



İSTANBUL  
ÜNİVERSİTESİ  
YAYINEVİ

jmed.istanbul.edu.tr

# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi



Journal of Istanbul  
Faculty of Medicine



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## SAHİBİ VE SORUMLU MÜDÜR/OWNER AND RESPONSIBLE MANAGER

Tufan TÜKEK

İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı  
Dean of Istanbul Faculty of Medicine

## EDİTÖR/EDITOR

M. Lale ÖCAL

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## EDİTÖR YARDIMCILARI/ASSOCIATE EDITORS

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Birsen KARAMAN  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Ayşe KUBAT ÜZÜM  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

İsmail Cem SORMAZ  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Deniz TUĞCU  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Halil YAZICI  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## YAYIN KURULU/EDITORIAL BOARD

Atilla ARINCI  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Nilgün BOZBUĞA  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Şükrü H. EMRE  
Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

Haluk ERAKSOY  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Hakan ERTİN  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Simin GÖRAL  
Pennsylvania Üniversitesi, ABD  
University of Pennsylvania, USA

Nilüfer GÖZÜM  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Hülya GÜL  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Çiğdem KEKİK ÇINAR  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Fahrettin KELEŞTEMUR  
Yeditepe Üniversitesi, TÜRKİYE  
Yeditepe University, TURKEY

Abdullah KUTLAR  
Augusta Üniversitesi, ABD  
Augusta University, USA

Sacit Bülent OMAV  
Yale Üniversitesi, ABD  
Yale University, USA

Betigül ÖNGEN  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Beyza ÖZÇINAR  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Altay SENCER  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

Yasemin ŞANLI  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

M. Öner ŞANLI  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

E. Murat TUZCU  
Cleveland Clinic, BAE  
Cleveland Clinic, UAE

Pınar YAMANTÜRK ÇELİK  
İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY

## İSTATİSTİK DANIŞMANI/STATISTICS ADVISOR

Halim İŞSEVER

İstanbul Üniversitesi, TÜRKİYE  
Istanbul University, TURKEY



# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AMAÇ KAPSAM VE YAYIN STANDARTLARI

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

Derginin hedef kitlesi; sağlık alanındaki tüm disiplinlerde çalışan hekimler ve akademisyenlerdir.

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), Web of Science-Emerging Sources Citation Index ve TÜBİTAK ULAKBİM TR Dizin tarafından indekslenmektedir.

Makale değerlendirme ve yayın işlemleri için yazarlardan ücret talep edilmemektedir.

Derginin tüm masrafları İstanbul Üniversitesi tarafından karşılanmaktadır.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

Yayınlanan tüm içeriğe ücretsiz olarak erişilebilir.

Editör: M. Lale Öcal

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 414 21 61

E-posta: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



# Istanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## AIMS SCOPE AND PUBLICATION STANDARDS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

The journal's target audience includes researchers, physicians and healthcare professionals who are interested or working in all medical disciplines.

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal is in conformity with the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Journal of Istanbul Faculty of Medicine is currently indexed in Web of Science-Emerging Sources Citation Index and TUBITAK ULAKBIM TR Index.

Processing and publication are free of charge with the journal. No fees are requested from the authors at any point throughout the evaluation and publication process.

All expenses of the journal are covered by the Istanbul University.

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

All published content is available online, free of charge.

Editor: M. Lale Öcal

Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey

Phone: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press

Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / İstanbul - Turkey

Phone: +90 212 440 00 00

## YAZARLARA BİLGİ

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg); bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi'nin uluslararası ve açık erişimli bilimsel yayın organıdır. Dergi Ocak, Nisan, Temmuz ve Ekim aylarında olmak üzere üç ayda bir yayınlanır ve dört sayıda bir cildi tamamlanır. Yayın dili Türkçe ve İngilizce'dir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi (İst Tıp Fak Derg), tıbbın tüm alanlarında klinik ve deneysel özgün araştırmalar, ender görülebilecek olgu sunumları, özel ve aktüel konularda literatür derlemeleri ve editöre mektuplar yayınlamaktadır. Orijinal metot geliştirme, yeni bir girişim tekniği ve orijinal çalışmaların ön sonuçlarını içeren kısa raporlara da dergide yer verilmektedir.

## EDİTÖRYAL POLİTİKALAR VE HAKEM SÜRECİ

Derginin editörlük ve yayın süreçleri International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), World Association of Medical Editors (WAME), Council of Science Editors (CSE), Committee on Publication Ethics (COPE), European Association of Science Editors (EASE) ve National Information Standards Organization (NISO) organizasyonlarının kılavuzlarına uygun olarak biçimlendirilmiştir ve Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing ([doaj.org/bestpractice](http://doaj.org/bestpractice)) ilkelerine uygun olarak yürütülmektedir.

Özgünlük, yüksek bilimsel kalite ve atıf potansiyeli bir makalenin yayına kabulü için en önemli kriterlerdir. Gönderilen yazıların daha önce başka bir elektronik ya da basılı dergide, kitapta veya farklı bir mecrada sunulmamış ya da yayınlanmamış olması gerekir. Toplantılarda sunulan çalışmalar için, sunum yapılan organizasyonun tam adı, tarihi, şehri ve ülkesi belirtilmelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi'ne gönderilen tüm makaleler çift-kör hakem değerlendirme sürecinden geçmektedir. Tarafsız değerlendirme sürecini sağlamak için her makale alanlarında uzman en az iki dış-bağımsız hakem tarafından değerlendirilir. Dergi Yayın Kurulu üyeleri tarafından gönderilecek makalelerin değerlendirme süreçleri, davet edilecek dış bağımsız editörler tarafından yönetilecektir. Bütün makalelerin karar verme süreçlerinde nihai karar yetkisi Editördedir.

Klinik ve deneysel çalışmalar, ilaç araştırmaları ve bazı olgu sunumları için World Medical Association

Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) çerçevesinde hazırlanmış Etik Komisyon raporu gerekmektedir. Gerekli görülmesi halinde Etik Komisyon raporu veya eşdeğeri olan resmi bir yazı yazarlardan talep edilebilir. İnsanlar üzerinde yapılmış deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, çalışmanın yapıldığı kişilere uygulanan prosedürlerin niteliği tümüyle açıklandıktan sonra, onaylarının alındığına ilişkin bir açıklamaya metin içinde yer verilmelidir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda ise ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için yapılmış olanlar açık olarak makalede belirtilmelidir. Hasta onamları, Etik Kurul raporunun alındığı kurumun adı, onay belgesinin numarası ve tarihi ana metin dosyasında yer alan Gereç ve Yöntem başlığı altında yazılmalıdır. Hastaların kimliklerinin gizliliğini korumak yazarların sorumluluğundadır. Hastaların kimliğini açığa çıkarabilecek fotoğraflar için hastadan ya da yasal temsilcilerinden alınan imzalı izinlerin de gönderilmesi gereklidir.

Bütün makalelerin benzerlik tespiti denetimi, iThenticate yazılımı aracılığıyla yapılmaktadır.

Yayın Kurulu, dergimize gönderilen çalışmalar hakkındaki intihal, atıf manipülasyonu ve veri sahteciliği iddia ve şüpheleri karşısında COPE kurallarına uygun olarak hareket edecektir.

Yazar olarak listelenen herkesin ICMJE ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)) tarafından önerilen yazarlık koşullarını karşılaması gerekmektedir.

ICMJE, yazarların aşağıdaki 4 koşulu karşılamasını önermektedir:

1. Çalışmanın konseptine/tasarımına; ya da çalışma için verilerin toplanmasına, analiz edilmesine ve yorumlanmasına önemli katkı sağlamış olmak;
2. Yazı taslağını hazırlamış ya da önemli fikrinsel içeriğin eleştirel incelemelerini yapmış olmak;
3. Yazının yayından önceki son halini gözden geçirmiş ve onaylamış olmak;
4. Çalışmanın herhangi bir bölümünün geçerliliği ve doğruluğuna ilişkin soruların uygun şekilde soruşturulduğunun ve çözümlendiğinin garantisini vermek amacıyla çalışmanın her yönünden sorumlu olmayı kabul etmek.

## YAZARLARA BİLGİ

Bir yazar, çalışmada katkı sağladığı kısımların sorumluluğunu almasına ek olarak, diğer yazarların çalışmanın hangi kısımlarından sorumlu olduğunu da tanımlayabilmelidir. Ayrıca, her yazar diğerlerinin katkı bütünlüğüne güven duymalıdır.

Yazar olarak belirtilen her kişi yazarlığın dört koşulunu karşılamalıdır ve bu dört koşulu karşılayan her kişi yazar olarak tanımlanmalıdır. Dört kriterin hepsini karşılamayan kişilere makalenin başlık sayfasında teşekkür edilmelidir.

Yazarlık haklarına uygun hareket etmek ve hayalet ya da lütuf yazarlığın önlenmesini sağlamak amacıyla sorumlu yazarlar makale yükleme sürecinde <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilen Yazar Katkı Formu'nu imzalamalı ve taranmış versiyonunu yazıyla birlikte göndermelidir. Yayın Kurulu'nun gönderilen bir makalede "lütuf yazarlık" olduğundan şüphelenmesi durumunda söz konusu makale değerlendirme yapılmaksızın reddedilecektir. Makale gönderimi kapsamında; sorumlu yazar makale gönderim ve değerlendirme süreçleri boyunca yazarlık ile ilgili tüm sorumluluğu kabul ettiğini bildiren kısa bir ön yazı göndermelidir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi, gönderilen makalelerin değerlendirme sürecine dahil olan yazarların ve bireylerin, potansiyel çıkar çatışmasına ya da önyargıya yol açabilecek finansal, kurumsal ve diğer ilişkiler dahil mevcut ya da potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmelerini talep ve teşvik eder.

Bir çalışma için bir birey ya da kurumdan alınan her türlü finansal destek ya da diğer destekler Yayın Kurulu'na beyan edilmeli ve potansiyel çıkar çatışmalarını beyan etmek amacıyla ICMJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu katkı sağlayan tüm yazarlar tarafından ayrı ayrı doldurulmalıdır. Editör, yazarlar ve hakemler ile ilgili potansiyel çıkar çatışması vakaları derginin Yayın Kurulu tarafından COPE ve ICMJE rehberleri kapsamında çözülmektedir.

Derginin Yayın Kurulu, itiraz ve şikayet vakalarını, COPE rehberleri kapsamında işleme almaktadır. Yazarlar, itiraz ve şikayetleri için doğrudan Yayıncılık Birimi ile temasa geçebilirler. İhtiyaç duyulduğunda Yayın Ku-

ru'nun kendi içinde çözemediği konular için tarafsız bir temsilci atanmaktadır. İtiraz ve şikayetler için karar verme süreçlerinde nihai kararı Baş Editör verecektir.

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi her makalenin <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişebileceğiniz Telif Hakkı Devir Formu ile beraber gönderilmesini talep eder. Yazarlar, basılı ya da elektronik formatta yer alan resimler, tablolar ya da diğer her türlü içerik dahil daha önce yayınlanmış içeriği kullanırken telif hakkı sahibinden izin almalıdırlar. Bu konuda ki yasal, mali ve cezai sorumluluk yazarlara aittir.

Dergide yayınlanan makalelerde ifade edilen görüşler ve fikirler İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncısının değil, yazar(lar)ın bakış açılarını yansıtır. Editör, Editör Yardımcıları, Yayın Kurulu ve Yayıncı bu gibi durumlar için hiç bir sorumluluk ya da yükümlülük kabul etmemektedir. Yayınlanan içerik ile ilgili tüm sorumluluk yazarlara aittir.

## MAKALE HAZIRLAMA

Makaleler, ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>) ile uyumlu olarak hazırlanmalıdır. Randomize çalışmalar CONSORT, gözlemsel çalışmalar STROBE, tanısal değerli çalışmalar STARD, sistematik derleme ve meta-analizler PRISMA, hayvan deneyli çalışmalar ARRIVE ve randomize olmayan davranış ve halk sağlığıyla ilgili çalışmalar TREND kılavuzlarına uyumlu olmalıdır.

Makaleler sadece <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinde yer alan derginin online makale yükleme ve değerlendirme sistemi üzerinden gönderilebilir. Diğer mecralardan gönderilen makaleler değerlendirilmeye alınmayacaktır.

Gönderilen makalelerin dergi yazım kurallarına uygunluğu ilk olarak Yayıncılık Birimi tarafından kontrol edilecek, dergi yazım kurallarına uygun hazırlanmamış makaleler teknik düzeltme talepleri ile birlikte yazarlarına geri gönderilecektir.

## YAZARLARA BİLGİ

Yazarların; Telif Hakkı Devir Formu, Yazar Formu ve IC-MJE Potansiyel Çıkar Çatışmaları Formu'nu (bu form, tüm yazarlar tarafından doldurulmalıdır) ilk gönderim sırasında online makale sistemine yüklemeleri gerekmektedir. Bu formlara <http://jmed.istanbul.edu.tr/tr/content/makale-gonderme-kilavuzu/makale-gonderme-kilavuzu> adresinden erişilebilmektedir.

**Kapak sayfası:** Gönderilen tüm makalelerle birlikte ayrı bir kapak sayfası da gönderilmelidir. Bu sayfa;

- Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığını ve 50 karakteri geçmeyen Türkçe ve İngilizce kısa başlığını,
- Yazarların isimlerini, kurumlarını, eğitim derecelerini ve ORCID numaralarını
- Finansal destek bilgisi ve diğer destek kaynakları hakkında detaylı bilgiyi,
- Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresini,
- Makale hazırlama sürecine katkıda bulunan ama yazarlık kriterlerini karşılamayan bireylerle ilgili bilgileri içermelidir.

**Özet:** Editöre Mektup türündeki yazılar dışında kalan tüm makalelerin Türkçe ve İngilizce özetleri olmalıdır. Özgün Araştırma makalelerinin özetleri "Amaç", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Sonuç" alt başlıklarını içerecek biçimde hazırlanmalıdır. Olgu sunumu ve derleme türündeki yazıların Özet bölümleri alt başlık içermemelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Tüm makaleler en az 3 en fazla 6 anahtar kelimeyle birlikte gönderilmeli, anahtar sözcükler özetin hemen altına yazılmalıdır. Kısaltmalar anahtar sözcük olarak kullanılmamalıdır. Anahtar söz-

cükler National Library of Medicine (NLM) tarafından hazırlanan Medical Subject Headings (MeSH) veritabanından seçilmelidir.

### Makale Türleri

**Özgün Araştırma:** Ana metin "Giriş", "Gereç ve Yöntem", "Bulgular" ve "Tartışma" alt başlıklarını içermelidir. Özgün Araştırmalarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

Sonucu desteklemek için istatistiksel analiz genellikle gereklidir. İstatistiksel analiz, tıbbi dergilerdeki istatistik verilerini bildirme kurallarına göre yapılmalıdır (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. Br Med J 1983; 7; 1489-93). İstatistiksel analiz ile ilgili bilgi, Yöntemler bölümü içinde ayrı bir alt başlık olarak yazılmalı ve kullanılan yazılım kesinlikle tanımlanmalıdır.

Birimler, uluslararası birim sistemi olan International System of Units (SI)'a uygun olarak hazırlanmalıdır.

**Editöryel Yorum:** Dergide yayınlanan bir araştırmanın, o konunun uzmanı olan veya üst düzeyde değerlendirme yapan bir hakemi tarafından kısaca yorumlanması amacını taşımaktadır. Yazarları, dergi tarafından seçilip davet edilir. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz.

**Derleme:** Yazının konusunda birikimi olan ve bu birikimleri uluslararası literatüre yayın ve atıf sayısı olarak yansımış uzmanlar tarafından hazırlanmış yazılar değerlendirmeye alınır. Yazarları dergi tarafından da davet edilebilir. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan,

**Tablo 1.** Makale türleri için kısıtlamalar

Makale türü	Sözcük limiti	Özet sözcük limiti	Kaynak limiti	Tablo limiti	Resim limiti
Özgün Araştırma	3500	250 (Alt başlıklı)	30	6	7 ya da toplamda 15 görsel
Derleme	5000	250	50	6	10 ya da toplamda 20 görsel
Olgu Sunumu	1000	200	15	Tablo yok	10 ya da toplamda 20 görsel
Editöre Mektup	500	Uygulanamaz	5	Tablo yok	Görsel yok

## YAZARLARA BİLGİ

değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır. Ana metin "Giriş", "Klinik ve Araştırma Etkileri" ve "Sonuç" bölümlerini içermelidir. Derleme türündeki yazılarla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Olgu Sunumu:** Olgu sunumları için sınırlı sayıda yer ayrılmakta ve sadece ender görülen, tanı ve tedavisi güç olan hastalıklarla ilgili, yeni bir yöntem öneren, kitaplarda yer verilmeyen bilgileri yansıtan, ilgi çekici ve öğretici özelliği olan olgular yayına kabul edilmektedir. Ana metin; "Giriş", "Olgu Sunumu", "Tartışma" ve "Sonuç" alt başlıklarını içermelidir. Olgu Sunumlarıyla ilgili kısıtlamalar için lütfen Tablo 1'i inceleyiniz.

**Editöre Mektup:** Dergide daha önce yayınlanan bir yazının önemini, gözden kaçan bir ayrıntısını ya da eksik kısımlarını tartışabilir. Ayrıca derginin kapsamına giren alanlarda okurların ilgisini çekebilecek konular ve özellikle eğitici olgular hakkında da Editöre Mektup formatında yazılar yayınlanabilir. Okuyucular da yayınlanan yazılar hakkında yorum içeren Editöre Mektup formatında yazılarını sunabilirler. Özet, anahtar sözcük, tablo, şekil, resim ve diğer görseller kullanılmaz. Ana metin alt başlıksız olmalıdır. Hakkında mektup yazılan yayına ait cilt, yıl, sayı, sayfa numaraları, yazı başlığı ve yazarların adları açık bir şekilde belirtilmeli, kaynak listesinde yazılmalı ve metin içinde atıfta bulunulmalıdır.

### Tablolar

Tablolar ana dosyaya eklenmeli, kaynak listesi sonrasında sunulmalı, ana metin içerisindeki geçiş sıralarına uygun olarak numaralandırılmaz. Tabloların üzerinde tanımlayıcı bir başlık yer almalı ve tablo içerisinde geçen kısaltmaların açılımları tablo altına tanımlanmalıdır. Tablolar Microsoft Office Word dosyası içinde "Tablo Ekle" komutu kullanılarak hazırlanmalı ve kolay okunabilir şekilde düzenlenmelidir. Tablolarda sunulan veriler ana metinde sunulan verilerin tekrarı olmamalı; ana metindeki verileri destekleyici nitelikte olmalıdır.

### Resim ve Resim Altyazıları

Resimler, grafikler ve fotoğraflar (TIFF ya da JPEG formatında) ayrı dosyalar halinde sisteme yüklenmelidir. Görseller bir Word dosyası dokümanı ya da ana doküman içerisinde sunulmamalıdır. Alt birimlere ay-

rılan görseller olduğunda, alt birimler tek bir görsel içerisinde verilmemelidir. Her bir alt birim sisteme ayrı bir dosya olarak yüklenmelidir. Resimler alt birimleri belli etme amacıyla etiketlenmemelidir (a, b, c vb.). Resimlerde altyazıları desteklemek için kalın ve ince oklar, ok başları, yıldızlar, asteriksler ve benzer işaretler kullanılabilir. Makalenin geri kalanında olduğu gibi resimler de kör olmalıdır. Bu sebeple, resimlerde yer alan kişi ve kurum bilgileri de körleştirilmelidir. Görsellerin minimum çözünürlüğü 300 DPI olmalıdır. Değerlendirme sürecindeki aksaklıkları önlemek için gönderilen bütün görsellerin çözünürlüğü net ve boyutu büyük (minimum boyutlar 100x100 mm) olmalıdır. Resim altyazıları ana metnin sonunda yer almalıdır.

Makale içerisinde geçen tüm kısaltmalar, ana metin ve özetle ayrı ayrı olmak üzere ilk kez kullanıldıkları yerde tanımlanarak kısaltma tanımının ardından parantez içerisinde verilmelidir.

Ana metin içerisinde cihaz, yazılım, ilaç vb. ürünlerden bahsedildiğinde ürünün ismi, üreticisi, üretildiği şehir ve ülke bilgisini içeren ürün bilgisi parantez içinde verilmelidir; "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)".

Tüm kaynaklar, tablolar ve resimlere ana metin içinde uygun olan yerlerde sırayla numara verilerek atıf yapılmalıdır.

Özgün araştırmaların kısıtlamaları, engelleri ve yeterliliklerinden Sonuç paragrafı öncesi "Tartışma" bölümünde bahsedilmelidir.

### REVİZYONLAR

Yazarlar makalelerinin revizyon dosyalarını gönderirken, ana metin üzerinde yaptıkları değişiklikleri işaretlemeli, ek olarak, hakemler tarafından öne sürülen önerilerle ilgili notlarını "Hakemlere Cevap" dosyasında göndermelidir. Hakemlere Cevap dosyasında her hakemin yorumunun ardından yazarın cevabı gelmeli ve değişikliklerin yapıldığı satır numaraları da ayrıca belirtilmelidir. Revize makaleler karar mektubunu takip eden 30 gün içerisinde dergiye gönderilmelidir. Makalenin revize versiyonu belirtilen süre içerisinde yüklenmezse, revizyon seçeneği iptal olabilir. Yazarların revizyon için ek süreye ihtiyaç duymaları duru-



## YAZARLARA BİLGİ

munda uzatma taleplerini ilk 30 gün sona ermeden dergiye iletmeleri gerekmektedir.

Yayına kabul edilen makaleler dil bilgisi, noktalama ve biçim açısından kontrol edilir. Yayın süreci tamamlanan makaleler, yayın planına dahil edildikleri sayıyla birlikte yayınlanmadan önce erken çevrimiçi formatında dergi web sitesinde yayına alınır. Kabul edilen makalelerin baskıya hazır PDF dosyaları sorumlu yazarlara iletilir ve yayın onaylarının 2 gün içerisinde dergiye iletilmesi istenir.

## KAYNAKLAR

Atıf yapılırken en son ve en güncel yayınlar tercih edilmelidir. Atıf yapılan erken çevrimiçi makalelerin DOI numaraları mutlaka sağlanmalıdır. Kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Dergi isimleri Index Medicus/Medline/PubMed'de yer alan dergi kısaltmaları ile uyumlu olarak kısaltılmalıdır. Altı ya da daha az yazar olduğunda tüm yazar isimleri listelenmelidir. Eğer 7 ya da daha fazla yazar varsa ilk 6 yazar yazıldıktan sonra "et al." konulmalıdır. Ana metinde kaynaklara atıf yapılırken parantez içinde Arap rakamları kullanılmalıdır. Farklı yayın türleri için kaynak stilleri aşağıdaki örneklerde sunulmuştur:

**Dergi makalesi:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donors treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Kitap bölümü:** Sherry S. Detection of thrombi. In: Strauss HE, Pitt B, James AE, editors. *Cardiovascular Medicine*. St Louis: Mosby; 1974.p.273-85.

**Tek yazarlı kitap:** Cohn PF. *Silent myocardial ischemia and infarction*. 3rd ed. New York: Marcel Dekker; 1993.

**Yazar olarak editör(ler):** Norman IJ, Redfern SJ, editors. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

**Toplantıda sunulan yazı:** Bengissson S. Sothemin BG. Enforcement of data protection, privacy and se-

curity in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics*; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992.p.1561-5.

**Bilimsel veya teknik rapor:** Smith P, Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX) Dept. of Health and Human Services (US). Office of Evaluation and Inspections: 1994 Oct. Report No: HHSIGOE 169200860.

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

**Yayına kabul edilmiş ancak henüz basılmamış yazılar:** Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med* In press 1997.

**Erken Çevrimiçi Yayın:** Aksu HU, Ertürk M, Gül M, Uslu N. Successful treatment of a patient with pulmonary embolism and biatrial thrombus. *Anadolu Kardiyol Derg* 2012 Dec 26. doi: 10.5152/akd.2013.062. [Epub ahead of print]

**Elektronik formatta yayınlanan yazı:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SON KONTROL LİSTESİ

- Editöre mektup
  - Makalenin türü
  - Başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu bilgisi
  - Sponsor veya ticari bir firma ile ilişkisi (varsa belirtiniz)
  - İstatistik kontrolünün yapıldığı (araştırma makaleleri için)
  - İngilizce yönünden kontrolünün yapıldığı
  - Yazarlara Bilgide detaylı olarak anlatılan dergi politikalarının gözden geçirildiği
  - Kaynakların NLM referans sistemine göre belirtildiği



## YAZARLARA BİLGİ

- Telif Hakkı Devir Formu
- Yazar Formu
- Daha önce basılmış materyal (yazı-resim-tablo) kullanılmış ise izin belgesi
- İnsan ögesi bulunan çalışmalarda "gereç ve yöntem" bölümünde Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygunluk, kendi kurumlarından alınan etik kurul onayının ve hastalardan "bilgilendirilmiş olur (rıza)" alındığının belirtilmesi
- Hayvan ögesi kullanılmış ise "gereç ve yöntem" bölümünde "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals" prensiplerine uygunluğunun belirtilmesi
- Makale kapak sayfası
  - Makalenin kategorisi
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce kısa başlığı
  - Yazarların ismi soyadı, unvanları ve bağlı oldukları kurumlar (üniversite ve fakülte bilgisinden sonra şehir ve ülke bilgisi de yer almalıdır), e-posta adresleri
  - Sorumlu yazarın e-posta adresi, açık yazışma adresi, iş telefonu, GSM, faks nosu
  - Tüm yazarların ORCID'leri
- Makale ana metni dosyasında olması gerekenler
  - Makalenin Türkçe ve İngilizce başlığı
  - Özetler 250 kelime Türkçe ve 250 kelime İngilizce, (olgu sunumunda 200 kelime Türkçe ve 200 kelime İngilizce)
  - Anahtar Kelimeler: 3-6 Türkçe ve 3-6 İngilizce
  - Makale ana metin bölümleri
  - Kaynaklar
  - Teşekkür (varsa belirtiniz)
  - Tablolar-Resimler, Şekiller (başlık, tanım ve alt yazılıyla)

Editör: M. Lale Öcal

Adres: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi  
Dekanlığı, Turgut Özal Cad. 34093 Çapa, Fatih,  
İstanbul, Türkiye

Telefon: +90 212 414 21 61

E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Yayıncı: İstanbul Üniversitesi Yayınevi

Adres: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü,  
34452 Beyazıt, Fatih, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 212 440 00 00

Faks: +90 212 217 22 92



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) is an international, scientific, open access periodical published in accordance with independent, unbiased, and double-blinded peer-review principles. The journal is the official publication of Istanbul Faculty of Medicine of Istanbul University and it is published quarterly on January, April, July and October. The publication languages of the journal are Turkish and English.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine (J Ist Faculty Med) aims to contribute to the literature by publishing manuscripts at the highest scientific level on all fields of medicine. The journal publishes original experimental and clinical research articles, reports of rare cases, reviews that contain sufficient amount of source data conveying the experiences of experts in a particular field, and letters to the editors as well as brief reports on a recently established method or technique or preliminary results of original studies related to all disciplines of medicine from all countries.

## EDITORIAL POLICIES AND PEER REVIEW PROCESS

The editorial and publication processes of the journal are shaped in accordance with the guidelines of the International Council of Medical Journal Editors (ICMJE), the World Association of Medical Editors (WAME), the Council of Science Editors (CSE), the Committee on Publication Ethics (COPE), the European Association of Science Editors (EASE), and National Information Standards Organization (NISO). The journal conforms to the Principles of Transparency and Best Practice in Scholarly Publishing (doaj.org/bestpractice).

Originality, high scientific quality, and citation potential are the most important criteria for a manuscript to be accepted for publication. Manuscripts submitted for evaluation should not have been previously presented or already published in an electronic or printed medium. The journal should be informed of manuscripts that have been submitted to another journal for evaluation and rejected for publication. The submission of previous reviewer reports will expedite the evaluation process. Manuscripts that have been presented in a meeting should be submitted

with detailed information on the organization, including the name, date, and location of the organization.

Manuscripts submitted to Journal of Istanbul Faculty of Medicine will go through a double-blind peer-review process. Each submission will be reviewed by at least two external, independent peer reviewers who are experts in their fields in order to ensure an unbiased evaluation process. The editorial board will invite an external and independent editor to manage the evaluation processes of manuscripts submitted by editors or by the editorial board members of the journal. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all submissions.

An approval of research protocols by the Ethics Committee in accordance with international agreements (World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects," amended in October 2013, [www.wma.net](http://www.wma.net)) is required for experimental, clinical, and drug studies and for some case reports. If required, ethics committee reports or an equivalent official document will be requested from the authors. For manuscripts concerning experimental research on humans, a statement should be included that shows that written informed consent of patients and volunteers was obtained following a detailed explanation of the procedures that they may undergo. For studies carried out on animals, the measures taken to prevent pain and suffering of the animals should be stated clearly. Information on patient consent, the name of the ethics committee, and the ethics committee approval number should also be stated in the Materials and Methods section of the manuscript. It is the authors' responsibility to carefully protect the patients' anonymity. For photographs that may reveal the identity of the patients, signed releases of the patient or of their legal representative should be enclosed.

All submissions are screened by a similarity detection software (iThenticate by CrossCheck).

In the event of alleged or suspected research misconduct, e.g., plagiarism, citation manipulation, and data falsification/fabrication, the Editorial Board will follow and act in accordance with COPE guidelines.



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Each individual listed as an author should fulfill the authorship criteria recommended by the International Committee of Medical Journal Editors

(ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)). The ICMJE recommends that authorship be based on the following 4 criteria:

- 1 Substantial contributions to the conception or design of the work; or the acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; AND
- 2 Drafting the work or revising it critically for important intellectual content; AND
- 3 Final approval of the version to be published; AND
- 4 Agreement to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

In addition to being accountable for the parts of the work he/she has done, an author should be able to identify which co-authors are responsible for specific other parts of the work. In addition, authors should have confidence in the integrity of the contributions of their co-authors.

All those designated as authors should meet all four criteria for authorship, and all who meet the four criteria should be identified as authors. Those who do not meet all four criteria should be acknowledged in the title page of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires corresponding authors to submit a signed and scanned version of the authorship contribution form (available for download through <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>) during the initial submission process in order to act appropriately on authorship rights and to prevent ghost or honorary authorship. If the editorial board suspects a case of "gift authorship," the submission will be rejected without further review. As part of the submission of the manuscript, the corresponding author should also send a short statement declaring that he/she accepts to undertake all the responsibility for authorship during the submission and review stages of the manuscript.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires and encourages the authors and the individuals involved in the evaluation process of submitted manuscripts to disclose any existing or potential conflicts of interests, including financial, consultant, and institutional, that might lead to potential bias or a conflict of interest. Any financial grants or other support received for a submitted study from individuals or institutions should be disclosed to the Editorial Board. To disclose a potential conflict of interest, the ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form should be filled in and submitted by all contributing authors. Cases of a potential conflict of interest of the editors, authors, or reviewers are resolved by the journal's Editorial Board within the scope of COPE and ICMJE guidelines.

The Editorial Board of the journal handles all appeal and complaint cases within the scope of COPE guidelines. In such cases, authors should get in direct contact with the editorial office regarding their appeals and complaints. When needed, an ombudsperson may be assigned to resolve cases that cannot be resolved internally. The Editor in Chief is the final authority in the decision-making process for all appeals and complaints.

Journal of Istanbul Faculty of Medicine requires each submission to be accompanied by a Copyright Transfer Form (available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>). When using previously published content, including figures, tables, or any other material in both print and electronic formats, authors must obtain permission from the copyright holder. Legal, financial and criminal liabilities in this regard belong to the author(s).

Statements or opinions expressed in the manuscripts published in Journal of Istanbul Faculty of Medicine reflect the views of the author(s) and not the opinions of the editors, the editorial board, or the publisher; the editors, the editorial board, and the publisher disclaim any responsibility or liability for such materials. The final responsibility in regard to the published content rests with the authors.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

### MANUSCRIPT PREPARATION

The manuscripts should be prepared in accordance with ICMJE-Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (updated in December 2015 - <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>). Authors are required to prepare manuscripts in accordance with the CONSORT guidelines for randomized research studies, STROBE guidelines for observational original research studies, STARD guidelines for studies on diagnostic accuracy, PRISMA guidelines for systematic reviews and meta-analysis, ARRIVE guidelines for experimental animal studies, and TREND guidelines for non-randomized public behavior.

Manuscripts can only be submitted through the journal's online manuscript submission and evaluation system, available at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide> Manuscripts submitted via any other medium will not be evaluated.

Manuscripts submitted to the journal will first go through a technical evaluation process where the editorial office staff will ensure that the manuscript has been prepared and submitted in accordance with the journal's guidelines. Submissions that do not conform to the journal's guidelines will be returned to the submitting author with technical correction requests.

Authors are required to submit the following:

- Copyright Transfer Form,
- Author Form and ICMJE Potential Conflict of Interest Disclosure Form (should be filled in by all contributing authors) during the initial submission. These forms are available for download at <http://jmed.istanbul.edu.tr/en/content/manuscript-submission-guide/manuscript-submission-guide>

**Title page:** A separate title page should be submitted with all submissions and this page should include:

- The full title of the manuscript as well as a short title (running head) of no more than 50 characters,

- Name(s), affiliations, highest academic degree(s) and ORCID ID(s) of the author(s),
- Grant information and detailed information on the other sources of support,
- Name, address, telephone (including the mobile phone number) and fax numbers, and email address of the corresponding author,
- Acknowledgment of the individuals who contributed to the preparation of the manuscript but who do not fulfil the authorship criteria.

**Abstract:** A Turkish and an English abstract should be submitted with all submissions except for Letters to the Editor. Submitting a Turkish abstract is not compulsory for international authors. The abstract of Original Articles should be structured with subheadings (Objective, Materials and Methods, Results, and Conclusion). Abstracts of Case Reports and Reviews should be unstructured. Please check Table 1 below for word count specifications.

**Keywords:** Each submission must be accompanied by a minimum of three to a maximum of six keywords for subject indexing at the end of the abstract. The keywords should be listed in full without abbreviations. The keywords should be selected from the National Library of Medicine, Medical Subject Headings database (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>).

### Manuscript Types

**Original Articles:** This is the most important type of article since it provides new information based on original research. The main text of original articles should be structured with Introduction, Material and Method, Results, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Original Articles.

Statistical analysis to support conclusions is usually necessary. Statistical analyses must be conducted in accordance with international statistical reporting standards (Altman DG, Gore SM, Gardner MJ, Pocock SJ. Statistical guidelines for contributors to medical journals. *Br Med J* 1983; 7; 1489-93). Information on statistical analyses should be provided with a separate subheading under the Materials and Methods section and the statistical software that was used during the process must be specified.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Units should be prepared in accordance with the International System of Units (SI).

**Editorial Comments:** Editorial comments aim to provide a brief critical commentary by reviewers with expertise or with high reputation in the topic of the research article published in the journal. Authors are selected and invited by the journal to provide such comments. Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media are not included.

**Review Articles:** Reviews prepared by authors who have extensive knowledge on a particular field and whose scientific background has been translated into a high volume of publications with a high citation potential are welcomed. These authors may even be invited by the journal. Reviews should describe, discuss, and evaluate the current level of knowledge of a topic in clinical practice and should guide future studies. The main text should contain Introduction, Clinical and Research Consequences, and Conclusion sections. Please check Table 1 for the limitations for Review Articles.

**Case Reports:** There is limited space for case reports in the journal and reports on rare cases or conditions that constitute challenges in diagnosis and treatment, those offering new therapies or revealing knowledge not included in the literature, and interesting and educative case reports are accepted for publication. The text should include Introduction, Case Presentation, Discussion, and Conclusion subheadings. Please check Table 1 for the limitations for Case Reports.

**Letters to the Editor:** This type of manuscript discusses important parts, overlooked aspects, or lacking parts of a previously published article. Articles on subjects within the scope of the journal that might attract the readers' attention, particularly educative cases, may also be submitted in the form of a "Letter to the Editor." Readers can also present their comments on the published manuscripts in the form of a "Letter to the Editor." Abstract, Keywords, and Tables, Figures, Images, and other media should not be included. The text should be unstructured. The manuscript that is being commented on must be properly cited within this manuscript.

### Tables

Tables should be included in the main document, presented after the reference list, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text. A descriptive title must be placed above the tables. Abbreviations used in the tables should be defined below the tables by footnotes (even if they are defined within the main text). Tables should be created using the "insert table" command of the word processing software and they should be arranged clearly to provide easy reading. Data presented in the tables should not be a repetition of the data presented within the main text but should be supporting the main text.

### Figures and Figure Legends

Figures, graphics, and photographs should be submitted as separate files (in TIFF or JPEG format)

**Table 1.** Limitations for each manuscript type

Type of manuscript	Word limit	Abstract word limit	Reference limit	Table limit	Figure limit
Original Article	3500	250 (Structured)	30	6	7 or total of 15 images
Review Article	5000	250	50	6	10 or total of 20 images
Case Report	1000	200	15	No tables	10 or total of 20 images
Technical Note	1500	No abstract	15	No tables	10 or total of 20 images
Letter to the Editor	500	No abstract	5	No tables	No media

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

through the submission system. The files should not be embedded in a Word document or the main document. When there are figure subunits, the subunits should not be merged to form a single image. Each subunit should be submitted separately through the submission system. Images should not be labeled (a, b, c, etc.) to indicate figure subunits. Thick and thin arrows, arrowheads, stars, asterisks, and similar marks can be used on the images to support figure legends. Like the rest of the submission, the figures too should be blind. Any information within the images that may indicate an individual or institution should be blinded. The minimum resolution of each submitted figure should be 300 DPI. To prevent delays in the evaluation process, all submitted figures should be clear in resolution and large in size (minimum dimensions: 100 × 100 mm). Figure legends should be listed at the end of the main document.

All acronyms and abbreviations used in the manuscript should be defined at first use, both in the abstract and in the main text. The abbreviation should be provided in parentheses following the definition.

When a drug, product, hardware, or software program is mentioned within the main text, product information, including the name of the product, the producer of the product, and city and the country of the company (including the state if in USA), should be provided in parentheses in the following format: "Discovery St PET/CT scanner (General Electric, Milwaukee, WI, USA)"

All references, tables, and figures should be referred to within the main text, and they should be numbered consecutively in the order they are referred to within the main text.

Limitations, drawbacks, and the shortcomings of original articles should be mentioned in the Discussion section before the conclusion paragraph.

## REVISIONS

When submitting a revised version of a paper, the author must submit a detailed "Response to the reviewers" that states point by point how each issue

raised by the reviewers has been covered and where it can be found (each reviewer's comment, followed by the author's reply and line numbers where the changes have been made) as well as an annotated copy of the main document. Revised manuscripts must be submitted within 30 days from the date of the decision letter. If the revised version of the manuscript is not submitted within the allocated time, the revision option may be canceled. If the submitting author(s) believe that additional time is required, they should request this extension before the initial 30-day period is over.

Accepted manuscripts are copy-edited for grammar, punctuation, and format. Once the publication process of a manuscript is completed, it is published online on the journal's webpage as an ahead-of-print publication before it is included in its scheduled issue. A PDF proof of the accepted manuscript is sent to the corresponding author and their publication approval is requested within 2 days of their receipt of the proof.

## REFERENCES

While citing publications, preference should be given to the latest, most up-to-date publications. If an ahead-of-print publication is cited, the DOI number should be provided. Authors are responsible for the accuracy of references. Journal titles should be abbreviated in accordance with the journal abbreviations in Index Medicus/ MEDLINE/PubMed. When there are six or fewer authors, all authors should be listed. If there are seven or more authors, the first six authors should be listed followed by "et al." In the main text of the manuscript, references should be cited using Arabic numbers in parentheses. The reference styles for different types of publications are presented in the following examples.

**Journal Article:** Blasco V, Colavolpe JC, Antonini F, Zieleskiewicz L, Nafati C, Albanèse J, et al. Long-term outcome in kidney recipients from donor treated with hydroxyethylstarch 130/0.4 and hydroxyethylstarch 200/0.6. *Br J Anaesth* 2015;115(5):797-8.

**Book Section:** Suh KN, Keystone JS. Malaria and babesiosis. Gorbach SL, Barlett JG, Blacklow NR,

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

editors. Infectious Diseases. Philadelphia: Lippincott Williams; 2004.p.2290-308.

**Books with a Single Author:** Sweetman SC. Martindale the Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.

**Editor(s) as Author:** Huizing EH, de Groot JAM, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart-New York: Thieme; 2003.

**Conference Proceedings:** Bengisson S. Sothem BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sept 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. pp.1561-5.

**Scientific or Technical Report:** Cusick M, Chew EY, Hoogwerf B, Agrón E, Wu L, Lindley A, et al. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk factors for renal replacement therapy in the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), Early Treatment Diabetic Retinopathy Study KidneyInt. 2004. Report No: 26.

**Thesis:** Yılmaz B. Ankara Üniversitesindeki Öğrencilerin Beslenme Durumları, Fiziksel Aktivitelerine Beden Kitle İndeksleri Kan Lipidleri Arasındaki İlişkiler. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2007.

**Manuscripts Accepted for Publication, Not Published Yet:** Slots J. The microflora of black stain on human primary teeth. Scand J Dent Res. 1974.

**Epub Ahead of Print Articles:** Cai L, Yeh BM, Westphalen AC, Roberts JP, Wang ZJ. Adult living donor liver imaging. Diagn Interv Radiol. 2016 Feb 24. doi: 10.5152/dir.2016.15323. [Epub ahead of print].

**Manuscripts Published in Electronic Format:** Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis (serial online) 1995 Jan-Mar (cited 1996 June 5): 1(1): (24 screens). Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/cid.htm>.

## SUBMISSION CHECKLIST

- Cover letter to the editor
  - The category of the manuscript
  - Confirming that "the paper is not under consideration for publication in another journal".
  - Including disclosure of any commercial or financial involvement.
  - Confirming that the statistical design of the research article is reviewed.
  - Confirming that last control for fluent English was done.
  - Confirming that journal policies detailed in Information for Authors have been reviewed.
  - Confirming that the references cited in the text and listed in the references section are in line with NLM.
- Copyright Transfer Form
- Author Form
- Permission of previous published material if used in the present manuscript
  - Acknowledgement of the study "in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration.
  - Statement that informed consent was obtained after the procedure(s) had been fully explained. Indicating whether the institutional and national guide for the care and use of laboratory animals was followed as in "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals".
- Title page
  - The category of the manuscript
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Short title (running head) both in Turkish and in English
  - All authors' names and affiliations (institution, faculty/department, city, country), e-mail addresses
  - Corresponding author's email address, full postal address, telephone and fax number
  - ORCIDs of all authors.





# İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

- Main Manuscript Document
  - The title of the manuscript both in Turkish and in English
  - Abstracts both in Turkish and in English (250 words). (Case report's abstract limit is 200 words)
  - Key words: 3 - 6 words both in Turkish and in English
  - Main article sections
  - References
  - Acknowledgement (if exists)
  - All tables, illustrations (figures) (including title, description, footnotes)

Editor: M. Lale Öcal  
Address: Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine Deanery, Turgut Özal Cad. 34093, Çapa, Fatih, Istanbul, Turkey  
Phone: +90 212 414 21 61  
E-mail: itfdergisi@istanbul.edu.tr

Publisher: Istanbul University Press  
Address: İstanbul Üniversitesi Merkez Kampüsü, 34452 Beyazıt, Fatih / Istanbul - Turkey  
Phone: +90 212 440 00 00


## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### ARAŞTIRMA / RESEARCH

- 168** THE ROLE OF 18F-FDG PET-CT IN DIAGNOSIS AND PREDICTION OF PROGNOSIS IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA  
*MALİGN PLEVRAL MEZOTELYOMA AYIRICI TANISI VE PROGNOZUNDA 18F-FDG PET/BT'NİN ROLÜ*  
Duygu Has ŞİMŞEK, Serkan KUYUMCU, Yasemin ŞANLI, Zeynep Gözde ÖZKAN, Berker ÖZKAN, Cüneyt TÜRKMEN, Emine Dilek YILMAZBAYHAN, Ayşe MUDUN
- 174** ATRIAL FİBRİLASYON NEDENİYLE KAROTİS ENDARTERECTOMİSİ GEÇİREN HASTALARDA POSTOPERATİF ANTIKOAGÜLAN VE ANTIAGREGAN STRATEJİSİ - TEK MERKEZ TECRÜBESİ  
*POSTOPERATIVE ANTICOAGULANT AND ANTIAGGREGANT STRATEGY FOR THE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING CAROTID ENDARTERECTOMY - SINGLE CENTER EXPERIENCE*  
Didem Melis ÖZTAŞ, Murat UĞURLUCAN, Hakkı Tankut AKAY, İbrahim ERDİNÇ, Kubilay AYDIN, Ufuk ALPAGUT
- 180** CANLI DONÖR KARACİĞER NAKİL SONRASI BİLİYER KAÇAKLARIN PERKÜTAN TEDAVİSİ  
*PERCUTANEOUS TREATMENT OF BILE LEAKAGE AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION*  
Sadık SERVER, Koray GÜVEN
- 186** THE EFFECTS OF BALNEOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN TREATED WITH PHYSICAL THERAPY: A PILOT STUDY  
*FİZİK TEDAVİ UYGULANAN KRONİK BEL AĞRILI YAŞLILARDA BALNEOTERAPİNİN TEDAVİYE ETKİSİ: PİLOT ÇALIŞMA*  
Kağan ÖZKUK, Erdal DİLEKÇİ
- 193** LASER-ASSISTED-INDOCYANINE-GREEN-ANGIOGRAPHY VERSUS CONVENTIONAL ASSESSMENT TO PREDICT OR LOCATE NECROTIC AREAS ON MASTECTOMY FLAPS: A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL  
*MASTEKTOMİ FLEBİ NEKROZUNU TAHMİN YA DA LOKALİZE EDEBİLEN LAZER YARDIMLI İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİOGRAFİNİN KONVANSİYONEL YÖNTEMLE KIYASLANMASI: PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA*  
Fatih Levent BALCI, Cihan URAS
- 199** STANDART HASTA İLE EĞİTİMİN PROFESYONEL DEĞERLERE ETKİSİ  
*THE EFFECT OF STANDARDIZED PATIENT EDUCATION ON PROFESSIONAL VALUES*  
Yeşim ŞENOL, Selen BOZKURT, Ender TERZİOĞLU
- 206** PREİMLANTASYON EMBRİYO GELİŞİM DURAKLAMASININ YARDIMLA ÜREME TEDAVİSİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ  
*THE EFFECT OF PREIMPLANTATION EMBRYO DEVELOPMENT ARREST ON ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT RESULTS*  
Sibel BULGURCUOĞLU-KURAN, Bilge ÖZSAİT-SELÇUK
- 212** COLPOSCOPIC EXAMINATION IN CYTOLOGY NEGATIVE WOMEN WHO TESTED POSITIVE FOR NON-16/18 HPV TYPES  
*HPV TİP 16 VE 18 DIŞINDA POZİTİF, SMEAR SONUCU NORMAL HASTALARIN KOLPOSKOPİK İNCELENMESİ*  
Ramazan DENİZLİ, Önder SAKİN, Ali Doğukan ANĞIN, Muzaffer Seyhan ÇIKMAN, Zehra Meltem PİRİMOĞLU
- 219** THE KNOWLEDGE, ATTITUDE AND BEHAVIOR OF MOTHERS WITH CHILDREN AGED 0-6 YEARS ON HOME ACCIDENTS AND PREVENTIVE MEASURES  
*0-6 YAŞ GRUBU ÇOCUĞU OLAN ANNELERİN EV KAZALARI VE KORUNMA YOLLARI KONUSUNDAKİ BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARI*  
Müge ÜÇÜNCÜ, Muhammed ÜÇÜNCÜ, Dilek TOPRAK
- LİTERATÜR DERLEMESİ / LITERATURE REVIEW**
- 229** MİDÜRETRAL SLİNG CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI  
*COMPLICATIONS OF MIDURETHRAL SLING OPERATIONS*  
Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN, Emircan ERTÜRK, Cenk YAŞA

# THE ROLE OF 18F-FDG PET-CT IN DIAGNOSIS AND PREDICTION OF PROGNOSIS IN MALIGNANT PLEURAL MESOTHELIOMA

## MALIGN PLEVRAL MEZOTELYOMA AYIRICI TANISI VE PROGNOZUNDA 18F-FDG PET/BT'NİN ROLÜ

Duygu Has ŞİMŞEK<sup>1</sup> , Serkan KUYUMCU<sup>1</sup> , Yasemin ŞANLI<sup>1</sup> , Zeynep Gözde ÖZKAN<sup>1</sup> , Berker ÖZKAN<sup>2</sup> ,  
Cüneyt TÜRKMEN<sup>1</sup> , Emine Dilek YILMAZBAYHAN<sup>3</sup> , Ayşe MUDUN<sup>1</sup> 

Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, <sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, <sup>2</sup>Department of Thoracic Surgery, <sup>3</sup>Department of Pathology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** D.H.S. 0000-0001-6945-2003; S.K. 0000-0002-1158-5361; Y.S. 0000-0002-1267-2379; Z.G.O. 0000-0003-0360-358X; B.O. 0000-0003-2157-4778; C.T. 0000-0003-0912-8214; E.D.Y. 0000-0002-4836-567X; A.M. 0000-0002-5533-0969

**Cite this article as:** Has-Simsek D, Kuyumcu S, Sanli Y, Ozkan ZG, Ozkan B, Turkmen C, Yilmazbayhan ED, Mudun A. The role of 18F-FDG PET/CT in diagnosis and prediction of prognosis in malignant pleural mesothelioma. J Ist Faculty Med 2019;82(4):168-73.  
doi: 10.26650/IUITFD.2019.0019

### ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study is to evaluate the performance of 18F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of malignant and benign pleural disease as well as its prognostic value in the malignant pleural mesothelioma (MPM).

**Methods:** Fifty-eight patients who underwent 18F-FDG PET/CT due to diffuse or nodular pleural thickening determined on conventional CT were retrospectively analyzed. 18F-FDG PET/CT scans were evaluated visually and semiquantitatively using maximum standardized uptake value (SUVmax). Mediastinal blood pool SUVmax was used as a threshold value for defining positive/negative accumulation of tracer. 18F-FDG PET/CT findings were compared with histopathological and survival data. Patients were followed up clinically/radiologically.

**Results:** Thirty-eight of fifty-eight patients (65.5%) had FDG (+) pleural lesions; 28/38 patients (73.6%) were diagnosed MPM and 10/38 patients (26.4%) were determined benign pleural disease histopathologically. 20/58 scans (34.5%) were negative, and 18 of them were assumed benign based on two years follow-up, whereas 2 patients were diagnosed MPM by biopsy due to radiologic progression. Sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive, and negative predictive values were 93%, 64%, 79%, 73%, and 90% respectively. Median overall survival was found to be 14.5 months. Higher SUVmax level (SUVmax>7.4) was associated with shorter survival (13 vs. 24 months)(p=0.032).

**Conclusion:** 18F-FDG-PET/CT is a sensitive imaging method for differential diagnosis of malignant/benign pleural lesions,

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, malign ve benign plevril hastalığın ayırıcı tanısında 18F-FDG PET/BT'nin performansı ve malign plevril mezotelyomadaki (MPM) prognostik değerini incelemektir.

**Yöntem:** Konvansiyonel BT'de saptanan diffüz ya da nodüler plevril kalınlaşma nedeniyle 18F-FDG PET/BT çekilen 58 hasta retrospektif olarak incelendi. 18F-FDG PET/BT taramaları, maksimum standartlaştırılmış uptake değeri (SUVmax) kullanılarak görsel ve yarı kantitatif olarak değerlendirildi. Pozitif/negatif tutulum ayırımında eşik değeri olarak mediastinal kan havuzu SUVmax değerleri kullanıldı. 18F-FDG PET/BT bulguları, histopatolojik bulgular ve sağkalım verileri ile karşılaştırıldı. Hastalar klinik ve radyolojik olarak takip edildi.

**Bulgular:** 58 hastanın 38'inde (%65,5) plevril lezyonlar FDG pozitif; 28/38 hastada (%73,6) MPM ve 10/38 hastada (%26,4) benign plevril hastalık tanısı histopatolojik olarak saptandı. Negatif 20/58 taramanın (%34,5) 18'i iki yıllık takip ile benign hastalık kabul edilirken radyolojik progresyon saptanan 2 hastaya MPM tanısı kondu. Duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler sırasıyla %93, %64, %79, %73 ve %90 idi. Ortanca genel sağkalım süresi 14,5 ay olarak bulundu. Daha yüksek SUVmax düzeyi (SUVmax> 7,4), daha kısa sağkalım ile ilişkili bulundu (13 ay; 24 ay) (p=0,032).

**Sonuç:** 18F-FDG PET/BT, malign/benign plevril lezyonların ayırıcı tanısı için duyarlı bir görüntüleme yöntemi olup biyopsi hedefinin belirlenmesi ve hastaların yönetiminde etkilidir.

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** dr.duyguhas@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 01.03.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 21.06.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 02.07.2019 • **Accepted/Kabul:** 12.07.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 26.08.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

indicates the target of biopsy, and effects the management of patients. SUVmax of MPM has a potential role for predicting the prognosis.

**Keywords:** Mesothelioma, PET/CT, FDG

MPM SUVmax değeri prognozu öngörme potansiyeline sahiptir.

**Anahtar Kelimeler:** Mezotelyoma, PET/BT, FDG

## INTRODUCTION

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a malignant transformation of mesothelial cells and the incidence of disease increases with occupational and environmental asbestos exposure history (1). Early and accurate diagnosis has a critical impact on the management of the disease because of its limited response to various combinations of multimodal therapy. Patients are mostly diagnosed in the advanced stage, which leads to poor overall survival (OS). Mean OS is approximately 12 months and depends on various factors, such as age, gender, and histopathological subtype (2,3). CT is the initial step for diagnosis, however, MPM cannot be differentiated from benign pleural disease occasionally, by established CT criteria (4).

18F-FDG PET/CT has been widely used for diagnosis, staging, therapy response, and prognostic information of cancer for many years with high accuracy rates. Due to the nature of the disease, malignancies generally have a higher glucose metabolism, which leads 18F-FDG PET/CT to differentiate benign from malignant disease. In literature, several studies have evaluated the differential diagnosis of 18F-FDG PET/CT in pleural disease and reported different values of sensitivity and specificity (5-8). In this regard, we evaluated the performance of 18F-FDG PET/CT in the detection of MPM as well as its prognostic value using SUVmax as a semiquantitative measure.

## MATERIALS-METHODS

### Patients

A total of 58 patients who underwent 18F-FDG PET/CT at our clinic between 2010- 2015 for differential diagnosis of diffuse or nodular pleural thickening determined on conventional CT were included in this retrospective study (mean age: 57 years, range: 41-77). Patients who had previous pleurodesis or invasive diagnostic procedures were excluded from the study to prevent false positive results. Demographic, clinic, and histopathological data was collected and patients were followed up until the time of death or the deadline of the study. The patient characteristics are shown in Table 1.

### 18F-FDG PET/CT Acquisition and Image Interpretation

All patients were asked to come for scanning after at least 4 hours of fasting. Images were obtained on a dedicated PET/CT scanner (Biograph TruePoint PET/CT; Sie-

**Table 1:** Patient demographic and clinical characteristics

<b>Age mean (range)</b>	<b>58(36-77)</b>
<b>Gender</b>	
Male	n:38
Female	n:20
<b>Histological subtype</b>	
Epithelioid	n:9
Biphasic	n:6
Unknown	n:15
Asbestos exposure	n:11
Smoking	n:18
Asbestos+ Smoking	n:7
<b>Basal CT Findings</b>	
Diffuse pleural thickening	n:47
Nodular pleural thickening	n:11
<b>Histopathological evaluation</b>	
Thoracentesis	n:2
Closed pleural biopsy	n:11
Medical thoracoscopy	n:5
VATS	n:30
<b>Treatment</b>	
Chemotherapy	n:18
Surgery	n:9
Radiation	n:3
<b>Prognosis</b>	
Alive	n:32
Death	n:25
Unknown	n:1

mens Healthcare. Erlangen, Germany), 60 minutes after intravenous injection of 350-450 MBq of FDG. CT acquisition was performed on a spiral CT scanner, with a slice thickness of 4 mm and a pitch of 1. After transmission scan, 3D PET acquisition was taken for 2-3 minutes per bed position for 5-8 bed positions. CT-based attenuation correction of the emission images was employed. CT-based attenuation correction of the emission images was used. PET images were reconstructed by the iterative

method using ordered-subset expectation maximization (OSEM; 2 iterations and 8 subsets). After completion of PET acquisition, the reconstructed attenuation-corrected PET images, CT images, and fused images of matching pairs of PET and CT images for review in axial, coronal, and sagittal planes and in maximum intensity projections, three-dimensional cine mode. Images were reviewed using dedicated software (Syngo, TrueD VE31A; Siemens).

### Image analysis

The images were assessed visually by two board-certified nuclear medicine physicians. Areas of abnormally increased tracer uptake above the mediastinal blood pool (MBP) were defined positive and for semiquantitative analysis of metabolic activity, regions of interest (ROIs) analysis were performed for the most intense lesions on PET images.

Histopathological evaluation was performed in all FDG positive patients. Biopsy was performed to the pleural lesion with the highest FDG uptake. FDG negative patients were followed up (range:12-72 months) by contrast-enhanced CT with six-month intervals and were histopathologically examined in case of clinical or radiological progression. All false positive patients, confirmed by histopathologic examination were also followed up (range:24-36 months) with contrast-enhanced CT. Additional histopathological examinations were performed in four patients with suspicious radiological progression. The survival analysis was done to the patients with MPM.

### Statistical analysis

Descriptive analyses were performed to provide information on the general characteristics of the study population. The sensitivity, specificity, and cut-off values were calculated for evaluating the clinical test. Mean OS was calculated using the Kaplan-Meier method and the influ-

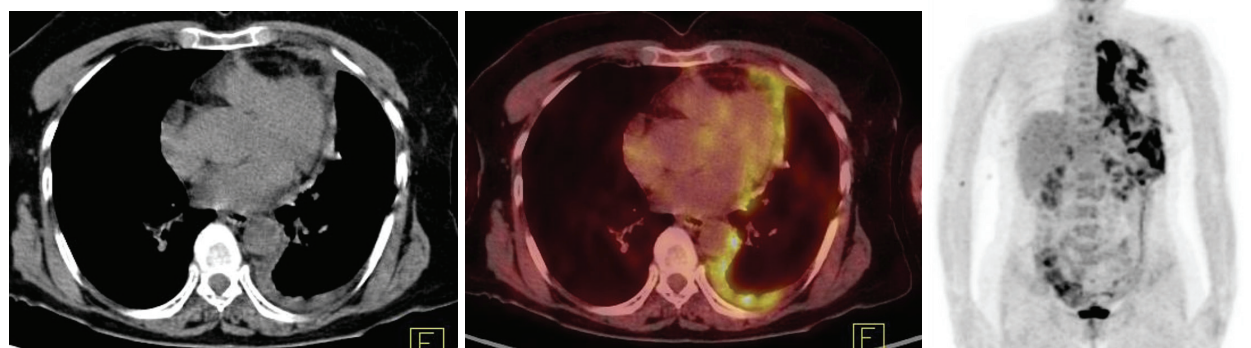
ence of SUVmax on survival was assessed by log rank test. Two Independent Sample T-tests and the Mann Whitney U test were used to compare the variables between the groups. A p-value <0.05 was considered significant. Analyses were performed using commercial software (IBM SPSS Statistics 24, SPSS Inc., an IBM Co., Somers, NY).

### RESULTS

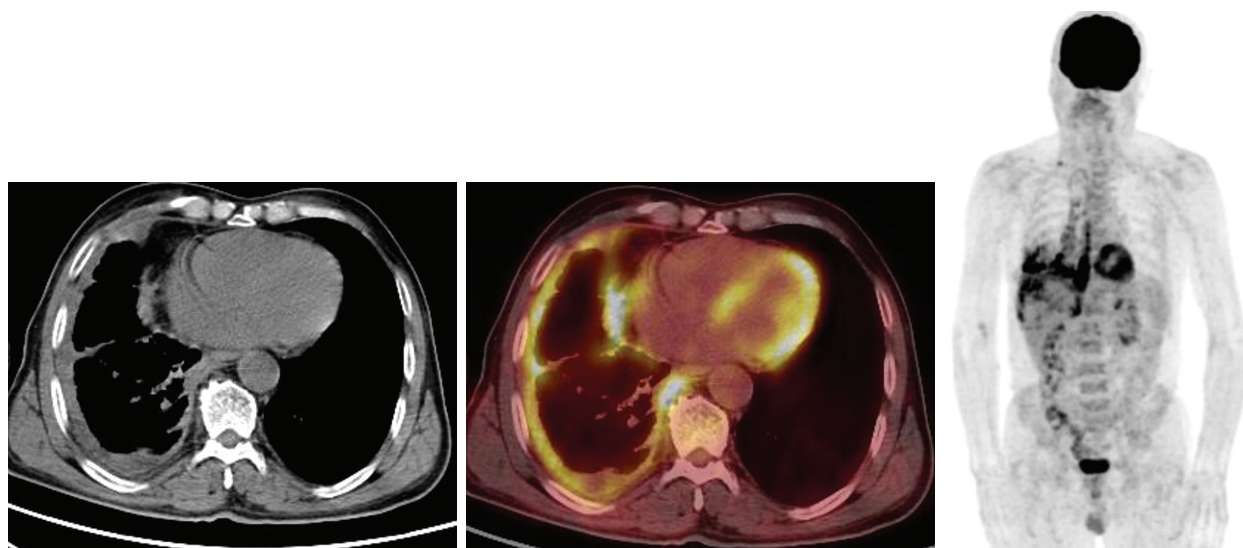
According to 18F-FDG PET/CT results, 38 of 58 patients had FDG positive pleural lesions. 18F-FDG PET/CT was true positive in 28/38 patients (73.6%) whom were histopathologically confirmed as MPM (Figure 1). The histopathological subtypes were epithelioid MPM in nine patients, biphasic MPM in five patients, and the subtype data was unknown in the remaining fourteen patients. Ten patients with FDG uptake were confirmed as tuberculous pleuritis (n:4), chronic pleuritis (n:3), and non-specific inflammatory diseases (n:3) by histopathological examination (Figure 2). Additional histopathological examinations during follow-up were performed in four patients with suspicious radiological progression which was revealed as benign pathology.

No FDG uptake or lower than mediastinal blood pool uptake on pleural lesions were seen in 20/58 patients. Eighteen patients with negative scan (90%) were assumed to be true negative based on clinical and radiological follow up over two years (Figure 3). The remaining two patients were diagnosed MPM histopathologically due to progression of radiological findings during the follow up.

Diagnostic performance of 18F-FDG PET/CT in the detection of MPM was calculated as follows; sensitivity and specificity were 93% and 64%; accuracy, PPV and NPV were 79%, 73%, and 90%, respectively. The SUVmax of patients with MPM was significantly higher (median:8.53;



**Figure 1:** In CT, fusion and MIP images (a,b,c) intense FDG uptake are seen in pleural thickening of left hemithorax (SUVmax:15.6). Biopsy revealed the epithelioid type MPM.



**Figure 2:** A false positive case which was reported suspicious for MPM based on 18F-FDG PET-CT findings was finally diagnosed as chronic pleuritis, histopathologically. In CT, fusion and MIP images (a,b,c) increased FDG uptakes are seen in pleural thickening areas of right hemithorax (SUVmax: 8,5). Patient was alive in five years follow-up without any malignant diagnosis.



**Figure 3:** Extensive nodular thickening of the right pleura in CT images (a) showing no FDG uptake in PET (b) and fusion images (c) (SUVmax: 2.0). The histopathologic examination revealed benign pathology.

range:2.6-25.92) than the non-MPM patients (median:2.55; 1.5-24.73) ( $p<0.01$ ). However, the SUVmax was not significantly different between patients with epithelioid ( $n=9$ ) and biphasic ( $n=6$ ) MPM ( $p=0.111$ ).

Median follow-up time was 26 months (range: 11.5-43.5 months, CI%25-75) and mean OS of patients with MPM was 14.5 months. We found that higher SUVmax levels (SUVmax  $>7.4$ ) were associated with shorter survival (13 months vs. 24 months  $p=0.032$ ). Based on the SUVmax levels of epithelioid MPM, the mean OS was lower in tumors with higher SUVmax (SUVmax  $> 10$ ) than remaining epithelioid MPM group (12 months vs. 23 months), but the statistical analysis could not be performed due to small number of patients ( $n:9$ ).

The MPM staging was evaluated according to the International Mesothelioma Interest Group with 18F-FDG PET/CT, diagnostic CT-MR and histopathological findings (7). Twelve patients had stage 1-2, nine patients had

stage 3, and nine patients had stage 4 disease. Nine patients were operated on, eighteen patients received chemotherapy and three patients were treated with radiotherapy. 18F-FDG PET/CT changed the therapy management in nine patients (30%) with detecting unknown distant metastases or extension to the contralateral pleura, which upstaged the patients to stage 4 disease.

## DISCUSSION

MPM is a malignant transformation of mesothelial cells and has a limited response to multimodal therapy with poor prognosis. The incidence increases with occupational and environmental asbestos exposure history (1). Staging, therapeutic approach, and prognosis of MPM depend on early and correct diagnosis (9). In this regard, 18F-FDG PET/CT provides not only diagnostic information but also may predict disease outcome by using FDG uptake as a semiquantitative measure (10-13).

In our study, 28 MPM patients with pleural thickening showed mild to intense FDG uptake ( $>MBP$ ) and malignancy was confirmed histopathologically. The SUVmax levels of MPM were significantly higher than the benign pleural thickening, similar with previous results (5,7). We compared the SUVmax levels of subtypes in limiting number of patients. However, we did not find any relation between the SUVmax levels of epithelioid and biphasic MPM, likewise the recent published researches (13,14).

Two patients with MPM were evaluated false negatively in 18F-FDG PET/CT due to lower FDG uptake than MBP (SUVmax:2.1-2.6). One of the false negative patients was presented with small nodular pleural thickening, while the other patient had linear thickening. These patients were histopathologically proven to be an unknown subtype of MPM after radiological progression. We believe that, small tumor size, as well as low proliferative activity, could have caused this false negativity.

The sensitivity and the specificity were 93% and 64%; the accuracy, PPV and NPV were 79%, 73%, and 90% respectively. Abe et al. reported the sensitivity of 18F-FDG PET/CT as 100% in a large patient group (n:90) and they also emphasized the importance of the delayed images for differential diagnosis of MPM (13). A meta-analysis by Treglia et al. (n:745) reported the sensitivity of 18F-FDG PET/CT for diagnosis of MPM as 95%, which is comparable to our study (15).

In this study specificity, PPV and accuracy were 64%, 73%, 79% respectively, which is lower than previous studies (5,15,16). In the meta-analysis by Treglia et al. specificity, PPV and accuracy were 82%, 90%, and 90%, respectively. These discordant results are due to a higher number of false positive findings in our study. Granulomatous diseases such as tuberculosis are more frequently seen in Turkey which caused the majority of false positive results in our study. Elboga et al. also reported lower specificity rate for distinguishing malign and benign pleural diseases with 18F-FDG PET/CT in Turkish population as 61.5%, which is comparable to our study (6). Our findings suggest that although FDG PET/CT is a sensitive diagnostic tool in the detection of suspected pleural malignancies, it cannot replace histopathological evaluation. It is also useful for addressing the biopsy target, especially in heterogeneous tumors in order to limit false negative or insufficient results.

18F-FDG PET/CT can predict the prognosis of MPM like other malignities that FDG uptake has shown to be associated with more aggressive behavior. In several studies, a correlation between SUVmax value and survival of MPM has been reported (10-13). We also found that higher SUVmax levels ( $>7.4$ ) were associated with shorter survival than other groups (13 vs 24 months,  $p=0.034$ ). Although statistical analysis could not be performed due to a small number of patients, the mean OS was lower in epithelioid

MPM with higher SUVmax (SUVmax $>10$ ) than remaining epithelioid MPM group (12 months vs. 23 months). Kadota et al. have described that pleomorphic subtype of epithelioid MPM known with poor prognosis was presented with high SUVmax (17). This may explain the poor prognosis of epithelioid MPM patients in our study. SUVmax can be useful for the determination of poor prognosis in epithelioid MPM when subtype of epithelioid is not determined.

The superiority and efficiency of 18F-FDG PET/CT has been reported for staging MPM especially for the assessment of stage 4 disease (18,19). In the present study, nine patients (30%) who had been potentially operable stage 2 or 3 disease were upstaged to stage 4 based on 18F-FDG PET/CT findings which prevented unnecessary surgical interventions.

The limitations of our study are the small number of MPM patients and the missing data on the subtype of MPM.

## CONCLUSION

The results of our study support that 18F-FDG PET/CT is a sensitive imaging method for differential diagnosis of malignant/benign pleural lesions. 18F-FDG PET/CT can also indicate the target of biopsy and effects the management of patients by providing true staging. The SUVmax level of MPM has a role for predicting the prognosis as a noninvasive imaging marker.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- D.H.S., Z.G.O.; Data Acquisition- D.H.S., E.D.Y., B.O., Y.S.; Data Analysis/Interpretation- D.H.S., S.K., C.T., A.M.; Drafting Manuscript- D.H.S.; Critical Revision of Manuscript- Z.G.O., Y.S., S.K., C.T., E.D.Y., B.O., A.M.; Final Approval and Accountability- D.H.S., Z.G.O., Y.S., S.K., C.T., E.D.Y., B.O., A.M.; Supervision- A.M.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- D.H.S., Z.G.O.; Veri Toplama- D.H.S., E.D.Y., B.O., Y.S.; Veri Analizi/Yorumlama- D.H.S., S.K., C.T., A.M.; Yazı Taslağı- D.H.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Z.G.O., Y.S., S.K., C.T., E.D.Y., B.O., A.M.; Son Onay ve Sorumluluk- D.H.S., Z.G.O., Y.S., S.K., C.T., E.D.Y., B.O., A.M.; Süpervizyon- A.M.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79(3):666. [CrossRef]
2. Linton A, Pavlakis N, O'connell R, Soeberg M, Kao S, Clarke S, et al. Factors associated with survival in a large series of patients with malignant pleural mesothelioma in New South Wales. *Br J Cancer* 2014;111(9):1860. [CrossRef]
3. Gorini G, De Gregorio G, Silvestri S, Chellini E, Cupelli V, Costantini AS. Survival of malignant pleural mesothelioma cases in the Tuscan Mesothelioma Register, 1988-2000: a population-based study. *Eur J Cancer Prev* 2005;14(3):195-9. [CrossRef]
4. Hallifax R, Haris M, Corcoran J, Leyakathalikhhan S, Brown E, Srikantharaja D, et al. Role of CT in assessing pleural malignancy prior to thoracoscopy. *Thorax* 2015;70(2):192-3. [CrossRef]
5. Yamamoto Y, Kameyama R, Togami T, Kimura N, Ishikawa S, Yamamoto Y, et al. Dual time point FDG PET for evaluation of malignant pleural mesothelioma. *Nucl Med Commun* 2009;30(1):25-9. [CrossRef]
6. Elboga U, Yılmaz M, Uyar M, Çelen YZ, Bakır K, Dikensoy Ö. The role of FDG PET-CT in differential diagnosis of pleural pathologies. *Rev Esp Med Nucl Ima* 2012;31(4):187-91. [CrossRef]
7. Yildirim H, Metintas M, Entok E, Ak G, Ak I, Dundar E, et al. Clinical value of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiation of malignant mesothelioma from asbestos-related benign pleural disease: an observational pilot study. *J Thorac Oncol* 2009;4(12):1480-4. [CrossRef]
8. Orki A, Akin O, Tasci A, Ciftci H, Urek S, Falay O, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the diagnosis of pleural diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009;57(04):217-21. [CrossRef]
9. Armato III SG, Coolen J, Nowak AK, Robinson C, Gill RR, Straus C, et al. Imaging in pleural mesothelioma: a review of the 12th International Conference of the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer* 2015;90(2):148-54. [CrossRef]
10. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K, Hashimoto M, Tsuchitani T, Tanooka M, et al. Prognostic value of pretreatment volume-based quantitative 18F-FDG PET/CT parameters in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Radiol* 2017;86:176-83. [CrossRef]
11. Incerti E, Broggi S, Fodor A, Cuzzocrea M, Gajate AS, Mapelli P, et al. FDG PET-derived parameters as prognostic tool in progressive malignant pleural mesothelioma treated patients. *Eur J Nucl Med Mol I* 2018;45(12):2071-8. [CrossRef]
12. Sharif S, Zahid I, Routledge T, Scarci M. Does positron emission tomography offer prognostic information in malignant pleural mesothelioma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011;12(5):806-11. [CrossRef]
13. Abe Y, Tamura K, Sakata I, Ishida J, Ozeki Y, Tamura A, et al. Clinical implications of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography at delayed phase for diagnosis and prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Oncol Rep* 2012;27(2):333-8. [CrossRef]
14. Lee S, Ghanem M, Herbertson R, Berlangieri SU, Byrne AJ, Tabone K, et al. Prognostic value of 18 F-FDG PET/CT in patients with malignant pleural mesothelioma. *Mol Imaging Biol* 2009;11(6):473. [CrossRef]
15. Treglia G, Sadeghi R, Annunziata S, Lococo F, Cafarotti S, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of 18F-FDG-PET and PET/CT in the differential diagnosis between malignant and benign pleural lesions: a systematic review and meta-analysis. *Acad Radiol* 2014;21(1):11-20. [CrossRef]
16. Kramer H, Pieterman RM, Slebos D-J, Timens W, Vaalburg W, Koëter GH, et al. PET for the evaluation of pleural thickening observed on CT. *J Nucl Med* 2004;45(6):995-8.
17. Kadota K, Suzuki K, Sima CS, Rusch VW, Adusumilli PS, Travis WD. Pleomorphic epithelioid diffuse malignant pleural mesothelioma: a clinicopathological review and conceptual proposal to reclassify as biphasic or sarcomatoid mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2011;6(5):896-904. [CrossRef]
18. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et al. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004;24(1):105-19. [CrossRef]
19. Plathow C, Staab A, Schmaehl A, Aschoff P, Zuna I, Pfannenber C, et al. Computed tomography, positron emission tomography, positron emission tomography/computed tomography, and magnetic resonance imaging for staging of limited pleural mesothelioma: initial results. *Invest Radiol* 2008;43(10):737-44. [CrossRef]



# ATRIAL FİBRİLASYON NEDENİYLE KAROTİS ENDARTEREKTOMİSİ GEÇİREN HASTALARDA POSTOPERATİF ANTİKOAGÜLAN VE ANTIAGREGAN STRATEJİSİ - TEK MERKEZ TECRÜBESİ

## POSTOPERATIVE ANTICOAGULANT AND ANTIAGGREGANT STRATEGY FOR THE PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION FOLLOWING CAROTID ENDARTERECTOMY - SINGLE CENTER EXPERIENCE

Didem Melis ÖZTAŞ<sup>1</sup> , Murat UĞURLUCAN<sup>1</sup> , Hakkı Tankut AKAY<sup>2</sup> , İbrahim ERDİNÇ<sup>3</sup> , Kubilay AYDIN<sup>4</sup> ,  
Ufuk ALPAGUT<sup>1</sup> 

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, <sup>4</sup>Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Birimi, İzmir, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** D.M.Ö. 0000-0003-4108-6405; M.U. 0000-0001-6643-9364; H.T.A. 0000-0003-1581-5352; İ.E. 0000-0003-1659-2859; K.A. 0000-0002-6376-664X; U.A. 0000-0001-6052-2773

**Cite this article as:** Oztas DM, Ugurlucan M, Akay HT, Erdinc I, Aydin K, Alpagut U. Postoperative anticoagulant and antiaggregant strategy for the patients with atrial fibrillation following carotid endarterectomy - single center experience. J Ist Faculty Med 2019;82(4):174-9. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0003

### ÖZET

**Amaç:** Karotis arter stenozu ve atriyal fibrilasyonun birarada görüldüğü hasta grubunda karotis endarterektomi sonrası antikoagülan tedavi protokolü ile ilgili standart bir prosedür bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda kliniğimizde uyguladığımız tedavi stratejimizi sunmaktayız.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma Haziran 2010 - Aralık 2017 arasında karotis endarterektomisi operasyonunu gerçekleştiren 2 cerrahın verilerinin toplandığı 424 hastayı ve 498 karotis endarterektomisi işlemi içermektedir. Bu hastaların 45'inde kronik veya paroksizmal atriyal fibrilasyon mevcuttu. Hastalar warfarin ve aspirin tedavisi almaktaydı. Ortalama yaş 63,4±7,9 idi. Hastalardan 27'si kadın 18'i erkekti. 37 hastada hipertansiyon, 17 hastada diyabetes mellitus mevcuttu. Hastaların 9'una bilateral karotis arter stenozu nedeniyle cerrahi işlem uygulandı. 33 hasta semptomatikti. 11 hastada koroner arter hastalığı, 5 hastada kardiyak valvuler patoloji mevcuttu.

**Bulgular:** Hastaların tamamında lokorejyonel anestezi ile karotis endarterektomisi yapıldı. Erken mortalite 1 hastada hipertansif intrakraniyal kanama sebebiyle gerçekleşti. Hastaları ortalama takip süresi 68,4±19,2 ay idi. Takiplerde 1 hastada komorbid faktörlere bağlı sebepler, 1 hastada malignite nedeniyle geç dönemde mortalite gerçekleşti. Hastaların 3'ünde insizyon böl-

### ABSTRACT

**Objective:** Literature does not contain a standard procedure about anticoagulant therapy aimed at patients with atrial fibrillation and carotid artery stenosis following carotid endarterectomy. In this paper, we present our therapy modality at these patients in our clinic.

**Material and Method:** The study includes 424 patients and 498 carotid endarterectomy operations performed by two surgeons with the same technique between June 2010 and December 2017. Forty-five patients had chronic or paroxysmal atrial fibrillation. Therefore, the patients were receiving Coumadin and aspirin. The median age was 63.4±7.9. There were 27 female and 18 male patients. Thirty seven patients were hypertensive and 17 patients were diabetic. Nine patients underwent bilateral carotid endarterectomy operations. Thirty three patients were symptomatic. Eleven patients had coronary artery disease and 5 patients had cardiac valvular pathologies.

**Results:** The whole carotid endarterectomy operations were performed under locoregional anesthesia. Early mortality occurred in one patient because of hypertensive intracranial bleeding. The median follow up period was 68.4±19.2 months. One patient was lost due to aging and co-morbid factors and one patient was lost due to malignancy in late follow up period. Three

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** didemmelisoztas@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 06.01.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 19.02.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 26.02.2019 • **Kabul/Accepted:** 12.03.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 29.07.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

gesinde hematoma nedeniyle revizyon gerekti; fakat eksplorasyonda aktif kanama odağı tespit edilemedi. Hiçbir hastada takipleri sırasında restenoz saptanmadı.

**Tartışma:** Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda karotis endarterektomi sonrası antikoagulan tedavi protokolü açısından daha geniş ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır. Biz hastalarımızda INR değerini 2-3 arasında tutacak şekilde warfarin tedavisi ile günlük 100 mg aspirin kombinasyonunu tedavi stratejisi olarak uygulamayı tercih ettik.

**Anahtar Kelimeler:** Karotis arter stenozu, atrial fibrilasyon, karotis endarterektomisi

## GİRİŞ

Karotis arter hastalığı özellikle ilerleyen yaş ile birlikte artan sıklıkla görülmektedir (1). İnmeye yol açması nedeniyle ciddi morbidite ve mortalite sebepleri arasındadır (1). Hastaların tedavisinde her ne kadar endovasküler girişimler de uygulanabilirse de karotis endarterektomisi günümüzde hala altın standart tedavi yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Atriyal fibrilasyon, iskemik veya valvüler hastalıklar ve konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak patolojiler kaynaklı veya idyopatik olarak görülebilmektedir (2). Persistan aritmilerin en sık görülen tipidir ve ileri yaş grubunda artan bir sıklıkla karşımıza çıkmaktadır (3).

Her iki patoloji de ileri yaş popülasyonun hastalığı olarak karşımıza çıktığından, karotis arter hastalığı ile atriyal fibrilasyonun bir arada bulunabilme olasılığı artmaktadır. Karotis endarterektomi ile karotis arter hastalığı tedavi edilen bu hasta grubunda postoperatif dönemde uygulanacak antikoagulan tedavi protokolü ile ilgili her hangi bir kılavuz yoktur. Biz bu yazıda atriyal fibrilasyonu olup, karotis endarterektomisi geçiren hastalarımızda uyguladığımız medikal tedavi stratejisini sunmaktayız.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Haziran 2010-Aralık 2017 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda en yüksek yoğunluğa sahip 2 cerrah tarafından karotis endarterektomisi yapılan atriyal fibrilasyon hastası 45 vaka retrospektif olarak incelendi. Hastalar yaş, cinsiyet, diyabetes mellitus öyküsü, hipertansiyon öyküsü, sigara içiciliği, böbrek yetmezliği, pulmoner, kardiyak ve vasküler patoloji öyküsü açısından demografik özelliklerine göre irdelendi (Tablo 1). Takiplerinde erken ve geç mortalite, re-eksplorasyon gerekliliği, nörolojik olaylar, yoğun bakım süresi ve hastanede kalış süresi ile kanama açısından incelendiler (Tablo 2).

Çalışmaya atriyal fibrilasyon sebebiyle Coumadin ve aspirin (<300 mg) tedavisi almakta olan hastalar dahil edildi. Hastaların tanısında doppler ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi anjiyog-

rafisi kullanıldı. Karotis arter stenozu saptanan hastalara 20 mg dozunda atorvastatin başlandı. Kardiyak semptomları olan hastalara koroner anjiyografi yapıldı ve endikasyonu olan hastalarda perkütan ya da cerrahi girişimler gerçekleştirildi. Yeni jenerasyon antikoagulan kullanan, karotis arter stenozuna endovasküler tedavi uygulanan, karotis arter stenozu ile birlikte koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastalar çalışma dışı bırakıldı.

**Conclusion:** The large and multi-centered studies are needed for the anticoagulant therapy protocol for the patients with atrial fibrillation following carotid endarterectomy. We prefer combination of warfarin, providing INR value between 2-3, and 100 mg aspirin per day at our patients as therapy modality.

**Keywords:** Carotid artery stenosis, atrial fibrillation, carotid endarterectomy

Cerrahi girişim planlanan hastalarda INR'yi düşürmek amacıyla operasyondan yaklaşık bir hafta önce Coumadin

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

	Hasta sayısı	Oran
Kadın/Erkek	27/18	%60/40
Kronik atriyal fibrilasyon	34	%75
Paroksizmal atriyal fibrilasyon	9	%20
Hipertansiyon	37	%82
Diyabetes mellitus	17	%37
Bilateral karotis arter stenozu	9	%20
Semptomatik/asemptomatik	33	%73/27
Koroner arter hastalığı	11	%24
Kardiyak valvular patoloji	5	%11
Kronik böbrek yetmezliği	3	%6
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı	7	%15

**Tablo 2:** Hastaların postoperatif takip özellikleri

	Hasta sayısı	Oran
Erken mortalite	1	%2
Geç mortalite	2	%4
Shunt gereksinimi	4	%8
Minör nörolojik defisit	28	%62
Eritrosit süspansiyon transfüzyonu	2	%4
Re-eksplorasyon	3	%6

kesildi ve INR değeri normale dönünceye dek günde iki kez subkutan olarak 0,1 mg/kg dozunda düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin sodyum, Clexane, Sanofi Winthrop Endüstrisi, Maisons-Alfort/Fransa) başlandı. Bilateral lezyonu olan hastalarda kontralateral tarafın operasyonuna dek tedaviye subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin ile devam edildi. Operasyon sonrası ilk gün düşük molekül ağırlıklı heparinin yanında Coumadin tedavisine tekrar başlandı ve hedef INR değerine ulaşılması ile birlikte subkutan heparin kesildi.

### Cerrahi teknik

Operasyonlar derin ve yüzeysel servikal lokorejyonel anestezi ile yapıldı. Superfisyal servikal blok amacıyla 10 cc %0.05 bupivakain, 6 cc %2 lidokain ve 4 cc salin kombinasyonu sternokleidomastoid kasın laterali boyunca subkutan olarak yapıldı. C2, C3 ve C4 vertebralarının transvers proçes seviyelerine derin servikal blok yapıldı. Aspirasyonla kan gelmediği görüldükten sonra lidokain hidroklorid ve bupivakain hidroklorid enjeksiyonu yapıldı. Bupivakain hidroklorid maksimum dozu 2-3 mg/kg olarak belirlendi. İnfiltrasyon anesteziyi olarak insizyon hattına ek doz subkutan prilokain hidroklorid uygulandı. Hastanın ağrı hissetmesi durumunda operasyon boyunca ek doz prilokain hidroklorid uygulandı. Prilokain hidroklorid maksimum dozu 5 mg/kg olarak belirlendi. Hastanın konforu, uyumluluğu ve kooperasyonu amacıyla intraoperatif remifentanil (0,025-0,05 mg/kg/dk) uygulandı. Kan basıncı kontrolü için devamlı nitrogliserin infüzyonu kullanıldı. Gereklik halinde ek doz diltizem ve metoprolol kullanıldı. Klempler kaldırıldıktan sonra midazolam verildi. Klempleme öncesi sistemik heparin (100 IU/kg) yapıldı ve prosedür sonrası antagonize edilmedi. Klemp testi sırasında nörolojik semptom gelişen hasta grubunda shunt kullanıldı (4).

Sternokleidomastoid kasa paralel yapılan insizyonla operasyona başlandı. Ana karotis arter, internal karotis arter ve eksternal karotis arter hazırlandı, dönüldü. Sistemik 5000 IU heparin enjeksiyonunu takiben arterler klempe edildi. Hastanın bilinç durumu ve nörolojik muayenesi sözel uyaranlara olan yanıtları ve kontralateral alt ve üst ekstremitelerinin hareket yeteneği değerlendirilerek yapıldı ve arteriotomi yapıncaya dek 2-3 dakika teste devam edildi. Nörolojik patoloji saptanması durumunda shunt kullanılarak işleme devam edildi. Tüm hastalarda arteriotomi yama ile kapatıldı. Bilateral karotis arter lezyonu olan hastalardan semptomatik olanlarda semptomatik taraf, asemptomatik hastalarda daha ciddi lezyonu olan tarafın operasyonuna öncelik verildi.

### SONUÇLAR

Kliniğimizde karotis endarterektomisi yapılan 424 hastasının 45'inde atriyal fibrilasyon mevcuttu. Retrospektif olarak incelenen bu hasta grubuna totalde 54 karotis endarterektomi operasyonu uygulandı. Hastaların 36'sında

kronik, 9'unda paroksizmal atriyal fibrilasyon mevcuttu. Ortalama yaş 63,4±7,9 yıl idi. Hastalardan 27'si kadın 18'i erkekti. 37 hastada hipertansiyon, 17 hastada diyabetes mellitus öyküsü mevcuttu. Hastaların 9'unda bilateral karotis arter stenozu mevcuttu. 33 hasta semptomatikti. 11 hastada koroner arter hastalığı, 5 hastada kardiyak valvuler patoloji vardı. 35 hastada idiyopatik atriyal fibrilasyon vardı. Hastaların tümü aktif sigara içicisi veya öyküsünde sigara içim öyküsü olan hastalardı. Semptomatik olan 33 hastanın ortak semptomları baş dönmesi, göz kararması, denge kaybı idi. 5 hastada hemiparezi ile seyreden geçirilmiş kalıcı inme bulguları mevcuttu. 3 hastada kronik böbrek yetmezliği, 7 hastada kronik obstrüktif akciğer akciğer hastalığı, 2 hastada myelodisplastik sendrom vardı.

Ortalama klemp süresi 32,3±7,2 dakika ve ortalama operasyon süresi 79,4±15,2 dakika bulundu. Hiçbir hastada operasyon sırasında mortalite ve inme oluşmadı. 3 hastada klemp testi sırasında nörolojik bozulma görülmesi üzerine Pruit-Inahara (LeMaitre Vascular, Burlington, Massachusetts, A.B.D) veya tarafımızca yapılan (4) shunt kullanıldı.

28 hastada platisma sinirleri, hipoglossus siniri ve dalları ile ilişkili olarak minör nörolojik defisit gelişti; hastaların takipleri sırasında spontan olarak gerilediği gözlemlendi. Hematokrit değerinin %24'ün altına düşmesi sebebiyle kronik böbrek yetmezliği olan 1 hastaya 2 ünite (1 ünite eritrosit süspansiyonu yaklaşık 200 cc), myelodisplastik sendromu olan 1 hastaya 1 ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. 3 hastada (2 acil, 1 elektif) kanama sebebiyle revizyon gereksinimi oldu. 72 yaşında kadın hastada operasyon sonrası sekizinci saatte insizyon bölgesindeki şişlik sonrası ani gelişen dispne nedeniyle acil trakeotomi yapıldı ve insizyon bölgesi eksplore edildi. Kronik böbrek yetmezliği olan 1 hastaya postoperatif 8. günde yara eksplorasyonu gereksinimi oldu. Sağ hemipleji ile tarafımıza başvuran ve bilateral karotis arter stenozu nedeniyle ilk olarak sol karotis endarterektomi yapılan 1 hasta, kontralateral tarafın operasyonundan sonra serviste sorunsuz takip edilirken konfüzyon gelişmesi sonucu yoğun bakım ünitesine transfer edildi. Sol karotis endarterektomi operasyonunun postoperatif 9. gününde olan ve dirençli hipertansiyonu olan hastanın insizyon bölgesinde hematoma gelişmesi üzerine hasta acil koşullarda re-eksplorasyon amacıyla ameliyathaneye alındı. Re-eksplorasyon yapılan hastalarda herhangi bir kanama odağı saptanamadı, sızıntı tarzı kanamalar ile karşılaşıldı. Postoperatif erken dönemde 1 hastada hipertansif intrakraniyal kanama sebebiyle mortalite gözlemlendi. Operasyonu sorunsuz olarak atlatan hastanın ani bilinç kaybı nedeniyle çekilen kraniyal tomografisinde majör intrakraniyal kanama görüldü ve hasta postoperatif 4. günde kaybedildi. Konfüzyon nedeniyle yoğun bakıma indirilen hastada bilinç kaybı gelişmesi üzerine çekilen bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntülemelerde yeni

iskemi/inme veya kanama lehine bulguya rastlanmadı. Yapılan EEG'de jeneralize nöbet tarzı bulgular saptanan ve genel durumu kötüleşen hasta entübe halde yoğun bakımda takip edilmektedir.

Erken dönemde kaybettiğimiz, trakeotomi uyguladığımız ve entübe halde hala yoğun bakımda takip etmekte olduğumuz hastamız hariç tutulduğunda hastaların ortalama yoğun bakım yatış süresi 17,2±9,4 saat, hastanede kalış süresi 62,8±7,2 saat idi. Ortalama takip süresi 68,4±19,2 ay idi. Takipler sırasında 84 yaşındaki erkek hastamız, preoperatif akciğer filmi tamamen normal olmasına rağmen operasyondan 8 ay sonra akciğer kanseri nedeniyle kaybedildi. 83 yaşındaki bir başka hastamızı ilerleyen yaşa ve komorbid faktörlere bağlı olarak 17. ayda kaybettik. Geri kalan hastalar INR kontrolleri için çeşitli merkezlere başvurmaları nedeniyle düzenli olarak takip edilebildi. Takipler sırasında hiç bir hastada majör kanamaya rastlanmadı. Uygun INR değeri ayarlanması için coumadin dozunda gerekli ayarlamalar yapıldı. Hiç bir hastada takipler sırasında nörolojik olay ya da girişim gerektirecek restenoz görülmedi.

## TARTIŞMA

Atriyal fibrilasyon inme ile ilişkili olan en yaygın kardiyak ritim bozukluğudur (3). İleri yaş hasta grubunda daha sık karşılaşılabılır ve genellikle hastalarda bulunan komorbid faktörler nedeniyle klinik daha kötü seyredebilmektedir (3). İdiyopatik olabildiği gibi, atriyal veya ventriküler dilatasyon, valvüler veya iskemik kalp hastalıklarına bağlı kardiyak yapısal anomalilerden de kaynaklanabilmektedir (2).

Karotis arter stenozu ileri yaşlarda sık görülen bir patolojidir. 60 yaş sonrası hastaların yaklaşık %8'inde asemptomatik olarak var olduğu bildirilmektedir (5). Çok damar koroner arter hastalığı ve paroksizmal atriyal fibrilasyonu olan hastalarda artan sıklıkta görülmektedir ve bu hastalarda karotis arter görüntülemesi yapılması önerilmektedir (6). Bu patolojilerin ortak özelliği ileri yaş grubunda sık görülmeleri olup; bunun dışında diyabetes mellitus, sigara içiciliği, yüksek kan kolesterolü, hipertansiyon gibi faktörler de vasküler hastalık riskini artırmaktadır.

Atriyal fibrilasyonu olan hastalarda proksimal arteriyel oklüzyona daha sık rastlanmaktadır (5, 7). Karotis endarterektomi yapılan hastalarda kronik atriyal fibrilasyon sıklığı literatürde yaklaşık %4-12 arasındadır (2, 8). Kadın cinsiyet, ileri yaş, sistemik emboli öyküsü ve daha yüksek BNP oranlarının proksimal karotis oklüzyonları ile ilişkili olduğunu ve bu faktörlere sahip atriyal fibrilasyon tanılı hastaların geniş kardiyak trombüse eğilimli olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (7).

Karotis arter stenozu ileri yaş hastalarda iskemik inmenin majör sebeplerinden biridir (9). %50'nin üzerinde semptomatik karotis arter stenozu saptanan hastalarda en iyi

tedavi seçeneği cerrahi yaklaşımdır. Cerrahi riski yüksek olan hastalarda karotis arter stentleme tercih edilen tedavi seçeneğidir (9). Karotis arter stenozu olan hastalarda medikal tedavide antiagreganlar tercih edilmektedir (10). Ayrıca karotis endarterektomi sonrası uygulanan antikoagülan ve antiplatelet tedavinin hastalarda surviyi uzatıcı etkisi olduğu düşünülmektedir (11). Kanama riski açısından değerlendirildiğinde hastaların yaklaşık %8'inde postoperatif kanama saptanmakta ve yaklaşık %4,7'sinde kanamaya bağlı reoperasyon gerekliliği doğmaktadır (12).

Atriyal fibrilasyon inme riskini artırarak tüm dünyada mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. İnme açısından yüksek riskli hastalarda oral antikoagülan kullanımı yaygındır. Vitamin K antagonistleri tedavide büyük yer kaplamaktadır. Bunun yanında direkt trombin inhibitörleri ve faktör Xa inhibitörleri gibi yeni nesil ajanlar da tedavide etkindir (13). Non-valvüler atriyal fibrilasyon ile ilişkili inme tedavisinde efektif antikoagülan kullanımı ile inme riski yaklaşık %60 oranında azalmaktadır (14).

Karotis endarterektomi sonrası tedavide antiagreganlar, atriyal fibrilasyonu olan hastaların tedavisinde ise antikoagülanlar yaygın oranda kullanılmaktadır (10). Antiplatelet tedavinin asemptomatik karotis arter stenozu olan hastalarda inmeyi ve stenoz progresyonunu önleyici etkisi için çok az kanıt mevcutken; semptomatik hastalarda rekürren inmeyi güçlü şekilde önlediği bilinmektedir (15). Bunun yanı sıra karotis endarterektomisi yapılacak hastalarda perioperatif antitrombotik tedavide klopidogrel kullanımı hastadan hastaya değişir, aspirin ise standart tedavi protokolü içinde bulundurulmalıdır (15).

Atriyal fibrilasyon nedeniyle warfarin kullanan hastalarda tedaviye rağmen inme görülebilmektedir. Bu hastaların %20'sinde ciddi karotis stenozu da birlikte saptanabilmektedir (16). Fakat antikoagülan tedavi alan hastalarda bu tromboembolik olayların hangi mekanizmayla oluştuğu bilinmemektedir. Literatürde atriyal fibrilasyonu olan ve karotis endarterektomi veya karotis arter stentleme yapılan hastalarda postoperatif inme, kardiyak komplikasyonlar ve postoperatif mortalitenin daha yüksek olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (8). Atriyal fibrilasyona zemin hazırlayan konjestif kalp yetmezliği, iskemik veya valvüler hastalıklar, dilate atriyum gibi kardiyak patolojilerin bu duruma sebebiyet verdiği düşünülmektedir (8).

Ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda yapılan bir çalışmada warfarin tedavisi alan hastalar ile 325 mg aspirin tedavisi alan hasta grubu karşılaştırılmıştır (17). Warfarinin %48 oranında iskemik inmeyi azalttığı saptanmıştır (17). Fakat karotis arter stenozu olan hastalarda warfarin kullanımına karşın postoperatif inme riski yüksektir (8). Bu duruma uzun süreli warfarin kullanımının aterosklerotik plak instabilitesi ve tromboembolik olayları artırması sonucu yol açabileceği düşünülmektedir (2). İzole atriyal fibrilasyonu olan hastalar ile eş zamanlı karotis arter stenozu bulunan

hastalar rekürren inme oranları açısından karşılaştırıldığında, 2. grupta bu oranın daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (5).

Antikoagülan tedavi atriyal fibrilasyon tedavisinde büyük önem arz etmektedir (13). Antiagregan tedavi ile birlikte antikoagülan tedavi kanama riskini artırmaktadır (16). Direkt oral antikoagülanlar ve antiplatelet ajanların non-valvüler atriyal fibrilasyon ve vasküler hastalıkların medikasyonunda ek fayda sağladığı düşünülmektedir (16). Bununla birlikte majör kanama ihtimali ikili antiplatelet tedavi alanlarda tekli antiplatelet alanlara oranla daha yüksektir (16). Karotis endovasküler stentleme işleminden sonra hastalarda ikili antiplatelet ajan kullanımı gerekmektedir. Karotis endarterektomisi, non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan hastalarda tekli antiplatelet tedavi ile devam etme olanağı sunması sebebiyle daha tercih edilebilir bir tedavi yöntemidir (16).

Non-valvüler atriyal fibrilasyonu olan ve bu sebeple warfarin tedavisi alan hastalarda karotis endarterektomi operasyonu öncesi INR değeri düşene kadar medikasyona fraksiyone heparin ile birlikte devam edilmektedir. Literatürde heparin kaynaklı trombositopeni saptanan ve atriyal fibrilasyonu olan hastalarda warfarin kesildikten sonra argatroban infüzyonunun kullanıldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (18).

Biz kliniğimizde atriyal fibrilasyon ile birlikte karotis arter stenozu saptadığımız ve karotis endarterektomisi yaptığımız hasta grubunda INR değerini 2-3 arasında tutacak şekilde warfarin tedavisi ile birlikte 100 mg asetil salisilik asit kombinasyonunu kullanmaktayız. Hastalar postoperatif dönemde INR değerlerine göre warfarin doz ayarlaması nedeniyle sıklıkla poliklinik takiplerine gelmekte ve bu sebeple yakın takip edilmektedirler.

Sonuç olarak, karotis arter stenozu ve atriyal fibrilasyon ileri yaş grubunda sıklıkla görülmektedir. Bu iki patolojinin aynı hastada bulunması durumunda uygun hastalarda karotis endarterektomisi planlanmakta ve postoperatif periyotta medikal tedaviye devam edilmektedir. Medikal tedavi seçenekleri vitamin K antagonistleri ile birlikte aspirin veya klopidogrel kullanımı gibi değişen kombinasyonlarda olabilir. Biz kliniğimizde antikoagülan olarak warfarin ile birlikte antiplatelet olarak 100 mg aspirin tedavi kombinasyonunu güvenle kullanmaktayız. Karotis endarterektomisi geçiren atriyal fibrilasyonlu hasta grubu için uygulanacak medikal tedavi stratejisi için daha geniş merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

**Etik Komite Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan etik komite onayı alınmamıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.U., D.M.Ö., H.T.A., İ.E., K.A., U.A.; Veri Toplama- M.U., D.M.Ö.; Veri Analizi/Yorumlama- M.U., D.M.Ö., U.A.; Yazı Taslağı- M.U., D.M.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- H.T.A., İ.E., K.A., U.A.; Son Onay ve Sorumluluk- M.U., D.M.Ö., H.T.A., İ.E., K.A., U.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was not received due to the retrospective nature of the study.

**Informed Consent:** Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.U., D.M.Ö., H.T.A., İ.E., K.A., U.A.; Data Acquisition- M.U., D.M.Ö.; Data Analysis/Interpretation- M.U., D.M.Ö., U.A.; Drafting Manuscript- M.U., D.M.Ö.; Critical Revision of Manuscript- H.T.A., İ.E., K.A., U.A.; Final Approval and Accountability- M.U., D.M.Ö., H.T.A., İ.E., K.A., U.A.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Hıdıroğlu M, Çetin L, Kunt A, Karakişi O, Küçüker A, Şener E. Karotis arter hastalıklarında karotis endarterektomi erken sonuçları. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg 2010;18(3):190-5.
2. Harthun NL, Stukenborg GJ. Atrial fibrillation is associated with increased risk of perioperative stroke and death from carotid endarterectomy. J Vasc Surg 2010;51(2):330-6. [CrossRef]
3. Akanksha WG, Paramdeep K, Gagandeep S, Rajinder B, Birinder SP, Monika S, et al. Clinical Features, Risk Factors, and Short-term Outcome of Ischemic Stroke, in Patients with Atrial Fibrillation: Data from a Population-based Study. Ann Indian Acad Neurol 2017;20(3):289-93.
4. Ugurlucan M, Filik ME, Caglar IM, Zencirci E, Sayin OA, Aydiner O, Yildiz Y, Basaran M, Cicek S. Carotid endarterectomy using a "home-constructed" shunt for patients intolerant to cross-clamping. Surg Today 2015;45(3):284-9. [CrossRef]
5. Lehtola H, Airaksinen KEJ, Hartikainen P, Hartikainen JEK, Palomäki A, Nuotio I, Ylitalo A, Kiviniemi T, Mustonen P. Stroke recurrence in patients with atrial fibrillation: concomitant carotid artery stenosis doubles the risk. Eur J Neurol 2017;24(5):719-25. [CrossRef]
6. Gu Y, Feng L, Xu Y, Zhao Y. Co-prevalence of carotid stenosis and coronary artery disease in Chinese patients with paroxysmal atrial fibrillation. J Int Med Res 2014;42(6):1294-300. [CrossRef]

7. Sakamoto Y, Sato S, Kuronuma Y, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(5):799-804. [\[CrossRef\]](#)
8. Watanabe M, Chaudhry SA, Adil MM, Alqadri SL, Majidi S, Semaan E, Qureshi AI. The effect of atrial fibrillation on outcomes in patients undergoing carotid endarterectomy or stent placement in general practice. *J Vasc Surg* 2015;61(4):927-32. [\[CrossRef\]](#)
9. Déglise S, Dubuis C, Mosimann P, Saucy F, Engelberger S, Hirt L, et al. Management of the carotid artery stenosis. *Rev Med Suisse* 2013;9(391):1305-11.
10. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236. [\[CrossRef\]](#)
11. Bischof G, Pratschner T, Kail M, Mittlböck M, Turkof E, Puig S, Polterauer P, Kretschmer G. Anticoagulants, antiaggregants or nothing following carotid endarterectomy?. *Eur J Vasc Surg* 1993;7(4):364-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Cvjetko I, Dovžak Bajs I, Bezjak M. Carotid Endarterectomy in Patients with Antiaggregation Therapy. *Acta Med Croatica* 2016;70(2):131-8.
13. Steinberg BA, Piccini JP. Anticoagulation in atrial fibrillation. *BMJ* 2014;348:g2116. [\[CrossRef\]](#)
14. Lip GY, Lim HS. Atrial fibrillation and stroke prevention. *Lancet Neurol* 2007;6:981-93. [\[CrossRef\]](#)
15. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Antithrombotic therapy in carotid artery stenosis: an update. *Eur Neurol* 2015;73(1-2):51-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Arnao V, Agnelli G, Paciaroni M. Direct oral anticoagulants in the secondary prevention of stroke and transient ischemic attack in patients with atrial fibrillation. *Intern Emerg Med* 2015;10(5):555-60. [\[CrossRef\]](#)
17. Pullicino PM, Qian M, Sacco RL, Freudenberger R, Graham S, Teerlink JR, et al. WARCEF Investigators. Recurrent stroke in the warfarin versus aspirin in reduced cardiac ejection fraction (WARCEF) trial. *Cerebrovasc Dis* 2014;38(3):176-81. [\[CrossRef\]](#)
18. Nanda MM, Kaufflin MJ, Jain PG, Yannetta JC 3rd. Use of argatroban as a procedural and bridging anticoagulant in a patient undergoing carotid endarterectomy with concomitant atrial fibrillation. *Ann Pharmacother* 2011;45(3):e16. [\[CrossRef\]](#)

# CANLI DONÖR KARACİĞER NAKİL SONRASI BİLİYER KAÇAKLARIN PERKÜTAN TEDAVİSİ

## PERCUTANEOUS TREATMENT OF BILE LEAKAGE AFTER LIVING DONOR LIVER TRANSPLANTATION

Sadık SERVER<sup>1</sup> , Koray GÜVEN<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Şişli Florence Nightingale Hastanesi Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Maslak Acıbadem Hastanesi, Radyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** S.S. 0000-0002-0779-5999; K.G. 0000-0001-8572-1998

**Cite this article as:** Server S, Guven K. Percutaneous treatment of bile leakage after living donor liver transplantation. J Ist Faculty Med 2019;82(4):180-5. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0043

### ÖZET

**Amaç:** Biliyer kaçak (BK), canlı donör karaciğer nakli (CDKN) sonrası sık görülen komplikasyonlar arasındadır. Radyolojik yöntemler, tanıda ve tedavide önemlidir. Endoskopik yaklaşımlar BK'larda ilk basamak tedavi seçeneği kabul edilmekle birlikte günümüzde artan deneyim girişimsel radyolojik yaklaşımların rolünü de giderek arttırmaktadır. Çalışmamızda, CDKN sonrası gelişen BK'ların tanı ve tedavisinde deneyimimizi analiz etmeyi amaçlıyoruz.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2015 – Aralık 2018 arasında merkezi-mizde gerçekleştirilen ardışık 361 CDKT olgu retrospektif olarak analiz edildi. BK şüphesi bulunan hastalarda kaçak tanısı ve yeri, safra yollarından ekskrete edilen gadoksetate disodyum kontrast madde kullanılarak alınan manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRKP) ile gösterildi. Safra kaçakları, endoskopik, girişimsel radyolojik yaklaşımlar, cerrahi ve konservatif olarak tedavi edildi.

**Bulgular:** Total 361 olgunun 27'sinde (%7,4) BK mevcut idi. BK'ların 26'sı (%96,2) anastomotik, 1'i ise (%3,7) kesi yüzey kaçağı idi. Bir hasta (%3,7) endoskopik, 23 hasta (% 85,1) girişimsel radyolojik, iki hasta (%7,4) cerrahi ve bir hasta (%3,7) konservatif yaklaşım ile tedavi edildi. Girişimsel radyolojik işlemler sırasında herhangi minor ve major komplikasyon gelişmedi. İşlem sonrasında ise 6 hastada (%26) minor komplikasyon [4 (%17,4) hafif kolanjitik atak, 2 (%8,6) hafif ödematöz pankreatit] gelişti.

**Sonuç:** CDKT sonrası safra yollarının çoklu anastomozlu olması endoskopik tedavi yaklaşımlarını zorlaştırmaktadır. Girişimsel radyolojik yaklaşımlar deneyim gerektirmekle birlikte alternatif yöntem olarak uygulanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Biliyer kaçak, canlı karaciğer nakli, perkütan tedavi

### ABSTRACT

**Objective:** Biliary leakage (BL) is one of the most frequent complications following living donor liver transplantation (LDLT). Radiological methods are important in diagnosis and treatment. Although endoscopic approaches are considered as the first-line treatment option in BL, nowadays, increasing experience is strengthening the role of interventional radiological approaches. In our article, we aim to analyze our experience in the diagnosis and treatment of BLs developed after LDLT.

**Material and methods:** Between January 2015 and December 2018, 361 LDLT cases performed consecutive at our center were analyzed retrospectively. The leakage diagnosis and location was demonstrated by magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) with hepatobiliary excreted contrast agent gadoxetate disodium in patients with suspected leakage. BLs were treated by endoscopic, interventional radiological, surgical or conservative approaches.

**Results:** Of the total 361 cases, 27 (7.4%) had BL. Twenty six (96%) of the BL were anastomotic and 1 (3,7%) was incision surface leakage. One patient (3.7%) was treated by endoscopic sphincterotomy methods, 23 (85,1%) patients by interventional radiological approaches, two patients (7.4%) by surgery and 1 patient (3,7%) by conservative approaches. There were no minor and major complications during interventional radiological procedures. After the procedure, minor complications (mild cholangitic attack) in 4 (17.4%), mild edematous pancreatitis in 2 (8,6%) developed in 6 (26%) patients.

**Conclusion:** Endoscopic treatment approaches may be complicated in patients with multiple anastomosis of biliary tract after LDLT. Although interventional radiological approaches require experience, they can be performed as an alternative treatment method.

**Keywords:** Biliary leakage, living donor liver transplantation, percutaneous treatment

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** servergreen@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 30.05.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 12.07.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 23.07.2019 • **Kabul/Accepted:** 31.07.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 11.10.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Canlı donör karaciğer nakli (CDKN), son dönem karaciğer hastalıkları veya rezeke olamayan hepatosellüler karsinom (HSK) hastaları için küratif tedavi yöntemidir (1). Ancak çoklu biliyer rekonstrüksiyon gereksinimi biliyer komplikasyon olasılığını (darlık ve safra kaçağı) arttırmaktadır. Literatür gözden geçirildiğinde biliyer kaçak (BK) insidansı %2-25 aralığında bildirilmiştir (2-4). BK çoğunlukla anastomoz düzeyinde oluşmasına rağmen, sistik kanal kalıntı düzeyi, T-tüp bölgesi ve/veya kesi yüzeyi gibi nonanastomotik bölgelerde de oluşabilir (5,6).

Ultrasonografi (US), Magnetik Rezonans Kolanjiopankreatografi (MRKP) ve Bilgisayarlı Tomografi (BT) gibi görüntüleme modaliteleri tanıda kritik öneme sahiptir. US ve BT ile biliyer ağacın ve hepatik vasküler yapıların genel değerlendirilmesi ve olası biliyoma saptanabilmektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve MRKP ise BK saptamada %88 duyarlılık ve %94 özgüllüğe sahiptir. Özellikle hepatobiliyer yoldan ekskrete edilen kontrast ajan gadoksetate disodyum (Primovist; Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Germany) kullanıldığında BK varlığı ve lokalizasyonu noninvazif olarak görüntülenebilmektedir. Böylelikle tedavi planlanmasında günlük rutinde yol gösterici olmaktadır (7,8).

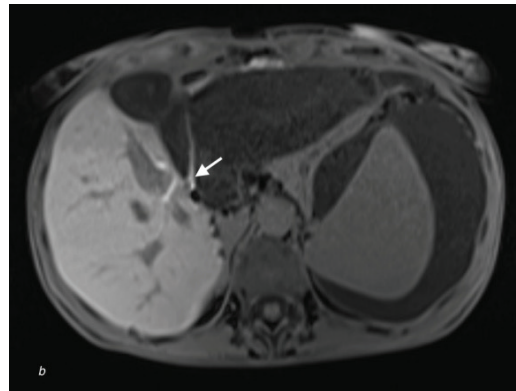
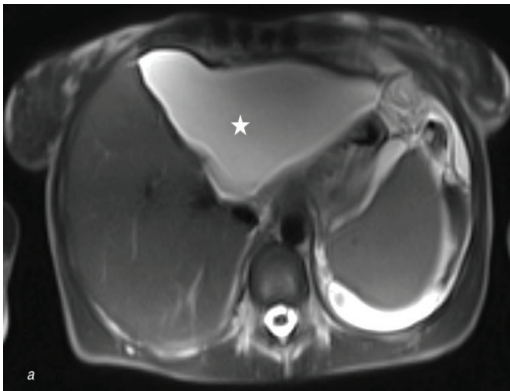
BK'larda ilk basamak tedavi seçeneği olarak kabul edilen endoskopik yaklaşımlar (sfinkterotomi, endoskopik nazobiliyer drenaj, endoskopik stent yerleştirme), CDKN sonrası alıcılardaki kompleks duct-to-duct rekonstrüksiyon yapısından dolayı zor olabilir. Bu nedenle bu hastalarda tedavi yöntemi olarak perkütan transhepatik biliyer drenaj (PTBD) ve perkütan biliyoma drenajı (PD) gibi girişimsel radyolojik yaklaşımlar veya konservatif tedavi rutinde

sıklıkla tercih edilmektedir. Endoskopik ve/veya girişimsel radyolojik yaklaşımlar ile tedavi edilememesi durumunda cerrahi biliyer rekonstrüksiyon-konversiyon yöntemleri gerekebilir (9-11).

Girişimsel radyolojik yaklaşımlar çoğunlukla güvenli yöntemler olsa da invazif natüründen dolayı bazı komplikasyon riskleri bulunmaktadır. Weber ve ark. (12) raporunda, major komplikasyonlar için %8,4, minor komplikasyonlar için %6,1 oranları bildirmişler. Biz bu yazıda merkezimizde CDKN sonrası gelişen BK'ların tanı ve tedavisinde deneyimimizi, işlem sırasında ve sonrasında karşılaştığımız komplikasyonları literatür bulgularını da gözden geçirerek analiz etmeyi amaçlıyoruz.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız için İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (24/05/2019-1848). Ancak çalışma retrospektif bir araştırma olduğundan, bilgilendirilmiş onam alınmadı. Ocak 2015-Aralık 2018 arasında hastanemizin karaciğer nakil merkezinde gerçekleştirilen ardışık 361 CDKN olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Klinik-laboratuvar olarak BK şüphesi bulunan 30 hastada kaçak tanısı ve lokalizasyonu için safra yollarından ekskrete edilen kontrast madde kullanılarak alınan MRKP ile gösterildi. Görüntüler MR cihazı (Siemence Magnetom Symphony, 1,5 T MRI System, Erlangen, Germany) ile elde edildi. 10 ml gadoksetate disodyum (Primovist; Bayer-Schering Pharma AG, Berlin, Germany) enjeksiyon sonrası 20 dk dan sonra Flash3D-cor T1A ve Vibe-tra T1A sekansları alındı. 30 BK şüphesi olan alıcının 27'sinde kaçak mevcut idi (Resim 1). Sonuç olarak BK olan 27 hasta tedaviye alındı. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de özetlenmiştir.



**Resim 1:** HBV ve HCV'e bağlı karaciğer sirozu nedeni ile canlı vericiden nakil olan ve ardından bir ay sonra karın ağrısı, ateş şikayeti ile başvuran 46 y bayan hasta (çift safra yolları anastomozlu). a) Yağ baskılı T2A görüntüde karaciğer anteriomedialinde biliyoma ile uyumlu sıvı koleksiyonu izlenmekte (yıldız). b) Gadoksetate disodyum MR kontrast madde enjeksiyon sonrası 20. dk alınan yağ baskılı 3D T1A görüntüde, posterior sektör safra yollarından anastomoz düzeyinde kontrast madde ekstravazasyonu izlenmektedir (ok).



**Tablo 1:** Demografik özellikler (n=27)

Özellikler	Değerler
<b>Yaş</b>	
Ortalama	47
Aralık	19-76
<b>Cinsiyet</b>	
Erkek	21
Kadın	6
<b>Preop Karaciğer hastalık etyolojisi</b>	
Hepatit B	9
Kreptojenik	6
Hepatit C	3
Nash	3
Hepatosellüler Karsinom	3
Alkol	1
Budd Chiari	1
Oksalozis	1

İşleme alınan bütün hastalar hastaneye yatırıldı ve işlem öncesi antibiyoterapiye başlandı.

PD uygulanan hastalarda öncelikle en iyi ponksiyon yeri bulmak için US yapıldı ve sonrasında drenaj kateteri, US eşliğinde trokar veya Seldinger tekniği ile periton boşluğuna yerleştirildi. Drenaj kateterinin tipi, şüphelenilen sızıntı bölgesine yakın veya peritoneal sıvı koleksiyonun ortasına yerleştirildi. Koleksiyon bitene kadar kateter loda tutuldu (Resim 2).

PTBD için hastalar anjiyografi masasına supin pozisyonda yatırıldı ve giriş yeri temizlenerek steril örtü ile örtüldü. Sedasyon ve lokal anesteziyi takiben US kılavuzluğunda 21 gauge iğne (Chiba, Manam Medicine Products, Northbrook, USA) ile safra yollarına girilerek iğne içinden safra yollarına 0,018' kılavuz tel yerleştirildi. Kılavuz tel güvenli pozisyona geçildikten sonra iğne çıkarıldı. Akustik giriş sistemi (6 French 18 cm Skater™ Introducer

system; Argon, USA) kılavuz tel üzerinden safra yollarına yerleştirildikten sonra kılavuz tel, kılıf içi iki komponenti (stifnir ve dilatatörü) çıkartıldı. Ardından kontrast ajan ile kaçak düzeyi ve koledoğu göstermek için kolanjiyografi yapıldı. Safra yollarına hidrofilik kılavuz tel yerleştirildikten sonra akustik kılıf anjiyografik kılıf ile değiştirildi. Ucu kıvrık bir kateter (Ber II catheter 5 French-65cm) ve kılavuz tel (0,035 inç- 180 cm Terumo Radiofocus Guide wire M standard type Hydrophilic, Tokyo, Japan) kaçak düzeyini geçmek için kullanıldı. Kateter koledoğu geçip ucu duodenuma yerleştirildi. Kateter, anjiyografik kılıf çıkartılıp biliyer drenaj kateter kılavuz tel üzerinden safra yollarına yerleştirildi. Drenaj kateterin ucu duodenumda reforme edilip stifniri ve kılavuz tel çıkartıldı. Kateterin proksimal yan deliğini parankim içinde olmadığını (kateter çevresinde kaçağa veya hemobiliye sebep olabilir) ve safra yollarında olduğunu kontrol etmek amacı ile kontrast ajan ile kolanjiyografi yapıldı. Internal fiksasyon loop oluşturan dikişi kullanarak sağlandı. Ayrıca kateter cilde de 2-0 ipek sütür kullanarak fikse edildi (Resim 2). Kateter ucuna drenaj torbası yerleştirilerek internal- eksternal drenaja alındı. Bir kaç gün sonra gelen safra berrak, serum bilirubin seviyesi normal sınırlarda ve hasta ateşsiz olduğunda kateter ucu kapatılıp internal drenaja alındı.

Hastalar işleminden sonra ve taburculukları sırasında kateter bakımı hakkında bilgilendirildi. Kateterin debris toplanmasını ve tıkanmasını engellemek için en az 24 saatte bir 3-5ml steril su veya sodium klorid solusyonu (NaCl %0,9) ile yıkanması önerildi. Kateterler, zamanla kırılmaya ve tıkanmaya meyilli olduğundan 2-3 ayda bir değiştirildi. Toplam tedavi süreler 4-9 ay arası değişmekteydi. Hastalara, ateşlendiklerinde eksternal drenajı sağlamak için kateteri açma eğitimi verildi. Kateter değişimleri daha büyük çaplardaki kateterler ile yapıldı.

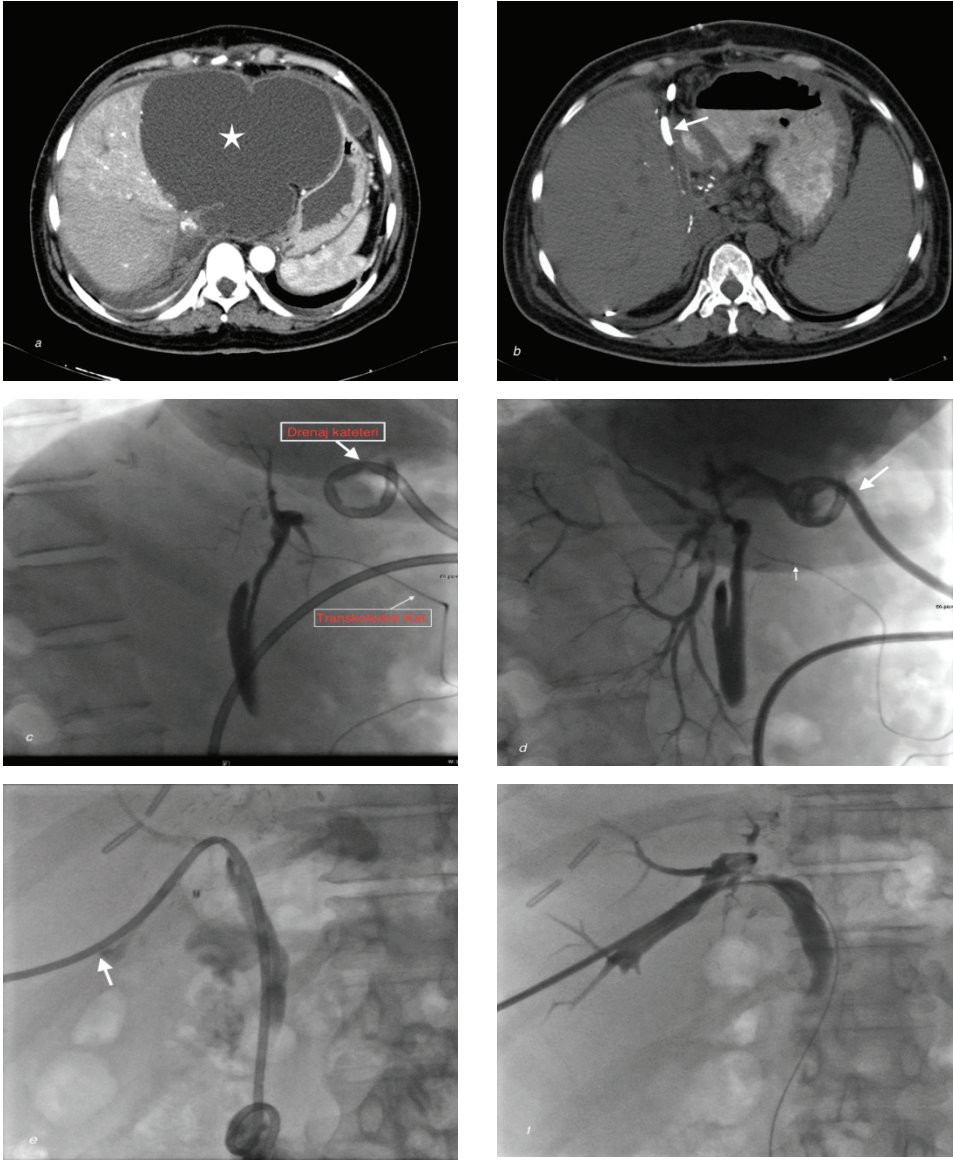
#### İstatistiksel analiz

Merkezimizdeki CDKN sonrası gelişen BK oranı, tedavi yöntemlerinin uygulanma oranları, girişimsel radyolojik yöntemler sonrası gelişen komplikasyon ve yüzdeleri SPSS software, version 19,0 (SPSS, Chicago, IL) kullanılarak analiz edildi.

**Tablo 2:** Biliyer kaçak lokalizasyonu ve tedavi yöntemleri

Kaçak lokalizasyonu	Hasta sayısı	Tedavi yaklaşımı
Anastomoz düzeyi safra kaçağı	İkili anastomoz	n=20 Perkütan GR* n=23 Endoskopik** n=1 Cerrahi HJ*** n=2
	Tekli anastomoz	n=6
Kesi yüzeyi safra kaçağı	n=1	Konsevatif n=1
Toplam	n=27	n=27

\*Perkütan Girişimsel Radyolojik Yaklaşım, \*\*Endoskopik sfinkterotomi, \*\*\*Cerrahi Hepatojejunostomi



**Resim 2:** HBV'ye bağlı karaciğer sirozu tanısı ile canlı vericiden nakil operasyonundan 20 gün sonra bulantı, kusma, ateş ve karın şişliği şikayeti ile başvuran 47 y bayan hasta (çift safra yolları anastomozlu). a) Aksiyel BT kesitinde, karaciğer anteriomedialinde bilioma ile uyumlu sıvı koleksiyonu izlendi (yıldız). b) Biliyomaya perkütan drenaj kateteri yerleştirilmesi izlenmektedir (ok). c) Ameliyat sırasında koledoka yerleştirilen kateterden yapılan kolanjiyografide (sağ lateral pozisyonda) anterior sektör safra yolları opasifiye olduğu ancak kaçak izlenmiyor. d) Perkütan drenaj kateterinden yapılan kolanjiyografide (sağ lateral pozisyonda) posterior safra yollarının opasifiye olduğu saptandı ve kaçak seviyesi belirlendi. e) Posterior safra yollarından duodenuma kilitlenen biliyer drenaj kateteri izlenmektedir (ok). f) Kontrol kolanjiyografide kaçağın kapandığı saptanması üzerine biliyer drenaj kateterinin çıkarıldığı gösteriliyor.

## BULGULAR

361 CDKN alıcısının 27'sinde (%7,4) BK mevcut idi. BK'ların 26'sı (%96) anastomotik ve 1'i (%3,7) kesi yüzey kaçağı idi. BK olan 27 hastanın 20'sinde (%74) abdominal ağrı,

karın şişliği ve laboratuvar tetkiklerinde orta derecede karaciğer enzimlerinde ve bilirubin değerlerinde artış saptanmıştı. Dört hastada (%14,8) yüksek ateş (38-39°C), karında hassasiyet ve laboratuvar tetkiklerinde hafif karaciğer enzim yüksekliğini mevcuttu. İki hasta (%7,4) septik

tablo ile başvurdu ve bir hasta da ise (%3,7) sadece karın ağrısı şikayeti ile başvurdu. Septik tablo ile başvuran iki hasta yaklaşık on gün diğer hastalar ise işlem sonrası iki – üç gece hastaneye yatırıldı.

BK olan 27 hastanın 23'ü (%85,1) girişimsel radyolojik yaklaşımlar (PTBD ve PD) ile, 1 (%3,7) vaka sfinkterotomi ile, 2 hasta (%7,4) biri safra yolu anastomozu tamamen ayrıldığından, diğeri anastomozun koledok tarafı geçilemediğinden cerrahi rekonstrüksiyon (Roux-en-Y Hepatikojejunostomi) ile tedavi edildi, kalan 1 hastada keski yüzey kaçacağı olan (%3,7) vaka konservatif olarak (abdominal drenaj süresini uzatarak, semptomatik ve antibiyoterapi) tedavi edildi. BK lokalizasyonları ve tedavi yöntemleri (Tablo 2) de özetlenmektedir.

Radyolojik girişimsel işlemler sonrası gelişen komplikasyonlar major ve minor iki guruba ayrıldı. Major komplikasyonlar, ek cerrahi veya girişimsel işlem gerektiren masif kanama, hematoma, pnömotoraks, bilioplevral fistül, biliovenöz fistül, barsak perforasyonu, intrahepatik bilioma ve ölüm idi. Minor komplikasyonlar ise hafif kolanjit, hafif ödematoz pankreatit ve peritonit idi (12).

İşlem sırasında işleme bağlı major ya da minör komplikasyon gelişmedi. İşlem sonrasında ise 6 hastada (%26) minor komplikasyon gelişti. Bunların 4'ü (%17,4) hafif kolanjitik atak, 2'si ise (%8,6) hafif ödematoz pankreatit idi.

Taburculuk sonrası, hastalar haftalık kan tahlilleri ve gerektiğinde US ile kontrol edildi. Kontrollerde 6 (%26) hastada biliyer kaçak tamamen kapandığından ve yapılan kontrol kolanjiyografilerde yeterli pasaj gösterildiğinden kateter çıkarıldı. Onüç (%56,5) hastada darlık olduğundan balon dilatasyon ve kateter değişimi uygulandı. Dört (%17,5) hastada ise drenaj kateterinden elde edilen plastik stentler perkütan olarak yerleştirildi ve 5 ay sonra endoskopi ile çıkarıldı (Resim 4).

## TARTIŞMA

Karaciğer transplantasyonu için bekleme listesi organ yetersizliği nedeniyle artmaktadır. CDKN, bu sorunun üstesinden gelmek için dünya çapında artan bir şekilde yapılmaktadır. Cerrahi teknik ve medikal tedavideki iyileştirmelerin postoperatif morbiditeyi azaltmada olumlu bir etkisi olmasına rağmen, biliyer komplikasyonlar bu işlemin ana dezavantajı olmaya devam etmektedir (13,14).

Hastanemizde safra kaçacağı insidansı çalışma süresi boyunca %7,4 iken safra kaçakları karaciğer nakil sonrası %2-25 arasında bir genel insidans oranına sahip ve genellikle 1-3 ay içinde gelişir (15). Ciddi yaşam kalitesini bozar, hastanede kalış süresini uzatır ve greftin ve hastanın hayatta kalma süresini azaltır (16-18). Gondolesi ve ark.

yazdıkları raporda (16), BK gelişen hastaların greft yetmezliği ve ölüm riski altında olduğunu bildirdi. Yine bu çalışmalarda çoklu safra rekonstrüksiyonu gerekliliği, BK için bir risk faktörü olduğunu bildirmişler (16). Bizim hasta grubumuzda da BK olan hastaların 20'sinde (%74) çift safra yolu anastomozu vardı.

Chok ve ark. BK'nin biliyer anastomotik darlığı için önemli risk faktörü olduğunu bildirmişler (4). Hoekstrave ark. (19) yaptığı çalışmada, hepatoektomi sonrası biliyer kaçakları cerrahi olmayan yollarla yönetilebilir olduğunu gösterdi. Radyolojik ve endoskopik tekniklerdeki gelişmeler, nakil sonrası popülasyonda biliyer komplikasyonlar için tanı ve tedavi stratejilerini değiştirmiştir (20).

ERKP girişimi, biliyer komplikasyonlarda ilk tedavi seçeneği olmasına rağmen canlı donör karaciğer nakli alıcılarında, çok kompleks safra yolu rekonstrüksiyonu nedeni ile yüksek bir başarısızlık oranına sahiptir (16-20). Merkezimizde safra kaçacağı olan 23 hasta (%85) girişimsel radyolojik yaklaşımlar (PTBD ve PD) ile tedavi edildi, Tüm olgular da kateter biliyer ağaçta en fazla 9 ay tutuldu.

Weber ve ark. (12) yaptıkları seride, en sık görülen komplikasyonları kanama (%2,86), kolanjit (%1,67) ve sepsis (%1,43) olarak rapor etmişken bizim hasta grubumuzda, işlem sırasında bütün ponksiyonlar US eşliğinde yapıldığından işlem sırasında kanama olmadı. İşlem sonrası 4 (17,4) hastada hafif kolanjit ve 2 (8,6) hastada hafif ödematoz pankreatit gelişti.

Sonuç olarak, CDKN sonrası BK tedavisi ilk planda cerrahi düşünülmemektedir. Ayrıca safra yollarının multipl anastomozlu olması ve bazen darlığın eşlik etmesinde endoskopik tedaviyi zorlaştırabilir. Perkütan transhepatik tedavi, endoskopik tedaviyle dirençli veya erişilemeyen safra kaçaklarının tedavisi için etkili bir alternatiftir (11). Ancak hastaların uzun süreli drenaj kateterinde rahatsız olmaları ve bu işlemlerin invaziv olmaları ana limitasyonlardır. Radyolojik girişimlerin daha iyi yerlere gelebilmesi ve limitasyonların üstesinden gelinebilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır. (24/05/2019-1848)

**Bilgilendirilmiş Onam:** Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım-S.S., K.G.; Veri Toplama- S.S.; Veri Analizi/Yorumlama- S.S., K.G.; Yazı Taslağı-S.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- K.G.; Son Onay ve Sorumluluk- S.S., K.G.; Süpervizyon- K.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Istanbul Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee. (24/05/2019-1848)

**Informed Consent:** Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.S., K.G.; Data Acquisition- S.S.; Data Analysis/Interpretation- S.S., K.G.; Drafting Manuscript-S.S.; Critical Revision of Manuscript-K.G.; Final Approval and Accountability- S.S., K.G.; Supervision- K.G.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

#### KAYNAKLAR

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-30. [\[CrossRef\]](#)
2. Cheng Fang, Sheng Yan, and Shusen Zheng. Bile Leakage after Liver Transplantation. *Open Med* 2017;12:424-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Chok KS, Chan SC, Cheung TT, Sharr WW, Chan AC, Lo CM, et al. Bile duct anastomotic stricture after adult-to-adult right lobe living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2011;17:47-52. [\[CrossRef\]](#)
4. Chok KS, Chan SC, Cheung TT, Sharr WW, Chan AC, Fan ST, et al. A retrospective study on risk factors associated with failed endoscopic treatment of biliary anastomotic stricture after right-lobe living donor liver transplantation with duct-to-duct anastomosis. *Ann Surg* 2014;259:767-72. [\[CrossRef\]](#)
5. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2005;18:627-42. [\[CrossRef\]](#)
6. Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010;55:1540-6. [\[CrossRef\]](#)
7. Park SH, Kim KW, Kim B, Lee SJ, Lee JS, Kim HJ, et al. Imaging of biliary complications in recipients of right-lobe living donor liver transplantation. *Acta Radiol* 2016;57(4):401-12. [\[CrossRef\]](#)
8. Katz LH, Benjaminov O, Belinki A, Geler A, Braun M, Knizhnik M, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography for the accurate diagnosis of biliary complications after liver transplantation: comparison with endoscopic retrograde cholangiography and percutaneous transhepatic cholangiography - long-term follow-up. *Clin Transplant* 2010;24:163-9. [\[CrossRef\]](#)
9. Dechene A, Kodde C, Kathemann S, Treckmann J, Lainka E, Paul A, et al. Endoscopic treatment of pediatric post-transplant biliary complications is safe and effective. *Dig Endosc*. 2015;27(4):505-11. [\[CrossRef\]](#)
10. Chok KS, Chan AC, Sharr WW, Cheung TT, Fung JY, Chan SC, et al. Outcomes of endo-radiological approach to management of bile leakage after right lobe living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(1):190-3. [\[CrossRef\]](#)
11. Ko GY, Sung KB. Section 11. Radiological intervention approaches to biliary complications after living donor liver transplantation. *Transplantation* 2014;97:43-6. [\[CrossRef\]](#)
12. Weber A1, Gaa J, Rosca B, Born P, Neu B, Schmid RM, et al. Complications of percutaneous transhepatic biliary drainage in patients with dilated and nondilated intrahepatic bile ducts. *Eur J Radiol* 2009;72(3):412-7. [\[CrossRef\]](#)
13. Lo CM, Fan ST, Liu CL, Yong BH, Wong Y, Lau GK, et al. Lessons learned from 100 right lobe living donor liver transplants. *Ann Surg* 2004;240(1):151-8. [\[CrossRef\]](#)
14. Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, Sommacale D, Pessaux P. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol* 2015;18;7(29):2890-5. [\[CrossRef\]](#)
15. Kochhar G, Parungao JM, Hanouneh IA, Parsi MA. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19(19):2841-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Gondolesi GE, Varotti G, Florman SS, Muñoz L, Fishbein TM, Emre SH, et al. Biliary complications in 96 consecutive right lobe living donor transplant recipients. *Transplantation*. 2004;77:1842-8. [\[CrossRef\]](#)
17. Zimmerman MA, Baker T, Goodrich NP, Freise C, Hong JC, Kumer S, et al. Development, management, and resolution of biliary complications after living and deceased donor liver transplantation: a report from the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study consortium. *Liver Transpl* 2013;19:259-67. [\[CrossRef\]](#)
18. Fan ST, Lo CM, Liu CL, Tso WK, Wong J. Biliary reconstruction and complications of right lobe live donor liver transplantation. *Ann Surg* 2002;236(5):676-83. [\[CrossRef\]](#)
19. Hoekstra LT, van Gulik TM, Gouma DJ, Busch OR. Posthepatectomy bile leakage: how to manage. *Dig Surg* 2012; 29: 48-53. [\[CrossRef\]](#)
20. Daniel K, Said A. Early Biliary complications after liver transplantation. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2017;10(3):63-7. [\[CrossRef\]](#)

# THE EFFECTS OF BALNEOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC LOW BACK PAIN TREATED WITH PHYSICAL THERAPY: A PILOT STUDY

## FİZİK TEDAVİ UYGULANAN KRONİK BEL AĞRILI YAŞLILARDA BALNEOTERAPİNİN TEDAVİYE ETKİSİ: PİLOT ÇALIŞMA

Kağan ÖZKUK<sup>1</sup> , Erdal DİLEKÇİ<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Usak University, Faculty of Medicine, Department of Medical Ecology and Hydroclimatology, Usak, Turkey

<sup>2</sup>Abant İzzet Baysal University, İzzet Baysal Physical Treatment and Rehabilitation Training and Research Hospital and Faculty of Medicine, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Bolu, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** K.Ö. 0000-0001-6448-8146; E.D. 0000-0001-7507-2808

**Cite this article as:** Ozkuk K, Dilekci E. The effects of balneotherapy in elderly patients with chronic low back pain treated with physical therapy: a pilot study. J Ist Faculty Med 2019;82(4):186-92. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0025

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to compare whether balneotherapy has a positive effect on the treatment of elderly individuals receiving physical therapy for chronic low back pain (CLBP).

**Methods:** 244 participants were randomly placed into two groups. The first group was treated with physical therapy (PT), the second group was treated with PT and balneotherapy (BT). Assessments were made using the PainVAS, Quebec Back Pain Disability Scale (Quebec), Health Assessment Questionnaire (HAQ) before treatment (T0) and after treatment (T1).

**Results:** In both groups, there was a statistically significantly decrease in terms of pain-VAS, Quebec and HAQ scores ( $p<0.001$ ). When pain-VAS scores were compared between the two groups, pain-VAS T0 was significantly higher and pain-VAS T1 was significantly lower in the BT+PT group than the PT group ( $p=0.001$ ). When the HAQ and Quebec values were compared between the groups, the T0 value was similar in the BT+PT and PT groups (HAQ  $p=0.068$ , Quebec  $p=0.495$ ) while the BT+PT group HAQ and Quebec T1 scores were significantly lower than the PT group ( $p<0.001$ ). The BT+PT group change values were significantly higher than the PT group ( $p<0.001$ ).

**Conclusion:** These results recommend that combining therapies may be more effective in treating CLBP and balneotherapy may increase the effectiveness of the treatment.

**Keywords:** Low back pain, balneotherapy, physical therapy, chronic pain, elderly

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, balneoterapinin kronik bel ağrısı nedeniyle fizik tedavi alan yaşlı bireylerde tedavi etkinliğine katkısını araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Toplam 244 hasta iki gruba randomize edildi. Grup I'e fizik tedavi ve Grup II'ye fizik tedavi ve balneoterapi uygulandı. Tedavinin başlangıcında (T0) ve tedavinin sonunda (T1) Ağrı (VAS), Quebec Bel Ağrısı Engellilik Ölçeği (Quebec) ve Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) kullanılarak değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Tüm gruplar VAS-ağrı, Quebec ve HAQ skorlarındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,001$ ). VAS-ağrı gruplar arası kıyaslandığında VAS-ağrı T0, BT + PT grubunda PT grubunda anlamlı düşüklük saptandı ( $p=0,001$ ). HAQ ve Quebec değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, T0 değeri BT + PT ve PT grubu arasında benzerken (HAQ  $p= 0,068$ , Quebec  $p=0,495$ ), T1 değerleri BT + PT grubunda PT grubundan anlamlı şekilde düşüktü ( $p<0,001$ ). Gruplar karşılaştırıldığında BT + PT grubunda tüm puanların ortalama değişiklikleri (T1-T0) istatistiksel olarak daha anlamlı değişiklik gösterdi ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Çalışmanın sonuçları, kronik bel ağrısı olan yaşlı hastalarda kombine tedavi uygulamalarının daha etkili olabileceğini göstermektedir. Uygun koşullarda, tüm vücuda uygulanan balneoterapi tedavinin etkinliğini artırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bel ağrısı, balneoterapi, fizik tedavi, kronik ağrı, yaşlı

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** kagan.ozkuk@usak.edu.tr

**Submitted/Başvuru:** 11.03.2019 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 06.05.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 31.05.2019 • **Accepted/Kabul:** 12.07.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 04.09.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## INTRODUCTION

Today, life expectancy has increased as a consequence of developments in medicine, effective health services, and improvements in social conditions. In parallel with this increase, the elderly population is rapidly increasing. 10% of the total population in the world are aged 65 or over, and this figure is expected to be over 16% in 2050 (1).

Musculoskeletal diseases are the most common causes of chronic pain and disability worldwide (2). Approximately 75-85% of people experience low back pain (LBP) at least once in their lifetime (3). Non-specific LBP is defined as LBP without any known pathology such as infections, tumors, fracture, structural deformity, inflammatory diseases, or disc herniation (4). While the vast majority of acute LBP sufferers recover within 4 to 6 weeks without treatment, 10-15% of cases escalate into chronic pain (4). Although there is no consensus in the diagnosis of chronic low back pain (CLBP), pain lasting longer than 3 months is generally accepted as chronic pain (2). Chronic pain is a frequent case that affects 20% of the people in the world and constitutes 15% to 20% of doctor visits (2). As a result, pain and pain related restriction in daily life activities, and psychological problems affect the quality of patients' lives (5).

There are many pharmacological and nonpharmacological treatment strategies in pain management. However, as a result of the increase in the number of chronic diseases that are associated with ageing, nonpharmacological treatment methods becomes more important in elderly individuals. In the treatment of LBP, there are treatment options such as pharmacological treatment, exercise, physical therapy (PT), spa therapy, and manual therapy. However, multidisciplinary approaches increase the effi-

cacy of treatment. The aim of treatment is to decrease pain and disability and enhance physical activity. In PT, different PT modalities - for instance ultrasound (US) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) - are used together. The most commonly used treatment method in spa therapy is balneotherapy (BT). BT is a traditional method used in our country, which is rich in thermal springs, and is often used here for the treatment of chronic musculoskeletal diseases as well as in the countries of Japan, Israel, and throughout Europe (6). The aim of this study was to compare whether BT has positive effect on treatment of elderly individuals receiving PT due to CLBP.

## METHODS

### Study design

A prospective, controlled single-blind study was carried out in the Bolu Physical Medicine and Rehabilitation Hospital, following Usak University Ethics Committee approval (2018-005). In the study protocol, the principles of the Helsinki Declaration were followed. Participants signed consent forms before the study.

### Participants

Between June 2018 and October 2018, 350 patients who had been suffering from LBP for more than 3 months and aged over 65 years took part in the PT program. All the participants underwent a detailed physical examination. Their diagnosis was confirmed by the laboratory and imaging methods required for those participants in need of further examination.

Participants who had suffered a radicular spread herniated disc, spondylolisthesis, spinal stenosis, psychiatric problems, inflammatory back pain, lumbar spine surgery,

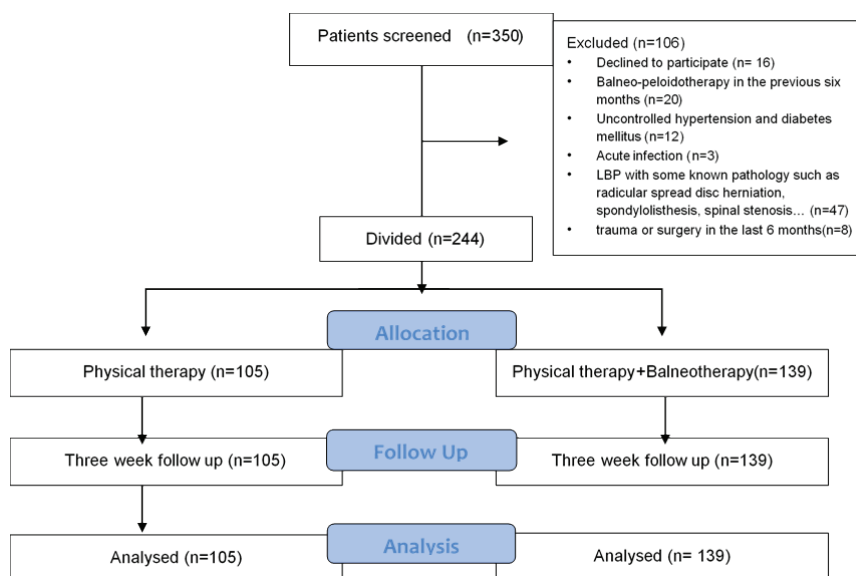


Figure 1: Flow diagram of the study population.

uncontrolled arterial hypertension and diabetes mellitus, malignancy treatment, infectious disease, severe trauma or surgery or received PT and BT within the last 6 months were excluded from the study. The study flow diagram is presented (Figure 1).

### Allocation-Blinding

The 244 participants who met the study criteria were randomly divided into two groups. 105 individuals were included in the PT group. 139 individuals were included in the PT+BT group. Due to the nature of the treatment, since patient blinding was not possible, the outcome evaluation process was made blind. The evaluation of the patients and the statistical analysis of the results were carried out by the physician and biostatistics expert who were uninformed of the treatment of the participants and their treatment group.

### Interventions

All participants were included in the study for a duration of three weeks (1 session every day, 5 days a week, 15 sessions in total). PT and BT were performed under the control of the physician.

A 45°C localized hot pack was used in each session for 20 minutes followed by TENS at a frequency of 80 Hz, for 6 minutes of continuous therapy, US (frequency: 1 megahertz, intensity: 1.5 watts/square centimeter), and a range of motion and stretching exercises lasting 15

minutes (hamstring, pelvic and abdominal muscles) were performed on the patients with the PT protocol.

In addition to this treatment, the patients in the BT+PT group received a mineral water bath in a 38-40°C therapy pool for 20 minutes.

Thermo-mineral water with a source output temperature of 42°C, calcium bicarbonate and sulfate, carbon dioxide, and a total of fluoridated mineralization content of 1744 milligrams per liter (over 1000 mg/L) was used (Table 1).

### Instruments

The assessment was made before (T0) and at the end of the treatment (T1). Pain - Visual Analog Scale (VAS) and Quebec Back Pain Disability Scale (Quebec) and Health Assessment Questionnaire (HAQ) were used in assessment.

VAS is used to determine the pain intensity. The pain being evaluated is generally assessed by placing a mark on a 10 cm line having opposite descriptors at either end (7).

The Quebec scale was developed in 1995 and is composed of 20 questions indicating daily activity (8). In this scale, the patient is asked to mark the appropriate option for himself/herself in varying proportions ranged from 0 to 5. The total score lies between 0 and 100 points and a high score indicates a high disability. The Turkish version, validity and reliability study was conducted by Melikoğlu et al. (9).

**Table 1:** Water analysis

SOURCE NAME		Bolu, Karacasu			
PHYSICAL PROPERTIES					
Temperature		42°C			
PHYSICOCHEMICAL PROPERTIES					
Carbon dioxide CO <sub>2</sub>		563.2 mg/L			
ANIONS (mg/L)			CATIONS (mg/L)		
Flouride	F <sup>-</sup>	1.99	Sodium	Na <sup>+</sup>	45.98
Chloride	Cl <sup>-</sup>	7.374	Potassium	K <sup>+</sup>	14.467
Bromide	Br <sup>-</sup>	0.129	Magnesium	Mg <sup>2+</sup>	27.349
İodide	I <sup>-</sup>	0.0147	Calcium	Ca <sup>2+</sup>	358.77
Nitrite	NO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	0.3432	Manganese	Mn <sup>2+</sup>	0.242
Nitrate	NO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	5.72	Iron	Fe <sup>2+</sup>	0.13
Sulfate	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	390	<b>Total</b>		<b>446.93</b>
Bicarbonate	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	835.7	INSOLUBLE SUBSTANCES		
Phosphate	HPO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	0.28	Meta silicate acid	H <sub>2</sub> SiO <sub>3</sub>	<b>55.883</b>
<b>Total</b>		<b>1,241.55</b>			
<b>Total mineralization</b>		<b>1,744.367 mg/ L</b>			

Milligram/liter (mg/L)

There are 20 questions in the HAQ survey covering of eight areas: dressing, eating, straightening up, walking, hygiene, reaching, comprehension and daily work. The scoring ranges between 0 and 3 points. (0: Doing the activity without difficulty, 1: Doing the activity with a little difficulty, 2: Doing the activity with difficulty, 3: Not able to do the activity at all) (10).

All questionnaires were filled in by patients.

The effectiveness was described as the change in the result measurement score between T1 and T0.

### Hypotheses of the research

H0: In elderly individuals with CLBP, BT does not contribute positively to PT.

H1: In elderly individuals with CLBP, BT makes a positive contribution to PT.

### Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the IBM SPSS 22 software program. Descriptive statistical methods were used to analyze the demographic data. The Shapiro-Wilk test was used to evaluate whether the data was normally distributed. The paired sample t test was used for intra-group comparisons. The independent sample t

test was used for inter-group comparisons.  $p < 0.05$  was accepted as statistically significant.

### RESULTS

In the group receiving PT during treatment and follow-up, flu-like infections developed in 2 patients and mild hypertension developed in 3 patients. In the BT+PT group, flu-like infections in 3 patients, dizziness due to hypotension after the first treatment application and mild hypertension in 5 patients were observed.

The groups were similar in terms of age ( $p > 0.05$ ). In the PT group, 71.4% of the patients were female and 28.6% were male while 64.7% of the patients were female and 35.3% were male in BT+PT group ( $p > 0.05$ ). Body mass index (BMI) was comparable in the two groups ( $28.75 \pm 3.48$  kg/m<sup>2</sup> vs  $28.65 \pm 3.51$  kg/m<sup>2</sup>, respectively) (Table 2).

The VAS, Quebec and HAQ scores were evaluated before the treatment (T0) and after the treatment (T1) for both the PT and PT+BT groups. In the PT group, the VAS-pain T0 was  $7.29 \pm 1.04$  cm and the VAS-pain T1 was  $4.10 \pm 1.11$  cm ( $p < 0.001$ ). The VAS-pain scores had a statistically significantly decrease. In the BT+PT group, the VAS-pain T0 was  $7.78 \pm 1.21$  cm while the VAS-pain T1 was  $2.24 \pm 1.19$

**Table 2:** Characteristics of the study population

	PT (n=105)	BT+PT (n=139)	p
Age*	72.96±4.61	70.59±5.71	0.001
Gender			
Female	75 (%71.4)	90 (%64.7)	0.270
Male	30 (%28.6)	49 (%35.3)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )*	28.75±3.48	28.65±3.51	0.816

\*Mean±SD, Physical therapy (PT), Balneotherapy (BT), Independent samples t test

**Table 3:** Comparison of the VAS-pain, Quebec Back Pain Disability Scale (Quebec) and Health Assessment Questionnaire (HAQ) values within the groups and between groups

		T0	T1	p**(T1-T0)
VAS-pain	PT (n=105)	7.29±1.04	4.10±1.11	<0.001
	BT+PT (n=139)	7.78±1.21	2.24±1.19	<0.001
	p*	0.001	<0.001	
Quebec	PT (n=105)	68.50±14.33	42.86±13.20	<0.001
	BT+PT (n=139)	69.83±15.55	21.84±10.17	<0.001
	p*	0.495	<0.001	
HAQ	PT (n=105)	1.73±0.51	1.07±0.44	<0.001
	BT+PT (n=139)	1.86±0.46	0.67±0.39	<0.001
	p*	0.068	<0.001	

\*Mean±SD, T0: before treatment, T1: after treatment, Physical therapy (PT), Balneotherapy (BT) Independent samples t test (between the groups), \*\*Paired sample test (within the groups)



cm. There was a statistically significant improvement in VAS-pain after treatment in BT+PT group ( $p<0.001$ ). When VAS-pain was compared between the two groups, VAS-pain T0 was significantly higher ( $p=0.001$ ) and VAS-pain T1 ( $p<0.001$ ) was significantly lower in the BT+PT group than the PT group (Table 3).

When the Quebec LBP scale was evaluated before and after the treatment; in the PT group, Quebec T0 was found to be  $68.50\pm14.33$ , and Quebec T1 was found to be  $42.86\pm13.20$ . The Quebec scores saw a statistically significant improvement after the treatment ( $p<0.001$ ). In the BT+PT group, Quebec T0 was  $69.83\pm15.55$  and Quebec T1 was  $21.84\pm10.17$ . In the BT+PT group, there was a statistically significant decrease in terms of Quebec after the treatment ( $p<0.001$ ). When the Quebec values were compared between the groups, the Quebec T0 value was similar between the BT+PT and the PT group while Quebec T1 was significantly lower in the BT+PT group than the PT group ( $p=0.495$  vs  $p<0.001$ , respectively) (Table 3).

When the groups were evaluated in terms of HAQ survey scores; there was a significant decrease in HAQ score after PT treatment ( $1.73\pm0.51$  vs  $1.07\pm0.44$ ,  $p<0.001$ ). In the BT+PT group, HAQ T0 decreased significantly from  $1.86\pm0.46$  to  $0.67\pm0.39$  ( $p<0.001$ ). The HAQ score was not different when comparing the BT+PT and PT group before the treatment at baseline although HAQ score T1 was statistically significantly lower in the BT+PT group than the PT group ( $p=0.068$  vs  $p<0.001$ , respectively) (Table 3).

The mean alterations (T1-T0) of VAS-pain, Quebec and HAQ scores before and after treatment were also compared between the PT and BT PT groups. The mean alterations of all scores were significantly greater in the BT+PT

group than the PT group (T1-T0 VAS-pain  $3.19\pm1.25$  in PT and  $-5.54\pm1.27$  in BT+PT group,  $p<0.001$ ), T1-T0 Quebec  $25.65\pm9.70$  in PT and  $-47.99\pm14.67$  in BT+PT,  $p<0.001$ ), T1-T0 HAQ  $-0.66\pm0.31$  in PT and  $-1.18\pm0.36$  in BT+PT,  $p=0.000$ ) (Table 4).

## DISCUSSION

In the present study, we observed positive effects on pain (VAS-pain), quality of life (HAQ) and disability (Quebec) in geriatric patients undergoing PT and BT+PT. However, we would like to point out that the most interesting result of the study is an impressive improvement of all scores in the PT group combined with the BT compared to PT alone.

Aging is an inevitable process. In geriatric patients, musculoskeletal diseases are important causes of morbidity. As age increases, the incidence of many musculoskeletal diseases also increases. Elderly people with chronic pain define their health as worse and use healthcare services more compared to those without pain (11). It is important to improve the quality of life and develop strategies related to healthy aging during the aging period. In the management of chronic diseases supported by Active And Healthy Ageing, complementary and nonpharmacological treatments are gaining importance (12).

PT is a commonly used treatment modality in the world yet the effectiveness of these methods still remains controversial. TENS is a PT modality which is used in pain situations to reduce pain by increasing the release of endogenous opiates and by stimulating the sensory nerves by administering a low frequency electrical current (13). Although its effectiveness is controversial, it is used to reduce the pain related to the musculoskeletal system and many painful conditions (chronic neck-low back pain, osteoarthritis, fibromyalgia, etc.) (14). Ultrasound (US) is also a commonly used method for PT. Its effect in the musculoskeletal diseases singly or in combination with other PT agents has been investigated in the literature. While there is conflicting data regarding its effectiveness and reliability, several studies have shown that it is effective in different musculoskeletal diseases (15-17). Exercise is another very important tool that has been used for a long time in chronic pain. Exercise reduces pain, strengthens weak muscles, reduces mechanical load in vertebral structures, improves form level, stabilizes hypermobile segments, corrects posture and improves movement (17). In the present study, the effects of the modalities; exercise, tens and ultrasound were not evaluated separately so that the significant improvement of all pain scores in PT group were considered related with a combination of these modalities in CLBP.

Spa treatments have been used in musculoskeletal diseases for centuries. It has been shown that BT is effective on many problems such as pain, physical dysfunction, and

**Table 4:** Comparison of VAS-pain, Quebec Back Pain Disability Scale (Quebec) and Health Assessment Questionnaire (HAQ) change values between groups

		T1-T0
VAS-pain	PT (n=105)	-3.19±1.25
	BT+PT (n=139)	-5.54±1.27
	p*	<0.001
Quebec	PT (n=105)	-25.65±9.70
	BT+PT (n=139)	-47.99±14.67
	p*	<0.001
HAQ	PT (n=105)	-0.66±0.31
	BT+PT (n=139)	-1.18±0.36
	p*	<0.001

\*Mean±SD, T0: before treatment, T1: after treatment, Physical therapy (PT), Balneotherapy (BT)  
 Independent samples t test (between the groups)

suppression of daily life activity (18,19). In recent studies, it has been reported that BT is effective in the treatment of CLBP (20-26). In the elderly, research activities into the efficacy and reliability of BT have increased recently. The positive effects of BT on pain, physical function, general well-being, sleep quality, anxiety and depression in the elderly as well as their positive impact on cardiac protective efficacy have been reported (27-32). In this study, the efficacy of BT alone was not evaluated. The effectiveness of BT and PT combined has been examined and the positive effects of combined use on pain, physical function and quality of life have been shown. Also in this study, similar results were obtained from Onat et al. comparing physical therapy and balneotherapy with physical therapy (23). While the mechanism of action of BT is not exactly known, one explanation may be its application to the whole body including the lumbar region which is the body's center of gravity and is affected by almost all body movements. Furthermore, a reduction of nociception and muscle spasm in the whole body with thermal, mechanical and chemical methods, increases the flexibility of tissues and other adoptive mechanisms to which hot applications were applied to the whole body may explain the additional positive changes in the patients with CLBP.

### Limitations

The lack of a control group and long-term follow-up results of patients are considered among the main limitations of our study.

### CONCLUSION

Today, combined treatment practices can be more effective in elderly people with CLBP. In appropriate conditions, BT applied to the entire body may increase the effectiveness of the treatment.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Usak University Ethics Committee.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study K.Ö, E.D.; Data Acquisition- E.D.; Data Analysis/Interpretation- K.Ö.; Drafting Manuscript- K.Ö.; Critical Revision of Manuscript- E.D.; Final Approval and Accountability- K.Ö, E.D.; Technical or Material Support- K.Ö, E.D.; Supervision- K.Ö.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

---

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı Uşak Üniversitesi Etik Kurulundan alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- K.Ö, E.D.; Veri Toplama- E.D.; Veri Analizi/Yorumlama- K.Ö.; Yazı Taslağı- K.Ö.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- E.D.; Son Onay ve Sorumluluk- K.Ö, E.D.; Malzeme ve Teknik Destek- K.Ö, E.D.; Süpervizyon- K.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

### REFERENCES

1. Health in older age, World Report on Ageing and Health, World Health Organization; 2015. ISBN 978924156504 2
2. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain* 2015;156(6):1003-7. [CrossRef]
3. Hoy D, Bain C, Williams G, March L, Brooks P, Blyth F, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain. *Arthritis Rheum* 2012;64(6):2028-37. [CrossRef]
4. Balagué F, Mannion AF, Pellisé F, Cedraschi C. Non-specific low back pain. *Lancet Lond Engl* 2012;379(9814):482-91. [CrossRef]
5. Bushnell MC, Čeko M, Low LA. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat rev Neurosci* 2013;14(7):502-11. [CrossRef]
6. Gutenbrunner C, Bender T, Cantista P, Karagülle Z. A proposal for a worldwide definition of health resort medicine, balneology, medical hydrology and climatology. *Int J Biometeorol* 2010;54(5):495-507. [CrossRef]
7. Gallagher EJ, Liebman M, Bijur PE. Prospective validation of clinically important changes in pain severity measured on a visual analog scale. *Ann Emerg Med* 2001;38(6):633-8. [CrossRef]
8. Kopec JA, Esdaile JM, Abrahamowicz M, Abenhaim L, Wood-Dauphinee S, Lamping DL, et al. The Quebec Back Pain Disability Scale. Measurement properties. *Spine* 1995;20(3):341-52. [CrossRef]
9. Melikoglu MA, Kocabas H, Sezer I, Bilgilişoy M, Tuncer T. Validation of the Turkish version of the Quebec back pain disability scale for patients with low back pain. *Spine* 2009;34(6):219-24. [CrossRef]
10. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability and validity testing of a Turkish version of the Standford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 2004;51(1):14-9. [CrossRef]
11. Reyes-Gibby CC, Aday L, Cleeland C. Impact of pain on self-rated health in the community-dwelling older adults. *Pain* 2002;95:75-82. [CrossRef]
12. Blain H, Bernard PL, Canovas G, Raffort N, Desfour H, Soriteau L, et al. Combining balneotherapy and health promotion to promote active and healthy ageing: the Balaruc-MACVIA-LR® approach. *Aging Clin Exp Res* 2016;28(6):1061-5. [CrossRef]
13. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain* 2003;4:109-21. [CrossRef]

14. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3):CD003222. [CrossRef]
15. Ebadi S, Henschke N, Nakhostin Ansari N, Fallah E, van Tulder MW. Therapeutic ultrasound for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(3):CD009169. [CrossRef]
16. Durmus D, Akyol Y, Cengiz K, Terzi T, Cantürk F. Effects of Therapeutic Ultrasound on Pain, Disability, Walking Performance, Quality of Life, and Depression in Patients with Chronic Low Back Pain: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *Arch Rheumatol* 2010;25(2):82-7. [CrossRef]
17. Van Middelkoop M, Rubinstein SM, Kuijpers T, Verhagen AP, Ostelo R, Koes BW, et al. A systematic review on the effectiveness of physical and rehabilitation interventions for chronic non-specific low back pain. *Eur Spine J* 2011;20(1):19-39. [CrossRef]
18. Özkuk K, Gürdal H, Karagülle M, Barut Y, Eröksüz R, Karagülle MZ. Balneological outpatient treatment for patients with knee osteoarthritis; an effective non-drug therapy option in daily routine? *Int J Biometeorol* 2017;61(4):719-28. [CrossRef]
19. Karagülle M, Kardeş S, Karagülle MZ. Real-life effectiveness of spa therapy in rheumatic and musculoskeletal diseases: a retrospective study of 819 patients. *Int J Biometeorol* 2017;61(11):1945-56. [CrossRef]
20. Karagülle M, Karagülle MZ. Effectiveness of balneotherapy and spa therapy for the treatment of chronic low back pain: a review on latest evidence. *Clin Rheumatol* 2015;34(2):207-14. [CrossRef]
21. Yücesoy H, Geçmen İ, Adıgüzel T, Karagülle M, Karagülle MZ. Efficacy of balneological outpatient treatment (hydrotherapy and peloidotherapy) for the management of chronic low back pain: a retrospective study. *Int J Biometeorol* 2019;63(3):351-7. [CrossRef]
22. Gáti T, Tefner IK, Kovács L, Hodosi K, Bender T. The effects of the calcium-magnesium-bicarbonate content in thermal mineral water on chronic low back pain: a randomized, controlled follow-up study. *Int J Biometeorol* 2018;62(5):897-905. [CrossRef]
23. Onat ŞŞ, Taşoğlu Ö, Güneri FD, Özişler Z, Safer VB, Özgirgin N. The effectiveness of balneotherapy in chronic low back pain. *Clin Rheumatol* 2014;33:1509-13. [CrossRef]
24. Kesiktas N, Karakas S, Gun K, Gun N, Murat S, Uludag M. Balneotherapy for chronic low back pain: a randomized, controlled study. *Rheumatol Int* 2012;32(10):3193-9. [CrossRef]
25. Gaál J, Varga J, Szekanez Z, Kurkó J, Ficzer A, Bodolay E, et al. Balneotherapy in elderly patients: effect on pain from degenerative knee and spine conditions and on quality of life. *Isr Med Assoc J* 2008;10(5):365-9.
26. Dogan M, Sahin O, Elden H, Hayta E, Kaptanoglu E. Additional therapeutic effect of balneotherapy in low back pain *South Med J*. 2011;104(8):574-8. [CrossRef]
27. Karagülle M, Kardeş S, Dişçi R, Gürdal H, Karagülle MZ. Spa therapy for elderly: a retrospective study of 239 older patients with osteoarthritis. *Int J Biometeorol* 2016;60(10):1481-91. [CrossRef]
28. Latorre-Román PÁ, Rentero-Blanco M, Laredo-Aguilera JA, García-Pinillos F. Effect of a 12-day balneotherapy programme on pain, mood, sleep, and depression in healthy elderly people. *Psychogeriatrics* 2015;15(1):14-9. [CrossRef]
29. Özkuk K, Uysal B, Ateş Z, Ökmen BM, Sezer R, Dilek G. The effects of inpatient versus outpatient spa therapy on pain, anxiety, and quality of life in elderly patients with generalized osteoarthritis: a pilot study. *Int J Biometeorol* 2018;62:1823-32. [CrossRef]
30. Karaarslan F, Özkuk K, Seringec Karabulut S, Bekpınar S, Karagülle MZ, Erdogan N. How does spa treatment affect cardiovascular function and vascular endothelium in patients with generalized osteoarthritis? A pilot study through plasma asymmetric di-methyl arginine (ADMA) and L-arginine/ADMA ratio. *Int J Biometeorol* 2018;62(5):833-42. [CrossRef]
31. Karagülle MZ, Karagülle M. Balneotherapy and spa therapy in elderly. *Turk J Geriatr* 2000;3:119-24.
32. Kardeş S, Karagülle M, Geçmen İ, Adıgüzel T, Yücesoy H, Karagülle MZ. Outpatient balneological treatment of osteoarthritis in older persons: A retrospective study. *Z Gerontol Geriatr* 2019;52(2):164-71. [CrossRef]

# LASER-ASSISTED-INDOCYANINE-GREEN-ANGIOGRAPHY VERSUS CONVENTIONAL ASSESSMENT TO PREDICT OR LOCATE NECROTIC AREAS ON MASTECTOMY FLAPS: A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL

MASTEKTOMİ FLEBİ NEKROZUNU TAHMİN YA DA LOKALİZE EDEBİLEN LAZER YARDIMLI İNDOSİYANİN YEŞİLİ ANJİOGRAFİNİN KONVANSİYONEL YÖNTEMLE KIYASLANMASI: PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA

Fatih Levent BALCI<sup>1</sup> , Cihan URAS<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Medipol University Mega Hospital, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Acibadem University, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** F.L.B. 0000-0001-8460-9355; C.U. 0000-0002-6838-2311

**Cite this article as:** Balci FL, Uras C. Laser-assisted-indocyanine-green-angiography versus conventional assessment to predict or locate necrotic areas on mastectomy flaps: A prospective clinical trial. J Ist Faculty Med 2019;82(4):193-8. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0040

## ABSTRACT

**Objective:** The aim of this study was to determine whether laser-assisted-indocyanine-green-angiography (LA-ICGA) could accurately predict flap necrosis in comparison to conventional clinical assessment and visually identify its location during immediate reconstruction following a nipple-sparing mastectomy (NSM).

**Methods:** Twenty-one patients with breast cancer were prospectively enrolled to undergo NSM with immediate implant reconstruction. In 19 cases LA-ICGA numbers were used to show the level of laser absorption of hypo-perfused areas on the mastectomy flaps. Those numbers were compared to conventional assessment to assess the predictive value of LA-ICGA.

**Results:** Of the 19 mastectomy flaps, 3 (15.8%) examples of partial skin flap necrosis with an LA-ICGA value of  $\leq 7$  was observed. The sensitivity, specificity, false-positive rate, and accuracy of LA-ICGA were 43%, 100%, 57%, and 79%, respectively. Patients with an LA-ICGA value of  $\leq 7$  were found more likely to develop mastectomy flap necrosis, whereas patients aged  $>60$  or, a history of smoking, a BMI  $>30$ , or intraoperative use of tumescence solution containing epinephrine were more likely to have an LA-ICGA score  $\leq 7$  which is not clinically reliable in predicting necrosis.

**Conclusion:** Our results indicate that a low LA-ICGA score  $\leq 7$  is the only significant factor in predicting mastectomy flap necrosis. LA-ICGA could accurately show the location of necrosis.

**Keywords:** SPY, intraoperative angiography, nipple-sparing mastectomy, breast Cancer

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada meme-başı koruyucu mastektomi (MBKM) fleplerindeki nekrozu yada nekroz lokalizasyonunu, lazer yardımcı indosiyanın yeşilli angiografinin (LYIYA) tahmin edip edemeyeceğini konvansiyonel gözlem ile kıyaslayarak saptamaktı.

**Yöntem:** Meme kanseri nedeniyle 21 hastaya MBKM ve eşzamalı silikon implant rekonstrüksiyon yapıldı. Ondokuz hastada flep üzerindeki hipoperfüze alanların lazer absorpsiyon derecesini anlamak için LYIYA sayıları kullanıldı. Elde edilen sayılar konvansiyonel gözlem ile kıyaslanarak LYIYA'nın nekroz prediktivitesi saptandı.

**Bulgular:** Bu 19 mastektomi flebinin 3'ünde (15,8%) parsiyel cilt nekrozu saptanmış ve LYIYA sayısı  $\leq 7$  olarak saptanmıştır. LYIYA'nın duyarlılığı, özgüllüğü, yalancı pozitifliği ve doğruluğu sırasıyla 43%, 100%, 57%, ve 79% olarak bulunmuştur. LYIYA  $\leq 7$  olan hastalarda daha çok nekroz saptanmış, 60 yaş üstü, sigara öyküsü, BMI  $>30$  veya intraoperatif tumescence solusyonu kullanılanlarda LYIYA  $\leq 7$  uyumsuz bulunmuş, nekroz tahmininde yanlışlığı sebep olmuştur.

**Sonuç:** LYIYA sayısı  $\leq 7$  bulgusu, mastektomi flep nekrozunu tahmin edebilmede kullanılabilecek tek anlamlı parametredir. LYIYA aynı anda nekrozun nerde lokalize olduğunu ve sınırlarını da gösterebilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** SPY, lazer yardımcı indosiyanın yeşilli angiografi, meme başı koruyucu mastektomi, meme kanseri

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** fatihleventbalci@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 22.05.2019 • **Accepted/Kabul:** 12.07.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 26.08.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## INTRODUCTION

Immediate reconstructive procedures have been made more feasible through surgical approaches that preserve the natural skin envelope, including skin-sparing and the nipple-sparing mastectomy. Critical issues in immediate reconstructive procedures include coverage of the implant, the use of an appropriate tissue expander or silicone, and the quality and viability of tissue flaps. The quality and viability of mastectomy flaps is a central challenge in reconstructive surgery. A leading cause of early complications following reconstructive procedures is insufficient perfusion in the tissue flaps (1-4). For this reason, surgeons have evaluated and employed many methods to assess tissue perfusion in the intraoperative setting. An ideal technique would allow for the accurate identification of perforating vessels and their perfusion zones, assessment of tissue perfusion, and identification of tissue at risk for necrosis. Clinical judgment is the most widely used method for evaluating blood supply and tissue viability (5). However, some evidence suggests that clinical assessment alone is not entirely reliable for assessing tissue perfusion (6,7).

To reduce the occurrence of mastectomy necrosis, intraoperative laser-assisted indocyanine green angiography, has been increasingly advertised as a useful preventative measure (8,9). Laser-assisted indocyanine green angiography (LA-ICGA) provides live imaging of fluorescent indocyanine green injected into the patient's bloodstream, which then permeates the patient's tissue. When such a patient's mastectomy flap is viewed under the scanner, well-perfused tissue appears fluorescent and ischemic tissue appears dark. This technology allows the immediate assessment of the viability of the mastectomy flap and facilitates intraoperative decision-making concerning how much tissue to excise so that no ischemic tissue is left behind that will result in mastectomy necrosis (10).

The fluorescence agent ICG has a short half-life, binds strongly to plasma proteins, and has an excellent safety profile, allowing for rapid clearance from tissues and the performance of repeat evaluations during the same surgical procedure (11). Recent work suggests that the LA-ICGA also provides greater accuracy compared to fluorescein or clinical judgment for the prediction of mastectomy flap necrosis (8). This study aims to determine whether LA-ICGA can accurately predict skin flap necrosis and visually identifies its location during nipple or skin-sparing mastectomies with immediate reconstruction at our institution.

## METHODS

Twenty-one consecutive patients diagnosed with invasive breast cancer who underwent nipple-sparing mastecto-

mies (NSM) with immediate silicone gel implant reconstruction were prospectively enrolled in the study. Those skin flaps or edges, which were predicted to be ischemic by LA-ICGA, but physically assessed as normal by the surgeon, were not excised intraoperatively to assess the accuracy of SPY-Q numbers (represent quantitative laser absorption of hypoperfused areas) on flap necrosis. The SPY-Q numbers equal to or fewer than seven were considered as predictors for tissue necrosis (12). Exclusion criteria included skin-reducing NSMs, delayed reconstruction, iodine allergy or intolerance to ICG dye. The study was approved by the Acibadem University Ethics Committee (#2016-11/12), and informed consent was obtained from all the enrolled patients.

### Surgical technique

Since periareolar or medial/lateral extension incisions result in a slightly higher rate of nipple necrosis after NSMs followed by immediate reconstruction, lateral incisions which start at least 2 cm away from the nipple was the preferred incision made by the breast surgeon in the majority of our cases. Inframammary fold incisions (which are chosen to achieve more cosmetic satisfaction), were used less frequently. Permanent silicone implants were used immediately for the reconstruction with a created sub-muscular pocket created by a plastic surgeon. In order to cover and support the inferior aspect of the breast pocket, an acellular dermal matrix was used when needed.

### Laser-assisted Indocyanine green (ICG) angiography protocol

After completion of the nipple-sparing mastectomy by a breast surgeon, each patient underwent visualization of mastectomy skin flaps using the SPY Elite System (Life Cell Corp., Branchburg, NJ, USA). 0.02 mg/kg of ICG dye was administered intravenously followed by 10cc of normal saline. Perfusion scores were recorded on LA-ICGA for a total of 120 sec after visualization of fluorescence in mastectomy skin flaps. SPY-Q software numbers were chosen, which represents absolute perfusion levels.

### Study design

One surgeon examined the physical appearance in regards to the vitality of the localized area of the skin and nipple for two weeks at four weeks intervals. The necrotic areas were recorded and photographed to compare them with the images obtained using LA-ICGA. The results achieved from the comparison of the conventional assessment versus LA-ICGA were used to determine whether the LA-ICGA is statistically significant to use clinically for the prediction of flap necrosis.

### Statistical analysis

SPSS 16 (Chicago, USA) was used for statistical analyses. Descriptive analyses were performed, and associations

between categorical variables were determined by Pearson's Chi-square test or Fisher's exact test as appropriate. Sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value were assessed to evaluate the feasibility of LA-ICGA in predicting flap necrosis. P values <0.05 were considered statistically significant; all tests were two-sided.

## RESULTS

Between January 2016 and August 2016, 21 consecutive consenting patients diagnosed with breast cancer were enrolled to undergo LA-ICGA in addition to NSM. Four patients who underwent further circumareolar excision for skin-reducing following LA-ICGA procedures were excluded from the analyses. Of the remaining 17 patients, two patients underwent bilateral NSM to reduce the contralateral side. Therefore, a total of 19 mastectomy specimens were evaluated in the study. The median age was 47 (36-68, range). All patients were diagnosed with a clinical-stage I-III invasive cancer. Of those, two patients had undergone neoadjuvant chemotherapy before surgery, whereas the remaining patients had undergone surgery before adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy.

The median score was 9 (1-57). Of the 19 mastectomy flaps, 3 (15.8%) cases of partial skin flap necrosis were observed in the postoperative four weeks (Images 1 and 2). Of those, one patient underwent nipple excision, and 2 cases underwent partial debridement. None of the patients with an LA-ICGA score >7 developed postopera-

tive necrosis, whereas four patients similarly did not have postoperative flap necrosis, even though  $\leq 7$  SPY scores were preoperatively estimated. The false-positive rate was, therefore estimated to be 57.1%.

Furthermore, the sensitivity, specificity, and accuracy of LA-ICGA in predicting flap necrosis were 43%, 100%, and 79%, respectively. Patients with a low LA-ICGA score <7 were more likely to develop mastectomy flap necrosis in the fourth postoperative week, whereas other factors such as smoking, diabetes mellitus or neoadjuvant chemotherapy were not found statistically significant (Table 1). Nevertheless, patients aged >60, with a smoking history, a BMI>30, or intraoperative use of tumescence solution containing epinephrine were more likely to have an LA-ICGA score  $\leq 7$  which did not predict postoperative flap necrosis (Table 2). LA-ICGA was also able to identify the edges or location of necrotic areas in true positive cases (Figure 1 and 2).

## DISCUSSION

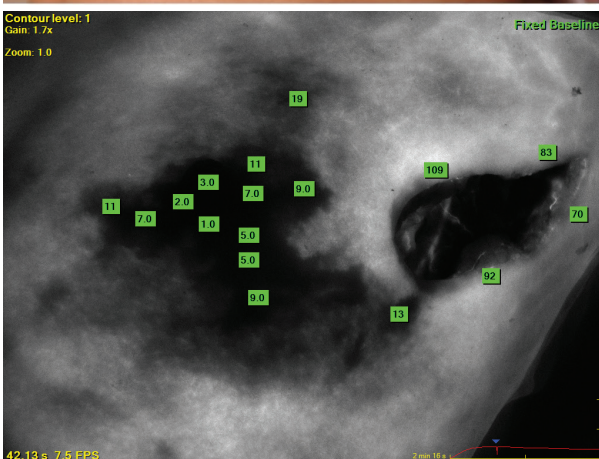
Mastectomy skin flap necrosis is one of several frequent complications associated with increased morbidity in breast reconstruction. The significance of accurately predicting mastectomy skin flap viability cannot be emphasized enough, because such predictions will reduce postoperative morbidity. Although preservation of breast skin contributes to the aesthetic outcome, the presence of necrotic skin flaps contributes to delayed healing, complications, and poor outcome. Necrosis is even more critical when prosthetic implants are being used for re-

**Table 1:** Factors associated with postoperative flap necrosis

	Necrosis (+)	Necrosis (-)	P value
SPY score $\leq 7$	3	4	0.036
SPY score >7	0	12	
Age $\geq 60$	0	3	0.999
Age < 60	3	13	
Body mass index $\geq 30$	0	2	0.999
Body mass index <30	3	14	
Smoking history (+)	1	5	0.999
Smoking history (-)	2	11	
Peroperative use of tumescence solution containing epinephrine (+)	0	1	0.999
Peroperative use of tumescence solution containing epinephrine (-)	3	15	
Past history of diabetes mellitus (+)	0	2	0.999
Past history of diabetes mellitus (-)	3	14	
Past history of autoimmune disease including vasculitis (+)	0	2	0.999
Past history of autoimmune disease including vasculitis (-)	3	14	
Neoadjuvant chemotherapy (+)	1	2	0.442

**Table 2:** Factors associated with false positivity in the study patients who have <7 SPY-Q score who did not develop postoperative necrosis.

	SPY score ≤7	SPY score > 7	P value
Age > 60 vs <60	66.7% (2/3)	12.5% (2/16)	0.097
Body mass index (BMI) > 30 vs <30	100% (2/2)	11.8% (2/17)	0.035
Age > 60 or BMI > 30 vs other	75% (3/4)	6.7% (1/15)	0.016
Smoking history (+) vs (-)	50% (3/6)	7.7% (1/13)	0.071
Intraoperative use of tumescence solution containing epinephrine (+) vs (-)	100% (1/1)	16.7% (3/18)	0.211
BMI >30, and smoking or intraoperative use of tumescence solution containing epinephrine vs other	100% (2/2)	11.8% (2/17)	0.035
Age >60, or BMI >30, or smoking or peroperative use of tumescence solution containing epinephrine vs other	75% (3/4)	6.7% (1/15)	0.016
Past history of diabetes mellitus (+) vs (-)	50% (1/2)	17.6% (3/17)	0.386
Past history of autoimmune disease including vasculitis (+) vs (-)	50% (1/2)	17.6% (3/17)	0.386
Neoadjuvant chemotherapy (+) vs (-)	0% (0/3)	26.7% (4/15)	0.999
Bra size: >85 vs <85	26.7% (4/15)	0% (0/4)	0.530
Mastectomy specimen weight >400 gr vs <400 gr	30% (3/10)	16.7% (1/6)	0.999
Implant size >400 cc vs <400	40% (2/5)	14.3 (2/14)	0.999



**Figure 1 and 2:** Flap necrosis predicted and localized by SPY-Q numbers ≤7 in a case who underwent immediate reconstruction following NSM.

construction. Although the safest option is often to resect mastectomy skin, this often removes skin that would likely have survived. We had quantified perfusion scores with the current LA-ICGA and assessed whether SPY-Q software does indeed correlate with the areas, which would have necrosis clinically.

Currently, the standard approach to examine mastectomy flap viability is via clinician assessment intra-operatively. Before closure, the surgeon must assess tissue viability and excise the skin based on the likelihood of necrosis in the postoperative period. With this clinically guided approach, the literature reports mastectomy skin flap necrosis rates of approximately 10-15% (13,14). In the current study, a 15.8% rate of necrosis was observed, which is consistent with the literature. The high rate of flap necrosis after nipple or skin-sparing mastectomies highlights the limitation of current clinical assessment methods used for predicting flap necrosis.

Recently, SPY angiography has been developed as a new tool to evaluate skin perfusion in real-time. The device was designed to assess the patency of bypass anastomoses in cardiac surgery (15,16) as well as to evaluate free tissue transfers or microsurgical perforator anastomoses (17,18). A few studies have been published to assess the ability of LA-ICGA to predict flap necrosis in mastectomies. Komorowska-Timek and Gurtner in a case series of 24 breasts showed that incorporating SPY values into

operational decision-making was associated with a decrease in the rate of necrosis from 15% to 4% (1). Furthermore, Jones et al. used LA-ICGA to inform clinical decisions in 64 cases and found that in five cases where LA-ICGA assessment was ignored, four developed necrosis with the last developing blistering in the SPY-predicted distribution (19). These studies did not allow for assessing to what degree LA-ICGA predictions differed from clinical judgment, and whether LA-ICGA over-predicted ischemia and also led to the excision of healthy skin not destined for necrosis.

To answer these questions, Newman et al. and Phillips et al. conducted studies where intra-operative excisions were based exclusively on clinician judgment. Newman et al. correlated low LA-ICGA perfusion values to skin necrosis in 20 breasts (20). Phillips et al., in a prospective study of 51 tissue expander reconstructions, attempted to quantify the areas predictive of necrosis to provide some framework for interpreting LA-ICGA perfusion values (8). The study, however, used an outdated version of LA-ICGA, which determined perfusion values based on a different scaling system, and has since been replaced by SPY Elite. Recently, Munabi et al. used LA-ICGA prospectively to assess the correlation between the LA-ICGA values and skin flap necrosis following both implant-based and autologous breast reconstruction, and assess how those values were affected by certain patient factors (12). They found that by considering an LA-ICGA value of 7 as an indicator of necrosis, the sensitivity and specificity of LA-ICGA were maximized to 88% and 83%, respectively. If the cut-off value for necrosis was increased to 13, 100% sensitivity of the device was obtained; however, specificity decreased to 72%. Of all patient factors considered, only temperature and tissue expander volume were found to be statistically significant. All patient temperatures recorded, however, were within reasonable limits of body temperature.

Concerning tissue expander volume, Munabi et al. found that breasts that developed necrosis were statistically more likely to have received a smaller intra-operative fill volume (12). Other researchers have attempted to define threshold values, using the SPY-Q software, which enable reliable prediction of mastectomy skin flap perfusion and necrosis (8,21). Moyer et al. utilized the LA-ICGA perfusion score where the fluorescence was recorded relative to the surrounding well-perfused tissues designated as "100% fluorescent" (21). They showed that a score of less than 33% has a positive predictive value of 88% for necrosis and a negative predictive value of 16% for survival. However, this scoring system was prone to inter-observer variability.

In contrast, Phillips et al. and Munabi et al. employed an absolute measurement of tissue fluorescence to derive sensitivity and specificity of ICG (8,12). In our study,

LA-ICGA number 7 was used as a cut-off level, and it was discovered that the LA-ICGA had a high specificity (100%) but low sensitivity (43%) with an accuracy rate of 79%, which is acceptable. Since we preferred to use a silicone implant rather than a tissue expander, we could not compare the fill-volume used in tissue expanders. Body temperatures in our cases were in reasonable limits and were found to be statistically insignificant.

Demographic factors affecting the LA-ICGA efficiency are variable, and there is little data regarding whether the cost-effectiveness LA-ICGA. Munabi et al. documented that sensitivity and specificity can be confounded in smokers and the presence of epinephrine-containing tumescent solution (12). Current evidence indicates that using ICG-based angiography to guide the excision of the hypo-perfused mastectomy skin flap in the operating room results in a significant reduction in necrosis (1,22). Furthermore, in comparison to the historical control, Duggal et al. reported a reduction in the severity of the skin flap necrosis (25% vs. 44.1%) and also the rate of re-operation (6% vs. 14%). These findings translate to a cost saving of USD 614 per patient. However, given the high cost of leasing or purchasing an ICG detector device currently, Kanuri et al. showed that indiscriminate use of ICG in all breast reconstructions is more expensive than the cost related to flap complications by 65% (10). They recommend that reserving the use of FA in high-risk patients—smokers, body mass index (BMI) of greater than 30 kg/m<sup>2</sup>, and mastectomy weight of greater than 800 g—leads to significant cost-savings. In our study, it was discovered that patients aged >60; patients with a history of smoking; patients with a BMI >30, or patients with intra-operative use of tumescence solution containing epinephrine were more likely to have a SPY-Q score ≤7 which is not clinically reliable to predict flap necrosis.

In conclusion, SPY-Q numbers of LA-ICGA could be used to predict and locate the necrotic areas in patients undergoing reconstruction following NSM. The LA-ICGA assessment is a better predictor for necrosis than conventional assessment. We may be able to decrease the rate of postoperative flap necrosis by per-operatively debriding the area that demonstrates lower LA-ICGA numbers. LA-ICGA could change operational decision-making by predicting partial necrotic areas, which avoids undergoing subsequent excision. There is a need to investigate the accuracy and reliability of ICG angiography in a more extensive series of autologous reconstructions. Further prospective clinical trials, which compare clinical assessment versus SPY-Q numbers, are needed.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the Acibadem University Ethics Committee.



**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- F.L.B.; Data Acquisition- F.L.B., C.U.; Data Analysis/Interpretation- F.L.B.; Drafting Manuscript- F.L.B.; Critical Revision of Manuscript- C.U.; Final Approval and Accountability- F.L.B., C.U.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, Acıbadem Üniversitesi Etik Komitesi'nden alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- F.L.B.; Veri Toplama- F.L.B., C.U.; Veri Analizi/Yorumlama- F.L.B.; Yazı Taslağı- F.L.B.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- C.U.; Son Onay ve Sorumluluk- F.L.B., C.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Komorowska-Timek E, Gurtner GC. Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:1065-73. [CrossRef]
2. Garvey PB, Buchel EW, Pockaj BA, et al. DIEP and pedicled TRAM flaps: a comparison of outcomes. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1711-9. [CrossRef]
3. Pestana IA, Coan B, Erdmann D, et al. Early experience with fluorescent angiography in free-tissue transfer reconstruction. *Plast Reconstruct Surg* 2009;123:1239-44. [CrossRef]
4. Newman MI, Samson MC, Tamburrino JF, et al. An investigation of the application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in pedicle transverse rectus abdominis myocutaneous breast reconstruction. *Can J Plast Surg* 2011;19:1-5. [CrossRef]
5. Jallali N, Ridha H, Butler PE. Postoperative monitoring of free flaps in UK plastic surgery units. *Microsurgery* 2005;25:469-72. [CrossRef]
6. Mothes H, Donicke T, Friedel R, et al. Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *J Trauma* 2004;57:1018-24. [CrossRef]
7. Olivier WA, Hazen A, Levine JP, et al. Reliable assessment of skin flap viability using orthogonal polarization imaging. *Plast Reconstruct Surg* 2003;112:547-55. [CrossRef]
8. Phillips BT, Lanier ST, Conkling N, et al. Intraoperative perfusion techniques can accurately predict mastectomy skin flap necrosis in breast reconstruction: Results of a prospective trial. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:778-88. [CrossRef]
9. Newman MI, Samson MC. The application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in microsurgical breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2009;25:21-6. [CrossRef]
10. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2014;133:448-54. [CrossRef]
11. Sood M, Glat P. Potential of the SPY intraoperative perfusion assessment system to reduce ischemic complications in immediate postmastectomy breast reconstruction. *Ann Surg Innov Res* 2013;7(1):9. [CrossRef]
12. Munabi NC, Olorunnipa OB, Goltsman D, et al. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: A prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67:449-55. [CrossRef]
13. Santanelli F, Benedetto L, Sorotos M, et al. Flap survival of skin-sparing mastectomy type IV: a retrospective cohort study of 75 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2013;20:981-9. [CrossRef]
14. McCarthy CM, Mehrara BJ, Riedel E, et al. Predicting complications following expander/implant breast reconstruction: an outcomes analysis based on preoperative clinical risk. *Plast Reconstr Surg* 2008;121(6):1886-92. [CrossRef]
15. Reuthebuch O, Haussler A, Genoni M, et al. NovadaqSPY: intraoperative quality assessment in off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 2004;125(2):418-24. [CrossRef]
16. Desai ND, Miwa S, Kodama D, et al. Improving the quality of coronary bypass surgery with intraoperative angiography: validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1521-5. [CrossRef]
17. Francisco BS, Kerr-Valentic MA, Agarwal JP. Laser-assisted indocyanine green angiography and DIEP breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2010;120:116-8. [CrossRef]
18. Azuma R, Morimoto Y, Masumoto K, et al. Detection of skin perforators by indocyanine green fluorescence nearly infrared angiography. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:1062-7. [CrossRef]
19. Jones GE, Garcia CA, Murray J, et al. Fluorescent intraoperative tissue angiography for the evaluation of the viability of pedicled TRAM flaps. *Plast Reconstr Surg* 2009;124: 53.
20. Newman MI, Samson MC, Tamburrino JF, Swarz KA. Intraoperative laser-assisted indocyanine green angiography for the evaluation of mastectomy flaps in immediate breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2010;26(7):487-92. [CrossRef]
21. Moyer HR, Losken A. Predicting mastectomy skin flap necrosis with indocyanine green angiography: the gray area defined. *Plast Reconstr Surg* 2012;129:1043-8. [CrossRef]
22. Duggal CS, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthet Surg J* 2014;34(1):61-5. [CrossRef]

# STANDART HASTA İLE EĞİTİMİN PROFESYONEL DEĞERLERE ETKİSİ

## THE EFFECT OF STANDARDIZED PATIENT EDUCATION ON PROFESSIONAL VALUES

Yeşim ŞENOL<sup>1</sup> , Selen BOZKURT<sup>2</sup> , Ender TERZİOĞLU<sup>3</sup> 

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, <sup>1</sup>Tıp Eğitimi Anabilim Dalı, <sup>2</sup>Tıp Bilişimi Anabilim Dalı, <sup>3</sup>Ç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** Y.Ş. 0000-0002-7842-3041; S.B. 0000-0002-3328-6231; E.T. 0000-0002-1228-7323

**Cite this article as:** Senol Y, Bozkurt S, Terzioglu E. The effect of standardized patient education on professional values. J Ist Faculty Med 2019;82(4):199-205. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0004

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada yapılandırılmış bir eğitim programı ve standardize hasta uygulamaları ile profesyonellik değerlerinin değişiminin izlenmesi hedeflenmiştir.

**Yöntem:** Çalışma 2016-2017 eğitim döneminde eğitim alan 346 üçüncü sınıf öğrencisi ile yürütülmüştür. Profesyonelliğe ilişkin tutumlar, Pensilvanya Eyalet Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından geliştirilen "profesyonellik" ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçek formu öğrencilerin tümüne eğitim öncesi (ön test) ve eğitimlerin bitmesinden sonra (son test) uygulanmıştır.

**Bulgular:** Standardize hasta uygulaması sonrası, öğrencilerin profesyonellik tutum ölçeği ortalama puanları; eğitim öncesi ve sonrasında sırasıyla hesap sorulabilirlik için 17,5±1,8-18,1±1,9; zenginleştirme için 16,4±2,1-17,0±1,6; hakkaniyet için 12,5±1,3-13,0±2,1, onur ve şeref için 19,64±1,7-20,7±1,5, özgecilik için 8,4±1,2-13,5±2,1 ödev için 11,9±1,2-13,4±1,1 ve saygı için 5,51±0,6-5,9±0,9 olarak bulunmuştur (p<0,05). Öğrencilerin ortalama puanları cinsiyete göre karşılaştırıldığında tüm alt boyutlarda, kadın öğrencilerin puanları erkek öğrencilere göre yüksek bulunmuştur (p<0,05).

**Sonuç:** Profesyonel değerler birden çok değişkenden etkilenen, karmaşık, ölçülmesi zor bir yetkinlik alanıdır. Standart hasta ile eğitimden sonra öğrencilerin profesyonellik ölçek puanlarında bir artış görülmüştür. Bu artış kadın öğrencilerde erkek öğrencilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir.

**Anahtar Kelimeler:** Profesyonellik, tıp eğitimi, standart hasta

### ABSTRACT

**Objective:** This study aims to investigate the changes in professional values through a structured training program and standardized patient practices.

**Method:** The study was conducted with 346 3<sup>rd</sup> year medical students during the 2016-2017 academic year. Attitudes towards professionalism were assessed by using the "Professionalism" scale developed by The Penn State College of Medicine. The scale was applied to all of the students before the training (pre-test) and after the training was completed (post-test).

**Results:** The mean scores of the pre-test and post-test, respectively, were 17.5±1.8-18.1±1.9 for accountability; 16.34±2.1-17.0±1.6 for enrichment; 12.5±1.3-13.0±2.1 for equity; 19.6±1.7-20.7±1.5 for honor and integrity; 8.4±1.2-13.5±2.1 for altruism; 11.9±1.2-13.4±1.1 for duty; and 5.51±0.6-5.92±0.9 for respect (p<0.05). When the mean scores of the students were compared based on gender, the scores of the female students were found to be higher than those of the male students in all sub dimensions (p<0.05).

**Conclusion:** Professional values are important concepts which are complex, difficult-to-measure and affected by multiple factors. An increase was observed in the professionalism scores of the students after the standard patient education practice. This increase was found to be significantly higher among the female students than among the male students.

**Keywords:** Professionalism, medical education, standardized patient

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** yysenol@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 07.09.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 09.01.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 04.02.2019 • **Kabul/Accepted:** 26.03.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 03.09.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Profesyonellik kavramı tüm dünyada mezuniyet öncesi ve sonrası eğitim programında yetkinlik alanı olarak yer almaktadır (1,2).

Profesyonellik ile ilgili pek çok tanım bulunmaktadır. Bu tanımlarda çeşitlilik olmasının nedenleri arasında profesyonellik tanımının bireysel, toplumsal ve kültürel değişkenlerden etkilenmesi yer almaktadır. Bu etkileşimde mesleki değerlerin karmaşık yapısı da rol oynamaktadır. Profesyonellik kavramı genel olarak mesleğe uygun özellikler ve davranış kuralları olarak tanımlanmaktadır. Mesleğe özgün profesyonellik ise "hasta önceliklerini hekim önceliklerinin üstünde tutan özverili sağlık hizmeti sunumu" olarak tanımlanmaktadır. Profesyonellik bir mesleği başarılı bir şekilde yürütmek için geçerli özgün davranışlar ve yeterlikler bileşimidir (2-4).

Dünyada tıp eğitimi ile ilgili kuruluşların profesyonellikle ilgili temel prensiplerde ortaklaştığı görülmektedir. Temel yaklaşım, etik uygulamalar, yüksek kişisel davranış standartları, mesleğine bağlılık, bilimsel bilgi, mesleki düzenlemelere bağlılık ve kişisel sağlığını koruyarak bireysel olarak hastaların ve toplumun sağlığına ve iyilik haline kendilerini adanma, sosyal adalet, hasta önceliği, mahremiyet gibi başlıkları içermektedir (3,4). Ülkemizde de 2014 yılında revize edilen Ulusal Çekirdek Programında (UÇEP) profesyonellik ve iletişim konusuna geniş bir yer verilmiştir. Ulusal Tıp Eğitimi Akreditasyon Kurulu (UTE-AK) tarafından belirlenen temel rollerden bir tanesi de profesyonelliktir (5,6).

Tıp eğitimi ile ilgili bu görüşlerden sonra profesyonellik kavramı tıp eğitimine entegre edilmeye başlanmış ve başarılı örnek uygulamalar ortaya çıkmıştır. Profesyonellik eğitiminde bir çok alanın uygun öğretme yaklaşımları ile bir arada eğitim vermesi önerilmektedir. Profesyonellik eğitiminin verilme şekli ile ilgili değişik yöntem önerileri bulunmaktadır. Rol modellik, olgu senaryo tartışmaları, videolar, küçük grup çalışmaları, sanatsal aktiviteler bu yöntemlerin içinde sayılabilir (4,7-9).

Profesyonelliğin değerlendirilmesinde de bu alandaki bilginin klinik uygulama içinde değerlendirmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Bunun içinde rol yapma (role play), standardize hasta görüşmeleri, klinik ortamda hasta ile etkileşimin gözlenmesi ve kontrol listeleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir. Bunun dışında portfolyo, simülasyonlar, kendi kendini değerlendirme, 360 derece değerlendirme, hasta değerlendirmesi kullanılan diğer yöntemlerdir (4,9-12). Bu konuda dünyada ve özellikle ülkemizde çalışmalar bulunmaktadır (12). İspanya (13) ve Pakistan (14)'da mezuniyet öncesi eğitimde kullanılan ölçek, mezuniyet sonrası eğitimde bir çok uzmanlık alanında kullanılmıştır (15,16).

Bu çalışmada yapılandırılmış bir eğitim programı ve standardize hasta uygulamaları ile profesyonellik değerlerinin değişiminin izlenmesi hedeflenmiştir.

## YÖNTEM

### Çalışma Grubu

Çalışma 2016-2017 eğitim döneminde Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesinde eğitim alan 346 üçüncü sınıf öğrencisi ile Mesleki Beceri ve Klinik Uygulama Bloğu içinde yer alan standart hasta uygulaması içinde yürütülmüştür.

### Eğitim programı

Mesleki Beceri ve Klinik Uygulama Bloğu üçüncü sınıfta yer alan, iletişim becerileri, mesleki beceriler ve muayene becerilerinin kazandırıldığı ve profesyonel değerlerin tartışıldığı yatay bir programdır. Eğitim programında her hafta Salı ve Perşembe günleri dörder saat olacak şekilde yer almaktadır. Mesleki Beceri ve Klinik Uygulama Eğitim Programı; olgu sunumu, DVD, simüle/standardize hasta, maket üzerinde mesleki beceri eğitimi ile hastanede gerçek hasta ile görüşmeden oluşmaktadır.

Mesleki Beceri ve Klinik Uygulama Bloğunda üçüncü sınıf öğrencileri için standart hastalar ile hasta ve hasta yakınları ile açık ve net iletişim kurma, hastayı sorgulayarak hasta ve hastalığa uygun tam ve doğru bir öykü alabilme ve hasta hekim ilişkisinde profesyonel tavırlarını geliştirebileceği uygulamalar yer almaktadır.

Uygulamalar küçük grup etkinliği şeklinde yürütülmüş, her öğrencinin en az iki kez standardize hasta ile görüşmesi sağlanmıştır. Standart hastalar ile hasta öyküsü alma, fizik muayene ve profesyonel değerlerle ilgili uygulamalar yapılmıştır. Görüşmeler dışında eğitimlerde film izleme ve klinik öğretim üyeleri ile olgu dosyaları üzerinden olgu tartışması, hasta görüşme videolarının ve hasta geribildirimlerinin tartışılması yer almaktadır.

### Ölçme araçları

Profesyonelliğe ilişkin tutumlar, Pensilvanya Eyalet Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından geliştirilen "profesyonellik" ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlaması Demirören ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (17). Ölçek yedi alt boyutu temsil eden 36 maddeden oluşmaktadır. Ölçek alt boyutları, hesap sorulabilirlik, zenginleştirme, hakkaniyet, onur ve şeref, özgecilik, ödev, saygıdır (Tablo 1). Her madde beşli Likert ölçeği ile değerlendirilmiştir. Ölçeğin Türkçe uyarlamasının alt boyutları için Cronbach alfa değerleri 0,76, 0,78, 0,71, 0,71, 0,73, 0,71, 0,51 olarak bulunmuştur.

Ölçek formu öğrencilerin tümüne eğitim öncesi (Ön test) ve iki standart hasta görüşmesi tamamlandıktan sonra (son test) uygulanmıştır. İstatistiksel analizlerde ön test ve son test arasındaki farkı karşılaştırmak için ve cinsiyetler arası farkı incelemek için, t-test, kullanılmıştır.

**Tablo 1:** Ölçek alt boyutlarının açıklamaları

---

Hesap verilebilirlik: Ekip içinde hasta bakımının verilmesi için ve araştırmalarda katkı sunmakta saygılı ve iş birliği içinde çalışır.

Zenginleştirme: İş arkadaşlarının profesyonel gelişimlerine ve kişisel gelişimlerine yardımcı olur ve isteklilik gösterir.

Hakkaniyet: Hasta bakımı için tek ve uygun standartları benimser.

Onur ve şeref: Bilimsel kanıt ve deneyimlere dair bilimsel standartları ve temel kararları benimser

Özgecilik: Şefkat gösterir

Ödev: Profesyonel davranış standartlarını karşılamayan kişilere yönelik hareketlerde bulunur.

Saygı: Başkaları için hoş olmayan konuşmalardan ve haksız eleştirilerden kaçınır.

---

**Tablo 2:** Çalışmaya katılanların sosyo-demografik ve mesleğe ilişkin özellikleri

Değişkenler	Sayı	Yüzde
<b>Cinsiyet</b>		
Kadın	202	51,9
Erkek	187	48,1
<b>Gelir durumu</b>		
Geliri giderinden fazla	102	26,2
Geliri giderine eşit	248	63,7
Geliri giderinden az	39	10,1
<b>Hekimliğin hayalindeki meslek oluşu</b>		
Evet	289	74,2
Hayır	100	25,8
<b>Uzmanlık alanı seçimi</b>		
Teknik uzmanlık alanları (radyoloji, nükleer tıp)	47	22,0
Laboratuvar uzmanlık alanları	0	0
Hastayla doğrudan karşılaşılan alanlar	342	88,0
<b>Hekimlik mesleğinde role model</b>		
Öğretim üyesi	280	72,0
Dizi- film karakteri	54	14,1
Aile bireyleri	31	8,0
Diğer	23	5,9
<b>Hekimlik mesleğinde uygun tanım</b>		
İnsanlara yardım etme fırsatı sağlayan bir yol, varoluş nedeni, yaşam tarzı	287	73,7
İyi yapılması gereken iş, geçim kaynağı ve meslek	78	20,1
Her iki tanım	24	6,3

---

## BULGULAR

Katılımcıların %51,9'u kadın, %63,7'sinin geliri giderine eşit, %74,2'sinin hekimlik hayalindeki meslek, %88'i uzmanlık alanı olarak hastayla doğrudan temas sağlayan alanları seçmek istemektedir. Öğrencilerin %72'sinin hekimlik mesleğinde, en çok öğretim üyelerini rol model

olarak aldığını saptanmıştır. Hekimlik mesleğini en iyi tanımlayan ifadeyi ise %73,7'si "insanlara yardım etme fırsatı sağlayan bir yol, varoluş nedeni, yaşam tarzı" olarak tanımlamıştır (Tablo 2).

Ölçeğin alt boyutlarına ilişkin güvenilirlik katsayıları Tablo 3'de sunulmuştur. Ölçeğin alt boyutları için Cronbach alfa

değerleri 0,67 ile 0,78 arasında değişmektedir.

Standardize hasta ile uygulamalar sonrası, öğrencilerin profesyonellik tutum ölçeği ortalama puanları; eğitim öncesi ve sonrasında sırasıyla hesap sorulabilirlik için 17,52±1,75-18,12±1,85; zenginleştirme için 16,38±2,1-17,0±1,6; hakkaniyet için 12,5±1,3-13,03±2,1, onur ve şeref için, 19,64±1,7-20,7±1,5, özgecilik için 8,4±1,2-13,5±2,1 ödev için 11,9±1,2-13,4±1,1 ve saygı için

5,51±0,6- 5,92±0,9 olarak bulunmuştur. Eğitim öncesi ve sonrası ortalama puanlar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4).

Öğrencilerin özelliklerine göre istatistiksel olarak karşılaştırma yapıldığında; eğitim öncesinde kadın öğrencilerin erkek öğrencilere göre tüm alt boyutlarda daha yüksek puan aldıkları görülmüştür. Eğitim sonrasında ise hakkaniyet ve saygı alt boyutlarında kadın öğrencilerin erkek

**Tablo 3:** Akdeniz Üniversitesi tıp fakültesinde uygulanan PSCOM profesyonellik ölçeğinin alt boyutlarının güvenilirlik katsayıları ve puan aralıkları

Alt boyutlar	Cronbach alfa	Madde sayısı	Puan aralıkları
Hesap sorulabilirlik	0,78	7	1-35
Zenginleştirme	0,80	6	1-30
Hakkaniyet	0,71	4	1-20
Onur ve şeref	0,71	8	1-40
Özgecilik	0,73	3	1-15
Ödev	0,69	5	1-25
Saygı	0,67	2	1-10

**Tablo 4:** Akdeniz Üniversitesi tıp fakültesinde uygulanan PSCOM profesyonellik ölçeğinin alt boyutlara göre ortalama değerleri

Ölçek alt boyutları	Eğitim öncesi	Eğitim sonrası	p*
Hesap sorulabilirlik	17,5±1,8	18,1±1,9	0,016
Zenginleştirme	16,3±2,1	17,0±1,6	0,023
Hakkaniyet	12,5±1,3	13,0±2,1	0,010
Onur ve şeref	19,6±1,7	20,7±1,5	0,031
Özgecilik	8,4±1,2	13,5±2,1	0,001
Ödev	11,9±1,2	13,4±1,1	0,024
Saygı	5,5±0,6	5,9±0,9	0,018

**Tablo 5:** Eğitim öncesi ve sonrasında cinsiyete göre profesyonellik ölçek alt boyutlarının ortalama puanlarının dağılımı

Ölçek alt boyutları	Eğitim öncesi		Eğitim sonrası		P* Ö-S
	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	
Hesap sorulabilirlik	18,4±1,8	16,6±1,8	18,5±1,9	17,9±1,9	<0,01->0,05
Zenginleştirme	17,2±1,8	15,6±2,1	17,3±1,6	16,7±1,6	<0,01->0,05
Hakkaniyet	13,8±1,2	11,3±1,3	14,3±2,1	12,7±2,1	<0,01-<0,01
Onur ve şeref	20,1±1,3	18,5±2,1	20,7±1,5	19,6±1,5	<0,01->0,05
Özgecilik	9,0±1,2	7,8±1,2	13,6±2,1	13,4±2,1	<0,01->0,05
Ödev	12,3±1,4	11,6±1,2	13,7±1,1	13,1±1,1	<0,02->0,05
Saygı	6,4±0,8	5,0±0,6	6,7±0,9	5,1±0,9	<0,04-<0,04

Ö-S\*: eğitim öncesi - sonrasında cinsiyete göre p değeri

öğrencilere göre tüm alt boyutlarda daha yüksek puan aldıkları görülmüştür. Diğer değişkenlerle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 5).

Standart hasta ile uygulamalar sonrası, öğrencilerin %91,4'ü görüşmeye katılan standart hasta ve öyküsünden, %93,3'ü görüşmenin öğrenmelerine katkısından, %92,8'i geribildirim verilmesinin öğrenmeye katkısından memnun olduklarını belirtmiştir. Kendi performansları açısından %87,6'sı memnun olduklarını ifade etmiştir. Genel olarak uygulamadan memnun olan öğrencilerin oranı %99'dur.

## TARTIŞMA

Son yıllarda tıp eğitimi alanında profesyonelliğin değerlendirildiği çalışmalar artmıştır. Bu çalışmalar daha çok öğrencilerin davranışları, algı ve ihtiyaçları (14-16) ve alanda kavramsal yapı ve ölçek geliştirmeye (13,17) yöneliktir. Bu çalışmaların ortak noktası kısmen küçük öğrenci grupları ile yürütülmesi ve/veya kesitsel nitelikte olmasıdır. Öğrencilere verilen eğitimin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalara çok azdır. Yürütülen çalışma büyük bir örneklem grubunda yapılandırılmış bir eğitim programının etkinliğini öntest ve son test ile değerlendirmiştir. Yapılan çalışma ile profesyonel değerlere ilişkin öğrencilerin görüşlerinde eğitim öncesi ve sonrasında tüm alt boyutlarda istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme görülmüştür. Yapılandırılmış eğitim programının ve standart hasta ile görüşmenin tutumlarda değişime neden olduğu söylenebilir.

Standardize hastalarla eğitim ve değerlendirme yöntemi, son 40 yılda giderek benimsenen, eğitimin erken dönemlerinde, öğrencilerin gerçek hastayla karşılaşmasından önce, iletişim, öykü alma, fizik inceleme, klinik akıl yürütme ve karar verme becerilerini geliştirmesi, eş zamanlı olarak da sınavların geçerlik ve güvenilirliğinin artırılması için kullanılan bir eğitim yöntemidir (18-20). Düzenli, yapılandırılmış, öğretim üyesi, akran ve standardize hasta geribildirimleri öğrencilerin iletişim, empati becerisi ve profesyonel değerlerini geliştirmektedir (21). Küçük gruplarla verilen kuramsal, probleme dayalı eğitimler standart hasta eğitimleri ile desteklenmiştir. Eğitim sonrasında eğitim öncesine göre çalışmaya katılan öğrencilerin puanlarının artması eğitimin etkinliğinin olduğunu göstermektedir.

Çalışma alt ölçeklerinin güvenilirlik katsayısı ölçeğin geliştirildiği ve uyarlamasını yapıldığı çalışmalara benzer özellikler göstermiştir. Uyarlamanın yapıldığı çalışmada ödev ve saygı başlığının Cronbach alfa katsayısı düşük iken bizim çalışmada diğer alt boyutlara yakın sonuçlar alınmıştır. Ölçeği geliştiren ve uyarlayanlar saygı başlığının yorumlanırken daha dikkatli olunması gerektiğine vurgu yapmaktadır. Ancak çalışmamızda saygı başlığının güvenilirlik katsayısı diğer alt boyutlara benzer bir dağılım göstermiştir.

PSCOM ölçeğinin alt boyutları Dünya Tıp eğitimi Akreditasyon Birliği, Kanada Hekimler ve Cerrahlar Birliği, Amerikan Tıp Okulları gibi çeşitli birlik ve komisyonlarda kabul görmüş özelliklerdir (23). Çalışmamızda tüm alt boyutlar için öğrencilerin almış oldukları ortalama puanlar, eğitim sonrasında eğitim öncesine göre artmıştır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde klinik öncesi dönem puanı, klinik dönem ve intörnlik dönemi ortalama puanları ile karşılaştırıldığında klinik öncesi dönem puanları ile bulduğumuz sonuçlar benzer özellikler göstermektedir. Ancak Pakistan'da (14) yapılan çalışmada klinik öncesi dönemde öğrencilerin ölçekten aldıkları puanlar bizim puanlarımızdan yüksekti. Bir çok etkenden etkilenen bir kavram olan profesyonellik, kişilerin önceki yaşantılarından, sosyal çevrelerinden, ve yaşadıkları süreçlerden etkilenmektedir (23,24). Bu farklılığın bu nedenlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Öğrencilerin ölçekten aldıkları ortalama değerlere bakıldığında, eğitim sonrasında yükselme görülmesi standart hasta, film izlenmesi ve raporlanması gibi yapılandırılmış bir eğitim programının profesyonellik değerlere olumlu bir bakış açısı kazandırdığı söylenebilir.

Eğitim sonrasında eğitim öncesine göre en büyük puan farkı özgeçmiş alt boyunda yaşanmıştır. Alan yazında tıp eğitimine başlayan öğrencilerin profesyonellik özelliklerine yönelik olumlu tutumlara sahip olduklarını gösteren bulgular bulunmaktadır (25). Sonuçlarımızda öğrencilerin tıp eğitimine seçme nedeni olarak "büyük oranda insanlara yardım etme fırsatı sağlayan bir yol, varoluş nedeni yaşam tarzını benimsemelerini" gösteren seçeneği işaretlemeleri tıp eğitimini ideal duygular ve olumlu düşüncelerle seçtiklerini desteklemektedir. Yine benzer bir çalışmada birinci sınıf tıp öğrencilerinin profesyonellik ile ilgili bilgilerinin genel, basit, dar kapsamlı, karmaşık ve derin olmayan özellikler gösterdiği bulunmuştur (25). Klinik eğitime geçiş sürecinde bu özelliklerin olumsuz olarak değiştiği gösterilmektedir. Bu nedenle tıp eğitimi süresince yapılandırılmış ve sürekli eğitim programlarının oluşturulması profesyonellik eğitimi becerilerin olgunlaşmasını ve kalıcı bir hale gelmesini sağlayacaktır.

Cinsiyet açısından kadın ve erkek öğrencilerin ortalama puanları karşılaştırıldığında kadın öğrencilerde eğitim sonrasında ortalama puanlarda daha fazla değişim dikkat çekmektedir. Demirören ve arkadaşlarının (17) yapmış olduğu çalışmada da kadın öğrencilerin erkek öğrencilere göre ölçekten daha yüksek puan aldıkları dikkat çekmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda da kadın öğrenciler empati, iletişim becerileri ölçeklerinden de yüksek puan alma eğilimindedir. Psikiyatri uzmanlık öğrencileri ile yapılan bir başka çalışmada kadın uzmanlık öğrencilerinin etik ikilemler konusunda daha fazla sorun tanımlamışlardır. Aynı zamanda etik konulara hazırlanma ve profesyonelliğin olumlu rolüne daha güçlü vurgu yaptıkları vurgulanmıştır. Kadın uzmanlık öğrencileri erkek öğrencilere göre

etik ve profesyonelliğe dair eğitimleri erkek uzmanlık öğrencilerine göre daha fazla desteklediği belirtilmektedir. Farklıklar sosyal faktörlerin yanı sıra erkek ve kadınların duygusal ve bilişsel farklılıklarından kaynaklanabilir (26). Ancak çalışmamızda erkek öğrencilerin eğitim sonrasında puanlarının yükselmesi eğitim ile yeterliliğin benzer seviyelere gelebileceğini de göstermektedir.

Çalışmamızda profesyonelliği etkileyen değişkenler açısından incelediğimiz rol modellik kavramında öğrencilerin büyük çoğunluğu rol model olarak öğretim üyelerini aldıklarını belirtmiştir. İkinci sırada dizi ve film karakterleri rol oynamaktadır. Çalışmalarda profesyonellik ile ilgili formal eğitim programının yeterli olmayacağı, eğitim programı içerisinde "örtük müfredatın" varlığının öğrenci gelişiminde önemli katkılarına olduğu belirtilmektedir (4). Öğretim üyelerinin tıp fakültesi öğrencileri için önemli bir rol model oldukları bilinmektedir. Rol modeller öğrencilerin tutumunda olumlu ya da olumsuz algılara neden olmaktadır. Rol modellikte özellikle hekim hasta iletişimi, saygı vb. gibi becerilerin rol modeller tarafından etkilendiği belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda tıp öğrencilerinin klinik ve akademik olarak yetkin, hastaları ile ilgili, iyi insani ilişkileri olan hekimleri iyi rol modeller olarak tanımladıklarını belirtmektedir (27-29).

Çalışmanın sınırlılığı tek bir fakültede ön test son test modeli ile yapılmasıdır. Kontrol grubu olan ve klinik yılları da içine alan bir modelin yapılandırılması verilen eğitimin etkinliğini göstermek için daha sağlıklı sonuçlar verecektir.

## SONUÇ

Profesyonel değerler birden çok değişkenden etkilenen, karmaşık, ölçülmesi zor bir yetkinlik alanıdır. Standart hasta ile eğitimden sonra öğrencilerin profesyonellik ortalaması ölçüm puanlarında bir artış görülmüştür. Bu artış kadın öğrencilerde erkek öğrencilere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- Y.Ş., S.B., E.T.; Veri Toplama- Y.Ş.; Veri Analizi/Yorumlama- Y.Ş.; Yazı Taslağı- Y.Ş.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Y.Ş., S.B., E.T.; Son Onay ve Sorumluluk- Y.Ş., S.B., E.T.; Malzeme ve Teknik Destek- Y.Ş., S.B., E.T.; Süpervizyon- Y.Ş., S.B., E.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Proje Birimi tarafından desteklenmiştir. (proje kodu: TSA-2016-1899).

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee.

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study Y.Ş., S.B., E.T.; Data Acquisition- Y.Ş.; Data Analysis/Interpretation- Y.Ş.; Drafting Manuscript- Y.Ş.; Critical Revision of Manuscript- Y.Ş., S.B., E.T.; Final Approval and Accountability- Y.Ş., S.B., E.T.; Technical or Material Support- Y.Ş., S.B., E.T.; Supervision- Y.Ş., S.B., E.T.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** This study was supported by Scientific Research and Project Unit of Akdeniz University. (project code: TSA-2016-1899).

## KAYNAKLAR

1. Frank JR, Snell L, Sherbino J. CanMEDS 2015, Physician Competency Framework. Ottawa: Royal College of Physicians and Surgeons of Canada; 2015.
2. ACP-ASIM Foundation European Federation of Internal Medicine. Project of the ABIM Foundation, Medical professionalism in the new millennium: A physician Charter. *Ann Intern Med* 2002;136(3):243-6. [CrossRef]
3. Barnhoorn PC, Youngson C. Refining a definition of medical professionalism. *Acad Med* 2014;89(12):1579. [CrossRef]
4. Hilton S, Soutgate L. Professionalism in medical education. *Teaching and Teacher Education* 2007;23:265-79. [CrossRef]
5. Ulusal çekirdek eğitim programı, 2014, Available from: [http://www.yok.gov.tr/documents/10279/38058561/tip\\_fakultesi\\_cep.pdf](http://www.yok.gov.tr/documents/10279/38058561/tip_fakultesi_cep.pdf) (23 Mart 2018 tarihinde ulaşılmıştır)
6. UTEAK. UTEAK Özdeğerlendirme raporu hazırlama kılavuzu. 2018 [http://www.uteak.org.tr/uploads/belge/adresinden\\_erisim\\_tarihi:28.01.2019](http://www.uteak.org.tr/uploads/belge/adresinden_erisim_tarihi:28.01.2019)
7. Jameel A, Noor SM, Ayub S, Ali SS, Park YS, Tekian A. Feasibility, relevance and effectiveness of teaching and assessment of ethical status and communication skills as attributes of professionalism. *JPMMA* 2015;65:721-6.
8. Dieter PM, Hudak NM, Robinson PR. Promoting faculty professionalism: a case-based approach. *Perspect Med Educ* 2015;4(4):188-90. [CrossRef]
9. Yazdankhah A, Tayefeh Norooz M, Ahmadi Amoli H, Aminian A, Khorgami Z, Khashayar P, et al. Using 360-degree multi-source feedback to evaluate professionalism in surgery departments: An Iranian perspective. *Med J Islam Repub Iran* 2015;29(1):1088-94.
10. Mueller PS. Incorporating professionalism into medical education: The Mayo Clinic Experience. *Keio J Med* 2009;58(3):133-43. [CrossRef]
11. Dwyer T, Glover Takahashi S, Kennedy Hynes M, Herold J, Wasserstein D, Nousiainen M, et al. How to assess communication, professionalism, collaboration and the other intrinsic CanMEDS roles in orthopedic residents: use of an objective structured clinical examination (OSCE). *Can J Surg* 2014;57(4):230-6. [CrossRef]

12. Ülkü HH, Şenol Y. Mezuniyet öncesi tıp eğitiminde profesyonizm ve iletişim becerilerinin 360 derece değerlendirme yöntemiyle belirlenmesi. *Tıp Eğitimi Dünyası* 2017;49:28-38.
13. Bustamante E, Sanabria Á. Spanish adaptation of The Penn State College of Medicine Scale to assess professionalism in medical students. *Biomedica* 2014;34(2):291-9. [\[CrossRef\]](#)
14. Akhund S, Shaikh ZA, Ali SA. Attitudes of Pakistani and Pakistani heritage medical students regarding professionalism at a medical college in Karachi, Pakistan. *BMC Res Notes* 2014;7:150. [\[CrossRef\]](#)
15. Kung JW, Slanetz PJ, Huang GC, Eisenberg RL. Reflective Practice: Assessing its Effectiveness to Teach Professionalism in a Radiology Residency. *Acad Radiol* 2015;22(10):1280-6. [\[CrossRef\]](#)
16. Tran EM, Scott IU, Clark MA, Greenberg PB. Assessing and Promoting the Wellness of United States Ophthalmology Residents: A Survey of Program Directors. *J Surg Educ* 2018;75(1):95-103. [\[CrossRef\]](#)
17. Demirören M, Öztuna D. Tıp öğrencilerinde profesyonizme yönelik tutumlarının değerlendirilmesi: ölçek uyarlama çalışması. *STED* 2015;24(3):89-98.
18. Rees C, Sheard C, Mcpherson A. Medical students' views and experiences of methods of teaching and learning communication skills. *Patient Educ Couns* 2004;54(1):119-21. [\[CrossRef\]](#)
19. Wright B, McKendree J, Morgan L, Allgar VL, Brown A. Examiner and simulated patient ratings of empathy in medical student final year clinical examination: are they useful? *BMC Med Educ* 2014;14:199. [\[CrossRef\]](#)
20. Berg K, Majdan JF, Berg D, Veloski J, Hojat M. Medical students' self-reported empathy and simulated patients' assessments of student empathy: An analysis by gender and ethnicity. *Acad Med* 2011;86(8):984-8. [\[CrossRef\]](#)
21. Guiton G, Hodgson CS, Delandshere G, Wilkerson L. Communication skills instandardized-patient assessment of final-year medical students: a psychometric study. *Adv Health Sci Educ Theory Pract* 2004;9(3):179-87. [\[CrossRef\]](#)
22. Goldie J, Dowie A, Cotton P, Morrison J. Teaching professionalism in the early years of a medical curriculum: a qualitative study. *Med Educ* 2007;41(6):610-7. [\[CrossRef\]](#)
23. Blackall GF, Melnick SA, Shoop GH, George J, Lerner SM, Wilson PK, et al. Professionalism in medical education: the development and validation of a survey instrument to assess attitudes toward professionalism. *Med Teach* 2007;29(2-3):e58-62. [\[CrossRef\]](#)
24. Morrison J, Dowie A, Cotton P, Goldie J. A medical education view on sociological perspectives on professionalism. *Med Educ* 2009;43(9):824-5. [\[CrossRef\]](#)
25. Monrouxe LV, Rees CE, Hu W. Differences in medical students' explicit discourses of professionalism: acting, representing, becoming. *Med Educ* 2011;45(6):585-602. [\[CrossRef\]](#)
26. Roberts LW, Green Hammond KA, Geppert CM, Warner TD. The positive role of professionalism and ethics training in medical education: a comparison of medical student and resident perspectives. *Acad Psychiatry* 2004;28(3):170-82. [\[CrossRef\]](#)
27. Byszewski A, Gill JS, Lochnan H. Socialization to professionalism in medical schools: a Canadian experience. *BMC Med Educ* 2015;15:204. [\[CrossRef\]](#)
28. Joubert PM, Krüger C, Bergh A-M, et al. Medical students on the value of role models for developing 'soft skills' - "That's the way you do it" *S Afr Psychiatry Rev* 2006;9:28-32. [\[CrossRef\]](#)
29. Benbassat J. Role modelling in medical education: the importance of reflective imitation. *Acad Med* 2014;89(4):550-4. [\[CrossRef\]](#)



# PREIMPLANTASYON EMBRİYO GELİŞİM DURAKLAMASININ YARDIMLA ÜREME TEDAVİSİ SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

## THE EFFECT OF PREIMPLANTATION EMBRYO DEVELOPMENT ARREST ON ASSISTED REPRODUCTIVE TREATMENT RESULTS

Sibel BULGURCUOĞLU-KURAN<sup>1</sup> , Bilge ÖZSAİT-SELÇUK<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Genetik Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** S.B.K. 0000-0003-4267-2158; B.Ö.S. 0000-0001-6808-6689

**Cite this article as:** Bulgurcuoglu-Kuran S, Ozsait-Selcuk, B. The effect of preimplantation embryo development arrest on assisted reproductive treatment results. J Ist Faculty Med 2019;82(4):206-11. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0041

### ÖZET

**Amaç:** Yardımla üreme tedavileri sırasında, insan preimplantasyon embriyoları genellikle in vitro kültür ortamı, hasta yaşı, ovarian stimülasyon protokolleri ve gametlere bağlı nedenlerle gelişimin çeşitli aşamalarında duraklayabilmektedir. Gelişimsel duraklamanın (arrest) gözlemlendiği çiftlerde normal gelişim gösteren diğer embriyoların transfer edilmesinden sonra implantasyon başarısızlığı ve düşük gözlemlenebilmektedir. Diğer yandan, embriyonik arrestin altında yatan nedenler kesin olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmada amacımız, erken dönem embriyonik arrestin yardımla üreme teknikleri başarısı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu retrospektif çalışma kapsamında, 2010 ve 2018 yılları arasında yardımla üreme tedavisi gören ve ovulatuvar faktör, tubal faktör, endometriozis, açıklanamayan infertilite, ve erkek faktörü tanısı konulmuş olan 620 infertil çiftin intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu-embriyo transferi (ICSI-ET) siklusu değerlendirilmiştir. Çalışma grupları, embriyonik arrest gözlenen hastalar ve tüm embriyoları duraklamadan normal hızda gelişim gösteren (kontrol) hastalardan oluşmaktadır. Çalışma verileri, tek-yönlü değişken analizi (ANOVA) ve Ki-kare testi kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışma toplumunda, kullanılan ilaç dozu, oosit sayısı, fertilizasyon oranı, iyi kaliteli (G1) ve düşük kaliteli (GIII) embriyo oranları anlamlı olarak arrest yönünde artmışken, gebelik oranlarının azaldığı ( $p<0,0001$ ) ve canlı doğum oranlarında iki grup arasında bir farklılığın olmadığı ( $p=0,449$ ) tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Embriyo kohortunda arrest embriyoların bulunmasının yardımla üreme teknikleri başarısı üzerine olumsuz etkilerinin olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir. Çalışmamızda elde edilen bulgular bu doğrultudadır.

**Anahtar Kelimeler:** Preimplantasyon dönem embriyo, yardımla üreme teknikleri, gelişimsel duraklama

### ABSTRACT

**Objective:** During assisted reproductive treatments, human preimplantation embryo's development can sometimes may stop cleavage at various stages due to in vitro culture media, patient age, ovarian stimulation protocols, and gametes. Implantation failure and abortion can be observed after the transfer of other embryos, which have normal development, in couples with developmental arrest. On the other hand, the underlying causes of embryonic arrest cannot be explained clearly. The aim of this study was to investigate the effect of early embryonic arrest on the success of assisted reproductive techniques.

**Materials and Methods:** In this retrospective study of intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer (ICSI-ET), the cycle of 620 infertile couples diagnosed with ovulatory factor, tubal factor, endometriosis, unexplained infertility, and male factor between 2010 and 2018 were evaluated. The study groups consisted of patients with embryonic arrest and control patients whose embryos developed at normal speed without interruption. The study data was analyzed using the uni-directional variable analysis (ANOVA) and the Chi-square test.

**Results:** In the study population, the drug dose, oocyte count, fertilization rate, and high and low grade embryo ratios were increased in the direction of arrest. On the one hand, pregnancy rates decreased ( $p<0.0001$ ). On the other hand, there was no difference between the two groups in live birth rates ( $p=0.449$ ).

**Conclusion:** In several studies, it was stated that the presence of arrested embryos in the embryo cohort had negative effects on the success of assisted reproductive techniques. The findings of this study support that claim.

**Keywords:** Preimplantation stage embryo, assisted reproductive techniques, arrest

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** sbulgurcuoglu@yahoo.com

**Başvuru/Submitted:** 26.12.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 20.03.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 29.05.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.06.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 04.09.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## GİRİŞ

Başarılı insan üremesi, sağlıklı gamet oluşumu, normal döllenme ve erken embriyonik gelişim ile başlamaktadır. Bu adımların herhangi birinde meydana gelen anomali infertiliteye yol açmaktadır. In vitro fertilizasyon (IVF) ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) siklusları sırasında birçok infertil hastada başarısızlık gözlenebilmektedir. Bu tedaviler sonrasında gözlenen tekrarlayan başarısızlıklarda, erken embriyonik gelişim duraklaması (arrest) sık görülen bir durumdur. Embriyonik arrestin nedenlerinin araştırılması konusunda çeşitli çalışmalar yapılmasına rağmen, nedenleri hakkında bilinenler oldukça sınırlıdır (1).

İstanbul konsensusu ve Lan KC ve arkadaşlarının daha önceki embriyo değerlendirme raporlarına göre; 24 saatlik bir süre boyunca bölünme göstermeyen embriyolar, tek hücreli aşamada duraklayanlar (PN arrest) da dahil olmak üzere gelişimi duraklamış embriyolar olarak tanımlanmaktadır (2,3). Preimplantasyon dönem embriyoları genellikle hastanın yaşı, ovarian stimülasyon protokolleri ve yetersiz in vitro kültür koşulları, oositin yeterli olgunluğa ulaşamaması ve paternal faktörler gibi nedenlere bağlı olarak çeşitli gelişim aşamalarında duraklayabilmektedir (4-7). Embriyonik arrest olan embriyolarda çeşitli moleküler ve kromozomal anomaliler olduğu gösterilmiştir. Özellikle kromozomal aneuploidilerin gözlemlendiği arrest embriyolar implantasyon başarısızlığı ve yüksek düşük oranları ile ilişkilendirilmiştir (8,5). Diğer yandan, bazı çalışmalar 4-8 hücre öncesinde gözlenen arrestlerde embriyonik genom aktivasyonu henüz gerçekleşmediği için embriyolarda bölünmenin durmasına neden olmayacağı belirtilmektedir (2). Bu yöndeki çalışmalarda daha çok mozaizm, monospermik poliploidi ve haploidi gibi post-mayoz anomalilerin, embriyo gelişim potansiyeli ve özellikle embriyo bölünme durması ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (9,10).

İnsan embriyolarının in vitro kültüründe, genellikle 2-4 hücreli aşamada erken embriyonik gelişimsel duraklama gözlenmektedir (11,12). Gelişimsel duraklamada apoptoz da belirleyici rol oynamaktadır (13). Apoptoz sürecinin, oositin kalitesi, sitoplazmik ve nükleer maturasyonu ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (14).

Sonuç olarak, yardımcı üreme hastalarında gelişen embriyoların arasında arrest embriyo varlığında, diğer normal gelişen embriyoların transferinde implantasyon ve gebelik oranlarının düştüğünü gösteren çalışmalar olmasına rağmen, etkisinin olmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (15-17). Arrest embriyo gelişimi, yardımcı üreme tedavisinde bilinen bir olgu olmasına rağmen, bu durumun yardımcı üreme tedavi sonuçları üzerine etkisinin araştırıldığı klinik çalışmalar hala yeterli sayıda değildir. Bu çalışmada amacımız, ICSI sikluslarında, arrest embriyo gelişimi ile fertilizasyon, embriyo gelişimi, implantasyon ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

### Çalışma toplumu ve hasta seçimi

Çalışmamızda, 2010-2018 yılları arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Yardımla Üreme Teknikleri Ünitesi'nde yardımcı üreme tedavisi gören ve ovulatuvar faktör, tubal faktör, endometriozis, açıklanamayan infertilite, ve erkek faktörü tanısı konulmuş olan ve ICSI uygulaması sonrası 3. günde embriyo transferi (D3 ET) yapılan 620 infertil çift değerlendirmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen gruplar, embriyonik arrest gözlenen hastalar (n=331) ve tüm embriyoları duraklamadan normal hızda gelişim gösteren (kontrol) hastalardan (n=289) oluşmaktadır. Ayrıca dondurulmuş sperm, dondurulmuş embriyo, testiküler spermin kullanıldığı, 2. gün (D2 ET) ve blastokist transferlerinin (D5 ET) yapıldığı sikluslar çalışmamıza dahil edilmiştir. Bu çalışma, preimplantasyon embriyo gelişim potansiyelini etkileyen faktörlerin analiz edildiği projemizin bir bölümü olarak gerçekleştirilmiştir ve İstanbul Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (No:737).

### Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon ve yardımcı üreme teknikleri

Çalışma için seçilen hastalarımız için standart kontrollü ovulasyon induksiyonu gonadotropin hormonu kullanılarak (reombinat follikül stimulan hormon-rFSH), antagonist protokollerle (gonadotropin releasing hormon antagonisti-GnRH antagonist) gerçekleştirilmiştir (GnRH antagonist-Cetrotide, rFSH-Gonal F, Merck-Serono, Bari, İtalya, HMG-Menogon, Ferring, Kiel, Almanya). Folliküller büyümenin takibi için, ultrason kullanılmıştır. Oosit toplanması, insan koryonik gonadotropin hormonu (hCG-Ovitrelle, Merck-Serono, Bari, İtalya) uygulamasından 36 saat sonra transvaginal ultrason aracılığı ile yapılmıştır. Fertilizasyon, ICSI yöntemi kullanılarak ile gerçekleştirilmiştir. Embriyo kültürü ardışık medium sistemi kullanılarak yapılmıştır. Embriyo gelişimi günlük olarak kaydedilmiştir. Değerlendirilme sırasında morfolojik kriterler kullanılmıştır. Gelişim gününe uygun olarak, hücre boyutu ve blastomer çekirdek yapısı (her blastomer tek çekirdek içermeli) ve fragmentasyon (çekirdeksiz sitoplazma parçacıkları) durumu değerlendirilmiştir. Gelişim gününe göre yapılan değerlendirme aşağıdaki gibidir:

**Zigot değerlendirmesi (D1):** Zigot değerlendirmesi inseminasyondan 17+1 saat sonra yapılır. Bu aşamada pronükleuslar ve kutup cisimcikleri incelenerek skorlandırma yapılmaktadır. Her iki pronükleusta çekirdek öncüsü cisimcikler (nuclear precursor bodies-NPB) uygun yerleşimli ve yeterli sayıda olmalıdır. İki adet kutup cisimciği olmalıdır.

**Bölünen embriyo değerlendirmesi (D2 ve D3):** D2 embriyosu (inseminasyondan 44±1 saat sonra) birbirine eşit 2-4 adet mononükleer yapıda blastomer içermelidir. Fragmentasyon oranı <%10 olmalıdır. İdeal bir D3 (68±1 saat) embriyosu (G1) ise 6-8 adet birbirine eşit mononükleer blastomer içermelidir ve yine <%10 fragmentasyon oranı olmalıdır (Fragmentasyon derecesi; hafif <%10, orta %10-25 ve ciddi >%25 şeklindedir) (2).

Embriyoların gelişimi günlük değerlendirildikten sonra, embriyo transferi gelişimin üçüncü gününde (D3) abdominal ultrason altında gerçekleştirilmiştir. İmplantasyon, embriyo transferini takiben 12. günde periferik kandan  $\beta$ -human koryonik gonodotropin ( $\beta$ -hCG) tayini ( $>10$  IU/mL) ve klinik gebelik ise ultrasonda fetal kardiyak aktivitenin görülmesi ile belirlenmiştir.

Embriyonik gelişim duraklaması olan embriyolar, fertilizasyon kontrolü yapıldıktan gelişimin ikinci gününde (D2) pronükleus evresinde (PN) gözlenen arrest ve gelişimin üçüncü gününde (D3) 2-4 hücre evresindeki arrest şeklinde ele alınmıştır (2).

### İstatistiksel analizler

Yaş, D3FSH, vücut kitle indeksi (VKİ), metafaz II (MII) oosit sayısı, fertilizasyon oranı, yüksek kaliteli embriyo sayısı ve semen parametreleri gibi değişkenlerin ilişkisinin araştırılması

amacı ile tek-yönlü değişken analizi (ANOVA) testi kullanılmıştır. Kategorik çalışma grubu implantasyon ve klinik gebelik oranları ile karşılaştırılması Ki-Kare testi ile gerçekleştirilmiştir. İki-uçlu ("two-tailed") p değeri  $<0,05$  olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tüm istatistiksel analizler SPSS ver. 21,0 programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

### BULGULAR

Arrest grubu için ortalama kadın yaşı  $31,6 (\pm 4,66)$  ve erkek yaşı  $34,54 (\pm 5,26)$ , kontrol grubu için ortalama kadın yaşı  $32,04 (\pm 4,51)$ , erkek yaşı ise  $34,91 (\pm 4,87)$  olarak belirlenmiştir. Kontrol ve arrest grupları arasında kadın yaşı, erkek yaşı, VKİ ve üçüncü gün bazal hormon değerleri (follikül stimülan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), östradiol (E2) ve prolaktin (PRL)) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 1).

**Tablo 1:** Embriyonik gelişim arresti olan hasta grubu ve kontrol grubunun demografik ve hormonal özelliklerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Arrest grubu	p değeri
Kadın yaşı, yıl	32,04 $\pm$ 4,51	31,6 $\pm$ 4,66	0,316
Erkek yaşı, yıl	34,91 $\pm$ 4,87	34,54 $\pm$ 5,26	0,386
VKİ, kg/m <sup>2</sup>	25,77 $\pm$ 4,9	27,02 $\pm$ 16,23	0,116
FSH, mIU/ml	7,2 $\pm$ 3,19	7,3 $\pm$ 4,4	0,140
LH, IU/ml	6,15 $\pm$ 4,46	6,44 $\pm$ 4,98	0,271
E2, pg/ml	50,0 $\pm$ 38,0	53,3 $\pm$ 50,5	0,110
PRL, ng/ml	17,4 $\pm$ 12,9	15,9 $\pm$ 11,3	0,274

VKİ, vücut kitle indeksi; FSH, follikül stimülan hormon; LH, lüteinizan hormon; E2, östradiol; PRL, prolaktin. p değerleri p değerleri tek-yönlü ANOVA testi ile elde edilmiştir. Değerler ortalama standart sapma şeklinde verilmiştir.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Tablo 2:** Arrest ve kontrol gruplarına ait yardımcı üreme teknikleri sonuçlarının karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Arrest grubu	p değeri
Antagonist doz	1,04 $\pm$ 0,33	2,86 $\pm$ 10,39	$<0,0001$
Oosit sayı	7,46 $\pm$ 4,49	9,65 $\pm$ 5,77	$<0,0001$
GV oosit sayısı	0,53 $\pm$ 1,08	0,54 $\pm$ 1,46	0,647
MI oosit sayısı	0,46 $\pm$ 0,90	0,53 $\pm$ 1,25	0,052
MII oosit sayısı	6,23 $\pm$ 3,93	8,32 $\pm$ 5,14	$<0,0001$
GIV oosit sayısı	0,20 $\pm$ 0,57	0,30 $\pm$ 0,63	$<0,0001$
Fertilizasyon oranı	70,42 $\pm$ 24,72	73,33 $\pm$ 21,44	$<0,0001$
İyi kalite embriyo	2,23 $\pm$ 1,77	2,56 $\pm$ 2,51	$<0,0001$
Düşük kalite embriyo	0,20 $\pm$ 0,58	0,45 $\pm$ 1,01	$<0,0001$
Gebelik	113/331	57/289	0,0001
	%34,1	%19,7	
Doğum	38/57	82/113	0,449
	%66,6	%72,6	

GV, germinal vesikül; MI, metafaz I; MII, metafaz II, GIV, grade IV. p değerleri tek-yönlü ANOVA ve Ki-kare testi ile elde edilmiştir. Değerler ortalama standart sapma şeklinde verilmiştir.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir

**Tablo 3:** Arrest ve kontrol gruplarına ait hastaların sperm parametreleri

	Kontrol grubu	Arrest grubu	p değeri
Sperm hacim	2,05±1,03	2,03±1,00	0,445
Total sperm sayı	67,7×10 <sup>6</sup> ±80,8×10 <sup>6</sup>	74,9 ×10 <sup>6</sup> ±92 ×10 <sup>6</sup>	0,105
Sperm motilite	44,40±20,89	42,25±21,42	0,504
Sperm morfolojisi	6,82±7,14	6,00±7,12	0,844

p değerleri tek-yönlü ANOVA testi ile elde edilmiştir. Değerler ortalama standart sapma şeklinde verilmiştir. p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Kontrol ve arrest çalışma grupları arasındaki yardımla üreme teknikleri sonuçlarının karşılaştırılması Tablo 2’de sunulmuştur. Gruplar arasında karışılma indüksiyonunda kullanılan antagonist dozunun total miktarı karşılaştırıldığında belirgin şekilde anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0,0001). Diğer yandan, oosit sayısı, maturasyonu ve kalitesi açısından incelendiğinde, toplam oosit sayısı, MII (matur) oosit sayısı ve GIV (düşük kaliteli) oosit sayısı, fertilizasyon oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur (p<0,0001). ICSI işlemi sonrasında elde edilen embriyoların kaliteleri karşılaştırıldığında GI (iyi kalite) ve GIII (düşük kalite) embriyoların istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlenmiştir (p<0,0001).

Çalışma toplumundaki hastaların gebelik sonuçları karşılaştırıldığında, kontrol grubundaki hastaların %34,1’inde, arrest grubundaki hastaların ise %19,7’sinde gebelik elde edilmiştir (p<0,0001). Her iki grup doğum sonuçları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,449).

Ek olarak, arrest ve kontrol grubu hastaların sperm parametreleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık gözlenmemiştir. Çalışma gruplarına ait sperm parametreleri Tablo 3’de sunulmuştur.

## TARTIŞMA

Erken dönem embriyolarda gözlenen gelişimsel duraklama, in vitro kültür ortamında geliştirilen memeli embriyolarında sık rastlanan olumsuz bir durumdur (18-20). İnsanlarda, in vitro geliştirilen embriyoların %50’si gelişimin ilk haftasında gelişimsel duraklama göstermekte (13) ve yaklaşık %8’i iki hücreli aşamada gözlenmektedir (21). Bu retrospektif çalışmada, yardımla üreme tedavisi gören hastaların embriyo kohortunda gelişim duraklaması gösteren embriyoların varlığının ovulasyon indüksiyonunda kullanılan total antagonist dozu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Diğer yandan, embriyonik arrestin oosit sayısı ve embriyo sayısı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

Arrest embriyoların %48’inde kromozomal anomaliler gözlenmektedir (22,14). Kromozomal anomalilerin başında da aneuploidiler yer almaktadır. Bunun yanısıra, apoptoz ve oksidatif stres kaynaklı nedenlerden de embriyolar

da gelişim duraklaması olduğu gösterilmiştir (13,18). Bu moleküler mekanizmalardaki değişikliklere genel olarak yaş, in vitro kültür şartları, ovarian stimülasyon protokolleri, erkeğe ait faktörler neden olabilmektedir (5-7,23). Gelişimi duraklamış olan embriyoların metabolizmasının sağlıklı olanlardan farklılık gösterdiği, hem morfolojik hem de gen ekspresyonu açısından sessiz hücreler olduğu belirtilmektedir (12). Bununla beraber yine de bu olgu hakkında geniş bilgi bulunmamaktadır. Arrest embriyonun ya da tedavi siklusunda arrest embriyonun bulunduğu embriyo grubundan gelişimi normal olanların transferi sonrasında, implantasyon, gebelik ve abort oranlarına etkisinin araştırıldığı çalışılma sayısı hakkında veriler oldukça azdır (5,15).

Çalışma toplumumuzda kontrol ve arrest içeren embriyo grupları arasında kadın ve erkek yaşı, VKİ ve kadın hormon profili arasında bir ilişki saptanmamıştır. Benzer sonuçların elde edildiği bir çalışmada farklı olarak arrest hasta grubunda normaller ile karşılaştırıldığında 3. gün FSH değerlerinin düşük olduğu bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, iki grupta benzer dozda gonadotropin tüketimi mevcut olmakla birlikte, arrest grubunda inseminasyon sonrasında matur oosit ve 2PN embriyoların daha fazla olduğu belirtilmektedir (15). Bu durum iyi ovaryen cevap ile arrest embriyo ilişkisini vurgulamaktadır. Bununla birlikte, GI embriyo, klinik gebelik, implantasyon ve canlı doğum oranları taze embriyo transfer döngülerinin yapıldığı arrest grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir (p<0,05). Yaptığımız çalışmada ise yükselen antagonist dozu ile arrest oluşumu arasında ilişki olduğu gözlenmiştir.

Ek olarak, toplam oosit sayısı, MII oosit sayısı ve GI embriyo sayısının arrest grubunda kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olduğu gözlenmiştir (15,24-26). Bizim bulgularımız da bu yöndedir. Arrest grubunda, antral folikül sayısı ve toplanan oositlerin, daha yüksek olmasının nedeni, oositlerinde daha küçük, az yetkin olan foliküllerden toplandığı ve bunlardan da çok sayıda fakat düşük gelişim potansiyeli olan maturitesi yeterli olmayan oositlerin elde edildiği ve daha sonra da yetersiz kalitede embriyoların geliştiği şekilde açıklanmaktadır (15). Benzer şekilde çalışmamızda da GIV oosit sayısının her iki grup arasında anlamlı farklılık gösterdiği ve arrest grubunda 1,5 kat

daha yüksek olduğu saptanmıştır. Erken embriyo gelişimi sırasında esas olarak oogenezdeki RNA ve protein sentezi büyük önem taşımaktadır (27,28). Özellikle, oositten zigota gelişim süreci maternal faktörler tarafından kontrol edildiği için erken embriyo gelişiminde oosit kalitesi önem taşımaktadır (29). Dolayısıyla oosit gelişim yetersizliği ve zayıf oosit kalitesi embriyo gelişiminin durmasına yol açarak, kadınlarda infertiliteye ve yardımla üreme tedavisinde başarısızlığa neden olabilmektedir (30-34).

Çalışma toplumumuzda arrest embriyoları olan grupta oosit sayısının yüksek olması, M II oosit sayısı ve de hem GI hem de GIII embriyo grubu ile anlamlı ilişki elde edilmesine neden olduğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan, arrest embriyo içeren grupta normal gelişim gösterenlere kıyasla daha düşük gebelik oranının olduğu gözlenmektedir. Bu bulgu, D3'de morfolojik kriterlere göre kaliteli olarak sınıflanabilen embriyoların da olumsuz etkilenmiş olduğunu ve moleküler kapasitesinin blastokist ve implantasyonu destekleyecek kadar yetkin olmadığını düşündürmektedir. Öte yandan, canlı doğum oranları arasında iki grup arasında anlamlı farklılık olamaması implantasyonun üstesinden gelen embriyoların normal gelişim gösterebildiğini vurgulamaktadır.

Çalışmamızda retrospektif olarak araştırılan embriyonik gelişim duraklaması, kadın ve erkek yaşı, infertilite nedeni ve sigara içimi gibi çevresel etmenlere göre sınıflandırılma yapılmadan tüm çalışma toplumunun analizi ile gerçekleştirilmiştir. Bu durum çalışmamızın zayıf yanlarından birisidir. Diğer yandan, sadece ICSI uygulanan hastaların sonuçları değerlendirilmeye katılmıştır. Diğer bir fertilizasyon yöntemi olan in vitro fertilizasyon tekniği ile karşılaştırılma gerçekleştirilmemiştir. Çalışmanın bu yönlerden genişletilmesi gerekmektedir.

## SONUÇ

Moleküler tekniklerin gelişmesiyle birlikte embriyo genom aktivasyonu ve özellikle embriyo gelişim duraklaması ile ilgili moleküler süreçler ve yollar araştırılmaktadır. Bu retrospektif çalışmadan elde edilen sonuçlar, ICSI uygulaması yapılan infertilite olgularında arrest embriyo varlığının yardımla üreme tedavisi sonuçları üzerine olumsuz etkisini vurgulamaktadır. Ancak, bu sonuçların daha geniş hasta gruplarında ve moleküler araştırmalarında yapıldığı kapsamlı çalışmalar ile araştırılması gerekmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, İstanbul Üniversitesi yerel etik komiteden alınmıştır (No. 737).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- S.B.K.; Veri Toplama- S.B.K.; Veri Analizi/Yorumlama- S.B.K., B.Ö.S.; Yazı Taslağı- S.B.K.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi-B.Ö.S.; Son Onay ve Sorumluluk- S.B.K., B.Ö.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from Istanbul University local ethics committee (No. 737).

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- S.B.K.; Data Acquisition- S.B.K.; Data Analysis/Interpretation- S.B.K., B.Ö.S.; Drafting Manuscript- S.B.K.; Critical Revision of Manuscript- B.Ö.S.; Final Approval and Accountability- S.B.K., B.Ö.S.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Wang X, Song D, Mykytenko D, Kuang Y, Lv Q, Li B, Chen B, et al. Novel mutations in genes encoding subcortical maternal complex proteins may cause human embryonic developmental arrest. *Reprod Biomed Online* 2018;36(6):698-704. [CrossRef]
2. Special ASiRMAE and Embryology IGo. The Istanbul consensus workshop on embryo as-sessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod* 2011;26:1270-83. [CrossRef]
3. Lan KC, Huang FJ, Lin YC, Kung FT, Hsieh CH, Huang HW, et al. The predictive value of using a combined Z-score and day 3 embryo morphology score in the assessment of embryo survival on day 5. *Hum Reprod* 2003;18:1299-306. [CrossRef]
4. Favetta LA, St John EJ, King WA, Betts DH. High levels of p66shc and intracellular ROS in permanently arrested early embryos. *Free Radic Biol Med* 2007;4:1201-10. [CrossRef]
5. Qi ST, Liang LF, Xian YX, Liu JQ, Wang E. Arrested human embryos are more likely to have abnormal chromosomes than developing embryos from women of advanced maternal age. *J Ovarian Res* 2014;7:65. [CrossRef]
6. Lin YH, Chou CK, Hung YC, Yu IS, Pan HA, Lin SW, et al. SEPT12 deficiency causes sperm nucleus damage and developmental arrest of preimplantation embryos. *Fertil Steril* 2011;95:363-5. [CrossRef]
7. Burrue V, Klooster KL, Chitwood J, Ross PJ, Meyers SA. Oxidative damage to rhesus macaque spermatozoa results in mitotic arrest and transcript abundance changes in early embryos. *Biol Reprod* 2013;89:72. [CrossRef]
8. Zamora RB, Sánchez RV, Pérez JG, Díaz RR, Quintana DB, Bethencourt JC. Human zygote morphological indicators of higher rate of arrest at the first cleavage stage. *Zygote* 2011;19(4):339-44. [CrossRef]
9. Munne S, Dailey T, Sultan KM, Grifo J, Cohen J. The use of first polar bodies for pre-implantation diagnosis of aneuploidy. *Hum Reprod* 1995;10:1014-20. [CrossRef]
10. Marquez C, Sandalinas M, Bahce M, Alikani M, Munne S. Chromosome abnormalities in 1255 cleavage-stage human embryos. *Reprod Biomed Online* 2000;1:17-26. [CrossRef]

11. Memili E, First NL. Zygotic and embryonic gene expression in cow: a review of timing and mechanisms of early gene expression as compared with other species. *Zygote* 2000;8:87-96. [[CrossRef](#)]
12. Betts DH, Madan P. Permanent embryo arrest: molecular and cellular concepts. *Mol Hum Reprod* 2008;14:445-53. [[CrossRef](#)]
13. Hardy K, Spanos S, Becker D, Iannelli P, Winston RML, Stark J. From cell death to embryo arrest: mathematical models of human preimplantation embryo development. *Dev Biol* 2001;98:1655-60. [[CrossRef](#)]
14. Benkhalifa M, Kahraman S, Caserta D, Domez E, Qumsiyeh MB. Morphological and cytogenetic analysis of intact oocytes and blocked zygotes. *Prenat Diagn* 2003;23:397-404. [[CrossRef](#)]
15. Liu L, Cai J, Chen PLY, Sha A, Ren J. Clinical outcome of IVF/ICSI cycles with an arrested embryo on day 3. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(8):16414-24.
16. Jun SH, Choi B, Shahine L, Westphal LM, Behr B, Reijo Pera RA et al. Defining human embryo phenotypes by cohort-specific prognostic factors. *PLoS One* 2008;3:e2562. [[CrossRef](#)]
17. Daughtry BL, Chavez SL. Chromosomal instability in mammalian pre-implantation embryos: potential causes, detection methods, and clinical consequences. *Cell Tissue Res* 2016;363(1):201-25. [[CrossRef](#)]
18. Johnson MH, Nasr-Esfahani MH. Radical solutions and cultural problems: could free oxygen radicals be responsible for the impaired development of preimplantation mammalian embryos in vitro? *Bioessays* 1994;16(1):31-8. [[CrossRef](#)]
19. Betts DH, King WA. Genetic regulation of embryo death and senescence. *Theriogenology* 2001;55:171-91. [[CrossRef](#)]
20. Favetta LA, Robert C, St John EJ, Betts DH, King WA. p66shc, but not p53, is involved in early arrest of in vitro-produced bovine embryos. *Mol Hum Reprod* 2004;10(6):383-92. [[CrossRef](#)]
21. Chi L, de Jesus E, Adler A, Grifo JA, Berkeley AS, Krey LC. 2-cell stage arrest in human embryos: incidence and developmental potential in different culture media. *Fertil Steril* 2000;74(S1.1):S222. [[CrossRef](#)]
22. Almeida PA, Bolton VN. Cytogenetic analysis of human preimplantation embryos following developmental arrest in vitro. *Reprod Fertil Dev* 1998;10(6):505-13. [[CrossRef](#)]
23. Miller JE, Smith TT. The effect of intracytoplasmic sperm injection and semen parameters on blastocyst development in vitro. *Hum Reprod* 2001;16(5):918-24. [[CrossRef](#)]
24. Van Loendersloot LL, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S, Van der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2010;16:577-589. [[CrossRef](#)]
25. Cai QF, Wan F, Huang R, Zhang HW. Factors predicting the cumulative outcome of IVF/ICSI treatment: a multivariable analysis of 2450 patients. *Hum Reprod* 2011;26:2532-40. [[CrossRef](#)]
26. Steward RG, Lan L, Shah AA, Yeh JS, Price TM, Goldfarb JM, et al. Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2014;101:967-73. [[CrossRef](#)]
27. Biase FH, Everts RE, Oliveira R, Santos-Biase WK, Fonseca Merighe GK, Smith LC, et al. Messenger RNAs in metaphase II oocytes correlate with successful embryo development to the blastocyst stage. *Zygote* 2014;22:69-79. [[CrossRef](#)]
28. Tosti E, Boni R, Gallo A, Silvestre F. Ion currents modulating oocyte maturation in animals. *Syst Biol Reprod Med* 2013;59:61-8. [[CrossRef](#)]
29. Yurttas P, Morency E, Coonrod SA. Use of proteomics to identify highly abundant maternal factors that drive the egg-to-embryo transition. *Reproduction* 2010;139:809-23. [[CrossRef](#)]
30. Ingman WV, Robker RL, Woittiez K, Robertson SA. Null mutation in transforming growth factor  $\beta$ 1 disrupts ovarian function and causes oocyte incompetence and early embryo arrest. *Endocrinology* 2006;147:835-45. [[CrossRef](#)]
31. Meirelles FV, Caetano AR, Watanabe YF, Ripamonte P, Carambula SF, Merighe GK, et al. Genome activation and developmental block in bovine embryos. *Anim Reprod Sci* 2004;82-83:13-20. [[CrossRef](#)]
32. Marteil G, Richard-Parpaillon L, Kubiak JZ. Role of oocyte quality in meiotic maturation and embryonic development. *Reprod Biol* 2009;9:203-24. [[CrossRef](#)]
33. Hourvitz AME, Brengauz M, Machtinger R, Dor J. In vitro maturation for patients with repeated in vitro fertilization failure due to "oocyte maturation abnormalities". *Fertil Steril* 2010;94:496-501. [[CrossRef](#)]
34. Sa R, Cunha M, Silva J, Luis A, Oliveira C, Teixeira da Silva J, et al. Ultrastructure of tubular smooth endoplasmic reticulum aggregates in human metaphase II oocytes and clinical implications. *Fertil Steril* 2011;96:143-9. [[CrossRef](#)]

## COLPOSCOPIC EXAMINATION IN CYTOLOGY NEGATIVE WOMEN WHO TESTED POSITIVE FOR NON-16/18 HPV TYPES

### HPV TİP 16 VE 18 DIŞINDA POZİTİF, SMEAR SONUCU NORMAL HASTALARIN KOLPOSKOPİK İNCELENMESİ

Ramazan DENİZLİ<sup>1</sup> , Önder SAKİN<sup>2</sup> , Ali Doğukan ANĞIN<sup>2</sup> , Muzaffer Seyhan ÇIKMAN<sup>2</sup> ,  
Zehra Meltem PİRİMOĞLU<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Arhavi State Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Artvin, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul Kartal Dr. Lütfi Kırdar Education and Research Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Istanbul, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** R.D. 0000-0003-1128-7169; Ö.S. 0000-0001-6036-9975; A.D.A. 0000-0003-1954-8546; M.S.C. 0000-0003-2485-568X; Z.M.P. 0000-0002-4660-3267

**Cite this article as:** Denizli R, Sakin O, Angin AD, Cıkman MS, Pirimoglu ZM. Colposcopic examination in cytology negative women who tested positive for non-16/18 HPV types. J Ist Faculty Med 2019;82(4):212-8. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0026

#### ABSTRACT

**Objective:** To assess the colposcopic examination findings and biopsy results in women who tested positive for oncogenic Human Papilloma Virus (HPV) types other than HPV-16 and 18 while having otherwise normal Pap test results.

**Material and Method:** This paper analyzes the results from a total of 300 women who tested positive for non-16/18 HPV types but had otherwise normal Pap test and underwent a colposcopic examination in our hospital between January 2017 and December 2017. The study subjects presented with postcoital bleeding, had a family history of cancer or exhibited macroscopic examination findings which were suspected to be malign. A co-test was scheduled one year later for 39 patients (13%) who had no lesions suspected of malignancy and a colposcopy-guided tissue sample was performed on 261 patients.

**Results:** Histological examination results included inflammation (in 186 patients [62%]), CIN 1 (in 61 patients [20.33%]), CIN 2 (in 9 patients [3%]), CIN 3 (in 3 patients [1%]) and cervical cancer (in 2 patients [%0.67]).

**Conclusion:** One should keep in mind that a diagnosis of CIN 2 or more severe lesions or even cervical cancer can be made using a colposcopy-guided biopsy in women who test positive for non 16/18 HPV types but have otherwise normal Pap smear test.

**Keywords:** Human papilloma virus (HPV), diagnosis, screening, colposcopy

#### ÖZET

**Amaç:** Human Papilloma Virüs (HPV) tip 16 ve 18 dışında pozitifliği olup, smear sonucu normal olan hastaların kolposkopik muayene ve biyopsi sonuçlarını incelemek

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamızda smear sonucu normal, ancak HPV tip 16-18 dışında pozitifliği olan ve Ocak 2017- Aralık 2017 tarihleri arasında hastanemizde kolposkopi yapılan 300 hasta incelendi. Hastalarımızın genel olarak kolposkopi endikasyonu postkoital kanama, ailede jinekolojik malignite öyküsü ve makroskopik şüpheli lezyon bulunması idi. Kolposkopi sırasında şüpheli lezyonu olmayan 39 hastaya (% 13) bir yıl sonra ko-test için kontrole çağrılırken, 261 hastaya kolposkopi kılavuzlu doku örnekleme yapıldı.

**Bulgular:** Histolojik inceleme sonuçları 186 hastada (%62) inflamasyon, 61 hastada (%20,33) CIN 1, 9 hastada (%3) CIN 2, 3 hastada (%1) CIN 3 ve 2 hastada (%0,67) servikal kanser olarak rapor edilmiştir.

**Sonuç:** HPV tip 16-18 dışında pozitifliği olup smear sonucu normal olan hastalarda CIN 2 ve üstü lezyon, hatta kanser teşhisi konulabileceği unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Human papilloma virus (HPV), Smear tabakası, uterin servikal displazi, serviks kanseri, kolposkopi

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** dr.ramazn@hotmail.com

**Submitted/Başvuru:** 19.11.2018 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 12.03.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 16.03.2019 • **Accepted/Kabul:** 26.03.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 19.07.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

## INTRODUCTION

The use of Human papillomavirus (HPV) tests in cervical cancer screening is subject to ongoing debates and investigations. A number of countries use HPV testing alone for cervical cancer screening, while other countries currently use cytology-based screening along with HPV testing for cervical cancer screening (1-3).

A HPV test is considered safer than cervical cytology test in cervical cancer screening. Regular screening for high-risk HPV types has been reported to be 60 to 70% more effective in preventing cervical cancer, in comparison to cytology-based screening (4, 5).

HPV testing is more effective than cytology-based screening in early detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and provides a more significant reduction in the incidence of cervical cancer (5-8).

The sensitivity of cytology-based screening to detect CIN 2 and 3 is 65% while this rate increases to 94% in HPV testing (9, 10).

However, the specificity of HPV testing to detect CIN-2+ lesions is 2 to 5 % lower than the cytology test (11, 12). This fact cannot be ignored and therefore, currently co-testing is a widely accepted approach worldwide.

"Cytology negative-non-16/18 high risk HPV positive" results are the most prevalent results reported with co-testing (9, 10).

The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) recommends direct referral to colposcopy in HPV positive patients with abnormal cytology, regardless of the type of HPV. A direct referral to colposcopy is also recommended for women who test positive for HPV type 16/18, even in women with negative cytology. However repeat cotesting one year later is recommended, if high-risk non 16/18 oncogenic HPV types are detected (13-15). This recommendation is mainly based on the potentially transient nature of HPV infections and the possibility of spontaneous regression (16).

Currently, HPV types 16 and 18 together account for about 70% of cervical cancers (15). A direct referral to colposcopy is an established approach if HPV types 16 and 18 are detected. However, research investigating the significance, follow-up, and management of other high-risk oncogenic HPV types is still in progress (1-3).

Thirty two out of 60 patients who developed cervical cancer despite a negative cytology had adenocarcinomas. Furthermore, it was noted that cytology negative women might develop adenocarcinoma as Pap smears were less effective in detecting adenocarcinoma precursors (16, 17).

It is certain that direct referrals of all HPV positive women to a colposcopic examination would be associated with increased medical costs as well as discomfort from the patient's perspective (4). Furthermore, this might double biopsy rates (18). While rapid advances in HPV screening are evident, the direct colposcopy referral option should be considered with caution. As new programs and algorithms are being developed, considerable uncertainty remains with regard to the screening frequency of HPV positive women, how to approach women positive for non 16/18 HPV types and whether HPV counts are significant.

Based on this knowledge, we aimed to analyze our results from colposcopy-guided biopsies in cytology negative – non 16/18 high risk HPV positive women.

## MATERIALS AND METHODS

Women who had tested positive for non 16/18 HPV types but had otherwise normal Pap test results, were referred to our hospital between January 2017 and December 2017. They underwent a colposcopic examination in the case of a history of postcoital bleeding, a family history of cancer or if macroscopic examination found suspected malignancy. Patients had no history of previously known cervical dysplasia. Patients whose colposcopy examination was normal and patients without cervical sampling were excluded. A repeat co-test was scheduled 1 year later in patients with normal colposcopy without suspicious lesions. If a suspicious lesion was detected during the colposcopy, tissue sampling was performed, and the treatment management was planned based on histological examination results. We determined that 300 women were appropriate for our study and to be explored retrospectively. Approval was obtained from the Kartal education and research hospital ethics committee for the study.

On the basis of the national HPV screening program conducted in our country, women aged 30 to 64 undergo HPV testing with the next screening test being scheduled for 5 years later in those who test negative for HPV, while HPV genotypes are identified and cytology-based screening is performed on those who test positive for HPV.

HPV screening includes 14 high-risk HPV types. Twelve high-risk HPV types including types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 are also screened, in addition to HPV types 16 and 18.

Since the average age of the menopause is 45-47 years in our country, we have divided the patients into two groups under the age of 45 and over 45 years (19). If the HPV test was positive for non 16/18 HPV types, then a further stratification was performed based on the number of HPV types detected in the samples: patients who tested positive for one HPV type and patients who tested positive for multiple HPV types. Patients who tested positive



for multiple HPV types were excluded from the study if they tested positive for HPV type16/18.

Patients were divided into 5 categories based on cervical biopsy and endocervical canal curettage (ECC): normal, inflammation, cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1, CIN 2, CIN 3 and cervical cancer.

The cervical biopsy, endocervical canal curettage and the maximum dysplasia results were evaluated. The maximum dysplasia result was based on the assessment of the outcome of the patient with the highest degree of dysplasia from the cervix or ECC biopsies.

## RESULTS

163 patients (54.33%) were under 45 years of age and 137 patients (45.67%) were over 45 years of age. 229 (76.33%) patients tested positive for a single HPV type while 71 (23.67%) patients tested positive for multiple HPV types.

The demographic characteristics of study subjects are shown in Table 1.

Comparisons between the age groups in the number of HPV types detected, the cervical biopsy (BX) results and the ECC results, and the maximum dysplasia results revealed that there were no statistically significant differences between the two age groups in the number of HPV types detected, biopsy (BX) results, ECC results and the maximum dysplasia results ( $p>0.05$  for all) (Table 2).

Comparisons between the group which tested positive for one HPV type and the group which tested positive for multiple HPV types regarding BX, ECC and maximum dysplasia results revealed a significant association between ECC results and the number of positive HPV types. The rate of CIN 1 results in the ECC assessments was significantly lower in the group which tested positive for one HPV type (2.62%) than the group which tested positive for multiple HPV types (8.45%). The rate of inflammation

**Table 1:** Demographic characteristics of the patients

		n	%
<b>Age</b>	<b>Under 45 years of age</b>	163	(54.33)
	<b>Over 45 years of age</b>	137	(45.67)
<b>Number of HPV-types detected</b>	<b>One (1)</b>	229	(76.33)
	<b>Multiple</b>	71	(23.67)
<b>Biopsy results</b>	<b>Normal</b>	65	(21.67)
	<b>Inflammation</b>	165	(55.00)
	<b>CIN 1</b>	56	(18.67)
	<b>CIN 2</b>	9	(3.00)
	<b>CIN 3</b>	3	(1.00)
	<b>Cancer</b>	2	(.67)
<b>Endocervical canal curettage</b>	<b>Normal</b>	177	(59.00)
	<b>Inflammation</b>	109	(36.33)
	<b>CIN 1</b>	12	(4.00)
	<b>CIN 2</b>	0	(.00)
	<b>CIN 3</b>	2	(.67)
	<b>Cancer</b>	0	(.00)
<b>Maximum dysplasia results</b>	<b>Normal</b>	39	(13.00)
	<b>Inflammation</b>	186	(62.00)
	<b>CIN 1</b>	61	(20.33)
	<b>CIN 2</b>	9	(3.00)
	<b>CIN 3</b>	3	(1.00)
	<b>Cancer</b>	2	(0.67)

**Table 2:** The distribution of number of HPV types, cervical biopsy results, endocervical canal curettage and maximum dysplasia results in the age groups

		Under 45 years of age		Over 45 years of age		p
		n	%	n	%	
<b>Number of HPV-types detected</b>	<b>One (1)</b>	123	(75.46)	106	(77.37)	0.698
	<b>Multiple</b>	40	(24.54)	31	(22.63)	
<b>Biopsy results</b>	<b>Normal</b>	31	(19.02)	34	(24.82)	0.133
	<b>Inflammation</b>	85	(52.15)	80	(58.39)	
	<b>CIN 1</b>	36	(22.09)	20	(14.60)	
	<b>CIN 2</b>	8	(4.91)	1	(.73)	
	<b>CIN 3</b>	2	(1.23)	1	(.73)	
	<b>Cancer</b>	1	(.61)	1	(.73)	
<b>Endocervical canal curettage</b>	<b>Normal</b>	95	(58.28)	82	(59.85)	0,168
	<b>Inflammation</b>	64	(39.26)	45	(32.85)	
	<b>CIN 1</b>	3	(1.84)	9	(6.57)	
	<b>CIN 3</b>	1	(.61)	1	(.73)	
<b>Maximum dysplasia results</b>	<b>Normal</b>	20	(12.27)	19	(13.87)	0.198
	<b>Inflammation</b>	94	(57.67)	92	(67.15)	
	<b>CIN 1</b>	38	(23.31)	23	(16.79)	
	<b>CIN 2</b>	8	(4.91)	1	(.73)	
	<b>CIN 3</b>	2	(1.23)	1	(.73)	
	<b>Cancer</b>	1	(.61)	1	(.73)	

in the ECC assessments was higher in the group which tested positive for one HPV type (39.74%) than the group which tested positive for multiple HPV types (25.35%) ( $p:0,029$ ). No statistically significant associations were found regarding the number of positive HPV types and age, BX or results ( $p>0.05$  for all) (Table 3).

Over the course of 1 year, a colposcopic examination was performed on 300 women who had been recommended to undergo a cotest, based on the results of the HPV screening program. Based on the colposcopic examination results, 39 patients (13%) who had no lesions suspected of malignancy were advised to have a repeat cotest in one year and a colposcopy-guided tissue sample was performed on 261 patients. The histological examination results were: inflammation in 186 patients (62%), CIN 1 in 61 patients (20.33%), CIN 2 in 9 patients (3%), CIN 3 in 3 patients (1%) and cervical cancer in 2 patients (%0.67). Fourteen patients who had a biopsy result indicating CIN 2 or more severe lesions received further treatment.

## DISCUSSION

Non 16/18 HPV types have an important place in HPV screening programs. In the assessment of the colposcopic biopsy results from 300 patients who tested positive for oncogenic non 16/18 HPV types, no significant associations were found in the colposcopic biopsy results between the age groups and in the number of HPV types detected.

False negative cervical cytology leads to a decrease in the success rates in cervical cancer, notably in cases of adenocarcinoma. Two cases of cervical cancer were detected in this study and this rate is clinically, (but not statistically) significant. It was possible to make these two diagnoses of cervical cancer thanks to the colposcopic examination performed directly on those women with negative cytology who tested positive for non 16/18 HPV.

Whether a colposcopy should be directly preferred or not is a matter of debate worldwide. Currently a routine colposcopic examination is not recommended for all HPV

**Table 3:** Intergroup comparisons of cervical biopsy results, endocervical canal curettage and maximum dysplasia results based on the number of HPV types detected

		Number of HPV-types detected				p
		One		Multiple		
		n	%	n	%	
<b>Age</b>	<b>Under 45 years of age</b>	123	(53.71)	40	(56.34)	0.698
	<b>Over 45 years of age</b>	106	(46.29)	31	(43.66)	
<b>Biopsy results</b>	<b>Normal</b>	53	(23.14)	12	(16.90)	0.120
	<b>Inflammation</b>	126	(55.02)	39	(54.93)	
	<b>CIN 1</b>	37	(16.16)	19	(26.76)	
	<b>CIN 2</b>	9	(3.93)	0	(.00)	
	<b>CIN 3</b>	3	(1.31)	0	(.00)	
	<b>Cancer</b>	1	(.44)	1	(1.41)	
<b>Endocervical canal curettage</b>	<b>Normal</b>	131	(57.21)	46	(64.79)	0.029
	<b>Inflammation</b>	91	(39.74)	18	(25.35)	
	<b>CIN 1</b>	6	(2.62)	6	(8.45)	
	<b>CIN 3</b>	1	(.44)	1	(1.41)	
<b>Maximum dysplasia results</b>	<b>Normal</b>	34	(14.85)	5	(7.04)	0.079
	<b>Inflammation</b>	141	(61.57)	45	(63.38)	
	<b>CIN 1</b>	41	(17.90)	20	(28.17)	
	<b>CIN 2</b>	9	(3.93)	0	(.00)	
	<b>CIN 3</b>	3	(1.31)	0	(.00)	
	<b>Cancer</b>	1	(.44)	1	(1.41)	

positive patients. The most preferred approaches are those recommended in the ASCCP guidelines. Certainly, costs, labor losses, the excessive number of interventions, and the excessive number of biopsies need to be questioned in terms of cost effectiveness.

The assessment of patients over 45 years of age who tested positive for multiple HPV types revealed that there were no statistically significant differences between the age groups in the rate of patients who tested positive for multiple HPV types. Considering the concerns of clinicians for positive test results indicating the presence of multiple HPV types and consequent questioning of a need for colposcopy, we also assessed any associations between the number of HPV types detected and the colposcopic biopsy results. Significant differences were found between the ECC result categories regarding the number of positive HPV types. However, no significant differences were found between the group which tested positive for a single HPV type and the group which tested positive for multiple HPV types in the rate of CIN 2+ le-

sions. We conclude that further studies with larger study samples are required to assess any relationships between these categories.

Some studies show that 14-15% of CIN II + lesions tested negative for HPV (8, 21, 22). According to these results, it is not correct to claim that the HPV test is both safe and sufficient. Therefore, in routine practice, cytology and HPV are recommended and applied together.

The aim of this study was to evaluate the differences in high-oncogenic risk HPV types, to evaluate their compatibility with the cervicovaginal smear, to evaluate biopsy indications in clinical practice and to evaluate their relationship through colposcopic examination and biopsy results.

There are some limitations in this research. The risk factors of the patients are not fully known, and, furthermore, the biopsy results and long-term follow-up of the patients are not included in our records.

## CONCLUSION

One should keep in mind that CIN 2+ lesions or even cervical cancer can be detected by colposcopy-guided biopsy in women who test positive for non 16/18 HPV types but have an otherwise normal Pap smear test. In order to avoid overlooking a potential malignancy in these patients, further assessment including a risk analysis based on the medical history, a repeat macroscopic examination and acetic acid application, colposcopy and colposcopy-guided biopsy should be performed before scheduling a co-test one year later.

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study.

**Informed Consent:** Informed consent was not received due to the retrospective nature of the study.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç., Z.M.P.; Data Acquisition- A.D.A., M.S.Ç.; Data Analysis/Interpretation- R.D., Ö.S., Z.M.P.; Drafting Manuscript- R.D., Ö.S.; Critical Revision of Manuscript- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç., Z.M.P.; Final Approval and Accountability- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç., Z.M.P.; Technical or Material Support- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç.; Supervision- Z.M.P.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma için etik komite onayı alınmıştır.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Retrospektif bir çalışma olduğundan bilgilendirilmiş onam alınmamıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç., Z.M.P.; Veri Toplama- A.D.A., M.S.Ç.; Veri Analizi/Yorumlama- R.D., Ö.S., Z.M.P.; Yazı Taslağı- R.D., Ö.S.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç., Z.M.P.; Son Onay ve Sorumluluk- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç., Z.M.P.; Malzeme ve Teknik Destek- R.D., Ö.S., A.D.A., M.S.Ç.; Süpervizyon- Z.M.P.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Basu P, Meheus F, Chami Y, Hariprasad R, Zhao F, Sankaranarayanan R. Management algorithms for cervical cancer screening and precancer treatment for resource-limited settings. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;138(Suppl 1): 26-32. [CrossRef]
2. Tracht J, Wrenn A, Eltoun IE. Primary HPV testing verification: A retrospective ad-hoc analysis of screening algorithms on women doubly tested for cytology and HPV. *Diagn Cytopathol* 2017;45(7):580-6. [CrossRef]
3. Mariani L, Igidbashian S, Sandri MT, Vici P, Landoni F. The clinical implementation of primary HPV screening. *Int J Gynaecol Obstet* 2017;136(3):266-71. [CrossRef]
4. Tshomo U, Franceschi S, Tshokey T, Tobgay T, Baussano I, Tenet V, et al. Evaluation of cytology versus human papillomavirus-based cervical cancer screening algorithms in Bhutan. *Oncotarget* 2017;8(42):72438-46. [CrossRef]
5. Ronco G, Dillner J, Elfström KM, Tunesi S, Snijders PJ, Arbyn M, et al. International HPV screening working group. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomized controlled trials. *Lancet* 2014;383(9916):524-32. [CrossRef]
6. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97. [CrossRef]
7. Horn J, Denecke A, Luyten A, Rothe B, Reinecke-Lüthge A, Mikolajczyk R, et al. Reduction of cervical cancer incidence within a primary HPV screening pilot project (WOLPHSCREEN) in Wolfsburg, Germany. *Br J Cancer*. 2019 Apr 16. [CrossRef]
8. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):78-88. [CrossRef]
9. Zuzick J, Clavel C, Petry KU, Meijer CJ, Hoyer H, Ratnam S, et al. Overview of the European and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006;119(5):1095-101. [CrossRef]
10. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30(Suppl 5):F88-99. [CrossRef]
11. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New Technologies for Cervical Cancer Screening Working Group. Results at recruitment from a randomized controlled trial comparing human papilloma virus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501. [CrossRef]
12. Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1406-12. [CrossRef]
13. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013;121(4):829-46. [CrossRef]
14. Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau MC, Désy M, et al. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papilloma virus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999;180(5):1415-23. [CrossRef]

15. Katki HA, Kinney WK, Fetterman B, Lorey T, Poitras NE, Cheung L, et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papilloma virus and cervical cytology: a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011;12(7):663-72. [\[CrossRef\]](#)
16. Karaca İ, Öztürk M, Comba C, Demirayak G, Alay İ, Erdoğan VŞ, et al. Immediate biopsy of cervical cytology-negative and non-HPV-16/18 oncogenic types positive patients. *Diagn Cytopathol* 2018;46(4):326-30. [\[CrossRef\]](#)
17. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the Prevention and Early Detection of Cervical Cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(3):175-204. [\[CrossRef\]](#)
18. Ronco G, Zappa M, Franceschi S, Tunesi S, Caprioglio A, Confortini M, et al. Italian HPV Survey Working Group. Impact of variations in triage cytology interpretation on human papillomavirus-based cervical screening and implications for screening algorithms. *Eur J Cancer* 2016;68:148-55. [\[CrossRef\]](#)
19. Çelik AS, Pasinlioğlu T. Klimakterik dönemdeki kadınların yaşadıkları menopozal semptomlar ve etkileyen faktörler. *Hacettepe Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi* 2014;16-29.
20. Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, Wheeler P, Sargent A, Stoykova B, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):672-82. [\[CrossRef\]](#)
21. Naucler P, Ryd W, Törnberg S, Strand A, Wadell G, Elfgrén K, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007;357(16):1589-97. [\[CrossRef\]](#)

# THE KNOWLEDGE, ATTITUDE AND BEHAVIOR OF MOTHERS WITH CHILDREN AGED 0-6 YEARS ON HOME ACCIDENTS AND PREVENTIVE MEASURES

## 0-6 YAŞ GRUBU ÇOCUĞU OLAN ANNELERİN EV KAZALARI VE KORUNMA YOLLARI KONUSUNDAKİ BİLGİ, TUTUM VE DAVRANIŞLARI

Müge ÜÇÜNCÜ<sup>1</sup> , Muhammed ÜÇÜNCÜ<sup>2</sup> , Dilek TOPRAK<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Ortakoy Beltas Family Health Center, Istanbul, Turkey

<sup>2</sup>Istanbul Gelisim University, Institute of Health Sciences, Istanbul, Turkey

<sup>3</sup>Namik Kemal University, Faculty of Medicine, Family Medicine, Tekirdag, Turkey

**ORCID IDs of the authors:** M.Ü. 0000-0001-6125-1848; M.Ü. 0000-0003-4638-1059; D.T.- 0000-0001-5119-9089

**Cite this article as:** Ucuncu M, Ucuncu M, Toprak D. The knowledge, attitude, and behavior of mothers with children aged 0-6 years on home accidents, and preventive measures. J Ist Faculty Med 2019;82(4):219-28. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0011

### ABSTRACT

**Objective:** Accidents have become an increasingly important cause of child deaths in both developed and developing countries. In this study, we aimed to evaluate the knowledge and attitudes of mothers of children in the the 0-6 age group on ways of protecting them accidents at home.

**Material and Methods:** A prospective, single-center, descriptive-analytical study was conducted between February 2016 and March 2016. The study included 217 people at Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Family Medicine Polyclinic.

**Results:** The average age of mothers in our study was 33.32±5.64 years. Mothers with higher levels of education and with high incomes were found to have more knowledge about home accidents ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). As the number of children and people living in the house increased, the mother's knowledge of home accidents and security precautions decreased. Mothers aged  $\geq 35$  years with a high educational level who had one child scored more points on the Scale of Recognizing Security Measures ( $p=0.005$ ,  $p=0.009$ ,  $p=0.017$ ).

**Conclusion:** Social awareness and business cooperation should be raised in the prevention of home accidents. Parents' knowledge of precautions against accidents - especially mothers who spend most of their time with children - and the education they give their children is key for protection against accidents.

**Keywords:** Home accidents in children, security precautions, primary care

### ÖZET

**Amaç:** Çocuk ölümleri arasında kazalar giderek önemli bir sorun olmaya başlamıştır. Bu çalışmada, 0-6 yaş grubu çocuğu olan annelerin çocukların ev kazalarını bilme ve bu kazalardan korunma yolları konusunda bilgi ve tutumlarının değerlendirilmesini amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Prospektif, tek merkezli, tanımlayıcı-analitik olarak yapılan çalışmamıza Şubat-Mart 2016 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Aile Hekimliği Polikliniği'ne başvuran 217 kişi dahil edildi. Tarafımızdan hazırlanan anket formu birebir görüşülerek dolduruldu. SPSS 19,0 programında analizler yapıldı.

**Bulgular:** Çalışmamıza katılan annelerin yaş ortalaması 33,32±5,64 idi. Eğitim seviyesi yüksek olan ve gelir düzeyi yüksek olan annelerin ev kazaları bilme durumları daha fazlaydı ( $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ). Ev içerisinde yaşayan kişi ve çocuk sayısı arttıkça annelerin ev kazalarını bilme ve güvenlik önlemi alma durumları azalmaktaydı. Güvenlik önlemleri tanılama ölçeğinden 35 yaş altı, eğitim seviyesi yüksek ve tek çocuğu olan anneler daha fazla puan almıştı ( $p=0,005$ ,  $p=0,009$ ,  $p=0,017$ ).

**Sonuç:** Ev kazaları kaynaklı ölüm ve sakatlıkların artması nedeniyle bu konuda toplumsal bilinçlenme ve işbirliği şarttır. Ebeveynlerin, özellikle de annelerin, kazalardan korunma konusunda bilgilendirilmesi ve çocuklarına verecekleri eğitim, kazalardan korunma konusunda desteklenmesi büyük önem arz etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Çocuklarda ev kazaları, güvenlik önlemleri, birinci basamak

**Corresponding author/İletişim kurulacak yazar:** mugekusbeoglu@gmail.com

**Submitted/Başvuru:** 20.11.2018 • **Revision Requested/Revizyon Talebi:** 29.01.2019 •

**Last Revision Received/Son Revizyon:** 31.01.2019 • **Accepted/Kabul:** 15.02.2019 • **Published Online/Online Yayın:** 04.09.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)

## INTRODUCTION

Accidents are currently the leading preventable health issue across all age groups, particularly in childhood in developed and developing countries, and they are ranked number 1 in causes of death and disabilities (1). Data from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) showed that more than 9000 children die of accidents each year, 225,000 children are hospitalized, and 9 million children are treated in emergency rooms due to injuries (2).

Children are more exposed to accidents than adults because they have different physical, anatomic, and physiologic characteristics, and it is associated with their age, and level of development. Accident frequency varies with age (3)

Researchers reported that 90% of accidents in children under the age of 5 years in the United States of America (USA), and 50% of deaths resulting from these injuries occurred in the home environment (4). Researchers found that 2.6 million people visited emergency rooms in England each year, and approximately 4000 of the patients died (5). Although there is no clear updated available data for home accidents in Turkey, some studies showed that these accidents constituted 18-25% of all accidents (6). The rate of home accidents in children aged 0-6 years (38.4%) was ranked first among other family members (7).

Children aged 0-6 years have a higher risk of home accidents because they spend most of their time at home, have not completed their neurologic development, are not aware of situations and behaviors that may cause accident risk; they are curious about learning, and exploring everything. They require adult supervision to provide a safe environment, and to protect against accidents just as in the fulfillment of their other responsibilities. This adult is generally the mother of the child (6).

In the present study, we aimed to evaluate mothers' knowledge of precautionary measures, and the level of practice in the prevention of home accidents, and to evaluate the effect of other factors in home accidents in children.

## METHODS

The present study was a prospective, single-centered study, designed as a descriptive and analytical survey. Ethics committee approval (no. 1180) was obtained local ethic committee.

217 women attending our family medicine polyclinic for whatever reason who had children between the ages of 0-6 years, and who had sufficient cooperation and orientation, agreed to and thus were included in the study.

A questionnaire designed specifically for the study was completed during face-to-face interviews.

The questionnaire comprised 20 questions regarding sociodemographic data, indoor precautionary measures taken for the prevention of accidents, children's previous home accidents, and the Diagnostic Scale for Safety Measures against Home accidents of Mothers of Children aged between 0-6 years was also used.

The mothers' level of education was classified in two groups as low (elementary education or below), and high (high school education and above). The mothers' knowledge of home accidents was probed using open-ended questions, and they were then grouped. The types of home accidents were classified as penetrating stab wounds, falls on slippery surfaces, falls from heights, poisoning, burns due to fire/iron/hot materials/water, electric shock, drowning in water, choking due to foreign body. Mothers were free to specify more than one option in questions that interrogated household safety measures, and safety measures in houses with stairs.

Çınar et al. developed the "Diagnostic Scale for Safety Measures against Home accidents of mothers of children aged between 0-6 years" (8) for the assessment of safety measures taken by mothers for the prevention against the most frequently observed home accidents: falls, burns, poisoning, and drowning. The scale consisted of 40 items including 34 positive, and 6 negative expressions. In the five point Likert-type scale, scores were graded from 1 to 5, and the scores varied according to the responses. The response of 'always' was graded 5, 'most of the time' 4, 'sometimes' 3, 'rarely' 2, and 'never' 1, in items indicating positive expressions; the grading was reversed in negative expressions in items 6, 9, 23, 26, 30, and 40. The minimum score was 40, and the maximum score was 200. The highest score indicated that the mother took the highest level of care to protect their children against home accidents.

The data was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS) 19.0. The Chi-square, t-test, and the one-way ANOVA test were used in the comparison of qualitative data in the evaluation of the study data in addition to descriptive statistical methods such as mean, standard deviation, frequency, and percentage. P values  $\leq 0.05$  were regarded as statistically significant.

## RESULTS

217 mothers were interviewed in the scope of the study; however, 17 questionnaires were excluded due to missing data, and inappropriately aged children. The mean age of the mothers was  $33.32 \pm 5.64$  years (min: 22, max: 50 years). Regarding education, 72.5% of mothers had

high school education and above, 107 (53.5%) were working, and 93 (46.5%) were housewives. The distribution of the sociodemographic characteristics of the mothers is summarized in Table 1.

Seventy-eight percent (n=156) of children had their own rooms in their homes. 125 (62.5%) mothers primarily took care of their children by themselves, and the grandmother or a first-degree relative took care of 24.5% (n=49) of children, and babysitters took care of 13% (n=26).

**Table 1:** Distribution of sociodemographic characteristics

	n	%
<b>Age</b>		
20-24	9	4.5
25-29	48	24
30-34	58	29
35-39	55	27.5
40-44	24	12
≥45	6	3
<b>Education</b>		
Illiterate	7	3.5
Primary school	31	15.5
Elementary school	17	8.5
High school	40	20
University/Higher education	105	52.5
<b>Profession</b>		
White-collar	84	42
Blue-collar	23	11.5
Not working	93	46.5
<b>Monthly income (TL)</b>		
0-1500	32	16
1501-3000	35	17.5
≥3001	133	66.5
<b>Family type</b>		
Nuclear family	164	82
Extended family	31	15.5
Fragmented family	5	2.5
<b>The number of people in the family</b>		
≤3	90	45
≥4	110	55
<b>The number of children in the house</b>		
1	101	50.5
2	66	33
≥3	33	16.5

Eleven percent of mothers (n=22) had a chronic disease that required continuous follow-up. No chronic disease was detected in children of 81% (n=162) of mothers; at least one child of 19% (n=38) of mothers had a chronic disease that required continuous follow-up. Eight (4%) mothers cared for disabled individuals who required continuous care at home.

Some 87.5% (n=175) of mothers reported knowledge of home accidents. The most familiar accidents were falls and bumps, with burns ranking second. The distribution of home accidents that mothers reported awareness of is presented in Diagram 1.

A high percentage (88.5%, n=177) of mothers used commercially-available indoor safety measures for the protection of children against home accidents. However, 11.5% (n=23) used no safety measures. The distribution of safety measures is shown in Diagram 2.

There were stairs in the homes of 38% of mothers (n=76). Slip preventive carpet or carpet flex was installed in 23.7% (n=18) of homes with stairs, hand rails in 55.3% (n=42), and stair safety gates in 31.6% (n=24).

At least one child of 58% (n=116) of mothers had experienced at least one home accident. Falls were the top ranking home accident, burns were second. The distribution of home accident types experienced by children is presented in Table 2.

The 200 mothers had a total of 349 children. 162 (46.4%) children experienced home accidents; 152 experiencing one, 8 children had two, and 1 child had three home accidents. 100 children (61.23%) were male and experienced home accidents; 48.76% of children (n=79) did not attend any health facility following their home ac-

**Table 2:** Distribution of the types of accidents.

Accident type	n
Falling on slippery surface	85
Falling from height	58
Burn	36
Penetrating stab wounds	26
Poisoning	12
Electric shock	6
Foreign body aspiration	5
Risk of drowning in water	2
Other*	2

\*Objects falling on children, and contact with chemical substances were grouped as 'other.'

\*\*One child could have experienced more than one accident, parents may choose more than one option



cidents. Of the children who experienced home accidents, 45.7% (n=74) were aged between 2 and 4 years. 105 (52.5%) of first children of the family experienced some kind of accident, the rate was 45.9% (n=45) in the second child, 29% (n=9) in the third child, and 33.3% (n=3) in the fourth child.

No statistically significant association was detected between mother's age, number of people living in the fam-

ily, children's caregiver, and mothers' level of knowledge of home accidents. The knowledge of working mothers with higher education, and the knowledge of families with a monthly average income above 1500 TL, and families having fewer than 3 children were higher than the other groups ( $p < 0.001$ ). It was observed that mothers in nuclear families, and fragmented families were more aware of home accidents ( $p = 0.040$ ). The association be-

**Table 3:** Distribution of mothers in accordance with the awareness of home accidents.

Awareness of mothers about home accidents	Aware of		Unaware of		p
	n	%	n	%	
<b>Mother's age</b>					
< 35	98	85.2	17	14.8	0.287
≥ 35	77	90.6	8	9.4	
<b>Mother's occupational status</b>					
Working	102	95.3	5	4.7	<0.001
Not working	73	78.5	20	21.5	
<b>Level of education</b>					
Low	38	69.1	17	30.9	<0.001
High	137	94.5	8	5.5	
<b>Income (TL)</b>					
0-1500	20	62.5	12	37.5	<0.001
1501-3000	30	85.7	5	14.3	
≥3001	125	94	8	6	
<b>Family type</b>					
Nuclear family	147	89.6	17	10.4	0.040
Extended family	23	74.2	8	25.8	
Fragmented family	5	100	0	0	
Grandmother	46	93.9	3	6.1	
Babysitter (caregiver)	23	88.5	3	11.5	
<b>Number of people living in the family</b>					
≤ 3	83	92.2	7	7.8	0.086
≥ 4	92	83.6	18	16.4	
<b>Number of children living in the family</b>					
1	93	92.1	8	7.9	<0.001
2	60	90.9	6	9.1	
≥3	33	66.7	11	33.3	
<b>Child's room</b>					
Yes	149	95.5	7	4.5	<0.001
No	26	59.1	18	40.9	
<b>Child care</b>					
Mother	106	84.8	19	15.2	0.262
Grandmother	46	93.9	3	6.1	
Babysitter (caregiver)	23	88.5	3	11.5	

tween mothers' level of knowledge home accidents, and experiencing home accidents of at least one child with sociodemographic characteristics is shown in Tables 3 and 4.

The assessment of factors associated with the status of mothers' use of safety measures is presented in Table 5. Accordingly, the level of use of safety measures of working mothers with higher education who had fewer than 3

**Table 4:** Distribution of children in accordance with the occurrence of home accidents.

Home accident in children	Yes		No		p
	n	%	n	%	
<b>Mother's age (years)</b>					
< 35	59	51.3	56	48.7	0.030
≥ 35	57	67.1	28	32.9	
<b>Mother's occupational status</b>					
Working	65	60.7	42	39.3	0.473
Not working	51	54.8	42	45.2	
<b>Level of education</b>					
Low	30	54.5	25	45.5	0.631
High	86	59.3	59	40.7	
<b>Income (TL)</b>					
0-1500	19	59.4	13	40.6	0.941
1501-3000	21	60	14	40	
≥3001	76	57.1	57	42.9	
<b>Mother's chronic disease</b>					
Yes	19	86.4	3	13.6	0.003
No	97	54.5	81	45.5	
<b>Family type</b>					
Nuclear family	99	60.4	65	39.6	0.098
Extended family	13	41.9	18	58.1	
Fragmented family	4	80	1	20	
<b>Number of people living in the family</b>					
≤ 3	48	53.3	42	46.7	0.251
≥ 4	68	61.8	42	38.2	
<b>Number of children living in the family</b>					
1	49	48.5	52	51.5	0.004
2	49	74.2	17	25.8	
≥3	18	54.5	15	45.5	
<b>Child's room</b>					
Yes	94	60.3	62	39.7	0.232
No	22	50	22	50	
<b>Child care</b>					
Mother	72	57.6	53	42.4	0.818
Grandmother	30	61.2	19	38.8	
Babysitter (caregiver)	14	53.8	12	46.2	
<b>Awareness of home accidents</b>					
Aware of	106	60.6	69	39.4	0.081
Unaware of	10	40	15	60	

children was higher than the other groups ( $p < 0.05$ ). The mean score of mothers in diagnostic scales for safety measures against home accidents was  $178.85 \pm 18.42$  (min: 52, max: 200). The mean score of mothers aged below 35

years with a higher level of education, who knew about home accidents, and used safety measures was higher. The mean scores of mothers who live with 3 or fewer family members were higher than the other groups. The highest

**Table 5:** Distribution of mothers according to the use of safety precautions

Using safety precaution	Using		Not using		p
	n	%	n	%	
<b>Mother's age (years)</b>					
< 35	105	91.3	10	8.7	0.180
≥ 35	72	84.7	13	15.3	
<b>Mother's occupational status</b>					
Working	103	96.3	4	3.7	<0.001
Not working	74	79.6	19	20.4	
<b>Level of education</b>					
Low	43	78.2	12	21.8	0.011
High	134	92.4	11	7.6	
<b>Income (TL)</b>					
0-1500	26	81.2	6	18.8	0.355
1501-3000	32	91.4	3	8.6	
≥3001	119	89.5	14	10.5	
<b>Family type</b>					
Nuclear family	146	89	18	11	0.510
Extended family	26	83.9	5	16.1	
Fragmented family	5	100	0	0	
<b>Number of people living in the family</b>					
≤ 3	84	93.3	6	6.7	0.074
≥ 4	93	84.5	17	15.5	
<b>Number of children living in the family</b>					
1	95	94.1	6	5.9	0.030
2	56	84.8	10	15.2	
≥3	26	78.8	7	21.2	
<b>Child's room</b>					
Yes	141	90.4	15	9.6	0.177
No	36	81.8	8	18.2	
<b>Child care</b>					
Mother	105	84	20	16	0.028
Grandmother	48	98	1	2	
Babysitter (caregiver)	24	92.3	2	7.7	
<b>Awareness of home accidents</b>					
Aware of	159	90.9	16	9.1	0.013
Unaware of	18	72	7	28	
<b>Home accident of child</b>					
Yes	101	87.1	15	12.9	0.508
No	76	90.5	8	9.5	

score (91.5%) was obtained from items of scale informing that 'I assume that worn-out electric cables are hazardous for children', and 'I tightly close the cap on medicine bottles so that my child cannot open it;' the lowest score (17.5%) was recorded in the response to 'I allow my child to wander around the kitchen while I am cooking'.

## DISCUSSION

In the literature no difference was detected between the mother's age and the scale score in the study of Çapık and Gürol, and between the mean age of mothers whose children did and did not experience home accidents in the study of Karatepe and Akış (9,10). Although some studies (Tsoumakas et al.) reported that younger mothers were careful about home accidents, and their children's frequency of experiencing home accidents was lower, some studies suggested no association, or claimed the opposite (Yalaki et al.) (11,12). In our study no association was detected between the mother's age and being aware of home accidents or use of safety precautions against home accidents. The mean age of mothers whose children experienced home accidents was statistically significantly higher. The scale score for the identification of precautionary measures against home accidents was considerably higher in mothers aged under 35 years. The distinction in the present study suggests that socioeconomic and cultural values might be a factor. More comprehensive studies evaluating all socioeconomic characteristics are required.

Education level is a determinant of true knowledge and true practices in the prevention of child accidents. The frequency of home accidents significantly increased as the education level of mothers decreased (13). Çapık and Gürol found that mothers with higher education had more knowledge and attitudes towards home accidents, and of their prevention (9). Similarly, in the present study, we found that mothers with high school education or above were more aware of home accidents, used safety precautions more frequently inside the house, and their scale score of knowledge of precautionary measures against home accidents was higher. King et al. reported that the scale score of their group positively increased after they were given home visit education on the prevention of home accidents in children (14). Similarly, Altundağ and Öztürk found that the level of knowledge of mothers significantly increased after face-to-face education (15). Mothers with higher levels of education who are educated about home accidents and prevention methods have significant importance in the prevention of home accidents.

However, no association was detected between family type and the use of safety measures of mothers and children's experiencing home accidents. In contrast to our study, other studies reported a higher risk of accidents in

extended families (12,16). When considering studies that demonstrated that the caregiver became distracted, it could be suggested that the risk of stress and possibility of accidents increases as the number of children, and number of people living in the family increased (16,17), mothers' awareness of accidents and the rate of taking precautionary measures decreases as the number of children and number of people living in the family increases, and accordingly, the rate of possible home accidents increases in children. Factors such as children paying less attention and being less careful due to having siblings, parents not spending equal time with each child, and children playing with their siblings might cause the higher prevalence of home accidents in children who have siblings.

The socioeconomic status of family is a determinant factor in injuries of children in home accidents. Studies showed that children in families with lower socioeconomic level more frequently experienced home accidents (12,18). However, no difference was detected in the present study between economic condition and experiencing accidents, or between the use of precautionary measures and obtained scores. One could suggest that families with poor socioeconomic conditions may be more exposed to dangers due to having poorer housing and living conditions.

In the present study, 53.6% of mothers were working. However, the awareness of home accidents, and the rate of using precautionary measures were higher in working mothers compared with non-workers; no association was detected between home accidents and the working status of mothers. Similar studies conducted in Turkey reported no statistically significant association between mothers working status and children experiencing home accidents (19). Santo et al. found that children of working mothers experienced home accidents less frequently compared with non-working mothers (20). Boztaş reported that the injury rate of children due to home accidents of working mothers was higher compared with that of children of non-working mothers (21). The results suggest that accidents might be associated with reasons other than working status; working mothers leave their children under other people's supervision, and the attention and ability of caregivers might be a more significant factor.

The presence of chronic disease did not affect the scores obtained from the scale in our study; however, more home accidents were detected in children of mothers with chronic disease. Researchers found that home accidents were less frequent in children of healthier mothers (19). Boztaş found that children of mothers who described their own health as poor experienced 2.4 times more home accidents than those whose mothers described themselves as healthy (21). It may be suggested that due to unhealthy mothers spending excessive time with their

own disease and treatment process and additional burdens of chronic disease, they could not spend enough time with their children, which caused the increased risk of home accidents in children.

In our study, 62.5% of mothers primarily took care of their children by themselves. We detected that the rate of precautionary measures use was lower in mothers who took care of their children by themselves. Similar to the study of Karatepe, we found no association between the caregiver and the status of experiencing home accidents (19). Researchers in another study reported that the risk of being injured due to home accidents in children whose caregivers were not their mothers was 2.1 times higher than in children whose mothers took care of them (21).

A study conducted with children in Brazil reported that 65.7% of accidents occurred at home, 25.4% in the street, and 6.1% occurred at school. In addition, boys were more exposed to accidents than girls, and falling/slipping were the most common accidents (22). Many studies conducted in Turkey and in other countries demonstrated that the most common accidents were falls in children (10,16,19). Consistent with the literature, in the present study, we found the most common accidents were falls and bumps. Falls being the most common accidents (despite mothers knowing the most common accidents were falls, bumps, and burns), suggests that mothers were not well informed about precautionary measures. Investigation of risk factors for falls and bumps, and taking precautionary measures against these accidents may significantly decrease the effects of home accidents in children. Although the frequency of burns, electric shock, drowning in water, and poisoning is lower compared with falls, more focus must be given to preventive measures because they may result in death.

The World Health Organization (WHO) reported that the number of injuries due to accidents in boys aged below 15 years was higher than in girls of the same age group (2). Karatepe and Nakiş found a higher frequency of accidents in boys (10), and Özmen et al. found that 61.2% of children who had home accidents were boys (23). Researchers reported that 60% of children attending hospital due to home accidents were boys (24). Consistent with other studies, we found the rate of home accidents higher among boys. The reason could be that boys are more energetic than girls.

Children's age is a significant factor in home accidents. The frequency of home accidents was found higher in children under the age of 5 years in some studies (25-27). In contrast, we found that 45.7% children who experienced home accidents were aged between 2-4 years. Researchers in a study found more home accidents in children aged between 24-35 months compared with other age groups (16). Karatepe found that the possibility of home accidents increased in children aged 0-4

years as they became older; however, the possibility of home accidents decreased in children aged 5-6 years (19). The reason could be that children of younger ages spend more time at home, they are more interested with their environment, are curious and willing to learn, and their hand skills are under developed.

In our study, we detected that 51.4% of children were taken to health facilities after home accidents. The rate was 60.4% in the study of Yalaki et al.; the rate was between 25% and 47.5% in other studies (10,12,16).

The mean scale scores of mothers in our study was  $178.85 \pm 18.42$ . In literacy the scores were between  $76.92 \pm 12.45$   $162.13 \pm 22.39$  in Turkey (23,28). Mothers with higher scores in our study compared with other studies demonstrated that mothers included in the present study took precautionary measures at high levels. This could be because the socioeconomic and cultural levels of mothers in the present study were higher than those in other studies.

Mothers scored the highest from the expressions 'I assume that worn-out electric cables are hazardous for children', and 'I tightly close the cap on medicine bottles so that my child cannot open it', however the lowest score was recorded for the expression 'I allow my kid to wander around the kitchen while I am cooking.' Özmen et al. found that mothers scored the highest for the expression 'I do not keep poisonous substances (e.g., rat poison, detergent, paint, bleach, gas, gasoline) in reach of children,' and received the lowest score from the expression 'I attach the baby nipple or 'evil eye' amulet on his/her cloth with a safety pin' (23). We assume that the variety in responses to questions might be due to the home environment and sociocultural differences of families.

## CONCLUSION

Mothers did not effectively use safety measures. Organising education for parents and caregivers and the development of projects to create knowledge and awareness of safety measures will protect children against home accidents.

Home accidents are prominent and preventable public health care issues. Home accidents may be prevented using simple preventive measures both in the house and in the neighborhood. We must inform families about home accidents, and the prevention of accidents in the framework of 'Preventive Medicine' is one of the most significant divisions of the discipline of primary care physicians.

---

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was received for this study from the local ethics committee (No. 1180).

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- M.Ü., M.Ü.; Data Acquisition- M.Ü., M.Ü.; Data Analysis/Interpretation- M.Ü.; Drafting Manuscript- M.Ü.; Critical Revision of Manuscript- M.Ü., M.Ü., D.T.; Final Approval and Accountability- M.Ü., M.Ü., D.T.; Technical or Material Support- M.Ü., D.T.; Supervision- D.T.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

**Etik Komite Onayı:** Etik komite onayı bu çalışma için, yerel etik komiteden alınmıştır (No. 1180).

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- M.Ü., M.Ü.; Veri Toplama- M.Ü., M.Ü.; Veri Analizi/Yorumlama- M.Ü.; Yazı Taslağı- M.Ü.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- M.Ü., M.Ü., D.T.; Son Onay ve Sorumluluk- M.Ü., M.Ü., D.T.; Malzeme ve Teknik Destek- M.Ü., D.T.; Süpervizyon- D.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

## REFERENCES

1. Rivara FP, Grossman D. Injury Control. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF (eds). Nelson textbook of pediatrics. 18. Baskı. Philadelphia: Saunders-Elsevier 2007;366-75.
2. National Action Plan for Child Injury Prevention; An agenda to prevent injuries and promote the safety of children and adolescents in the United States. Atlanta (GA), CDC 2012.
3. Baysal SU, Yıldırım F, Bulut A. Çocuk güvenliği: yaralanmalardan ve zehirlenmelerden korunma güvenlik kontrol listesi. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi Basımevi 2005.
4. Hendrickson SG. Reaching an underserved population with a randomly assigned home safety intervention. Injury Prevention 2005;11:313-7. [CrossRef]
5. The Department of Trade and Industry. Research on the patterns and trends in home accidents. London: DTI 1999.
6. Turan T, Dündar SA, Yorgancı M, Yıldırım Z. 0-6 yaş grubu çocuklarda ev kazalarının önlenmesi. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi 2010;16(6):552-7.
7. Erkal S, Şafak Ş. Tuzluca yayı sağlık ocağı bölgesinde yaşayan ailelerde ev kazası görülme durumu ve konutların ev kazası riski açısından incelenmesi. Sağlık ve Toplum 2003;Nisan-Haziran:96-100.
8. Çınar ND, Görak G. 0-6 yaş çocuklarda annenin ev kazalarına yönelik güvenlik önlemlerini tanılama ölçeğinin geliştirilmesi, geçerlik ve güvenilirlik çalışması. Çocuk Forumu 2003;6:22-7.
9. Çapık C, Gürol AP. Eğitimin annelerin ev kazalarına yönelik güvenlik tedbirlerini tanılama yetilerine etkisi. Kafkas J Med Sci 2014;4(3):87-94. [CrossRef]
10. Karatepe TU, Akış N. 0-6 yaş çocuklarda ev kazası geçirme sıklığı ve ilişkili faktörler. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2013;39(3):165-8.
11. Tsoumakas K, Dousis E, Mavridi F, Gremou A, Matziou V. Parent's adherence to children's home-accident preventive measures. Int Nurs Rev 2009;56(3):369-74. [CrossRef]
12. Yalaki Z, Taşar MA, Kaya N, Dallar Y. Sosyoekonomik düzeyi düşük olan ailelerin ev kazaları hakkında bilgi düzeylerinin ölçülmesi. JAEM 2010;129-33. [CrossRef]
13. Erkal S, Şafak Ş. Determination of the risks of domestic accidents for the 0-6 age group in the Tuzluca Village Clinic neighborhood. The Turkish Journal of Pediatrics 2006;48:56-62.
14. King JW, LeBlanc JC, Barrowman NJ, Klassen TP, Bernard-Bonin AC et al. Long term effects of a home visit to prevent childhood injury: three year follow up of a randomized trial. Inj Prev 2005;11(2):106-9. [CrossRef]
15. Altundağ S, Öztürk C. Ev kazalarına yönelik eğitimin, güvenlik önlemleri alınması ve kaza görülme sıklığına etkisi. Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg 2007;13(3):180-185.
16. Köse OÖ, Bakırcı N. Çocuklarda ev kazaları. STED 2007;16(3):31-5.
17. Baysal SU, Birinci A. Çocukluk çağında kazalar ve yaralanma kontrolü. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2006;2:64-79.
18. Kendrick D, Young B, Mason-Jones AJ, Ilyas N, Achana FA, Cooper NJ et al. Home safety education and provision of safety equipment for injury prevention (Review). Evid Based Child Health 2013 May;8(3):761-939. [CrossRef]
19. Karatepe TU. Nilüfer Halk Sağlığı eğitim ve araştırma bölgesinde 0-6 yaş çocuklarda ev kazası geçirme sıklığı ve ilişkili faktörler, Uzmanlık Tezi. T.C. Sağlık Bakanlığı Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı; 2011.
20. Santo JAD, Goodman RM, Glik D, Jackson K. Childhood unintentional injuries: factors predicting injury risk among preschoolers. Journal of Pediatric Psychology, 2004;29(4):273-83. [CrossRef]
21. Boztaş G. 0-48 aylık çocukların ev kazaları sonucu oluşan yaralanmalarına ilişkin annelerin davranış ve görüşlerini etkileyen faktörlerin belirlenmesi (Keçiören SGB, Uyanış Sağlık Ocağı, 2007), Uzmanlık Tezi. T.C. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı; 2008.
22. Del Ciampo LA, Ricco RG, De Almedia CA, Mucillo G. Incidence of childhood accidents determined in a study based on home surveys. Ann Trop Pediatr 2001 Sep;21(3):239-243. (p-11) [CrossRef]
23. Özmen D, Ergin D, Şen N, Çetinkaya A. 0-6 yaş grubu çocuğu olan annelerin ev kazalarına yönelik güvenlik önlemlerinin tanınması. Aile ve Toplum 2007;3(12):13-20.
24. Altundağ S, Öztürk MC. Ev kazaları nedeniyle hastaneye gelen 3-6 yaş grubu çocuklardaki kaza türleri ve bunu etkileyen etmenler. Çocuk Formu 2004:60-64.
25. Kılıç B, Demiral Y. İzmir'de bir gecekondu bölgesinde evde yaralanma insidansı. Toplum Hekimliği Bülteni 2006;25(3):27-32.
26. Mohammadi R, Ekman R, Svanstrom L, Gooya MM. Unintentional home related injuries in the Islamic Republic of Iran: findings from the first year of a national programme. Pub Health 2005;11(9):919-24. [CrossRef]

27. Agran PF, Winn D, Anderson C, Trent R, Haynes LW. Rates of pediatric and adolescent injuries by year of age. *Pediatrics* 2001;108:44-54. [\[CrossRef\]](#)
28. Koştu M. 0-6 yaş grubunda çocuğu olan annelerin ev kazalarından çocuklarını korumaya yönelik aldıkları güvenlik önlemlerinin belirlenmesi. III. Ulusal Ana Çocuk Sağlığı Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı. 22-24 Eylül, İzmir 2005:282.

# MİDÜRETRAL SLİNG CERRAHİSİ KOMPLİKASYONLARI

## COMPLICATIONS OF MIDURETHRAL SLING OPERATIONS

Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN<sup>1</sup> , Emircan ERTÜRK<sup>1</sup> , Cenk YAŞA<sup>1</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

**ORCID IDs of the authors:** F.G.U. 0000-0003-4579-7087; E.E. 0000-0003-0169-6903; C.Y. 0000-0003-3475-767X

**Cite this article as:** Gungor-Ugurlucan F, Erturk E, Yasa C. Complications of midurethral sling operations. J Ist Faculty Med 2019;82(4):229-35. doi: 10.26650/IUITFD.2018.0013

### ÖZET

Midürettral sling cerrahileri, günümüzde stres üriner inkontinansın cerrahi tedavisinde en sık uygulanan yöntemlerdir. Midürettral sling cerrahileri minimal invaziftir; başarı oranları yüksek ve komplikasyonları nadirdir. Ancak; komplikasyonları diğer stress üriner inkontinans cerrahilerinden farklıdır. Komplikasyonlar; peroperatif, erken dönem ve geç dönem komplikasyonlar olarak üçe ayrılabilir. Bu derlemede komplikasyonlar ve önleme yolları ve çözüm önerilerine değinilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Midürettral sling cerrahisi, üriner inkontinans, stres üriner inkontinans, meş

### ABSTRACT

Midurethral sling operations are the most commonly performed surgeries in the treatment of stress urinary incontinence. Midurethral sling surgeries are minimally invasive with high success rate and rare complications. However; the type of complications encountered are different than other incontinence surgeries. The complications may be classified as intraoperative, early, and late complications. In this review, the complications encountered, preventive measures and management will be discussed.

**Keywords:** Midurethral sling surgery, urinary incontinence, stress urinary incontinence, mesh

### GİRİŞ

Üriner inkontinans, Uluslararası Kontinans Derneği (ICS) tarafından sosyal veya hijyenik bir sorun teşkil eden istem dışı idrar kaçırma olarak tanımlanmaktadır (1). Toplumda üriner inkontinans sıklığı yaşla birlikte artar; ortalama yaşam süresinin uzamasıyla üriner inkontinans daha çok önem kazanmıştır (2). Kadınlarda üriner inkontinansın en sık tipi; karın içi basıncın artmasıyla (öksürme, hapşırma, kınma vb.) olan stres üriner inkontinanstır (SÜİ).

SÜİ, ICS tarafından detrusor hiperaktivitesi olmadan, mesane içindeki basıncın üretradaki basıncı geçmesi nedeniyle meydana gelen idrar kaçırma tipi olarak tanımlanır (3). Davranış terapileri, pelvik taban fizyoterapisi, farmakoterapiye yanıt alınamayan olgularda standart yaklaşım cerrahidir. SÜİ tedavisinde son yüzyıl içinde çok sayıda

teknik tanımlanmıştır. Hiçbir teknik %100 kür sağlayamadığından teknik arayışı devam etmiştir.

Son 20 yılda, SÜİ cerrahisinde minimal invazif yaklaşım arayışı ve ihtiyacı giderek artmıştır. Petros ve Ulmsten'in üretral kapanmanın mesane boynunda değil, midürettrada olduğunun öne sürüldüğü integral teorinin kabul edilmesinden sonra, midürettral sling cerrahileri geliştirilmiştir (4). İlk olarak 1996 yılında Ulmsten tension-free vaginal teyp (TVT) operasyonunu tarif etmiş ve uygulamıştır (5). Sonrasında, TVT'nin olası komplikasyonları engellemek amacıyla, Delorme, 2001 yılında transobturator teyp operasyonunu tarif etmiştir (6). Uzun dönem etkinliklerinin de gösterilmesiyle birlikte, günümüzde en sık uygulanan SÜİ cerrahileri midürettral sling cerrahileridir. Midürettral sling cerrahileri konvansiyonel subürettral slingler, Burch kolposuspansiyon ve laparoskopik kolposuspansiyon ile benzer

**İletişim kurulacak yazar/Corresponding author:** emircanerturk@gmail.com

**Başvuru/Submitted:** 24.10.2018 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 20.03.2019 •

**Son Revizyon/Last Revision Received:** 14.07.2019 • **Kabul/Accepted:** 14.07.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 15.08.2019

©Telif Hakkı 2019 J Ist Faculty Med - Makale metnine [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2019 by J Ist Faculty Med - Available online at [jmed.istanbul.edu.tr](http://jmed.istanbul.edu.tr)



etkinliği olan, minimal invazif, kısa operasyon süresi olan ve daha az postoperatif komplikasyonlara neden olan operasyonlardır (7). Midüretal sling operasyonlarının ortak noktası, midüretanın altından geçirilen şerit şeklinde bir materyal kullanılmasıdır. Kullanılan uygulama yolu ve slingin gerginliği sling cerrahisinin başarısını etkilemektedir.

Midüretal sling cerrahileri üç jenerasyona sınıflandırılmıştır. Birinci jenerasyon midüretal slingler retropubik slinglerdir ve SÜİ cerrahisinde altın standart olarak kabul edilmektedir (7, 8). İkinci jenerasyon slingler transobturator slinglerdir; dıştan içe ve içten dışa uygulanabilir. Bu tekniğin avantajı retropubik alana girilmemesidir; dolayısıyla retropubik alan ile ilgili komplikasyonlar engellenebilir. Üçüncü jenerasyon slingler ise tek insizyonlu slinglerdir; bu slinglerde meş daha ufaktır ve yalnızca vaginal insizyon yapılır.

Midüretal sling operasyonlarının başarı oranları yüksektir; ancak midüretal sling operasyonlarının komplikasyonları diğer anti-inkontinans cerrahilerinden farklılık göstermektedir (9). Hatta International Continence Society ve International Urogynecology Association, komplikasyonların sınıflandırılabilmesi için ortak bir terminoloji-sınıflama sistemi oluşturmuştur (10). Ayrıca çeşitli kuruluşlar meş komplikasyonları ve yönetimi ile ilgili çeşitli derlemeler yayınlamıştır (11, 12).

Midüretal sling cerrahilerinin %4'ünde bir veya daha fazla komplikasyon meydana gelmektedir (13). Komplikasyonlar meş ile ilgili olabildiği gibi kullanılan teknik ile ilişkili de olabilir. Bu derlemede midüretal sling cerrahileri nedeniyle meydana gelebilecek komplikasyonlara değinilecektir. Komplikasyonlar, peroperatif, erken postoperatif ve geç postoperatif komplikasyonlar olmak üzere üçe ayrılabilir.

## PEROPERATİF KOMPLİKASYONLAR

İlk aşamada operasyon başlangıcında diseksiyon tekniği veya seçilen yöneme özgün komplikasyonlar ile karşılaşabileceği unutulmamalıdır. Midüretal slingler kolay uygulanabilir olarak görülse de aslında körlemesine yapılan operasyonlardır; bu nedenle peroperatif komplikasyonlara açık yöntemlerdir.

Peroperatif komplikasyonlar, diseksiyon esnasında yaralanmalar ve trokar ile yaralanmalar nedeniyle olabilir. Çeşitli pasaj tiplerine (retropubik veya transobturator) göre komplikasyonlar farklılık gösterebilir.

### Mesane yaralanması

Mesane yaralanması, midüretal sling operasyonlarında en sık karşılaşılan intraoperatif komplikasyondur. Midüretal sling cerrahileri, uygulamada 'çok kolay' görünse de, aslında öğretilmesi güç cerrahilerdir. %5'in altında

mesane perforasyonu oranı elde edebilmek için cerrahin 20'den fazla midüretal sling operasyonu gerçekleştirmesi gerekmektedir (14).

Retropubik sling uygulamalarında perforasyon riski %4-5 civarındadır; transobturator pasajlarda ise %0,6'dır. Minaglia ve ark.'nın bildirdiği üç mesane perforasyonu olgusunun ikisinde daha önceden geçirilmiş pelvik organ prolapsusu tamiri risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (15). Krauth ve arkadaşlarının çalışmasında; TOT tekniğinde mesane perforasyon riski %0,5 (604 vakanın 3'ü) olarak belirtilmiştir. 38 hastaya da ameliyat esnasında rutin sistoskopi uygulanmış ve perforasyon saptanmamıştır. Sonuç olarak, rutin sistoskopinin retropubik sling uygulanan hastalara yapılması daha doğrudur; geçmişte pelvik organ prolapsusu nedeniyle cerrahi öyküsü olan ve eş zamanlı prolapsus cerrahisi uygulanacak hastalara da önerilebilir (15, 16).

Retropubik sling uygulamalarında Foley kateter içine rijid kateter yerleştirilerek mesane 1.5 cm kadar karşı tarafa yönlendirilebilir (Şekil 1). Ameliyat esnasında hematüri saptanması ya da yapılan insizyondan idrar gelmesi mesane yaralanmasını düşündürmelidir. Bu durumda intraoperatif sistoskopi ile kesin tanı konulabilir. Sistoskopi, mesane distansiyonu sağlanarak ve 70° optik kullanılarak yapılmalıdır. Mesanede perforasyon alanı saptanın ya da mukozaya yakın refle alınıyorsa trokar geri çıkarılmalı ve pasaj tekrar denemelidir. Foley kateter postoperatif 3-7 gün tutulmalıdır.



**Şekil 1:** Retropubik sling cerrahisi esnasında rijid kateter kullanılarak mesanenin deviyede edilmesi.

### Üretra yaralanması

Üretra hasarları genellikle diseksiyon esnasında olmaktadır. Cerrahi başlangıcında Foley kateter takılması ve insizyonun derinleştirilmeden periüretal fasyanın dışına doğru yapılması ile bu komplikasyon önlenir. Üretra hasarı saptanırsa no: 4/0 poliglikolik asit ya da monocryl

ile onarım yapılabilir. Üretra yaralanması olduğu takdirde, yalnızca üretra tamiri yapılmalı, aynı seansta meş yerleştirilmemelidir. Yaralanmanın ve tamirin durumuna göre Foley kateter bir süre tutulur.

### Vagina sulkus yaralanmaları

Vagina sulkus yaralanmaları, özellikle transobturator sling uygulamalarında karşılaşılabilen bir komplikasyondur. Genellikle trokar geçişi sırasında meydana gelir. Trokar geçirilirken eş zamanlı olarak diğer el ile trokarın vagina duvarındaki yerleşimi kontrol edilmelidir. Özellikle derin vaginal sulkusları olan hastalarda yaralanma olasılığı daha yüksektir. Vagina sulkus yaralanması saptanırsa, trokar geri çıkarılmalı ve pasaj tekrar gerçekleştirilmelidir. Meş erozyonu gelişebileceğinden, vagina sulkusta yer alan yaralanma alanının sütüre edilmesi önerilmektedir. Trokar pasajı tekrarlandıktan sonra meş yerleştirilebilir. Hastada vaginal atrofi bulguları varsa, operasyon sonrasında topikal östrojen verilebilir. Kişiden kişiye değişen vagina sulkus derinliği nedeniyle vagina duvarının puboserviko-vaginal fasyanın altında olacak şekilde yapılan yeterli bir derinlikteki disseksiyonu gerektirir. Böylece perioperatif vaginal yaralanması ve postoperatif erozyonlar engellenabilir.

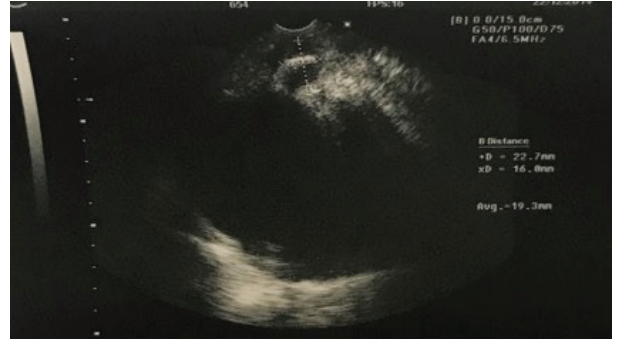
### Bağırsak yaralanması

Retropubik midüretal sling cerrahisi sonrasında barsak hasarı gelişme riski %0,02 civarındadır. Hastada ameliyat sonrasında yüksek ateş, defans, tahta karın, insizyondan fekaloid drenaj gelmesi durumunda bağırsak yaralanmasından şüphelenilmelidir. Direk karın grafisinde serbest hava görülebilir. Perforasyon yerinin lokalizasyonunda kontrastlı bilgisayarlı tomografi yardımcıdır.

### Nörovasküler yaralanma

Trokarın körlmesine pasajı esnasında obturator ve iliak damarlar yaralanabilir. Vaginal insizyon, disseksiyon ve trokar pasajı esnasında olan kanamalar sıklıkla meşin yerleştirilmesinden sonra durur. İnatçı kanamalarda Foley kateter yardımıyla mesane doldurulup bası yapılabilir veya vaginal tampon uygulanabilir. Postoperatif şiddetli ağrı ve yürüyememe şikayeti olan hastalarda obturator fossa hematomu ya da pelvik hematoma akla getirilmelidir. Hematomlar transperineal ultrasonografi ile kolayca tanınabilir. Periüretal hematomlar geçici üriner retansiyona neden olabilir (Şekil 2). Üriner fonksiyonlar normale dönene dek temiz aralıklı kateterizasyon uygulanarak tedavi edilir.

Nörovasküler hasar açısından retropubik sling uygulaması da, transobturator tape uygulaması da güvenli yöntemlerdir. Zahn ve arkadaşlarının yaptığı kadavra çalışmasında meşin transobturator dıştan-içte (2,3±0,41 cm) içten-dışa tekniğe (1,3±0,44 cm) göre obturator kanaldan daha uzağa yerleştirildiği ve böylece dıştan-içte olan tekniğin daha güvenli olduğunu savunulmuştur (17). Aynı çalışmada, dıştan-içte tekniikle yerleştirilen meşin bilateral obturator kanallardan uzakta olmasıyla birlikte, sağ taraf-



**Şekil 2:** Transobturator tape cerrahisi sonrasında oluşan periüretal hematomun transperineal ultrasonografik görüntüsü.

ta meşin, obturator kanala, soldan daha yakın olduğu bildirilmiştir. İskiopubik ramus ya da kemik yapıdan uzaklığa bakıldığında, sol taraf için mesafe her iki teknikte de aynı olmakta iken, dıştan içte teknikte, sağ tarafta operatörlerin, kemik yapıya daha yakın geçtikleri görülmüştür.

Midüretal sling operasyonlarının karşılaştırıldığı Cochrane 2015 derlemesinde transobturator uygulamalarda viseral nörovasküler hasarın daha az olduğu sonucuna varılmıştır (7).

Violetta ve ark, 2016 yılında ürolojik cerrahilerde trombofilaksi ile ilgili kılavuzların derleme kılavuzunu yayınlamıştır (18). Bu kılavuza göre, düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda dahi farmakolojik trombofilaksi ihtiyacı yoktur; farmakolojik trombofilaksi uygulandığı takdirde yüksek riskli hasta grubunda 1000 hastada kar 0,9, reoperasyon gerektiren kanama oranı ise 1000 hastada 3 olacaktır. Yüksek riskli hasta grubunda mekanik trombofilaksi önerilmektedir.

## ERKEN POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

### İdrar yolu enfeksiyonu

Postoperatif erken dönem en sık görülen komplikasyon idrar yolu enfeksiyonudur. Hastanede yatış süresi uzadıkça risk artar. Foley kateterin uzun süre tutulması gereken durumlarda daha sık görülmektedir. Antibiyotik profilaksisi postoperatif dönemde görülen idrar yolu enfeksiyonu riskini azaltır.

Rekürren idrar yolu enfeksiyonu, çıkım obstrüksiyonu olan ve buna bağlı retansiyonu olan hastalarda daha fazla görülür. Meş erozyonu olan hastalarda daha siktir; bu nedenle tekrarlayan enfeksiyon durumlarında hastalar tekrar ayrıntılı muayene edilmelidir. Rekürren idrar yolu enfeksiyonu olan bir hastada, mesane boşaltımının değerlendirilmesi için uroflowmetri, mesane içi patolojilerinin değerlendirilmesi için sistoskopi ve gerekli durumlarda sistometri yapılması gerekebilir.

## Üriner retansiyon

Slingin gerginliğinin fazla olduğu durumlarda üretra çıkışı kapanır ve buna bağlı retansiyon gelişir. En sık neden gergin askıdır. Bunun yanı sıra periüretal ödem veya periüretal hematoma bağlı geçici olarak da gelişebilir (19). Transobturator ve retropubik slingleri karşılaştıran bir çalışmada, ameliyat sonrası idrar retansiyonu oranları sırasıyla %2 ve %27 olarak saptanmıştır (20, 21). Çoğu birkaç gün temiz aralıklı kateterizasyon uygulamasıyla tamamen düzelmiştir. Temiz aralıklı kateterizasyon ile düzelmeyen ve 1 haftadan daha uzun süreli retansiyon varlığında slingin gevşetilmiş ve retansiyon bu şekilde düzeltilmiştir (22). Slinglerin TVT'dekine oranla daha oblik ve lateral yerleştirilmesiyle pelvik hamak şeklinde üretraya destek sağlanması, TOT' un daha az obstrüksiyona neden olmasını açıklayabilir (13, 21, 23).

Preoperatif dönemde rezidüel idrar volümü yüksek olan hastalarda ve valsalva ile miksiyon yapan hastalarda üriner retansiyon gelişme riski daha fazladır (24). Rezidüel idrar volümü postoperatif dönemde daha da artabilir veya üriner retansiyon gelişebilir; sling rezeksiyonu yapılsa dahi problem devam edebilir. Bu nedenle, inkontinans cerrahisindeki en önemli nokta doğru hasta seçimidir. Dikkatli preoperatif değerlendirilme ve slingin gerçekten 'tension-free' olarak yerleştirilmesiyle retansiyon riski minimize edilebilir.

Midüretal sling cerrahisi sonrasında miksiyon disfonksiyonu postoperatif 1. günde hastaların %20'sinde görülür. Çoğunluğu operasyondan sonra 6 hafta içinde düzeler; 2. haftada hastaların %6'sında, 6. haftada ise %2'sinde üriner retansiyon görülmektedir (25). Daha önce belirtildiği gibi preoperatif miksiyon fonksiyonları normale miksiyon disfonksiyonunun düzelmeye olasılığı daha yüksektir. Dolayısıyla bu hastalarda 6 haftaya dek beklenebilir. Ancak tam üriner retansiyon varsa veya küçük miksiyon hacimleriyle birlikte yüksek rezidüel idrar volümü elde ediliyorsa slingin gevşetilmesi veya slingin kesilmesi düşünülebilir. Sling gevşetilmesi ilk 10-14 gün içinde yapılabilmektedir.

Costa ve ark. ile Delorme ve ark. TOT prosedüründe, sırasıyla, 7 (%3,8) ve 1 hastada (%0,6) mesane çıkım obstrüksiyonu bildirmiştir (6, 26). Bu hastalara 4 hafta süreyle temiz aralıklı kateterizasyon uygulanmış. Costa ve ark., TOT sonrasında belirgin obstrüksiyon varlığında, slingin erken gevşetilmesinin veya çıkarılmasının yararlı olabileceğini belirtmiştir. Deval B. ve ark.'nın çalışmasında; retansiyon gelişen hastalarda 21-24. günlerde sling gevşetilmiş ancak SÜİ sebat etmemiştir (27). Sling kesilmesi ile rekürren SÜİ riski %25-47 arasında değişmektedir. Hangi grup hastada SÜİ gelişeceği konusunda fikir birliği yoktur.

Hastalar midüretal sling cerrahisi uygulandıktan sonra, mutlaka normal miksiyon yaptıktan sonra taburcu edilmelidir. Üriner retansiyona seconder mesane distansiyonu gelişirse kateterizasyon süresi uzayacaktır. Dolayısıyla

erken postoperatif dönemde mesane distansiyonundan kaçınmak gereklidir. Postoperatif miksiyon disfonksiyonu gelişirse, Foley kateter veya temiz aralıklı kateterizasyon uygulanabilir. Hasta memnuniyeti ve düşük enfeksiyon riski nedeniyle temiz aralıklı kateterizasyon tercih edilir.

## Yara yeri enfeksiyonu

Midüretal sling cerrahisi sonrasında hastaların %0,2-0,3'ünde yüzeysel yara yeri enfeksiyonu görülür. Bacak insizyonları ve suprapubik insizyonlarda şişlik, ağrı, ateş, püy saptanabilir. Tedavisinde sistemik antibiyoterapi kullanılır. Gerekirse debridman yapılmalıdır; ancak eğer enfeksiyon alanında meş de varsa, tüm meşin çıkarılması gereklidir. Bu hastalarda bağırsak hasarı ekarte edilmelidir. İnguinal abse, pelvik selülit, fasiit daha ciddi komplikasyonlardır. Obturator abse ise TOT spesifik bir enfeksiyondur. Klinik olarak şüphelenildiğinde, pelvik BT veya MRI faydalı olabilir. Madjar ve arkadaşları, sling prosedürü sonrasında karın ağrısı veya üriner şikayetlerle gelen hastaların, sistoskopi ve abdominopelvik tomografiyle değerlendirilmesini önermektedir (28-30).

## GEÇ POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

### Vaginal meş erozyonu

Midüretal sling cerrahisi sonrasında en sık görülen uzun dönem komplikasyon meş erozyonudur (7). 10 yıllık takip sırasında görülme sıklığı ortalama %5'dir. Kullanılan sentetik materyalin cinsine göre sıklık değişebilir. Transobturator uygulamalarda retropubik uygulamalara göre daha sık görülür. Postoperatif takiplerde erozyon açısından çok dikkatli vaginal muayene yapılmalıdır. Erozyonun saptanana kadar geçen ortalama süre 9 ay kadardır. Bazen hastalar asemptomatik olabileceği gibi, bazılarında ise vaginal akıntı, ağrı, disparoni veya labia majorada ödem görülebilir. Persiste eden akıntı, kanama ve idrar yolu enfeksiyonu geçiren hastalara mutlaka meş erozyonu açısından detaylı vaginal muayene yapılmalıdır. Vaginal muayenede meş direkt olarak görülebilir; fakat bazı vakalarda meşin üzeri granülasyon dokusuyla kaplanmış olabilir. Uzun dönem takipte, erozyon görülmeyebilir; ancak vaginal mukozal kıvrımların arasında, dijital muayenede palpasyon ile hissedilebilir. Monofilaman ve makropor olan meş erozyonlarında hasta asemptomatik ve enfeksiyon bulguları yok ve erozyon alanı küçükse hasta lokal östrojen ile takip edilebilir. Koitus önerilmez. 6 hafta boyunca sebat eden hastalarda erozyone meşin eksizyonu düşünülmelidir. Meşin yalnızca erozyon bölgesindeki segmenti fokal rezeke edilebileceği gibi komplet rezeksiyon da yapılabilir (26,31).

Meş erozyonuna bağlı başka bir komplikasyon da, partnerde cinsel disfonksiyondur; bu duruma hisparoni denilmektedir. Petri ve ark.'nın yayınladığı çalışmada, opere olan 328 hastanın bir tanesi, operasyon sonrası ilk koitus esnasında, eşinin penis derisinde oluşan ciddi laserasyon nedeniyle başvurmuştur (31).

### Viseral meş erozyonu

Retropubik sling cerrahilerinde transobturator uygulamalara göre mesane ve üretraya erozyon riski daha fazladır. Tekrarlayan hematüri ve idrar yolu enfeksiyonları ilk bulgu olabilir. Miksiyon disfonksiyonları ve fistüller gelişebilir. Üretraya ya da mesaneye erozyonlar görülebilir. Tanıda sistoskopi altın standart yöntemdir. Erozyon alanı direk görülebilir üzerinde yapışık taşlarla kaplı alanlar izlenebilir. Üretral erozyonlar 2 basamakta tedavi edilir; öncelikle sling ve meş eksizyonu daha sonra Martius flep ile onarım sağlanır. Mesaneye olan erozyonlar laparoskopik, abdominal ya da transüretral lazer yöntemleriyle eksize edilebilir.

### De novo acil üriner inkontinans- refrakter acil üriner inkontinans

Preoperatif mikst üriner inkontinansı olan hastalarda ameliyat öncesi bilgilendirme iyi yapılmalıdır; hastalara acil üriner inkontinans şikayetlerinin devam edebileceği anlatılmalıdır. Postoperatif dönemde şikayetleri devam ettiği takdirde medikal tedavi veya pelvik taban rehabilitasyonu gerekebilir.

Transobturator tape uygulamaları sonrasında 10 yıllık takipte de novo urgency (aciliyet) %26 saptanmıştır (32). Spinosa ve ark.'nın 117 vakalık serisinde, 1 hastada üretral stenoz nedeniyle de novo mesane instabilitesi gelişmiş ve üretranın dilatasyonu ile tedavi edilmiş (33). Hastaların hayat kalitesi üzerindeki en güçlü negatif etki olan de novo aciliyet, TOT'da 3 kat daha azdır. Ancak uzun dönem de novo acil üriner inkontinans riski TOT ve TVT'de benzerdir (34). Bu da, TOT da obstrüktif etkinin daha az olduğunun göstergesidir. De novo aciliyet semptomlarının nedeni, paraüretral kollajen metabolizmasındaki değişiklikler veya slingin etrafındaki sklerozis olabilir. Falconer ve arkadaşları, sling cerrahisi sonrasında kollajen metabolizmasındaki değişikliğin hastanın yaşına ve hormonal durumuna bağlı olduğunu göstermiştir (35). Bu nedenle vaginal atrofisi olan hastalarda doku frajilitesini azaltmak ve kollajen miktarında artışı sağlamak için operasyon öncesi lokal östrojen verilebilir. De novo acil üriner inkontinans ve üriner retansiyonu olan hastalarda bant kesilebilir.

### Geç dönem miksiyon disfonksiyonu

Midüretral sling cerrahisi sonrasında geç dönemde fibrozise bağlı mesane çıkım obstrüksiyonu gelişebilir. Obstrüksiyon sonucu hastalarda veziköretal reflü, detrusor disfonksiyonu, üst üriner sistemde dilatasyon ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gelişebilir.

Geç dönemde komplike olan hastalarda ileri tetkikler ve ürodinamik incelemeler gereklidir. Uroflowmetride maksimum akım hızı 15 ml/sn altında ve miksiyonel detrusor basıncı 20 cm-H<sub>2</sub>O altında ise miksiyon disfonksiyonu düşünülmelidir. Miksiyonel detrusor basıncı, mesane çıkım obstrüksiyonu veya hipoaktif detrusorun değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Midüretral sling cerrahisi sonrasında aşırı aktif mesane semptomları ve/veya rekürren stres üriner inkontinans şikayetleri ile başvuran hastalarda üriner retansiyon ve obstrüksiyon mutlaka ekarte edilmelidir. Obstrüksiyon saptanırsa sling kesilebilir. Ancak bu hastalar komplike hastalardır; mutlaka ayrıntılı değerlendirme yapılmalı, anti-inkontinans cerrahi tipi, disfonksiyona neden olabilecek ek hastalık varlığı, gelişen prolapsus varlığı değerlendirilmelidir.

### Kronik pelvik ağrı

Transobturator uygulamalar sonrasında kronik kasık ağrıları daha fazla görülmektedir. Midüretral sling cerrahisi sonrasında kronik pelvik ağrı şikayeti olan hastalarda pelvik kas iskelet sistemi değerlendirilmelidir. Kronik enfeksiyonlar dışlanmalıdır. Fizyoterapi, analjezikler, tetik nokta enjeksiyonları yapılabilir. Meş eksizyonu son seçenek olabilir ancak meş eksizyonu sonrası ağrının kesilmeme ihtimali bilgisi hastaya mutlaka verilmelidir (36).

### SONUÇ

Midüretral sling cerrahisi sonrasında gelişen sorunlarda, hastaların özelliklerine göre tanı basamakları bireyselleştirilmelidir. Hastaların daha önceki geçirdikleri cerrahinin net aydınlatılması önemlidir. Komplike olgularda ürodinami, sistoskopi, kolonoskopi, radyolojik görüntüleme yöntemleri yardımcı olabilir. Meş komplikasyonu gelişen hastaların %60'ında 2 veya daha fazla girişim gerekmektedir ve hastaların %50'sinde ilk girişim cerrahidir. Uygulanan SÜİ cerrahisinin şekli önem taşımaktadır. Meş çıkartılmasının avantaj ve dezavantajları mutlaka hasta ile görüşülmelidir. SÜİ şikayetlerinin başlama riski ve organ yaralanma riski mutlaka anlatılmalıdır. Takip seçeneği, fizyoterapi ve medikal tedaviler başarısızsa cerrahi tedaviler denenebilir.

---

**Bilgilendirilmiş Onam:** Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- F.G.U., C.Y.; Veri Toplama- E.E.; Veri Analizi/Yorumlama- E.E.; Yazı Taslağı- F.G.U., C.Y.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- F.G.U., C.Y.; Son Onay ve Sorumluluk- F.G.U., C.Y., E.E.; Malzeme ve Teknik Destek- F.G.U., C.Y., E.E.; Süpervizyon- F.G.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

---

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the participants.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- F.G.U., C.Y.; Data Acquisition- E.E.; Data Analysis/Interpretation- F.G.U., C.Y.; Drafting Manuscript- F.G.U., C.Y.; Critical Revision of Manuscript- F.G.U., C.Y.; Final Approval and Accountability- F.G.U., C.Y., E.E.; Technical or Material Support- F.G.U., C.Y., E.E.; Supervision- F.G.U.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

## KAYNAKLAR

- Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An international Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Neurourol Urodyn* 2009;29:4-20. [\[CrossRef\]](#)
- Kelleher C. Epidemiology and classification of urinary incontinence. In: *Urogynecology* Cordozo L (ed.) Churchill Livingstone, Newyork. 1997;3-26.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology in lower urinary tract function: report from the standardisation subcommittee of the International Continence Society. *Urology* 2003;61:37-49. [\[CrossRef\]](#)
- Petros PE and Ulmsten UI. An integral theory of female urinary incontinence: experimental and clinical considerations. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;166:3-8.
- Ulmsten U, Henriksson L, Johnson P, Varhos G. An ambulatory surgical procedure under local anaesthesia for treatment of female urinary incontinence. *Int Urogynecol J* 1996;7:81-6. [\[CrossRef\]](#)
- Delorme E. Transobturator urethral suspension: mini-invasive procedure in the treatment of stress urinary incontinence in women. *Prog Urol* 2001;6:1306-13.
- Ford AA, Rogerson L, Cody JD, Ogah J. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(7):CD006375. [\[CrossRef\]](#)
- Abdel-Fattah M, Ford JA, Lim CP, Madhuvrata P. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: a meta-analysis of effectiveness and complications. *Eur Urol* 2011;60:468-80. [\[CrossRef\]](#)
- Schimpf MO, Rahn DD, Wheeler TL, Patel M, White AB, Orejuela FJ, et al. Sling surgery for stress urinary incontinence in women: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:71.e1-27. [\[CrossRef\]](#)
- Haylen BT, Freeman RM, Swift SE, Cosson M, Davila GW, Deprest J, Dwyer PL, Fattouh B, Kocjancic E, Lee J, Maher C, Petri E, Rizk DE, Sand PK, Schaer GN, Webb RJ. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related directly to the insertion of prostheses (meshes, implants, tapes) and grafts in female pelvic floor surgery. *Int Urogynecol J* 2011;22:3-15. [\[CrossRef\]](#)
- Committee Opinion No:694: Management of Mesh and Graft Complications in Gynecologic Surgery. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):e102-8. [\[CrossRef\]](#)
- Chapple CR, Cruz F, Deffieux X, Milani AL, Arlandis S, Artibani W, Bauer RM, Burkhard F, Cardozo L, Castro-Diaz D, Cornu JN, Deprest J, Gunnemann A, Gyhagen M, Heesakkers J, Koelbl H, MacNeil S, Naumann G, Roovers JWR, Salvatore S, Sievert KD, Tarcan T, Van der Aa F, Montorsi F, Wirth M, Abdel-Fattah M. Consensus Statement of the European Urology Association and the European Urogynaecological Association on the Use of Implanted Materials for Treating Pelvic Organ Prolapse and Stress Urinary Incontinence. *Eur Urol* 2017;72(3):424-31. [\[CrossRef\]](#)
- Kuuvu N, Nilsson CG. A nationwide analysis of complications associated with the tension-free vaginal tape procedure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:72-7. [\[CrossRef\]](#)
- Hilton P, Rose K. The "learning curve" for retropubic midurethral sling procedures: A retrospective cohort study. *Int Urogynecol J* 2016;27:565-70. [\[CrossRef\]](#)
- Minaglia S, Ozel B, Klutke C, et al. Bladder injury during transobturator sling. *Urology* 2004;64:3761-2. [\[CrossRef\]](#)
- Dargent D, Bretones S, George P, et al. Insertion of a sub-urethral sling through the obturator membrane for treatment of female urinary incontinence. *Gynecol Obstet Fertil* 2002;30:576-82. [\[CrossRef\]](#)
- Zahn C M, Siddique S, Hernandez S, et al. Anatomic comparison of two transobturator tape procedures. *Obstet & Gynecol* 2007;109:701-6. [\[CrossRef\]](#)
- Violette PD, Cartwright R, Briel M, Tikkinen KA, Guyatt GH. Guideline of guidelines: thromboprophylaxis for urological surgery. *BJU Int* 2016;118(3):351-8. [\[CrossRef\]](#)
- Barr SA, Thomas A, Potter S, et al. Incidence of successful voiding and predictors of early voiding dysfunction after retropubic sling. *Int Urogynecol J* 2016;27:1209-14. [\[CrossRef\]](#)
- Byck DB, Varner RE, Clough C. Urinary complaints after modified Burch urethropexy: An analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1460-2. [\[CrossRef\]](#)
- Levin I, Groutz A, Gold R, Pazner D, Lessing JB, Gordon D. Surgical complications and medium-term outcome results of tension-free vaginal tape: a prospective study of 313 consecutive patients. *Neurourol Urodyn* 2004;23:7-9. [\[CrossRef\]](#)
- Elliott CS, Comiter CV. Evaluation and management of urinary retention and voiding dysfunction after sling surgery for female stress urinary incontinence. *Curr Bladder Dysfunct Rep* 2012;7:268-74. [\[CrossRef\]](#)
- Debodinance P, Delporte P, Engrand JB, Boulogne M. Tension free vaginal tape (TVT) in the treatment of urinary stress incontinence: 3 year experience involving 256 operations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;105:49-58. [\[CrossRef\]](#)
- Pham KN, Topp N, Guralnick ML, et al. Preoperative Valsalva voiding increases the risk of urinary retention after midurethral sling placement. *Int Urogynecol J* 2010;21:1243-6. [\[CrossRef\]](#)
- Norton PA, Nager CW, Chai TC, et al. Risk factors for incomplete bladder emptying after midurethral sling. *Urology* 2013;82:1038-41. [\[CrossRef\]](#)
- Costa P, Grise P, Droupy S, et al. Surgical treatment of female stress urinary incontinence with a transobturator tape (TOT; Uratape®): short-term results of a prospective multicentric study. *Eur Urol* 2004;46:102-7. [\[CrossRef\]](#)
- Deval, B., Haab, F. Management of the complications of the synthetic slings. *Current opinion in urology* 2006;16:240-3. [\[CrossRef\]](#)

28. Leanza V, Garozzo V, Accardi M, Molino A, Conca M, Basile A. A late complication of transobturator tape: abscess and myositis. *Minerva Ginecol* 2008;60(1):91-4.
29. Mahajan ST, Kenton K, Bova DA, et al. Transobturator tape erosion associated with leg pain. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2006;17:66-8. [\[CrossRef\]](#)
30. Madjar S, Frischer Z, Nieder A. M, Waltzer WC. Bladder wall abscess following midurethral sling procedure. *Int Urogynecol J* 2006;17:180-1. [\[CrossRef\]](#)
31. Petri E, Niemeyer R, Martan A. Reasons for and treatment of surgical complications with alloplastic slings. *Int Urogynecol J* 2005;17:3-13. [\[CrossRef\]](#)
32. Ulrich D, Tammaa A, Holbfer S, et al. Ten-year followup after tension-free vaginal tape-obturator procedure for stress urinary incontinence. *J Urol* 2016;196:1201-6. [\[CrossRef\]](#)
33. Spinosa JP, Dubuis PY. Suburethral sling inserted by the transobturator route in the treatment of female stress urinary incontinence: preliminary results in 117 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod* 2005;123:212-7. [\[CrossRef\]](#)
34. Holmgren C, Nilsson S, Lanner L, Hellberg D. Long-Term Results With Tension-Free Vaginal Tape on Mixed and Stress Urinary Incontinence. *Obstet Gynecol* 2005;106:38-43. [\[CrossRef\]](#)
35. Falconer C, Soderberg M, Blomgren B, Ulmsten U. Influence of different sling materials on connective tissue metabolism in stress urinary incontinent women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:19-23. [\[CrossRef\]](#)
36. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *Eur Urol* 2012; 62(6):1118-29. [\[CrossRef\]](#)