462delCTTATA (p.153\_4delLI) ve c.1250C>G (p.P417R) birleşik heterozigot mutasyonu saptanmıştır (9). Yaşamının ilk iki ayında tanı alan nadir sayıdaki olguda saptanmış olan mutasyon sonuçları birbirinden farklı olup (7,8) olgumuzda bildirilen c.835\_836 del (p.E279KfsX7) mutasyonu daha önce bildirilmemiş olan yeni bir mutasyondur.

Tedavinin temel prensiplerini sıvı, elektrolit, D vitamini ve alkali replasmanı oluşturup beslenme tedavisinde çığ mısırs nişastası ile hipogliseminin önlenmesi galaktozdan kısıtlı beslenme kullanılmaktadır (4). Olgumuzda, galaktozdan kısıtlı sık aralıklarla beslenme prensibine dayanan beslenme tedavisine ek olarak, beslenme tedavisinin protein içeriği de artırılmıştır. Alkali, elektrolit ve aktif D vitamini desteği ile metabolik kontrol sağlanabilmektedir. Uzun süreli izleminde büyüme gelişme geriliğinin önemli bir komplikasyon olduğu Fanconi-Bickel sendromunda, hastamızın altı aylık izlemi sırasında erken tanı ve yüksek protein içerikli beslenme tedavisi ile büyüme gelişmesi normal sınırlar içerisinde seyretmiştir.

### Sonuç

Erken dönemde hipogliseminin eşlik etmediği tokluk hiperglisemisi ve glukozüri Fanconi-Bickel sendromunun tanısının konulmasında ipucu görevi görmektedir. Başlangıç bulgularının fark edilmesi ile tanının erken konulması ve yüksek proteinli galaktozdan kısıtlı beslenmenin başlanması; metabolik kontrolü sağlanarak geç komplikasyonların önlenmesinde etkili olunabilir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Ç., T.Z. Dizayn: M.Ş.C., G.Y. Veri Toplama veya İşleme: M.Ş.C., G.Y. Analiz veya Yorumlama: M.Ş.C., G.Y. Literatür Arama: E.Ç., T.Z., N.A. Yazan: E.Ç., T.Z., N.A.

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

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

### Kaynaklar

1. Santer R, Klepper J. Disorders of Glucose Transport. In: Saudubray JM, Baumgartner MR, Walter J, editors. Inborn Metabolic Diseases: Diagnosis and Treatment 6th ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2016. p.180-1.
2. Fanconi G, Bickel H. [Chronic aminoaciduria (amino acid diabetes or nephrotic-glucosuric dwarfism) in glycogen storage and cystine disease]. *Helv Paediatr Acta* 1949;4:359-96.
3. Manz F, Bickel H, Brodehl J, et al. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Nephrol* 1987;1:509-18.

4. Santer R, Schneppenheim R, Suter D, et al. Fanconi-Bickel syndrome—the original patient and his natural history, historical steps leading to the primary defect, and a review of the literature. *Eur J Pediatr* 1998;157:783-97.
5. Fridman E, Zeharia A, Markus-Eidlitz T, et al. Phenotypic variability in patients with fanconi-bickel syndrome with identical mutations. *JIMD Rep* 2015;15:95-104.
6. Seker-Yılmaz B, Kör D, Bulut FD, et al. Impaired glucose tolerance in Fancon-Bickel syndrome: Eight patients with two novel mutations. *Turk J Pediatr* 2017;59:434-41.
7. Bahílo-Curises MP, Garrote-Molpeceres R, Miñambres-Rodríguez M, et al. Glycosuria and hyperglycemia in the neonatal period as the first clinical sign of Fanconi-Bickel syndrome. *Pediatr Diabetes* 2018;19:180-3.
8. Bahílo-Curises MP, Garrote-Molpeceres R, Miñambres-Rodríguez M, et al. The Fanconi-Bickel syndrome: a case of neonatal onset. *J Perinatol* 2004;24:322-3.
9. Grünert SC, Schwab KO, Pohl M, et al. Fanconi-Bickel syndrome: GLUT2 mutations associated with a mild phenotype. *Mol Genet Metab* 2012;105:433-7.



# A Rare Cause of Small Bowel Obstruction: Incarcerated Obturator Hernia

## *İnce Barsak Obstrüksiyonunun Nadir Bir Nedeni: İnkarsere Obturator Herni*

● Serkan Tayar, ● Mehmet Uluşahin, ● Arif Burak Çekiç, ● Ali Güner, ● Serdar Türkyılmaz

Karadeniz Technical University, Farabi Hospital, Clinic of General Surgery, Trabzon, Turkey

### Abstract

Obturator hernia (OH) is a rare type of hernia caused by protrusion of the pelvic contents through the obturator foramen. It usually affects elderly, debilitated women. Patients may present with the symptoms of mechanical intestinal obstruction. Delayed diagnosis or misdiagnosis is frequent due to non-specific signs and symptoms. In this paper, we present the case of OH in two patients. Both patients were admitted to the emergency department with the symptoms of ileus. Incarcerated OH diagnosis was made after evaluations. One of the patients, who underwent emergency surgery, had necrosis and small intestine resection was performed. OH, defect was repaired in both patients and serious postoperative complications developed. OH, is a clinical condition associated with high morbidity and mortality in incarcerated cases. There are many open and laparoscopic methods in treatment. Early diagnosing may be life-saving.

**Keywords:** Obturator, herni, mechanic intestinal obstruction, ischemia, Howship-Romberg sign

### Öz

Obturator herni (OH) intraabdominal organların obturator foramenden pelvis içine girmesi sonucu oluşan bir herni çeşididir. Genellikle kadınlarda görülür. Hastalar ileus semptomları ile gelebilir. Ayırıcı tanıda bir çok farklı klinik durum mevcuttur; bu nedenle tanıda gecikme veya yanlış tanı karşılaşılabilen durumlardır. Bu yazıda OH nedeni ile opere edilen iki hastaya ait bilgiler sunulmuştur. Her iki hasta da acil servise ileus semptomları ile başvurdu. Yapılan tetkiklerde inkarsere OH tanısı konuldu. Acil olarak opere edilen hastaların birinde nekroz mevcuttu ve ince barsak rezeksiyonu uygulandı. Her iki hastada da OH defekti primer olarak tamir edildi. Postoperatif süreçte ciddi komplikasyon ya da mortalite gelişmeyen hastalar taburcu edildi. OH, özellikle inkarserasyon durumlarında morbidite ve mortalitesi yüksek seyredabilen bir klinik durumdur. Tedavisinde açık ve laparoskopik bir çok yöntem mevcuttur. Tanının erken konulması hayat kurtarıcı olabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Obturator, herni, mekanik barsak obstrüksiyonu, iskemi, Howship-Romberg bulgusu

### Introduction

Obturator hernia (OH) is a rare type of pelvic hernia occurring when the pelvic contents protrude through the obturator foramen (1-8). OH, accounts for 0.07-1.4% of all abdominal hernias. It has been known as a disease of elderly and skinny women (8-11). It occurs more frequently in the right side (2,5,10). It was first described in 1724 by Arnould de Ronsil (5,8). Low body mass index (BMI) and multiparity can be named among predisposing factors (1,9). Symptoms and physical

examination findings are not specific. Clinical diagnosis is often difficult (4,5). Although advanced imaging methods facilitated more accurate preoperative diagnoses, there are many reported cases of intraoperatively diagnosed OH that could be diagnosed with imaging methods (2). Since it often occurs in advanced age and its diagnosis is usually made when the complications arise, OH may be associated with morbidity and mortality (4-6). In this paper, we present diagnostic process and treatment in two patients evaluated in the emergency department and diagnosed with OH.

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Mehmet Uluşahin, Karadeniz Technical University, Farabi Hospital, Clinic of General Surgery, Trabzon, Turkey  
E-mail: ulusahinmehmet@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-0212-2103

**Received/Geliş Tarihi:** 13 August 2018 **Accepted/Kabul Tarihi:** 20 November 2018

**This study was presented as poster in 21<sup>th</sup> the National Surgery Congress on April 11-15, 2018 in Antalya, Turkey**

©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.



## Case Report

### Case 1

A 73-year-old female patient with a 1-year history of recurrent abdominal pain, emergency department admissions and palliative care was admitted to the emergency department with the complaints of severe abdominal pain, nausea and vomiting. She had a history of coronary angiography and hypertension, however, she had no history of previous surgical operation. She had acetylsalicylic acid and antihypertensive medication. Her BMI was calculated as 19 kg/m<sup>2</sup>. Defense and rebound tenderness were observed on physical examination (PE). Howship-Romberg sign was positive. Leukocyte count was 11,400/ $\mu$ L; other laboratory values were within the normal range. Abdominal computed tomography (CT) was performed after identifying air-fluid levels on X-ray. Emergency surgery was planned after abdominal CT revealing bilateral OH which was more prominent in the left side (Figure 1). Lower midline incision was performed for entering the abdominal cavity. It was intraoperatively observed that proximal small intestines were dilated and distal jejunal loops were herniated into both obturator

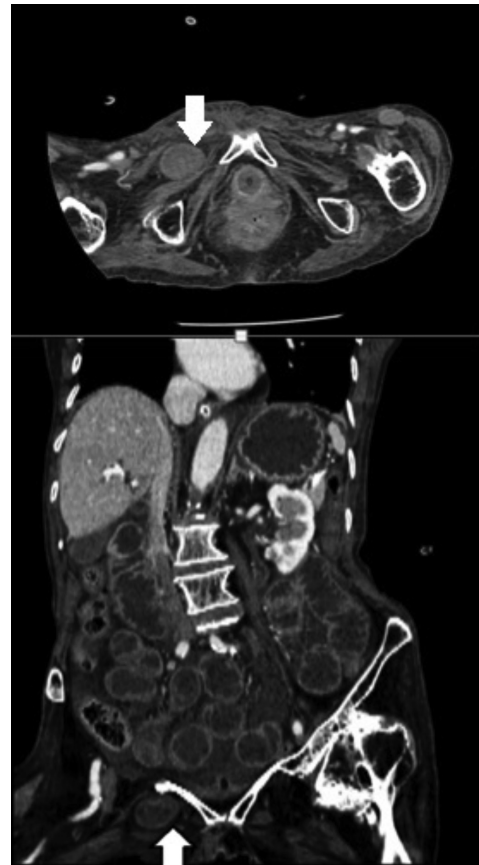
canals. Herniated small intestine segments were salvaged and no ischemia findings were observed. Bilateral obturator foramina were primarily closed with polypropylene/unabsorbable sutures. The patient was discharged on the postoperative 5<sup>th</sup> day without any complication during postoperative period.

### Case 2

An 85-year-old female patient was admitted to the emergency department with the complaints of abdominal pain, nausea and vomiting for the last 2 days. It was found that she had been admitted to emergency departments many times with similar complaints during the past 6 months. She had no concomitant disease and history of medication use. Her BMI was calculated as 18 kg/m<sup>2</sup>. Abdominal tenderness and guarding were identified during PE. Laboratory tests revealed a leukocyte count of 12,300/ $\mu$ L whereas other laboratory results were normal. Air-fluid levels were present on the level of the small intestines on abdominal X-ray. Right-sided OH and small intestine loops in the obturator canal were observed on abdominal CT images and distension in the proximal small intestine loops was also identified (Figure 2). The patient



**Figure 1.** Appearance of bilateral obturator hernia in axial section and left obturator hernia in coronal section CT in case 1



**Figure 2.** Appearance of right obturator hernia in axial and coronal section on CT in case 2

underwent emergency surgery; the abdomen was entered through sub-umbilical midline incision. During laparotomy, it was observed that an ileal segment of 5-cm was in the right obturator canal approximately 40 cm proximal to the ileocecal valve; then the incarcerated valve was returned to the abdomen. Segmental small intestine resection and end-to-end anastomosis were performed due to necrotic appearance of the small intestinal loop. OH, defect was primarily closed with 2.0 polypropylene/unabsorbable suture. The patient was discharged on postoperative day 10 without any complication during postoperative follow-up except atelectasis.

### Discussion

OH, is more frequent in women due to broader pelvic diameter and obturator foramen as well as decreased adipose tissue around the obturator vessels with aging and malnutrition in time (5,8,11). Conditions which increase intraabdominal pressure, such as cachexia, multiparity, chronic lung disease, constipation, kyphoscoliosis and ascites, may be listed among the predisposing factors (2). Both of the patients were elderly, multiparous and cachectic.

OH has three stages: in the first stage, adipose and connective tissues enter into the obturator canal. The second stage is a little more advanced stage in which peritoneal sac advances downwards through the obturator canal. In the third and the last stage, symptoms are produced by herniation of the viscera into the sac (2,8).

Due to the fact that since signs and symptoms are often non-specific, preoperative diagnosis of OH is challenging, however, some findings specific for OH may be observed when PE is performed in detail (1,4-7). Some patients may feel pain in the thigh and medial part of the knee due to compression of the anterior branch of the obturator nerve by hernia sac (Howship-Romberg finding). It may not be present in all OH patients; however, supports OH diagnosis (5,6,8). Hannington-Kniff finding is another finding specific for OH and it manifests with loss of adductor reflex along with preservation of patellar reflex (3). Laboratory tests are often not helpful. Non-specific air-fluid levels may be seen on X-ray in some patients (2). Although ultrasonographic evaluation is generally not successful in diagnosis, it may provide information about edema and perfusion on the intestinal wall (2). Although the number of cases of preoperatively diagnosable OH cases has been increased along with prevalent use of abdominal CT, there are still many OH cases which are only intraoperatively diagnosed (9,11). Both of the patients presented in this paper had intestinal obstruction symptoms on admission and during examination.

Treatment of OH is emergent surgical repair (1). Both open and laparoscopic techniques are used in the management of OH (2,5). The most commonly used surgical technique is the abdominal approach via a low midline incision (1). Establishing a diagnosis and better exposure of the obturator ring can be listed among the advantages of this method. Obturator approach through medial side of the thigh, extraperitoneal approach with inguinal cut and retropubic retroperitoneal approach are among other surgical procedures which are rarely practiced (1,7). Although intestinal obstruction is considered a relative contraindication by some authors, laparoscopic approach has been increasingly used in this patient group (4-6). Laparoscopic approach has some positive effects on the length of postoperative hospital stay and complications (1,2,9). Laparoscopic repair can be performed via trans-abdominal or extra-peritoneal approaches. Laparoscopy provides additional advantages such as evaluation of the presence of contralateral obturator hernia. Some authors suggest a two-step approach consisting of hernia retraction through defect to the abdomen as the first step and repair as the second step in another session (4,7). Synthetic mesh can be used for defect repair or primary repair can be made with non-absorbable sutures (1,2). However, synthetic mesh is not suitable for patients with incarceration (1). Segmental small intestine resection may be necessary in patients with the findings of ischemia and necrosis which may cause morbidity. Respiratory, cardiac and wound-related complications may occur after OH operations and these complications may be fatal for elderly patients.

We used sub-umbilical midline incision in our cases. Small intestine resection was performed in a patient due to the presence of necrosis. Defect was repaired with polypropylene suture in both patients.

### Conclusion

Obturator hernia is a rare clinical condition with many cases still intraoperatively diagnosable despite the high diagnostic success of CT. OH is associated with a high rate of morbidity and mortality due to intestine incarceration when treatment delays. Early diagnosis and treatment is life-saving.

### Authorship Contributions

Concept: S.T., M.U., A.B.Ç. Design: S.T., M.U., A.B.Ç. Data Collection or Processing: S.T., M.U., A.G., S.T. Analysis or Interpretation: S.T., M.U., A.B.Ç., A.G., S.T. Literature Search: S.T., M.U., A.B.Ç., A.G., S.T. Writing: S.T., M.U.

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

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

## References

1. Sá NC, Silva VCM, Carreiro PRL, et al. Rare case of incarcerated obturator hernia: Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2017;37:157-60.
2. Rodriguez-Hermosa JI, Codina-Cazador A, Maroto-Genover A, et al. Obturator hernia: clinical analysis of 16 cases and algorithm for its diagnosis and treatment. *Hernia* 2008;12:289-97.
3. Şenol K, Bayam ME, Duman U, et al. Challenging management of obturator hernia: a report of three cases and literature review. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2016;22:297-300.
4. Kohga A, Kawabe A, Cao Y, et al. Elective laparoscopic repair after reduction might be useful strategy for incarcerated obturator hernia: a case report. *J Surg Case Rep* 2017;9:1-4
5. Ng DCK, Tung KLM, Tang CN, et al. Fifteen-year experience in managing obturator hernia: from open to laparoscopic approach. *Hernia* 2014;18:381-6.
6. Hunt L, Morrison C, Lengyel J, et al. Laparoscopic management of an obstructed obturator hernia: should laparoscopic assessment be the default option? *Hernia* 2009;13:313-5.
7. Caine EA, Newman TH, Marzouk O, et al. Subacute bowel obstruction secondary to an obturator hernia: case report and a review of the literature. *J Surg Case Rep* 2017;4:1-3.
8. Perry CP, Hantes JM. Diagnosis and laparoscopic repair of type I obturator hernia in women with chronic neuralgic pain. *JSLs* 2005;9:138-41.
9. Liu J, Zhu Y, Shen Y, et al. The feasibility of laparoscopic management of incarcerated obturator hernia. *Surg Endosc* 2017;31:656-60.
10. Karashima R, Kimura M, Taura N, et al. Total extraperitoneal approach for incarcerated obturator hernia repair. *Hernia* 2016;20:479-82.
11. Erdogan D, Gulmez M, Kara VM, et al. A rare cause of acute mechanical intestinal obstruction: a strangulated obturator hernia. *North Clin Istanbul* 2015;2:69-72.



# Synchronous Bilateral Male Breast Cancer: A Rare Case Report

## *Senkron Bilateral Erkek Meme Kanseri: Nadir Bir Olgu*

✉ Muzaffer Akıncı, ✉ Zehra Keklikkiran, ✉ Mürşit Dinçer

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

### Abstract

### Öz

Male breast cancer accounts for less than 1% of all breast carcinomas and 0.17 to -1.5% of all cancers seen in men. The incidence of synchronous bilateral male breast cancer has been reported to be 1.5%-2% of all male breast cancers. Although it can affect men of any age, the median age at diagnosis is 60-70 years. Herein, we report a case of bilateral/synchronous male breast cancer.

**Keywords:** Male breast cancer, invasive ductal carcinoma, synchronous tumor

Erkek meme kanseri tüm meme kanseri olgularının %1'inden daha azını oluşturur ve erkeklerde görülen tüm kanserlerin %0,17 -%1,5'ini oluşturur. İnsidansı tüm erkek meme kanserlerinin %1.5 ila %2'sidir. Her yaşta erkekleri etkileyebilmesine rağmen tanındaki medyan yaşı 60-70 yıldır. Bu çalışmada bilateral/senkron erkek meme kanseri olgusu sunuldu.

**Anahtar Sözcükler:** Erkek meme kanseri, invaziv duktal karsinom, senkron tümör

### Introduction

Male breast cancer (MBC) accounts for less than 1% of all breast carcinoma cases and 0.17 to -1.5% of all cancers seen in men. Due to its rarity, all information about MBC comes from retrospective single-center studies or studies of female breast cancer (FBC). The incidence of MBC increases with age. While median age is 67 for MBC, it is 62 in FBC. Increased age, advanced stage, high grade, metastasis to the axillary nodes, large tumor size, hormone receptor negativity is associated with poor prognosis. Herein, we present a case of bilateral/synchronous MBC.

### Case

A 72-year-old man presented with hard, non-tender masses in the subareolar region of his breasts. He noted that the masses were initially small, painless, but of increasing size. At the same time, he noticed a mass in his left axilla, painless and progressively increased in size. There was no history of nipple discharge, ulcer, or itching of the breasts. There was no history of trauma in either breast.

His daughter had breast cancer and she was operated 8 months ago. The patient had no history of chest pain, weight loss, dypnea, night sweats or cough. There was no history of bone pain, abdominal pain/swelling or low back pain. He had no history of gynecomastia, solid organ tumor or hormone therapy. He was not a heavy drinker and quit smoking 6 years ago. His body mass index was 31.25 (height 165 cm; body weight 85 kg). The right nipple was retracted and there was a protuberant, red, solid mass in the lateral side of the left breast (Figure 1). His physical examination showed a 2.5-cm palpable mass just under the right nipple and a 5.5-cm mass in the lateral side of the left breast. Left axillary lymph nodes were palpable. There was no other remarkable pathological finding on his physical examination. The patient's hormone profiles were normal. Level of CA 15-3 was slightly increased (53.4 U/mL; normal range= 0-31.3 U/mL). He refused genetic analyses for *BRCA1/2* genes. Radiologic examination, breast ultrasonography and breast magnetic resonance imaging showed masses in the subareolar area of both breasts (Figures 2). In addition, chest radiography and

**Address for Correspondence/Yazışma Adresi:** Mürşit Dinçer, Haseki Training and Research Hospital, Clinic of General Surgery, İstanbul, Turkey

Phone: +90 544 642 28 20 E-mail: drmursitdincer@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-1930-0383

**Received/Geliş Tarihi:** 31 March 2019 **Accepted/Kabul Tarihi:** 26 May 2019

**This study was presented at 21<sup>st</sup> National Congress of Surgery as an oral presentation in 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.

liver ultrasonography showed no evidence of metastatic disease. Preoperative F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography revealed bilateral uptake in the subareolar area of  $SUV_{max}$  11.0 in the left breast with cutaneous invasion, and mild uptake in both axillae. Core-needle biopsy revealed invasive ductal carcinoma in the right breast and papillary neoplasia with in situ carcinoma in the left breast. There was no pathology in the fine needle aspiration cytology of the left axillary lymph node. Left modified radical mastectomy and right simple mastectomy and right sentinel lymph node biopsy (negative) were performed. Histopathological examination revealed invasive ductal carcinoma in the right breast (maximum diameter -2.5 cm), and intracystic papillary carcinoma in the left breast (maximum diameter -5.5 cm). Invasive ductal carcinoma in the right breast consisted mainly of micropapillary components and tumor cells and intracystic papillary carcinoma in the left breast. Tumor, nodes, metastases classification was consistent with stage IIIa. There was no evidence of tumor invasion into the pectoralis major muscle on either side. There was no evidence of tumor invasion of the skin in both breasts. Immunohistochemical staining of the left breast tumor revealed negative estrogen receptor 3+/3(>95%), progesterone receptor 3+/3 (95%) and c-erbB-2. Adjuvant hormone therapy and chemotherapy were planned for the patient.

### Discussion

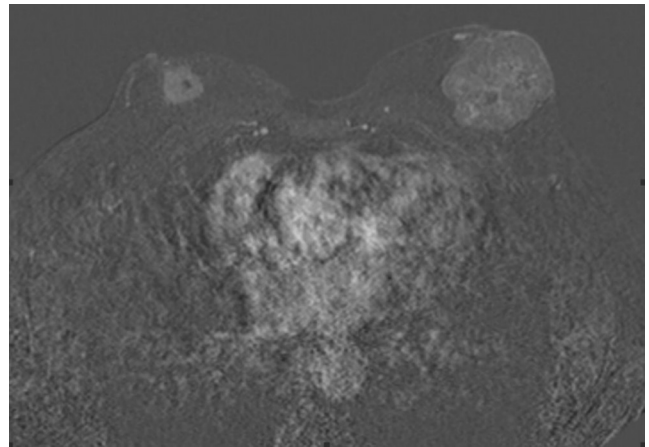
Bilateral MBC is very rare clinical entity with the reported incidence of 1.5% to 2% of all MBCs. The average age at diagnosis is 60-70 years. Tumor size and number of axillary nodes involved are the main prognostic factors. These factors guide the treatment choice. Locoregional approaches include surgery and radiotherapy (RT), depending upon the initial clinical presentation. The choice of systemic treatment between hormonal



**Figure 1.** Patient aged 72 years with synchronous bilateral breast cancer

and or chemotherapy (CT) should depend upon the FBC management guidelines. It should be kept in mind that there are high rates of age-related comorbidities of CT (1). Bilateral, simultaneous presentation is extremely rare and is 1-2% of the total number of patients with breast cancer (2-6). Bilateral breast cancer is defined as the presence of an independent primary malignant tumor in each mammary gland; the term "synchronized" refers to the presence of primary tumors diagnosed simultaneously in both breasts (2,7,8).

Metachronous bilateral involvement is more common than synchronous bilateral involvement (6,7). In the literature, there are case reports about synchronous bilateral MBC associated with male potential



**Figure 2.** MRG of 90-sec post-contrast sequence showed masses in the subareolar area of both breasts. A large heterogeneous mass with mixed enhancement pattern is present in the left subareolar corresponding to malignancy. The margins of the mass are partly smooth defined but seems skin involvement with the mass measuring approximately 5.5 cm. The other mass, 2.5 cm in size with poor defined margin, is under the right nipple and caused right nipple retraction.

Magnetic resonance imaging (MRI) of 90-sec post-contrasted T1 FSPGR sequence (lateral view of right breast, Case 5). Palpable lesion on the lower outer quadrant (4 cm) and suspicious axillary nodes previously were seen on mammography and ultrasonography (US) (invasive ductal carcinoma on core biopsy of the breast lesion; fine needle aspiration positive for malignancy on lymph node). These patients were primarily planned to go through neoadjuvant chemotherapy followed by breast-conservation surgery in case of a sufficient clinical response. MRI has showed multicentricity on upper outer quadrant, changing surgical plan to mastectomy MRI of 90-sec post-contrasted T1 FSPGR sequence (lateral view of right breast, Case 5). Palpable lesion on the lower outer quadrant (4 cm) and suspicious axillary nodes previously were seen on mammography and US (invasive ductal carcinoma on core biopsy of the breast lesion; fine needle aspiration positive for malignancy on lymph node). These patients were primarily planned to go through neoadjuvant chemotherapy followed by breast-conservation surgery in case of a sufficient clinical response. MRI has showed multicentricity on upper outer quadrant, changing surgical plan to mastectomy

hypogonadism, hormonal therapy due to prostate cancer, hyperprolactinemia, long standing gynecomastia, and chromosomal abnormality (XXY or 45,X/46,XY mosaic karyotype) (9-11). The most common histological type in men is invasive ductal carcinoma (85-90%) as in women. Invasive papillary carcinoma is twice as common in men as in women (2-4% vs 1%) (12,13). Many different risk factors have been identified for male breast cancer, including familial and genetic factors (*BRCA2*), Klinefelter syndrome (47,XXY), radiation exposure, hormonal imbalance, obesity, and testicular disease (undescended testis, orchitis, orchiectomy) (14,15). It has been reported that mutations of *BRCA2* gene are more frequent in males with breast cancer and the estimated mutation carrier frequencies varied from 4% to 40% (16). *BRCA2* MBC is more likely to test positive for hormone receptors, but is less likely to show c-erbB-2 over-expression compared to FBC (17). There is no data comparing MBC results in relation to the differences between unilateral and bilateral cases. The treatment of MBC is based on local and regional control of the disease with surgical and radiation therapy, and systemic control with hormone therapy and chemotherapy (18).

### Conclusion

Due to the rarity of bilateral MBC, men often ignore the importance of examining their breasts. Since male breast cancer can be overlooked because its rarity, we wanted to emphasize the importance of breast cancer in men.

### Authorship Contributions

Concept: M.A. Design: M.A. Data Collection or Processing: M.D. Analysis or Interpretation: M.D. Literature Search: Z.Z.K. Writing: M.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

- Ottini L, Palli D, Rizzo S, et al. Male breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010;73:141-55.
- Ipiña JM, Gonzalez E, Noelia C, et al. Cáncer de mama bilateral. *Rev Argent Mastología* 2007;26:273-80.
- García-Mejido JA, Delgado-Jiménez C, Gutiérrez-Palomino L, et al. Synchronous bilateral breast cancer in a male. *Cir Cir* 2013;81:225-7.
- Sosnovskikh I, Naninato P, Gatti G, et al. Synchronous bilateral breast cancer in men: a case report and review of the literature. *Tumori* 2007;93:225-7.
- Kahla PB, Cassaro S, Vlandimir FG, et al. Bilateral synchronous breast cancer in a male. *Mt Sinai J Med* 2005;72:120-3.
- Orea Estudillo D, Hernández Rubio A, García Rodríguez FM, et al. Cáncer de mama bilateral. Experiencia de 10 años en la unidad de Oncología del hospital Juárez de México Cirujano General 2007;29:283-88.
- Sun WY, Lee KH, Lee HC, et al. Synchronous bilateral male breast cancer: a case report. *J Breast Cancer* 2012;15:248-51.
- González Ortega JM, Gómez Hernández MM, López Cuevas ZC, et al. Cáncer de mama bilateral. Estudio clínico-patológico de 30 años (España: Complejo Hospitalario de Ciudad Real) 2005.
- Hoque HM, Kothari A, Hamed H, et al. Synchronous bilateral breast cancer in a patient with Klinefelter's syndrome. *Int J Gen Med* 2010;3:19-21.
- Hirose Y, Sasa M, Bando Y, et al. Bilateral male breast cancer with male potential hypogonadism. *World J Surg Oncol* 2007;5:60.
- Qureshi K, Athwal R, Cropp G, et al. Bilateral Synchronous Ductal Carcinoma in Situ in a Young Man: Case Report and Review of The Literature. *Clin Breast Cancer* 2007;7:710-2.
- Burga A, Fadare O, Lininger RA, et al. Invasive Carcinoma of The Male Breast: A Morphologic Study of The Distribution of Histologic Subtypes and Metastatic Patterns in 778 Cases. *Virchows Arch* 2006;449:507-12.
- Gómez RC, Zambrana F, Serreno M, et al. Male Breast Cancer. *Cancer Treat Rev* 2010;36:451-7.
- Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of Male Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:20-6.
- Gómez-Pérez R, Osuna JA, Arata-Bellabarba G. Surgical vs. Untreated Cryptorchidism: Effects on Fertility. *Arch Androl* 2004;50 19-22.
- Giordano SH. Are View of The Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *Oncologist* 2005;10:471-9.
- Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, et al. Status of HER-2 in Male and Female Breast Carcinoma. *Am J Surg* 2001;182:389-92.
- PDQ [website] USA (2012) National Cancer Institute [updated 13 Jan 2012; referenced 25 Jan 2013] Retrieved from <http://www.cancer.gov/cancertopics/types/breast>