



# Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 76 Sayı-Issue: 3 Eylül-September 2023

## Özgün Makaleler / Research Articles

- Diagnostic Significance of Chemerin and Chitinase 3-Like Protein 1 Levels in Cholelithiasis
- Annelerin Bebeklerini Sütten Kesme Sürecinde Hissettikleri Duygu ve Düşüncelerinin Belirlenmesi: Kalitatif Çalışma
- Second Victim Experience in Last Year Medical Students: A Cross-sectional Study
- Hiponatremiye Klinik Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri: Tek Merkez Deneyimi
- Salvage Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemoimmunotherapy in Relapsed Multiple Myeloma Patients After First Transplantation; Single Center Data
- Behçet Hastaları'nda COVID-19 Aşılması ve Hastalık Geçirme Durumunun İncelenmesi
- Erişkin Aşılama Ünitesi Deneyimi: Şehir Hastanesi Modeli
- Melazma Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi
- Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastalarda Koroner Bypass: Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri
- Current Approaches in the Diagnosis, Treatment and Management of Sacral Chordomas
- Does Migraine Attack Cause Cognitive Impairment and White Matter Lesions?
- The Role of Clinical Factors in the Development of Loss of Signal During Thyroid Surgery
- İnsan Fetüslerinde Anogenital Mesafe, Penis ve Klitoris Boyutlarının Morfometrik Olarak İncelenmesi
- Spinal Anestezi, Kullanılan İki Farklı Morfin Dozunun Etkinlik Değerlendirmesi
- Early Postoperative Thrombocytopenia Following Cardiac Surgery
- Laparoskopik Kolorektal Cerrahide PVI ile Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisinin Akut Böbrek Hasarı Üzerine Etkisi
- Outcomes of Secondary Fistulotomy Performed After Primary Fistulotomy or Loose Seton According to Operating Room and Outpatient Conditions

## Olgu Sunumu / Case Report

- A Case of Late-Presenting Methylmalonic Acidemia from A Country Without Extended Newborn Screening

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**  
**Prof. Dr. Zehra Aycan**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-4584-2976  
E-mail: zaycan@ankara.edu.tr

**Yazı İşleri Müdürü**  
**Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Baş Editör**  
**Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7206-3552  
E-mail: memikoglu@ankara.edu.tr

**Yardımcı Editörler**  
**Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7727-3363  
E-mail: ckarahan@medicine.ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Elif İnce**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-6846-6048  
E-mail: Eince@ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Ayhan Cömert**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-9309-838X  
E-mail: comertayhan@yahoo.com / comert@medicine.ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Volkan Genç**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3883-4791  
E-mail: volkan@medicine.ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Mustafa Şahin**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Ankara,  
Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083  
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr - drsahinmustafa@yahoo.com

**Önceki Editörler**  
**Prof. Dr. Yücel Kanpolat - Merhum**  
**Prof. Dr. Çetin Erol**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji  
Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7396-3818  
E-mail: cerol@medicine.ankara.edu.tr

**Prof. Dr. Aydın Yağmurlu**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Çocuk  
Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-3294-4482  
E-mail: eayagmur@medicine.ankara.edu.tr

## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

**George Feigl**  
Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve  
Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Avusturya  
ORCID ID: 0000-0001-6984-5413  
E-mail: Georg.Feigl@uni-wh.de

**David Kachlik**  
2. Tıp Fakültesi, Charles Üniversitesi, Prag, Çek  
Cumhuriyeti  
ORCID ID: 0000-0002-8150-9663  
E-mail: david.kachlik@ifmotol.cuni.cz

**Mustafa Sargon**  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim  
Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6360-6008  
E-mail: mustafa.sargon@lokmanhekim.edu.tr

**Belma Turan**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2583-9294  
E-mail: belma.turan@medicine.ankara.edu.tr

**Derya Gökmen**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6266-3035  
E-mail: oztuna@ankara.edu.tr

**Deniz Billur**  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji  
Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8541-8251  
E-mail: billur@medicine.ankara.edu.tr

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayın organıdır.  
Journal of Ankara University school of medicine is an official journal of the Ankara University Faculty of Medicine.



**Yayınevi İletişim/Publisher Contact**  
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03  
E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr Web: www.galenos.com.tr  
Yayıncı Sertifika No: 14521

**Yayın Tarihi/Publishing Date:** Eylül 2023 / September 2023

E-ISSN: 1307-5608

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



## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

### Sinan Özkavukcu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-4525-9027  
E-mail: ozkavukcu@ankara.edu.tr

### Ali Doğan Dursun

Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000 E-mail: -0001-9056-0025  
E-mail: ali.dursun@atilim.edu.tr

### Aydın Karaaslan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1256-1051  
E-mail: karaars@medicine.ankara.edu.tr

### Gülşay Aral Akarsu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0007-9006  
E-mail: gakarsu@ankara.edu.tr

### Erdinç Devrim

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7326-5104  
E-mail: devrim@ankara.edu.tr

### Meral Demirören

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7415-9602  
E-mail: meraldemiroren@hacettepe.edu.tr

### Berna Arda

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2043-2444  
E-mail: arda@medicine.ankara.edu.tr

### Gürol Cantürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3720-3963  
E-mail: canturk@medicine.ankara.edu.tr

### Onur Polat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4850-8052  
E-mail: opolat@medicine.ankara.edu.tr

### Ayşe Gülsen Ceyhan Peker

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-0856-9790  
E-mail: ceyhan@medicine.ankara.edu.tr

### Ergin Çiftçi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4955-160X  
E-mail: Ergin.Ciftci@ankara.edu.tr

### Filiz Şimşek Orhon

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-5949-2298  
E-mail: simsek@ankara.edu.tr

### Önder Ergönül

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1935-9235  
E-mail: ondere@amerikanhastanesi.org

### Şebnem Ataman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3570-3825  
E-mail: atamans@ankara.edu.tr

### Birkan Sonel Tur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-0798-4554  
E-mail: sonelb@medicine.ankara.edu.tr

### Zeynep Pınar Önen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-9778-9882  
E-mail: zponen@ankara.edu.tr

### Ömür Aydın

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Göğüs Hastalıkları Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-3670-1728  
E-mail: omuraydin@ankara.edu.tr

### Deniz Çalışkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4877-0122  
E-mail: dodabas@ankara.edu.tr

### Mustafa Şahin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4718-0083  
E-mail: mustafasahin@ankara.edu.tr

### Özgür Demir

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolik Hastalıklar Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6555-3579  
E-mail: ozgdemir@ankara.edu.tr

### Betül Hatipoğlu

Case Western Reserve Üniversitesi, Cleveland Clinic Ana Kampüsü, Endokrinoloji, Diyabet ve Metabolizma Anabilim Dalı, Cleveland, ABD  
ORCID ID: 0000-00025285-5858  
E-mail: hatipob@ccf.org

### Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Patofizyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1237-8468  
E-mail: nurayyazihan@yahoo.com

### Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7644-4466  
E-mail: info@drmehtembektas.com

### Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1176-5255  
E-mail: mvarli@ankara.edu.tr

### Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0369-299X  
E-mail: mkyuksel@ankara.edu.tr

### Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Tıbbi Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8553-5378  
E-mail: goksalkeskin@ankara.edu.tr

### Mark E. Rosenberg

Amerikan Nefroloji Derneği, Washington, ABD  
ORCID ID:  
E-mail: rosen0001@umn.edu

### Şule Şengül

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Nefroloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2831-2682  
E-mail: sengul@medicine.ankara.edu.tr

### Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahiliye Anabilim Dalı, Romatoloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1966-33  
E-mail: askinates@ankara.edu.tr

## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

### Hakan Akbulut

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1631-5739  
E-mail: akbulut@medicine.ankara.edu.tr

### Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7885-8942  
E-mail: ndaltintas@ankara.edu.tr

### Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-1168-9005  
E-mail: kayac@ankara.edu.tr

### Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dahili Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-3605-9365  
E-mail: ozdol@ankara.edu.tr

### Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-9118-6338  
E-mail: serdar.aksöyek@hacettepe.edu.tr

### Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2370-7319  
E-mail: mhsorgun@ankara.edu.tr

### Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-8441-2912  
E-mail: cuzun@ankara.edu.tr

### Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0932-1508  
E-mail: eustuner@ankara.edu.tr

### Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8515-281X  
E-mail: eatman@ankara.edu.tr

### Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7022-514X  
E-mail: nurdancay@ybu.edu.tr

### Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8840-0233  
E-mail: akyurek@medicine.ankara.edu.tr

### Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2911-8323  
E-mail: senturk@ankara.edu.tr

### Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7897-8349  
E-mail: boyvat@medicine.ankara.edu.tr

### Seray Çakmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Şehir Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8536-5946  
E-mail: seray.kulcucakmak@sbu.edu.tr

### Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Spor Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-3473-346X  
E-mail: guner@medicine.ankara.edu.tr

### Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-6807-4741  
E-mail: ksayar@ankara.edu.tr

### Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2999-4745  
E-mail: nykutlay@medicine.ankara.edu.tr

### Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-5893-8577  
E-mail: mozcelik@ankara.edu.tr

### Ömer Taylan Akkaya

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-4559-1209  
E-mail: dr.taylanakkaya@gmail.com

### Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroşirürji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8137-0510  
E-mail: kahilogullari@ankara.edu.tr

### Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7628-9443  
E-mail: nyazihan@ankara.edu.tr

### Gülnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8163-2226  
E-mail: ggollu@ankara.edu.tr

### Eren Berber

Endokrin Cerrahi Merkezi Cleveland Klinik Ana Kampüsü, Cleveland, ABD  
ORCID ID: 0000-0002-1964-9286  
E-mail: BERBERE@ccf.org

### Ayhan Kuzu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1561-9060  
E-mail: kuzu@ankara.edu.tr

### Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bölümü, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2767-2830  
E-mail: cuneyt.koksoy@bcm.edu

### Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-2052-1642  
E-mail: cangir@medicine.ankara.edu.tr

### Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-8963-5146  
E-mail: nil.yalcindag@gmail.com

### Ş. Esra Çetinkaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-2415-1236  
E-mail: ecetinkaya@ankara.edu.tr

### Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlük Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7033-3474  
E-mail: sevkicelen@sbu.edu.tr

### Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8195-4380  
E-mail: sbeton@ankara.edu.tr



## DANIŞMA KURULU/SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

### Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz  
Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7739-2717  
E-mail: elacomert@kku.edu.tr

### Gökhan Çakmak

Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve  
Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7230-2871  
E-mail: gokhancakmak@yiu.edu.tr

### Bülent Özkurt

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Bilkent Şehir Eğitim  
ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-6135-1870  
E-mail: drbulentozkurt@yahoo.com

### Mehmet Armançil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve  
Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bölümü, Ankara,  
Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-0433-0253  
E-mail: armançil@ankara.edu.tr

### Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik, Rekonstrüktif  
ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-8516-3658  
E-mail: burakkaya@ankara.edu.tr

### Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7807-0717  
E-mail: heper@medicine.ankara.edu.tr

### Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı,  
Sitopatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-6835-8709  
E-mail: ckoray@ankara.edu.tr

### Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-4093-5436  
E-mail: esuer@ankara.edu.tr

### Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-0869-708X  
E-mail: ogulpinar@ankara.edu.tr

### Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0003-1546-1179  
E-mail: bburgu@ankara.edu.tr

### Ferdi Tanır

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı  
Anabilim Dalı, Adana, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0001-7408-8533  
E-mail: ftanir@cu.edu.tr

### Şehsuvar Ertürk

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Anabilim  
Dalı, Ankara, Türkiye  
ORCID ID: 0000-0002-7437-318X  
E-mail: erturk@medicine.ankara.edu.tr

## AMAÇ VE KAPSAM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 4 sayı olmak üzere Mart, Haziran, Eylül, Aralık aylarında yayınlanır. Mecmua; Temel, Dahili ve Cerrahi alanlarda araştırma makaleleri, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlar.

Derginin hedefi, güncel konular üzerine yüksek kaliteli ve değeri olan yazıları tüm araştırmacılar, doktorlar, uzmanlar ve öğrenciler için yayınlamaktır.

**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.**

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları 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), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, **Tübitak/Ulakbim, Ebsco, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CABI, Idealonline, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini** tarafından indekslenir.

**Dergi Adı (İngilizce):** Journal of Ankara University Faculty of Medicine

**Dergi Adı (Türkçe):** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

**Resmi Kısaltma:** J Ankara Univ Fac Med

**E-ISSN:** 1307-5608

### Açık Erişim Politikası

Bu dergi, araştırmaları kamuya ücretsiz olarak sunmanın daha büyük bir küresel bilgi alışverişini desteklediği ilkesine dayanarak içeriğine anında açık erişim sağlar.

Yazarlar ve telif hakkı sahipleri, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda yayınlanan makaleler için tüm kullanıcılara ücretsiz olarak erişim sağlar. Makaleler kaynak gösterilmek şartıyla kullanıma açıktır.

Açık Erişim Politikası, Budapeşte Açık Erişim Girişimi'nin (BOAI) kurallarına dayanmaktadır. "Açık erişim" ile, onun ücretsiz erişilebilirliğini kastedilmektedir. Herhangi bir kullanıcının bu makalelerin tam metinlerini okumasına, indirmesine, kopyalamasına, dağıtmasına, yazdırmasına, aramasına veya bağlantı vermesine, indeksleme için taramasına, yazılıma veri olarak ilemesine veya başka herhangi bir yasal amaç için internetin kendisine erişim elde etmekten ayrılmaz olanlar dışında finansal, yasal veya teknik engeller olmadan kullanılmasına izin verir. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama ve bu alandaki telif hakkının tek rolü, yazarlara

çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol ve uygun şekilde tanınma ve alıntılanma hakkı vermek olmalıdır.

**Gönderim, değerlendirme ve yayın sürecinde yazarlardan herhangi bir ücret talep edilmez.**

### Creative Commons

Creative Commons lisansı, telif hakkıyla korunan çalışmaların veya çalışmaların ücretsiz dağıtımını sağlayan bir kamu telif hakkı lisansıdır. Yazarlar, çalışmalarını kullanma, paylaşma veya değiştirme hakkını üçüncü şahıslara devretmek için CC lisansını kullanır. Bu dergi, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) altında lisanslanmıştır ve bu, üçüncü tarafların bu bilgileri orijinal çalışmaya uygun şekilde referans vererek paylaşmasına ve uyarlamasına ticari olmayan amaçlar için izin verir.

### Reklam Politikası

Potansiyel reklam verenler, Yazı İşleri ile iletişime geçmelidir. Reklam görselleri sadece Genel Yayın Yönetmeni'nin onayı ile yayınlanır.

### Materyal Sorumluluk Reddi

Dergide yayınlanan makalelerde yer alan ifadeler veya görüşler editörlerin, yayın kurulunun ve/veya yayıncının görüşlerini yansıtmaz. Editörler, yayın kurulu ve yayıncı bu tür materyaller için herhangi bir sorumluluk veya yükümlülük kabul etmez. Dergide yayınlanan tüm görüşler, makalelerin yazarlarına aittir.

### Yazışma Adresi

#### Editorial Office:

**Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU**

**Adres:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

**Phone:** +90 312 595 82 07

**Fax:** +90 312 310 63 70

**E-mail:** tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

### Yayınevi Yazışma Adresi

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade-İstanbul/Türkiye

**Tel.:** +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

**E-posta:** info@galenos.com.tr



## AIMS AND SCOPE

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is the official journal of Ankara University. The journal is an independent, double-blind peer-reviewed, open access publication and is published four times a year (March, June, September, December). The journal publishes original articles, invited reviews and case reports in Basic, Medical and Surgical Sciences.

The aim of the journal is to publish articles at the highest scientific and clinical value on current topics in medicine for all researchers, physicians, specialists and students.

**Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.**

The editorial and publication process of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine 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.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in **Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, Index Copernicus, Gale, ProQuest, CABI, Idealone, J-GATE, Hinari, GOALI, ARDI, OARE, AGORA, Türk Medline and Türkiye Atf Dizini.**

**English Title:** Journal of Ankara University Faculty of Medicine

**Turkish title:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası

**Official abbreviation:** J Ankara Univ Fac Med

**E-ISSN:** 1307-5608

### Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Author (s) and copyright owner (s) grant access to all users for the articles published in the Journal of Ankara University Faculty of Medicine as free of charge. Articles may be used provided that they are cited.

Open Access Policy is based on rules of Budapest Open Access Initiative (BOAI). By "open access" to [peer-reviewed research literature], we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

**Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not demand any subscription fee, publication fee or similar payment for access to electronic resources.**

### Creative Commons

A Creative Commons license is a public copyright license that provides free distribution of copyrighted works or studies. Authors use the CC license to transfer the right to use, share or modify their work to third parties. This journal is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) which permits third parties to share and adapt the content for non-commercial purposes by giving the appropriate credit to the original work.

Open access is an approach that supports interdisciplinary development and encourages collaboration between different disciplines. Therefore, Journal of Ankara University Faculty of Medicine contributes to the scientific publishing literature by providing more access to its articles and a more transparent review process.

### Advertisement Policy

Potential advertisers should contact the Editorial Office. Advertisement images are published only upon the Editor-in-Chief's approval.

### Material Disclaimer

Statements or opinions stated in articles published in the journal do not reflect the views of the editors, editorial board and/or publisher; The editors, editorial board and publisher do not accept any responsibility or liability for such materials. All opinions published in the journal belong to the authors.

### Contact

#### Editorial Office:

**Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU**

**Address:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

**Phone:** +90 312 595 82 07

**Fax:** +90 312 310 63 70

**E-mail:** tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

### Publisher Info

#### Galenos Publishing House

**Address:** Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Türkiye

**Phone:** +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

**E-mail:** info@galenos.com.tr

## YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından üç ayda bir (Mart, Haziran, Eylül, Aralık) yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda araştırma, davetli derleme ve olgu sunumları yayınlamayı amaçlar.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yaygın organıdır. Makale baş editöre ulaştığında bilimsel kalitesi değerlendirilir ve ön değerlendirilmeyi geçen yazılar yardımcı editöre gönderilir. Bölüm editörü makaleyi 2 hakeme gönderir. Hakemler 21 gün içinde kararlarını belirtmelidirler. Yardımcı editör hakem kararlarına kendi değerlendirme ve önerisini ekleyerek baş editöre gönderir ve son kararı baş editör verir. Hakemlerin kararları çatışyorsa dergi editörü yeni hakem atayabilir.

Derginin editöryal ve yayın süreçleri ile etik kuralları 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), ve National Information Standards Organization (NISO) gibi uluslararası kuruluşların kurallarına uygun olarak şekillenmektedir. Dergimiz, şeffaf olma ilkeleri ve "akademik yayıncılıkta en iyi uygulamalar ilkeleri" ile uyum içindedir.

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalar ve Helsinki Bildirisine uygun etik kurul onay raporu gereklidir. Etik kurul onayı ve "bilgilendirilmiş gönüllü onam formu" alındığı araştırmanın "Hasta ve Yöntem" bölümünde belirtilmelidir. Deneysel hayvan çalışmalarında ise yazarlar Guide for the Care and Use of Laboratory Animals doğrultusunda hayvan haklarını koruduklarını belirtmeli ve kurumlarından etik kurul onay raporu almalıdır.

Makale türlerinin gönderimi, araştırma raporlama kılavuzlarına uygun olarak tasarlanmalıdır:

**İnsan araştırmaları:** Helsinki Declaration as revised in 2013

**Sistemik incelemeler ve meta-analizler:** PRISMA guidelines

**Vaka raporları:** Cthe CARE case report guidelines

**Klinik denemeler:** CONSORT

**Hayvan çalışmaları:** ARRIVE ve Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Araştırmalara yapılan her türlü yardım ve diğer desteklerin alındığı kişi ve kuruluşlar beyan edilmeli ve çıkar çatışmasıyla ilgili durumları açıklamak amacıyla Çıkar Çatışmaları Bildirim Formu doldurulmalıdır.

Yayın, direkt ya da indirekt ticari bağlantı içeriyorsa veya çalışmaya materyal desteği veren bir kuruluş varsa, yazarlar kullanılan ticari ürün, ilaç, firma vs. ile ticari hiçbir ilişkisinin olmadığını ya da var ise nasıl bir ilişkisinin olduğunu (konsültan, diğer anlaşmalar), editöre sunum sayfasında belirtmek zorundadır.

İncelemeye sunulan araştırmada olası bir bilimsel hata, etik ihlal şüphesi veya iddiasıyla karşılaşırsa, bu dergi verilen yazıyı destek kuruluşların veya diğer yetkililerin soruşturmasına sunma hakkını saklı tutar. Bu dergi sorunun düzgün biçimde takip edilmesi sorumluluğunu kabul eder ancak gerçek soruşturmayı veya hatalar hakkında karar verme yetkisini üstlenmez.

### Genel Kurallar

Yazılar sadece çevrim-içi olarak kabul edilmektedir. Yazarların makale gönderebilmesi için Journal Agent web sayfasına kayıt olup, şifre almaları gerekmektedir.

Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu temel alınmalıdır.

Sayfa düzeni: Makaleler, A4 sayfasının iki yanında 2.5 cm boşluk bırakacak şekilde, Arial yazı stilinde, 12 font büyüklüğünde, 1.5 satır aralığıyla, Microsoft Word programında yazılmalıdır.

Kısaltmalar: Kelimenin ilk geçtiği yerde parantez içinde ve tüm metin boyunca kullanılır. Uluslararası kullanılan kısaltmalar için "Bilimsel Yazım Kuralları" kaynağına başvurulabilir.

Editöre sunum sayfası: Gönderilen makalenin kategorisi, daha önce başka bir dergiye gönderilmemiş olduğu, var ise çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi ve kuruluşlar ve bu kuruluşların yazarlarla ilişkileri, makale İngilizce ise; İngilizce yönünden kontrolünün ve araştırma makalesi ise biyoistatistiksel kontrolünün yapıldığı belirtilmelidir.

### Yazı Çeşitleri

Sisteme yüklenen tüm makaleler aşağıdaki kurallara uygun olmalıdır:

Başlık sayfası: Makalenin başlığı, kısa başlık, yazar isimleri ve yazar bilgilerini kapsayan sayfadır. Sırasıyla şu tanımlar yapılmalıdır:

1. Makalenin başlığı (Türkçe ve İngilizce) mümkün olduğunca kısa ve açıklayıcı olmalı, kısaltma içermemeli ve 12 kelimeyi aşmamalıdır.
2. Kısa başlık (Türkçe ve İngilizce) en fazla 60 karakterden oluşmalıdır.
3. Yazar isimleri (yazarların isimleri tam olarak kısaltılmadan yazılmalıdır, yazarın akademik görevi yazılmamalıdır) ve bağlı bulunduğu kurumlar.
4. İletişim kurulacak yazarın ismi, adresi, telefon ve faks numarası ile e-posta bilgileri.
5. Bilimsel toplantılarda sunulan ve özeti kongre kitabında yer almış eserlerin toplantı yeri ve tarihi.

Özet: Makalenin özeti Türkçe ve İngilizce yazılmalıdır. Özet 250 kelimeyi aşmamalıdır. Kaynaklara atfı yapılmamalıdır. Mümkün olduğunca kısaltmalar kullanılmamalıdır; kullanıldığı halde ana metinden bağımsız olarak ele alınmalıdır.

Araştırma makalelerinde, özet aşağıdaki başlıklardan oluşmalıdır:

Amaç: Çalışmanın amacı açıkça belirtilmelidir.

Gereç ve Yöntem: Çalışma tanımlanmalı, standart kriterleri, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu ve varsa istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

Bulgular: Çalışmanın detaylı sonucu verilmeli, istatistik anlamlılık derecesi belirtilmelidir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçlarını yansıtmalı, klinik uygulanabilirliği tanımlamalı, olumlu ve olumsuz yönleri gösterilmelidir.

Anahtar Kelimeler: En az 3, en çok 5 anahtar kelime özeten sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.

### Özgün Araştırmalar

Klinik araştırma, klinik gözlem, yeni teknikler, deneysel ve laboratuvar çalışmalarını kapsar. Özgün araştırmalar; başlık, öz, yazının ana konusu ile ilgili anahtar kelimeler, giriş, hasta/gereç ve yöntem, bulgular, tartışma, kaynaklar, tablolar/şekiller ve teşekkür bölümlerini içermelidir. Başlık, öz ve anahtar kelimeler hem Türkçe hem İngilizce yazılmalıdır. Yazı yukarıdaki kurallara uygun olarak düzenlenmeli ve 3000 kelimeyi aşmamalıdır.

Giriş: Konu hakkında kısa ve öz bilgi verilmeli, çalışmanın amacı belirtilmeli, bunlar literatür bilgisi ile desteklenmelidir.





## YAZARLARA BİLGİ

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri, kullanılan istatistiksel yöntem belirtilmelidir.

**Bulgular:** Elde edilen sonuçlar belirtilmeli, tablolar ve şekiller numara sırasıyla verilmeli, sonuçlar uygulanan istatistik analiz yöntemine göre değerlendirilmelidir.

**Tartışma:** Elde edilen değerler olumlu ve olumsuz yönleriyle tartışılmalı, literatür ile karşılaştırılmalı, çalışmadan elde edilen sonuç vurgulanmalıdır.

**Teşekkür:** Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

**Kaynaklar:** Kaynak sayısı 40'ı aşmamalıdır. Kaynakların gerçekliğinden yazarlar sorumludur. Kaynakların yazım kuralları hakkında gerekli bilgi "Kaynaklar" bölümünde bulunmaktadır.

### Olgu Sunumları

Nadir görülen, tanı ve tedavide farklılık gösteren, mevcut bilgilerimize yenilerini ekleyip, katkı sağlayan olguları içermelidir. Türkçe ve İngilizce başlık, 250 kelimeyi aşmayan, yapılandırılmamış öz ve anahtar kelimeler ilk sayfada yer almalıdır. Ana metin 1500 kelimeyi aşmamalı ve giriş, olgu sunumu, tartışma ve 20'yi aşmayan kaynaklardan oluşmalıdır.

### Derleme

Dergi sadece davetli derleme yayınlar. Bir bilgi ya da konunun klinikte kullanılması için vardığı son düzeyi anlatan, tartışan, değerlendiren ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara yön veren bir formatta hazırlanmalıdır ve güncel bir konuyu, bağımsız, hiçbir farklı görüşü öne çıkarmadan derinlemesine incelemelidir. Yazının ilk sayfasında Türkçe ve İngilizce başlık, yapılandırılmamış öz, anahtar kelimeler bulunmalıdır. Konuda geçen her alıntının kaynağı mutlak gösterilmeli ve 100'ü geçmemelidir. Ana metin 5000 kelimeyi aşmamalıdır.

### Kaynaklar

Yazarlar kaynakların gerçekliğinden ve metin içindeki doğru kullanımından sorumludur. Tüm kaynaklar aşağıdaki kurallara göre düzenlenmelidir:

**Metin içinde:** Kullanılan kaynaklar, ilgili cümlelerin sonunda noktadan önce parantez içinde belirtilmelidir. Eğer, kullanılan kaynağın yazar/yazarları cümle başında belirtiliyorsa, kaynak isimden hemen sonra gelecek şekilde parantez içinde yazılmalıdır. Türkçe kaynak var ise, belirtilmesine özen gösterilmelidir.

**Kaynaklar bölümünde:** Kaynaklar metin içerisinde geçiş sırasına göre numaralandırılmalıdır. Üçten fazla yazar ismi olduğu durumlarda, üç yazardan sonra Türkçe yayınlarda "ve ark.", yabancı dildeki yayınlarda "et al." kullanılmalıdır. Dergilerin isimleri Index Medicus'ta kullanılan stillere kısaltılmalıdır.

### Kaynak yazımı için örnekler

Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemlerli çocuklarda beslenme problemleri ve tedavisi. J Ankara Univ Fac Med. 2004;4:181-185.

Kitap: Çakmak M. Ortopedik muayene. 2nd ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 1991.

Editörlü kitap: Kurt N, editör. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

Kitap içinden bir bölüm: Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editörler. Anatomical Complications in General Surgery. 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1986. s. 103-124.

Bilimsel toplantıda yapılan sunumlar: Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editör. X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye. Ankara: Emel; 1989. s. 494-6 (Yayımlanmamış toplantı sunumlarının kaynak gösterilmemesi gerekir)

Bilgisayar programları: StatView SE+Graphics [computer program]. Version 1.03. Berkeley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

### Şekil ve Tablolar

Tüm görsel materyaller (resim, grafik ve çizilmiş şekiller) "Şekil" olarak adlandırılmalıdır. Kullanılan tüm şekillere metnin içinde atıf yapılmalıdır. Tüm şekillerin alt yazıları ayrı bir sayfada metne eklenmelidir. Her şekil ayrı bir dosya olarak ve "jpeg" formatında yüklenmelidir. Tüm şekiller mümkün olan en yüksek kalitede ve çözünürlükleri en az 300 dpi olmalıdır. Tüm şekiller orijinal olmalıdır. Daha önce başka kaynaklarda yayınlanan şekiller, sahibinin yazılı izni ile birlikte yüklenmelidir. Gerekli izinler makale başvuru işleminden önce yazarlar tarafından alınmalıdır. Hastanın kimliğinin anlaşılabilmesi için resimlerde, hastanın ya da kanuni temsilcisinin imzalı onayı gönderilen yazıya eklenmeli; aksi halde söz konusu kişi ya da kişilerin isimleri ya da gözleri bantla kapatılmalıdır. Mikroskopik resimlerde büyüme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünleyici dosya olarak gönderilebilir. Ana metne eklenen tabloların herbiri ayrı sayfaya yerleştirmeli ve açıklayıcı başlıkları tablonun üstünde bulunmalıdır. Tablolar her biri ayrı dosya olarak yüklendiyse, başlıkları ana metinde ayrı bir sayfada belirtilmelidir.

### Bilgilendirerek Onay Alma ve Etik Kurallar

İnsanlar üzerinde yapılan deneysel çalışmaların sonuçlarını bildiren yazılarda, bu çalışmanın yapıldığı gönüllü ya da hastalara uygulanacak prosedür(lerin) özelliği tümüyle anlatıldıktan sonra, kendilerinin bilgilendirilip onaylarının alındığını gösterir bir cümle bulunmalıdır. Yazarlar, bu tür bir çalışma sözkonusu olduğunda, uluslararası alanda kabul edilen kılavuzlara ve T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından getirilen ve 29 Ocak 1993 tarih ve 21480 sayılı Resmi Gazete'de yayınlanan "İlaç Araştırmaları Hakkında Yönetmelik" ve daha sonra yayınlanan diğer yönetmelik ve yazılarda belirtilen hükümlere uyulduğunu belirtmeli ve kurumdan aldıkları Etik Komitesi onayını göndermelidir. Aynı şekilde, hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar için de gereken izin alınmalı; yazıda deneklere ağrı, acı ve rahatsızlık verilmemesi için neler yapıldığı açık bir şekilde belirtilmelidir.

### Yazışma Adresi:

**Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU**

**Adres:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

**Tel:** +90 312 595 82 07

**Faks:** +90 312 310 69 39

**E-posta:** tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

### Yayınevi Yazışma Adresi

**Galenos Yayınevi Tic. Ltd. Şti.**

**Adres:** Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21, 34093 Fındıkzade, İstanbul/Türkiye

**Tel.:** +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

**E-posta:** info@galenos.com.tr

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (March, June, September, December). It aims to publish research articles, invited reviews and case reports on Basic, Medical and Surgical sciences.

The abbreviation of the Journal of Ankara University Faculty of Medicine is J Ankara Univ Fac Med.

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine does not charge any article submission, processing or publication charges.

Authors are responsible for the contents of the manuscript and the accuracy of the references. All manuscripts submitted for publication must be accompanied by the Copyright Transfer Form. Once this form, signed by all the authors, is submitted, it is understood that neither the manuscript nor the data it contains have been submitted elsewhere or previously published, and authors declare the statement of scientific contributions and responsibilities of all authors. Abstracts presented at congresses are eligible for evaluation.

The editorial and publication process of the Journal of the Turkish Academy of Dermatology 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

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is an independent journal based on double-blind peer-review principles. The manuscript is assigned to the Editor-in-Chief, who reviews the manuscript and makes an initial decision based on manuscript quality and editorial priorities. Manuscripts that pass initial evaluation are sent to an Associate Editor. The Associate Editor assigns the manuscript to two reviewers (internal and/or external reviewers). The reviewers must review the manuscript within 21 days. The Associate Editor recommends a decision based on the reviewers' recommendations and sends the manuscript to the Editor-in-Chief. The Editor-in-Chief makes a final decision based on editorial priorities, manuscript quality, and Associate Editor's and reviewers' recommendations. If there are any conflicting recommendations from reviewers, the Editor-in-Chief can assign a new reviewer.

All manuscripts submitted are screened for plagiarism using Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" software. Results indicating plagiarism may cause manuscripts being to be returned or rejected.

Experimental, clinical and drug studies requiring approval by an ethics committee must be submitted to the Journal of Ankara University Faculty of Medicine with an ethics committee approval report confirming that the study was conducted in accordance with international agreements and the Declaration of Helsinki. The approval of the ethics committee and the fact that informed consent was given by the patients should be indicated in the Patients and Methods section. In experimental animal studies, the authors should indicate that the procedures followed were in accordance with animal rights as per the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, and they should obtain animal ethics committee approval.

The presentation of the article types must be designed in accordance with trial reporting guidelines:

**Human research:** Helsinki Declaration as revised in 2013

**Systematic reviews and meta-analyses:** PRISMA guidelines

**Case reports:** the CARE case report guidelines

**Clinical trials:** CONSORT

**Animal studies:** ARRIVE and Guide for the Care and Use of Laboratory Animals

Authors must provide disclosure/acknowledgement of financial or material support, if any was received, for the current study.

If the article includes any direct or indirect commercial links or if any institution provided material support to the study, authors must state in the cover letter that they have no relationship with the commercial product, drug, pharmaceutical company, etc. concerned; or specify the type of relationship (consultant, other agreements), if any.

Authors must provide a statement on the absence of conflicts of interest among the authors and provide authorship contributions.

In case of any suspicion or claim regarding scientific shortcomings or ethical infringement, the journal reserves the right to submit the manuscript to the supporting institutions or other authorities for investigation. The journal accepts the responsibility of initiating action but does not undertake any responsibility for an actual investigation or any power of decision.

### Guidelines

Manuscripts can only be submitted electronically through the Journal Agent website after creating an account.

Manuscripts written in Turkish should be in accordance with the Turkish Dictionary and Writing Guide ("Türkçe Sözlüğü ve Yazım Kılavuzu") of the Turkish Language Association.

Format: Manuscripts should be prepared using Microsoft Word, size A4 with 2.5 cm margins on all sides, 12 pt Arial font and 1.5 line spacing.

Abbreviations: Abbreviations should be defined at first mention and used consistently thereafter. Internationally accepted abbreviations should be used; refer to scientific writing guides as necessary.

Cover letter: The cover letter should include statements about the manuscript type, single-journal submission affirmation, conflict of interest statement, sources of outside funding, equipment (if applicable), approval of language for articles in English and approval of statistical analysis for original research articles.

### Manuscript Types

All submitted articles must be accompanied by the following files:

Title Page: This page should include the title of the manuscript, short title, name(s) of the authors and author information. The following descriptions should be stated in the given order:

1. Title of the manuscript (Turkish and English), as concise and explanatory as possible, including no abbreviations, up to 12 words
2. Short title (Turkish and English), up to 60 characters
3. Name(s) and surname(s) of the author(s) (without abbreviations and academic titles) and affiliations
4. Name, address, e-mail, phone and fax number of the corresponding author
5. The place and date of the scientific meeting in which the manuscript was presented and its abstract published in the abstract book, if applicable

Abstract: A summary of the manuscript should be written in both Turkish and English. The abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. The use of abbreviations should be avoided as much as possible; if any abbreviations are used, they must be taken into consideration independently of the abbreviations used in the text.



## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

For original articles, the structured abstract should include the following sub-headings:

**Objectives:** The aim of the study should be clearly stated.

**Materials and Methods:** The study and standard criteria used should be defined; it should also be indicated whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, and the statistical methods applied should be indicated, if applicable.

**Results:** The detailed results of the study should be given, and the statistical significance level should be indicated.

**Conclusion:** Should summarize the results of the study, the clinical applicability of the results should be defined, and the favorable and unfavorable aspects should be declared.

**Keywords:** A list of minimum 3, but no more than 5 keywords must follow the abstract. Keywords in English should be consistent with "Medical Subject Headings" (MESH). Turkish keywords should be direct translations of the terms in MESH.

### Original Articles

Clinical research should comprise clinical observation, new techniques or laboratory studies. Original research articles should include title, structured abstract, keywords relevant to the content of the article, introduction, patients/materials and methods, results, discussion, references, tables/figures and acknowledgement sections. Title, abstract and keywords should be written in both Turkish and English. The manuscript should be formatted in accordance with the above-mentioned guidelines and should not exceed 3000 words.

**Introduction:** Should consist of a brief explanation of the topic and indicate the objective of the study, supported by information from the literature.

**Materials and Methods:** The study plan should be clearly described, indicating whether the study is randomized or not, whether it is retrospective or prospective, the number of trials, the characteristics, and the statistical methods used.

**Results:** The results of the study should be stated, with tables/figures given in numerical order; the results should be evaluated according to the statistical analysis methods applied.

**Discussion:** The study results should be discussed in terms of their favorable and unfavorable aspects, and they should be compared with the literature. The conclusion of the study should be highlighted.

**Acknowledgements:** Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

**References:** The number of references should not exceed 40. Authors are responsible for the accuracy of the references. See References Section for details about the usage and formatting required.

### Case Reports

Case reports should present cases which are rarely seen, feature novelty in diagnosis and treatment, and contribute to our current knowledge. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract not exceeding 250 words, and keywords. The main text should not exceed 1500 words and consist of introduction, case presentation, discussion and references not exceeding 20.

### Review Articles

The journal publishes invited reviews only. Review articles must provide critical analyses of contemporary evidence and provide directions of current or future

research. Reviews articles analyze topics in depth, independently and objectively. The first page should include the title in Turkish and English, an unstructured abstract and keywords. Source of all citations should be indicated and references amount should not exceed 100. The main text should not exceed 5000 words.

### References

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct in-text citation. All references should be in accordance with following rules:

**In-text citations:** References should be indicated in the parentheses before the full stop of the relevant sentence. If the author(s) of a reference is/are indicated at the beginning of the sentence, this reference should be written in the parentheses immediately after the author's name. If relevant research has been conducted in Türkiye or by Turkish researchers, these studies should be given priority while citing the literature.

**References section:** References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. If there are more than 3 authors, first 3 authors must be listed followed by "et al". The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the Index Medicus.

### Reference Format

**Journal:** Schwarz DS, Blower MD. The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signalling. *Cell Mol Life Sci.* 2016;73:79-94.

**Book:** Tos M. Cartilage tympanoplasty. 1st ed. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 2009.

**Editor(s) compiler as author:** Kurt N, editor. Yetişkinlerde ve Çocuklarda Ameliyat Öncesi Değerlendirme. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2002.

**Book Chapter:** Rowe JS. Liver. In: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS, editors. *Anatomical Complications in General Surgery.* 1st ed. New York: McGraw-Hill Book Co; 1986. p. 103-124.

**Conference Paper:** Seyhan F. Kalça eklemine yüzey değiştirme artroplastisinin (Wagner protezi) geç sonuçları. In: Ege R, editor. *X. Milli Türk Ortopedi ve Travmatoloji Kongre Kitabı; 17-20 Mayıs, 1987; Mersin, Türkiye.* Ankara: Emel; 1989. p. 494-6. (Unpublished conference paper should not be used as a reference).

**Computer Software:** StatView SE+Graphics [computer program] Version 1.03. Berkley: Abacus Concepts Inc.; 1988.

### Figures and Tables

All visual materials (pictures, graphs and drawn figures) must be named as "Figure". All figures and tables must be cited within the main text consecutively. Legends of all figures must be submitted as a separate page of main document. Each figure must be submitted as a separate file and in "jpeg" format. All figures should be of the possible highest quality and at a minimum resolution of 300 dpi. All figures must be original. Figures previously published by other sources, must be submitted with a copy of written permission of the owner of figure. All permissions must be obtained by authors prior to submission. For figures involved human studies, written informed consent must be taken from patient or his/her parent and uploaded during submission. Otherwise, patient's names must not be indicated and their eyes must be hidden with black lines to prevent any exposure of identity. Used stain and zoom rate must be indicated in microscopic figures.

All tables should be added to the main document or to the separate file. Tables added within the main document must be placed as each in a separate page after the reference list with descriptive title above the table. Titles of tables added to the separate file must be indicated within the main text on a separate page.

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

### Informed Consent and Ethics

Manuscript reporting the results of experimental investigations on human subjects must include a statement in the Patients and Methods section that the institutional review board has approved the study and the informed consent were obtained from patient or parents. The author(s) should state the accordance to the Declaration of Helsinki and "Regulations in drug research Ministry of Health, Government of Türkiye, January 29, 1993". Also, the experimental studies must be approved by the ethics committee for animal use and proper ethics.

### Correspondence

#### Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu

**Address:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Yayın Komisyonluğu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara/Türkiye

**Phone:** + 90 312 595 82 07

**Fax:** + 90 312 310 69 40

**E-mail:** tipdergi@medicine.ankara.edu.tr

### Publisher Info

#### Galenos Publishing House

**Address:** Molla Gürani Mahallesi Kaçamak Sokak No: 21 34093 Fındıkzade - İstanbul/Türkiye

**Phone:** +90 (530) 177 30 97 / +90 (539) 307 32 03

**E-mail:** info@galenos.com.tr

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### Özgün Makaleler / Research Articles

- 173** **Diagnostic Significance of Chemerin and Chitinase 3-Like Protein 1 Levels in Cholelithiasis**  
Kolelitiaziste Kimerin ve Kitinaz 3-Benzeri Protein 1 Düzeylerinin Tanısal Önemi  
*Alpaslan Öztürk, Mehmet Ali Gül, Cemile Zontul, Gülşen Boztepe Güçlü, Tuğba Ağbektas, Ayça Taş, Ömer Topçu, Yavuz Siliğ; Ankara, Amasya, Sivas, Türkiye*
- 180** **Annelerin Bebeklerini Sütten Kesme Sürecinde Hissettikleri Duygu ve Düşüncelerinin Belirlenmesi: Kalitatif Çalışma**  
Determining the Emotions and Thoughts of Mothers During the Process of Weaning the Babies: A Qualitative Study  
*Funda Tosun Güleröğlü, Elif Uludağ, Sevim Çimke; Yozgat, Denizli, Türkiye*
- 189** **Second Victim Experience in Last Year Medical Students: A Cross-sectional Study**  
Son Yıl Tıp Öğrencilerinde İkincil Mağdur Deneyimi: Kesitsel Bir Çalışma  
*Ayça Koca, Ali Batur, Yaşar Çatal, Merve Ekşioğlu, Sinan Genç, Ahmet Burak Oğuz, Müge Günalp Eneyli, Onur Polat; Ankara, Kayseri, İstanbul, Türkiye*
- 195** **Hiponatremiye Klinik Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri: Tek Merkez Deneyimi**  
Approach to Hyponatremia and Treatment Options: A Single Center Experience  
*Şayeste Akkan Eren, Gizem Kumru, Kenan Keven; Ankara, Türkiye*
- 200** **Salvage Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemoimmunotherapy in Relapsed Multiple Myeloma Patients After First Transplantation; Single Center Data**  
Ototolog Kök Hücre Nakli Sonrasında Nüks Etmiş Multiple Miyeloma Hastalarında Salvage Ototolog Kök Hücre Nakil Tedavisinin Kemoimmünoterapi ile Karşılaştırılması; Tek Merkez Verisi  
*Ferda Can, Zübeyde Nur Özkurt, Ramazan Öcal, Zeynep Arzu Yeğin, Lale Aydın Kaynar, Münici Yağcı; Ankara, Türkiye*
- 206** **Behçet Hastaları'nda COVID-19 Aşılması ve Hastalık Geçirme Durumunun İncelenmesi**  
Investigation of COVID-19 Vaccination and Disease Status in Behçet's Patients  
*Recep Yılmaz, Serdar Sezer, Ahmet İlbağ, Nilgün Göveç Gıynaş, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Abdulkaki Gaydan, Kübra Güneş, Müçteba Enes Yayla, Emine Uslu Yurteri, Tahsin Murat Turgay, Aşkın Ateş, Gülay Kınıklı; Ankara, Türkiye*
- 213** **Erişkin Aşılama Ünitesi Deneyimi: Şehir Hastanesi Modeli**  
Adult Vaccination Unit Experience: City Hospital Model  
*Belgin Coşkun, Müge Ayhan, Rahmet Güner; Ankara, Türkiye*
- 220** **Melazma Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi**  
Evaluation of Epidemiological and Clinical Features of Melasma Patients  
*Ezgi Ünlü, Elif Demirci Saadet; Ankara, Türkiye*
- 227** **Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastalarda Koroner Bypass: Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri**  
Coronary Bypass in Patients Aged Seventy Years and Over: The Risk Factors Affecting Morbidity and Mortality  
*Mehmet Cahit Sarıcaoğlu, Mustafa Adnan Uysalel; Ankara, Türkiye*
- 234** **Current Approaches in the Diagnosis, Treatment and Management of Sacral Chordomas**  
Sakral Kordoma Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar  
*Murat Zaimoğlu, Eray Serhat Aktan, Özgür Orhan, Baran Can Alpergin, Siavash Haşimoğlu, Emre Bahir Mete, Özgür Kesici, Ümit Eroğlu, Yusuf Şükrü Çağlar; Ankara, Türkiye, Worcester, United Kingdom*
- 238** **Does Migraine Attack Cause Cognitive Impairment and White Matter Lesions?**  
Migren Atağı Kognitif Bozukluğa ve Beyaz Cevher Lezyonlarına Neden Olur mu?  
*Özlem Ergin Beton, Özlem Öztürk Tan; Ankara, Türkiye*
- 244** **The Role of Clinical Factors in the Development of Loss of Signal During Thyroid Surgery**  
Tiroid Cerrahisi Sırasında Sinyal Kaybı Gelişiminde Klinik Faktörlerin Rolü  
*Can Konca, Atilla Halil Elhan; Ankara, Türkiye*
- 252** **İnsan Fetüslerinde Anogenital Mesafe, Penis ve Klitoris Boyutlarının Morfometrik Olarak İncelenmesi**  
Morphometric Examination of Anogenital Distance, Penis and Clitoris Dimensions in Human Fetuses  
*Caner İsbir, Özlem Elvan, Şener Çolak, Alev Bobuş Örs, Ali Naycı; Mersin, Türkiye*

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 258** Spinal Anesteziye, Kullanılan İki Farklı Morfin Dozunun Etkinlik Değerlendirmesi  
Efficacy Evaluation of Two Different Doses of Morphine used in Spinal Anesthesia  
*Volkan Baytaş, Sanem Çakar Turhan, Güngör Enver Özgencil, Hanife Asuman Uysalel; Ankara, Türkiye*
- 265** Early Postoperative Thrombocytopenia Following Cardiac Surgery  
Kardiyak Cerrahi Sonrası Erken Postoperatif Trombositopeni  
*Gülen Sezer Alptekin, Orkut Güçlü, Serhat Hüseyin, Volkan Yüksel, Suat Canbaz, Turan Ege; Kütahya, Edirne, Kırklareli, Türkiye*
- 271** Laparoskopik Kolorektal Cerrahide PVI ile Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisinin Akut Böbrek Hasarı Üzerine Etkisi  
The Effect of Targeted Fluid Therapy with PVI on Acute Kidney Injury in Laparoscopic Colorectal Surgery  
*Sevcan Büyük, Süheyla Karadağ Erkoç, Cihangir Akyol, Ali Abbas Yılmaz; Ankara, Türkiye*
- 278** Outcomes of Secondary Fistulotomy Performed After Primary Fistulotomy or Loose Seton According to Operating Room and Outpatient Conditions  
Gevşek Seton Tekniği ile Perianal Fistülün Kısmi İyileşmesinden Sonra Yapılan Fistülotomi Sonuçları  
*Hakan Demir, Emre Gönüllü, Merve Yiğit, Gözde Çakırsoy Çakar, Recayi Çapağlı, Kerem Karaman; Sakarya, Türkiye*
- Olgu Sunumu / Case Report**
- 287** A Case of Late-Presenting Methylmalonic Acidemia from a Country Without Extended Newborn Screening  
Genişletilmiş Yenidoğan Programı Olmayan Bir Ülkede Geç Başlangıçlı Metilmalonik Asidemi Olgusu  
*Gökcan Öztürk, Pelin Altınbezer, Merve Koç Yekedüz, Engin Köse, Tanıl Kendirli, Fatma Tuba Eminoğlu; Ankara, İzmir, Türkiye*

# Diagnostic Significance of Chemerin and Chitinase 3-Like Protein 1 Levels in Cholelithiasis

## Kolelitiaziste Kimerin ve Kitinaz 3-Benzeri Protein 1 Düzeylerinin Tanısal Önemi

Alpaslan Öztürk<sup>1</sup>, Mehmet Ali Gül<sup>2</sup>, Cemile Zontul<sup>3</sup>, Gülşen Boztepe Güçlü<sup>4</sup>, Tuğba Ağbektas<sup>5</sup>, Ayça Taş<sup>6</sup>, Ömer Topçu<sup>7</sup>, Yavuz Siliğ<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Ankara Etlik City Hospital, Clinical Biochemistry, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Amasya University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Amasya, Türkiye

<sup>3</sup>Sivas Cumhuriyet University Yıldızeli Vocational School, Department of Chemistry and Chemical Processing Technologies Services, Sivas, Türkiye

<sup>4</sup>Sivas Cumhuriyet University Health Services Vocational School, Department of Health Care Services, Sivas, Türkiye

<sup>5</sup>Sivas Cumhuriyet University Yıldızeli Vocational School, Department of Food Processing Technologies Services, Sivas, Türkiye

<sup>6</sup>Sivas Cumhuriyet University Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Sivas, Türkiye

<sup>7</sup>Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of General Surgery Sivas, Türkiye

<sup>8</sup>Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Department of Medical Biochemistry, Sivas, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** Cholelithiasis is a common gallbladder disease that refers to the formation of gallstones. In this study, we investigated the relationship between Cholelithiasis and Chitinase 3-like-1 protein (Chi3L1) and Chemerin levels.

**Materials and Methods:** Our study was conducted in 88 individuals, 44 of whom were healthy and 44 of whom had cholelithiasis. Chemerin and Chi3L1 serum levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay-ELISA method. The results were then analyzed using SPSS.

**Results:** When cholelithiasis patient groups were compared with healthy groups, a significant increase was found in Chemerin levels in cholelithiasis patients (6.28-4.68,  $p<0.001$ ). Chi3L1 concentration values were not statistically different between groups ( $p=0.460$ ). After receiver operating characteristic analysis, the Chemerin result was statistically significant in predicting disease [ $p<0.001$ , area under the curve: 0.795 (0.697-0.893)], Chi3L1 was statistically insignificant in predicting disease. While the difference between the patient and control groups in terms of creatinine, albumin, amylase, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma glutamyltransferase, direct bilirubin, sodium, and calcium was statistically significant ( $p<0.05$ ), the difference between Chi3L1 concentration and creatinine and total protein was statistically significant ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** Our study suggests that chemerin may be a new biomarker in the diagnosis of cholelithiasis. In addition, since our study has not been done before, it can bring a new perspective to the literature.

**Key Words:** Cholelithiasis, Chemerin, Chitinase 3-Like-1

### Öz

**Amaç:** Kolelitiazis, toplumda sık görülen ve safra taşı oluşumunu ifade eden bir safra kesesi hastalığıdır. Bu çalışmada, kolelitiazis ile kitinaz 3-benzeri protein 1 (Chi3L1) ve kimerin düzeyleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmamız 44'ü sağlıklı ve 44'ü kolelitiazisli olmak üzere 88 birey üzerinde yürütülmüştür. Kimerin ve Chi3L1 serum düzeyleri enzyim-eklemlenmiş immünosorbent assay-ELISA yöntemi ile ölçülmüştür. Sonuçlar daha sonra SPSS kullanılarak analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Kolelitiazis hasta grupları sağlıklı gruplarla karşılaştırıldığında, kolelitiazis hastalarında kimerin düzeylerinde anlamlı bir artış bulundu (6,28-4,68,  $p<0,001$ ). Chi3L1 konsantrasyon değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi ( $p=0,460$ ). Alıcı işletim karakteristiği analizinden sonra, kimerin sonucu hastalığın öngörülmesinde istatistiksel olarak anlamlıydı [ $p<0,001$ , eğri altında kalan alan: 0,795 (0,697-0,893)], Chi3L1 hastalığın öngörülmesinde istatistiksel olarak önemsizdi. Hasta ve kontrol grupları arasında kreatinin, albümin, amilaz, alanin aminotransferaz,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Alpaslan Öztürk, Ankara Etlik City Hospital, Clinical Biochemistry, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 138 26 88 E-posta: dralpaslanozturk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4525-3477

Geliş Tarihi/Received: 28.07.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2023



## Öz

aspartat aminotransferaz, gama glutamiltransferaz, direkt bilirubin, sodyum ve kalsiyum açısından fark istatistiksel olarak anlamlı iken ( $p<0,05$ ), Chi3L1 konsantrasyonu ile kreatinin ve total protein arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamız, kimerinin kolelitiazis tanısında yeni bir biyobelirteç olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamız daha önce yapılmadığı için literatüre yeni bir bakış açısı getirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolelitiazis, Kimerin, Kitinaz Benzeri-3 Protein 1

## Introduction

Gallstones are one of the most common biliary system disorders in the world with a prevalence of 15-20% in western countries (1-4). In addition, it is one of the most common diseases affecting emergency room patients with epigastric pain, nausea, vomiting, abdominal pain and loss of appetite (5). The pathogenesis of gallstones is believed to be multifactorial and likely develops from interactions between various genetic and environmental factors, such as age, gender, ethnicity, family history, obesity, rapid weight loss, and pregnancy (6). The direct and indirect consequences of gallbladder disease represent billions of dollars in cost and cause a huge health burden that increases every year (7,8). Most patients have gallstones diagnosed during an abdominal ultrasound performed for another reason (9). Gallbladder diseases include various disorders of the gallbladder and bile ducts. Cholelithiasis refers to the formation of gallstones and can occur with or without obvious symptoms. Symptomatic gallbladder disease refers to biliary colic or pain as a result of gallstone formation. Asymptomatic gallbladder disease refers to gallstones that are present but remain in the gallbladder, which are not obstructive and do not cause discomfort (10). The causes of gallbladder disease are multifactorial. Factors that affect hepatic cholesterol production, gallbladder function (stasis or inflammation), bile acid production, or intestinal absorption of cholesterol and bile acids can all contribute to gallstone formation (11-15). Gallstone formation is characterized by three main pathways. If the liver produces more cholesterol than bile can dissolve, the excess cholesterol may precipitate into crystals. Crystals become trapped in the gallbladder mucus, producing gallbladder sludge. Over time, the crystals can grow to form stones and block the ducts, eventually causing gallstone disease. Bilirubin, a yellow pigment obtained from the breakdown of red blood cells, is secreted into bile by liver cells. Some hematological conditions cause the liver to make too much bilirubin through the breakdown of hemoglobin. This excess bilirubin can also lead to gallstone formation. If the gallbladder does not empty effectively, bile can become concentrated and form gallstones. Each stone has a unique set of risk factors. In the diagnosis of gallstones, ultrasound, complete blood count, prothrombin time, partial thromboplastin time, lipase, amylase, alkaline phosphatase (ALP), total bilirubin, and urine analyzes are performed first.

Chemerin is a widely occurring multifunctional secreted chemotactic and adipokine protein involved in immune cell migration, osteoblastogenesis, angiogenesis, myogenesis, and glucose homeostasis. Chemerin is regulated by nuclear receptor agonists, metabolic signaling proteins and intermediates, and proinflammatory cytokines (16). Chitinase 3-like-1 (Chi3L1) is a glycoprotein in a number of human cancers and is characterized by chronic inflammation and tissue remodeling. In many human neoplasms, including cancers of the breast, colon, prostate, ovaries, brain, thyroid, lung, and liver, elevated serum levels are associated with poor prognosis and short-term survival. Increased serum Chi3L1 is also associated with disease severity in rheumatoid arthritis (RA), osteoarthritis, liver fibrosis, inflammatory bowel disease, and bacterial septicemia (17).

Since Chemerin and Chi3L1 proteins are associated with many inflammatory conditions and their combined association with cholelithiasis has not yet been investigated, we planned to examine this disease group and these biomarkers in our study. The high prevalence of cholelithiasis in the community and the lack of a specific biomarker are the reasons for our study design. The aim of our study was to investigate whether chemerin and Chi3L1 protein levels differ in patients with cholelithiasis and healthy individuals and whether these proteins would be useful as biomarkers in disease diagnosis.

## Materials and Methods

### Patients

The patient group was determined to be 44 patients who were diagnosed with cholelithiasis in Sivas Cumhuriyet University Hospital, General Surgery Clinic, without age and gender discrimination. We chose this group of patients because cholelithiasis is common and therefore patients can be obtained more easily. The diagnosis of cholelithiasis was made by evaluating together the ultrasound results and biochemical parameters in patients with abdominal right upper quadrant pain. Patients whose diagnosis was not confirmed by radiological methods, patients with malignant tumors, patients receiving chemotherapy, patients taking anti-psychotic drugs because they may have too many interactions and patients with a history of right upper quadrant trauma were excluded from our study.



## Controls

The healthy control group consisted of 44 individuals who applied to Sivas Cumhuriyet University Hospital, General Surgery Clinic. Ultrasound and biochemical parameters were evaluated in these individuals, and those who were not diagnosed with cholelithiasis were included in the study. Individuals with gallstones were excluded from the study. The healthy control group was randomly selected to be similar to the patient group, regardless of age and gender.

## Measurement of Serum Chemerin and Chi3L1 Levels

In our study, venous blood samples were taken into serum tubes. The samples were then centrifuged (2000xg, 10 minutes). The samples were stored for later use in the study. Serum Chemerin (ELK Biotechnology, Catalog No: ELK1953, China) levels were measured using a human enzyme-linked immunosorbent assay kit (ELISA). The range of detection was 0.16–10 ng/mL with <8% intra-assay and <10% inter-assay variation coefficient. The minimum measurable amount was 0.069 ng/mL. Chi3L1 (ELK Biotechnology, Cat. No. ELK1991, China) levels were also measured via an ELISA kit. The range of detection was 31.25–2000 pg/mL with <8% intra-assay and <10% inter-assay variation coefficient. The minimum measurable level was 13.5 pg/mL. Chemerin and Chi3L1 levels in serum samples were measured in microplate reader device.

## Ethical Consideration

All procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional and national) and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 2008. The ethics committee approval has been granted from our institution. Ethics committee approval was obtained for our study from Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee; with the decision of the dated 11.01.2022 and numbered 2022-01/04.

## Statistical Analysis

SPSS Statistics software (Version 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used. Frequencies (n) and percentages (%) were used

to present all demographic and categorical data. The chi-square test was used to conduct the statistical analysis of proportion comparison between case-control groups. Descriptive statistics were reported using mean  $\pm$  standard deviation (SD) for normally distributed numerical data and median (quartiles: Q1, Q3) for non-normally distributed numerical data. The Shapiro-Wilk test was used to determine whether the data were distributed normally. To compare numerical data between case and control groups, the Student's t-test for normally distributed data and the Mann-Whitney U test for non-normally distributed data were used. Using Chemerin and Chi3L1 concentration values, a receiver operating characteristic (ROC) analysis was used to distinguish the patient group from the control group. The area under the ROC curve (AUC) was calculated with 95% confidence intervals. The AUC scale was 0.9-1 for excellent, 0.8-0.9 for good, 0.7-0.8 for fair, 0.6-0.7 for poor, and 0.5-0.6 for very poor. Following the ROC analysis, the best cut-off points for the Chemerin and Glycoprotein concentration values found significant in ROC analysis was determined using the Youden index (highest sensitivity and specificity). Statistical significance level was considered as  $p < 0.05$ .

## Results

In the study, a total of 88 data, 44 patients and 44 control groups, were analyzed. Statistical findings for the comparison of sociodemographic characteristics and concentration values between research groups are shown in Table 1. The distribution of sex ratios was similar ( $p=1.000$ ). 31.8% ( $n=14$ ) of the patient and control groups were male and 68.2% ( $n=30$ ) were female. The mean age of the patients was  $64.97 \pm 10.35$  years. In controls, the mean age was  $62.25 \pm 11.32$  years Table 1. Chemerin concentrations were significantly different between the groups ( $p < 0.001$ , Table 1). Chemerin concentrations of the cholelithiasis group (6.28) were significantly higher (4.88) ( $p < 0.001$ , Table 1). The boxplot showing the distribution of Chemerin concentration values between the groups is shown in Figure 1. Chi3L1 concentration values were not different between groups ( $p=0.460$ , Table 1). The boxplot showing the distribution of Chi3L1 concentration values between the

**Table 1: Comparison of socio-demographic and concentration values between case and control groups**

	Case (n=44)	Control (n=44)	p-values
Gender	Male	14 (31.8%)	1.000 <sup>a</sup>
	Female	30 (68.2%)	
Age	64.97 $\pm$ 10.35	62.25 $\pm$ 11.32	>0.001 <sup>b</sup>
Chemerin (ng/mL)	6.28 (5.65–8.28) (6.89 $\pm$ 1.7)	4.68 (4.17–5.88) (5.32 $\pm$ 1.62)	<0.001 <sup>c</sup>
Chi3L1 (pg/mL)	5.15 (3.96–6.96) (5.55 $\pm$ 1.93)	3.68 (4.88–6.62) (5.95 $\pm$ 3.66)	0.460 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Chi-square test with n (%)

<sup>b</sup>Student's t-test with mean  $\pm$  SD

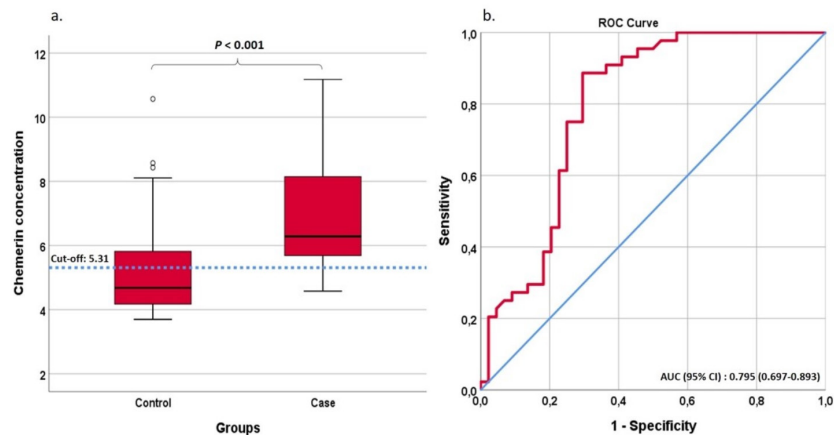
<sup>c</sup>Mann-Whitney U test with median (Quartiles: Q1-Q3) and (mean  $\pm$  SD)

SD: Standard deviation, Chi3L1: Chitinase 3-like-1 protein

groups is shown in Figure 2. Statistical study was performed to determine whether Chemerin and Chi3L1 concentrations were significant parameters in the prediction of disease. Chemerin concentration was statistically significant in predicting disease [ $p < 0.001$ , AUC: 0.795 (0.697-0.893), Figure 1]. ROC analysis results of chemerin concentration values for disease prediction, sensitivity, selectivity, and positive predictive values (PPV) and negative predictive values (NPV) are shown in Table 2. The discrimination power (ROC area under the curve) for Chemerin was almost good. The best cut-off point for the chemerin concentration was determined as 5.31, and the sensitivity and specificity values for case-control discrimination for this cut-off were 88.6% (74.6-95.7) and 70.5% (54.6-82.8) with confidence intervals, respectively. PPV and NPV with confidence intervals were 75% (60.8-85.6) and 86.1% (69.7-94.8), respectively. According to ROC analysis results, Chi3L1 was statistically insignificant in the prediction of disease [ $p = 0.460$ , AUC: 0.546 (0.424-0.667), Table 2, Figure 2]. The groups were compared

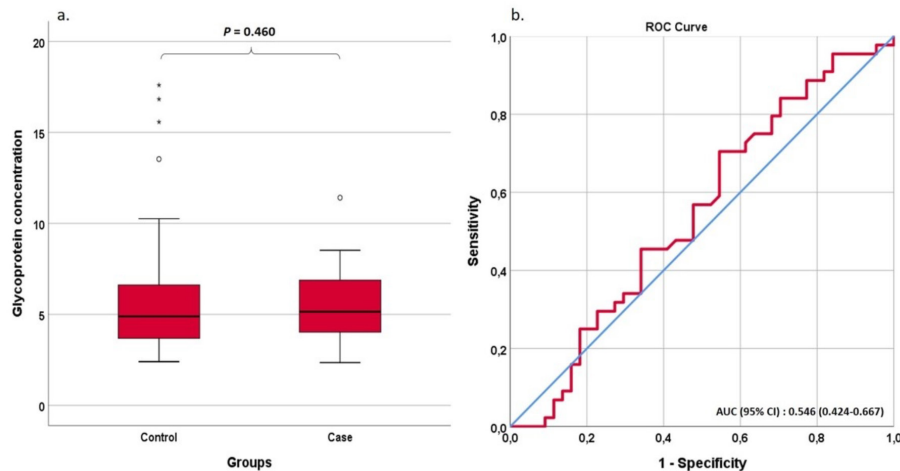
between the patient and control groups in terms of creatinine, albumin, amylase, ALP, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactate dehydrogenase (LDH), gamma glutamyltransferase (GGT), blood urea nitrogen (BUN), direct bilirubin, sodium, calcium and potassium. While the difference between the patient and control groups in terms of line, albumin, amylase, ALT, AST, creatinin, GGT, direct bilirubin, sodium, and calcium was statistically significant ( $p < 0.05$ ), the difference in other parameters was found to be insignificant ( $p > 0.05$ ) (Table 3).

In addition, the correlation between Chemerin and Chi3L1 concentrations and these parameters was investigated in the patient and control groups. While the correlation between BUN and Sodium parameters of Chemerin concentration in the patient group was statistically significant ( $p < 0.05$ ), the difference between Chi3L1 concentration and Creatinine and total protein was statistically significant ( $p < 0.05$ ).



**Figure 1: a)** Boxplot showing the distribution of Chemerin concentration values between the case and control groups. **b)** The area under the ROC curve for case-control discrimination by Chemerin concentration values

ROC: Receiver operating characteristic



**Figure 2: a)** Boxplot showing the distribution of Chi3L1 concentration values between the case and control groups. **b)** The area under the ROC curve for case-control discrimination by Chi3L1 concentration values

ROC: Receiver operating characteristic, Chi3L1: Chitinase 3-like-1 protein

**Table 2: ROC analysis results, sensitivity, specificity, and positive-negative predictive values for the success of Chemerin and Chi3L1 concentration values in disease prediction**

	Chemerin	Chi3L1
AUC (95% CI)	0.795 (0.697-0.893)	0.546 (0.424-0.667)
P values	<0.001*	0.460
Cut-off	5.31	-
Sensitivity	88.6% (74.6-95.7)	-
Specificity	70.5% (54.6-82.8)	-
PPV (True positive)	75% (60.8-85.6)	-
NPV (True negative)	86.1% (69.7-94.8)	-

\*Statistically significant

AUC: Area under the ROC curve, CI: Confidence interval, PPV: Positive predictive values, NPV: Negative predictive values, ROC: Receiver operating characteristic, Chi3L1: Chitinase 3-like-1 protein

**Table 3. Comparison of the biochemical parameters of the patient and healthy control group**

	Group	N	Mean	SD	25%	50%	75%	p-value
Glucose (mg/dL)	Patient	44	79.96	64.76	2.00	43.35	100.50	p=0.801
	Control	44	75.65	47.20	4.47	9.75	90.00	
BUN (mg/dL)	Patient	44	19.74	10.83	11.47	27.30	43.00	p=0.166
	Control	44	21.27	17.53	12.45	34.50	40.25	
Creatinine (mg/dL)	Patient	44	1.43	0.61	0.68	0.70	3.13	p=0.048*
	Control	44	0.55	0.28	0.90	0.56	2.75	
T. Protein (g/L)	Patient	44	63.10	28.41	6.68	2.70	6.13	p=0.071
	Control	44	53.68	10.64	5.74	3.00	7.60	
Albumin (g/L)	Patient	44	22.97	19.05	0.68	2.70	6.13	p=0.001*
	Control	44	35.73	30.03	6.82	6.00	11.23	
Amylase (U/L)	Patient	44	113.61	68.24	68.67	94.58	179.50	p=0.001*
	Control	44	54.64	47.40	14.25	46.57	80.50	
ALP (U/L)	Patient	44	50.00	39.50	0.89	31.43	73.25	p=0.793
	Control	44	37.08	29.48	14.05	27.31	61.75	
ALT (U/L)	Patient	44	26.81	12.92	7.15	12.05	38.25	p=0.011*
	Control	44	9.99	9.15	0.67	13.05	17.75	
AST (U/L)	Patient	44	23.97	4.98	4.60	18.06	34.97	p=0.002*
	Control	44	9.27	8.08	0.27	9.94	17.00	
LDH (U/L)	Patient	44	148.04	81.20	70.25	142.09	212.25	p=0.950
	Control	44	139.75	43.98	138.03	142.08	173.50	
GGT (U/L)	Patient	44	70.94	54.62	27.00	68.06	99.25	p=0.001*
	Control	44	26.24	25.99	4.42	21.00	28.75	
T. Bilirubin (mg/dL)	Patient	44	1.45	1.02	0.77	0.79	0.75	p=0.496
	Control	44	0.96	0.43	0.71	0.39	0.01	
D. Bilirubin (mg/dL)	Patient	44	0.472	0.34	0.19	0.49	0.75	p=0.002*
	Control	44	0.28	0.231	0.00	0.13	0.57	
Sodium (mmol/L)	Patient	44	137.52	55.02	137.03	140.56	184.50	p=0.002*
	Control	44	131.99	73.749	132.07	138.01	142.00	
Potassium (mmol/L)	Patient	44	4.32	3.41	4.43	5.10	4.12	p=0.172
	Control	44	4.39	3.02	4.41	4.51	4.75	
Calcium (mg/dL)	Patient	44	5.18	3.96	4.82	6.01	8.80	p=0.015*
	Control	44	9.52	8.03	7.74	9.11	9.65	

\*p&lt;0.05, Mann-Whitney U testi

BUN: Blood urea nitrogen, ALP: Alkaline phosphatase, ALT: Alanine aminotransferase, AST: Aspartat Aminotransferase, LDH: Lactate dehydrogenase, GGT: Gamma glutamyltransferase, SD: Standard deviation

## Discussion

Chemerin protein is predominantly seen in liver, lung and white adipose tissue. When cholelithiasis patient groups were compared with healthy groups, we found a significant increase in chemerin levels in cholelithiasis patients. Therefore, the findings of our study suggests that chemerin may be a new biomarker in the diagnosis of cholelithiasis. When cholelithiasis patient groups were compared with healthy groups, no significant difference was found in Chi3L1 protein levels. However, this result may change with studies with a larger population.

Gonzalez-Ponce et al. (18) studied 210 patients with severe and mild RA. Chemerin levels were found to be high in 89 of these patients and RA activity was found to be severe. Another study by Haberl et al. (19) examined 45 HBV-infected, HCV-infected, and uninfected patients. In their study, they found that the levels of HCC chemerin associated with HCV were essentially unchanged. They found that chemerin protein was induced in HCC patients, HBV tumors. In 2016, Chang et al. (20) worked with obese patients and found an increase in chemerin levels. Important factors such as gender and age, which are likely to influence the mechanism between obesity and this protein, were also investigated. It has been reported that the chemerin levels in the serum of the patients remain stable for a long time and the forms of this protein change slowly. It has been determined that chemerin is highly associated with obesity. In a study that included 54 children and adolescents with gallstones and 26 controls, serum levels of chemerin were investigated by ELISA. In this study, chemerin concentrations were found to be higher in normal weight children and adolescents with cholelithiasis when compared to the control group. Obese children and adolescents with gallstones have significantly higher chemerin levels than healthy controls (21). Xu et al. (22) found that chemerin increased in lung cancer. According to this study, tumor size, regional lymphatic metastasis and spread to another tissue were significantly associated with high serum chemerin levels. Dozens of studies on chymine have been published this year. Some of the most important of these are studies related to common diseases. For example, Pankiewicz and Issat (23) reported that blood chemerin levels were elevated in patients with pre-eclampsia and positively correlated with disease severity. In an important manuscript published by Hu et al. (24) in 2023, it was shown that vascular chemerin levels are associated with tone and have a role in the pathogenesis of obesity-associated hypertension. According to an important animal experimental study by Liu et al. (25), chemerin protein has a protective effect for cardiomyopathy. As can be seen in the literature, except for one study, studies with chimera were conducted on different diseases. This makes our study more valuable. In our study, chemerin concentrations of the Cholelithiasis group were found

to be significantly higher than the control group, in line with the studies mentioned. According to ROC analysis, Chemerin was found to be statistically significant in disease prediction.

Chi3L1 is a protein produced by many cells, including immune system cells and malignant tumor cells. In our current study, no significant difference was found between the two groups. According to ROC analysis, Chi3L1 is statistically insignificant in disease prediction. In contrast to our study, Ko et al. (26) studied Chi3L1 protein in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), idiopathic Parkinson's disease, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and healthy subjects. Chi3L1 levels were found to be higher in iNPH patients than in other groups. Jin et al. (27) studied Chinese chronic hepatitis B patients and serum Chi3L1 levels and their findings suggest that Chi3L1 serum levels are associated with fibrosis stage and Chi3L1 may be an important biomarker for fibrosis. Hoste et al. (28) examined 660 patients for the diagnosis of this disease and reported that Chi3L1 levels were elevated in patients with stage 2 or 3 AKI. Huang et al. (29) claimed that Chi3L1 levels are often correlated with aggressive and metastatic tumors. It has been reported that Chi3L1 levels are associated with esophageal tumor size, but not with survival in patients with esophageal carcinoma. ROC analysis results showed that Chi3L1 levels could detect esophageal carcinoma with absolute accuracy. In 2020, Cheng et al. (30) examined patients with thyroid cancer and their Chi3L1 levels, and it was found that high Chi3L1 levels were associated with recurrence in patients with differentiated type thyroid carcinoma. In our study, however, no difference was found between the groups in Chi3L1 concentration values. It has been reported that Chi3L1 can be used in the evaluation of prognosis in some studies with HCC patients (31,32), but no study has investigated Chi3L1 protein levels in cholelithiasis disease. Comprehensive studies are needed to evaluate Chi3L1 levels in the diagnosis of Cholelithiasis.

Our results suggest that Chemerin protein may be used as a biomarker for the diagnosis of cholelithiasis.

### Study Limitations

The limitations of our study include the small patient population and the fact that many protein levels may be affected due to the complex pathogenesis of cholelithiasis.

## Conclusion

Chemerin levels were found to be significantly increased in the serum of patients with cholelithiasis. However, Chi3L1 levels were not different between the patient and control group. After ROC analysis, Chemerin could use for the prediction of disease while Chi3L1 was not statistically significant. Although it requires more studies, it is thought that chemerin can be used as a biomarker in the diagnosis of cholelithiasis. Chemerin

levels were found to be significantly increased in the serum of patients with cholelithiasis. However, Chi3L1 levels did not differ between patients and controls. After ROC analysis, Chemerin could be used for disease prediction, while Chi3L1 was not statistically significant. Although more detailed studies are needed, it is thought that chemerin can be used as a biomarker in the diagnosis of cholelithiasis.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Ethics committee approval was obtained for our study from Sivas Cumhuriyet University Faculty of Medicine Clinical Research Ethics Committee; with the decision of the dated 11.01.2022 and numbered 2022-01/04.

**Informed Consent:** Detailed information about the study was given to the participants and consent forms were obtained from these individuals.

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

### Authorship Contributions

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

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No funding was received.

### References

- Seddighi S, Ghidari ME, Sadeghi A, et al. Evaluation of the cardiovascular risk in patients with biliary stones: a descriptive cross-sectional study. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2018;11(Suppl 1):S14-S19.
- Di Ciaula A, Portincasa P. Recent advances in understanding and managing cholesterol gallstones. *F1000Res*. 2018;7:F1529.
- Brighi N, Lamberti G, Maggio I, et al. Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms. A retrospective observational study. *Dig Liver Dis*. 2019;51:689-694.
- Panpimanmas S, Manmee C. Risk factors for gallstone disease in a Thai population. *J Epidemiol*. 2009;19:116-121.
- Chen LY, Qiao QH, Zhang SC, et al. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol*. 2012;18:4215-4220.
- Sun H, Tang H, Jiang S, et al. Gender and metabolic differences of gallstone diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15:1886-1891.
- Almario CV, Ballal ML, Chey WD, et al. Burden of Gastrointestinal Symptoms in the United States: Results of a Nationally Representative Survey of Over 71,000 Americans. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1701-1710.
- Shaffer EA. Epidemiology and risk factors for gallstone disease: has the paradigm changed in the 21st century? *Curr Gastroenterol Rep*. 2005;7:132-140.
- Halldestam I, Enell EL, Kullman E, et al. Development of symptoms and complications in individuals with asymptomatic gallstones. *Br J Surg*. 2004;91:734-738.
- Ilhan M, Ilhan G, Gök AFK, et al. The course and outcomes of complicated gallstone disease in pregnancy: Experience of a tertiary center. *Turk J Obstet Gynecol*. 2016;13:178-182.
- Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver*. 2012;6:172-187.
- Gaby AR. Nutritional approaches to prevention and treatment of gallstones. *Altern Med Rev*. 2009;14:258-267.
- Paschos P, Paletas K. Non alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome. *Hippokratia*. 2009;13:9-19.
- Gurusamy KS, Davidson BR. Gallstones. *BMJ*. 2014;348:g2669.
- Figueiredo JC, Haiman C, Porcel J, et al. Sex and ethnic/racial-specific risk factors for gallbladder disease. *BMC Gastroenterol*. 2017;17:153.
- Zabel BA, Kwitniewski M, Banas M, et al. Chemerin regulation and role in host defense. *Am J Clin Exp Immunol*. 2014;3:1-19.
- Coffman FD. Chitinase 3-Like-1 (CHI3L1): a putative disease marker at the interface of proteomics and glycomics. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2008;45:531-562.
- Gonzalez-Ponce F, Gamez-Nava JI, Perez-Guerrero EE, et al. Serum chemerin levels: A potential biomarker of joint inflammation in women with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2021;16:e0255854.
- Haberl EM, Feder S, Pohl R, et al. Chemerin Is Induced in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12:2967.
- Chang SS, Eisenberg D, Zhao L, et al. Chemerin activation in human obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24:1522-1529.
- Zdanowicz K, Ryzko J, Bobrus-Chociej A, et al. The role of chemerin in the pathogenesis of cholelithiasis in children and adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2021;57:371-375.
- Xu CH, Yang Y, Wang YC, et al. Prognostic significance of serum chemerin levels in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017;8:22483-22489.
- Pankiewicz K, Issat T. Understanding the Role of Chemerin in the Pathophysiology of Pre-Eclampsia. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12:830.
- Hu R, Bulger DA, Griendling KK. Novel role of vascular chemerin in blood vessel tone. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2023;325:H321-H322.
- Liu R, Han Y, Huang C, et al. Adipocyte-derived chemerin rescues lipid overload-induced cardiac dysfunction. *iScience*. 2023;26:106495.
- Ko PW, Lee HW, Lee M, et al. Increased plasma levels of chitinase 3-like 1 (CHI3L1) protein in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci*. 2021;423:117353.
- Jin X, Fu B, Wu ZJ, et al. Serum chitinase-3-like protein 1 is a biomarker of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B in China. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2020;19:384-389.
- Hoste EA, Vaara ST, De Looer J, et al. Urinary cell cycle arrest biomarkers and chitinase 3-like protein 1 (CHI3L1) to detect acute kidney injury in the critically ill: a post hoc laboratory analysis on the FINNAKI cohort. *Crit Care*. 2020;24:144.
- Huang J, Gu Z, Xu Y, et al. CHI3L1 (Chitinase 3 Like 1) upregulation is associated with macrophage signatures in esophageal cancer. *Bioengineered*. 2021;12:7882-7892.
- Cheng SP, Lee JJ, Chang YC, et al. Overexpression of chitinase-3-like protein 1 is associated with structural recurrence in patients with differentiated thyroid cancer. *J Pathol*. 2020;252:114-124.
- Pan JJ, Ge YS, Xu GL, et al. The expression of chitinase 3-like 1: a novel prognostic predictor for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:1043-1054.
- Zhu CB, Chen LL, Tian JJ, et al. Elevated serum YKL-40 level predicts poor prognosis in hepatocellular carcinoma after surgery. *Ann Surg Oncol*. 2012;19:817-825.

# Annelerin Bebeklerini Sütten Kesme Sürecinde Hissettikleri Duygu ve Düşüncelerinin Belirlenmesi: Kalitatif Çalışma

## Determining the Emotions and Thoughts of Mothers During the Process of Weaning the Babies: A Qualitative Study

© Funda Tosun Güleröğlü<sup>1</sup>, © Elif Uludağ<sup>2</sup>, © Sevim Çimke<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Yozgat, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum-Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği, Denizli, Türkiye

<sup>3</sup>Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Yozgat, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Bu çalışmada, annelerin bebeklerini sütten kesme sürecinde hissettikleri duygu ve düşüncelerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada nitel araştırma yöntemlerinden tanımlayıcı fenomenolojik yaklaşım kullanılmıştır. Katılımcılar amaçlı örnekleme yöntemlerinden kartopu örnekleme yöntemi ile belirlenmiştir. Veriler sosyo-demografik veri formu ve üç sorudan oluşan yarı yapılandırılmış veri formu kullanılarak toplanmıştır. Çalışma 15 katılımcı ile tamamlanmıştır. Elde edilen veriler tematik kodlama yoluyla analiz edilmiştir.

**Bulgular:** Emzirmeye ilişkin düşünceler, sütten kesme sürecindeki uygulamalar ve sütten kesmede hissedilenler olmak üzere üç tema belirlenmiştir. Anneler, emzirmenin sağlıklı ve kolay olduğu, anne bebek arasındaki bağı artırdığı, anneyi rahatlattığı, bebekteki güven duygusunu geliştirdiği şeklinde olumlu düşüncelere sahiptir. Anneler sütten kesme sürecinde konu ile ilgili araştırma yapmakta, meme ucuna bir şeyler sürerek veya bebeğin dikkatini başka yöne çekerek sütten uzaklaştırmaktadır. Sütten kesme sürecinde anneler, ağlama, üzüntü, suçluluk, bebeğin hakkını elinden alma, bebeği ile aralarındaki bağı kopması ve öfke gibi duygu ve düşünceler deneyimlemişlerdir.

**Sonuç:** Sütten kesme süreci annelerin duygusal değişimler yaşadığı bir dönemdir. Anneler bu dönemde ağlama, üzüntü, suçluluk, bebeğin hakkını elinden alma, bebeği ile aralarındaki bağı kopması ve öfke gibi duygu ve düşünceler deneyimlemektedirler. Annelerin bu dönemde hem sosyal çevresinden hem de sağlık profesyonellerinden alacağı destek önemlidir. Annelerin duygu durumları ile ilgili daha fazla çalışma yapılması, hizmet içi eğitimlerin ve danışmanlık hizmetlerinin bu doğrultuda kapsamlı hale getirilmesi önerilmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Emzirme, Sütten Kesme, Duygu, Düşünce, Kalitatif Çalışma

### Abstract

**Objectives:** In this study, it was aimed to determine the emotions and thoughts of mothers during the weaning process of their babies.

**Materials and Methods:** In this study, descriptive phenomenological approach, one of the qualitative research methods, was used. Participants were determined by the snowball sampling method, one of the purposeful sampling methods. Data were collected using a socio-demographic data form and a semi-structured data form consisting of three questions. The study was completed with 15 participants. The obtained data were analyzed through thematic coding.

**Results:** Three themes were identified: thoughts on breastfeeding, practices during the weaning process, and feelings during weaning. Mothers have positive thoughts that breastfeeding is healthy and easy, increases the bond between mother and baby, relaxes the mother, and improves the feeling of trust in the baby. During the weaning process, it was determined that the mothers did research on the subject and kept the baby away from the milk by rubbing something on the nipple or distracting the baby's attention. During the weaning process, mothers experienced emotions and thoughts such as crying, sadness, guilt, taking away the right of the baby, breaking the bond between them and their baby, and anger.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Funda Tosun Güleröğlü, Yozgat Bozok Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Doğum-Kadın Hastalıkları Hemşireliği Anabilim Dalı, Yozgat, Türkiye

Tel.: +90 534 657 22 76 E-posta: fun.da.84@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6765-3346

Geliş Tarihi/Received: 31.10.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2023



## Abstract

**Conclusion:** Weaning is a period in which mothers experience emotional changes. During this period, mothers experience emotions and thoughts such as crying, sadness, guilt, taking away the baby's rights, breaking the bond between them and their baby, and anger. In this period, the support that mothers will receive from both their social environment and health professionals is important. It is recommended that more studies be conducted on the emotional states of mothers in this process, and that in-service training and counseling services should be made comprehensive in this direction.

**Key Words:** Breastfeeding, Weaning, Emotion, Thought, Qualitative Study

## Giriş

Gebelik sürecinde gelişmeye başlayan anne ve bebek arasında kurulan bağ, doğum sonrasında emzirmeye devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), doğumdan sonraki ilk altı ay sadece anne sütü ve sonrasında ek besinlerle birlikte iki yıl veya daha uzun süre emzirmeyi önermektedir (1). Emzirme, bebeğe fizyolojik olarak besin sağlanmaktan çok daha fazlasıdır. Emzirmenin anne ve bebek üzerinde birçok fizyolojik ve psikolojik etkisi bulunmaktadır (2,3). Emzirmenin, annelerin ebeveynlik davranışlarını ve maternal bağlanmayı artırdığı bilinmektedir. Emzirme sürecinde bebekle göz teması kurma, konuşma, okşama gibi davranışlar anne ile bebek arasında bağı güçlendirmektedir (4,5).

Emzirme deneyimi anne için birçok anlam ifade edebilmektedir (6). Bir bebeği besleyebilmek kadınlar için kadınlıklarının ve anneliklerinin bir göstergesi olarak görülmektedir. Kadınların emzirme deneyimlerini başarılı olarak algılamalarının özgüvenlerini de artırdığı belirtilmektedir (6,7). Bununla birlikte bebeğini emzirememeye ya da emzirmenin erken kesilmesi gibi durumların annelerde suçluluk ve başarısızlık duygularına neden olabileceği bildirilmiştir (8).

Emzirme süreci, emzirmeye başlama, devam ve süttten kesme aşamalarını içermektedir. Süttten kesme aşaması psikolojik ayrılma süreciyle bağlantılıdır ve anne bebek arasındaki ilişkinin travmatik ancak kaçınılmaz bir yönüdür (9). Bebeğin süttten kesilmesi, bebek için, anneye tam bağımlılıktan beslenme ve sosyal bağımsızlığa geçiş sürecidir. Annelerin bebeklerini süttten kesmesinde birçok faktör etkili olabilmektedir. Annenin bebeğini yeterince emzirdiğini düşünmesi, bebeğin artık emmek istememesi, süttün yetmediği düşüncesi, tekrar gebe kalmak, annenin ya da bebeğin hastalığı, annenin işe başlaması gibi nedenlerle annelerin bebeklerini süttten kestığı bildirilmiştir (10,11).

Sebebi ne olursa olsun süttten kesme eylemi anne ile bebek arasındaki bu özel birlikteliğin sonlanması anlamına gelmektedir. Henüz kendini ve bebeğini bu sürece hazır hissetmeden, bebeğini süttten kesmek zorunda kalan annelerin ruh sağlığı olumsuz etkilenebilmektedir. Brown ve ark. (12) emzirmeyi bırakanın annelerde yüksek depresyon puanları ile ilişkili olduğunu

belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise bebeklerini süttten kesen annelerin suçluluk yaşadığı belirlenmiştir (13).

Emzirmeyi sonlandırma sürecinin annenin ruhsal durumu üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmesine rağmen literatürde bununla ilgili yapılmış kapsamlı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Mevcut çalışmalar sıklıkla süttten kesme yöntemleri (10,11,14), erken süttten kesmenin etkileri (15,16) ve emzirme süresi (17) gibi konular üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu çalışma mevcut literatürden farklı olarak emzirmeyi sonlandırma sürecinin anneler tarafından nasıl algılandığı, ne tür duygu ve düşünceler deneyimledikleri üzerine odaklanmıştır. Çalışma bu yönüyle diğer çalışmalardan ayrılmaktadır. Çalışma sonuçları annelerin emzirmeyi kesme döneminde ruhsal olarak desteklenmesine yönelik uygulamaların planlanmasına rehberlik edecektir.

## Amaç

Bu çalışmanın amacı, annelerin bebeklerini süttten kesme sürecinde hissettikleri duygu ve düşüncelerini belirlemektir.

### Araştırmanın Soruları

- Annelerin emzirme süreci ile ilgili düşünceleri nelerdir?
- Annelerin bebeklerini süttten kesme sürecindeki deneyimleri nelerdir?
- Anneler bebeklerini süttten keserken hangi duyguları deneyimlediler?

## Gereç ve Yöntem

### Araştırmanın Türü

Bu çalışmada nitel araştırma yöntemlerinden tanımlayıcı fenomenolojik yaklaşım benimsenmiştir. Bu yaklaşımda Husserl'in (18) çalışması referans alınmıştır. Husserlian fenomenolojisini kullanmanın nedeni, her kadının kendi yaşadığı süttten kesme deneyimi ve bu deneyimin özünü daha iyi anlamaktır (19). Bu çalışmanın raporu Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research klavuzu kullanılarak yazılmıştır (20).

### Evren Ve Örneklem

Araştırmanın verileri Ocak 2020-Temmuz 2021 tarihleri arasında toplanmıştır. Katılımcılar amaçlı örnekleme

yöntemlerinden kartopu/zincir örnekleme yöntemi ile belirlenmiştir. Araştırma çalışmaya katılmaya gönüllü 15 anne ile tamamlanmıştır. Örnek büyüklüğüne, verilerin ilk incelemelerine ve veri doygunluğu standartlarına dayalı olarak karar verilmiştir. Temalar tekrarlandığında ve ek verilere rağmen yeni ek temalar ortaya çıkmadığında çalışma sonlandırılmıştır. Ebeveynlerin yaş, eğitim, ekonomik durum gibi değişkenlerin çeşitlilik göstermesine özen gösterilmiştir.

**Annelerin çalışmaya dahil edilme kriterleri;** (1) İlk bebeği olması, (2) Bebeğini doğumdan sonraki ilk bir saat içinde emzirmeye başlaması, (3) Düzenli olarak ve belirli bir süre emzirmiş olması, (4) Sütten kesmesinin üzerinden en fazla 6 ay geçmiş olması, (4) Sözlü veya yazılı iletişim sorunu olmaması.

**Çalışmadan dışlanma kriterleri;** (1) Bebekte veya anneden emzirmeyi etkileyen bir hastalığın bulunması, (2) Bebeğin kaybi nedeniyle emzirmenin sonlanması, (3) Annede ruhsal hastalık öyküsü olması.

### Verilerin Toplanması

Araştırma verilerinin toplanmasında sosyo-demografik veri formu ve literatür taranarak oluşturulan yarı yapılandırılmış soru formu kullanılmıştır (10,11). Çalışmaya katılmayı kabul eden annelerin onamı alındıktan sonra görüşme yapılmıştır. Görüşmede önce annelerin sosyo-demografik özelliklerini içeren tanımlayıcı verilerin yer aldığı soru formu uygulanmıştır. Daha sonra derinlemesine bire bir görüşmeler için 3 sorudan oluşan yarı yapılandırılmış görüşme formu kullanılmıştır. Her kadın ile bir görüşme yapılmıştır. Her görüşme yaklaşık 30 dakika sürmüştür ve kayıt altına alınmıştır. İlk iki görüşme pilot görüşme olarak gerçekleştirilmiş ve bu görüşmeler örnekleme dahil edilmemiştir.

### Yarı Yapılandırılmış Görüşme Soruları

1. Emzirme sürecinin size hissettirdikleri nelerdir?
2. Sütten kesme sürecinizi anlatır mısınız?
3. Bebeğinizi sütten kestiğiniz günlerde duygusal olarak neler hissettiniz?

### İstatistiksel Analiz

Sosyo-demografik değişkenler tanımlayıcı istatistiklerden sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Tüm görüşme verileri üzerinde herhangi bir değişiklik yapılmadan aktarılmıştır. Verilerin analizinde Graneheim ve Lundman (21) tarafından tanımlanan içerik analizi kullanılmıştır. Veri analizi iki araştırmacı tarafından birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirilmiştir. İlk olarak araştırmacılar aktarılan verileri anlamak için bireysel olarak okumuştur. Daha sonra metni anlam yoğunluğuna göre bölmüşlerdir ve anlamlarına göre kodları oluşturmuşlardır. Daha sonra kodlar benzerlikleri ve farklılıkları açısından karşılaştırılarak kategorilere ayrılmıştır. Kategoriler oluşturulduktan sonra temalar belirlenmiş ve isimlendirilmiştir (21). Daha sonra araştırmacılar bulguları en iyi açıklayan kategori ve temalar

üzerinde tartışarak fikir birliğine varmış ve çalışmayı rapor etmişlerdir.

## Güvenirlilik

Bu çalışmanın raporlanmasında Consolidated Criteria for Reporting Qualitative Research klavuzu kullanılmıştır (20). Verilerin güvenilirliği Jiggins Colorafi ve Evans (22) tarafından belirlenen stratejilere dayanılarak elde edilmiştir. Bu stratejiler güvenilirlik, aktarılabilirlik, onaylanabilirlik ve tutarlılıktır. Tutarlılık için tüm görüşmeler aynı araştırmacı tarafından yapılmıştır. Veriler iki araştırmacı tarafından bağımsız olarak analiz edilmiştir. Çalışmanın güvenilirliği için, görüşmenin başında katılımcılar görüşlerini rahatça ifade etmesi için desteklenmiştir. Görüşmeler yapılırken katılımcıların kendilerini ifade etmeleri için yeterli süre tanınmıştır. Veriler kendini tekrar etmeye başlayıp, doyum noktasına ulaştığında görüşmeler sonlandırılmıştır. Araştırmada geçerliliği sağlamak için amaçlı örneklem kullanılmıştır. Veriler, orijinaliği korunarak, doğrudan alıntılarla verilmiş ve kapsamlı bir şekilde rapor edilmiştir.

## Etik Onay

Bu çalışmayı yürütmek için Yozgat Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (karar no: 25, tarih: 17.07.2018). Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alınmıştır. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyulmuştur.

## Bulgular

### Katılımcıların Tanımlayıcı Özellikleri

Katılımcıların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmaya katılan on beş kadının ortalama yaşları 30,6±3,7'dir. Katılımcılardan dokuz kişi üniversite mezunudur ve on tanesi çalışmaktadır. Katılımcılardan on üç kişi çekirdek ailede yaşamaktadır. Katılımcıların hepsi isteyerek gebe kaldığını ve sekizi sezaryen doğum yaptığını belirtmiştir. Katılımcıların sekiz tanesi meme başı çatlağı sorunu olduğunu ifade etmiştir. Katılımcılar sütten kesme nedeni olarak işe başlama, kesmek için uygun zaman, sütün yetmemesi, bebeğin emmek istememesi, bebeğin ek besini az alması ve dini inanç sebeplerini belirtmişlerdir. Katılımcıların ortalama emzirme süresi 18,8±6,6 ay olarak belirlenmiştir (Tablo 1).

### Annelerin Bebeklerini Sütten Kesme Sürecinde Hissettikleri Duygu ve Düşüncelerini Belirlemeye Yönelik Yapılan Görüşmelerde Ortaya Çıkan Temalar ve Kategoriler

Bu çalışmada içerik analizi sonucunda 3 ana tema ortaya çıkmıştır: Emzirmeye İlişkin Düşünceler, Sütten Kesme Sürecindeki Uygulamalar, Sütten Kesmede Hissedilenler. Temalar ve kategoriler Tablo 2'de sunulmuştur.



**Tablo 1: Katılımcıların tanıtıcı özellikleri**

Katılımcı	Yaş	Aile tipi	Öğrenim düzeyi	Çalışma durumu	Gebeliği isteme durumu	Doğum şekli	Emzirme sürecinde sorun yaşama durumu	Bebeğin emzirildiği süre (ay)	Sütten kesme nedeni
K-1	28	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Normal	Meme başı çatlağı	25	Kesmek için uygun zamandı
K-2	31	Geniş	İlkokul	Hayır	Evet	Normal	Hayır	18	Sütün yetmemesi
K-3	32	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Normal	Hayır	9	Sütün yetmemesi
K-4	31	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Sezaryen	Meme başı çatlağı	21	Kesmek için uygun zamandı
K-5	27	Çekirdek	Lise	Hayır	Evet	Normal	Mastit	24	Dini İnanç
K-6	34	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Sezaryen	Meme başı çatlağı	25	İşe başlama nedeniyle
K-7	33	Çekirdek	Lise	Evet	Evet	Sezaryen	Meme başı çatlağı	25	Bebek ek besini az aldığı için
K-8	31	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Normal	Hayır	22	İşe başlama nedeniyle
K-9	30	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Sezaryen	Meme başı çatlağı	15	Bebek emmek istemedi
K-10	32	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Sezaryen	Mastit	27	Kesmek için uygun zamandı
K-11	40	Çekirdek	Üniversite	Evet	Evet	Sezaryen	Meme başı çatlağı	11	Sütün yetmemesi
K-12	29	Geniş	İlkokul	Hayır	Evet	Normal	Hayır	23	Kesmek için uygun zamandı
K-13	23	Çekirdek	Lise	Hayır	Evet	Sezaryen	Meme başı çatlağı	15	Bebek ek besini az aldığı için
K-14	28	Çekirdek	Üniversite	Hayır	Evet	Sezaryen	Hayır	5	Bebek emmek istemedi
K-15	31	Çekirdek	Lise	Evet	Evet	Normal	Meme başı çatlağı	18	İşe başlama nedeniyle

**Tablo 2: Tema ve kategoriler**

Temalar	Kategoriler
Emzirmeye İlişkin Düşünceler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sağlıklı süreç</li> <li>İdeal besin</li> <li>Anne bebek arasındaki bağ</li> <li>Anneyi rahatlatan süreç</li> <li>Bebeğin güvende hissetmesi</li> <li>Bebeğin hakkı</li> <li>Kolay ulaşılabilir.</li> </ul>
Sütten Kesme Sürecindeki Uygulamalar	<ul style="list-style-type: none"> <li>Araştırma yapma</li> <li>Kademeli kesme</li> <li>Meme ucuna bir şeyler sürmek</li> <li>Dikkatini başka yöne çekmek</li> </ul>
Sütten Kesmede Hissedilenler	<ul style="list-style-type: none"> <li>Üzüntü</li> <li>Bebekle aradaki bağın kopması</li> <li>Kendini suçlama</li> <li>Bebeğin beslenme hakkını elinden alma hissi</li> <li>Bebekte anneye güven duygusunun azalması hissi</li> </ul>

### Emzirmeye İlişkin Düşünceler Teması

Bu tema yedi kategoriden oluşmaktadır. Bu kategoriler: Sağlıklı süreç, ideal besin, anne bebek arasındaki bağ, anneyi rahatlatan süreç, bebeğin güvende hissetmesi, bebeğin hakkı ve kolay ulaşılabilir kategorileridir.

#### Sağlıklı süreç

Bazı katılımcılar anne sütünün sağlıklı olduğunu ifade etmiş ve bebeğin sağlıklı gelişimi için anne sütünün önemli olduğunu şu şekilde ifade etmiştir.

*Anne sütü alan bebeklerin daha sağlıklı olduğunu düşünüyorum. Kızımı anne sütü ile beslemek onun sağlıklı gelişimi için benim en önemli önceliğimdir. Ama maalesef istediğim kadar emmedi (K-9).*

#### İdeal besin

Katılımcılar bebekler için en ideal besinin anne sütü olduğunu düşündüklerini belirtmişlerdir. Anne sütünün bebek için hazır ve ideal bir besin oluşunu şu şekilde ifade etmiştir.

*Anne sütü bebeklerin ideal besinidir. Yani bebeğim için en ideal olanıdır. Yani tüm besin değerini içinde taşıyor. Bebeğe vermek*

*için, içine bir şey eklemem gerekmiyor, bebeğime ekstra su bile vermem gerekmiyor. Isıtmam gerekmiyor, soğutmam gerekmiyor. Sadece emzirmem yeter (K-3).*

### **Anne bebek arasındaki bağ**

Katılımcılar emzirmenin bebekle anne arasındaki bağı güçlendirdiğini belirtmişlerdir. Bunu şu şekilde ifade etmişlerdir.

*Emzirmenin anne ile bebek arasındaki ilişkiyi güçlendirdiğini düşünüyorum. Yani emzirme anne ve bebek arasındaki uyumu, duygusal ve fiziksel bağlılığı artırıyor bence (K-15).*

*Emzirirken oğlumla göz göze temas içinde olmamız, oğlumun o an ki gülümsemeleri, aramızdaki bağı her emzirmede daha da artması... Emzirme muhteşem bir olay... (K-12).*

### **Anneyi rahatlatan süreç**

Katılımcılar bebeği emzirmenin sadece bebek için değil aynı zamanda anne içinde rahatlatıcı olduğunu belirtmişlerdir.

*Emzirmenin bebeğe faydalarının yanı sıra anneye de faydası olduğunu düşünüyorum. Bence emzirme anne ve bebek arasında özel bir zamanın yaşanmasını sağlayan anneyi rahatlatan bir süreç (K-14).*

### **Bebegin güvende hissetmesi**

Katılımcıların bazıları emzirmenin bebekte güven duygusu oluşturduğunu ifade etmişlerdir.

*Kızımı emzirirken göz göze bakıyoruz. Bana dokunuyor, yüzümü inceliyor. Kendini güvende hissediyor. Hissediyorum ben. Emzirmek bebeğimin kendini güvende hissetmesini sağlıyor (K-6).*

### **Bebegin hakkı**

Katılımcıların bazıları anne sütünün bebeğin hakkı olduğunu ve bu nedenle bebeklerin emzirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

*Anne sütü, emzirme bebeğin hakkı bir kere. Yani bebek olduğu için memelerinizde süt birikiyor. O süt bebeğin hakkı. O nedenle emzirmemek bana çok farklı geliyor (K-1).*

### **Kolay Ulaşılabilir**

Katılımcılardan bazıları anne sütü kolay ulaşabilir olduğundan ve ek maliyet getirmemesinin olumlu yanlarından bahsetmişlerdir.

*Bir kere ücretsiz. Bedenimde kendi kendine oluşuyor. Kolay ulaşılabilir yani. Mamaların fiyatlarını bir görseniz, anne sütünün kıymetini anlarsınız (K-11).*

*Gece kalkıyorum ısıtmama gerek yok, ekstra bir şey yapmıyorum. Hazır, hem de ücretsiz. Son zamanlarda mama fiyatlarını gördünüz mü? İnanılmaz! İlk üç gün mama verdik. Eşim hala mama verdiği parayı konuşuyor. Herkesten çok o (eşi) destek oldu emzireyim diye (K-12).*

## **Sütten Kesme Sürecindeki Uygulamalar**

### **Araştırma yapma**

Katılımcılar bebeklerini sütten kesmeden önce araştırma yaptıklarını belirtmişlerdir.

*O kadar çok araştırdım ki anlatamam. Ne yapmalıyım, bebeğim nasıl davranacak çok araştırdım, çok sordum (K-1).*

*Birsürü kitap okudum, hemşirelere danıştım. Hatta internetten blokları bile okudum. Nasıl bırakmalıyım, hangi yöntemler var, bebeğim nasıl tepki verecek. Zor olacağını düşünüyordum çünkü ve önceden her şeyi öğrenmek istedim (K-10).*

### **Kademeli kesme**

Katılımcılardan bazıları sütten kesme sürecinde kademeli olarak bebeği emzirmeyi bıraktıklarını belirtmişlerdir.

*Emzirmeyi kesmeye karar verdiğimde aslında bir yanım emzirmeye devam etmek hatta hiç kesmemek istiyordu. Bu nedenle kademeli olarak kesmeyi tercih ettim. Önce gündüzleri kestim, sonra uyumadan önce en sonda geceleri kestim (K-4).*

### **Meme ucuna bir şeyler sürmek**

Katılımcılardan bazıları bebeklerini sütten kesmek için meme ucuna farklı şeyler sürdüklerini belirtmişlerdir.

*Eşimle konuşarak sütten kesme kararı aldık. Göğüs ucuna sabır taşı sürerek bebeğim her meme istediğinde memeyi verdim. Fakat tadı kötü olduğu için reddetti. Artık bebeğimin gözünde meme acı bu acı olarak kaldı (K-15).*

*Önce gündüzleri emme sayısını azalttım. Fakat gece emzirmelerinde bunu başaramadım. Çok fazla ağladığı için gece emzirmelerini kesemedim. Sonra meme başını göz kalemi ile siyahlaştırıp bu şekilde sadece bir kere gösterdim ve memeyi ağzına almadı (K-7).*

### **Dikkatini başka yöne çekmek**

Katılımcılardan bazıları bebeklerini sütten keserken bebeklerini dikkatini başka yöne çekerek meme isteğini unutturmaya çalıştıklarını ifade etmişlerdir.

*Tabi zorlu bir süreçti. Hem bebeğim için hem de benim için. Sürekli meme diye ağladı. Dikkatini başka yöne çekmek için yapmadığım şey kalmadı (K-13).*

*Her memeyi emmek istediğinde meme "uff oldu, acıyor" deyip onu oyun oynamaya yönlendiriyordum. Bazen kutu süt verip pipetle dikkatini çekip memeyi unutturuyordum (K-8).*

### **Sütten Kesmede Hissedilenler**

#### **Üzüntü**

Katılımcılar bebeklerini sütten kesme sürecinde üzüntü hissettiklerini bildirmişlerdir. Bazı katılımcılar bu duygusunu aşağıdaki gibi ifade etmiştir.

Kızım emmek istediğinde bir şekilde oyaladım onu. Ancak emzirmemek bebeğimden çok beni üzdü. İlk üç dört gün çok duygularımın farkına varamadım ama 4 günden sonra mutlu olmadığımı hissettim (K-10).

Ben kızımı emzirmeye devam etmek istiyordum ancak süttten kesiyordum ve geri adım atamazdım. Çok üzülüm bu süreçte. Bu düşünce karmaşası ile ağlama nöbetleri, depresif duygular, sessizleşme, öfke nöbetlerim oldu (K-5).

### Bebekle aradaki bağın kopması

Bazı katılımcılar süttten kesme sürecinde bebekleri ile aralarındaki bağın kopmuşunu hissettiklerini ifade etmişlerdir.

Süttten kesme işlemi, kızım ile aramdaki en güçlü bağı kopardığımı, artık onun bana ihtiyacı olmadığını ve bebeğimi benden uzaklaştırdığını hissettirdi (K-6).

Bebeğimi emzirdiğimde göz göze temasımız çok sık oluyordu. Eliyle yüzüme dokunuyordu. Sanki emzirmeyi bırakınca aramızdaki bağ koptu. Bilmiyorum biraz can sıkıcı ama... Bırakmam da gerekiyordu (K-8).

### Kendini suçlama

Bazı katılımcılar sütleri azaldığını düşündükleri için bebeklerini süttten kestğini ve bu durumun onlarda suçluluk duygusu oluşturduğunu belirtmişlerdir.

Strese bağlı süttüm azalınca kesmek zorunda kaldım. Ama bunun için kendimi çok suçladım. Altı ay anne süttü aldı diye kendimi teselli ediyorum ama yine de bazen kendimi çok suçlu hissediyorum (K-2)

Süttüm azaldı herhalde. Bilmiyorum ama bebeğim emmek istemedi. Neredeyse bir buçuk yaşına kadar şükür emdi ama ben 2 yaşına kadar emzirmek istiyordum. Olmadı. Kendimi çok suçladım. Yeterince beslenmedim mi? Süttüm neden azaldı? İşe başlayınca da biraz stres oldu bende galiba o da mı etkiledi... Bilmiyorum (K-9).

### Bebeğin beslenme hakkını elinden alma hissi

Katılımcıların bazıları bebeklerini süttten kesme zamanı geldiğini düşündüğü için süttten kesmiştir ve bu nedenle bebeğin emme hakkını elinden alıyormuş gibi hissetmişlerdir. Bu duygularını aşağıdaki gibi ifade etmişlerdir.

Bebeğime haksızlık ediyormuşum gibi geldi. Emzirsem süttüm vardı ancak bırakmakta gerekiyordu. Açıkçası ben de gece kalkmaktan yorulmuşum. Ama bebeğime çok haksızlık ediyormuşum gibi geldi. Meme ile beslenmek onun hakkıydı sonuçta ama neyse işte bıraktık. Süttüm de giderek azaldı, bitti (K-1).

Süttten kesme sürecinde bebeğimin ağlaması, isteklerini yerine getirmemek beni tabi ki üzdü. Acaba biraz daha mı emzirmeliydim, çocuğumun beslenme hakkını mı elinden alıyordum diye çok

düşündüm. Bu süreçte iki gün ağlaya ağlaya uykuya daldı. O uyuduktan sonra bende çok ağladım hem de çok (K-4).

### Bebekte anneye güven duygusunun azalması hissi

Katılımcıların bazıları bebekleri emmek istediğinde emzirmemek için kullandıkları yöntemlerin bebeklerinin onlara karşı güven duygusunu azalttığını hissettirdiğini ifade etmiştir.

Bebeğimin bana olan güven duygusunun azaldığını hissediyordum. Gerçekten zor bir duyguydu beni mutsuz ediyordu. Emmek istediğinde onun dikkatini değiştirmem, memeyi vermemem onun bana olan güvenini sarsıyormuş gibi geliyordu (K-7).

Aslında bebeğimi yeterince emzirdiğimi düşünüyorum ama. Bırakma sürecinde biraz farklı hissettim. Buruk yani... Emmek istediğinde onu anlamazlıktan geldim. Sanki bana güveni azaldı gibi. Süttüm olduğu halde ona vermediğimin farkında da bana tepki veriyor gibi geliyordu (K-12).

## Tartışma

Bu çalışmada katılımcıların ortalama emzirme süresi 18,87±6,65 ay olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalarda emzirme süresi ortalamalarının 14,2 ile 17,7 ay arasında değişmekte olduğu ve sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir (23-25). Aynı zamanda çalışmada anneler bebeklerini süttten kesme nedeni olarak işe başlama, uygun zaman olduğunu düşünme, süttün yetmemesi, bebeğin emmek istememesi, dini inanç ve bebeğin ek besini az almasını belirtmişlerdir. Literatürde yer alan çalışmalar incelendiğinde de annelerin benzer nedenlerle bebeklerini süttten kestikleri görülmektedir (10,11,25).

Bebeği süttten kesmek anne ile bebek arasındaki emzirme kaynaklı özel birlikteliğin sonlanmasıdır ve anne kendini bu sona hazır hissetmiyorsa ruhsal anlamda etkilenebilir. Literatürde süttten kesme sürecindeki yöntemler, emzirme süresi gibi konular ağırlıklı olarak çalışılmıştır. Ancak emzirmeyi sonlandırma sürecinde annelerin neler hissettikleri ve deneyimledikleri konusuna yeterince yer verilmemiştir. Annelerin bebeklerini süttten kesme sürecinde hissettikleri duygu ve düşüncelerini belirlemek amacıyla yürütülen çalışmanın sonucunda oluşan temalar ve kategoriler literatür doğrultusunda tartışılmıştır.

### 1. Emzirmeye İlişkin Düşünceler

Emzirmenin sağlıklı bir şekilde başlatılması ve sürdürülmesi toplum sağlığı açısından önemlidir. Emzirme; bebeklerin sağlıklı büyüme ve gelişimi için en uygun beslenme şekli olmakla kalmayıp, anne ile bebeğin sağlığı ve emosyonel yakınlığı için de faydalıdır (26). Emzirmeye ilişkin düşünceler teması altında kadınların verdikleri cevaplar incelendiğinde, sağlıklı süreç, ideal besin, anne bebek arasındaki bağ, anneyi rahatlatan süreç,

bebeğin güvende hissetmesi, bebeğin hakkı ve kolay ulaşılabilir olması kategorileri elde edilmiştir. Çalışmamızda annelerin emzirmeye ilişkin olumlu düşünceleri olduğu görülmüştür. Annelerin bebek beslenmesindeki inanış ve tutumlarının incelendiği bir çalışmada; anneler emzirme ile ilgili olarak anne bebek arasındaki bağı güçlendirdiği, bebeği hastalıklardan koruduğu ve ucuz ulaşılabilir olduğu şeklinde ifadelerde bulunmuşlardır. Aynı çalışmada bazı anneler ise emzirmeyi annede meme başı ağrısı ve anne bağımsızlığın kısıtlanması ile ilişkilendirdiği ve bu nedenle mama ile beslemeyi tercih ettikleri belirlenmiştir (27).

Katılımcıların büyük kısmının eğitim seviyesinin yüksek olması ve gebeliklerin istendik gebelik olması annelerin emzirmeye ilişkin olumlu görüşlere sahip olmasında etkili olduğu düşünülmektedir. Ancak eğitim seviyesi yükseldikçe kadının gelir getiren bir işte çalışma olasılığının artması ve işe dönme durumunun da emzirmeyi sonlandırmada etkili bir faktör olduğu unutulmamalıdır. Annelerin emzirme konusunda uygulamaları ve etkileyen faktörlerin incelendiği bir çalışmada eğitim seviyesi düşük olan ve çalışmayan annelerin anne sütü verme oranlarının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (28). Kurnaz ve Hazar'ın (29) çalışmasında ise eğitim seviyesi yükseldikçe emzirmeye ilişkin olumlu tutumun da arttığı saptanmıştır. Emzirme tutumunu yordayıcı faktörlerin incelendiği bir çalışmada gebeliğin planlı olma durumunun emzirmeye ilişkin tutumu olumlu etkilediği belirlenmiştir (30).

## 2. Sütten Kesme Sürecindeki Uygulamalar

Sütten kesme, emzirmenin kademeli olarak bırakılması ve anne sütü dışındaki gıdalarla beslenmeye geçilmesi olarak tanımlanmaktadır (31). Sütten kesmek için farklı kültürlerde farklı uygulamalara başvurulmaktadır. Genellikle emzirmeyi adım adım azaltarak sütten kesme ve bir anda sütten kesme yöntemleri kullanılmaktadır. Bir anda sütten kesme yönteminde en çok meme başına bir şeyler sürerek anne memesinin tadını ya da görüntüsünü değiştirerek çocuğu iğrendirme şeklinde memeden vazgeçirmektir (11).

Çalışmamızda anneler bebeklerini sütten kesmeden önce araştırma yaptıklarını, önce gündüzleri sonra geceleri emzirmemek şeklinde kademeli kestiklerini, meme ucuna siyah kalem, sabır taşı gibi ürünler sürerek tadını ve görüntüsünü değiştirdiklerini ya da bebek emmek istediğinde dikkatini başka yöne çekerek unutturmaya çalıştıklarını ifade etmişlerdir. Sonuçlarımız, emzirmeyi sonlandırma sırasında kullanılan yöntemlerin incelendiği çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir (10,11,31).

## 3. Sütten Kesmede Hissedilenler

Emzirmeyi sonlandırma hem bebek hem de anne için zor bir süreçtir. Anneler bebekleri için yararlı olduğu ve aralarındaki

bağı güçlendirdiği düşüncesi ile sütten kesme sürecinde bazı sıkıntılar yaşayabilmektedirler. Literatürde sütten kesme sürecinde kullanılan yöntemlere ilişkin çalışmalara sıkça rastlanırken, annelerin bu süreçte nasıl bir duygu durumuna sahip olduklarına dair bilimsel çalışma sonuçlarının yetersiz olduğu görülmektedir. "Anneler bebeklerini sütten keserken ne tür duygular ve deneyimler yaşıyor olabilirler?" sorusu ile başlatılan bu araştırmanın emzirmeyi sonlandırmanın kadın ruh sağlığına etkisini ortaya koyması açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz.

Sütten kesmede hissedilenler teması altında kadınların verdikleri cevaplar incelendiğinde, üzüntü, bebekle aradaki bağın kopması, kendini suçlama, bebeğin beslenme hakkını elinden alma hissi ve bebekte anneye güven duygusunun azalması hissi kategorileri elde edilmiştir.

Annelerden bazıları, bebeğini sütten kesme sürecinde çok üzüldüğünü, mutlu olmadığını, ağlama ve öfke nöbetleri yaşadığını, depresif duygu durumuna sahip olduğunu ifade etmişlerdir. Dagla ve ark.'nın (32) çalışmasında emzirme süresi ile perinatal dönemde anne ruh sağlığının kötü olması arasında negatif bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Başer'in (33) çalışmasında uzun süre emziren annelerde postpartum depresyon oranlarının düşük olduğu görülmüştür. Buna göre, emzirmenin annede ruhsal olarak olumlu etkileri olduğu söylenebilir.

Doğum sonrası depresyon, bir kadının doğum yapmasından sonraki ilk yıl içinde başlayan depresyon olarak tanımlanır. DSÖ'ye göre dünya çapında yeni doğum yapmış kadınların %13'ü başta depresyon olmak üzere bir ruhsal bozukluk yaşamaktadır. Ancak, bebeklerini sütten keserken kadınların depresif dönemler yaşama sıklığı çok daha az anlaşılmıştır. Sütten kesme sonrası depresyon, doğum sonrası depresyona benzer bir duygu durum bozukluğudur ve yoğun üzüntü ve bitkinlik duyguları ile karakterizedir. Sütten kesme ile birlikte prolaktin ve oksitosin hormonlarındaki ani değişimin de duygular üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (34).

Anne bebeğini planlanandan daha erken bir zamanda kesmek zorunda kalırsa, üzüntü, suçluluk ve öfke duygusu olabilir. Çalışmamızda kadınlar; "Kızımın aramdaki en güçlü bağı kopardığını, artık onun bana ihtiyacı olmadığını düşündüm (K-6)" ya da "Sanki emzirmeyi bıraktıktan aramızdaki bağı koptu (K-8)" şeklinde ifadelerde bulunmuşlardır. Emzirme sırasında anne ile çocuğu arasında oluşan özel bir bağ vardır ve emzirme sonlandığında bu bağın da sonlandığı düşüncesi annede bir boşluk duygusu oluşmasına neden olabilir. Yine çocuğun büyüyor ve daha bağımsız hale geliyor olması ve artık anneye ihtiyacı kalmadığı hissi de annede yetersizlik ve boşluğa düşme şeklinde bir duyguya neden olabilir (34). Yapılan bir çalışmada, bebeğini emzirerek besleyenler ile biberonla besleyenler arasındaki duygusal farkları incelenmiş ve biberonla

besleyen annelerin bebeğin beslenmesi sonrasında olumsuz duygularında artış olduğu saptanmıştır (35). Emzirmenin olumsuz ruh halini önlediğini gösteren bu çalışmada ayrıca kişilerin emzirme eylemine atfettikleri anlamın da önemli olduğunu vurgulanmıştır. Anne için emzirme ne kadar önemli ise emzirmenin kadının ruhsal durumuna etkisi de o derecede fazla olur (35).

*"Kendimi çok suçladım. Yeterince beslenmedim mi? Sütüm neden azaldı? İşe başlayınca da biraz stres oldu bende galiba o da mı etkiledi (K-9)"* ifadesine bakıldığında, kadınların sütüm azalması nedeniyle emzirmenin sonlanmasını suçluluk duyguları ile birlikte ifade ettikleri görülmektedir. Katılımcılar süttten kesme sürecinde bebeklerinin beslenme hakkını elinden aldıklarına dair düşüncelere sahip olduklarını da ifade etmişlerdir. Süt salgısı olduğu halde bebeğini anne sütü ile beslememenin kadında suçluluk duygusuna neden olabileceği düşünülebilir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Araştırma sonuçları sadece verilerin toplandığı il ile sınırlıdır.

## Sonuç

Çalışmadan çıkan sonuçlara göre annelerin emzirmeye ilişkin duygu ve düşünceleri şu şekildedir: Emzirme sağlıklı bir süreçtir, bebeğin güvende hissetmesini sağlar, anne bebek arasındaki bağı güçlendirir ve anneyi rahatlatır. Anne sütü kolay ulaşılan, bebek için ideal olan besindir ve bebeğin hakkıdır. Anneler süttten kesme sürecinde konu ile ilgili araştırma yapmakta, meme ucuna bir şeyler sürerek veya bebeğin dikkatini başka yöne çekerek süttten uzaklaştırmaktadır. Anneler emzirmeyi sonlandırdığı ilk günlerde ağlama, üzüntü, suçluluk, bebeğin hakkını elinden alma, bebeği ile aralarındaki bağın kopması ve öfke gibi duygu ve düşünceler deneyimlemişlerdir.

Annelerin bu dönemde hem sosyal çevresinden hem de sağlık profesyonellerinden alacağı destek ayrıca önemlidir. Annelerin bu süreci daha rahat geçirmesi, hem anne bebek sağlığını hem de aile sağlığını koruyacaktır.

Bu sonuçlara göre hemşirelere ve ebelere;

- Emzirmeyi desteklemek adına yürütülen danışmanlık hizmetlerini, emzirmeyi sonlandırma aşamasında sağlıklı anne-bebek ayrılmasını desteklemek için de sunmaları,
- Süttten kesme sonrası depresyon yaşama riski taşıyan annelerin tespit edilmesi, ailelerin bu sürece yönelik farkındalığının artırılmasını sağlamaları,

Araştırmacılara;

- Süttten kesme sürecinde annelerin duygu durumları ile ilgili daha fazla araştırma yapılması,
- Hizmet içi eğitimlerin ve danışmanlık hizmetlerinin bu doğrultuda kapsamlı hale getirilmesi için rehberler oluşturulması önerilebilir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışmayı yürütmek için Yozgat Bozok Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (karar no: 25, tarih: 17.07.2018).

**Hasta Onayı:** Katılımcılar çalışma hakkında bilgilendirilerek onamları alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

## Yazarlık Katkıları

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

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## Kaynaklar

1. World Health Organization (WHO). Exclusive breastfeeding. 2022. [https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab\\_2](https://www.who.int/health-topics/breastfeeding#tab=tab_2)
2. Del Ciampo LA, Del Ciampo IRL. Breastfeeding and the Benefits of Lactation for Women's Health. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018;40:354-359.
3. Krol KM, Grossmann T. Psychological effects of breastfeeding on children and mothers. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2018;61:977-985.
4. Peñacoba C, Catala P. Associations Between Breastfeeding and Mother-Infant Relationships: A Systematic Review. Breastfeed Med. 2019;14:616-629.
5. Kim SH. Factors associated with Maternal Attachment of Breastfeeding Mothers. Child Health Nurs Res. 2019;25:65-73.
6. Uçtu AK, Uludağ E. Breastfeeding metaphors: A qualitative study of first time mothers. Journal of Neonatal Nursing. 2022;28:455-458.
7. Hauck YL, Irurita VF. Constructing compatibility: managing breast-feeding and weaning from the mother's perspective. Qual Health Res. 2002;12:897-914.
8. Diaz Sáez J, Fernández-Medina IM, Granero-Molina J, et al. Breastfeeding Experiences in First-Time Mothers After Assisted Conception. Breastfeed Med. 2021;16:68-74.
9. Perkel, J. Breastfeeding and Weaning: Parental Well-Being and Psychological Distress. In Handbook of Perinatal Clinical Psychology. Routledge. 2020:200-216
10. Alsaç SY, Polat S. Annelerin emzirmeyi sonlandırma sürecine ilişkin bilgi ve uygulamaları. Florence Nightingale Journal of Nursing. 2018;26:11-20.
11. Dinç A, Dombaz İ, Dinç D. 6-18 ay arası bebeği olan annelerin emzirme ve anne sütüne ilişkin geleneksel uygulamaları. Balikesir Saglik Bil Derg. 2015;4:125-130.
12. Brown A, Rance J, Bennett P. Understanding the relationship between breastfeeding and postnatal depression: the role of pain and physical difficulties. J Adv Nurs. 2016;72:273-282.
13. Abu Shosha GM. Weaning practices of Jordanian mothers: A qualitative study. Health Soc Care Community. 2022;30:612-621.
14. Oflu A. Weaning Practices of Turkish Mothers: A Mixed-Model Research. Breastfeed Med. 2020;15:109-113.

15. Sharifi M, Hashemi Nejad J, Aftabi R, et al. The Relationship between weaning method and its time and severe early childhood caries. *PCNM*. 2021;11:40-45.
16. Martínón-Torres N, Carreira N, Picáns-Leis R, et al. Baby-Led Weaning: What Role Does It Play in Obesity Risk during the First Years? A Systematic Review. *Nutrients*. 2021;13:100.
17. Pattison KL, Kraschnewski JL, Lehman E, et al. Breastfeeding initiation and duration and child health outcomes in the first baby study. *Prev Med*. 2019;118:1-6.
18. Husserl E. *Ideas: General Introduction to Pure Phenomenology*. Allen and Unwin, London: Routledge; 1931.
19. Lopez KA, Willis DG. Descriptive versus interpretive phenomenology: their contributions to nursing knowledge. *Qual Health Res*. 2004;14:726-735.
20. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19:349-357.
21. Graneheim UH, Lundman B. Qualitative content analysis in nursing research: concepts, procedures and measures to achieve trustworthiness. *Nurse Educ Today*. 2004;24:105-112.
22. Colorafi KJ, Evans B. *Qualitative Descriptive Methods in Health Science Research*. HERD. 2016;9:16-25.
23. Sağlam HY, Özerdoğan N, Gursoy E, et al. Çalışan Kadınlarda Emzirmenin Başlatılma ve Sürdürülme Zamanıyla İlişkili Faktörler. *MÜ TF. Lokman Hekim Tıp Tarihi ve Folklorik Tıp Derg*. 2020;10:468-480.
24. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. 2018 Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, T.C. Cumhurbaşkanlığı Strateji ve Bütçe Başkanlığı ve TÜBİTAK, Ankara, Türkiye. [http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018\\_ana\\_Rapor.pdf](http://www.sck.gov.tr/wp-content/uploads/2020/08/TNSA2018_ana_Rapor.pdf)
25. Yılmaz T, Dinç H, Günaydın S, et al. Breastfeeding in Turkey: A Systematic Review. *Clin Exp Heal Sci*. 2021;11:604-616.
26. Pehlivanoglu ÖEF, Ünlüoğlu İ. Emzirmenin tarihsel gelişimi. Telatar B, Editör. *Aile Hekimliğinde Anne Sütünün Anne ve Bebek Sağlığı Açısından Önemi*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019.
27. Radzimyński S, Callister LC. Mother's Beliefs, Attitudes, and Decision Making Related to Infant Feeding Choices. *J Perinat Educ*. 2016;25:18-28.
28. Çalık KY, Çetin FC, Erkaya R. Annelerin emzirme konusunda uygulamaları ve etkileyen faktörler. *GÜSBD*. 2017;6:80-91.
29. Kurnaz D, Hazar HU. Erken postpartum dönemde annelerin emzirmeye ilişkin tutum ve başarılarını etkileyen faktörler. *Hemşirelik Bilimi Dergisi*. 2014;4:76-86.
30. Ghasemi V, Simbar M, Ghasemi E, et al. Predictor factors of breastfeeding attitude in iranian breastfeeding mothers: a crosssectional study. *Int J Pediatr*. 2019;7:9103-9113.
31. Uğur HG, Şahin A, Aydın D, et al. Determination of traditional methods used by mothers to wean their infants from breast-feeding. *J Ankara Univ Fac Med*. 2018;71:217-223.
32. Dagla M, Mrvoljak-Theodoropoulou I, Karagianni D, et al. Women's Mental Health as a Factor Associated with Exclusive Breastfeeding and Breastfeeding Duration: Data from a Longitudinal Study in Greece. *Children (Basel)*. 2021;8:150.
33. Başer DA. Postpartum Depresyon ile Emzirme arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Ankara Med J*. 2018;18:276-285.
34. Tadi R. Harmful impact of post weaning depression among mothers and emotional changes. *International Journal of Applied Research*. 2019;5:12-14.
35. Mezzacappa ES, Katlin ES. Breast-feeding is associated with reduced perceived stress and negative mood in mothers. *Health Psychol*. 2002;21:187-193.

# Second Victim Experience in Last Year Medical Students: A Cross-sectional Study

## Son Yıl Tıp Öğrencilerinde İkincil Mağdur Deneyimi: Kesitsel Bir Çalışma

İD Ayça Koca<sup>1</sup>, İD Ali Batur<sup>2</sup>, İD Yaşar Çatal<sup>3</sup>, İD Merve Ekşioğlu<sup>4</sup>, İD Sinan Genç<sup>1</sup>, İD Ahmet Burak Oğuz<sup>1</sup>, İD Müge Günalp Eneyli<sup>1</sup>, İD Onur Polat<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Kayseri State Hospital, Clinic of Emergency Medicine, Kayseri, Türkiye

<sup>4</sup>University of Health Sciences Türkiye, Fatih Sultan Mehmet Training and Research Hospital, Clinic of Emergency Medicine, İstanbul, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** Patient safety incidents and medical errors are inevitable components during the medical career. Recent studies have suggested that medical students may also experience patient safety incidents. The aim of this study is to investigate the prevalence of the second victim experience in last year medical students.

**Materials and Methods:** This cross-sectional study was conducted at Ankara University Faculty of Medicine, from January to May 2023. Last year medical students were included in the study. A total of four institutions were contacted. Last year medical students were asked to fill the Turkish-second victim syndrome experience and support tool (T-SVEST) questionnaire.

**Results:** A total of 334 last year medical students were included in the study. Among the participants, 59.6% (n=199) reported to have experienced a patient safety incident (PSI), while 40.4% (n=135) did not experienced a PSI. Among participants who were involved in a PSI, only 28.8% felt very or extremely affected by the event, respectively 21.1% and 7.6%; 32.1% (n=64) felt moderately affected from the event whereas 15.1% (n=30) did not feel affected by the event at all. The mean score was 2.93 [standard deviation (SD): 1.13]. The most current department where the students experienced a PSI was the emergency department followed by general surgery, internal medicine and pediatric departments. The mean score for the T-SVEST for the sample size was 2.84 (SD=0.63).

**Conclusion:** Second victim experience among last year medical students remains unexplored. Therefore, medical education should allocate time to raise awareness of this phenomenon among students to prevent it.

**Key Words:** Medical Students, Patient Safety Incident, Second Victim

### Öz

**Amaç:** Hasta güvenliği olayları ve tıbbi hatalar, tıp kariyeri boyunca kaçınılmaz bileşenlerdir. Son çalışmalar, tıp öğrencilerinin de hasta güvenliği olayları yaşayabileceğini öne sürmektedir. Bu çalışmanın amacı, tıp fakültesi son sınıf öğrencilerinde ikincil mağdur deneyimi yaygınlığının araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Ocak-Mayıs 2023 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya son sınıf tıp öğrencileri dahil edildi. Toplam dört kurumla temasa geçildi. Dönem 6 tıp öğrencilerinden Türkçe-ikinci mağdur sendromu deneyim ve destek aracı (T-SVEST) anketini doldurmaları istendi.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 334 tıp öğrencisi dahil edildi. Katılımcıların %59,6'sı (n=199) bir hasta güvenliği olayı (yaşadığını bildirirken, %40,4'ü (n=135) bir hasta güvenliği olayı yaşamadığını bildirdi. Hasta güvenliği olayına dahil olan katılımcılar arasında yalnızca %28,8'i olaydan çok veya aşırı derecede etkilendiğini ifade etti, sırasıyla %21,1 ve %7,6; %32,1 (n=64) olaydan orta derecede etkilendiğini hissederken, %15,1 (n=30) olaydan hiç etkilendiğini belirtti; ortalama skor 2,93 [standart sapma (SS): 1,13] idi. Tıp öğrencilerinin en çok hasta güvenlik olay yaşadığı bölüm acil servis olup, bunu genel cerrahi, dahiliye ve pediatri bölümleri izlemiştir. Örnek büyüklüğü için T-SVEST için ortalama puan 2,84'tür (SS=0,63).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ayça Koca, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 541 326 14 65 E-posta: aycakoca@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-1546-3150

Geliş Tarihi/Received: 18.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 01.09.2023



## Öz

**Sonuç:** Tıp öğrencileri arasındaki ikincil mağdur deneyimi araştırılmamış bir konudur. Bu nedenle tıp eğitimi, bunu önlemek için öğrencilerde bu fenomen hakkında farkındalık yaratmaya zaman ayırmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Hasta Güvenlik Olayı, İkincil Mağdur, Tıp Öğrencileri

## Introduction

Patient safety incidents and medical errors are inevitable components of the medical career. Medical mistakes are a major source of morbidity and mortality and are reported as the third leading cause of death in the United States (1). This simple and critical concept is rarely discussed during medical school or postgraduate education. In 2000, the "To Err Is Human" report established by the institute of medicine, drew international attention to the issues of medical error and patient safety (2). As modern healthcare becomes more complicated, the likelihood of being involved in a patient safety incident increase. Patient safety incidents or medical errors include incorrect medication treatment and dosage, incorrect diagnosis, and accidental harm during a therapeutic action (3). After a patient safety incident, the patient is identified as the first victim and takes priority. However, health personnel who may have been affected by this situation physically and mentally are defined as "second victims". The "second victim" concept was defined in 2000 by drawing attention to the psychological ramifications of doctors who made mistakes (4). The number of potential secondary victims was expanded in 2007 with other health personnel such as nurses and pharmacists (5). After patient safety incidents, second victims suffer from anxiety, fear, guilt, anger, and sleep disturbance. They may experience emotional distress including loss of confidence or decreased job satisfaction in their clinical practice (6,7). Most of the studies on unexpected or preventable medical errors indicate the requirement of supplementary support services for the healthcare professional affected by symptoms related to this undesirable condition (8). Apart from physicians and healthcare professionals, last-year medical students are actively involved in the healthcare chain. Recent studies have suggested that medical students may also experience patient safety incidents. Especially last-year students of medical schools, the experiences they may encounter during this critical year when they are yet stepping into medicine can leave permanent traces in their medical lives. In a systematic review, 27.2% of medical students reported depressive symptoms and 11.2% had suicidal ideation (9). Therefore, any patient safety event they would experience may worsen these symptoms. Those who experience second victim experience can negatively affect the care of future patients, leading to a form of defense mechanism and lowering the quality of care. This quite common phenomenon is estimated to affect half of all hospital workers,

becoming at least once a second victim in their medical career (10). Studies have found that 28-30% of nursing students have been involved in medical incidents during their practice (11).

Therefore, such as healthcare professionals, students may also be implicated, directly or indirectly, in undesirable patient safety incidents, during their clinical practice. Lack of adequate support can have a destructive effect on their expectations and professional identity. In addition, understanding medical students' psychological and physical responses to patient safety incidents could increase interest and awareness in the second victim syndrome (SVS) This can be used to improve coping skills by helping them adapt to the clinical field when they become healthcare professionals. Also, in medicine, preventing future errors from occurring starts from determining the root cause of errors. In terms of systems, patient safety measures are often implemented after a reported adverse event through developed protocols and other interventions.

The first tool developed to measure the impact of patient safety incidents on healthcare professionals and to test the effectiveness of support activities is the second victim experience and support tool (SVEST) validated by Burlison et al. (8).

This study aims to investigate the prevalence of the second victim experience in last-year medical students and to collect directive data on behalf of the future evaluation of perceptions.

## Materials and Methods

### Study Design and Participants

This cross-sectional study was conducted at Ankara University Faculty of Medicine, from January to May 2023. The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Ankara University Faculty of Medicine, Ethical Committee (IRB no: 102-96-23, date: 02.03.2023). The inclusion criteria of the participants were willingness to participate in the study and being a last-year medical student. In Türkiye, medical school lasts for six years. The first five years consist of theoretical and clinical courses, during the last year of medical school, students must complete several clerkships in different departments in a period of twelve months (general surgery, internal medicine, emergency medicine, pediatrics, obstetrics and gynecology, public health, psychiatry, elective clerkship) as a part of an active participant of the healthcare team.



A total of four institutions (Ankara University, Hacettepe University, Ankara Yıldırım Beyazıt University, Gazi University) were contacted. Last-year medical students were asked to fill out the Turkish-second victim syndrome experience and support tool (T-SVEST) questionnaire. The survey was conducted online and the questionnaire link was sent via e-mails, social groups, and internal communications (online messaging platform). The purpose of the study was explained at the beginning of the survey, then informed consent had to be completed to access the whole survey.

### The SVEST Questionnaire

The SVEST originally developed by Burlison et al. (8) aims to track HCPs' second victim experience and implement desired support resources. The Turkish version of the SVEST previously validated was used to establish the impact of SVS on medical students (12). The online questionnaire consisted of two parts, the first part collected the socio-demographic variables of respondents, and the second part collected the T-SVEST. The questions of the questionnaire include 7 dimensions (psychological distress, physical distress, colleague support, supervisor support, corporate support, non-work support, and professional self-efficacy) and 2 outcome variables (turn-over intentions and absenteeism). A five-point Likert scale was used to assess the second victim experience, the severity of the second victim experience was assessed with higher scores. The agreement was calculated according to the original tool as a number of responders (%) with a mean score of 4 or higher.

### Statistical Analysis

Data were analyzed using R version 4.2.0. The sample size required for the study was calculated based on the primary outcome variable, that is, the prevalence of SVS. A sample size of 320 produces a two-sided 95% confidence interval with a width equal to  $\pm 5\%$  when assuming a prevalence of the SVS as 30%. The prevalence of 30% was taken from the study conducted by Scott et al. (13).

Difference between two groups for ordinal or non-normally distributed continuous variables was assessed by Mann-Whitney U test. The differences in proportions between groups were compared by using chi-squared test or Fisher's Exact test, where appropriate. A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

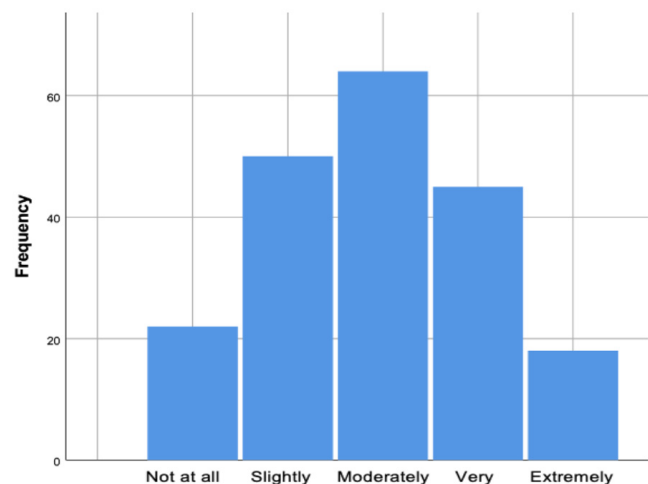
A total of 334 last-year medical students were included in the study: 138 students from Ankara University, 109 from Hacettepe University, 67 from Yıldırım Beyazıt University, and 20 from Gazi University. Among the participants, 55% were female (n=182) and 45% were male (n=152), the overall mean age of

the study population was 24. Ninety-eight students (29.3%) already completed the EM clerkship, 218 students (65.3%) were actively working in the EM at the time of the study, and only 18 students (5.4%) did not complete their EM clerkship. Most of the responders (n=289/86.5%) never heard about SVS before, whereas only 13.5% (n=45) had heard about SVS. Among the participants, 59.6% (n=199) reported having experienced a PSI, while 40.4% (n=135) did not experience a PSI. Demographic characteristics of the study population are given in Table 1. Among participants who were involved in a PSI, only 28.8% felt very or extremely affected by the event, respectively 21.1% and 7.6%; 32.1% (n=64) felt moderately affected by the event whereas 15.1% (n=30) did not feel affected by the event at all. The mean score was 2.93 [standard deviation (SD): 1.13]. The distribution of feeling of being affected by the PSI is presented in Figure 1.

**Table 1: Characteristics of the study group**

<b>Gender n (%)</b>	
Male	152 (45.5)
Female	182 (54.5)
<b>Age mean (SD)</b>	24 (1.32)
<b>Training month mean (SD)</b>	9.42 (1.91)
<b>Medical school</b>	
Ankara University	138 (41.3)
Hacettepe University	109 (32.6)
Ankara Yıldırım Beyazıt University	67 (20.1%)
Gazi University	20 (6)
<b>Awareness of SVS n (%)</b>	
Yes	45 (13.5)
No	289 (86.5)
<b>Involvement in a PSI n (%)</b>	
Yes	199 (59.6)
No	135 (40.4)

SVS: Second victim syndrome, PSI: Patient safety incident, SD: Standard deviation



**Figure 1:** Distribution of feeling of being affected from the experienced patient safety incident

The most current department where the students experienced a PSI was the emergency department followed by general surgery, internal medicine, and pediatric departments. The mean score for the T-SVEST for the sample size was 2.84 (SD=0.63). The highest score was obtained in the colleague support dimension [3.53 (SD=0.99)] and the lowest in the absenteeism dimension 1.99 (SD=1.03) (Table 2). The distribution of responses for each item of the T-SVEST is presented in Figure 2. The prevalence rate of SVS among students was low at 2.1%.

The most desired support was item D3 (A respected peer to discuss the details of what happened). The least desired support was item D7 (A confidential way to get in touch with someone 24 hours a day to discuss how my experience may be affecting me). The distribution of responses for each item of the desired support for the T-SVEST is presented in Figure 3. Involvement in a PSI did not statistically change the percentage of agreement between 8 dimensions; only the "physical distress" dimension was significantly different in those who experienced a PSI with 11.1% versus 4.5% in those who were not involved in a PSI (p=0.030) (Table 3).

## Discussion

This study provides insights into the prevalence of SVS and the desired supports of medical students. Students' involvement in a PSI remains underestimated. As a major finding, our study showed that more than half of the participants (59.6%) declared to have been involved in a PSI, however only 2.1% were identified as a second victim according to the survey tool.

Similarly, in their study, Rinaldi et al. (14) reported a low PSI prevalence rate (4.6%) among medical students and a higher one in residents (31.76%). This could be due to self-loaded responsibilities during clerkships. Medical students' training is most of the time observational and they may not feel fully responsible for patient care when compared with residents.

Among participants who were involved in a PSI, only 28.8% felt very or extremely affected by the event. Similarly, this is probably due to the responsibility felt towards the patient.

Even if they may have encountered PSIs, they may not be yet aware of future impact on patient care. Last-year medical students reported to have experienced a PSI mostly in the emergency department. Emergency medicine setting exposes healthcare professionals to stressful situations and potential

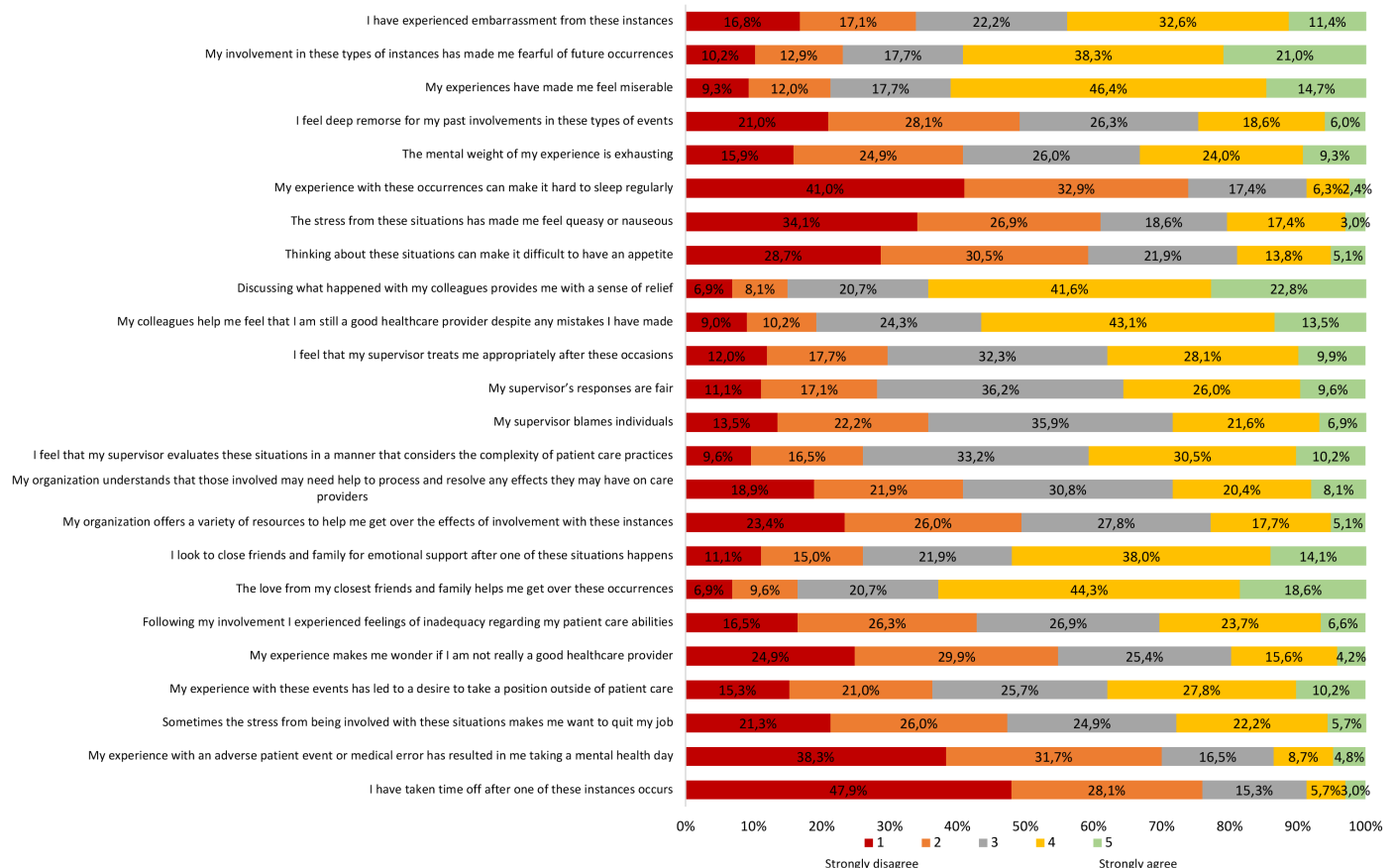


Figure 2: Second victim experience and support tool

traumatic stimulus because of its nature therefore being involved in PSI is more likely in the emergency department (3).

Clinical experience is a critical and challenging component of medical students. Involvement in a PSI in the early steps of medical career can have negative outcomes for the care of future patients. Moreover, the extent of such trauma may have a further impact on the mental health of students, resulting in burnout and/or persisting depression. Discussion with peers was the most desired form of support by medical students. This result is consistent with findings among healthcare professionals of other specialties (8,12,13,15,16). Implementing formal peer support programs for second victims is already advocated by the Joint Commission, which encourages institutional systems to proactively reach out to affected HCPs (17). However, the second victim phenomenon is rarely discussed during medical school.

Creating a strong support network within medical school can help to diminish the effects of SVS. Encouragement of supportive discussion about patient safety incidents and medical errors has also been shown to ameliorate the effects of SVS.

### Study Limitations

The questionnaire was deployed online via e-mail and online messaging platforms. Considering the lack of verbal and one-way communication, the participants may have encountered difficulty in understanding the purpose of the study, especially knowing that 86.5% of the respondents had never heard of the second victim phenomenon.

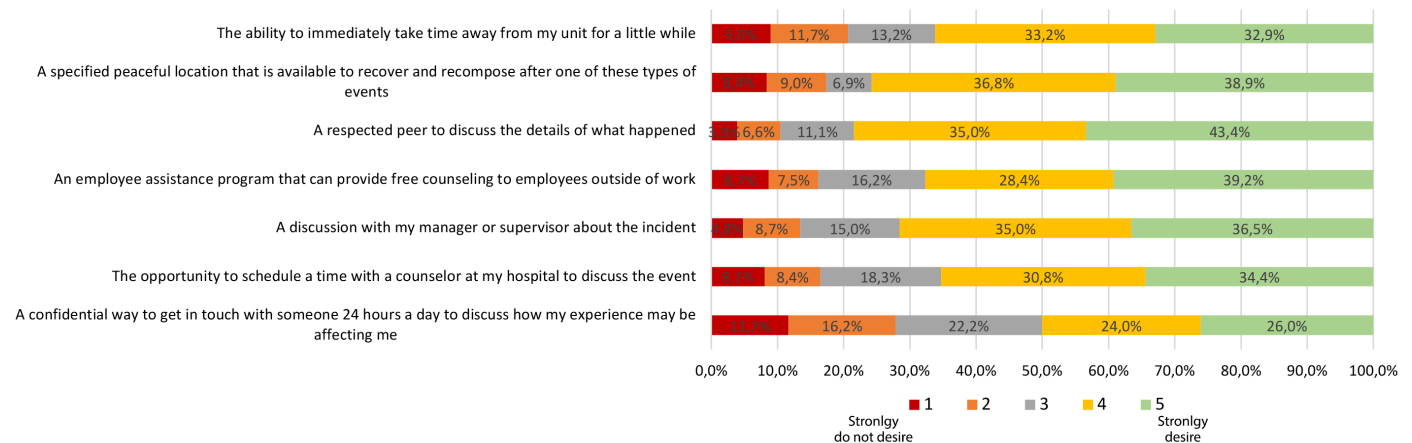
### Conclusion

Developing strategies to recognize and support SVS is necessary. Time and focus should be allocated to this rarely mentioned phenomenon not only in hospitals but also in medical schools. Therefore, medical education should allocate

time to raise awareness on this phenomenon among students to avoid second victims to widespread. The T-SVEST can demonstrate the burden of SVS among medical students and also help identify the desired specific resources.

**Table 2: Agreement, means, SDs of the survey tool and desirability of support options**

	Mean (SD)	% of agreement	
1. Psychological distress	3.14 (0.99)	24	
2. Physical distress	2.36 (0.97)	7.2	
3. Colleague support	3.53 (0.99)	50.9	
4. Supervisor support	3.03 (0.94)	19.8	
5. Institutional support	2.66 (1.13)	21	
6. Non-work-related support	3.43 (1.08)	51.2	
7. Professional self-efficacy	2.61 (1.08)	18	
8. Turnover intentions	12.80 (1.12)	24.9	
9. Absenteeism	1.98 (1.03)	7.2	
Total	2.84 (0.63)	2.1	
	<b>Not desired %</b>	<b>Neutral %</b>	<b>Desired %</b>
1. The ability to take time away	20.7	13.2	66.2
2. A specified peaceful location	17.4	6.9	75.7
3. A respected peer to discuss	10.5	11.1	78.4
4. An employee assistance program	16.2	16.2	67.7
5. A discussion with manager or supervisor	13.5	15	71.6
6. The opportunity to schedule a counselor	16.5	18.3	65.3
7. A confidential discussion available 24 h/day	27.8	22.2	50



**Figure 3: Second victim experience and support tool desired support**

**Table 3: Agreement between students according to involvement in a patient safety incident**

	Involved in a PSI % of agreement (n=199)	Not involved in a PSI % of agreement (n=135)	p-value
1. Psychological distress	25.1	22.2	0.602
2. Physical distress	4.5	11.1	0.030
3. Colleague support	52.3	48.9	0.578
4. Supervisor support	19.1	20.7	0.780
5. Institutional support	18.6	24.4	0.219
6. Non-work-related support	54.6	46.7	0.182
7. Professional self-efficacy	16.1	20.7	0.310
8. Turnover intentions	26.6	22.2	0.370
9. Absenteeism	6.5	8.1	0.667
Total	1	3.7	0.124

PSI: Patient safety incident

### Acknowledgments

We would like to thank all the medical students who completed the survey for sharing their time.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study complied with the Declaration of Helsinki and was approved by the Institutional Review Board of Ankara University Faculty of Medicine, Ethical Committee (IRB no: I02-96-23, date: 02.03.2023).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained.

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

### Authorship Contributions

Concept: A.K., M.E., Design: A.K., Y.Ç., S.G., A.B.O., O.P., Data Collection or Processing: A.K., A.B., S.G., A.B.O., M.G.E., Analysis or Interpretation: A.K., A.B., M.E., M.G.E., O.P., Literature Search: A.K., Y.Ç., S.G., Writing: A.K., Y.Ç., M.E., S.G.

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

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

### References

- Makary MA, Daniel M. Medical error—the third leading cause of death in the US. *BMJ*. 2016;353:i2139.
- Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System*. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000.
- Amanian S, Faldaas BO, Logan PA, et al. Learning from Patient Safety Incidents in the Emergency Department: A Systematic Review. *J Emerg Med*. 2020;58:234-244.
- Wu AW. Medical error: the second victim. The doctor who makes the mistake needs help too. *BMJ*. 2000;320:726-727.
- Denham, CR. TRUST: The 5 Rights of the Second Victim. *Journal of Patient Safety*. 2007;3:107-119.
- Quillivan RR, Burlison JD, Browne EK, et al. Patient Safety Culture and the Second Victim Phenomenon: Connecting Culture to Staff Distress in Nurses. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2016;42:377-386.
- Busch IM, Moretti F, Purgato M, et al. Psychological and Psychosomatic Symptoms of Second Victims of Adverse Events: a Systematic Review and Meta-Analysis. *J Patient Saf*. 2020;16:e61-e74.
- Burlison JD, Scott SD, Browne EK, et al. The Second Victim Experience and Support Tool: Validation of an Organizational Resource for Assessing Second Victim Effects and the Quality of Support Resources. *J Patient Saf*. 2017;13:93-102.
- Rotenstein LS, Ramos MA, Torre M, et al. Prevalence of Depression, Depressive Symptoms, and Suicidal Ideation Among Medical Students: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA*. 2016;316:2214-2236.
- Ozeke O, Ozeke V, Coskun O, et al. Second victims in health care: current perspectives. *Adv Med Educ Pract*. 2019;10:593-603.
- Asensi-Vicente J, Jiménez-Ruiz I, Vizcaya-Moreno MF. Medication Errors Involving Nursing Students: A Systematic Review. *Nurse Educ*. 2018;43:E1-E5.
- Koca A, Elhan AH, Genç S, et al. Validation of the Turkish version of the second victim experience and Support Tool (T-SVEST). *Heliyon*. 2022;8:e10553.
- Scott SD, Hirschinger LE, Cox KR, et al. Caring for our own: deploying a systemwide second victim rapid response team. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2010;36:233-240.
- Rinaldi C, Ratti M, Russotto S, et al. Healthcare Students and Medical Residents as Second Victims: A Cross-Sectional Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19:12218.
- Finney RE, Torbenson VE, Riggan KA, et al. Second victim experiences of nurses in obstetrics and gynaecology: A Second Victim Experience and Support Tool Survey. *J Nurs Manag*. 2021;29:642-652.
- Seys D, Wu AW, Van Gerven E, et al. Health care professionals as second victims after adverse events: a systematic review. *Eval Health Prof*. 2013;36:135-162.
- Commission, J. Quick safety issue 39: Supporting second victims. 2018. <https://www.jointcommission.org/-/media/tjc/documents/newsletters/quick-safety-issue-39-2017-second-victim-final3rev.pdf>

# Hiponatremiye Klinik Yaklaşım ve Tedavi Seçenekleri: Tek Merkez Deneyimi

## Approach to Hyponatremia and Treatment Options: A Single Center Experience

Şayeste Akkan Eren, Gizem Kumru, Kenan Keven

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Hiponatremi sık görülen ve önemli bir elektrolit bozukluğudur. Serum sodyum düzeyi, gelişme süresi, semptom varlığı, serum ozmolalitesi ve volüm durumuna göre sınıflandırılarak altta yatan sebep değerlendirilir ve tedavisi düzenlenir. Bu çalışmada, nefroloji bölümünce takip edilen orta ve ağır hiponatremisi olan hastaların demografik ve laboratuvar verileri, hiponatremi etiyojileri, tedavi yaklaşımları ve sonuçlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde Ocak 2020 ve Haziran 2022 tarihleri arasında nefroloji bölümüne danışılan ya da nefroloji kliniğinde yatırılarak izlenen 25 hipotonik hiponatremi hastasının demografik ve klinik verileri retrospektif olarak incelenmiştir.

**Bulgular:** Serum sodyum düzeyi 120-129 mmol/L olan hastalar orta derecede hiponatremi (10 hasta, %40,0), <120 mmol/L olan hastalar ağır hiponatremi (15 hasta, %60,0) olarak sınıflandırılmıştır. Ağır hiponatremik hastalar orta derecede hiponatremik hastalar göre daha yüksek oranda hiponatremi semptomları ile başvuruyordu (%80,0 vs %30,0, p=0,034). Hastaların üçte ikisinde hiponatremi etiyojisi uygunsuz ADH sendromuydu. Tedavide sıvı kısıtlaması tüm hastalara uygulanırken, ek olarak izotonik sıvı (%4,0), hipertonic sıvı (%52,0), tolvaptan (%36,0) ve empagliflozin (4,0%) verildi. Ağır hiponatremik hastalarda tolvaptan tedavisinin daha çok tercih edildiği görüldü (p=0,040). Serum sodyum düzeyinin tedavi hedeflerine uygun şekilde artırıldığı ve taburculukta gruplar arasında farklılık olmadığı izlendi. Dokuz hastada (%36,0) tedavi sonrası hiponatremi tekrarladığı görüldü, tekrarlayan hiponatremi öyküsü olan 1 hastamızda empagliflozin tedavisi ile 3 aylık takibinde serum sodyum düzeyi normal aralıkta stabil izlendi. Takipte hasta ölümü görülen 4 hastanın hepsi ağır hiponatremi hasta grubundaydı ve bu ilişki istatistiksel olarak olmasa da klinik olarak anlamlı kabul edildi (p=0,075).

**Sonuç:** Eşlik eden komorbiditeler ve etiyojisi göz önüne bulundurulduğunda, hiponatremi hasta morbidite ve mortalitesini artıran bir elektrolit bozukluğudur. Doğru tanılmal yaklaşım ile tedavinin yönlendirilmesi, tolvaptan ve empagliflozin gibi tedavi seçeneklerinin uygun hastalarda tercih edilmesi hiponatreminin hedeflere uygun olarak düzeltilmesinde önemli yer tutmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Hiponatremi, Tolvaptan, SGLT2 İnhibitörleri

### Abstract

**Objectives:** Hyponatremia is an important and common electrolyte disorder. The underlying cause is classified according to serum sodium level, presence of symptoms, serum osmolality, and volume status, and treatment is planned accordingly.

**Materials and Methods:** The demographics, laboratory data, etiologies, treatment choices and outcomes of 25 hypotonic hyponatremia patients who are either admitted to Nephrology or consulted between January 2020 and June 2022 in Ankara University İbni Sina Hospital are analyzed.

**Results:** Severity of hyponatremia are classified according to serum sodium levels. A serum sodium level of 120 to 129 mmol/L (10 patients, 40.0%) is considered as moderate, where <120 mmol/L (15 patients, 60.0%) is classified as severe hyponatremia. Patients who had severe hyponatremia were more likely to have symptoms compared with patients who had moderate hyponatremia. (80.0% vs. 30.0% p=0.034). Two thirds of patients had an etiology of syndrome of inappropriate ADH. Fluid restriction is applied in all patients, while isotonic fluid (4.0%), hypertonic fluid (52.0%),

\*Mevcut istatistiksel bilgiler ve kısa özet 9-13 Kasım 2022 39. Ulusal Nefroloji Kongresi'nde sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Şayeste Akkan Eren, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 33 33 E-posta: drakkaneren@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7117-9560

Geliş Tarihi/Received: 17.05.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 10.08.2023



## Abstract

tolvaptan (36.0%) and empagliflozin (4.0%) is additionally used in selected patients. Tolvaptan was initiated with a dose of 7.5 mg once daily, and the dose was titrated as needed. Serum sodium levels has been properly raised, and there were no significant differences between groups at the time of discharges. Hyponatremia has recurred in 9 patients (36.0%). In one patient, serum sodium levels has remained steady with empagliflozin therapy in 3 month follow-up. All of the four patients died in follow-up has severe hyponatremia, while this is not statistically significant ( $p=0.075$ ), is accepted significant clinically.

**Conclusion:** Considering the comorbidities and etiology, hyponatremia is an important electrolyte imbalance that causes increased morbidity and mortality. Guiding the treatment with proper diagnostic approach, and choosing tolvaptan and empagliflozin in suitable patient groups holds an important place in correcting hyponatremia appropriately for befitting goals.

**Key Words:** Hyponatremia, Tolvaptan, SGLT2 Inhibitors

## Giriş

Hiponatremi, serum sodyum konsantrasyonunun 135 mmol/L'nin altında olması olarak tanımlanır ve klinik pratikte en sık karşılaşılan elektrolit bozukluğudur. Hastanede ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde yatan hastaların yaklaşık %15-30'unda hiponatremi saptanır (1).

Serum sodyum düzeyine göre hiponatremiler, hafif (130-135 mmol/L), orta (120-130 mmol/L) ve ağır (<120 mmol/L) hiponatremi olarak sınıflandırılırken, serum ozmolalitesi ve volüm durumuna göre ise hipotonik (plazma ozmolaritesi <275 mOsm), izotonik (plazma ozmolaritesi: 275-295 mOsm) ve hipertonic hiponatremi (plazma ozmolaritesi >295 mOsm) olarak sınıflandırılmaktadır. Aynı zamanda hiponatremi, gelişme süresi ve semptom varlığına göre de sınıflandırılabilir. Buna göre 48 saatten daha kısa sürede gelişen hiponatremiler, akut hiponatremi olarak değerlendirilirken, 48 saat veya daha uzun süredir hiponatremisi mevcutsa ya da süre belirsizse bu durumda kronik hiponatremi olarak değerlendirilir.

Bu çalışmada, nefroloji bölümünce takip edilen orta ve ağır hiponatremisi olan hastaların demografik ve laboratuvar verileri, hiponatremi etiyolojileri, tedavi yaklaşımları ve sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2020 ve Haziran 2022 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İbni Sina Hastanesi'nde Nefroloji Kliniği'ne danışılan ya da Nefroloji Kliniği'nde yatırılarak izlenen 25 orta ve ağır hipotonik hiponatremi hastasının demografik ve laboratuvar verileri, hiponatremi etiyolojileri, tedavi yaklaşımları ve sonuçları incelendi. Hafif düzeyde hiponatremisi olan ve 18 yaş altındaki hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların verileri, hasta dosyaları ve hastanenin elektronik veri tabanından retrospektif olarak elde edildi.

Hastalar serum sodyum düzeylerine göre ağır ve orta hiponatremi olarak 2 gruba ayrıldı. Hastalar yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullanmış olduğu ilaçlar ve hiponatremiye

neden olabilecek ikincil nedenler açısından incelendi. Ayrıca hastaların semptomları, hiponatremi süreleri ve tedaviye yanıt açısından da değerlendirildi.

## İstatistiksel Analiz

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programı kullanıldı. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanıldı. Nicel değişken bakımından iki kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa Student's t-testi, sağlanmıyorsa Mann-Whitney U testi ile bakıldı. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise ki-kare ve Fisher's exact testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 25 hasta serum sodyum düzeyi 120-129 mmol/L ise orta derecede hiponatremi (10 hasta, %40,0) ve <120 mmol/L ise ağır hiponatremi (15 hasta, %60,0) olarak sınıflandırıldı (Tablo 1). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, mevcut komorbiditeler, ilaç kullanımı, hiponatremi gelişme süresi ve hastane yatışları benzerdi. Olgulara en sık eşlik eden komorbidite ise hipertansiyondu (16 hasta, %64,0). Hesaplanan glomerüler filtrasyon hızı, serum ozmolalitesi ve serum adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyi ağır hiponatremi grubunda daha düşük saptandı (sırasıyla  $p=0,054$ ,  $p=0,006$ ,  $p=0,011$ ).

Hiponatremi etiyolojisinde yer alan ilaçlar sorgulandığında ilk sırada selektif serotonin geri alım inhibitörleri (11 hasta, %44,0) yer alırken, tiyazid diüretikleri (6 hasta, %24,0) ikinci sırada görüldü.

Ağır hiponatremik hastalarda, orta derecede hiponatremik hastalara göre daha sık hiponatremi semptomları ile başvurduğu gözlemlendi (%80,0 vs %30,0,  $p=0,034$ ). Hastaların üçte ikisinde hiponatremi etiyolojisi uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromuydu. Tedavide sıvı kısıtlanması tüm hastalara uygulanırken, ek olarak izotonik sıvı (%4,0), hipertonic sıvı (%52,0), tolvaptan (%36,0) ve empagliflozin (%4,0)

**Tablo 1: Demografik ve klinik veriler**

Özellikler	Orta hiponatremi (120-129 mmol/L) (n=10, %40,0)	Ağır hiponatremi (<120 mmol/L) (n=15, %60,0)	p-değeri	Tüm hastalar (n=25, %100,0)
Yaş	72±8	71±13	0,851	71±11
Kadın cinsiyet, n (%)	7 (70,0)	8 (53,3)	0,678	15 (60,0)
<b>Komorbiditeler, n (%)</b>				
Diabetes mellitus	4 (40,0)	3 (20,0)	0,378	7 (28,0)
Hipertansiyon	7 (70,0)	9 (60,0)	0,691	16 (64,0)
ASKH	2 (20,0)	3 (20,0)	1,000	5 (20,0)
Kalp yetmezliği	1 (10,0)	1 (6,7)	1,000	2 (8,0)
ABH	2 (20,0)	1 (6,7)	0,128	3 (12,0)
Evre 3-4 KBH	5 (50,0)	3 (20,0)	0,194	8 (32,0)
Kullandığı ilaçlar, n (%)			0,916	
Tiyazid diüretik	2 (20,0)	4 (26,7)		6 (24,0)
SSRI	4 (40,0)	7 (46,7)		11 (44,0)
Serum sodyum (mmol/L), (ort. ± SS)	124±3	114±5	<0,001	118±6
Serum kreatinin (mg/dL), (ort. ± SS)	1,17±0,65	0,77±0,19	0,09	0,93±0,46
eGFH (CKD-EPI, mL/dk/1,73 m <sup>2</sup> ), (ort. ± SS)	62±33	84±21	0,054	75±28
Serum BUN (mg/dL), (ort. ± SS)	26±15	18±13	0,198	21±14
Serum glukoz (mg/dL), (ort. ± SS)	101±24	124±43	0,137	115±38
Serum TSH (μIU/mL), (ort. ± SS) (n=23)	1,6±0,8	1,9±0,5	0,654	1,9±1,6
Serum ACTH (pg/mL), (ort. ± SS) (n=14)	38,4±18,1	13,3±9,9	0,006	24,1±18,6
Serum kortizol (μg/dL), (ort. ± SS) (n=14)	12,9±7,8	20,4±15,2	0,296	17,3±12,7
Serum osmolalite (mOsm/kg), (ort. ± SS) (n=9)	260±6	238±10	0,011	245±14
İdrar sodyum (mmol/L), (ort. ± SS) (n=21)	42,5±30,9	31,5±24,7	0,375	36,2±27,4
İdrar osmolalite (mOsm/kg), (ort. ± SS) (n=20)	254±143	265±143	0,870	261±136
Hiponatremi süresi, n (%)			0,691	
Akut (<48 saat)	3 (30,0)	6 (40,0)		9 (36,0)
Kronik (>48 saat)	7 (70,0)	9 (60,0)		16 (64,0)
Semptomatik hiponatremi, n (%)	3, (30,0)	12, (80,0)	0,034	15 (60,0)
Hiponatremi etiyolojisi, n (%)			1,000	
Hipovolemik	0, (0,0)	1, (6,7)		1 (4,0)
Uyumsuz ADH sendromu	7 (70,0)	11 (73,3)		18 (72,0)
Hipervolemik (KKY, siroz, böbrek yetmezliği, ...)	3 (30,0)	3 (20,0)		6, (24,0)
Hastanede yatış, n (%)	9 (90,0)	15 (60,0)	0,400	24 (96,0)
Hastanede yatış süresi (gün), n (%)	14±13	12±8	0,541	13±10
<b>Hiponatremi tedavisi* (+sıvı kısıtlaması), n (%)</b>				
İzotonik sıvı replasmanı	1 (10,0)	0 (0,0)	0,400	1 (4,0)
Hipertonik sıvı replasmanı	5 (50,0)	8 (53,3)	1,000	13 (52,0)
Tolvaptan	1 (10,0)	8 (53,3)	0,040	9 (36,0)
Empagliflozin	0 (0,0)	1 (6,7)	0,400	1 (4,0)
<b>Tedavi sonrası serum sodyum (mmol/L), (ort. ± SS)</b>				
24. saat	129±4	120±6	0,001	124±7
48. saat	130±6	124±5	0,013	127±6
72. saat	131±5	128±5	0,195	129±5
Taburculuk	132±6	131±4	0,916	132±5
Hasta sonlanımı, n (%)				
Hiponatremi nüksü	3 (30,0)	6 (40,0)	0,691	9 (36,0)
Eksitus	0 (0,0)	4 (26,7)	0,075	4 (16,0)

Ort. ± SS: Ortalama ± standart sapma

ABH: Akut böbrek hasarı, KBH: Kronik böbrek hastalığı, KKY: Kronik kalp yetmezliği, ADH: Antidiüretik hormon, ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, ACTH: Adrenokortikotropik hormon, TSH: Trioid stümilan hormon, BUN: Kan üre azotu, SSRI: Seçici serotonin geri alım inhibitörü

verildi. Tolvaptan tedavisi 7,5 mg/gün dozunda başlanarak serum sodyum düzeyine göre doz ayarlaması yapıldı ve ağır hiponatremik hastalarda daha çok tercih edildiği saptandı ( $p=0,040$ ). Serum sodyum düzeyinin tedavi hedeflerine uygun şekilde arttırıldığı ve taburculukta gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Dokuz hastada (%36,0) tedavi sonrası hiponatremi tekrarladığı görülürken, tekrarlayan hiponatremi öyküsü olan 1 hastamızda empagliflozin tedavisi ile 5 aylık takibinde serum sodyum düzeyi normal aralıkta stabil izlendi (Olgu 1). Takipte hasta ölümü görülen 4 hastanın hepsi ağır hiponatremi hasta grubundaydı ve bu ilişki istatistiksel olmasa da klinik olarak anlamlı kabul edildi ( $p=0,075$ ).

### Olgu 1

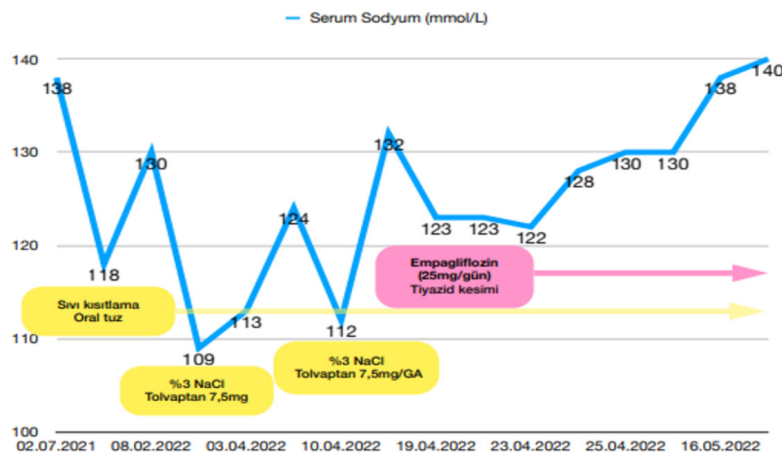
Bilinen hipertansiyon ve hipotiroidi tanısı olan 57 yaş kadın hasta, genel cerrahi polikliniğinde rutin tetkikleri sırasında sodyum değerinin 118 mmol/L ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak saptandı. Hasta sıvı kısıtlaması ve oral tuz desteği ile sodyum değeri 4 gün içinde 130 mmol/L yükseldi. İki ay sonra bulantı, kusma ve takiben konuşmada bozukluk ve bilinç durumunda değişiklik şikayetleri ile acil servise başvuran hastanın tetkiklerinde serum sodyumu 109 mmol/L görüldü. Fizik muayenesinde övolemik değerlendirilen hastanın, toplam 450 mL %3 NaCl sonrasında kontrol serum sodyumu 108 mmol/L ölçülmesi üzerine 7,5 mg tolvaptan verildi. Hasta tiyazid tedavisinin kesilmesi, sıvı kısıtlaması ve oral tuz önerisi ile serum sodyumu 124 mmol/L iken taburcu edildi. Bir hafta sonra bulantı, kusma şikayetinin tekrarlaması üzerine acil servise başvuran hastanın laboratuvar tetkiklerinde serum sodyum 112 mmol/L, idrar sodyumu 115,5 mmol/L ölçüldü, serum osmolalitesi 233 mOsm/kg ve idrar osmolalitesi 482 mOsm/kg hesaplandı. 2 gün 450 mL/gün %3 NaCl sonrasında hastaya gün aşırı 7,5 mg tolvaptan tedavisi başlandı. Uygunsuz ADH sendromu etiyojisi araştırması amacıyla nefroloji servisine yatışı yapılan hastanın yatış tetkiklerinde serum sodyum 123 mmol/L, kreatinin 0,49 mg/dL, ACTH 51,54 pg/mL, kortizol 12,3 µg/dL, TSH 1,35 uIU/mL, idrar

sodyumu 175,9 mmol/L ölçüldü, serum osmolalitesi 254 mOsm/kg, idrar osmolalitesi 674 mOsm/kg hesaplandı. Uygunsuz ADH sendromu endikasyonu ile ayaktan tedavi ile tolvaptan temin edilmesinin güçlüğü nedeniyle, hastaya endikasyon dışı kullanım onayı alınarak empagliflozin 25mg/gün başlandı. Tedavi sonrası serum sodyum takibi 3. günde 130 mmol/L, 5. günde 130 mmol/L, 20. günde 138 mmol/L idi ve izleminde hiponatremi tekrarlamadı (Şekil 1). Etiyojisi araştırması amacıyla çekilen toraks bilgisayarlı tomografide nodül ve lenf nodlarının izlenmesi üzerine istenen pozitron emisyon tomografisinde artmış florodeoksiglikoz tutulumları olan hastada, sol supraklavikular lenfadenopatiden yapılan trucut biyopsi ile hasta küçük hücreli akciğer karsinomu tanısı aldı.

### Tartışma

Eşlik eden komorbiditeler ve etiyojisi göz önüne bulundurulduğunda, hiponatremi hasta morbidite ve mortalitesini artıran önemli bir elektrolit bozukluğudur. Hiponatremili hastaların tedavi yaklaşımı, hiponatreminin süresi, semptom varlığı, hiponatreminin düzeyi, yakın zamanlı intrakraniyal kanama, cerrahi veya travma öyküsü yada önceden var olan intrakraniyal patolojilere göre değişmektedir.

Hiponatremiye bağlı semptomlar şiddetli veya orta ve hafif dereceli olarak sınıflandırılır. Şiddetli semptomlar arasında nöbet, koma ve solunum arresti yer alırken, hafif ve orta dereceli hiponatremi semptomları çoğunlukla non-spesifik olup, baş ağrısı, yorgunluk, uyuşukluk, mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, yürüme bozuklukları, unutkanlık, konfüzyon ve kas krampları gibi belirtileri içerir. Kronik hiponatremisi olan hastalarda şiddetli hiponatremi semptomları nispeten daha az görülmektedir. Örneğin tek merkezli bir çalışmada, serum sodyumu 115 ile 119 mmol/L olan 120 hastanın 3'ünde (%2,5), serum sodyumu 110 ile 114 mmol/L olan 54 hastanın 3'ünde (%5,4) ve serum sodyumu 110 mmol/L'nin altında olan 39 hastanın 4'ünde (%10,0) nöbet tanımlanmıştır (2). Benzer şekilde



Şekil 1: Olgumuzun serum sodyum takibi ve hiponatremiye yönelik aldığı tedaviler



başka bir çalışmada ise kronik hiponatremisi olan ve serum sodyum düzeyi 110 mmol/L veya daha az olan hastaların sadece %7'sinde nöbetlerin meydana geldiği bildirilmiştir. Literatürde bu düzeyde akut hiponatremisi olan hastalarda nöbet insidansı %30'a varan oranlarda bildirilmiştir (3). Hiponatremik hastaların birçoğu asemptomatik olarak izlenmektedir. Ancak özellikle orta şiddette kronik hiponatremisi olan semptomatik hastalarda, zihinsel hareket ve yürümede hafif bozukluklar düşme, kırık riskinde artış oluşturmaktadır (4,5). Bizim çalışmamızda ise 15 hasta (%60,0) semptomatik olarak değerlendirildi ve semptomatik olan hastaların 12 tanesi (%80,0) ağır hiponatremik hasta grubundaydı. Orta düzeyde hiponatremisi olan hastaların %70,0 (n=3) ise asemptomatikti.

Hipoozmolar hiponatreminin en sık gelişme mekanizması, uygunsuz ADH salınımı sonrası serbest su atılımının azalmasıdır. Uygunsuz ADH sendromunda hiponatremi tedavisinin en önemli basamağı altta yatan nedenin düzeltilmesidir ancak bu her zaman mümkün olmamaktadır. Özellikle kronik uygunsuz ADH sendromunun neden olduğu hiponatremilerde birinci basamak tedavi uzun bir süre boyunca sürdürülmesi pek mümkün olmayan sıvı kısıtlamasıdır (6,7). Ürede ozmotik diürez yolu ile hiponatremi tedavisinde kullanılabilir, ancak kötü tat ve gastrointestinal intolerans nedeniyle hasta uyumu kısıtlıdır (8). Vaptanlar ise akuarez indüksiyonu yolu ile hiponatremiyi tedavi etmektedir ancak oldukça pahalı olması ve serum sodyumunu hızlı ve istenmeyen oranda yükseltmesi olumsuz yanlarıdır (9). Hiponatremik kalp yetmezliği hastalarında mevcut tedavi yöntemleri ile hastaların ancak yaklaşık yarısında taburculukta serum sodyum düzeyinin 130 mmol/L üzerine çıktığı veya  $\geq 5$  mmol/L artırıldığı gösterilmiştir (10). Hastaların sadece %19'unda serum sodyumu 135 mmol (L'nin üzerine çıkmaktadır. Hiponatremiye spesifik bir tedavi almayan ya da sadece sıvı kısıtlaması uygulanan hastalar tedavinin en başarısız olduğu grup iken, sodyum hedefine ulaşmada en başarılı tedavi tolvaptandır.

Sodyum-glukoz kotransporter 2 (SGLT2) inhibitörleri ise glukozüri ile birlikte elektrolitsiz su klirensinin artmasına neden olan osmotik diürez ile etkinlik göstermektedir. İyi tolere edilebilir olması, kardiyoprotektif ve renoprotektif etkilerinin varlığı, SGLT2 inhibitörlerinin ayaktan kronik uygunsuz ADH sendromlu hastalarda iyi bir tedavi seçeneği haline getirmektedir (9). Tedavi yanıtı tedaviye başladıktan sonraki ilk haftada başlayıp, kullanıldığı süre boyunca etkinliği devam etmektedir. Aynı zamanda tedavi maliyeti açısından da SGLT2 inhibitörleri üre ile benzer iken, tolvaptan tedavisine göre daha uygun bir maliyet avantajı sağlamaktadır. Bizim olgumuzda da bir SGLT2 inhibitörü olan empagliflozin kullanımı sonrası hiponatreminin düzeldiği ve normal seviyede seyrettiği gözlenmiştir.

## Sonuç

Eşlik eden komorbiditeler ve etiyoloji göz önüne bulundurulduğunda, hiponatremi hasta morbidite ve mortalitesini artıran önemli bir elektrolit bozukluğudur. Doğru tanısal yaklaşımla tedavinin yönlendirilmesi, tolvaptan ve empagliflozin gibi tedavi seçeneklerinin uygun hastalarda tercih edilmesi hiponatreminin hedeflere uygun olarak düzeltilmesinde önemli yer tutmaktadır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: İ09-626-23, tarih: 18.10.2023).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: Ş.A.E., G.K., K.K., Dizayn: Ş.A.E., G.K., K.K., Veri Toplama veya İşleme: Ş.A.E., G.K., K.K., Analiz veya Yorumlama: Ş.A.E., G.K., K.K., Literatür Arama: Ş.A.E., G.K., K.K., Yazan: Ş.A.E., G.K., K.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## Kaynaklar

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S30-S35
- Halawa I, Andersson T, Tomson T. Hyponatremia and risk of seizures: a retrospective cross-sectional study. *Epilepsia.* 2011;52:410-413.
- Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. *Ann Intern Med.* 1987;107:656-664.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, et al. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119:71.e1-e8.
- Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, et al. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM.* 2008;101:583-588.
- Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, et al. Fluid Restriction Therapy for Chronic SIAD; Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dga619.
- Lockett J, Berkman KE, Dimeski G, et al. Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatremia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90:630-636.
- Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, et al. Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *Am J Kidney Dis.* 2018;71:772-782.
- Refardt J, Imber C, Nobbenhuis R, et al. Treatment Effect of the SGLT2 Inhibitor Empagliflozin on Chronic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2023;34:322-332.
- Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, et al. Current Management of Hyponatremia in Acute Heart Failure: A Report From the Hyponatremia Registry for Patients With Euvolemic and Hypervolemic Hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005261.

# Salvage Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation Versus Chemoimmunotherapy in Relapsed Multiple Myeloma Patients After First Transplantation; Single Center Data

Otolog Kök Hücre Nakli Sonrasında Nüks Etmiş Multiple Miyeloma Hastalarında Salvage Otolog Kök Hücre Nakil Tedavisinin Kemoimmünoterapi ile Karşılaştırılması; Tek Merkez Verisi

İ Ferda Can<sup>1</sup>, İ Zübeyde Nur Özkurt<sup>2</sup>, İ Ramazan Öcal<sup>2</sup>, İ Zeynep Arzu Yegin<sup>2</sup>, İ Lale Aydın Kaynar<sup>2</sup>, İ Münci Yağcı<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Hematology, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Gazi University Faculty of Medicine, Department of Hematology, Ankara, Türkiye

## Abstract

**Objectives:** Multiple myeloma (MM) is an incurable disease and standard therapy for relapsed MM is still not clear. We aimed to compare salvage treatments for relapsed refractory MM.

**Materials and Methods:** Sixty patients who relapsed after first autologous stem cell transplantation (ASCT) were analyzed. Twenty-seven patients were treated with salvage chemoimmunotherapy (CIT). Thirty-three were treated with salvage ASCT.

**Results:** There was no difference between treatment arms in terms of gender, age and disease characteristics. Median progression-free survival (PFS) was significantly better in ASCT group than CIT group (25 months vs. 12 months;  $p=0.01$ ). PFS rates on the first and second year were also better in ASCT group. Median overall survival in ASCT group was longer than CIT (73 vs. 30 months), although it did not reach a statistical significance ( $p=0.09$ ). Time to achieving the best response after ASCT and CIT was 1 (0-9) month versus 6.5 (2-15) months ( $p=0.02$ ). All grade toxicities were similar in both groups (ASCT 57.6% vs. CIT 48.1%) ( $p=0.6$ ). Grade 3 or 4 toxicities were similar (ASCT 19%, CIT 13%) in both groups ( $p=0.4$ ). In the approximate cost analysis made with current pricing in December 2022 in our country, ASCT was more economical than CIT (380 600 € vs. 393 860 €).

**Conclusion:** Salvage ASCT may provide longer PFS with similar toxicity profile and more cost-effective therapy profile than salvage CIT. It is suggested that earlier and better responses, long-term PFS can be achieved with salvage ASCT.

**Key Words:** Multiple Myeloma, Relapsed, Salvage Transplantation, Chemoimmunotherapy, Second Autologous, Stem Cell Transplantation

## Öz

**Amaç:** Tedavi alanındaki yeni gelişmelere rağmen kombinasyon kemoimmünoterapileri ve ardından otolog hematopoetik kök hücre nakli (OKHN) multiple miyelom (MM) tedavisinin temelini oluşturmaktadır. OKHN ile uzun ve derin yanıtlar elde edilse de MM hala kür sağlanamayan ve nüksün çoğu zaman kaçınılmaz olduğu bir hastalıktır. Çalışmada MM hastalarında OKHN sonrası verilen kurtarma tedavilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmada, OKHN sonrası nüks gözlenen 60 hasta geriye yönelik olarak analiz edildi. Hastalar nükste aldıkları tedaviye göre ikiye ayrıldı. Birinci gruba kurtarma tedavisi amacıyla kemoimmünoterapi (KİT) verilmiş olan 27 hasta; ikinci grupta ise kurtarma tedavisi olarak ikinci OKHN yapılmış 33 hasta incelendi.

**Bulgular:** KİT ve ikinci OKHN hasta grupları arasında cinsiyet ve yaş dağılımları açısından fark yoktu [kadın/erkek: 11 vs 13/16 vs 20; yaş 55 (33-71) vs 59 (44-70)]. Ortaanca ilerlemesiz sağkalım ikinci OKHN grubunda KİT grubuna göre anlamlı olarak daha iyi tespit edildi (ilerlemesiz sağkalım; OKHN grubunda 25 ay vs KİT kolunda 12 ay;  $p=0,01$ ). Toplam sağkalım, istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamış

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ferda Can, Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Hematology, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 893 43 99 E-posta: dr.ferda.can@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9899-1441

Geliş Tarihi/Received: 03.01.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

**Öz**

olsa da ikinci OKHN grubunda daha yüksek bulundu (73'e karşı 30 ay;  $p=0,09$ ). Tedaviler sonrası en iyi yanıtı ulaşma süresi OKHN kolunda ortalama 1 ay (0-9) iken KİT kolunda 6,5 ay (2-15) idi ( $p=0,02$ ). Tüm derece toksisiteler iki grupta benzer bulundu (OKHN %57,6 vs KİT %48,1) ( $p=0,6$ ). Yine derece 3 veya 4 toksisite açısından iki grup arasında fark bulunmadı (OKHN %19, KİT %13) ( $p=0,4$ ). Ekonomik analizde ise OKHN, KİT'ye kıyasla daha ucuz bulundu.

**Sonuç:** Birinci OKHN sonrası nüks tedavisinde ikinci OKHN, kurtarma amaçlı verilen KİT'ye göre daha uzun ilerlemesiz sağkalım sağlamakla birlikte benzer toksisite profiline sahiptir. Kurtarma tedavisi amacıyla yapılan ikinci OKHN ile KİT'ye kıyasla daha hızlı, daha iyi yanıtlar ve daha uzun bir ilerlemesiz sağkalım daha ekonomik şekilde sağlanabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Multiple Miyelom, Nüks, Salvage Nakil, Kemoimmunoterapi, İkinci Otolog, Kök Hücre Nakli

**Introduction**

Multiple myeloma (MM) is a clonal plasma cell disorder and the second most common hematological malignancy. According to United States data, the projected number of new myeloma cases for 2022 is 34,470 and the expected number of deaths due to myeloma is 12,640 (1). Although new myeloma specific agents have been developed in recent years, for newly diagnosed MM patients, induction therapy followed by high-dose therapy followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) is still the standard for the treatment of incurable disease, which can only be treated with easy and tolerable medications (2-6). The role of second transplantation in relapsed disease after first ASCT is not clear yet.

The rate of patients that can be treated with novel drugs such as thalidomide, bortezomib, lenalidomide, carfilzomib, pomalidomide has increased from 60% to 80% in the last 10 years. Parallel to this, very good partial and better response rates increased after the first-line treatment (36.1% vs. 53.5%). After front-line treatment, ASCT can be performed in 77% of patients under 65 years of age. The reported recurrence rates in the first year and after the first year after ASCT are 14% and 86% respectively (7,8).

The standard for salvage therapy after ASCT remains unclear. Treatment options for relapsed myeloma include combined antimyeloma treatment based on proteasome inhibitors, immunomodulatory drugs, monoclonal antibodies, salvage autologous transplantation and allogeneic stem cell transplantation. There is no study showing the superiority of new drug combinations versus second ASCT, nor is there a prospective, randomized study comparing these treatment modalities (9-11).

In our single-center, retrospective study we evaluated the efficacy and cost effectiveness of second ASCT versus conventional chemo immunotherapy as salvage therapy, its effects on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), and outcomes in previously transplanted relapse patients.

**Materials and Methods**

Patients diagnosed with MM in the Hematology Department of Gazi University Faculty of Medicine were evaluated retrospectively. Between the dates of data collection period, 223 MM patients underwent ASCT in our center. Patients who underwent ASCT and relapsed after the first ASCT were included in the study. Among these patients, the data of 60 patients were analyzed. Patients had indications for treatment because of biochemical relapse and/or symptoms of MM (CRAB findings) such as hypercalcemia, renal failure, and anemia and bone lesions. Patients were divided into two groups according to the treatment type. First group [salvage chemoimmunotherapy (CIT)] ( $n=27$ ) was treated with CIT because of patient reluctance to transplantation. Second group ( $n=33$ ) (salvage ASCT) was treated with second ASCT as salvage therapy. Patients with relapse within the first 6 months after the first transplantation were not included in the analysis in order to avoid bias in the choice of salvage treatment in these two groups.

Ethics Committee approval was received from Gazi University with the number 77082166-302.08.01.

**Statistical Analysis**

Statistical tests were performed using SPSS 16.0 version. Mean and median values of the two groups were compared using Student's t-test or Mann-Whitney U test. PFS and OS were calculated by Kaplan-Meier method. The log-rank method was used to compare survival. P-value less than 0.05 was considered significant.

**Results**

A total of 60 patients were analyzed. Salvage ASCT was performed in 33 patients and 27 patients were treated with salvage CIT.

The median age between salvage CIT group and salvage ASCT group was similar [55 (min: 33 max: 71) years vs 59 (min: 44- max: 70) years respectively ( $p=0,46$ )]. Gender distributions were not different (numbers of male/female patients were

16/11 in CIT group, 20/13 in ASCT group,  $p=0.91$ ). PFS after first transplantation for CIT group was 7–60 months, with a median of 19 months while it was 8–92 months with a median 25 months in ASCT group. Follow-up period of patients in CIT group was median 68 months (min: 11– max: 139) and 97 months (min: 35– max: 202) in salvage ASCT group. Disease prognostic scores, responses before and after first ASCT were summarized in Table 1. All patients underwent first ASCT after melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> conditioning regimens. Best response after first ASCT, time to achieving best response, time with the best response and PFS after first ASCT were statistically similar in both groups with  $p$ -values of 0.42;  $p=0.50$ ;  $p=0.55$  and  $p=0.25$  respectively. Bone marrow plasma cell ratios before the salvage ASCT or CIT were also similar in both groups ( $p=0.35$ ). Salvage chemotherapies mostly consisted of triple agents. First-line salvage therapies after first ASCT were cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CyBord) for 8 patients, bortezomib, lenalidomide and dexamethasone (VRD) for 8 patients, bortezomib, thalidomide and dexamethasone (VTD) for 3 patients and other bortezomib or lenalidomide-based chemotherapies for 8 patients. Second-line salvage CIT was VRD in 4 patients, lenalidomide and dexamethasone in 4 patients and combinations containing bortezomib, carfilzomib, lenalidomide and thalidomide in other 11 patients. Third-line salvage therapy also consisted of lenalidomide, carfilzomib, pomalidomide, thalidomide-based therapies and allogeneic stem cell transplantation for 2 patients. Before salvage ASCT, induction treatment was given to 16 patients while 17 patients were directly transplanted. Among the 16 patients who received induction therapy, 13 received only one stage treatment, while 3 received two stages

of treatment before second ASCT. Melphalan was used 140 mg/m<sup>2</sup> dosage for second transplantation.

Outcomes of salvage CIT and salvage ASCT were shown Table 2. The CR as best response after salvage ASCT was achieved in higher proportion of patients compared with salvage CIT group (62.5% vs. 44%,  $p=0.04$ ). Time to achieving best response after salvage ASCT and salvage CIT was 1 (0–9) month vs. 6.5 (2–15) months ( $p=0.02$ ). Compared to the salvage CIT group, the PFS rates were significantly higher in salvage ASCT group (71% and 46.9% vs. 59.3% and 17%; in the first and second year respectively  $p=0.01$ ). Although not reaching statistical significance, median OS duration for salvage ASCT group were longer than salvage CIT (73 vs. 30 months;  $p=0.09$ ). OS rates were also higher in ASCT group than CIT group at 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup>, 5<sup>th</sup> year. Comparison of PFS and OS curves of salvage approaches is shown in Figure 1. At the end of the follow-up period, the patient survival rate was 30% in the CIT group and 66% in the ASCT group.

All grade toxicities were similar in both groups (salvage ASCT 57.6% vs. salvage CIT 48.1%) ( $p=0.6$ ). Grade 3 or 4 toxicities were similar (salvage ASCT 19%, salvage CIT 13%) in both groups ( $p=0.4$ ). Toxicity information was shown in Table 2.

According to the approximate cost analysis made with current reimbursement and drug price information valid in our country in 2022, the cost in the salvage ASCT arm has been found to be €380 600, while the cost in the salvage CIT arm was €393 860.

**Table 1: The prognostic risk scoring of the patients, responses before and after the first ASCT**

	CIT group (n=27)	ASCT group (n=33)	p-value
<b>R-ISS</b>			0.55
I	1	4	
II	5	10	
III	6	7	
<b>Durie-Salmon stage</b>			0.27
I	0	3	
II	3	4	
III	22	23	
<b>Response before 1<sup>st</sup> ASCT</b>			0.63
≥PR	26 (96.2%)	30 (90.9%)	
<PR	1 (3.8%)	3 (9.1%)	
<b>Response after 1<sup>st</sup> ASCT</b>			0.42
≥PR	25 (92.6%)	32 (97%)	
<PR	2 (7.4%)	1 (3%)	

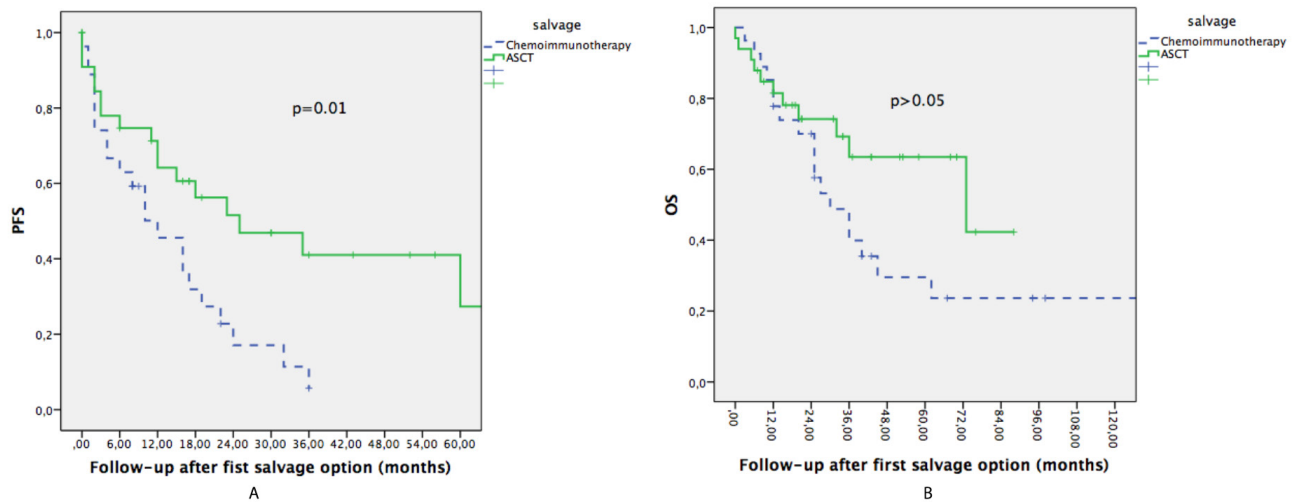
CIT: Chemoimmunotherapy, ASCT: Autologous stem cell transplantation, R-ISS: Revised international staging system, PR: Partial remission

## Discussion

**Table 2: Outcome of salvage therapy**

	CIT group	ASCT group	p
<b>Best response</b>			
CR	44.0%	62.5%	
VGPR+PR	14.8%	16.5%	0.04
<PR	41.2%	21%	
<b>Time to achieving best response (months)</b>	6.5 (2–15)	1 (0–9)	0.02
<b>PFS (median, month)</b>	12	25	
PFS rate at 1 <sup>st</sup> year	59.3%	71.0%	
At 2 <sup>nd</sup> year	17.0%	46.9%	0.01
At 5 <sup>th</sup> year	11.4%	27.3%	
<b>OS (median, month)</b>	30	73	
OS rate at 1 <sup>st</sup> year	77.8%	84.7%	
At 2 <sup>nd</sup> year	23.7%	74.2%	0.09
At 5 <sup>th</sup> year	23.7%	42.3%	
<b>All grade toxicities</b>	48.1%	57.6%	0.6
<b>Grade 3–4 toxicities</b>	13%	19%	0.4

CIT: Chemoimmunotherapy, ASCT: Autologous stem cell transplantation, CR: Complete remission, VGPR: Very good partial remission, PR: Partial remission, PFS: Progression free survival, OS: Overall survival



**Figure 1: A)** Progression free survival, **B)** Overall survival curves after salvage therapy

ASCT: Autologous stem cell transplantation, PFS: Progression-free survival, OS: Overall survival

ASCT is the preferred treatment for newly diagnosed myeloma patients who has a better response than partial remission after combined initial therapy who are eligible for transplantation. According to the Consensus Conference of the American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplantation Clinical Trials Network and International Myeloma Working Group; second ASCT is recommended for relapsed myeloma patients who remain in remission for more than 18 months after primary treatment including ASCT (12). Nevertheless, prospective randomized studies comparing new therapeutic agents with salvage second ASCT therapy are still needed for patients who relapse less than 18 months after primary therapy (13-15).

According to the results of many retrospective studies in the literature, the positive contribution of second ASCT to PFS and OS in patients with chemo sensitive disease showing long-term remission after the first ASCT is clear. The most important factors affecting this contribution are the number of previous treatments the patient has received, the depth and duration of the treatment response. Additionally, this treatment method has an acceptable toxicity profile (16-20).

In a multicenter retrospective evaluation of second ASCT patients, excluding tandem ASCT, PFS at 1 year, 3 years and 5 years was reported 47%, 13% and 5%, while OS rates were 83% 46% and 29%, respectively (17).

In a retrospective study of 588 patients, the second ASCT was compared with conventional cytotoxic therapy and proteasome inhibitor or immunomodulatory therapy-based regimens. The median OS was significantly prolonged with the second ASCT compared to cytotoxic treatment and novel drug groups (4 years vs. 2.5 years vs 3.3 years) (16).

A real-world experience data from Japanese also showed that a salvage second ASCT had a favorable OS than standard salvage regimens (21).

There are limited numbers of prospective studies on salvage ASCT. In one of these studies, PFS and OS were significantly longer in patients who received a salvage ASCT than weekly cyclophosphamide group (PFS 19 vs. 11 months,  $p < 0.0001$  and OS 67 months vs. 52 months,  $p = 0.0169$ ) (22).

In a prospective, phase-3 study, continuous lenalidomide dexamethasone treatment without transplantation was compared with salvage ASCT after reinduction with lenalidomide dexamethasone treatment in patients with relapsed myeloma. PFS was longer in the salvage ASCT patients and median OS was not reached in these patients, while median OS was 62.7 months in CIT patients (9). In another retrospective study single and double ASCT has been compared. PFS and OS were not different in both groups. However, it is noteworthy that the number of double ASCT patients in the study was significantly lower than single ASCT patients (17 vs. 211) (23).

We analyzed relapsed MM patients with no difference in gender, age, number of previous treatments, treatment responses, PFS and plasma cell infiltration rates. We continued to the analysis, after showing statistically similar aged, similar responses to the first anti-myeloma treatment and similar PFS after first ASCT in order to avoid patient selection bias. Most of our study's results were parallel to the retrospective and prospective studies published before. All subgroup response rates were found to be better in patients with salvage ASCT than in the CIT group. The time to achieving the best response after salvage therapy was significantly faster in the salvage ASCT patients. PFS rates were significantly better in the salvage ASCT group at the first year, and this significance also continued

at second year of the follow-up period. Although the OS was longer in the salvage ASCT group, it did not reach a statistical significance. Nevertheless, survival status of the patients was found to be significantly better in salvage ASCT group at the end of the follow-up period. Second ASCT as salvage, which was found to be an effective treatment, did not differ in terms of toxicity, side effects and treatment-related morbidity compared with the CIT group. In our study, the cost analysis of the treatments received was made and ASCT treatment was found to be more cost effective than CIT. We think that our study makes an important contribution to the literature with this analysis. Although increasingly targeted therapies are being developed in all areas of medicine, their cost should be thought as an important parameter, especially in developing countries.

### Study Limitations

As for the limitations of the study, the most important limitation is that the study was not conducted in a prospective setting. Although there are many different treatment options in case of relapsed disease in MM, the analysis of patients with different treatments may seem to create a bias. However, due to the small number of patients and the reimbursement conditions in the relevant period in our country and the treatment options recommended in the guidelines according to the patient's condition, it was thought that it should not cause any problems in the analyses. Another limitation is in the number of patients, and by extending the follow-up period and increasing the use of new treatment agents, expanding the population of the study will further strengthen the results. Finally, after increasing the number of patients according to the characteristics of the patients, it is hoped that subgroup analyzes will determine which patients will benefit more from salvage transplantation.

### Conclusion

In conclusion, for MM patients, second ASCT transplantation as salvage therapy should be considered as an alternative treatment modality to CIT, even more successful, economically more affordable, and a safe treatment in terms of toxicity and side effects in relapsed myeloma patients.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee approval was received from Gazi University with the number 77082166-302.08.01.

**Informed Consent:** Retrospective study.

**Peer-review:** Externally and internally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: F.C., Z.N.Ö., R.Ö., Z.A.Y., L.A.K., M.Y., Design: F.C., Z.N.Ö., R.Ö., Z.A.Y., L.A.K., M.Y., Data Collection or Processing: F.C.,

Z.N.Ö., R.Ö., Z.A.Y., L.A.K., M.Y., Analysis or Interpretation: F.C., Z.N.Ö., R.Ö., Z.A.Y., L.A.K., M.Y., Literature Search: F.C., Z.N.Ö., R.Ö., Z.A.Y., L.A.K., M.Y., Writing: F.C., Z.N.Ö., R.Ö., Z.A.Y., L.A.K., M.Y.

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

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

### References

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022;72:7-33.
2. Cowan AJ, Allen C, Barac A, et al. Global Burden of Multiple Myeloma: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *JAMA Oncol.* 2018;4:1221-1227.
3. Blocka J, Hielscher T, Mueller-Tidow C, et al. Salvage therapy versus upfront autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients with progressive disease after first-line induction therapy. *Leuk Lymphoma.* 2020;61:27-36.
4. Poczta A, Rogalska A, Marczak A. Treatment of Multiple Myeloma and the Role of Melphalan in the Era of Modern Therapies-Current Research and Clinical Approaches. *J Clin Med.* 2021;10:1841.
5. Cavo M, Gay F, Beksac M, et al. Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol.* 2020;7:456-468.
6. Gentile M, Morabito F, Martino M, et al. Chemotherapy-based regimens in multiple myeloma in 2020. *Panminerva Med.* 2021;63:7-12.
7. Blimark CH, Turesson I, Genell A, et al. Outcome and survival of myeloma patients diagnosed 2008-2015. Real-world data on 4904 patients from the Swedish Myeloma Registry. *Haematologica.* 2018;103:506-513.
8. Bygrave CA, Pawlyn C, Davies FE, et al. Progression Free Survival below 12 Months Following Stem Cell Transplant Is a Hallmark of High-Risk Myeloma Which Is Associated with Inferior Overall Survival – Data from the Ukmrc Myeloma XI Trial. *Blood.* 2018;132:122.
9. Goldschmidt H, Baertsch MA, Schlenzka J, et al. Salvage autologous transplant and lenalidomide maintenance vs. lenalidomide/dexamethasone for relapsed multiple myeloma: the randomized GMMG phase III trial ReLAPsE. *Leukemia.* 2021;35:1134-1144.
10. Dhakal B, D'Souza A, Kleman A, et al. Salvage second transplantation in relapsed multiple myeloma. *Leukemia.* 2021;35:1214-1217.
11. Touzeau C, Quignot N, Meng J, et al. Survival and treatment patterns of patients with relapsed or refractory multiple myeloma in France - a cohort study using the French National Healthcare database (SNDS). *Ann Hematol.* 2021;100:1825-1836.
12. Giral S, Garderet L, Durie B, et al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21:2039-2051.
13. Duarte RF, Labopin M, Bader P, et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54:1525-1552.
14. Hussein MJ, Usmani ZS. Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Multiple Myeloma. In: Bashir Q, Hamadani M, eds. *Hematopoietic Cell Transplantation for Malignant Conditions*, 1st ed. United States: Elsevier. 2019:248-249.

15. Grövdal M, Nahi H, Gahrton G, et al. Autologous stem cell transplantation versus novel drugs or conventional chemotherapy for patients with relapsed multiple myeloma after previous ASCT. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50:808-812.
16. Michaelis LC, Saad A, Zhong X, et al. Salvage second hematopoietic cell transplantation in myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19:760-766.
17. Hagen PA, Stiff P. The Role of Salvage Second Autologous Hematopoietic Cell Transplantation in Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:98-107.
18. Sellner L, Heiss C, Benner A, et al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer.* 2013;119:2438-2446.
19. Jimenez-Zepeda VH, Mikhael J, Winter A, et al. Second autologous stem cell transplantation as salvage therapy for multiple myeloma: impact on progression-free and overall survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:773-739.
20. Muta T, Miyamoto T, Kamimura T, et al. Significance of Salvage Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma: A Nationwide Retrospective Study in Japan. *Acta Haematol.* 2018;139:35-44.
21. Cook G, Ashcroft AJ, Cairns DA, et al. The effect of salvage autologous stem-cell transplantation on overall survival in patients with relapsed multiple myeloma (final results from BSBMT/UKMF Myeloma X Relapse [Intensive]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Haematology.* 2016;3:340-351.
22. Malkan UY, Demiroglu H, Buyukasik Y, et al. Comparison of single and double autologous stem cell transplantation in multiple myeloma patients. *Open Med (Wars).* 2021;16:192-197.

# Behçet Hastaları'nda COVID-19 Aşılması ve Hastalık Geçirme Durumunun İncelenmesi

## Investigation of COVID-19 Vaccination and Disease Status in Behçet's Patients

Recep Yılmaz<sup>1</sup>, Serdar Sezer<sup>2</sup>, Ahmet İlbaý<sup>1</sup>, Nilgün Göveç Gıyınış<sup>1</sup>, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz<sup>1</sup>, Abdalbaki Gaydan<sup>1</sup>, Kübra Güneş<sup>3</sup>, Müçteba Enes Yayla<sup>1</sup>, Emine Uslu Yurteri<sup>1</sup>, Tahsin Murat Turgay<sup>1</sup>, Aşkın Ateş<sup>1</sup>, Gülay Kınıklı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Behçet hastalığı deri, mukoza, eklem ve göz başta olmak üzere birçok sistemi tutabilen, nedeni bilinmeyen bir vaskülitir. Bu çalışmada Behçet hastalarında koronavirus hastalığı-2019 (COVID-19) ve aşılama durumu incelendi. Behçet hastalarına ait özelliklerin, COVID-19 ile ilgili verilerle olan ilişkisi sorgulandı.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya 303 Behçet hastası rastgele bir şekilde dahil edildi. Hastaların aşılama durumu ve yapılan COVID-19 aşısının türü sorgulandı. COVID-19 geçirip geçirmediği ve hastalığın nasıl seyrettiği incelendi. COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olan Behçet hastaları, hastalığı geçirmiş olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Behçet hastalarının %40,6'sı erkek, yaş ortalaması 46,3 ( $\pm$ 12,3), hastalık tanı yaşı 30,4 ( $\pm$ 9,1) yıl olarak saptandı. Hastaların 132'sinde (%43,5) COVID-19 PCR testi pozitifliği tespit edildi. Test pozitifliği olan hastaların %72'sinin (n=95) semptomatik seyrettiği ve hastaneye yatış oranının %3 olduğu görüldü. COVID-19 geçiren Behçet hastalarında, geçirmeyenlere göre daha az oranda santral sinir sistemi tutulumu olduğu görüldü (p=0,01) Behçet hastalığının diğer klinik tutulumları, yaş, cinsiyet ve hastalık tanı yaşı ile COVID-19 geçirme öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Behçet hastalarında COVID-19 aşılama oranı 1. doz aşısı için %92,1, 2. doz için %89,4, 3. doz için %60 saptandı. Biontech aşısının diğer aşı türlerine göre daha sık oranda yapıldığı görüldü. COVID-19 aşılama sayısının, COVID-19 geçirmeyen grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edildi (p=0,003).

**Sonuç:** Bu çalışmada Behçet hastalarında COVID-19 hastalığı oranı yüksek olsa da hastaneye yatış oranı düşük görüldü. COVID-19 aşılama oranının önemi vurgulandı.

**Anahtar Kelimeler:** Behçet Hastalığı, Vaskülit, COVID-19, Aşılama

### Abstract

**Objectives:** Behçet's disease is a vasculitis of unknown cause that can affect many systems, especially the skin, mucosa, joint and eyes. In this study, coronavirus disease-2019 (COVID-19) and vaccination status in Behçet's patients were examined. The relationship between the characteristics of Behçet's patients and the data related to COVID-19 was investigated.

**Materials and Methods:** Three hundred and three Behçet's patients were randomly included in this study. The vaccination status of the patients and the type of COVID-19 vaccine administered were questioned. Whether the patients had COVID-19 and the disease process were examined. Behçet's patients with a positive COVID-19 polymerase chain reaction (PCR) test were considered to have had the disease.

**Results:** The mean age was 46.3 ( $\pm$ 12.3) years, 40.6% were male, and the age at diagnosis was 30.4 ( $\pm$ 9.1) years. COVID-19 PCR test positivity was detected in 132 (43.5%) of the patients. It was observed that 72% (n=95) of the patients with test positivity were symptomatic and the hospitalization rate was 3%. It was observed that Behçet's patients who had COVID-19 had less central nervous system involvement than those who did not (p=0.01). No significant correlation was found between other clinical manifestations of Behçet's disease, age, gender, and the

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Recep Yılmaz, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 539 458 88 34 E-posta: recep.yilmaz0621@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8806-8621

Geliş Tarihi/Received: 25.04.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 14.08.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayinevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.



## Abstract

age at diagnosis of the disease, and the history of having COVID-19. The rate of COVID-19 vaccination in Behçet's patients was 92.1% for the first dose, 89.4% for the second dose, and 60% for the third dose. It was observed that the Biontech vaccine was administered more frequently than other types of vaccines. It was detected that the number of COVID-19 vaccinations was significantly higher in the group that did not have COVID-19 ( $p=0.003$ ).

**Conclusion:** In this study, although the rate of COVID-19 disease was high in Behçet's patients, the rate of hospitalization was low. The importance of COVID-19 vaccination was emphasized.

**Key Words:** Behçet's Disease, Vasculitis, COVID-19, Vaccination

## Giriş

Aralık 2019'da Çin'in Wuhan şehrinde nedeni bilinmeyen pnömoni olguları bildirildi. Ocak 2020'de bu olguların nedeni olarak daha önce insanlarda tespit edilmemiş bir koronavirüs olduğu keşfedildi ve bu virüse bağlı hastalığın adı koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) olarak kabul edildi (1). COVID-19 pandemisi öncesinde romatizmal hastalıkların doğası ve bu hastalıklarda kullanılan tedavilerin immün sistem üzerindeki negatif etkileri nedeniyle, romatizmal hastalığa sahip kişilerde enfeksiyona yatkınlık olduğu öne sürülmüştür (2). COVID-19 pandemi döneminde, romatolojik hastalığı olanlarda, genel popülasyona göre artmış enfeksiyon oranı ve daha kötü bir hastalık seyri olduğu bazı çalışmalarda bildirilmiştir. Komorbid hastalıklar, romatolojik hastalık aktivitesi, ritüksimab ve steroid gibi bazı ilaçlar COVID-19'un bu kötü seyrine katkıda bulunmuştur (3). Pandemi sürecinde COVID-19 ile mücadelede aşılama önemli bir rol üstlenmiştir. Aşılama sonrası hastalık daha hafif seyretmiş, hastaneye yatış ve ölüm oranları azalmıştır. Türkiye'de COVID-19'a yönelik etkinliği kanıtlanmış mRNA bazlı (BNT162b2 /Pfizer-BioNTech) ve inaktif CoronaVac/Sinovac aşılama ön planda kullanılmıştır (4,5).

Behçet hastalığı deri, mukoza, göz, damar, eklem, bağırsak ve santral sinir sistemi tutulumu yapabilen, nedeni tam olarak bilinmeyen sistemik bir vaskülitir (6). Behçet hastalığı olanlarda COVID-19 enfeksiyonu insidansının, genel popülasyondan yüksek olmadığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmada steroid ve sitotoksik ilaç kullanımı, hastaneye yatış oranını olumsuz yönde etkilemiştir (7). Behçet hastalarında COVID-19 aşılmasıyla ilgili yapılan bir çalışmada, iki doz aşı yapılan Behçet hastalarının oranı %94,9 olarak görülmüştür. Bu çalışmada Biontech aşısı yaptıranlarda, Sinovac yaptıranlara göre takipte daha az oranda COVID-19 enfeksiyonu (sırasıyla %1,4 ve 10,1,  $p<0,01$ ) saptanmıştır (8).

Behçet hastalarında COVID-19 geçirme durumu, COVID-19'un seyri ve COVID-19 aşılması incelendi. Behçet hastalarına ait özelliklerin, COVID-19 ile ilgili verilerle olan ilişkisi sorgulandı. Böylece bu konuda az sayıdaki literatür verisine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

### Hasta Seçimi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Behçet Polikliniği'ne 01.03.2021-01.03.2022 arasında gelmiş olan hastalar retrospektif kohort grubu olarak seçildi. Bu hasta grubundan Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerini (9) karşılayan ve 18 yaşından büyük olanlar rastgele bir şekilde çalışmaya alındı. Bu kriterleri sağlayan hastalar rastgele yöntemle belirlendikten sonra, hastalara telefonla veya yüz yüze rutin kontrollerinde ulaşıldı. Çalışma için gönüllü olduğunu beyan edenlerin COVID-19 aşılama durumu, yapılan aşı tipi, COVID-19 geçirme durumu ve hastalığı nasıl geçirdiği sorgulandı. COVID-19 polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testi pozitif olanlar hastalığı geçirmiş olarak kabul edildi. COVID-19 PCR test sonucu ve tarihi Halk Sağlığı Yönetim Sistemi üzerinden kontrol edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, eşlik eden hastalıkları ve almış olduğu tedaviler kayıt altına alındı.

### Etik Onayı

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: İ08-514-22, tarih: 14.09.2022). Sağlık Bakanlığı'ndan çalışma öncesinde resmi izin alındı (2022-04-09T16-20-03). Tüm çalışma prosedürleri, Helsinki Deklarasyonu'nun etik standartlarına uygun olarak gerçekleştirildi. Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı.

### İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 22 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılmayan sayısal değişkenlerde ortanca çeyreklerarası aralık; ordinal ve kategorik değişkenlerde ise frekans tabloları kullanılarak verildi. Gruplar arasında sayısal değişkenleri karşılaştırmada Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenleri karşılaştırmada ise yerine göre ki-kare ya da Fisher's

testi kullanıldı. İstatistiksel olarak p-değerinin <0,05 olması anlamlı olarak kabul edildi

## Bulgular

Bu çalışmada dahil etme kriterlerini karşılayan 303 Behçet hastasının %40,6'sı erkekti. Hastaların ortalama yaşı 46,3 ( $\pm 12,3$ ), hastalık tanı yaşı 30,4 ( $\pm 9,1$ ) yıl olarak saptandı. Hastaların %41,6'sında üveit, %29'unda vasküler tutulum ve %7,3'ünde santral sinir sistemi tutulumu vardı (Tablo 1).

Çalışmaya alınan hastaların 132'sinde (%43,5) COVID-19 PCR testi pozitifliği saptandı. Test pozitifliği olan hastaların %72'sinin (n=95) semptomatik seyrettiği görüldü (Şekil 1).

Çalışmaya alınan Behçet hastaları (n=303) COVID-19 geçiren (n=132) ve geçirmeyen (n=171) şeklinde iki gruba ayrıldı. COVID-19 geçiren Behçet hastalarında, geçirmeyenlere göre daha az oranda santral sinir sistemi tutulumu olduğu görüldü. Behçet hastalığının diğer klinik tutulumları ile COVID-19 geçirme öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 2).

Behçet hastalarında COVID-19 aşısı yaptırmayan 24 (%7,9) kişi vardı. Aşı yaptıran grupta (n=279) 1. doz aşı oranı %92,1, 2. doz için %89,4, 3. doz için %60, 4. doz için %18,8, 5. doz için %3,9 saptandı. Aşı türüne bakıldığında, Biontech yaptıranların oranının tüm gruplarda daha yüksek olduğu görüldü (Şekil 2).

COVID-19 aşılama sayısının, COVID-19 geçirmeyen grupta anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. COVID-19 testi verme durumunun, hastalığı geçirmeyenlerde, geçiren gruba göre daha düşük olduğu saptandı (Tablo 3).

## Tartışma

Bu çalışmada Behçet hastalarında COVID-19 geçirme durumu, COVID-19'un nasıl seyrettiği ve COVID-19 aşılmasının özellikleri incelendi. Çalışmamızda değerlendirilen hastaların %43,5'inde COVID-19 PCR testi pozitifliği saptandı. Bu hastaların %72'sinin hastalığı semptomatik geçirdiği, hastane yatış oranının %3 ve oksijen ihtiyacı oranının %1,5 olduğu görüldü. COVID-19 aşılmasında 2. dozu yaptıranların oranı çalışmamızda %89,4 olarak tespit edildi. Behçet hastalarında yapılan aşı türünde Biontech aşısının ilk sırada yer aldığı görüldü.

Pandemi döneminde COVID-19'un seyrine yönelik bazı risk faktörleri belirlenmiştir. Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği gibi bazı hastalıklar ve yaşın ileri olması, enfeksiyona bağlı morbidite ve mortaliteyi artırmıştır (10). Pandemi döneminin başında Behçet hastalığının COVID-19 seyrinde kötü bir rolü olup olmadığı bilinmiyordu. Bu durum Behçet hastalarını içeren küçük olgu serilerinde sorgulanmaya çalışılmıştır. Türkiye'de Nisan-Mayıs 2020 arasında yapılan 10 olguluk bir seride; COVID-19 geçiren hastaların 8'ine yatış yapılmış, 2 hasta yoğun bakımda takip edilmiş

**Tablo 1: Behçet hastalarının demografik, klinik özellikleri, eşlik eden kullandıkları ilaçlar ve hastalıkları**

Demografik ve klinik özellikler	
Erkek, n (%)	123 (40,6)
Yaş, ortalama $\pm$ SS, yıl	46,3 ( $\pm 12,3$ )
Tanı yaşı, ortalama $\pm$ SS, yıl	30,4 ( $\pm 9,1$ )
Oral aft, n (%)	303 (100)
Genital ülser, n (%)	270 (89,1)
Papülopüstüler eritem	199 (65,7)
Artralji/Artrit, n (%)	198 (65,3)
Paterji pozitifliği (n=182), n (%)	96 (52,8)
Eritema nodozum, n (%)	154 (50,8)
Üveit, n (%)	126 (41,6)
Vasküler tutulum, n (%)	88 (29)
SSS tutulumu, n (%)	22 (7,3)
Enteral tutulum, n (%)	6 (2)
Eşlik eden hastalıklar, n (%)	
Hipertansiyon	50 (16,5)
Diabetes mellitus	16 (5,3)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astım	14 (4,6)
Koroner arter hastalığı	9 (2,9)
Ritim bozukluğu	6 (1,9)
Kullanılan ilaçlar, n (%)	
Kolşisin kullanan	284 (93,7)
Azatiopürin kullanan	70 (23,1)
Biyolojik ilaç kullanan	17 (5,6)
Steroid kullanan	14 (4,6)
Asetilsalisilik asit kullanan	69 (22,8)

SS: Standart sapma, SSS: Santral sinir sistemi



**Şekil 1:** COVID-19 enfeksiyonu geçiren Behçet hastalarının özellikleri (n=132)

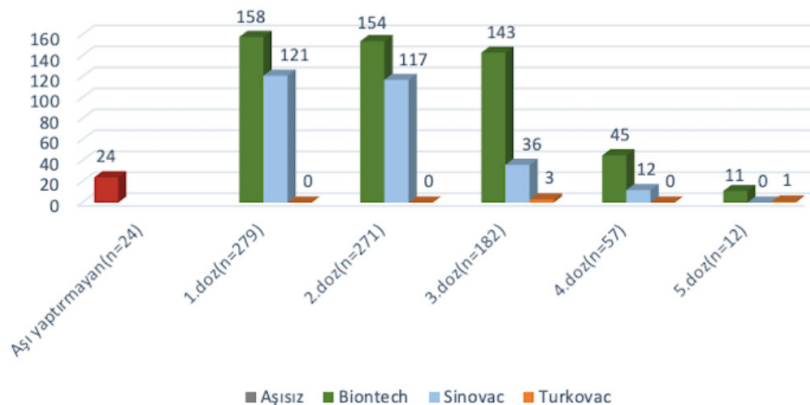
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

**Tablo 2: COVID-19 hastalığı geçirme durumu ve Behçet hastalığıyla ilgili özelliklerin ilişkisi (n=303)**

	COVID-19 geçirmeyen (n=171)	COVID-19 geçiren (n=132)	p-değeri
<b>Demografik ve klinik özellikler</b>			
Erkek, n (%)	73 (42,7)	50 (37,9)	0,40 <sup>a</sup>
Yaş, ortalama ± SS, yıl	46,3 (±13)	46,2 (±11,5)	0,95 <sup>b</sup>
Tanı Yaşı, ortalama ± SS, yıl	30,3 (±9,4)	30,4 (±8,8)	0,96 <sup>b</sup>
Oral aft, n (%)	171 (100)	132 (100)	
Genital ülser, n (%)	148 (86,5)	122 (92,4)	0,10 <sup>a</sup>
Eritema nodozum, n (%)	79 (46,2)	75 (56,8)	0,067 <sup>a</sup>
Papülopüstüler eritem, n (%)	113 (66,1)	86 (65,2)	0,87 <sup>a</sup>
Üveit, n (%)	68 (39,8)	58 (43,9)	0,47 <sup>a</sup>
Paterji pozitifliği, (n=182), n (%)	56 (52,3)	40 (53,3)	0,90 <sup>a</sup>
Artralji/Artrit, n (%)	109 (63,7)	89 (67,4)	0,50 <sup>a</sup>
Vasküler tutulum, n (%)	52 (30,4)	36 (27,3)	0,55 <sup>a</sup>
SSS tutulumu, n (%)	18 (10,5)	4 (3)	0,013 <sup>a</sup>
Enteral tutulum, n (%)	2 (1,2)	4 (3)	0,41 <sup>c</sup>
<b>Eşlik eden hastalıklar, n (%)</b>			
Diabetes mellitus	9 (5,3)	7 (5,3)	0,99 <sup>a</sup>
Hipertansiyon	23 (13,5)	27 (20,5)	0,10 <sup>a</sup>
Koroner arter hastalığı	4 (2,3)	5 (3,8)	0,51 <sup>c</sup>
Ritim bozukluğu	1 (0,6)	5 (3,8)	0,089 <sup>c</sup>
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya astım	6 (3,5)	8 (6,1)	0,29 <sup>a</sup>
<b>Kullanılan ilaçlar</b>			
Kolşisin (n=284), adet, ortalanca	2 (1)	2 (1)	0,69 <sup>b</sup>
Metilprednizolon veya eşdeğeri dozu (n=14), mg, ortalanca	6,5 (11)	4 (5)	0,11 <sup>b</sup>
Azatiopürin 50 mg (n=70), adet, ortalanca	2 (1)	2 (1)	0,95 <sup>b</sup>
Biyolojik ilaç, n (%)	6 (3,5)	11 (8,3)	0,070 <sup>a</sup>
Asetilsalisilik asit, n (%)	39 (22,8)	30 (22,7)	0,99 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>Chi-square, <sup>b</sup>Mann-Whitney U, <sup>c</sup>Fisher's exact test

COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019, SS: Standart sapma, SSS: Santral sinir sistemi



**Şekil 2:** Behçet hastalarında COVID-19 aşılama durumu  
COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

**Tablo 3: COVID-19 hastalığı geçirme durumu ve aşılama ile ilgili özelliklerin ilişkisi (n=303)**

	COVID-19 geçirmeyen (n=171)	COVID-19 geçiren (n=132)	p-değeri
COVID-19 aşısı yaptıran, n (%)	158 (92,4)	121 (91,7)	0,82 <sup>a</sup>
COVID-19 aşı sayısı (n=279), ortanca	3 (2)	3 (1)	<b>0,003<sup>b</sup></b>
Ortalama ± SS	3±0,9	2,7±0,8	
COVID-19 aşı sayısı, 3 ve üzeri, n (%)	113 (71,5)	69 (57)	<b>0,012<sup>a</sup></b>
COVID-19 aşı sayısı, 2 ve üzeri, n (%)	155 (98,1)	116 (95,9)	0,3 <sup>c</sup>
1. Aşı (n=279), n (%)			0,11 <sup>a</sup>
Biontech	83 (52,5)	75 (62)	
Sinovac	75 (47,5)	46 (38)	
2. Aşı (n=271), n (%)			0,13 <sup>a</sup>
Biontech	82 (52,9)	72 (62,1)	
Sinovac	73 (47,1)	44 (37,9)	
3. Aşı (n=182), n (%)			0,36 <sup>a</sup>
Biontech	89 (78,8)	54 (78,3)	
Sinovac	21 (18,6)	15 (21,7)	
Turkovac	3 (2,7)	0 (0)	
4. Aşı (n=57), n (%)			0,74 <sup>a</sup>
Biontech	32 (80)	13 (76,5)	
Sinovac	8 (20)	4 (23,5)	
5. Aşı (n=12), n (%)			>0,99 <sup>c</sup>
Biontech	9 (90)	2 (100)	
Turkovac	1 (10)	0 (0)	
COVID-19 test verme, n (%)	90 (52,6)	132 (100)	<b>&lt;0,001<sup>a</sup></b>
COVID-19 test sayısı (n=222), ortanca	2 (3)	3 (3)	0,058 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Chi-square, <sup>b</sup>Mann-Whitney U, <sup>c</sup>Fisher's exact test

SS: Standart sapma, COVID-19: Koronavirüs hastalığı-2019

ve 1 hastada ölüm gerçekleşmiştir (11). Behçet hastalarında COVID-19 geçirme oranı, yapılan iki farklı çalışmada %9-20,5 olarak saptanmıştır (12,13). Ocak 2020-Haziran 2021 arasında, Amerika'da COVID-19 tanısı konulan 141 Behçet hastası incelenmiş ve bu hastalarda hastaneye yatış oranının %18 olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada Behçet hastalarında ağır COVID-19 ve hastaneye yatış açısından, Behçet hastası olmayanlara göre anlamlı bir farklılık olmadığı görülmüştür (14). Çalışmamıza alınan hastalarda ise COVID-19 geçirme oranı %43,5, bu nedenle hastaneye yatış oranı %3 olarak saptandı. Çalışmalardaki COVID-19 nedeniyle hastaneye yatış oranlarının farklı olması çalışmaya alınan hasta sayısı, çalışmanın pandeminin hangi döneminde yapıldığı, verilen tedavi rejimleri ve COVID-19 aşılması gibi nedenlerden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca çalışmamızda COVID-19 geçirmeyen grupta, geçiren gruba kıyasla test verme oranının anlamlı olarak daha az olduğu görüldü. Asemptomatik olmasına rağmen, test vermesi durumunda COVID-19 PCR testi pozitif olabilecek bir hasta alt grubunun varlığını dikkate aldığımızda, COVID-19 geçirme oranının çalışmamızda hesaplanandan daha yüksek olduğunu söylemek yanlış olmayacaktır.

COVID-19'a yönelik olarak 1047 Behçet hastasının prospektif olarak takip edildiği bir çalışmada, COVID-19 PCR pozitifliği %20,5, COVID-19'u asemptomatik geçirme oranı %6,5, hastaneye yatış oranı %11,7 ve oksijen ihtiyacı %2,3 olarak tespit edilmiştir (13). Bu çalışmada COVID-19 geçiren ve geçirmeyen grup arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve hastalık alt tipi açısından bir fark saptanmamıştır (13). Çalışmamızda ise COVID-19 PCR pozitifliği oranı (%43,5) daha yüksek olsa da, hastaneye yatış (%3) ve oksijen ihtiyacı oranı (%1,5) daha düşük görülmüştür. Ayrıca çalışmamızda farklı olarak, COVID-19 geçirmeyen Behçet hastalarında, geçirenlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek oranda santral sinir sistemi tutulumu olduğu görüldü. Bu farklılığın nedeni tam olarak bilinemesi de santral sinir sistemi tutulumunun ciddiyetinden ötürü hastalar koruyucu önlemlere daha çok dikkat etmiş olabilir. Çalışmamızda Behçet hastalığının diğer klinik tutulumları, yaş, cinsiyet, hastalık tanı yaşı ile COVID-19 geçirme öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Behçet hastalarında COVID-19 geçirme durumunun, hastaların aldığı tedavilerden etkilenip etkilenmediği bir diğer tartışma konusu olmuştur. Kolşisin kullanan Behçet

hastaları ile aynı evde yaşayan yakınlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, kolşisin kullanımının COVID-19 antikör pozitifliği, enfeksiyonu semptomatik geçirme veya bu nedenle hastaneye yatış açısından anlamlı bir fark yaratmadığı görülmüştür (15). Çalışmamızda hastaların %93,7'si kolşisin, %23,1'i azatiopürin ve %5,6'sı biyolojik ilaç kullanıyordu. Hastaların aldığı tedaviler ile COVID-19 geçirme durumu arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Enfeksiyona yakalanma durumunu sosyal mesafe, kişisel hijyen, hayat tarzı, meslek, eşlik eden diğer hastalıklar ve genetik yatkınlık gibi birçok bireysel farklılığın etkilediğini düşündüğümüzde, alınan tedavinin bu alandaki etkisini belirlemenin kolay olmadığını söyleyebiliriz.

COVID-19 aşılması pandemi ile mücadelede bir dönüm noktası olmuştur. Aşılama ile COVID-19 sıklığı azalmış, hastalık daha hafif seyretmiş ve mortalite azalmıştır (4,5). Romatolojik hastalığa sahip kişilerde de aşı etkinliği değerlendirilmiştir. Aşı yaptıran grupta, yaptırmayanlara göre COVID-19'a bağlı hastaneye yatış ve mortalite daha az saptanmıştır (16). Romatolojik hastalıklarda COVID-19 aşılmasıyla ilgili bir derlemede yapılan aşı türü, romatolojik hastalık tipi ve alınan tedavi gibi faktörlerin aşı sonrası antikör yanıtını etkilediği görülmüştür. Bu derlemede kortikosteroid, mikofenolat mofetil ve ritüksimab gibi tedaviler daha düşük serokonversiyon ile ilişkili bulunmuştur (17). Behçet hastalarında ise COVID-19 aşılmasıyla ilgili, 287 hastanın Ocak-Aralık 2021 arasındaki verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada 2., 3. ve 4. doz aşılama oranları sırasıyla %95,1, %23,6 ve %3,4 olarak görülmüş (18). Çalışmamızda ise bu oranlar sırasıyla %89,4, %60 ve %18,8 olarak saptandı. Çalışmamızda 3. ve 4. doz aşılama oranlarının daha yüksek olması, çalışma dönemlerin farklı olmasından ve aşılama programının dinamik değişiminden kaynaklanıyor olabilir. Ayrıca ülkemizde 30 Aralık 2022 tarihinde en az iki doz aşı yapanların oranı %85,6 olarak tespit edilmiş (19) olup, çalışmamızda %89,4 olarak saptanan oranın altındadır. Bu veri Behçet hastalarının aşılardan kaçınmadığını, hatta aşılama konusunda daha istekli olduklarını göstermektedir.

Türkiye'de Behçet hastalarında COVID-19 aşılmasıyla ilgili yapılan çalışmalarda mRNA bazlı Biontech aşısının, inaktif Sinovac aşısına göre daha sık oranda yapıldığı görülmektedir (8,18). Behçet hastalarında aşılama sonrası antikör titrelerinin araştırıldığı bir çalışmada, sağlıklı popülasyona göre Sinovac ve Biontech aşıları sonrası tespit edilebilir antikör varlığı oranı açısından bir fark saptanmamış. Ancak antikör titrelerine göre aşılar değerlendirildiğinde Sinovac aşısı yapan grupta, sağlıklı popülasyona göre anlamlı olarak daha düşük yanıt olduğu, Biontech aşısında ise böyle bir farklılığın olmadığı görülmüştür (20). Bir başka çalışmada Biontech yaptıran Behçet hastalarının, Sinovac yaptıranlara göre takipte daha az oranda COVID-19'a yakalandıkları gösterilmiştir (8). Bu iki çalışmadan yola çıkarak Behçet hastalarında gerek antikör yanıtları, gerekse klinik açıdan Biontech aşısının öne çıktığı söylenebilir. Çalışmamızdaki

veriler de bu durumu teyit eder niteliktedir. Çalışmamızda ikinci doz aşı yapanların %56,8'i Biontech yaptıırken; üçüncü doz aşı yaptıranlarda ise bu oranın %78,5'e yükseldiği görüldü.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya alınanlar, belirli bir süre zarfında hastaneye başvuran hastalar arasından seçildi. Bu nedenle COVID-19'u kötü geçirenlerin bazılarının veya bu nedenle ölenlerin çalışma dışında olması muhtemeldir. Ayrıca hastalardan geriye dönük olarak bazı bilgilerin istenmiş olması hatırlama yanlılığını gündeme getirmektedir (recall bias). Hastalığı geçirme durumunun sadece COVID-19 PCR pozitifliğiyle tanımlanmış olması, PCR negatif olmasına rağmen görüntüleme ve klinik bulgularına göre COVID-19 olarak kabul edilen hastaların çalışma dışı kalmasına neden olmuş olabilir. Çalışmamızın güçlü yanı ise sayıca yüksek bir Behçet kohortunda hem COVID-19 hastalık durumu, hem de aşılamanın değerlendirilmiş olmasıdır.

### Sonuç

Bu çalışmada Behçet hastalarında COVID-19 hastalık durumu ve aşılması incelendi. Çalışmamızda Behçet hastalarında COVID-19 geçirme oranı yüksek olsa da, hastaneye yatış oranının düşük olduğu saptandı. COVID-19 aşılama oranının Behçet hastalarında yüksek olduğu ve hastaların Biontech aşısını daha çok tercih ettikleri görüldü.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: İ08-514-22, tarih: 14.09.2022).

**Hasta Onayı:** Hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun içinden ve dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Dizayn: G.K., R.Y., Veri Toplama veya İşleme: R.Y., A.İ., N.G.G., K.G., E.G.A.G., A.G., Analiz veya Yorumlama: S.S., R.Y., G.K., T.M.T., A.A., M.E.Y., E.U.Y., Literatür Arama: R.Y., A.A., T.M.T., G.K., A.İ., N.G.G., K.G., E.G.A.G., A.G., Yazan: R.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:1054-1062.

2. Maddur MS, Vani J, Lacroix-Desmazes S, et al. Autoimmunity as a predisposition for infectious diseases. *PLoS Pathog.* 2010;6:e1001077.
3. Grainger R, Kim AHJ, Conway R, et al. COVID-19 in people with rheumatic diseases: risks, outcomes, treatment considerations. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18:191-204.
4. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:403-416.
5. Tanriover MD, Doğanay HL, Akova M, et al. Efficacy and safety of an inactivated whole-virion SARS-CoV-2 vaccine (CoronaVac): interim results of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial in Turkey. *Lancet.* 2021;398:213-222.
6. Yazici Y, Hatemi G, Bodaghi B, et al. Behçet syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7:67.
7. Shahram F, Esalatmanesh K, Khabbazi A, et al. Coronavirus disease 2019 in patients with Behçet's disease: a report of 59 cases in Iran. *Clin Rheumatol.* 2022;41:1177-1183.
8. Ozdede A, Guner S, Ozciftci G, et al. Safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with Behçet's syndrome and familial Mediterranean fever: a cross-sectional comparative study on the effects of M-RNA based and inactivated vaccine. *Rheumatol Int.* 2022;42:973-987.
9. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. International Study Group for Behçet's Disease. *Lancet.* 1990;335:1078-1080.
10. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or Moderate Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383:1757-1766.
11. Yurttaş B, Oztas M, Tunc A, et al. Characteristics and outcomes of Behçet's syndrome patients with Coronavirus Disease 2019: a case series of 10 patients. *Intern Emerg Med.* 2020;15:1567-1571.
12. Polat B, Erden A, Güven SC, et al. COVID-19 in patients with Behçet's disease: Outcomes and rate of Behçet's exacerbations in a retrospective cohort. *Mod Rheumatol.* 2022;32:455-459.
13. Ozciftci G, Aydin T, Atli Z, et al. The incidence, clinical characteristics, and outcome of COVID-19 in a prospectively followed cohort of patients with Behçet's syndrome. *Rheumatol Int.* 2022;42:101-113.
14. Pakhchanian H, Raiker R, Kardeş S. COVID-19 among patients with Behçet syndrome in the United States. *Clin Rheumatol.* 2022;41:317-331.
15. Oztas M, Bektas M, Karacan I, et al. Frequency and severity of COVID-19 in patients with various rheumatic diseases treated regularly with colchicine or hydroxychloroquine. *J Med Virol.* 2022;94:3431-3437.
16. Papagoras C, Fragoulis GE, Zioga N, et al. Better outcomes of COVID-19 in vaccinated compared to unvaccinated patients with systemic rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1013-1016.
17. Tang KT, Hsu BC, Chen DY. Immunogenicity, Effectiveness, and Safety of COVID-19 Vaccines in Rheumatic Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2022;10:834.
18. Apaydin H, Erden A, Güven SC, et al. Effects of anti-SARS-CoV-2 vaccination on safety and disease exacerbation in patients with Behçet syndrome in a monocentric cohort. *Int J Rheum Dis.* 2022;25:1068-1077.
19. <https://covid19asi.saglik.gov.tr>.
20. Ozdede A, Nohut OK, Atli Z, et al. Higher antibody responses after mRNA-based vaccine compared to inactivated vaccine against SARS-CoV-2 in Behçet's syndrome. *Rheumatol Int.* 2022;42:1741-1750.

# Erişkin Aşılama Ünitesi Deneyimi: Şehir Hastanesi Modeli

## Adult Vaccination Unit Experience: City Hospital Model

Belgin Coşkun<sup>1</sup>, Müge Ayhan<sup>1</sup>, Rahmet Güner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Erişkin bağışıklama toplum sağlığı ve koruyucu hekimlikte önemli bir yer tutar. Erişkin bağışıklamada çocukluk çağı aşılarda olduğu gibi zorunluluk olmaması nedeniyle, aşı uygulanabilecek hiçbir fırsatın kaçırılmaması gerekir. Bu nedenle hastanelerde "Erişkin Aşılama Ünitesi"lerinin önemli olduğunu düşünüyoruz. Bu çalışma ile hastanemiz bünyesinde hizmet veren "Erişkin Aşılama Ünitesi" deneyimimizi paylaşarak, bu ünitelerin yaygınlaşmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 01.01.2021-31.12.2021 tarihleri arasında hastanemiz erişkin aşı odasında yapılmış olan aşılarda değerlendirilmeye alınmıştır. Başvuran tüm hastaların ilk başvurusu analiz edilmiştir. Aşılama yapılan hastaların bilgilerine tutulan aşı kayıt defterinden ve bilgi işlem sistemi üzerinden ulaşılmış, hastalara ait yaş, cinsiyet, yönlendirildiği birim, uygulanan aşı, aşıya neden olan altta yatan durum bilgileri kaydedilmiştir. Aynı zamanda aşı uygulanan kişilerin aşılama sonrasında 1 hafta içinde aşıya bağlı herhangi bir yan etki şikayeti ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurusu olup olmadığı hastanemiz bilgi işlem kayıtlarından kontrol edilmiştir. Toplanan veriler, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

**Bulgular:** Ünitemizde bir yıllık süre içerisinde 1005 kişiye aşı uygulanmıştır. Aşı yapılan kişilerin ortalama yaşları  $37,64 \pm 14,35$  olup, %55,2'si erkekti. Aşı ünitesinde en çok uygulanan aşı hepatit B aşısı (%44,2) olup, bunu sırası ile tetanos aşısı (%14,4), pnömokok aşısı (%11,9), meningokok aşısı (%11,4), hepatit A aşısı (%9,3), ve Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı (%7,8) izlemiştir.

**Sonuç:** Yaşam süresinin uzaması, immünoşüpresif tedavilerin artması nedeniyle erişkin bağışıklama giderek önem kazanmaktadır. Ek hastalıkları nedeniyle riskli erişkin hastaların, takip edildikleri merkezlerde aşı ünitelerinin olması, bu kişilerin aşıya ulaşımını kolaylaştırmaktadır. Bir yıllık sürede bini aşkın kişinin aşılanması, bu ünitelerin ne kadar önemli olduğunu ve işlevsel potansiyelini ortaya koymaktadır. Erişkin hastalara ulaşabilmek için ülke çapında "Erişkin Aşılama Üniteleri"nin artırılması önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Aşı, Bağışıklama, Erişkin

### Abstract

**Objectives:** Adult immunization is important for community health and preventive medicine. Since adult immunization is not compulsory, as in childhood vaccinations, opportunity to vaccination should not be missed. For this reason, we think that "Adult Vaccination Units" are important in hospitals. With this study, it is aimed to contribute to the spread of these units by sharing our "Adult Vaccination Unit" experience within our hospital

**Materials and Methods:** In this study, the vaccines made in the adult vaccination room of our hospital between 01.01.2021 and 31.12.2021 were evaluated. The first application of patients was analysed. The information of the patients was obtained from the vaccine registry and the data processing system, and the age, gender, referred unit to, the vaccine administered, and underlying diseases were recorded. It was checked from the data processing records of hospital whether the vaccinated people applied to the infectious diseases polyclinic with any complaints of side effects related to the vaccine within 1 week after the vaccination. Collected data are expressed as numbers and percentages.

**Results:** In our unit, vaccination was applied to 1005 people within one year. The mean ages of vaccinated people were  $37.64 \pm 14.35$  and 55.2% were male. The most frequent applied vaccine was hepatitis B vaccine (44.2%), which was followed by tetanus vaccine (14.4%), pneumococcal vaccine (11.9%), meningococcal vaccine (11.4%), hepatitis A vaccine (9.3%) and Measles-Rubella-Rubeola vaccine (7.8%).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Belgin Coşkun, Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 505 333 96 32 E-posta: belgintekin@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9884-9859

Geliş Tarihi/Received: 11.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 25.09.2023



## Abstract

**Conclusion:** Importance of adult immunization increases due to the prolongation of life time and increased immunosuppressive treatments. Presence of vaccine units in hospitals where adult patients are followed due to their comorbidities, facilitates the meeting of these patients with the vaccine. Vaccination of more than a thousand people in a one-year period reveals the importance and functional potential of these units. For effective adult vaccinations, increase the 'adult vaccination units' in the country is very important.

**Key Words:** Adults, Immunization, Vaccine

## Giriş

Geliştirilen tüm sağlık politikaları insanların iyilik halini korumayı ve sağlıklı bir toplum oluşturmayı hedeflemiştir. Halk sağlığını korumak için "koruyucu hekimlik" çalışmaları çok önemlidir. Ulusal ve evrensel aşılama programları koruyucu hekimliğin yapı taşıdır. Kızamık, kızamıkçık, kabakulak gibi ciddi morbidite ve mortalitesi olan birçok hastalık aşılar sayesinde kontrol altına alınmıştır. Çocukluk çağında uygulanan etkin aşılama programları ile çocukluk çağı hastalığı olarak bilinen hastalıkların epidemiyolojisinin değiştiği ve daha ileri yaşlarda da görüldüğü dikkati çekmektedir. Bunun başlıca nedeninin zamanla aşılarla kazanmış olduğumuz bağışıklamanın azalması ve erişkin hayatta rapel dozların etkin bir şekilde uygulanmamasının olabileceği ifade edilmektedir (1). Küreselleşmenin de etkisi ile günümüzde ülkeler arası ticaret, seyahat ve göç artmaktadır. Bu durum erişkinleri de aşı ile önlenebilen hastalıklar açısından riskli hale getirmektedir. Ülkemizde çocukluk çağı aşılamada çok iyi yol alınmış olmasına rağmen erişkin bağışıklama konusunda eksiklikler mevcuttur. Örneğin, Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi 31 Mart 2023 tarihinde yayınladığı Amerika Birleşik Devletleri Grip Gözetim Raporu'nda 2022-2023 sezonunda raporun yayınlanmış olduğu tarihe kadar en az 26 milyon influenza hastalığı, 290.000 hastane yatışı ve 18.000 ölüm olduğunu tahmin ettiğini duyurmuştur (2). Ülkemizde aşılama "Genişletilmiş Bağışıklama Programı" çerçevesinde yürütülmektedir. Risk grupları için hepatit B, influenza, pnömokok, meningokok, Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak (KKK), tetanos, kuduz, koronavirüs hastalığı-2019 (COVID-19) aşılarının yanında seyahat sağlığı kapsamında da aşılamalar yapılmaktadır (1,3). Ancak bu aşılar çocukluk çağı gibi zorunlu olmaması nedeni ile erişkin kişiler için aşılamada, ancak bireyin kendi talebi veya sağlık çalışanının tavsiyesi üzerine olmaktadır. Bu konuda hem halkın hem de sağlık çalışanlarının bilgi düzeylerinin artırılmasının yanında aşılanmanın etkin şekilde yapılabilmesi için, aşıya ulaşımın kolay olması ve bireyleri aşı ile buluşturacağımız hiçbir fırsatın kaçırılmaması gereklidir. Erişkin aşılama üniteleri, sağlık çalışanlarında farkındalık yaratması ve kişilerin farklı bir merkeze başvurmak zorunda kalmadan aşıya ulaşımını kolaylaştırması bakımından çok önemlidir. Bu amaçla hastanemizde yer alan "Erişkin Aşılama Ünitesi"nin bir yıllık deneyimi değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olup Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay almıştır (karar no: E.Kurul-E1-23-3179, tarih: 11.01.2023). Hastanemiz farklı branşlar içeren yedi hastane ve bir acil servisten oluşan, üçüncü basamak sağlık hizmeti veren büyük bir kompleks olarak hizmet vermektedir. Hastanemizde toplam dokuz adet aşılama ünitesi bulunmaktadır. İki tanesi pediatri hastanesi bünyesinde, yedi tanesi de diğer hastanelerde erişkin aşılama hizmeti vermektedir. Kuduz aşısı sadece acil serviste bulunan aşılama odasında uygulanırken, COVID-19 aşısı ise bu aşıya özel oluşturulmuş ayrı bir aşı odasında yapılmaktadır. Aşı uygulamaları aşı konusunda deneyimli bir hemşire tarafından yapılmakta olup, aşı uygulanan kişiler aşı kayıt defterine kayıt edilmektedir. Hastalar aşı uygulamasından sonra 30 dakika gözlem amacı ile izlenmektedir. Hastalara aşı kartı düzenlenerek rapel dozları hakkında bilgi verildikten sonra, enfeksiyon hastalıkları uzman doktoru tarafından aşı kartı kontrol edilmekte ve aşı olan kişiye verilmektedir. Bu çalışmada 01.01.2021-31.12.2021 tarihleri arasında nöroloji ortopedi binası erişkin aşı odasında yapılmış olan aşılar değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen aşı ünitesinin bulunduğu binada enfeksiyon hastalıkları, dermatoloji, nöroloji, beyin cerrahisi ve ortopedi kliniği hizmet vermektedir. Bu birimde hastanemiz bünyesindeki kliniklerin yanında diğer kliniklerden yönlendirilen hastaların da aşıları uygulanmaktadır. Başvuran tüm hastaların ilk başvurusu analiz edilmiştir. Aşılamada yapılan hastaların bilgilerine tutulan aşı kayıt defterinden ve bilgi işlem sistemi üzerinden ulaşılmış, hastalara ait yaş, cinsiyet, yönlendirildiği birim, uygulanan aşı, aşıya neden olan altta yatan durum bilgileri kaydedilmiştir. Aynı zamanda aşı uygulanan kişilerin aşılamada sonrasında bir hafta içinde aşıya bağlı herhangi bir yan etki şikayeti ile enfeksiyon hastalıkları polikliniğine başvurusu olup olmadığı hastanemiz bilgi işlem kayıtlarından kontrol edildi. Toplanan veriler, sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen erişkin aşı odasında çalışma süre aralığında toplam 1005 kişiye aşı uygulanmıştır. Bu kişilerin %19,4'ü sağlık çalışanı idi. Aşı yapılan kişilerin ortalama yaşları



37,64±14,35 olup, %55,2'si erkekti. Aşı odasında en çok uygulanan aşı hepatit B aşısı (%44,2) olup hastalar aşıya en çok enfeksiyon hastalıkları kliniğinden (%82,9) yönlendirilmişti (Tablo 1). Ünitimizde 444 hastaya hepatit B aşısı uygulandı. Bu hastaların ortalama yaşları 38,74±11,82 idi. Hepatit B aşısı için hastaların %70,5'i enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmişti. Ünitimizde hepatit B aşısı en çok immünoşüpresif tedavi (%20,7) alan hastalara uygulandı (Tablo 2). Çalışmamız süresince tetanos aşısı toplam 145 hastaya uygulanmış olup, aşı uygulanan kişilerin yaş ortalaması 38,35±16,52 idi. Hastalar tetanos aşısı için en çok enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmiş olup, aşı en sık sağlık çalışanlarına (%28,3) uygulanmıştı. Primer tetanos aşılama haricinde hatırlatma dozu yapılan hastaların oranı ise %24,1 idi (Tablo 3). Pnömonokok aşısı toplam 130 hastaya uygulanmış olup, bu aşılardan %86,2'si konjuge pnömonokok (13 valanlı), %13,8'i polisakkarit pnömonokok (23 valanlı) aşı idi. Aşı uygulananların yaş ortalaması 46,23±17,32 olup, sıklıkla enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmişti. En çok aşılanan grup "insan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)" ile yaşayan bireyler (%42,3) idi (Tablo 4). Meningokok aşısı (ACWY) 115 hastaya uygulanmış olup ortalama yaşları 41,96±12,85 idi. Meningokok aşısı uygulanan hastaların %88,7'si enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmişti. Aşı uygulananların %65,2'si HIV ile yaşayan bireyler idi (Tablo 5). Hepatit A aşısı 93 hastaya uygulanmış olup, hastaların yaş ortalaması 27,36±6,59 idi. Hepatit A aşısı uygulanan kişilerin %96,8'i enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmiş olup, %64,5'i sağlık çalışanıydı (Tablo 6). KKK aşısı toplam 78 hastaya uygulanmış olup, hastaların yaş ortalaması 22,46±22,97 idi. Hastaların

**Tablo 1: Aşı ünitesine başvuran hastaların özellikleri, n=1005**

<b>Yaş, ortalama ± SS</b>	37,648±14,354
<b>Cinsiyet (Erkek), n (%)</b>	555 (55,2)
<b>Uygulanan aşı, n (%)</b>	
Hepatit B aşısı	444 (44,2)
Tetanos aşısı	145 (14,4)
Pnömonokok aşısı	120 (11,9)
Meningokok aşısı	115 (11,4)
Hepatit A aşısı	93 (9,3)
KKK aşısı	78 (7,8)
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	833 (82,9)
Dermatoloji	29 (2,9)
İş yeri hekimliği	29 (2,9)
Nöroloji	28 (2,8)
Acil tıp	14 (1,4)
Genel cerrahi	11 (1,1)
Diğer	61 (6)
<b>Sağlık çalışanı, n (%)</b>	195 (19,4)

KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak, SS: Standart sapma

**Tablo 2: Hepatit B aşısı uygulanan hastaların özellikleri**

<b>Uygulanan aşı</b>	<b>Hepatit B Aşısı</b>
<b>Sayı (n)</b>	444
<b>Yaş, ortalama ± SS</b>	38,739±11,824
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	313 (70,5)
Nöroloji	25 (5,6)
Dermatoloji	25 (5,6)
İş yeri hekimliği	19 (4,3)
Romatoloji	14 (3,2)
Acil tıp	14 (3,2)
Hematoloji	6 (1,4)
Gastroenteroloji	5 (1,1)
Diğer birim	23 (5,2)
<b>Altta yatan durum, n (%)</b>	
İmmünoşüpresif tedavi	92 (20,7)
HIV ile yaşayan birey	62 (14)
Romatolojik hastalık	19 (4,3)
Kronik böbrek hastalığı	16 (3,6)
Kronik karaciğer hastalığı	14 (3,2)
Malignite	8 (1,8)
Kemik iliği nakli	6 (1,4)
Diğer	9 (2)

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, SS: Standart sapma

**Tablo 3: Tetanos aşısı uygulanan hastaların özellikleri**

<b>Uygulanan aşı</b>	<b>Tetanos aşısı</b>
<b>Sayı, n</b>	145
<b>Yaş, ortalama ± SS</b>	38,352±16,518
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	131 (90,3)
İş yeri hekimliği	10 (6,9)
Tıbbi onkoloji	4 (2,8)
<b>Altta yatan durum, n (%)</b>	
Sağlık çalışanı	41 (28,3)
Kesici delici yaralanma	38 (26,2)
HIV ile yaşayan birey	21 (14,5)
Malignite	5 (3,5)
Yurt dışına çıkış öncesi	4 (2,8)
Kemik iliği nakli	3 (2,1)
Splenektomi	2 (1,4)
Diyabet	2 (1,4)
<b>Rapel doz için başvuru, n (%)</b>	35 (24,1)

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, SS: Standart sapma

**Tablo 4: Pnömonokok aşısı uygulanan hastaların özellikleri**

Uygulanan aşı	Pnömonokok aşısı
Sayı, n	130
Konjuge pnömonokok (13 valanlı), n (%)	112 (86,2)
Polisakkarit aşısı (23 valanlı), n (%)	18 (13,8)
Yaş, ortalama $\pm$ SS	46,225 $\pm$ 17,320
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	119 (91,5)
Dermatoloji	4 (3,1)
Nöroloji	3 (2,3)
KBB	2 (1,5)
Diğer	2 (1,5)
<b>Altta yatan durum, n (%)</b>	
HIV ile yaşayan birey	55 (42,3)
Splenektomi	33 (25,4)
İmmünoşüpresif tedavi	16 (12,3)
KOAH	13 (10)
65 yaş üzeri birey	8 (6,2)
Diyabet	6 (4,6)
Malignite	5 (3,8)
Rinore/Otore	3 (2,3)
Kohlear implant	3 (2,3)
Sağlık çalışanı	2 (1,5)
Romatolojik hastalık	2 (1,5)
Kronik karaciğer hastalığı	1 (0,8)

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, SS: Standart sapma, KBB: Kulak burun boğaz, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

**Tablo 5: Meningokok aşısı uygulanan hastaların özellikleri**

Uygulanan aşı	Meningokok aşısı (ACWY)
Sayı (n)	115
Yaş, ortalama $\pm$ SS	41,957 $\pm$ 12,852
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	102 (88,7)
Genel cerrahi	9 (7,8)
Hematoloji	3 (2,6)
Gastroenteroloji	1 (0,9)
<b>Altta yatan durum, n (%)</b>	
HIV ile yaşayan birey	75 (65,2)
Splenektomi	23 (20)
Umre öncesi	9 (7,8)
Kemik iliği nakli	4 (3,5)
Malignite	4 (3,5)
İmmünoşüpresif tedavi	3 (2,6)
Diğer	2 (1,7)

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, SS: Standart sapma

tamamı enfeksiyon hastalıkları kliniğinden yönlendirilmiş olup, aşı uygulanan kişilerin %84,6'sı sağlık çalışanı idi (Tablo 7). Tüm aşı uygulamaları sırasında, aşı sonrası yapılan 30 dakikalık gözlem süresinde herhangi bir alerjik reaksiyon izlenmemiş olup, aşı yapılan kişilerin aşılamaya sonrası bir hafta süresince aşıya bağlı yan etkiler nedeni ile polikliniğimize bir başvurusu da olmamıştır.

## Tartışma

Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi Aşılama Danışma Komitesi 2013 yılında erişkin aşılamaya ilişkin güncellenmiş standart öneriler yayınladı ve aşılanması gereken riskli erişkinleri belirledi (4). En son yayınlanan önerilerde de yakalanan her fırsatta da riskli grupların aşılanması gerektiğini belirtti (5).

Çalışmamız süresinde erişkin kişilere en çok uygulanan aşı hepatit B aşısı idi. Hepatit B aşısı 40 yılı aşkın süredir güvenle uygulanan etkin bir aşıdır. Ülkemizde Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı 2018 yılında yürürlüğe girmiş ve erişkin hepatit B aşılması için risk gruplarını belirlemiştir. Sağlık çalışanları, hemodiyaliz hastaları, solid organ ve kemik iliği nakli

**Tablo 6: Hepatit A aşısı yapılan hastaların özellikleri**

Uygulanan aşı	Hepatit A aşısı
Sayı (n)	93
Yaş, ortalama $\pm$ SS	27,355 $\pm$ 6,593
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	90 (96,8)
Aile hekimliği	2 (2,15)
Tıbbi onkoloji	1 (1,1)
<b>Altta yatan durum, n (%)</b>	
Sağlık çalışanı	60 (64,5)
HIV ile yaşayan birey	13 (14)
Kronik karaciğer hastalığı	10 (10,8)
İmmünoşüpresif tedavi	6 (6,5)
Malignite	4 (4,3)
Romatolojik hastalık	1 (1,1)

HIV: İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü, SS: Standart sapma

**Tablo 7: KKK aşısı uygulanan hastaların özellikleri**

Uygulanan aşı	KKK aşısı
Sayı, n	78
Yaş, ortalama $\pm$ SS	22,756 $\pm$ 2,968
<b>Yönlendirildiği birim, n (%)</b>	
Enfeksiyon hastalıkları	78 (100)
<b>Altta yatan durum</b>	
Sağlık çalışanı	66 (84,6)
Yurt dışına çıkış öncesi	12 (15,4)

KKK: Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak, SS: Standart sapma

adayı olan hastalar, madde bağımlıları, ailede hepatit B öyküsü, çok sayıda cinsel partneri olan kişiler, eşcinsel ve biseksüeller, kronik karaciğer hastalığı olanlar, cezaevi mahkum ve çalışanları, bakımevlerinde kalanlar, dövme piercing yaptırmayı planlayanlar, güvenlik personeli, ilk yardım personelleri hepatit B aşısının önerildiği risk grubundadırlar (6). Bizim çalışmamızda hepatit B aşısı en çok immünoşüpresif tedavi planlanan kişilere uygulanmıştır. Bunu HIV ile yaşayan bireyler takip etmiştir. Aşı ünitemizin bulunduğu hastanede dermatoloji ve nöroloji kliniklerinde yoğun bir şekilde anti TNF gibi immünoşüpresif tedaviler kullanılmakta olup bu kişiler tedavi öncesi tarafımıza hepatit serolojisi açısından değerlendirmek üzere yönlendirilmektedir. Hepatit B aşısı olmayan hastalar tarafımızca mutlaka aşıya yönlendirilmektedir. Aynı şekilde HIV ile takipli hastalarımızda hepatit açısından değerlendirilmekte ve uygun kişiler aşıya yönlendirilmektedir. Sağlık çalışanların büyük kısmının aşı olması nedeni ile en sık aşıladığımız grupta olmadığı düşünüldü. Solid organ ve kemik iliği nakli yapılacak olan hastaların aşılarının ise çoğunlukla yine hastanemiz bünyesinde hizmet veren ve nakil merkezinin bulunduğu mahalde bulunan aşı ünitesinde uygulandığı düşünüldü.

Ünitemizde ikinci sıklıkla en çok uyguladığımız aşı erişkin tip difteri-tetanos (Td) aşısı olup, en çok uygulanan grup ise sağlık çalışanları idi. Sağlık çalışanlarını kesici delici alet yaralanması sonucunda başvuran hastalar takip ediyordu. Td aşısı için başvuran erişkinlerin sadece %24,1'i rapel doz uygulaması için yönlendirilmiş idi. Rapel doz uygulanan kişiler incelendiğinde bu kişilerin tamamının sağlık çalışanı olduğu görüldü. Rapel doz oranlarımıza bakıldığında rapel dozun yeterince yapılmadığı görülmektedir. Yapılan birçok çalışmada yaş ile birlikte tetanos aşısı ile oluşan antitoksin düzeylerinin oldukça azaldığını gösterilmiştir (7,8). Rapel dozların daha etkin şekilde yapılması yüksek mortalite ile seyreden tetanos hastalığından korunmada çok önemlidir. Bu nedenle sadece kesici delici alet yaralanmalarında değil, her ne sebep ile muayeneye gelmiş olursa olsun, poliklinik muayeneleri erişkin Td aşılama için fırsat olarak görülmeli ve hastaların aşı ile buluşması sağlanmalıdır. Özellikle geriatric hastaların gözden kaçmamasına özen gösterilmelidir.

COVID-19 pandemi öncesi verilere baktığımızda Dünya Sağlık Örgütü, pnömoni ve diğer solunum yolu enfeksiyonlarını ölüme yol açan bulaşıcı hastalıklar arasında birinci, tüm ölümler arasında ise dördüncü sırada olduğunu bildirmiştir (1). Hem toplumda sık görülen, hem de mortalitesi yüksek enfeksiyonlara sebep olması nedeni ile pnömokok aşısı çok önemlidir. Özellikle 65 yaş üzeri yetişkinlerde ve iki yaş altı infantlarda mortalitesi çok yüksektir (1). Pnömokok aşısı, kronik akciğer hastalığı, kronik kardiyovasküler hastalığı, diabetes mellitus, kronik karaciğer hastalığı olanlarda, bakımevinde kalan kişilerde, splenektomisi, immünoşüpresif hastalığı, kohlear implantı, beyin omurilik sıvısı kaçağı

olan ve HIV ile takip edilen hastalarda endikedir (1,9,10). Çalışmamızı yaptığımız aşı ünitesinde pnömokok aşısı en çok HIV ile yaşayan bireylere yapılmış idi. Bunu splenektomi yapılan ve immünoşüpresif tedavi alan hastalar takip etti. Kronik akciğer hastalığı olan hastaların daha çok göğüs hastalıkları polikliniklerinin olduğu mahalde aşıya yönlendirildiği, bu nedenle bu aşı ünitesinde sayısının az olduğu düşünüldü. Diyabet ile takip edilen hastaların gelişen çeşitli enfeksiyonlar nedeni ile sıklıkla enfeksiyon hastalıklarına başvuruyor olmasına rağmen yeterli sayıda pnömokok aşısı için yönlendirilmediği düşünüldü. Ancak verilerin toplandığı 2021 yılında, COVID-19 pandemisi nedeni ile diabetes mellitus gibi kronik hastalıklar ile takip edilen hastalarda pnömokok aşısına karşı ilginin artmış olabileceği ve birinci basamak sağlık hizmeti alınan aile hekimlerinde aşılarını olmuş olabileceği düşünüldü.

*Neisseria meningitidis*'e bağlı enfeksiyonlar daha çok çocukluk döneminde görülmek ile birlikte, erişkinlerde bazı risk grupları belirlenmiştir (1). Belirlenen risk faktörleri, aspleni, kalıcı kompleman bileşeni eksikliği, kompleman inhibitörü (ekulizumab gibi) kullanımı, HIV pozitif olma, mikrobiyolog olma, endemik bölgeye seyahat etme, öğrenci yurdunda kalma ve askerlik görevi yapan erler şeklinde belirtilmiştir (1). Bizim çalışmamızı yaptığımız aşı ünitesinde meningokok aşısı en çok HIV ile yaşayan bireylere yapılmış idi. Kliniğimizde takibe alınan HIV pozitif kişiler ilk vizitten itibaren aşılanma için değerlendirilmekte ve uygun aşılar uygulanmaktadır. Splenektomi yapan ilgili klinikler bizim çalışmamızı yürüttüğümüz aşı ünitesine uzak olması nedeni ile bu hasta grubunun sayısının nispeten az olduğunu düşündük. Diğer aşı ünitesindeki hastaları da değerlendirebilseydik splenektomi ve immünoşüpresif hastalarının sayısının çok daha fazla olacağını düşünmekteyiz.

Hepatit A hastalığı fekal oral yolla bulaşan bir hastalıktır. Çoğunlukla çocukluk çağında asemptomatik olarak geçirilir. Ancak çevre koşullarının düzelmesi ve kişisel hijyen önlemlerinin artması ile epidemiyoloji değişmiş ve hastalık adölesan ve genç erişkin dönemde görülmeye başlamıştır. Bu nedenle özellikle riskli gruplar (kronik karaciğer hastalığı olanlar, solid organ ve kemik iliği nakil adayları, pıhtılaşma sorunu olanlar, eşcinseller, endemik ülkeye yolculuk edecek seronegatif kişiler, HIV ile yaşayan bireyler) öncelikli olmak üzere bağışık olmayan tüm erişkinlerin aşılanması önerilmiştir (1,5). Bizim ünitemizde en çok seronegatif olduğu tespit edilen sağlık çalışanlarına hepatit A aşısı uygulanmıştır.

KKK aşısı seronegatif olduğu saptanan erişkinlere en az bir doz şeklinde önerilir. Özellikle sağlık çalışanlarına temas riski yüksek olması nedeni ile aşı önerilir. Gebelik planı öncesinde kadınların taranması ve seronegatif kadınların aşılanması sağlıklı gebelik için çok önemlidir (1). Çalışmamızda aşı ünitemizde en çok sağlık çalışanlarının aşılandığı tespit edilmiştir. Hem hastalık

ile temas, hem de hasta bakımı sırasında hastalığı yayma riskinin yüksek olması nedeni ile sağlık çalışanlarının serolojisinin taranıp, aşısız kişilerin aşılmasını sağlamak çok önemlidir.

Ülkemizde aşılama öncelikli olarak birinci basamakta yürütülmektedir. Ancak risk gruplarında erişkinler, risk grubuna dahil olmasına sebep olan hastalıkları nedeniyle genellikle ikinci veya üçüncü basamak hastanelerde takip edilmektedir. Bu nedenle aşığı öneren hekim ile önerilen aşılama uygulamalarının aynı merkezde olması önemlidir. İlgili branşlardaki hekimlerin meslek içi eğitimler kapsamında takip ettikleri hastaları taşıdıkları enfeksiyon riski açısından tanınmaları, bilgilendirmeleri ve aşığı yönlendirmeleri çok önemlidir. Çalışmamızda hastanemiz bünyesinde hizmet veren 7 adet erişkin aşı ünitesinden sadece biri değerlendirilmiş olmasına rağmen yılda binin üzerinde hasta aşılanmıştır. Bu durum erişkin bağışıklama ünitelerine ne kadar ihtiyacın olduğunu göstermektedir. Hastalar, takip altında oldukları güvendikleri hekimleri tarafından aşığı yönlendirilmeleri halinde aşığı olan güven ile birlikte, aşı olma oranları da artmaktadır (11). Bu nedenle erişkin bağışıklamasını arttırmak için sadece enfeksiyon hastalıkları doktorlarının değil diğer branş doktorlarının da aşı hakkında bilgi düzeyini arttırmak ve riskli erişkin bireylerin aşığı kavuşmasını sağlamak gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da enfeksiyon hastalıkları kliniğinin yanında diğer birçok branştan doktorun da hastalarını aşı için yönlendirdiği görülmüştür. Sağlık çalışanlarının bilgi düzeyinin ve aşığı karşı eğilimlerinin değerlendirildiği bir çalışmada, sağlık çalışanlarının aşı hakkında bilgi düzeylerinin arttıkça aşılanma oranlarının arttığını göstermiştir (12,13). Aynı şekilde sağlık öğrencileri üzerinde yapılan bir çalışmada da aşılama konusunda tereddütlerin olduğu ve bu tereddütün en önemli nedeninin aşılama hakkında bilinen yanlış bilgilerin olduğu gösterilmiştir (14). Sağlık çalışanlarının aşılama ile ilgili bilgi düzeyini arttırmak, aşı tereddütünü azaltacağı gibi, hastalara yapılacak aşı önerilerinin de artmasına neden olacaktır. Örneğin influenza aşısı toplumda en çok bilinen aşılarından olmasına rağmen, influenza aşısı yapılma oranlarının toplumda çok düşük olduğu bilinmektedir (11). Sağlık çalışanları hem kendileri riskli grupta olması, hem de riskli gruptaki hastalara sağlık hizmeti vermeleri nedeni ile influenza aşısı öneriler gruptadır (15). Ancak sağlık çalışanlarının değerlendirildiği çeşitli çalışmalarda influenza aşılanma oranlarının düşük olduğu gösterilmiştir (16,17). Bu durum aşı olmakta çekimser davranan sağlık çalışanlarının erişkin hastaları aşığı yönlendirmede de yeterli kadar etkin rol almamasına neden olabilir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Hastanemiz büyük bir merkez olması nedeni ile tek bir aşı ünitesi değerlendirmesi bile, erişkin aşılanma hakkında bilgi toplamamıza ve değerlendirme yapmamıza neden oldu. Ancak yapmış olduğumuz kesitsel çalışmanın en önemli kısıtlılığı, o

dönemde hastanemizde erişkin aşılanma uyguladığımız tüm hastaları kapsamamasıdır. Hastanemizdeki tüm aşı ünitelerinin değerlendirildiği bir çalışmada, hasta dağılımının daha normal olacağı ve daha net verilere ulaşmanın mümkün olacağı düşünüldü.

## Sonuç

İmmünoşüpresif ilaçların kullanımının artması ve ortalama yaşam süresinin uzamasıyla erişkin aşılanma önem kazanmıştır. Özellikle bu hastaların takip edildiği hastanelerde erişkin aşı ünitelerinin oluşturulması hastaların aşığı ulaşımını kolaylaştıracak ve aşılanma oranlarını artıracaktır. Hastanemizde erişkin aşı ünitelerinin etkin bir şekilde kullanıldığı yaptığımız çalışma ile gösterilmiştir. Sağlık çalışanlarına aşılarla ilgili yapılacak bilgilendirme ve eğitimler ile aşılanma oranlarının giderek artacağı düşünülmektedir. Tüm ikinci ve üçüncü basamak hastanelerde erişkin aşı ünitelerinin yaygınlaşması hastaların aşığı erişimini kolaylaştıracak ve insanların aşı olmayı ertelemeyen aşı ile buluşması sağlanacaktır. Hastaların poliklinik başvurularını fırsat olarak değerlendirilerek risk gruplarının aşı ile buluşması, erişkin aşılanmada hızla yol almamız için çok önemlidir.

### Teşekkür

Hastanemiz aşı hemşiresi Naile Ayanoğlu'na başarılı aşı uygulamaları ve vermiş olduğu destek nedeni ile teşekkür ederiz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız retrospektif kesitsel bir çalışma olup Ankara Şehir Hastanesi 1 No'lu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay almıştır (karar no: E.Kurul-E1-23-3179, tarih: 11.01.2023).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: B.C., M.A., R.G., Dizayn: B.C., M.A., R.G., Veri Toplama veya İşleme: B.C., M.A., Analiz veya Yorumlama: B.C., M.A., R.G., Literatür Arama: B.C., M.A., R.G., Yazan: B.C., M.A.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## Kaynaklar

1. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Derneği, Erişkin Bağışıklama Rehberi Çalışma Grubu. Erişkin Bağışıklama Rehberi. 2023.

2. CDC. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. 2023 <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm>
3. Kalkan İA, Akgül F, Çınar G, et al. İkinci basamak bir devlet hastanesinde erişkin bağışıklama ünitesi deneyimi. *Turkish Journal of Public Health*. 2019;17:362-366.
4. National Vaccine Advisory Committee. Recommendations from the National Vaccine Advisory committee: standards for adult immunization practice. *Public Health Rep*. 2014;129:115-123.
5. Murthy N, Wodi AP, McNally V, et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023;72:141-144.
6. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu AiÖHDB. Türkiye viral hepatit önleme ve kontrol programı 2018-2023.
7. Tosun S, Batirel A, Oluk AI, et al. Tetanus in adults: results of the multicenter ID-IRI study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36:1455-1462.
8. Kader Ç, Balci M, Erbay A. Evaluation of tetanus antibody levels in adults in Yozgat, Turkey. *Turk J Med Sci*. 2016;46:646-650.
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e44-e100.
10. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther*. 2017;39:1581-1598.
11. Ayhan M, Kayaaslan B, Kaya Kalem A, et al. Knowledge, Attitude and Awareness Toward Influenza Vaccination Among Patients Admitted to the Infectious Diseases Outpatient Clinic of a Research Hospital. *FLORA*. 2020;25:527-535.
12. Herzog R, Álvarez-Pasquin MJ, Díaz C, et al. Are healthcare workers' intentions to vaccinate related to their knowledge, beliefs and attitudes? A systematic review. *BMC Public Health*. 20139;13:154.
13. Karacaer Z, Öztürk İİ, Çiçek H, et al. Sağlık çalışanlarının bağışıklanma ile ilgili bilgi düzeyleri, tutum ve davranışları. *TAF Prev Med Bull*. 2015;14:353-363.
14. Çetin AO, Şaşmaz A, Kurtuluş D, et al. Sağlık öğrencilerinde aşı tereddüdü. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences*. 2021;26:239-248.
15. Rehberi EB. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği. 2016.
16. Öztürk R, Ilgar T, Cesur S, et al. Sağlık çalışanlarının grip aşısı hakkındaki bilgi düzeyleri ve aşıya karşı yaklaşımlarının değerlendirilmesi. *Anadolu Güncel Tıp Dergisi*. 2020;2:13-18.
17. Öncel EK, Büyükcama A, Cengiz AB, et al. Hekim ve Hemşire Dışındaki Hastane Personelinin Mevsimsel Grip Aşısı ile İlgili Bazı Bilgilerinin, Görüşlerinin ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *Journal of Pediatric Infection/Cocuk Enfeksiyon Dergisi*. 2015;9.

# Melazma Hastalarının Epidemiyolojik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

## Evaluation of Epidemiological and Clinical Features of Melasma Patients

© Ezgi Ünlü<sup>1</sup>, © Elif Demirci Saadet<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Serbest Hekim, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Melazma en sık yüz bölgesinde yerleşen, hiperpigmente lezyonlarla karakterli edinsel bir pigmentasyon bozukluğudur. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik faktörler, ultraviyole maruziyeti, oral kontraseptifler (OKS), hormonlar, gebelik, ilaç kullanımı, bazı kozmetik ürünler, endokrinolojik hastalıklar ve psikolojik faktörler tetikleyebilmektedir. Çalışmamızda melazma tanısı alan hastaların epidemiyolojik özelliklerini araştırmak ve ülkemizdeki verilere katkı sağlamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** 2013-2021 yılları arasında dermatoloji kliniğine başvuran ve melazma tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük tarandı. Hastaların yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri tipi, melazmanın klinik tipi, güneşten koruyucu kullanımları, gebelik, OKS kullanımı, diğer ilaç kullanımları ve aile öyküleri incelendi. Ayrıca serbest T3 ve T4, TSH ve tiroid oto antikorlarının sonuçları kayıt edildi. İstatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı.

**Bulgular:** İki yüz doksan üç hasta çalışmaya dahil edildi ve ortalama yaşları  $37,17 \pm 7,97$  yıl olup, tümü kadındı. Hastaların %4,4'ü deri tipi II, %51,2'si deri tipi III ve %44'ü deri tipi IV'e sahipti. Melazma %48,5 malar, %45,1 santrofasiyal, %3,8 mandibular tipteydi. Olguların %34,5'inde gebelik, %17,4'ünde aile öyküsü, %13'ünde OKS kullanımı saptandı. Gebelikle tetiklenen olgularda malar ve mandibular yerleşim anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, santrofasiyal yerleşim oranı anlamlı düzeyde düşük saptandı ( $p < 0,05$ ). Deri tipi II olan hastalarda güneşten koruyucu kullanma alışkanlığı daha fazlaydı ( $p < 0,05$ ).

**Sonuç:** Melazma en sık gebelik, ultraviyole maruziyeti ve OKS kullanımına bağlı olarak gelişen ve kadınlarda daha sık görülen bir pigmentasyon bozukluğudur. Güneşten korunma hastalığı önlemede etkili olmasına rağmen hastaların çok az bir kısmı düzenli güneşten koruyucu uygulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Melazma, Etiyoloji, Klinik Özellikler

### Abstract

**Objectives:** Melasma is an acquired pigmentation disorder characterized by hyperpigmented lesions most commonly located in the face area. Although the etiology is not fully known; genetic factors, ultraviolet exposure, oral contraceptive pills (OCPs), hormones, pregnancy, drug use, cosmetic products, endocrinological diseases, and psychological factors can trigger. In our study, it was aimed to investigate the epidemiological characteristics of patients diagnosed with melasma and to contribute to the data in our country.

**Methods:** The data of patients who applied to the dermatology clinic between 2013-2021 and were diagnosed with melasma were retrospectively analyzed. Age, sex, Fitzpatrick skin type, clinical type of melasma, sunscreen use, pregnancy, OCP use, other drug use, and family history of the patients were examined. In addition, the results of free T3 and T4, TSH, and thyroid autoantibodies were recorded. SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) program was used for statistical analysis.

**Results:** Two hundred and ninety-three patients were included in the study and their mean age was  $37.17 \pm 7.97$  years, all of whom were female. 4.4% of the patients had skin type II, 51.2% had skin type III and 44% had skin type IV. Melasma was 48.5% malar, 45.1% centrofacial and 3.8% mandibular type. Pregnancy was detected in 34.5%, family history in 17.4%, and OCP use in 13% of the cases. In cases triggered by pregnancy, malar, and mandibular type were significantly higher, while the centrofacial type rate was significantly lower ( $p < 0.05$ ). The rate of using sunscreen was higher in patients with skin type II ( $p < 0.05$ ).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Elif Demirci Saadet, Atılım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 533 344 13 41 E-posta: demircisaadetelif@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7449-7951

Geliş Tarihi/Received: 22.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 09.08.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

## Abstract

**Conclusion:** Melasma is a pigmentation disorder that most commonly develops due to pregnancy, ultraviolet exposure, and OCP use and is more common in women. Although sun protection is effective in preventing the disease, very few patients apply sunscreen regularly.

**Key Words:** Melasma, Etiology, Clinical Features

## Giriş

Melazma sıklıkla yüz bölgesinde seyrek olarak da önkol ve sırtta, simetrik yerleşen kahve renkli hiperpigmente lezyonlarla karakterli edinsel bir pigmentasyon bozukluğudur. Kadınlarda daha yüksek oranda görülür ve Fitzpatrick deri tipi 3, 4 ve 5 olanlarda daha sık izlenmektedir (1,2). Dünya genelinde insidansı tam bilinmemekle birlikte tüm ırklarda görülebilmektedir. En sık Doğu ve Güney Asyalılar, Latin Amerikalılar ve Afrikalılarda saptanmıştır (1,2). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik faktörler, ultraviyole (UV) maruziyeti, oral kontraseptif (OKS) ajanlar, hormonlar, gebelik, ilaç kullanımı, bazı kozmetik ürünler, endokrinolojik hastalıklar ve psikolojik faktörler tetikleyebilmektedir (1,2).

Melazma yüzde yerleştiği yere göre santrofasiyal, malar ve mandibular olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır. En sık santrofasiyal tip görülmekte olup, bunu malar melazma takip etmektedir (1-3). Ekstrafasiyal melazma ise en çok önkollarda görülürken boyun, sternal bölge ve bazen de sırtta görülebilmektedir. Klinik pratikte bu tiplerin bir arada bulunması da sıklıkla izlenmektedir (2).

Melazma özellikle yüz bölgesinde görüldüğü için hastaların yaşam kalitelerini kötü yönde etkilemektedir. Tedavi sonrası sık tekrarlamalar görülmesi de hastaların tedavi beklentisini karşılayamamaktadır (2).

Ülkemizde melazma ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalarda aile hikayesi olduğu, gebelik, OKS kullanımı ve yoğun ultraviyole maruziyetinin tetikleyici faktör olarak saptandığı, en sık ise malar tip yerleşimin görüldüğü belirtilmiştir (4-6). Bununla birlikte ülkemizdeki çalışmalar oldukça az sayıdadır. Çalışmamızda melazma tanısı alan hastaların demografik, etiyolojik ve klinik özelliklerini araştırmak ve ülkemizdeki verilere katkı sağlamak amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma öncesi Medicana Ankara Hastanesi Etik Kurulu'ndan BŞH-2022/02 sayılı onay alındı (tarih: 29.01.2022). 2013-2021 yılları arasında dermatoloji polikliniğine başvuran ve melazma tanısı almış hastaların dosyaları geriye dönük tarandı. Yüz bölgesinde başka bir deri hastalığı olan ve/veya post-enflamatuvar hiperpigmentasyon saptanan hastalar çalışmadan çıkartıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, Fitzpatrick deri

tipi, melazmanın klinik tipi, melazma başlangıcındaki güneş koruyucu kullanım durumları, melazma oluştuğunda tetikleyici faktörlerden gebelik öyküsü veya varlığı, OKS kullanımı, diğer ilaç kullanımları ve aile öyküsü incelendi. Ayrıca tiroid hormon seviyeleri (serbest T3, serbest T4, TSH) ve tiroid oto antikorlarının sonuçları (anti-tpo ve anti-tg) mevcut olan hastaların bilgileri kayıt edildi. Melazmanın klinik yerleşimi santrofasiyal (glabella, frontal, nasal, zygomatik, perioral, çene yerleşimli), malar (malar ve nasal yerleşimli) ve mandibular (mandibula ramusu yerleşimli) olmak üzere üç gruba ayrılarak analiz edildi. Yüz dışı yerleşimi olanlar ise ekstrafasiyal tip olarak kayıt edildi. Birden fazla gruba giren hastalar ise mikst grup olarak kabul edildi (1).

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student's t-testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli ikili değerlendirmeler kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin ikiden fazla grup arası karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis test ve Dunn-Bonferroni test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test ve Fisher-Freeman-Halton test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma kriterlerini karşılayan toplam 293 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların yaşları 20 ile 69 arasında değişmekte (ort yaş:  $37,17 \pm 7,97$  yıl) olup, tümü kadındı. Hastaların tanımlayıcı özellikleri Tablo 1'de belirtilmiştir.

Çalışmaya katılan olguların Fitzpatrick sınıflandırmasına göre %4,4'ünün (n=13) deri tipi 2, %51,2'sinin (n=150) deri tipi 3 ve %44,4'ünün (n=130) deri tipi 4 olarak bulunmuştur.

Melazma yerleşim yerleri incelendiğinde; olguların %48,5'inin (n=142) malar, %45,1'inin (n=132) santrofasiyal, %3,8'inin (n=11) mandibular, %2'sinin (n=6) mixt, %0,7'sinin (n=2) ise ekstrafasiyal yerleşimli olduğu gözlenmiştir.

Tablo 1: Tanımlayıcı özelliklerin dağılımı		
Yaş (yıl)	Ort. ± SS Medyan (Min.-Maks.)	37,17±7,97 37 (20-69)
Deri tipi	2	13 (4,4)
	3	150 (51,2)
	4	130 (44,4)
Melazma yerleşim yeri	Santrofasiyal	132 (45,1)
	Malar	142 (48,5)
	Mandibular	11 (3,8)
İlaç	Ekstrafasiyal	2 (0,7)
	Mixt	6 (2,0)
	Yok	244 (83,3)
Aile öyküsü	Levotiroksin	23 (7,8)
	İsotretinoin	7 (2,4)
	Kolşisin	5 (1,7)
	Doksisiklin	2 (0,7)
	Antidepresan	4 (1,4)
	Antiepileptik	2 (0,7)
	Hidroksiklorokin	6 (2,0)
	Yok	242 (82,6)
Gebelik	Var	51 (17,4)
	Yok	192 (65,5)
OKS kullanımı	Var	101 (34,5)
	Yok	255 (87,0)
Tiroid testleri anormalliği	Var	38 (13,0)
	Yok	224 (76,5)
Güneş koruyucu kullanımı	Var	69 (23,5)
	Yok	167 (57,0)
	Düzensiz	107 (36,5)
	Düzenli	19 (6,5)

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, Min.-Maks.: Minimum-maksimum, OKS: Oral kontraseptif

Olguların %83,3'ünün (n=244) ilaç kullanmadığı gözlenirken, %7,8'inin (n=23) levotiroksin, %2,4'ünün (n=7) isotretinoin, %1,7'sinin (n=5) kolşisin, %0,7'sinin (n=2) doksisiklin, %1,4'ünün (n=4) antidepresan, %0,7'sinin (n=2) antiepileptik ve %2'sinin (n=6) hidroksiklorokin kullandığı gözlenmiştir. Olguların %17,4'ünde (n=51) aile öyküsü, %34,5'inde (n=101) gebelik, %13'ünde (n=38) OKS kullanımı gözlenmiştir. %23,5'inde (n=69) ise tiroid fonksiyon bozukluğu veya tiroid otoantikör pozitifliği olduğu saptanmıştır. Hastaların %57'sinin (n=167) güneşten koruyucu kullanmadığı, %36,5'inin (n=107) düzensiz bir şekilde, %6,5'inin (n=19) ise düzenli bir şekilde kullandığı gözlenmiştir.

Melazma yerleşim yerine göre olguların yaşları arasında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). Deri tipi, ilaç kullanımı, aile öyküsü, OKS kullanımı, tiroid testleri anormalliği ve güneşten koruyucu kullanımına göre melazma yerleşim yerlerinin dağılımları arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Gebelik durumuna göre olguların melazma yerleşim yerlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ( $p=0,022$ ;  $p<0,05$ ). Gebe olan olgularda malar ve mandibular yerleşim gebe olmayanlara göre anlamlı düzeyde yüksek saptanırken, santrofasiyal yerleşim oranı anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (Şekil 1).

İlaç öyküsü olan olguların yaşları, ilaç öyküsü olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ( $p=0,005$ ;  $p<0,01$ ). Aile öyküsü, gebelik, OKS kullanımı ve güneş kremi kullanımına göre olguların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Deri tipine göre; ilaç öyküsü, aile öyküsü, gebelik, OKS kullanım oranları ve tiroid fonksiyon testi bozukluğu varlığı

Tablo 2: Melazma yerleşim yeri ile diğer faktörlerin ilişkisinin değerlendirilmesi

		Melazma Yerleşim Yeri					p-değeri
		Santrofasiyal (n=132)	Malar (n=142)	Mandibular (n=11)	Ekstrafasiyal (n=2)	Mixt (n=6)	
Yaş	Ort. ± SS	37,08±7,85	36,55±7,44	39,91±11,79	52,50±10,61	43,67±7,66	$\chi^2$ : 5,513
	Medyan (Min.-Maks.)	36 (21-69)	36,5 (21-64)	43 (20-55)	52,5 (45-60)	47 (33-50)	<b>*0,138</b>
Deri tipi	2	6 (46,2)	7 (53,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	$\chi^2$ : 9,228
	3	73 (48,7)	70 (46,7)	2 (1,3)	2 (1,3)	3 (2,0)	<b>*0,284</b>
	4	53 (40,8)	65 (50,0)	9 (6,9)	0 (0,0)	3 (2,3)	
İlaç öyküsü	Yok	103 (42,2)	123 (50,4)	11 (4,5)	2 (0,8)	5 (2,0)	$\chi^2$ : 5,763
	Var	29 (59,2)	19 (38,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,0)	<b>*0,170</b>
Aile öyküsü	Yok	109 (45,0)	118 (48,8)	9 (3,7)	2 (0,8)	4 (1,7)	$\chi^2$ : 1,730
	Var	23 (45,1)	24 (47,1)	2 (3,9)	0 (0,0)	2 (3,9)	<b>*0,788</b>
Gebelik	Yok	97 (50,5)	87 (45,3)	4 (2,1)	1 (0,5)	3 (1,6)	$\chi^2$ : 10,176
	Var	35 (34,7)	55 (54,5)	7 (6,9)	1 (1,0)	3 (3,0)	<b>*0,022*</b>
OKS kullanımı	Yok	113 (44,3)	125 (49,0)	11 (4,3)	2 (0,8)	4 (1,6)	$\chi^2$ : 4,017
	Var	19 (50,0)	17 (44,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (5,3)	<b>*0,332</b>



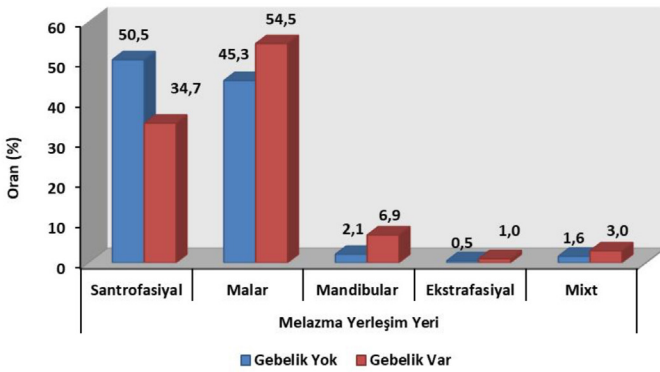
Tablo 2: Devamı

		Melazma Yerleşim Yeri					p-değeri
		Santrofasiyal (n=132)	Malar (n=142)	Mandibular (n=11)	Ektrafasiyal (n=2)	Mixt (n=6)	
Tiroid testleri anormalliği	Yok	94 (42,0)	115 (51,3)	10 (4,5)	2 (0,9)	3 (1,3)	$\chi^2$ : 7,190 <sup>b</sup> 0,096
	Var	38 (55,1)	27 (39,1)	1 (1,4)	0 (0,0)	3 (4,3)	
Güneş koruyucu kullanımı	Yok	72 (43,1)	82 (49,1)	9 (5,4)	2 (1,2)	2 (1,2)	$\chi^2$ : 10,786 <sup>b</sup> 0,162
	Düzensiz	49 (45,8)	54 (50,5)	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (1,9)	
	Düzenli	11 (57,9)	6 (31,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (10,5)	

Kişi sayısı yetersiz olduğundan yaş ile yapılan karşılaştırmaya dahil edilmemiştir

<sup>a</sup>Kruskal-Wallis test, <sup>b</sup>Fisher Freeman Halton test, \*p<0,05

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, Min.-Maks.: Minimum-maksimum, OKS: Oral kontraseptif



Şekil 1: Gebelik durumuna göre melazma yerleşim yeri dağılımı

Tablo 3: Yaş ile diğer faktörlerin ilişkisinin değerlendirilmesi

		Yaş		p-değeri
		Ort. ± SS	Medyan (Min.-Maks.)	
İlaç öyküsü	Yok (n=244)	36,59±7,84	36 (20-69)	t: -2,837 <sup>d</sup> 0,005**
	Var (n=49)	40,08±8,05	39 (23-60)	
Aile öyküsü	Yok (n=242)	37,04±7,66	37 (21-69)	t: -0,605 <sup>d</sup> 0,546
	Var (n=51)	37,78±9,35	37 (20-64)	
Gebelik	Yok (n=192)	37,75±8,48	37,5 (21-69)	t: 1,844 <sup>d</sup> 0,066
	Var (n=101)	36,07±6,79	35 (20-64)	
OKS kullanımı	Yok (n=255)	37,23±8,13	37 (20-69)	t: 0,338 <sup>d</sup> 0,736
	Var (n=38)	36,76±6,82	35 (25-51)	
Güneş koruyucu kullanımı	Yok (n=167)	37,02±8,18	36 (20-69)	F: 0,419 <sup>c</sup> 0,658
	Düzensiz (n=107)	37,62±7,91	37 (21-64)	
	Düzenli (n=19)	35,95±6,47	34 (28-50)	

<sup>a</sup>Student's t-test, <sup>b</sup>One-way ANOVA, \*\*p<0,01

SS: Standart sapma, Ort.: Ortalama, Min.-Maks.: Minimum-maksimum, OKS: Oral kontraseptif

istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05). Deri tiplerine göre olgularda güneşten koruyucu kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,018; p<0,05) (Tablo 4).

Hastaların deri tipi 2 olanlarda güneşten koruyucu kullanma alışkanlığı daha fazlaydı (Şekil 2).

Tablo 4: Deri tipine göre diğer faktörlerin değerlendirilmesi

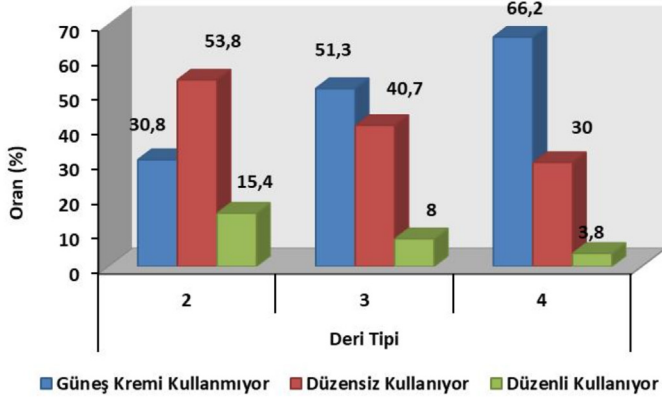
		Deri tipi			p-değeri
		2	3	4	
İlaç öyküsü	Yok (n=244)	9 (69,2)	122 (81,3)	113 (86,9)	$\chi^2$ : 3,489 <sup>c</sup> 0,175
	Var (n=49)	4 (30,8)	28 (18,7)	17 (13,1)	
Aile öyküsü	Yok (n=242)	12 (92,3)	128 (85,3)	102 (78,5)	$\chi^2$ : 3,180 <sup>c</sup> 0,204
	Var (n=51)	1 (7,7)	22 (14,7)	28 (21,5)	
Gebelik	Yok (n=192)	7 (53,8)	96 (64,0)	89 (68,5)	$\chi^2$ : 1,436 <sup>c</sup> 0,488
	Var (n=101)	6 (46,2)	54 (36,0)	41 (31,5)	
OKS kullanımı	Yok (n=255)	11 (84,6)	131 (87,3)	113 (86,9)	$\chi^2$ : 0,081 <sup>c</sup> 0,960
	Var (n=38)	2 (15,4)	19 (12,7)	17 (13,1)	
Tiroid testleri anormalliği	Yok (n=224)	10 (76,9)	115 (76,7)	99 (76,2)	$\chi^2$ : 0,012 <sup>c</sup> 0,994
	Var (n=69)	3 (23,1)	35 (23,3)	31 (23,8)	
Güneş koruyucu kullanımı	Yok (n=167)	4 (30,8)	77 (51,3)	86 (66,2)	$\chi^2$ : 11,534 <sup>b</sup> 0,018*
	Düzensiz (n=107)	7 (53,8)	61 (40,7)	39 (30,0)	
	Düzenli (n=19)	2 (15,4)	12 (8,0)	5 (3,8)	

<sup>b</sup>Fisher Freeman Halton test, <sup>c</sup>Pearson chi-square test, \*p<0,05

OKS: Doğum kontrol hapı

## Tartışma

Çalışmamıza katılım kriterlerine uyan 293 hasta alındı ve hastaların tümü kadınlardan oluşmaktaydı. Melazmanın kadınlarda daha sık olduğu ve erkeklere göre 7-9 kat daha fazla görüldüğü çalışmalarda gösterilmiştir (7). Erkeklerde melazma sıklığı %10 ile 25 arasında değişmektedir. En yüksek oran Hispanik, Asyalı ve Hintli erkeklerde bildirilirken Kafkas ırkı erkeklerde düşük insidans görülmüştür (8). Çalışmamızda erkek



Şekil 2: Deri tiplerine göre güneş koruyucu kullanım oranlarının dağılımı

hasta bulunmamasının kadınların melazma nedeniyle hastaneye daha çok başvurması ve olgu sayısı ile ilgili olabileceği düşünüldü. Hastaların yaş ortalaması  $37,17 \pm 7,97$  yıl, yaş aralığı 21-69 olarak saptandı. Literatüre bakıldığında Brezilya ve Tunus'tan yapılan çalışmalarda melazmalı kadın hastaların çoğunluğunun 20-40 yaş arasında olduğu gösterilmiş, bazı çalışmalarda ise 30, 34 ve 38 gibi daha yüksek başlangıç yaşları bildirilmiştir (9-13).

Hastalar en sık deri tipi III ve IV'e sahipken, en az sıklıkta deri tipi II izlendi. Melazma pigmentasyon hastalığı olduğu için melanin yoğunluğu daha fazla olan fenotipleri daha çok etkilemektedir. Bu nedenle deri tipi I olanlarda çok az görülmektedir (2). Çalışmalarda ise en sık deri tipi III, IV, V olanlarda görüldüğü bildirilmiştir. 302 Brezilyalı kadın hastada %34,4 oranında deri tipi III, %38,4 deri tipi IV, %15,6 deri tipi V izlenirken, aynı ülkeden 953 hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada ise hastaların %12,8'i deri tipi II, %36,3'ü deri tipi III, %39,7'si ise deri tipi IV'e sahipti. Tunus'tan yapılan bir çalışmada ise 188 kadından %14'ü deri tipi III, %45'i deri tipi IV, %40'ı deri tipi V olarak saptanmıştır (9,10,14). Ülkemizden Çakmak ve ark.'nın (6) yaptıkları çalışmada da hastaların fenotipleri %4,4 tip II, %51,1 tip III, %44,4 tip IV olarak saptanmış, bir başka çalışmada ise hastalarda en sık deri tipi 3 (%48,8) olduğu gösterilmiştir (4). Bizim çalışmamızda saptanan deri tipleri ülkemizden bildirilen diğer çalışmalarla uyumlu oldu.

Hastalarda melazmanın en sık malar tipi izlendi; bunu takiben santrofasiyal tip saptanırken, en az sıklıkta da mandibuler ve mikst tipleri mevcuttu. Ekstrafasiyal yerleşim ise nadir izlendi. Melazmanın klinik tiplendirmesi dünya genelindeki çalışmalarda aynı şekilde yapılmamış, bazı çalışmalarda santrofasiyal ve periferik tip olarak sınıflandırılmıştır (9,15). Çalışmalarda malar yerleşiminin sık görülmesi üzerine santrofasiyal tipten bağımsız olarak malar yerleşim de sınıflandırılmaya dahil edilmeye başlanmıştır (1-3). Bizim çalışmamızda da malar yerleşim ayrı sınıflandırılmış ve en sık görülen klinik yerleşim yeri olmuştur. Türkiye'den Çakmak ve ark.'nın (6) yaptıkları çalışmada %42,2 santrofasiyal, %42,2 malar, %15,5 mikst tip yerleşim izlenmiş,

Balık ve ark.'nın (4) çalışmasında ise %91,1 malar yerleşim bulunmuştur. Sarkar ve ark. (12) %42,8, Satish ve ark. (16) %65,9, Goh ve Dlova (13) %89 ile en sık malar yerleşim bildirirken, Achar ve Rathi (11) %55,4, Guinot ve ark. (10) %76 oranında santrofasiyal tipin daha baskın olduğunu bulmuşlardır.

Mandibuler melazma ise genellikle postmenapozal dönemde ve az sıklıkta görülmektedir (2). Çalışmamızda da oldukça düşük oranda saptanmış ve yaş dağılımı açısından diğer yerleşim yerlerine göre daha yüksek yaş ortalaması mevcut olmasına rağmen istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Yerleşim yerleri ile diğer klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişkiye bakıldığında diğer hastalara göre gebe hastalarda malar yerleşim ve mandibuler yerleşim istatistiksel olarak daha sık, santrofasiyal yerleşim ise daha az oranda bulunmuştur. Türkiye'den gebe hastalarda melazma sıklığı ile ilgili yapılan bir çalışmada aynı sınıflandırma göre en sık santrofasiyal tip, daha sonra malar tip ve en az oranda da mandibuler tip izlenmiştir (5).

Melazma etiyojisi tanımlanan bazı tetkikleyici faktörlere rağmen tam olarak bilinmemektedir. Melazmanın genetik yakınlıkla birlikte çevresel ve hormonal etkilere bağlı olduğu düşünülmektedir (2).

Genetik faktörler, UV maruziyeti, gebelik, OKS ve steroid kullanımı, bazı besinler, over tümörleri, intestinal parazitözler, hormon replasman tedavileri, bazı kozmetikler, foto duyarlandırıcı ajanlar, deriye uygulanan girişimsel işlemler, enflamasyonu tetikleyen durumlar ve stres suçlanan tetikleyici faktörler arasında yer almaktadır (2).

Melazma patogenezinde yer alan en önemli faktör ise güneş maruziyetidir. Melazma güneş gören bölgelerde yerleşmekte; genellikle kışın düzelirken yazın kötüleşmektedir. Yüksek koruma faktörlü güneşten koruyucuların kullanımı melazmanın gebelikteki insidansını ise %90 oranında azaltmaktadır (17). UVA ve UVB melanogenezisi indüklerken görünür ışığın kısa dalga boylarının (mavi ve mor ışık) özellikle daha koyu deri tipli bireylerde uzamış hiperpigmentasyona neden olduğu gösterilmiştir (1,2,18). Yapılan çalışmalarda melazmanın UV maruziyeti ile %22 ile 55,1 arasında değişen oranlarda tetiklendiği gösterilmiştir (11,13,14,16). Bazı çalışmalarda da melazmalı hastaların güneşten koruyucu kullanma oranları araştırılmış ve %19,6 ile %35 olarak bildirilmiştir (12,19). Çalışmamızda ise hastaların %57'sinin güneşten koruyucu kullanmaz iken, %36,5'inin düzensiz, sadece %6'sının düzenli olarak güneşten koruyucu kullanmakta olduğu görüldü. En fazla düzenli güneşten koruyucu kullanan hastalar deri tipi II olan hastalardı. Bu deri tipine sahip olanların güneşe daha hassas olmasının bu durumu açıklayabileceği düşünüldü.

Melazmayı tetikleyen faktörlerden biri de hormonlardır. Hastalığın kadınlarda çok daha sık görülmesi, ayrıca östrojen

ve progesteronun arttığı gebelik döneminde, kombine OKS, postmenapozal hormon tedavisi ve implantlar ile insidansının artması; özellikle seks hormonlarının melazma lezyonları üzerinde etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Dünya genelindeki çalışmalarda melazmalı hastalarda %15-53 arasında değişen oranlarda gebeliğin tetikleyici faktör olabileceği gösterilmiştir (8-11,14-16). Türkiye'de Ozdemir ve Ozdemir (5) 196 gebe üzerinde yaptıkları bir çalışmada, olguların %46,9'unda gebeliğe bağlı melazma saptanmıştır. Bu çalışmada gebelerde melazma gelişimi ile annede melazma varlığı ve deri tipinin 3 olması ile anlamlı ilişki saptanırken, bizim çalışmamızda ise gebelik %34,5 oranında tetikleyici faktör olarak bulunmuş; aile öyküsü ve deri tipi ile gebelik arasında bir ilişki saptanmamıştır. Gebelikte östrojen ve progesteronun yanısıra melanosit uyarıcı hormonun yükselmesi pigmentasyon gelişimine yol açmaktadır (2).

OKS kullanımı da melazmada tetikleyici faktörlerden biridir ve genellikle kullanımından sonraki 1-3 yıl içerisinde oluşmaktadır. OKS ile tetiklenen melazma OKS kesilse bile gebelikte oluşan melazmaya göre yavaş geriler ve tamamen düzelmesi daha düşük orandadır (10). Çalışmamızda hastaların %13'ünde OKS kullanımı melazmanın tetikleyici nedeni olarak saptanmıştır. Diğer çalışmalara bakıldığında OKS kullanımı %5,4-32,7 arasında değişen oranlarda bildirilmiş ve bu çalışmaların çoğunda OKS kullanımının tetikleyici veya ağırlaştırıcı faktör olduğu belirtilmiştir (6,8-11,14,19).

Aile öyküsü melazmada belirgin olarak mevcuttur ve birinci derece yakınarda oluşması genetik faktörlerin melazma gelişiminde önemli olduğunu göstermektedir. Farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda hastalarda %17,8 ile 64 arasında aile öyküsü saptanmıştır (6,8,10,11,14-16,19). Çalışmalarda düşük oranların da saptanması UV maruziyeti gibi çevresel faktörlerin yanısıra epigenetik hormonal kontrolün melazma gelişimine etki ettiğini düşündürmektedir (2). Ayrıca Hexsel ve ark. (14) erken yaşta başlayan melazması olan hastalarda aile öyküsünün daha yüksek oranda olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda aile öyküsü hastaların %17,4'ünde mevcut olup; aile öyküsünün hastaların yaşı ve diğer bulguları ile istatistiksel olarak bir ilişki ise izlenmemiştir.

Hastaların ilaç kullanımları incelendiğinde OKS dışında levotiroksin, isotretinoin, hidroksiklorokin, kolşisin, doksisisiklin, antiepileptik ve antidepresan kullanıldığı görüldü. Hastalar %7,8 oranında en sık levotiroksin kullanılmaktaydı. Antimalaryal, tetrasiklin, antikonvülzan, amiodaron, sulfonilüre ve bazı ilaçların melazma benzeri hiperpigmentasyon gelişiminde risk faktörü olduğu bilinmektedir. Melanogenezisi uyarma veya ilacın deride depolanması buna neden olmaktadır (2). Çalışmamızda diğer tetikleyici faktörlerin eşlik etmediği ve melazma tetikleyicisi olduğu düşünülen ilaçlar hidroksiklorokin, antiepileptik, doksisisiklin ve isotretinoin idi.

Melazmaya tiroid fonksiyon bozuklukları eşlik edebilmektedir. Yapılan çalışmalar TSH, anti-tpo ve anti-tg antikörlerinin melazma hastalarında melazması olmayanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (20-22). Gebeliğe ve OKS kullanımına bağlı melazması olan kadınlarda bu fark daha belirgin bulunmuştur (20). Türkiye'den yapılan bir çalışmada ise erkek melazmalı hastalarda seks ve tiroid hormonları normal bulunurken, diğer bir çalışmada kadın melazmalı hastalarda TSH, anti-tg ve serbest T4 kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ama tetikleyici faktörlerle bir ilişki gösterilememiştir (6,23). Yine melazmalı hastalarda tiroid fonksiyon bozuklukları veya hastalıkları %6,4 ile %25,3 arasında bildirilmiş ve Tamega ve ark. (9) yüksek TSH düzeylerini UV ile tetiklenen melazma ile ilişkili bulmuşlardır (11,15,16,19). Çalışmamızda ise tiroid fonksiyon bozuklukları ve/veya otoantikör yüksekliği %23,5 oranında saptanmış; en sık anti-tpo (%15,8) ve anti-tg (%12,4) yüksekliği izlenmiştir. Fakat diğer klinik özelliklerle tiroid fonksiyon bozuklukları veya otoantikörler arasında bir ilişki saptanmamıştır. Tiroid hormonlarının melazmayı nasıl tetiklediği bilinmemektedir ve çelişkili sonuçlar nedeniyle bu ilişki henüz hala net olarak ortaya konamamıştır.

## Sonuç

Sonuç olarak melazma en sık gebelik, UV maruziyeti ve OKS kullanımına bağlı olarak gelişen ve kadınlarda daha sık görülen akkiz bir pigmentasyon bozukluğudur. Güneşten korunma en önemli koruyucu faktör olmasına rağmen hastaların az bir kısmı düzenli güneşten koruyucu uygulamaktadır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma öncesi Medicana Ankara Hastanesi Etik Kurulu'ndan BŞH-2022/02 sayılı onay alındı (tarih: 29.01.2022).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

## Yazarlık Katkıları

**Konsept:** E.Ü., E.D.S., **Dizayn:** E.Ü., E.D.S., **Veri Toplama veya İşleme:** E.Ü., E.D.S., **Analiz veya Yorumlama:** E.Ü., E.D.S., **Literatür Arama:** E.Ü., E.D.S., **Yazan:** E.Ü., E.D.S.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## Kaynaklar

1. Doolan BJ, Gupta M. Melasma. *Aust J Gen Pract.* 2021;50:880-885.
2. Handel AC, Miot LD, Miot HA. Melasma: a clinical and epidemiological review. *An Bras Dermatol.* 2014;89:771-782.
3. Majid I, Aleem S. Melasma: Update on Epidemiology, Clinical Presentation, Assessment, and Scoring. *J Skin Stem Cell.* 2021;8:e120283.
4. Balık Z, Balık A, Yüksel S, et al. Evaluation of Demographic Features, Clinical Characteristics and Quality of Life in Melasma Patients as Compared to the Control Group. *Turkiye Klinikleri J Dermatol.* 2020;30:81-87.
5. Ozdemir S, Ozdemir M. Melasma in Pregnancy. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2006;40:98-100.
6. Çakmak SK, Özcan N, Kılıç A, et al. Etiopathogenetic factors, thyroid functions and thyroid autoimmunity in melasma patients. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32:327-330.
7. Tzouveka E. Epidemiology and Risk Factors of Melasma. *J Pigment Disord.* 2014;1:1-3.
8. Sarkar R, Jain RK, Puri P. Melasma in Indian males. *Dermatol Surg.* 2003;29:204.
9. Tamega Ade A, Miot LD, Bonfietti C, et al. Clinical patterns and epidemiological characteristics of facial melasma in Brazilian women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:151-156.
10. Guinot C, Cheffai S, Latreille J, et al. Aggravating factors for melasma: a prospective study in 197 Tunisian patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:1060-1069.
11. Achar A, Rathi SK. Melasma: a clinico-epidemiological study of 312 cases. *Indian J Dermatol.* 2011;56:380-382.
12. Sarkar R, Jagadeesan S, Basavapura Madegowda S, et al. Clinical and epidemiologic features of melasma: a multicentric cross-sectional study from India. *Int J Dermatol.* 2019;58:1305-1310.
13. Goh CL, Dlova CN. A retrospective study on the clinical presentation and treatment outcome of melasma in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Singapore Med J.* 1999;40:455-458.
14. Hexsel D, Lacerda DA, Cavalcante AS, et al. Epidemiology of melasma in Brazilian patients: a multicenter study. *Int J Dermatol.* 2014;53:440-444.
15. Handel AC, Lima PB, Tonolli VM, et al. Risk factors for facial melasma in women: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2014;171:588-594.
16. Satish DA, Aparna AD, Radhika VK. A clinico-epidemiological study of melasma in 402 patients in an office-based practice. *Clin Dermatol Rev.* 2019;3:154-156.
17. Lakhdar H, Zouhair K, Khadir K, et al. Evaluation of the effectiveness of a broad-spectrum sunscreen in the prevention of chloasma in pregnant women. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:738-742.
18. Boukari F, Jourdan E, Fontas E, et al. Prevention of melasma relapses with sunscreen combining protection against UV and short wavelengths of visible light: a prospective randomized comparative trial. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72:189-190.
19. KrupaShankar DS, Somani VK, Kohli M, et al. A cross-sectional, multicentric clinico-epidemiological study of melasma in India. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2014;4:71-81.
20. Lutfi RJ, Fridmanis M, Misiunas AL, et al. Association of melasma with thyroid autoimmunity and other thyroidal abnormalities and their relationship to the origin of the melasma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;61:28-31.
21. Yazdanfar A, Hashemi B. Association of melasma with thyroid autoimmunity: a case-control study. *Iran J Dermatol.* 2010;13:51-53.
22. Kheradmand M, Afshari M, Damiani G, et al. Melasma and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2019;58:1231-1238.
23. Yazıcı AC, Baz K, İkizoğlu G, et al. The role of sex and thyroid hormones in the etiopathogenesis of melasma in men. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006;26:240-244.

# Yetmiş Yaş ve Üzeri Hastalarda Koroner Bypass: Morbidite ve Mortaliteyi Etkileyen Risk Faktörleri

## Coronary Bypass in Patients Aged Seventy Years and Over: The Risk Factors Affecting Morbidity and Mortality

© Mehmet Cahit Sarıcaoğlu, © Mustafa Adnan Uysalel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** İleri yaş grubunda yapılan koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi sayısının artması, klinisyenlerin risk ve fayda dengesini göz önüne alarak akılcı bir karara varmasını zorunlu kılmaktadır. Bu çalışmada; KABG cerrahisi yapılan 70 yaş ve üzeri hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında izole koroner arter hastalığı (KAH) tanısı ile izole KABG operasyonu uygulanan, 70 yaş ve üzeri olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Acil cerrahi müdahale gereksinimi olan, daha önce kardiyak cerrahi öyküsü olan ve/veya operasyon sırasında kanülasyon harici kardiyak boşlukların açılmasının gerektiği, ek kapak veya aort girişimleri uygulanan ya da 70 yaş altı olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların demografik özellikleri, preoperatif, intraoperatif ve postoperatif değişkenleri retrospektif olarak incelenmiştir. İstatistik analizler SPSS 15.0 programında yapılmış olup  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya toplam 349 hasta dahil edilmiştir, sağkalım analizleri 312 (%89,4) hasta üzerinden yapılmıştır. Hastane mortalitesi %8,9 bulunmuştur. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, geçirilmiş serebrovasküler olay, geçirilmiş miyokard infarktüsü varlığı, New York Kalp Cemiyeti sınıf III-IV semptomatolojisine sahip olmak ve yaş mekanik ventilasyon süresinin uzaması ve re-entübasyon riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Yaş, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, karotis arter stenozu, New York Kalp Cemiyeti sınıf III-IV semptomlarına sahip olmak, preoperatif glomerüler filtrasyon hızı yüksekliği ve sol internal mammaryan arter kullanımı postoperatif mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

**Sonuç:** Bu çalışmada 70 yaş ve üzeri hastalarda KAH tedavisinde KABG cerrahisinin kabul edilebilir morbiditesi ve mortalitesinin olduğu gösterilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Bypass Greftleme Cerrahisi, 70 Yaş Ve Üstü, Mortalite, Morbidite

### Abstract

**Objectives:** The increase in the number of coronary artery bypass graft (CABG) surgery in the elderly patients necessitates clinicians to make a rational decision considering the balance of risk and benefit. The aim of this study was to evaluate the risk factors affecting morbidity and mortality of CABG surgery in patients aged 70 years and over.

**Materials and Methods:** Patients aged 70 years and older who had isolated coronary artery disease (CAD) and underwent isolated CABG surgery between January 2006 and December 2015, were included in the study. Patients who need urgent surgery, had history of cardiovascular surgery and/or had intervention to cardiac valves or aorta and opening of heart chambers during surgery due to other than cannulation and under age of 70 were excluded from the study. The demographic characteristics, preoperative, intraoperative and postoperative variables of the patients were examined retrospectively. The statistical analyses were performed in SPSS 15.0 program and  $p < 0.05$  was considered as statistically significant.

**Results:** Total 349 patients were included in study, survival analysis was conducted in 312 (89.4%) patients. In-hospital mortality was 8.9%. Chronic obstructive pulmonary disease, history of cerebrovascular disease, history of myocardial infarction, class III-IV functional capacity of New York Heart

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mehmet Cahit Sarıcaoğlu, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 862 66 90 E-posta: cahitsarica@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0378-8855

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2023



## Abstract

Association and older age were found to be related with increased ventilation time and re-intubation. Age, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, carotis artery stenosis, class III-IV functional capacity of New York Heart Association, high preoperative glomerular filtration rate and use of left internal mammary artery graft were found to be statistically significant in terms of increased postoperative mortality.

**Conclusion:** This study demonstrates that CABG surgery in 70 age and older patients for treatment of CAD have a reasonable morbidity and mortality.

**Key Words:** Coronary Artery Bypass Grafting, 70 Years And Over, Morbidity, Mortality

## Giriş

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en sık ölüm nedenidir ve bu ölümlerin yaklaşık %42,3'ü koroner kalp hastalığına bağlı gelişmektedir (1). Yapılan projeksiyon analizlerinde KVH'ye bağlı ölümlerin artacağı gösterilmiştir (2). Ölüm nedenleri yaş gruplarına göre incelendiğinde ise KVH en fazla 75-84 yaş grubunda olduğu görülmüştür (3). 2008 ve 2040 yılı arasında 80 yaş ve üzeri popülasyonun %201 oranında artacağı beklenmektedir (4).

Yaşam kalitesini etkileyen koroner arter hastalığının (KAH) en çok kullanılan tedavi yöntemlerinden birisi koroner arter bypass greftleme (KABG) ameliyatıdır. Teknoloji ve bilgi birikimimizdeki hızlı gelişmeler sonucunda, kalp cerrahisi çoğu merkezde, ileri yaştaki hastalarda dahi, düşük mortalite ile gerçekleştirilir hale gelmiştir. Ancak postoperatif morbidite, çeşitli risk faktörleri ile de ilişkili olarak halen sık görülmekte olup, aritmi, inotropik destek gerektiren ventrikül fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, gastrointestinal fonksiyon bozukluğu, akut akciğer hasarı, renal bozukluk gibi kardiyak olmayan etiyojolojiye dayanan komplikasyonlar gelişebilmektedir (5).

Yaşlı hastalarda ciddi morbidite ve mortaliteyle seyreden semptomatik KAH'nin çoğu KABG cerrahisi gerektirmektedir. İleri yaş grubunda yapılan KABG cerrahisi sayısının artması, klinisyenlerin risk ve fayda dengesini göz önüne alarak akılcı bir karara varmasını zorunlu kılmaktadır (6,7). Ancak bu yaş grubunda yapılmış olan klinik çalışma sayısı oldukça sınırlı sayıda olup bu çalışmada; KABG cerrahisi yapılan 70 yaş ve üzeri hastalarda mortalite ve morbiditeyi etkileyen risk faktörlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında izole KAH tanısıyla medyan sternotomi ile izole KABG yapılan 70 yaş ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. KABG cerrahisi ile eş zamanlı başka kardiyak prosedür uygulanan, hemodinamik instabilite nedeniyle acil KABG gerçekleştirilen, redo koroner bypass cerrahisi hastaları, operasyon sırasında kanülasyon harici kardiyak boşlukların açılmasının gerektiği ek kapak veya aort girişimleri uygulanan ya da 70 yaşın altında olan hastalar çalışma

dışında bırakılmıştır. Hastalar ile ilgili bilgilere retrospektif olarak hastane bilgi sistemi aracılığıyla ulaşılmıştır. Tarafımızca hazırlanan hasta takip formuna bilgiler kayıt edilmiştir.

Hastaların demografik verileri: yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, obezite, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), pulmoner HT (PHT), hiperlipidemi (HL), ailede KAH öyküsü, preoperatif serebrovasküler olay (SVO) öyküsü, periferik arter hastalığı (PAH) öyküsü, karotis arter stenozu (KAS) öyküsü, unstable angina (USAP), geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), sol ana KAH, ejeksiyon fraksiyon (EF) değerleri, preoperatif glomerüler filtrasyon hızları (GFR), New York Kalp Cemiyeti (NHYA) sınıflaması I, II, III, IV ve hastaların European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) risk değerlendirmesidir. İntraoperatif veriler; anastomoz edilen damar sayısı, sol internal mammaryan arter (LIMA) kullanımı, kros klemp ve kardiyopulmoner bypass süresi, off pump tekniğin uygulanmasıdır. Postoperatif değişkenler ise pozitif inotrop kullanımı, atriyal fibrilasyon (AF) (hastane izlemi boyunca) gelişimi, intraaortik balon pompası (IABP) kullanımı (hastane izlemi boyunca), ekstrakorporeal membran oksijenatör (ECMO) kullanımı (hastane izlemi boyunca), drenaj miktarı, yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ve hastanede toplam kalış süresidir.

Postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlar ise: tekrar operasyon (enfeksiyon/kanama), perioperatif MI (ilk 72 saat) postoperatif böbrek yetmezliği (BY) (RIFLE kriterlerine göre - 1-7 gün arasında gelişen ve en az 24 saat sebat eden en yüksek GFR değeri) (Tablo 1), sternum açılması, yara yeri enfeksiyonu, postoperatif SVO (ilk 72 saat), tekrar entübasyon, mekanik ventilasyon süresi, gastrointestinal komplikasyonlar (hastane izlemi boyunca), derin ven trombozu (hastane izlemi boyunca), pulmoner tromboembolidir (hastane izlemi boyunca).

## İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı veriler uygunluklarına göre sıklık ve yüzde, ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur. Devamlı değişkenler için iki grup arasındaki fark Student's t-test ile incelenmiştir. Ordinal ya da normal dağılım göstermeyen devamlı değişkenler için iki grup arasındaki fark Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler ki-kare veya Fisher's exact test ile

değerlendirilmiştir. Sonlanım değişkenlerinin risk faktörlerinin ve mortalitenin bağımsız öngörücülerinin belirlenmesi amacıyla çoklu lojistik regresyon analizleri kullanılmış ve %95 güven aralığıyla (GA) odds oranları (OR) hesaplanmıştır. Hasta sağkalım analizleri Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yapılmış ve log-rank testi ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan alınmıştır (karar no: İ07-521-23, tarih: 29.08.2023).

## Bulgular

Ocak 2006-Aralık 2015 tarihleri arasında izole KAH tanısı ile izole KABG operasyonu yapılan 70 yaş ve üzeri olan toplam 349 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması  $74,8 \pm 4,4$  olup hastaların 235'i (%67,3) erkeklerden oluşmaktadır. Hastalarda en sık eşlik eden komorbiditeler; HT

**Tablo 1: Hastalara ait demografik ve operatif veriler (n=349)**

Demografik veriler	
Yaş (ort. $\pm$ SS)	74,8 $\pm$ 4,4
Erkek cinsiyet, n (%)	235 (67,3)
Sigara kullanım öyküsü, n (%)	159 (45,6)
Obezite, n (%)	83 (23,8)
Hipertansiyon, n (%)	300 (86)
Diabetes mellitus, n (%)	198 (56,7)
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, n (%)	79 (22,6)
Pulmoner hipertansiyon, n (%)	151 (43,3)
Hiperlipidemi, n (%)	190 (54,4)
Ailesel koroner arter hastalığı öyküsü, n (%)	150 (43,3)
Geçirilmiş serebrovasküler olay, n (%)	23 (6,6)
Periferik arter hastalığı, n (%)	45 (12,9)
Karotis arter stenozu, n (%)	38 (10,9)
Unstabil angina pectoris, n (%)	70 (20,1)
Geçirilmiş miyokard enfarktüsü, n (%)	106 (30,4)
Sol ana koroner arter hastalığı, n (%)	60 (17,2)
Düşük EF (<40), n (%)	81 (23,2)
Preoperatif GFR, ort. $\pm$ SS	66 $\pm$ 21,4
EuroSCORE I (Lojistik) % (min.-maks.)	21,78 (4,87-73,27)
Operatif veriler	
Bypass yapılan damar sayısı ort. $\pm$ SS	3,05 $\pm$ 0,93
Kardiyopulmoner bypass	
On-pump, n (%)	324 (92,8)
Off-pump, n (%)	25 (7,2)
Kardiyopulmoner bypass süresi, dk med (min.-maks.)	110 (35-202)
Kros-klemp süresi, dk med (min.-maks.)	59 (21,140)
LIMA kullanımı, n (%)	307 (88)

SS: Standart sapma, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, LIMA: Sol internal mammaryan arter

(%86), DM (%56,7) ve HL'dir (%54,4). Hastalar kardiyovasküler sistem açısından incelendiğinde; 106'sında (%30,4) geçirilmiş MI, 81'inde (%23,2) düşük ejeksiyon fraksiyonu (<%40) saptanmıştır. NHYA sınıflamasına göre hastaların 69'u (%19,8) sınıf I, 227'si (%65) sınıf II, 48'i (%13,8) sınıf III ve 5'i (%1,4) sınıf IV kategorisinde olduğu görülmüştür. Hastaların, hastane mortalitesi risk değerlendirmesi EuroSCORE I (lojistik) %21,78 (4,87-73,27) saptanmıştır.

Hastaların operatif değişkenleri incelendiğinde; bypass yapılan ortalama damar sayısı  $3,05 \pm 0,93$  olarak saptanmıştır. Hastaların 307'sinde (%88) LIMA kullanılmıştır. Yirmi beş (%7,2) hastaya off-pump, 324'üne (%92,8) ise on-pump KABG cerrahisi yapılmıştır. Ortanca kardiyopulmoner bypass süresi ise 110 (35-202) dk bulunmuştur. Hastaların ayrıntılı demografik ve operatif verileri Tablo 1'de sunulmuştur.

Hastaların postoperatif değişkenleri incelendiğinde; operasyon sonrası yoğun bakım sürecinde inotrop gereksinimi olan 189 (%54,2), AF gelişen 81 (%23), İABP ihtiyacı olan 16 (%4,6), ECMO desteğine alınan 8 (%2,3), düşük kardiyak debi sendromu gelişen 23 (%6,6) hasta tespit edilmiştir. Hastaların 29'unda (%8,3) tekrar sternotomi gerektiren ikinci operasyon uygulanmıştır. Bu tekrar ameliyatların 21'i (%72,4) kanama ve 8'i (%27,6) enfeksiyon nedeniyle tekrar sternotomi gerektirmiştir, eksplorasyon ve revizyon yapılmıştır. Hastaların 14'ünde (%4,1) sternum dehiscensi gelişmiştir, ancak hiçbirinde revizyona ihtiyaç duyulmamıştır (Tablo 2).

Postoperatif morbiditeye etki eden faktörler lojistik regresyon analiziyle incelendiğinde hastalarda KOAH, geçirilmiş SVO, geçirilmiş MI varlığı, NHYA sınıf III-IV semptomlarına sahip olmak ve artan yaş hem mekanik ventilasyon süresinin uzamasına hem de tekrar entübasyon riskinin artmasına neden olmaktadır (Tablo 3). Postoperatif BY gelişim riskini obezite ( $p=0,019$ ), PHT ( $p=0,001$ ), KAS ( $p=0,015$ ) artırmaktayken, off-pump cerrahi tekniğinin kullanımı ( $p=0,036$ ) bu riski azaltmaktadır. Kadın cinsiyet, KOAH, HL, KAS, geçirilmiş MI perioperatif MI riskini anlamlı olarak arttırırken; off-pump cerrahi tekniğinin uygulanması perioperatif MI riskini azaltmaktadır. DM, PAH ve KAS ise postoperatif SVO riskini artırmaktadır. KAS'nin sırasıyla postoperatif BY, postoperatif SVO ve perioperatif MI gelişme riskini anlamlı olarak arttırdığı saptanmıştır (Tablo 4).

Mortaliteye etki eden demografik özellikler, intraoperatif değişkenler ve postoperatif morbiditeler Tablo 5'te ayrıntılı olarak verilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analiziyle mortaliteye etki eden faktörler incelendiğinde yaş, DM, KOAH, KAS, NHYA sınıf III-IV semptomlarına sahip olmak, preoperatif glomerüler filtrasyon hızının düşük olması mortaliteyi artırırken ve LIMA kullanımının mortaliteyi düşürmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 6).

Çalışmamızda hastane mortalitesi %8,9 olarak hesaplanmıştır. Hastanedeki izlem boyunca sağ kalım grafikte belirtilmiştir (Şekil 1). On yıllık takip süresince hastaların 312'sinin (89,4) bilgilerine ulaşılabilmektedir. Ortalama takip

süresi 52,54±35,19 (1-120) aydır. Kaplan-Meier analizi sağ kalım oranlarını 1 yıllık %88,8, 3 yıllık %86,9, 5 yıllık %85,3 olarak göstermiştir (Şekil 2).

## Tartışma

Genç popülasyona göre ileri yaşlarda KAH'nin cerrahi tedavisinin mortalitesinin ve morbiditesinin daha yüksek olmasına rağmen, günümüzde beklenen yaşam süresinin artmasıyla birlikte ileri yaş grubundaki hastalara cerrahi girişim oranları giderek artmaktadır. Kardiyak açıdan bakıldığında ileri yaş hastalarda koroner arter anatomisinin daha diffüz olarak kalsifiye olması cerrah açısından sorun oluşturmaktadır, bu nedenle tek başına yaş faktörü cerrahi sonrası gelişebilecek komplikasyonlar açısından güçlü bir belirleyicidir (8). Son yıllarda miyokardiyal koruma, cerrahi teknik, ekstrakorporeal perfüzyon, anestezi uygulamaları ve postoperatif bakımdaki gelişme ve iyileşmeler nedeniyle ileri yaştaki hastalarda açık kalp cerrahisi daha güvenli ve etkili olarak uygulanmaktadır (9,10).

Kardiyopulmoner bypass olmaksızın koroner arter revaskülarizasyonunun yapılabileceği fikri 20. yüzyılın sonlarına doğru ortaya çıkmıştır (11). Yakın zamanda Sun ve ark.'nın (12) yaptığı bir meta-analizde off-pump KABG cerrahisinin postoperatif SVO, AF, uzamış ventilasyon ve kanama nedeni tekrar operasyon insidansını azaltarak miyokardiyal revaskülarizasyonunda oldukça etkili bir cerrahi strateji olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada tek değişkenli analiz ile off-pump cerrahi yapılan hastalarda mortalite açısından anlamlı bir fark bulunmasına rağmen (p=0,005), çok değişkenli regresyon analizinde off-pump ve on-pump KABG cerrahileri arasında belirgin bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada hasta sayısının az olması nedeni ile istatistiksel anlamlılık saptanamamış olabilir.

Farklı çalışmalarda yaşlı hasta grubundaki KABG cerrahisi mortalitesinin %8 ile 24 arasında değiştiği hastane mortalitesinin ise %16,8 olduğu bildirilmektedir (13). Yapılan iki büyük çalışmada yaşlı hastalarda KABG cerrahisinin, hastane mortalitesini Peterson ve ark. (14) %11,5, Alexander ve ark. (15) ise %8,1 olarak raporlamışlardır. Bu çalışmada ise 70 yaş ve üstü hastalardaki hastane mortalitesi %8,9 olarak belirlenmiştir. Ancak EuroSCORE I risk değerlendirmesine göre mortalite riski %21,78 (4,87-73,27) olarak hesaplanmıştır. EuroSCORE I ile gerçek mortaliteye göre olduğundan daha yüksek sonuç çıkmasının nedenleri arasında:

**Tablo 2: Hastalara ait postoperatif morbidite sonuçları**

İnotrop kullanımı, n (%)	189 (54,2)
AF, n (%)	81 (23)
İABP desteği, n (%)	16 (4,6)
ECMO desteği, n (%)	8 (2,3)
Drenaj miktarı, mL ort. ± SS	325,3±178
Düşük kardiyak debi sendromu, n (%)	23 (6,6)
Postoperatif GFR	59,3±15,5
Postoperatif böbrek yetmezliği (RIFLE kriterleri), n (%)	95 (27,1)
R (risk) (risk)	55 (58,5)
I (injury) (hasar)	25 (26,6)
F (failure) (yetmezlik)	7 (6,8)
L (loss) (kayıp)	3 (2,8)
E (end-stage) (son dönem)	5 (5,3)
Tekrar ameliyat, n (%)	29 (8,3)
Kanama	21 (72,4)
Enfeksiyon	8 (27,6)
Perioperatif miyokard infarktüsü, n (%)	8 (2,3)
Sternum açılması, n (%)	14 (4,1)
Tekrar entübasyon, n (%)	29 (8,3)
Gastrointestinal komplikasyonlar, n (%)	10 (2,9)
Postoperatif serebrovasküler olay, n (%)	17 (4,9)
Derin ven trombozu, n (%)	3 (0,8)
Pulmoner tromboemboli, n (%)	4 (1,1)
Yara yeri enfeksiyonu, n (%)	29 (8,3)
Sepsis, n (%)	9 (2,6)
Mekanik ventilasyon süresi, sa med (min.-maks.)	10 (4-648)
Yoğun bakım ünitesinde kalış süresi, gün ort. ± SS	2,1±5,9
Hastanede kalış süresi, gün ort. ± SS	8,3±7,2

min.-maks.: Minimum-maksimum, SS: Standart sapma, ECMO: Ektrakorporeal membran oksijenatör, AF: Atriyal fibrilasyon, İABP: İntraaortik balon pompası, GFR: Glomerüler filtrasyon hız

**Tablo 3: Morbiditeye (solunum sistemi komplikasyonları) etki eden faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi (n=349)**

	Mekanik ventilasyon süresi			Tekrar entübasyon		
	OR	%95 GA	p-değeri	OR	%95 GA	p-değeri
KOAH	5.204	2.150-9.973	<b>0,002</b>	8.956	3.564-14.462	<b>0,004</b>
Geçirilmiş SVO	9.485	4.817-19.792	<b>0,001</b>	3.709	1.164-12.661	<b>0,011</b>
Geçirilmiş MI	2.198	1.296-4.027	<b>0,013</b>	3.589	1.474-6.588	<b>0,003</b>
NHYA III-IV	2.885	1.160-5.126	<b>0,007</b>	3.903	1.923-9.095	<b>0,004</b>
Yaş	1.059	1.033-1.157	<b>0,005</b>	1.189	1.056-1.287	<b>0,002</b>

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, NHYA: New York Kalp Cemiyeti, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı, MI: Miyokard infarktüsü



**Tablo 4: Morbiditeye etki eden faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi**

	Postoperatif böbrek yetmezliği			Postoperatif SVO			Perioperatif MI		
	OR	%95 GA	p-değeri	OR	%95 GA	p-değeri	OR	%95 GA	p-değeri
<b>Kadın</b>			0,148			0,995	1.979	1.044-3.754	0,003
<b>Obezite</b>	1.920	1.112-3.314	<b>0,019</b>			0,317			0,541
<b>DM</b>			0,056	1.860	1.153-3.000	0,002			0,925
<b>HL</b>			0,087			0,812	2.548	1.327-4.894	<b>0,016</b>
<b>KOAH</b>			0,386			0,104	3.012	1.136-7.984	<b>0,005</b>
<b>PHT</b>	2.335	1.437-3.793	<b>0,001</b>			0,325			0,391
<b>KAS</b>	2.519	1.200-5.285	<b>0,015</b>	1.084	1.016-1.156	<b>0,001</b>	1.032	1.011-1.053	<b>0,000</b>
<b>PAH</b>			0,064	2.853	1.312-6.206	<b>0,000</b>			0,499
<b>Geçirilmiş MI</b>			0,065			0,872	1.239	1.136-1.352	<b>0,002</b>
<b>Off-pump</b>	0,289	0,091-0,920	<b>0,036</b>			0,742	3.254	1.222-8.668	<b>0,041</b>

SVO: Serebrovasküler olay, DM: Diabetes mellitus, HL: Hiperlipidemi, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PHT: Pulmoner hipertansiyon, KAS: Karotis arter stenozu, PAH: Periferik arter hastalığı, MI: Miyokard infarktüsü, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

**Tablo 5: Mortaliteye etki eden demografik özellikler, intraoperatif değişken ve postoperatif morbiditelerin incelenmesi**

	Taburcu (n=318)			Hastane mortalitesi (n=31)			p-değeri
	n (%)	Ort. ± SS	Med. (min.-maks.)	n (%)	Ort. ± SS	Med. (min.-maks.)	
<b>Demografik özellikleri;</b>							
Yaş		74,27±4,05			78,19±5,06		<b>0,000</b>
Erkek cinsiyet	215 (67,6)			20 (64,5)			<b>0,518</b>
Sigara kullanımı	143 (44,9)			16 (52,1)			<b>0,206</b>
Obezite	71 (22,6)			12 (38,7)			<b>0,131</b>
HT	270 (85)			30 (96,1)			<b>0,158</b>
DM	174 (54,7)			24 (78,2)			<b>0,001</b>
KOAH	67 (21,1)			12 (37,5)			<b>0,015</b>
PHT	132 (41,6)			19 (60,4)			<b>0,012</b>
HL	173 (54,4)			17 (54,2)			<b>0,544</b>
Ailede KAH hikayesi	136 (42,8)			14 (43,8)			<b>0,514</b>
Geçirilmiş SVO	14 (4,4)			9 (22,9)			<b>0,000</b>
Periferik vasküler hastalık	35 (11)			10 (31)			<b>0,000</b>
Karotis arter stenozu	25 (7,9)			13 (41,7)			<b>0,000</b>
USAP	60 (18,9)			10 (31,3)			<b>0,033</b>
Geçirilmiş MI	89 (27,9)			17 (54,2)			<b>0,000</b>
Sol ana koroner hastalığı	50 (15,7)			10 (33,3)			<b>0,003</b>
Düşük EF	72 (22,6)			9 (29,2)			<b>0,191</b>
Preoperatif GFR			65 (8-132)			70 (35-126)	<b>0,085</b>
EuroSCORE I (%) (aralık)			21,78 (4,87-73,27)				
<b>İntraoperatif değişkenler;</b>							
Damar sayısı		3,02±0,93			3,23±0,94		<b>0,213</b>
Off-pump	23 (7,6)			2 (4,2)			<b>0,005</b>
KPB süresi			104 (35-188)			139 (60-202)	<b>0,000</b>
Kros klemp süresi			58 (21-140)			62 (25-119)	<b>0,004</b>
LIMA kullanımı	256 (80,5)			23 (77,1)			<b>0,328</b>
<b>Postoperatif morbiditeler;</b>							
İnotrop kullanımı	171 (53,8)			18 (58,3)			<b>0,098</b>
AF	67 (21,1)			14 (45,8)			<b>0,001</b>

Tablo 5: Devamı

	Taburcu (n=318)			Hastane mortalitesi (n=31)			p-değeri
	n (%)	Ort. ± SS	Med. (min.-maks.)	n (%)	Ort. ± SS	Med. (min.-maks.)	
İABP	8 (2,5)			8 (25)			0,005
ECMO	3 (0,9)			5 (16,1)			0,015
Düşük kardiyak debi sendromu	10 (3,1)			13 (41,9)			0,000
Drenaj miktarı			275 (125-980)			375 (150-1500)	0,006
Postoperatif GFR			53 (9-108)			55 (14-80)	0,484
Postoperatif BY	128 (40,3)			22 (7,8)			0,000
YBÜ'de kalış süresi			2 (1-21)			5 (1-74)	0,000
Hastanede kalış süresi			10 (3-62)			15 (7-99)	0,000
Mek, ventilasyon süresi			10 (4-68)			20 (6-96)	0,031
Reentübasyon	19 (5,9)			10 (33,3)			0,025
Perioperatif MI	4 (1,3)			4 (12,9)			0,010
Sternum açılması	10 (3,1)			4 (12,9)			0,065
Tekrar operasyon	20 (6,3)			9 (29)			0,046
GIS komplikasyonlar	6 (1,9)			4 (12,9)			0,004
Postoperatif SVO	7 (2,2)			10 (31,2)			0,015
DVT	4 (1,3)			0 (0)			>0,05
PTE	1 (0,3)			3 (9,6)			0,002
Yara yeri enfeksiyonu	26 (8,2)			3 (10,4)			0,395
Sepsis	2 (0,6)			7 (22,6)			0,000

Ort. ± SS: Ortalama ± standart sapma, med.: Medyan, min.-maks.: Minimum-maksimum, HT: Hipertansiyon, DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, PHT: Pulmoner hipertansiyon, HL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, SVO: Serebrovasküler olay, MI: Miyokard infarktüsü, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation, LIMA: Sol internal mammaryan arter, ECMO: Ekstrakorporeal membran oksijenatör, AF: Atriyal fibrilasyon, İABP: İntraaortik balon pompası, BY: Böbrek yetmezliği, YBÜ: Yoğun bakım ünitesi, GIS: Gastrointestinal sistem, DVT: Derin ven trombozu

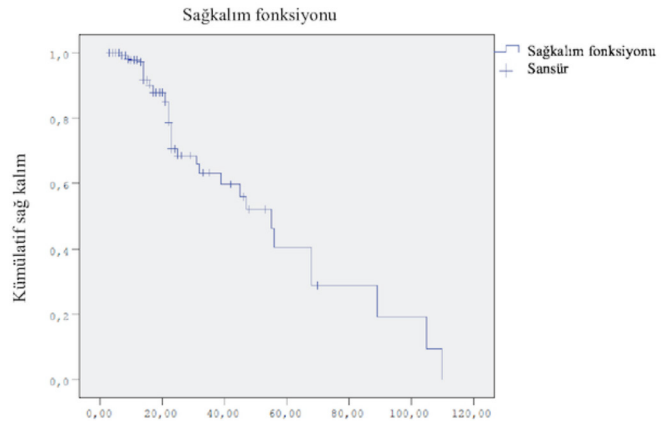
Tablo 6: Mortaliteye etki eden faktörlerin çok değişkenli regresyon analizi

	p-değeri	HR	(%95) GA
Yaş	0,000	1.239	1.136-1.352
DM	0,008	3.303	1.358-8.031
KOAH	0,007	3.238	1.375-7.625
Karotis arter stenozu	0,000	18.819	6.827-51.875
NHYA III-IV	0,018	3.254	1.222-8.668
Preoperatif GFR	0,003	1.032	1.011-1.053
LIMA	0,002	0,207	0,075-0,572

DM: Diabetes mellitus, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, HR: Hazard ratio, GA: Güven aralığı, NHYA: New York Kalp Cemiyeti, GFR: glomerüler filtrasyon hızı, LIMA: Sol internal mammaryan arter

EuroSCORE I hesaplama ölçeğinde yaş için maksimum bir değer olması, çalışma grubumuzda redo ve acil olguların olmaması ve izole KABG yapılan olguların değerlendirilmesi gösterilebilir.

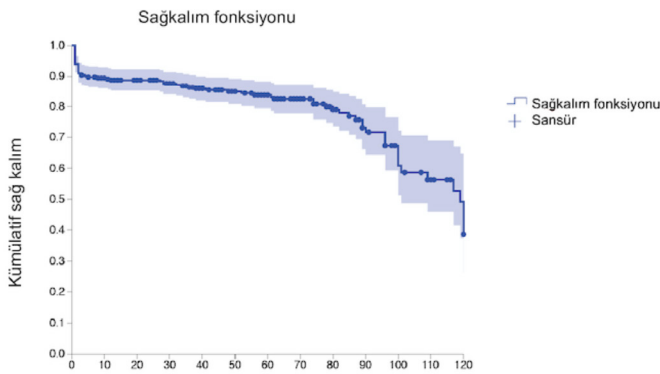
Çalışmamızda KOAH olan hastalarda mortalitenin belirgin olarak arttığı saptanmıştır (OR: 3.238, %95 GA: 1.375-7.625, p=0,007). Yapılan bir çalışmada ise KOAH olan hastalarda KABG cerrahisi sonrası 30 günlük mortalite hızı daha düşük olarak saptanmıştır; ancak bu durumda, hastaların preoperatif genel durumları stabil olduktan sonra operasyona alınmalarının etkili



Şekil 1: Hastaların hastane izlemi boyunca Kaplan-Meier analizi

olabileceği belirtilmiştir (16). Bizim çalışmamızda KOAH'nin ayrıca mekanik ventilasyon süresinin uzaması (OR: 5.304, %95 GA: 2.350-11.973, p=0,000) ve tekrar entübasyon riskini (OR: 8.111, %95 GA: 3.564-18.462, p=0,000) belirgin olarak artırdığı gösterilmiştir.

Yaşlı hastalarda KABG cerrahisinde; ciddi kardiyovasküler hastalığa rağmen fonksiyonel düzelmelerin ve uzun dönem sağkalımın sağlanmasının önemi vurgulanmaktadır (17). Çalışmalarda KABG cerrahisi sonrası 3 yıllık sağkalım oranları



**Şekil 2:** Hastaların toplam Kaplan-Meier analizi

%66,1-84,5 olarak bildirilmiştir (18). Bu çalışmada benzer olarak Kaplan-Meier analizi ile sağkalım oranlarını 1 yıllık %94,3, 3 yıllık %88,9, 5 yıllık %78,4 olarak tespit edilmiştir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Bu çalışmanın kısıtlılıkları; tek merkezli retrospektif bir çalışma olması ve diğer tedavi türleriyle, ilaç ve perkütan tedavi vb., karşılaştırmalı analiz yapılamamış olmasıdır. Aynı şekilde bu tedavilerin sağ kalım üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması tedavi stratejilerinin yararı hakkında daha detaylı bilgi verecektir. Sonuçlar hastane verileriyle sınırlıdır ve taburculuk sonrası mortalite ve morbiditeyi yansıtmamaktadır. Değişkenlerin kategorik yapıda olması, hastalıkların ciddiyetinin yaşa göre değişen çeşitliliğinin gözardı edilmesine neden olabilir.

### Sonuç

KAH için altın standart tedavi yöntemi olarak gösterilen KABG cerrahisi, 70 yaş ve üzeri hastalarda kabul edilebilir hastane mortalitesi ve morbiditesine sahiptir. Bu nedenle yaşlanmakta olan dünya nüfusunda KAH'nin tedavisi için KABG cerrahisi uygulanabilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: İ07-521-23, tarih: 29.08.2023).

**Hasta Onayı:** Hastalar ile ilgili bilgilere retrospektif olarak hastane bilgi sistemi aracılığıyla ulaşılmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: M.C.S., M.A.U., Dizayn: M.C.S., M.A.U., Veri Toplama veya İşleme: M.C.S., Analiz veya Yorumlama: M.C.S., M.A.U., Literatür Arama: M.C.S., Yazan: M.C.S., M.A.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

### Kaynaklar

1. World Health Organization. Fact sheet N°317. 2015. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets>
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1436-1442.
3. Ölüm Nedeni İstatistikleri, Türkiye İstatistik Kurumu. 2014. <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-Nedeni-Istatistikleri-2014-18855>
4. Kinsella K, Wan H. International population reports. *An Aging World*: 2008. <https://www.census.gov/library/publications/2009/demo/p95-09-1.html>
5. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. *An update*. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:232-244.
6. Hedeshian MH, Namour N, Dziadik E, et al. Does increasing age have a negative impact on six-month functional outcome after coronary artery bypass? *Surgery*. 2002;132:239-244.
7. Naylor CD, Ugnat AM, Weinkauff D, et al. Coronary artery bypass grafting in Canada: What is its rate of use? Which rate is right? *CMAJ*. 1992;146:851-859.
8. Yanagawa B, Puskas JD, Verma S, et al. Coronary Artery Bypass Graft Should Be Considered in Octogenarians With Multivessel Coronary Disease. *Can J Cardiol*. 2016;32:1045.e1-1045.e3.
9. Tsai TP, Nessim S, Kass RM, et al. Morbidity and mortality after coronary artery bypass in octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 1991;51:983-986.
10. Merrill WH, Stewart JR, Frist WH, et al. Cardiac surgery in patients age 80 years or older. *Ann Surg*. 1990;211:772-775.
11. Pawlaczyk R, Swietlik D, Lango R, et al. Off-pump coronary surgery may reduce stroke, respiratory failure, and mortality in octogenarians. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:29-37.
12. Sun L, Zhou M, Ji Y, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting for octogenarians: A meta-analysis involving 146372 patients. *Clin Cardiol*. 2022;45:331-341.
13. Ozen A, Unal EU, Songur M, et al. Coronary artery bypass grafting in the octogenarians: should we intervene, or leave them be? *J Geriatr Cardiol*. 2015;12:147-152.
14. Peterson ED, Cowper PA, Jollis JG, et al. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery in 24,461 patients aged 80 years or older. *Circulation*. 1995;92(9 Suppl):II85-II91.
15. Alexander KP, Anstrom KJ, Muhlbauer LH, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:731-738.
16. Ho CH, Chen YC, Chu CC, et al. Postoperative Complications After Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e2926.
17. Safaie N, Montazerghaem H, Jodati A, et al. In-Hospital Complications of Coronary Artery Bypass Graft Surgery in Patients Older Than 70 Years. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2015;7:60-62.
18. Hirose H, Amano A, Takahashi A. Coronary artery bypass grafting for octogenarians: experience in a private hospital and review of the literature. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;7:282-291.

# Current Approaches in the Diagnosis, Treatment and Management of Sacral Chordomas

## Sakral Kordoma Tanı ve Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

© Murat Zaimoğlu<sup>1</sup>, © Eray Serhat Aktan<sup>1</sup>, © Özgür Orhan<sup>1</sup>, © Baran Can Alpergin<sup>1</sup>, © Siavash Haşimoğlu<sup>1</sup>, © Emre Bahir Mete<sup>1</sup>, © Özgür Kesici<sup>2</sup>, © Ümit Eroğlu<sup>1</sup>, © Yusuf Şükrü Çağlar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Worcestershire Royal Hospital, Department of Otorhinolaryngology, Worcester, United Kingdom

### Abstract

**Objectives:** Sacral chordoma (SC) is a rare, aggressive tumor with a high recurrence rate and originates from notochordal remnants. SC is difficult to differentiate with its non-specific symptoms such as lower back pain. Surgical treatment and radiotherapy are first-line treatments. Resection with wide margins is vital for the prevention of recurrence.

**Materials and Methods:** Nine patients diagnosed with SC between January 2014 and December 2021 were retrospectively analyzed. All adult patients with SC were included in the study. Pediatric population was excluded from the study. Pathology, radiology and surgical records of the patients' were used. Mean age was 53.2.

**Results:** Two out of 9 patients died during follow-up and 5 patients had local recurrence. No metastasis was observed.

**Conclusion:** Current evidence shows that surgical treatment is necessary for SC's treatment. Radiotherapy is also an important aspect of the treatment. Existing evidence should be meta-analyzed for a better understanding of SC's treatment and outcomes.

**Key Words:** Chordoma, Sacrum, Recurrence

### Öz

**Amaç:** Sakral kordoma (SK), yüksek nüks oranına sahip nadir ve agresif bir tümördür ve notokord kalıntılarında kaynaklanır. SK, alt sırt ağrısı gibi spesifik olmayan semptomlarıyla diğer patolojilerden ayırt edilmesi zor bir durumdur. Cerrahi tedavi ve radyoterapi birinci basamak tedavilerdir. Geniş sınırlarla rezeksiyon, nüksün önlenmesi için öneme sahiptir.

**Gereç ve Yöntem:** Ocak 2014 ile Aralık 2021 tarihleri arasında SK tanısı konmuş 9 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Tüm erişkin hastalar çalışmaya dahil edildi. Pediatrik popülasyon çalışma dışı bırakıldı. Hastaların patoloji, radyoloji ve cerrahi kayıtları kullanıldı. Ortalama yaş 53,2 idi.

**Bulgular:** Dokuz hastanın takip süreci boyunca 2'si hayatını kaybetti ve 5 hastada lokal nüks görüldü. Metastaz gözlenmedi.

**Sonuç:** Mevcut kanıtlar, SK tedavisi için cerrahi müdahalenin gerekliliğini göstermektedir. Radyoterapi de tedavinin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. SK tedavisinin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılması için mevcut kanıtlarla yapılacak meta-analize ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Kordoma, Sacrum, Nüks

### Introduction

Sacral chordoma (SC), also known as notochordal sarcoma, is a rare and malignant tumor of the sacral axial skeleton with a high recurrence rate whilst being the most common primary

malignancy of the sacral region (1,2). SC's origin is unknown. However, it is believed that it originates from notochordal remnants (3,4). It is most commonly seen in the axial skeleton and skull base (4). Most of the SC are sporadic but T (brachyury) gene duplication supports familial chordoma diagnosis (5).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Murat Zaimoğlu, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 507 487 03 69 E-posta: m.zaimoglu.neurosurgery@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5330-1251

Geliş Tarihi/Received: 12.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 31.08.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

SC usually presents with non-specific symptoms such as pain in the lower back or gluteal area and it is hard to distinguish from other sacral pathologies (6). In addition to lower back pain, symptoms regarding defecation and urination are frequently seen in the patients. Hence, early diagnosis is very difficult while being very important for effective treatment. Mostly, diagnosis is delayed until bladder or bowel function is compromised or the mass to be detected by a rectal or vaginal examination. With today's advanced imaging techniques, we are able to detect these masses easily and they help us understand the tumors' characteristics and anatomical features (7).

SC has a genetic perspective which has yet to be discovered. Up-regulation of *sphingosine kinase 1* gene is associated with the development of SC, high recurrence rates and local invasion (8).

In SC's surgical treatment, wide resection is remarkably important for recurrence. It is proved that tumors which are not resected with wide margins have high recurrence rates (9). On the other hand, wide resection margins can cause harm to nerve roots, pelvic bone and supportive ligaments which will consequently cause long term disabilities (10).

Treatment for SC also includes neoadjuvant and adjuvant radiotherapy. Some studies confirmed radiotherapy and surgery combination lead to low recurrence rates compared to surgical treatment alone (11,12). Literature shows particle therapy is more effective than conventional radiotherapy (13). Nishida et al. (14) revealed that carbon ion radiotherapy is more effective in preventing recurrence and preserving bowel and bladder functions than surgery (13). A limitation of this study is the sample size is small. We believe there is a need for more evidence on this subject. Currently, the combination of surgical treatment and radiation therapy is the most effective treatment plan according to the literature (14).

## Materials and Methods

We retrospectively analyzed 9 patients who were operated on for SC at our institution between January 2014 and December 2021. All adult patients with SC were included in the study. Pediatric population was excluded from the study. Pathology, radiology and surgical records of the patients' were used. Ethical approval was obtained from Ankara University School of Medicine Human Research Ethics Committee (approval no: 2022000106-1, date: 09.03.2022).

There was 3 female (33%) and 6 male (66%) patients in this study. Mean age was 53.2 years (18-75). 1 patient (11%) was operated in our institution for recurrence. Only biopsy and tumor ablation were done on 2 patients (22%). Tumor size was calculated using patients' preoperative magnetic resonance imaging or computed tomography. Mean tumor size was 54.5 x 48.7 x 39.3 mm (Transverse x Craniocaudal x Anteroposterior).

We used posterior approach to the sacrum and sacrectomy was performed in all cases. All cases were operated with the same technique and the same team.

## Statistical Analysis

All statistical analyses were done using SPSS software (version 22.0; SPSS, Chicago, IL, USA) (15).

## Results

Patients' characteristics are shown in Table 1. Follow-up time was described as from the time of surgery to the last check-up or the time of death. All of the patients were followed up and the mean follow-up time was 46.6 months (18-72). No local incision site complications were seen during follow-ups. The mean duration of hospital stay was 16 days (2-20).

The most common symptom was back and leg pain (Table 2) and one patient's diagnosis was made incidentally after imaging

**Table 1. Characteristics of study population**

Patient	Age	Sex	Delay*	Tumour location	Tumour size (TVxCCxAP)	RT	Resection	Complication	Recurrence	Time to recurrence
1	75	F	36 months	S2-S3	105x130x80	No	STR	Incontinence	Yes	1.5 years
2	58	M	1.5 months	S2	130x110x40	Yes	STR	Rectum perforation	Yes	5 years
3	58	M	8 months	L4-S1	37x40x62	No	STR	-	Yes	4 years
4	51	M	3 months	S4-S5	35x25x15	No	TR	-	No	-
5	69	M	15 days	S1	25x20x17	No	Biopsy	-	No	-
6	37	F	24 months	S2	32x17x22	No	Biopsy	-	No	-
7	18	M	4 months	S1-S3	32x23x36	No	GTR	-	No	-
8	49	M	4 months	S1-S2	24x23x17	No	GTR	Incontinence	Yes	3 years
9	64	F	12 months	S3	70x51x65	Yes	GTR	-	Yes	1.5 years

\*Time between symptom onset and surgery

STR: Subtotal resection, TR: Total resection, GTR: Gross total resection, TV: Transverse, CC: Craniocaudal, AP: Anteroposterior, RT: Radiotherapy

**Table 2. Symptom characteristics**

Symptoms	Number of patients
Back pain	8
Leg pain	5
Urinary/bowel incontinence	2
Rectal fullness sense	1
Incidental diagnosis	1

done for a coccyx fracture and the patient was asymptomatic before the fracture. Two of the patients (22.2%) died during the follow-up. Surgical treatment delayed an average of 10.3 months (15 days-3 years) after symptom onset. One patient's cause of death was acute stroke and the other is unknown. Rectum perforation, urinary and fecal incontinence were the postoperative complications seen in three (33.3%) patients. None of the patients received chemotherapy after or before surgical treatment. 2 patients underwent radiotherapy. No metastases were seen in all of the patients. Five patients (55.5%) had local recurrence and 2 patients had recurrence despite patients getting radiotherapy after surgery.

## Discussion

Our study's patients showed known factors to prevent recurrence may not be sufficient. Although current evidence shows radiotherapy prevents recurrence, 2 patients received radiotherapy and showed recurrence despite radiotherapy (14,16,17).

Surgical treatment of SC has mainly two aspects which are surgery with wide resection margins and radiotherapy. According to literature, a wide resection margin lowers the recurrence rate (9). However, resection surgery can cause harm to important anatomic structures and long term disabilities may occur but in our study group none of the patients developed disabilities.

Another treatment for SC is particle therapy and is more effective than conventional radiotherapy (13). However, in literature particle therapy was studied on a small sample size and in our study none of the patients administered particle therapy for adjuvant treatment. We believe there is a need for more evidence on this subject.

## Study Limitations

We have a small sample size in our study and SC are uncommon condition in daily neurosurgery practice, these are limitations of our study. We believe there is a need for more study on this rare condition.

## Conclusion

There is a need for an up-to-date systematic review and meta-analysis of current evidence on SC's surgical treatment.

Current evidence on SC treatment shows us the importance of wide resection margins and radiotherapy. We hope our study will contribute to future systematic reviews.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** Ethical approval was obtained from Ankara University School of Medicine Human Research Ethics Committee (approval no: 2022000106-1, date: 09.03.2022).

**Informed Consent:** Retrospective study.

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

## Authorship Contributions

Concept: M.Z., E.S.A., Ö.O., B.C.A., S.H., E.B.M., Ö.K., Ü.E., Y.Ş.Ç., Design: M.Z., E.S.A., Ö.O., B.C.A., S.H., E.B.M., Ö.K., Ü.E., Y.Ş.Ç., Data Collection and Processing: M.Z., E.S.A., Ö.O., B.C.A., S.H., E.B.M., Ö.K., Ü.E., Y.Ş.Ç., Analysis or Interpretation: M.Z., E.S.A., Ö.O., B.C.A., S.H., E.B.M., Ö.K., Ü.E., Y.Ş.Ç., Literature Search: M.Z., E.S.A., Ö.O., B.C.A., S.H., E.B.M., Ö.K., Ü.E., Y.Ş.Ç., Writing: M.Z., E.S.A., Ö.O., B.C.A., S.H., E.B.M., Ö.K., Ü.E., Y.Ş.Ç.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** This research received no specific grant from any funding agency or the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013;49:684-695.
2. Farsad K, Kattapuram SV, Sacknoff R, et al. Sacral chordoma. *Radiographics*. 2009;29:1525-1530.
3. Pillai S, Govender S. Sacral chordoma : A review of literature. *J Orthop*. 2018;15:679-684.
4. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, et al. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol*. 2012;13:e69-e76.
5. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet*. 2009;41:1176-1178.
6. Chen KW, Yang HL, Kandimalla Y, et al. Review of current treatment of sacral chordoma. *Orthop Surg*. 2009;1:238-244.
7. Fourny DR, Gokaslan ZL. Current management of sacral chordoma. *Neurosurg Focus*. 2003;15:E9.
8. Zhang K, Chen H, Wu G, et al. High expression of SPHK1 in sacral chordoma and association with patients' poor prognosis. *Med Oncol*. 2014;31:247.
9. Ruosi C, Colella G, Di Donato SL, et al. Surgical treatment of sacral chordoma: survival and prognostic factors. *Eur Spine J*. 2015;24(Suppl 7):912-917.
10. Hulén CA, Temple HT, Fox WP, et al. Oncologic and functional outcome following sacrectomy for sacral chordoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2006;88:1532-1539.
11. Hug EB, Fitzek MM, Liebsch NJ, et al. Locally challenging osteo- and chondrogenic tumors of the axial skeleton: results of combined proton and photon radiation therapy using three-dimensional treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:467-476.

12. Zabel-du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahofer A, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease. *Radiother Oncol.* 2010;97:408-412.
13. Zhou J, Yang B, Wang X, et al. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with Photons and Particles for Chordoma After Surgery: A Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2018;117:46-53.
14. Nishida Y, Kamada T, Imai R, Tsukushi S, Yamada Y, Sugiura H, Shido Y, Wasa J, Ishiguro N. Clinical outcome of sacral chordoma with carbon ion radiotherapy compared with surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;79:110-116.
15. IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.
16. Radaelli S, Stacchiotti S, Ruggieri P, et al. Sacral Chordoma: Long-term Outcome of a Large Series of Patients Surgically Treated at Two Reference Centers. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41:1049-1057.
17. Demizu Y, Imai R, Kiyohara H, et al. Carbon ion radiotherapy for sacral chordoma: A retrospective nationwide multicentre study in Japan. *Radiother Oncol.* 2021;154:1-5.

# Does Migraine Attack Cause Cognitive Impairment and White Matter Lesions?

## Migren Atağı Kognitif Bozukluğa ve Beyaz Cevher Lezyonlarına Neden Olur mu?

Özlem Ergin Beton, Özlem Öztürk Tan

Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Neurology, Ankara, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** The aim of the study is to better assess the association between cognitive impairment during migraine attacks and white matter lesions, in conjunction with the relation of anatomical localizations in migraineurs with white matter lesions.

**Materials and Methods:** Study questionnaires were filled during routine medical visitations. In the context of cognitive functions evaluation, the standardized mini-mental status examination was utilized. Patient demographics and migraine characteristics were carefully recorded. The Migraine Disability Assessment Score, the Headache Impact Test, and the Mig-SCog questionnaires were used to test the ultimate severity of the migraine. Brain magnetic resonance imaging (MRI) scans were evaluated with the benefit of hindsight; for detecting and scoring white matter lesions, the Scheltens scoring system was brought into play. Depending upon perceived presence or absence of hyperintense lesions in brain MRI, the patients were divided into a pair of specific subsections.

**Results:** One hundred twenty female (86%) and 19 (14%) male patients were evaluated, respectively. Statistically significant differences were uncovered between the two groupings related to their intrinsic demographics, age, and educational levels. Patients demonstrating normal MRI had shorter disease duration when juxtaposed with the grouping possessed of white matter lesions. As per Mig-SCog questionnaires, cognitive complaints during migraine attacks were statistically significant within the tranche with white matter lesions. Interestingly, longer durations of migraine and higher Mig-SCog scores were correlated with deep white matter hyperintensities.

**Conclusion:** During instances of migraine attack, the underlying migraine pathophysiological process can significantly influence cognitive impairment and noticeable alterations to white matter.

**Key Words:** Migraine, Cognition, White Matter

### Öz

**Amaç:** Çalışmanın amacı migren atağı sırasındaki kognitif bozulma ile beyaz cevher lezyonları arasındaki ilişkinin yanı sıra migrenin, beyaz cevher lezyonlarının anatomik lokalizasyonları ile ilişkisini ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma anketleri rutin muayene sırasında dolduruldu. Kognitif işlevleri değerlendirilmek için standartize mini-mental durum muayenesinden yararlanıldı. Hastaların demografik özellikleri ve migren özellikleri kaydedildi. Migrenin şiddetini test etmek için Migraine Disability Assessment Score, Headache Impact Test, ve Mig-Scog anketleri kullanıldı. Beyin manyetik rezonans görüntülemeleri (MRG) değerlendirildi; Beyaz cevher lezyonlarının tespiti ve skorlanması için Scheltens skora sistemi kullanıldı. Beyin MRG'sinde hiperintens lezyonların varlığına veya yokluğuna bağlı olarak hastalar iki alt gruba ayrıldı.

**Bulgular:** Yüz yirmi kadın (%86) ve 19 (%14) erkek hasta değerlendirildi. İki grup arasında demografik özellikler, yaş ve eğitim düzeylerine ilişkin istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ortaya çıktı. MRG'i normal olan hastaların hastalık süresi, beyaz cevher lezyonlarının olduğu grupta karşılaştırıldığında daha kısaydı. Mig-SCog anketlerine göre migren atakları sırasındaki bilişsel yakınmalar beyaz cevher lezyonları olan grupta istatistiksel olarak anlamlıydı. Migren süreleri daha uzun olan ve daha yüksek Mig-SCog skorları, derin beyaz cevher hiperintensiteleri ile koreleydi.

**Sonuç:** Migren atakları sırasında, altında yatan patofizyolojik süreç kognitif bozulmaya ve beyaz cevher değişikliklerine neden olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Migren, Kognisyon, Beyaz Cevher

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özlem Ergin Beton, Ankara Bilkent City Hospital, Clinic of Neurology, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 552 60 00 E-posta: drozlemergin@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9982-3650

Geliş Tarihi/Received: 24.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.



## Introduction

Migraine is a chronic neurological disorder characterized by episodes of headaches and reversible neurological or systemic symptoms. It affects millions of productive-age people worldwide (1). In studies conducted in the United States of America, its annual prevalence was 14.6% (2), and in Turkey, it was reported as 16.4% (3,4). Migraine is also ranked sixth among the diseases that cause the most disability worldwide (5). Increased rates of migraine-related disability, which often affects young adults, leads to a loss of workforce and an increased financial burden on healthcare systems (6,7). Besides the core symptoms of the migraine attack (pulsatile pain, nausea-vomiting, photophobia, and phonophobia), cognitive impairment is also a significant cause of disability.

During prodromal and migraine attack periods, one in three patients suffers subjective cognitive complaints such as difficulty finding words and reading, impaired concentration, difficulty maintaining attention, and delayed processing time. Studies show that patients with subjective complaints during a migraine attack have impaired neuropsychological assessments. Therefore, treatments for headaches during an attack may not be beneficial in treating cognitive complaints (8). Functional imaging studies during a migraine attack revealed increased activity in the cingulate cortex, insula, prefrontal cortex, and temporal areas, which regulate executive functions (9). Although studies have shown that chronic migraine patients have decreased cognitive performance, longitudinal research has not discovered sufficient evidence that migraine is a risk factor for cognitive impairment (10,11).

Migraine patients have a two to four times higher incidence of white matter hyperintensities, defined as white matter lesions (WMLs), than control patients (12,13). These lesions can be detected in various localizations, such as periventricular, deep-subcortical, basal ganglia, and infratentorial hyperintensities, on magnetic resonance imaging (MRI) utilizing T2 and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences. Although periventricular WMLs have been attributed to an increased risk of stroke, dementia, and cognitive impairment in elderly non-migraineurs, a link between the detection of WMLs and cognitive decline in migraineurs has not been identified (14).

This study aims firstly to reveal the possible relationship between subjective cognitive involvement during migraine attacks and WMLs, in which similar mechanisms are identified in developmental mechanisms, and secondly to determine the relationship of anatomical localizations in migraineurs with WMLs.

## Materials and Methods

Researchers performed the study's questionnaires face-to-face with patients during their routine visits to the neurology outpatient clinic. Inclusion criteria for the study were as follows:

- (1) Patients should be between 18 and 50 years old;
- (2) Patients have at least five years of education;
- (3) Patients do not have a disease that may cause white matter hyperintensities (diabetes, hypertension, vasculitis, heart disease, rheumatic diseases and a history of head trauma, a history of drug and alcohol abuse);
- (4) Patients without cognitive impairment (mini-mental state examination score of 24 and above); and
- (5) Patients have had a brain MRI performed within the last year.

The standardized mini-mental status examination (sMMSE), whose validity and reliability studies were conducted in Turkey, was also used to evaluate the general cognitive performance of the participants (15). The forms applied to the participants questioned demographic characteristics (age, gender, body mass index, medical and family history, usage of drugs, habits of smoking and alcohol) and migraine characteristics (duration of the disease, frequency, severity according to visual analog scale, accompanying findings, presence of aura, medical treatments).

Migraine was evaluated using the International Classification of Headache Disorders criteria, 3<sup>rd</sup> edition (ICHD-3), by professional neurologists (16).

In addition, the Migraine Disability Assessment Score (MIDAS) questionnaire (3,17), the headache impact test (HIT-6) questionnaire (18,19), and the Mig-SCog questionnaire (7,20), which are also Turkish validity and reliability studies, were applied to the participants. MIDAS is a questionnaire that assesses the impact of headaches in the previous three months by asking five questions about work and school, housework, spending time with family, and social status. It was utilized in our study to evaluate migraine-related disability (17). The questionnaire determines the MIDAS total score for the number of days the specified activities cannot be performed. There are four disability levels: no disability (0-5), mild disability (6-10), moderate disability (11-20), and severe disability (>21) (12).

The HIT-6 test is a 5-point Likert scale questionnaire that assesses the impact of headaches on quality of life (6=never, 8=seldom, 10=occasionally, 11=very often, 13=always). The final score is determined from the summation of six items, with a range between 36 and 78, with higher scores indicating greater impact, as categorized into four groups including scores ≤49 (little or no impact), scores 50-55 (some impact), scores 56-59 (substantial impact) and scores ≥60 (severe impact) (18,19).

Mig-SCog is an accessible, intelligible, and reliable test developed by Gil-Gouveia et al. (20) in 2011, subjectively questioning patients' cognitive decline during migraine attacks. It is a 3-point Likert-type scale with a total score ranging from 0 to 18. The first three questions are about attention, processing speed, and orientation; questions four and five deal with planning and attention; questions six to nine deal with language and naming (7,20).

Following the patients' approval for the study, their brain MRI scans were assessed retrospectively. The same methods were used to acquire whole-brain MRI scans for all subjects and utilized a 3T MRI scanner (Signa VH/I General Electric). Axial T2-weighted, axial FLAIR, and axial T1-weighted images were all included in the scans. The slices were 5 mm thick, with a 1 mm gap between them, and no intravenous contrast was used.

MRI scans were analyzed retrospectively by a single specialist who did not know the clinical characteristics of the patients. Scheltens scoring system, a semiquantitative visual rating system, was used to detect and score WMLs. This scoring system evaluates hyperintense lesions with scores varying according to the diameters of the lesions in four different anatomical regions. The areas described are: periventricular hyperintensities (0-6); deep white matter hyperintensities (0-24); basal ganglia hyperintensities (0-30); and infratentorial hyperintensities (0-30) (17).

The simultaneous detection of hyperintense lesions on T2-weighted and FLAIR sequences was evaluated. Furthermore, lacunar infarcts (well-defined areas of >2 mm with a hypointense lesion and a hyperintense rim on FLAIR images), perivascular spaces, and ischemic infarct areas with previous sequelae were not scored. The participants were divided into two groups based on the presence of hyperintense lesions in brain MRI. The two groups were then compared in terms of demographic and migraine-related characteristics.

### Statistical Analysis

All statistical analyses in the study were carried out using the IBM SPSS statistic program version 23.0 (Chicago, IL, USA). The Mann-Whitney U test or Student's t-test was applied according to the normal distribution characteristics of parametric data. Chi-square analysis was used to compare categorical variables. Pearson correlation analysis was used to show the correlation between migraine-related features and white matter hyperintensity localizations. A p-value less than 0.05 (typically  $\leq 0.05$ ) was accepted to be statistically significant.

This retrospective cross-sectional study was performed in Ankara City Hospital from March to November 2021 and approved by Ankara City Hospital No: 1 Clinical Research Ethics Committee (date: 02.17.2021, decision no: E1/1476/2021).

All procedures were organized based on the ethical rules and principles of the Declaration of Helsinki.

## Results

The study included 120 (86%) female patients and 19 (14%) male patients with mean ages of  $33.4 \pm 9$  and  $29.7 \pm 7.5$ , respectively. The average years of education of the participants were  $10.2 \pm 3.8$ , and the average body mass index was  $25.8 \pm 5$ .

There was a statistically significant difference between the two groups regarding demographic characteristics, age, and duration of education ( $p=0.001$ ,  $p=0.03$ , respectively). However, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of gender, BMI, smoking, and sMMSE scores. The disease duration was longer in the group with WMLs than in the group with normal MRI ( $p=0.03$ ). There was no statistically significant difference in the presence of aura, frequency of migraine attacks, number of painful days, relationship with menstruation, use of NSAIDs, or use of prophylactic treatment between the two groups.

There was no statistically significant difference between the two groups in visual analogue scale, HIT-6, and MIDAS, which gives an idea of the severity, impact, and related disability of migraine attacks.

Mig-SCog scores questioning subjective cognitive complaints during migraine attacks were statistically significant in the group with WMLs ( $p=0.003$ ) (Table 1).

The study used the Scheltens scoring system, which allows the quantitative localization of hyperintensities in the brain to be evaluated. Subgroup analysis was performed in the group with white matter hyperintensities. In addition, Pearson correlation analysis was used to assess the relationship between the location of existing lesions and migraine-related features in patients with hyperintensities on MRI. These findings are shown in Table 2. According to correlation analysis, deep white matter hyperintensities, which are frequently demonstrated in migraine, have a positive relationship with migraine duration ( $r=0.381$   $p<0.01$ ) and Mig-SCog scores ( $r=0.259$   $p<0.05$ ) and a negative relationship with duration of education ( $r=-0.327$   $p<0.05$ ).

## Discussion

Migraine is an independent risk factor in the development of subclinical, focal, deep WMLs in young adult healthy individuals (14). There was no significant link between the detection of WMLs and cognitive decline or dementia in several longitudinal studies (21). In recent years, migraine-related cognitive decline has been identified as a significant cause of disability, and simple, subjective, and accessible testing has facilitated its recognition

(7,20,22). In our study, we revealed that migraine patients with WMLs on brain MRI had statistically higher subjective cognitive complaints during a migraine attack ( $p=0.004$ ). Also, the development of white matter hyperintensities is linked to older age and the duration of the disease, precisely as it is in the literature (23). In our study, no significant difference was found

between the groups with and without WMLs in demographic and migraine-related features such as gender, body mass index, presence of aura, frequency of attacks, number of days with pain, relationship with menstruation, or use of medical treatment. Although some researchers have linked the presence of an aura and the frequency of attacks to white matter hyperintensities

**Table 1: The relationship between demographic characteristics, migraine characteristics and MRI findings**

		MRI findings		p-value
		White matter lesions n=55 (39.5%)	Normal n=84 (60.5%)	
		Mean ( $\pm$ SD)	Mean ( $\pm$ SD)	
<b>Demographic characteristics</b>				
Gender (n, %)	Female	51 (37%)	69 (50%)	0.07
	Male	4 (3%)	15 (10%)	
Age		35.5 ( $\pm$ 8.3)	31.3 ( $\pm$ 9.0)	<b>0.001*</b>
Education duration (year)		9.4 ( $\pm$ 3.8)	10.8 ( $\pm$ 3.7)	<b>0.03*</b>
BMI		26.0 ( $\pm$ 5.0)	25.6 ( $\pm$ 5.0)	0.68
Smoking (n, %)		11 (8%)	19 (13.8%)	0.67
sMMSE		28.6 ( $\pm$ 1.17)	28.7 ( $\pm$ 0.82)	0.45
<b>Migraine features</b>				
Disease duration		6.9 (4.2)	5.4 (4.0)	<b>0.03*</b>
Presence of aura (n/%)		22 (16%)	33 (24%)	0.93
Number of attacks (n/month)		5.9 ( $\pm$ 3.4)	6.3 ( $\pm$ 3.5)	0.56
Number of painful days (n/month)		11.5 ( $\pm$ 6.3)	11.8 ( $\pm$ 6.3)	0.77
Relations with menstruation (n, %)		24 (20%)	34 (28%)	0.81
Usage of NSAIDs (n/month)		11.2 ( $\pm$ 13.1)	9.2 ( $\pm$ 9.5)	0.31
Presence of prophylactic treatment (n, %)		7 (5%)	12 (9%)	0.79
VAS		7.5 ( $\pm$ 1.1)	7.1 ( $\pm$ 1.2)	0.09
MIDAS		45.7 ( $\pm$ 24.6)	46.3 ( $\pm$ 27.7)	0.89
HIT-6		65.2 ( $\pm$ 5.0)	65.7 ( $\pm$ 5.1)	0.52
Mis-Scog score		10.6 ( $\pm$ 4.1)	8.7 ( $\pm$ 3.3)	<b>0.004*</b>

\*Significant difference between group with white matter lesions on MRI and group with normal MRI

BMI: Body mass index, VAS: Visual analogue scale, NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, MIDAS: Migraine Disability Assessment Score, HIT-6: Headache impact test, sMMSE: Standardized minimal status examination

**Table 2. Migraine features and white matter hyperintensities localizations**

	Locations of hyperintensities on MRI				Sum Schelton scores (r) <sup>†</sup>
	Periventricular hyperintensities (r) <sup>†</sup>	Deep white matter hyperintensities (r) <sup>†</sup>	Basal ganglia hyperintensities (r) <sup>†</sup>	Infratentorial hyperintensities (r) <sup>†</sup>	
Age	0.309*	-	-	-	-
Education duration	-0.350**	-0.327*	-	-	-0.380*
Duration of migraine	-	0.381**	-	-	0.308*
VAS	-	-	-	-	-
MIDAS	-	-	-	-	-
HIT-6	-	-	-	0.286*	-
Mig-Scog	-	0.259*	-	0.259*	-

\* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , pearson correlation analysis

(r)<sup>†</sup>: Correlation coefficient rate

"-" is used to denote results that are not statistically significant

VAS: Visual analogue scale, MIDAS: Migraine Disability Assessment Score, HIT-6: Headache impact test, sMMSE: Standardized minimal status examination

(14,24), others have found the opposite (12,25). In addition, no difference was found between the two groups in terms of migraine-related disability and the severity of pain and attacks.

In previous studies, white matter hyperintensities have been associated with stroke, dementia, and cognitive decline in the elderly group without migraine [14], and they are often localized in the periventricular regions (26). Therefore, we excluded patients over 50 years of age and those with diseases that may cause white matter hyperintensities in our study.

Although the pathogenesis of WMLs in migraines is unclear, ischemia and inflammatory mechanisms have been implicated. An increased incidence of endothelial dysfunction, hypercoagulability, and atrial fibrillation has been found in migraine patients. In addition, a decrease in cerebral perfusion pressure has been detected during a migraine attack, which ultimately affects the clearance of embolic particles and the development of occlusive thrombus (27). Migraine-associated hyperintensities are frequently detected in deep subcortical anatomical regions, and these lesions are considered border zone ischemia due to cerebral hypoperfusion (28). Also, various proinflammatory cytokines are generated during a migraine attack, promoting neuroinflammation and microvascular damage. Another mechanism implicated in the formation of white matter hyperintensities is cortical spreading depression (CSD), which is used to explain the migraine aura. CSD is a slowly spreading wave of abnormal brain activity characterized by significant changes in neuronal, glial, and vascular function (19). CSD, in particular, is responsible for the cumulative development of neuronal damage during migraine attacks by causing recurrent episodes of cerebral hypoperfusion and neuroinflammation (14). CSD, which is the electrophysiological event that is responsible for the development of migraine attacks, can cause cumulative, repetitive neuronal structural damage over time. This mechanism could identify the positive correlation between deep WML scores and disease duration, discovered in our study and the literature (23).

There has not been any evidence of a link between migraine and dementia or cognitive decline in many longitudinal and cross-sectional studies (8,11). On the other hand, three longitudinal studies found that individuals with migraine experienced a lesser cognitive decline during the follow-up period (8,24). However, it has been reported that executive functions such as working memory, processing speed, visual-spatial functions, and verbal fluency are temporarily affected in objective neuropsychological evaluations performed on individuals with subjective cognitive complaints during migraine attacks (11,29). In addition, increased activity has been reported in cortical and subcortical structures such as the cingulate cortex, insula, prefrontal cortex, and temporal poles during functional imaging studies performed during a migraine attack.

Given the evidence, similar neurochemical pathways appear to be responsible for the development of WMLs and cognitive decline during migraine attacks.

### Study Limitations

Our study was subject to the following limitations: (1) a limited number of cases; (2) evaluation of MRI retrospectively; (3) using a subjective evaluation form instead of objective cognitive assessments during a migraine attack; (4) a lack of prospective monitoring of neuroimaging and cognitive functions of participants.

### Conclusion

Our study may be the first to research the relationship between white matter changes in migraines and cognitive impairment during a migraine attack. It is possible that neurochemical and vascular changes that occur during a migraine attack may be connected to both attack-related cognitive impairment and white matter changes. We believe that it is critical to evaluate pain modalities and cognitive characteristics when evaluating migraine attacks and that future studies investigating the relationship with microstructural changes will shed light on an important area in the pathogenesis of migraine.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Ankara City Hospital No: 1 Clinical Research Ethics Committee (date: 02.17.2021, decision no: E1/1476/2021).

**Informed Consent:** Retrospective cross-sectional study.

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

### Authorship Contributions

Concept: Ö.E.B., Ö.Ö.T., Design: Ö.E.B., Ö.Ö.T., Data Collection and Processing: Ö.E.B., Ö.Ö.T., Analysis or Interpretation: Ö.E.B., Ö.Ö.T., Literature Search: Ö.E.B., Ö.Ö.T., Writing: Ö.E.B., Ö.Ö.T.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

### References

1. Dodick DW. Migraine. *Lancet*. 2018;391:1315-1330.
2. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37:631-649.
3. Ertaş M, Siva A, Dalkara T, et al. Validity and reliability of the Turkish Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire. *Headache*. 2004;44:786-793.
4. Ertaş M, Baykan B, Orhan EK, et al. One-year prevalence and the impact of migraine and tension-type headache in Turkey: a nationwide home-based study in adults. *J Headache Pain*. 2012;13:147-157.

5. Herricks JR, Hotez PJ, Wanga V, et al. The global burden of disease study 2013: What does it mean for the NTDs? *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005424
6. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. The impact of cognitive symptoms on migraine attack-related disability. *Cephalalgia.* 2016;36:422-430.
7. Polat B, Özge A, Yılmaz N, et al. Validity and reliability of the Turkish version of the mig-scog scale in migraine patients. *Neurol Sci Neurophysiol.* 2020;37:29.
8. Gil-Gouveia R, Martins IP. Cognition and Cognitive Impairment in Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23:84.
9. Tolner EA, Chen SP, Eikermann-Haerter K. Current understanding of cortical structure and function in migraine. *Cephalalgia.* 2019;39:1683-1699.
10. Huang L, Juan Dong H, Wang X, et al. Duration and frequency of migraines affect cognitive function: evidence from neuropsychological tests and event-related potentials. *J Headache Pain.* 2017;18:54.
11. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *J Headache Pain.* 2018;19:109.
12. Kruit MC, van Buchem MA, Hofman PA, et al. Migraine as a risk factor for subclinical brain lesions. *JAMA.* 2004;291:427-434.
13. Swartz RH, Kern RZ. Migraine is associated with magnetic resonance imaging white matter abnormalities: a meta-analysis. *Arch Neurol.* 2004;61:1366-1368.
14. Eikermann-Haerter K, Huang SY. White Matter Lesions in Migraine. *Am J Pathol.* 2021;191:1955-1962.
15. Güngen C, Ertan T, Eker E, et al. Standardize Mini Mental test'in türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg.* 2002;13:273-281.
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38:1-211.
17. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner K, et al. Reliability of the migraine disability assessment score in a population-based sample of headache sufferers. *Cephalalgia.* 1999;19:107-114.
18. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia.* 2011;31:357-367.
19. Dikmen PY, Bozdağ M, Güneş M, et al. Reliability and Validity of Turkish Version of Headache Impact Test (HIT-6) in Patients with Migraine. *Noro Psikiyatr Ars.* 2020;58:300-307.
20. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. A subjective cognitive impairment scale for migraine attacks. The MIG-SCOG: development and validation. *Cephalalgia.* 2011;31:984-991.
21. Palm-Meinders IH, Koppen H, Terwindt GM, et al. Structural brain changes in migraine. *JAMA.* 2012;308:1889-1897.
22. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Pavão Martins I. Clinical Utility of the Mig-SCog. *Headache.* 2016;56:941-951.
23. Trauninger A, Leél-Ossy E, Kamson DO, et al. Risk factors of migraine-related brain white matter hyperintensities: an investigation of 186 patients. *J Headache Pain.* 2011;12:97-103.
24. Rist PM, Dufouil C, Glymour MM, et al. Migraine and cognitive decline in the population-based EVA study. *Cephalalgia.* 2011;31:1291-1300.
25. Gaist D, Garde E, Blaabjerg M, et al. Migraine with aura and risk of silent brain infarcts and white matter hyperintensities: an MRI study. *Brain.* 2016;139:2015-2023.
26. Fernando MS, Simpson JE, Matthews F, et al. White matter lesions in an unselected cohort of the elderly: molecular pathology suggests origin from chronic hypoperfusion injury. *Stroke.* 2006;37:1391-1398.
27. Caplan LR, Hennerici M. Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol.* 1998;55:1475-1482.
28. Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of White Matter Hyperintensity Is Preceded by Reduced Cerebrovascular Reactivity. *Ann Neurol.* 2016;80:277-285.
29. Gil-Gouveia R, Oliveira AG, Martins IP. Assessment of cognitive dysfunction during migraine attacks: a systematic review. *J Neurol.* 2015;262:654-665.

# The Role of Clinical Factors in the Development of Loss of Signal During Thyroid Surgery

## Tiroid Cerrahisi Sırasında Sinyal Kaybı Gelişiminde Klinik Faktörlerin Rolü

Can Konca<sup>1</sup>, Atilla Halil Elhan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Biostatistics, Ankara, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** This study aims to identify clinical parameters beyond recurrent laryngeal nerve (RLN) anatomy contributing to loss of signal (LOS) during thyroid surgery.

**Materials and Methods:** We retrospectively analyzed the records of 171 initial thyroid surgery patients under intraoperative nerve monitoring (IONM) by a single surgeon. Patient characteristics, surgical details, and LOS data were recorded. All surgical procedures were performed using intermittent IONM in accordance with international guideline statements. Patients were categorized according to the presence of LOS (LOS+ and LOS-), and logistic regression analysis was used to identify LOS-related factors.

**Results:** Among 171 patients, 8 (4.7%) experienced LOS. LOS+ cases showed significantly lower tumor/nodule size and thyroid volume. No significant differences were observed in other variables between the LOS+ and LOS- groups. Logistic regression analysis identified tumor/nodule size  $\leq 10$  mm ( $p=0.006$ ) and thyroid volume  $\leq 12$  mL ( $p=0.013$ ) as significant factors. In 8 LOS+ patients, traction injuries were prevalent (87.5%), mainly at the level of Berry's ligament, left-sided, and single-branch nerve anatomy in 87.5%. Complete recovery of LOS occurred in 37.5% of LOS+ cases after the termination of traction.

**Conclusion:** Small thyroid volume increases the risk of the development of LOS, due to excessive RLN stretching during surgery. Our findings highlight the importance of minimizing traction and using continuous IONM to prevent LOS and subsequent vocal cord paralysis.

**Key Words:** Thyroidectomy, Electromyography, Vocal Cord Paralysis, Loss of Signal, Intraoperative Neuromonitoring

### Öz

**Amaç:** Bu çalışma, tiroid cerrahisinde sinyal kaybının (LOS) gelişiminde etkili olan rekürren laringeal sinir (RLN) anatomisi dışındaki klinik parametreleri belirlemeyi amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Tek bir cerrah tarafından intraoperatif sinir monitörizasyonu (IONM) altında ilk defa ameliyat edilen 171 hastanın kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir. Hastaların özellikleri, cerrahi detaylar ve sinyal kaybı ayrıntıları kaydedilmiştir. Tüm cerrahi işlemler aralıklı IONM ile uluslararası kılavuz önerilerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Hastalar LOS gelişimine göre iki gruba ayrılmıştır (LOS+ ve LOS-) ve LOS ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon analizi kullanılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmada yer alan 171 hastanın %4,7'sinde (8 hasta) LOS geliştiği belirlenmiştir. LOS+ hastalarda tümör/dominant nodül boyutu ve tiroid hacmi istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur. LOS+ ve LOS- grupları arasında diğer değişkenlerde anlamlı fark saptanmamıştır. Lojistik regresyon analizinde, tümör/dominant nodül boyutunun  $\leq 10$  mm ( $p=0,006$ ) ve tiroid hacminin  $\leq 12$  mL ( $p=0,013$ ) olmasının LOS gelişme riskinde etkili olduğunu belirlemiştir. LOS gelişen 8 hastanın ayrıntıları incelendiğinde, traksiyon yaralanmasının yaygın olduğu (%87,5), hasarın büyük çoğunluğunun (%87,5) Berry ligamenti bölgesinde, sol taraflı ve tek dal sinir anatomisinde gerçekleştiği görülmüştür. LOS gelişen hastaların %37,5'inde traksiyon sonlandırıldıktan sonra intraoperatif tam iyileşme gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** Küçük tiroid hacmi, cerrahi sırasında RLN'nin aşırı gerilmesine bağlı olarak LOS gelişimi riskini artırmaktadır. Bulgularımız, intraoperatif sinyal kaybını ve bunun sonucunda oluşabilecek vokal kord paralizisini önlemek için diseksiyon sırasında traksiyonu minimize etmenin ve sürekli IONM kullanımının önemini vurgulamaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Tiroidektomi, Elektromiyografi, Vokal Kord Paralizi, Sinyal Kaybı, İntraoperatif Sinir Monitörizasyonu

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Can Konca, Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 508 22 88 E-posta: cankonca@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6137-1946

Geliş Tarihi/Received: 27.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 15.09.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.

## Introduction

In thyroid surgery, understanding the significance of recurrent laryngeal nerve (RLN) injury is crucial. Complications such as dysphonia and aspiration pneumonia may occur in unilateral nerve palsy. If the paralysis is bilateral, it may progress to severe respiratory distress and even mortality (1,2). Traditionally, RLN injury assessment was primarily based on intraoperative visual observations of nerve integrity. However, the incorporation of intraoperative nerve monitorization (IONM) provides a significant advantage by providing real-time information on the occurrence of nerve injury (3). This innovative approach empowers surgeons with real-time predictive capabilities for postoperative nerve function and offers a robust strategy to mitigate the risk of bilateral RLN palsy (4). The detection of loss of signal (LOS) during the surgical procedure is crucial for this method. When identified through IONM, LOS signifies dynamic neurophysiological changes occurring within anatomically intact nerves. Furthermore, it serves as an early predictive marker for postoperative vocal cord dysfunction, prompting a comprehensive re-evaluation of surgical strategies, particularly in the context of a staged thyroidectomy (2,4).

The LOS in thyroid surgery is the result of a multifaceted process influenced by numerous factors and complex mechanisms. Injury during identification and dissection of the RLN may occur due to traction, thermal injury, clamping, mechanical trauma, or transection. Traction injury is the mechanism that occurs most frequently among these, accounting for about 80% of cases (3,5). In this regard, the most essential step of the surgical technique is the medialization of the thyroid lobe. At this stage, the Berry's ligament and/or adjacent blood vessels may cause excessive strain on the RLN, resulting in its injury (5,6). Consequently, understanding the various causes and mechanisms of LOS in thyroid surgery is essential to develop prevention strategies.

Studies examining the factors that contribute to the development of LOS have focused predominantly on the anatomical characteristics of the nerve (7,8). However, clinical characteristics that may have anatomical reflections cannot be evaluated independently from anatomical characteristics. So, the clinical factors that may cause traction are just as significant as the nerve anatomy, and these factors are not adequately described in the literature (4,5). The aim of this study is to identify clinical factors that are responsible for the development of LOS.

## Materials and Methods

The IONM records of 173 patients who underwent their initial thyroid surgery with IONM by a single surgeon at the

Department of General Surgery, Faculty of Medicine, Ankara University, between February 2020 and May 2022 were retrospectively analysed. Two patients with preoperative tumor invasion of the RLN were excluded from the study due to the absence of an intraoperative initial electromyography (EMG) signal. The demographic data of the patients, indication for surgery, presence of compression symptoms, tumor/dominant nodule size, tumor/dominant nodule location, thyroid nodularity characteristics, thyroid volumes, and the type of thyroid and lymphatic surgery performed were recorded. In addition, information on multifocality, capsular invasion, extrathyroidal extension (ETE), and central lymph node metastases was collected in patients with a malignant diagnosis. For the patients with intraoperative LOS, the nerve anatomy and injury characteristics were also examined.

All thyroid surgeries were performed by a single surgeon (C.K.), who predominantly utilized the superior approach for RLN dissection. To assess the functional integrity of the RLN, intermittent intraoperative nerve neuromonitorization (iIONM) was applied to all cases using the NIM 3.0® monitor manufactured by Medtronic, USA. The iIONM strategy followed the recommendations outlined in the international standards guideline statement of the International Neural Monitoring Study Group (9). The definition of LOS in patients was also in accordance with the international standards guideline statement, which considered the detection of an EMG signal below 100  $\mu$ V, with a suprathreshold stimulation level of either 1 mA or 2 mA, following a satisfactory baseline vagal and RLN EMG amplitude in the dry surgical field (9).

Using the collected data, patients were categorized into two groups based on the occurrence of LOS during surgery: those with signal loss (LOS+) and those without (LOS-). Information from both groups was compared to identify factors contributing to LOS development, followed by logistic regression analysis for associated risk factors.

This study has been approved by the Ankara University Faculty of Medicine, Human Research Ethics Committee (decision no: İ07-506-23, date: 21.08.2023).

## Statistical Analysis

Descriptive statistics are summarized as counts and percentages for categorical variables and median (interquartile range) for non-normally distributed continuous variables. The differences in proportions between groups were compared by using the Fisher's exact test. Difference between two groups for non-normally distributed continuous variables was assessed by the Mann-Whitney U test. Multiple logistic regression analysis was used to define risk factors of outcome variable (LOS). Receiver operating characteristic curves were used to describe the diagnostic performance of variables predicting LOS. The

Youden index was used to determine the most appropriate cut-off value. Prior to multiple logistic regression analysis, a univariate logistic regression analysis was performed to evaluate the association of each independent variable with the outcome variable. Variables with p-value less than 0.25 following univariate analysis were included to the multiple logistic model along with variables of known clinical importance. P-value less than 0.05 was considered significant.

## Results

The study included 171 patients, with LOS observed in 8 (4.7%). Comparisons based on variables of all patients,

categorized by LOS development, are presented in Table 1. In terms of age, gender, body mass index (BMI), surgical indication, Graves' disease, Hashimoto's disease, compressive symptoms, gland nodularity, tumor/dominant nodule lateralization and localization, both groups were similar. Statistically significant lower values of tumor/dominant nodule size and thyroid volume were identified in LOS+ patients. Regarding the surgical procedures, total thyroidectomy was more frequent than lobectomy in both groups, while the distribution of central lymph node dissection was similar. Cancer patients in both groups had similar multifocality, capsular invasion, ETE, and central lymph node metastases (Table 1).

**Table 1: Clinical characteristics of the patients grouped on the basis of loss of signal**

	LOS- (n=163)	LOS+ (n=8)	p-value
<b>Age (years)</b>	46 (18)	39 (18)	0.179
<b>Gender (Female/Male)</b>	133 (81.6)/30 (18.4)	8 (100.0)/0 (0.0)	0.353
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27.13 (7.57)	25.00 (4.59)	0.101
<b>Indication for surgery</b>			0.712
Benign	64 (39.3)	2 (25.0)	
Malignant	99 (60.7)	6 (75.0)	
<b>Presence of Graves' disease</b>	14 (8.6)	1 (12.5)	0.528
<b>Presence of Hashimoto's disease</b>	63 (38.7)	4 (50.0)	0.713
<b>Presence of compressive symptoms</b>	47 (28.8)	1 (12.5)	0.444
<b>Nodularity</b>			0.513
None	42 (25.8)	2 (25.0)	
Ipsilateral	22 (13.5)	0 (0.0)	
Bilateral	99 (60.7)	6 (75.0)	
<b>Dominant nodule size (mm)</b>	22.00 (25.00)	15.00 (12.04)	<b>0.027</b>
<b>Tumor size (mm)*</b>	11.00 (11.00)	7.00 (13.13)	0.516
<b>Tumor/dominant nodule lateralization</b>			0.924
None	3 (1.8)	0 (0.0)	
Right lobe	79 (48.5)	5 (62.5)	
Left lobe	63 (38.7)	2 (25.0)	
Isthmus	17 (10.4)	1 (12.5)	
Pyramidal Lobe	1 (0.6)	0 (0.0)	
<b>Tumor/dominant nodule localization</b>			0.306
None	3 (1.8)	0 (0.0)	
Superior	31 (19.0)	0 (0.0)	
Medial	77 (47.2)	7 (87.5)	
Inferior	35 (21.5)	0 (0.0)	
Isthmus	16 (9.8)	1 (12.5)	
Pyramidal	1 (0.6)	0 (0.0)	
<b>Presence of multifocality*</b>	43 (43.4)	1 (16.7)	0.397
<b>Presence of capsular invasion*</b>	26 (26.3)	1 (16.7)	1.000
<b>Presence of ETE*</b>	6 (6.1)	1 (16.7)	0.346
<b>Presence of central lymph node metastasis*</b>	43 (43.4)	0 (0.0)	0.079



<b>Table 1: Continued</b>			
	<b>LOS- (n=163)</b>	<b>LOS+ (n=8)</b>	<b>p-value</b>
<b>Thyroid surgery</b>			<b>0.046</b>
Lobectomy	16 (9.8)	3 (37.5)	
Total thyroidectomy	147 (90.2)	5 (62.5)	
<b>Central lymphatic dissection</b>			<b>0.977</b>
None	63 (38.7)	3 (37.5)	
Unilateral	76 (46.6)	4 (50.0)	
Bilateral	24 (14.7)	1 (12.5)	
<b>Lateral lymphatic dissection</b>			<b>0.836</b>
None	156 (95.7)	8 (100.0)	
Unilateral	6 (3.7)	0 (0.0)	
Bilateral	1 (0.6)	0 (0.0)	
<b>Thyroid volume (mL)</b>	<b>23.00 (36.00)</b>	<b>10.50 (29.50)</b>	<b>0.031</b>

\*: Calculated only for patients with malignant diagnosis

All data presented as either number (percentages) or median (interquartile range)

BMI: Body mass index, ETE: Extrathyroidal extension, LOS: Loss of signal

In order to identify the risk factors influencing the development of LOS, a logistic regression analysis was performed on clinical characteristics. For the analysis of continuous variables, the areas under the ROC curve were  $0.732 \pm 0.100$  for dominant nodule/tumor size ( $p=0.027$ ) and  $0.725 \pm 0.101$  for thyroid volume ( $p=0.032$ ). The most appropriate cutoff values were 10 mm and 12 mL, respectively. Gender, the presence of a central metastatic lymph node and lateral lymphatic dissection variables could not be included in the univariate logistic regression analysis due to zero cell problem. The results of the univariate logistic regression analysis suggest that tumor/dominant nodule size of  $\leq 10$  mm ( $p=0.006$ ) and thyroid volume of  $\leq 12$  mL ( $p=0.013$ ) were found to be statistically significant. On the other hand, according to multiple logistic regression analysis, only tumor/dominant nodule size  $\leq 10$  mm was found to be statistically significant ( $p=0.006$ ) (Table 2).

When the anatomical details and nerve injury patterns of 8 patients with intraoperative LOS were examined, it was observed that traction injuries developed in all patients (87.5%), except for one patient who had an injury due to instrumentation. While segmental injuries occurred in all patients, the injury site in traction-related cases was consistently found at the level of Berry's ligament. Lateralization of LOS was on the left side in 75% of the patients, and the nerve anatomy was observed as a single branch in 87.5%. In three (37.5%) patients with LOS, complete intraoperative recovery was observed after traction was terminated. As a result, only 37.5% of the patients required a staged thyroidectomy. In the postoperative clinical evaluation, only one patient with traction injury-related LOS experienced deterioration in sound quality, which was recovered within one month, and hoarseness was found in one patient with instrumentation injury-related LOS that recovered after 3 months (Table 3).

**Table 2: Analysis of relationship between clinical characteristics and development of loss of signal by logistic regression**

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p-value</b>
Age (years)	0.966 (0.914-1.020)	0.212
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.886 (0.754-1.042)	0.144
Malignant diagnosis	1.939 (0.380-9.907)	0.426
Presence of Graves' disease	1.520 (0.174-13.260)	0.705
Presence of Hashimoto's disease	1.587 (0.383-6.575)	0.524
Presence of compressive symptoms	0.353 (0.042-2.945)	0.336
Presence of nodularity	1.041 (0.202-5.359)	0.961
Tumor/dominant nodule size $\leq 10$ mm	8.036 (1.814-35.587)	<b>0.006</b>
<b>Tumor/dominant nodule lateralization</b>		<b>0.719</b>
Right lobe	1.329 (0.147-11.999)	0.800
Left lobe	0.667 (0.057-7.731)	0.746
Presence of medial tumor/nodule localization	7.818 (0.941-64.987)	0.057
Presence of multifocality*	0.227 (0.029-2.312)	0.227
Presence of capsular invasion*	0.562 (0.063-5.034)	0.606
Presence of ETE*	3.100 (0.311-30.929)	0.335
<b>Central lymphatic dissection</b>		<b>0.977</b>
Unilateral	1.105 (0.238-5.123)	0.898
Bilateral	0.875 (0.087-8.828)	0.910
Thyroid volume $\leq 12$ mL	6.566 (1.492-28.885)	<b>0.013</b>

\*: Calculated only for patients with malignant diagnosis

BMI: Body mass index, ETE: Extrathyroidal extension, OR: Odds ratio, CI: Confidence interval

**Table 3: Anatomical and injury characteristics of the nerves and clinical information of the patients with loss of signal**

Patient	Necessity of staged thyroidectomy	LOS lateralization	Type of LOS	Intraoperative LOS recovery	Intraoperative LOS recovery time(min)	Segmental injury zone	Type of injury	RLN branching anatomy	RLN branching zone	Postoperative paralysis symptoms	Postoperative symptomatic recovery time (months)
1	-	Left	Segmental	-	-	Berry's Ligament	Traction	Single	-	Deterioration in sound quality	1
2	+	Right	Segmental	-	-	Berry's Ligament	Traction	Single	-	-	-
3	-	Left	Segmental	+	20	Berry's Ligament	Traction	Single	-	-	-
4	-	Left	Segmental	+	10	Berry's Ligament	Traction	Single	-	-	-
5	-	Left	Segmental	-	-	Berry's Ligament	Traction	Single	-	-	-
6	+	Right	Segmental	-	-	Berry's Ligament	Traction	Single	-	-	-
7	+	Left	Segmental	-	-	Proximal	Instrumental Trauma	Single	-	Hoarseness	3
8	-	Left	Segmental	+	10	Berry's Ligament	Traction	Double	Distal 2 cm	-	-

LOS: Loss of signal, RLN: Recurrent laryngeal nerve

## Discussion

In the results of our study investigating the effect of non-anatomical factors on the development of intraoperative LOS in thyroid surgery, it was found that tumor/dominant nodule size of  $\leq 10$  mm and thyroid volume of  $\leq 12$  mL, which can be considered clinically as small volume indicators, are effective risk factors for the development of intraoperative LOS. When the risk factors for the development of intraoperative LOS or vocal cord paralysis are searched in the literature, the studies have mainly focused on the anatomical features of the nerve. However, considering that most nerves are injured due to traction, especially near the Berry's ligament, clinical factors that may cause an increase in the need for anteromedial stretching of the thyroid lobe during dissection are thought to be at least as important as RLN anatomy.

When the studies that evaluated clinical characteristics were reviewed in the literature; Wu et al. (10), in a study comparing intraoperative complete and incomplete LOS, found that the distribution of age, gender, diagnosis, and procedure in patients with and without LOS was similar. In a retrospective study of 2,350 patients, the rate of LOS near the laryngeal entry point

of the RLN was found to be 5.1%. While age, gender, procedure, side, the presence of Hashimoto's disease, and the weight of the thyroid lobe were not significant in the development of RLN injury, the presence of extralaryngeal bifurcation of the RLN substantially increased the risk (6). Other studies in the literature have evaluated RLN injury or paralysis, which can be considered a clinical reflection of LOS. In a study by Wojtczak et al. (11), retrosternal goiter, gender, diagnosis, and thyroid volume were found to increase the risk of RLN injury in thyroidectomies performed using only visual identification of the RLN, whereas only surgical experience affected the risk of RLN injury in thyroidectomies performed using IONM. In addition, Moreira et al. (12) identified male gender and longer operation times as independent risk factors for RLN palsy. In another study investigating the effect of nimodipine on the recovery of RLN injury, age, number of comorbidities, lymph node metastasis, tumor size, presence of intraoperative and pathological ETE were identified as significant risk factors for RLN palsy. Only age ( $\geq 55$  years) and the presence of intraoperative ETE were identified as independent risk factors for RLN injury (13). In one of the largest series in the literature, analysing RLN injury in 11,230 patients by Gunn et al. (14), age ( $\geq 65$  years), total thyroidectomy, and malignant diagnosis were determined to be

independent risk factors by multivariate analysis. In a study by Aygun et al. (15), in which the effect of clinical and anatomical factors on RLN palsy in 871 patients was investigated, Berry's ligament entrapment of the RLN, nerve branching, RLN-inferior thyroid artery relationship, and recurrent surgical procedures were found to be significant, whereas other clinical factors, including BMI, gender, diagnosis, thyroid weight, and side of surgery, were not. In addition, only anatomical features were reported to be effective factors in RLN injury in multivariate analysis. In another study on multinodular goiter patients, thyroid tissue heavier than 100 g was found to increase the risk of early postoperative vocal cord paralysis (16). According to a study evaluating the safety of the preferred dissection techniques in the approach to the RLN, nerve injury at the level of Berry's ligament was substantially less frequent with the superior approach than with the lateral approach (7). When the results of these studies are evaluated, it can be summarized that the anatomical characteristics of the nerve are the most significant risk factors for RLN injury, whereas advanced age and a cancer diagnosis are the most influential clinical features. In our study, univariate logistic regression analysis revealed that tumor/dominant nodule size  $\leq 10$  mm and thyroid volume  $\leq 12$  mL were significant factors in the development of LOS, while other clinical characteristics did not affect LOS risk. Although it was hypothesized that the medial location of the tumor/dominant nodule in the thyroid lobe might increase the risk due to its potential to predispose the RLN to traction, particularly around Berry's ligament, this was found to be marginally insignificant ( $p=0.057$ ). In the multivariate analysis, only tumor/dominant nodule size  $\leq 10$  mm was found to be independently associated with an increased risk. While advanced age and cancer diagnosis are apparent as important clinical factors in RLN injury in the literature, their lack of influence on LOS development in our study could be primarily attributed to the exclusion of patients with preoperative RLN injury, such as RLN invasion. Secondly, the patients in our study reflected data from a standardized dissection technique performed by a single surgeon under IONM. This consistency in surgical approach could potentially have a favourable effect on preventable factors during surgery, thereby influencing the observed outcomes. While existing literature suggests that a larger thyroid volume increases the risk of RLN injury, our study revealed the opposite trend regarding LOS development. We attribute this divergence to our use of IONM and meticulous dissection technique that reduce the risk of traction-related injury. This implies that with careful precautions, we can minimize preventable traction injuries. The varied impact of dissection techniques could be associated with the development of LOS or RLN injuries, particularly in proximity to Berry's ligament. In this specific region, the RLN is exposed to significant stretching during the medial traction of the thyroid lobe. Moreover, in cases of larger thyroid tissues,

the presence of more prominent and elongated vessels and fibrous bands is notable. These structures' increased longevity potentially enhances flexibility, and consequently reducing the transmission of traction/compression forces onto the RLN during dissection. In addition, for smaller thyroid tissues, the medial stretching might result in less controlled traction on the RLN compared to larger tissues. Furthermore, the earlier release of structures that may cause traction or compression during a superior approach, in contrast to a lateral approach, may result in a shorter and less intense traction force on the RLN. Despite the limited number of LOS patients in our study, we believe that these factors indicate an increased risk of LOS development in thyroidectomies involving smaller gland volumes, particularly those less than 12 mL.

In our study, a LOS rate of 4.7% was observed among the patients. When the details of LOS cases were examined, it was observed that all injuries were segmental, and apart from one patient, they all manifested as traction-related injuries (87.5%) within or around Berry's ligament. Among the traction injuries, complete intraoperative recovery in LOS was observed in 37.5% of patients when traction was terminated during the dissection. At postoperative evaluation of the patients with traction-related LOS, only one patient exhibited symptomatic deterioration in sound quality, which resolved by the 30th postoperative day.

Several studies reviewed the characteristics of LOS in the literature. In a study by Dionigi et al. (1), a classification of severity for RLN injury was proposed. This study examined 281 cases of RLN injury among 6093 nerves. According to their findings, traction-related injuries were reported as the most frequent type of injury, accounting for 71% of cases. In cases of traction-related injuries, it was observed that recovery occurred in an average of 7 days, which was the shortest compared to other types of injuries. The severity of the traction-related injury was classified as "mild" (1). In a study that focused on RLN injuries at the level of Berry's ligament and highlighted the difficulty in distinguishing between compression and traction injuries, it was found that injuries around Berry's ligament accounted for 91.4% of RLN injuries, with traction or compression as the primary causes. In addition, an average recovery period of 35.8 days for RLN injuries was reported (6). In a study examining intraoperative electromyographic alterations, a 4.0% risk of LOS development was discovered. During thyroid medialization, it was also noted that vagus EMG amplitudes decreased significantly compared to baseline values (5). In another investigation on intraoperative EMG recovery patterns in LOS, patients with complete recovery demonstrated normal postoperative vocal cord function. According to the findings, early detection of traction could potentially prevent irreversible LOS (3). Liu et al. (8) found the incidence of LOS to be 8.6% and stated that injured nerves were recovered within the intraoperative period in 70% of cases, specifically within

a maximum of 20 minutes after intraoperative traction was terminated. Similarly, Schneider et al. (17) reported that in cases of LOS detected under continuous IONM, observing  $\geq 50\%$  intraoperative recovery according to the baseline amplitude value indicated normal early postoperative vocal cord functions.

Our study's findings align with the existing literature in terms of the characteristics of nerve injury. According to these findings, it becomes evident that traction and compression injuries occurring at the level of Berry's ligament during thyroid medialization should be comprehensively evaluated as a whole. This primary cause of injury necessitates intraoperative early detection to increase the likelihood of recovery. To achieve this goal, a technique that minimizes stretching and avoids traction or compression should be preferred in dissection. In this regard, a superior approach is believed to be advantageous for RLN dissection. In addition, because a significant proportion of nerve injuries occur in nerves with intact morphology, IONM-guided functional evaluation of the RLN has become an unquestionable necessity. When compared to intermittent IONM, continuous IONM is thought to be more effective in facilitating the early identification of traction-related EMG amplitude decreases throughout the intraoperative period. This methodical shift is thought to have significant advantages for protecting nerve integrity.

### Study Limitations

Among the limitations of this study, several factors should be mentioned. Due to the limited number of patients with LOS, the impact of all variables could not be examined in the statistical analysis. Secondly, it was not possible to investigate the duration of the onset of traction-related nerve injury because of the data obtained from operations with intermittent IONM. Additionally, since a single surgeon carried out the surgical procedures, it is impossible to generalize the findings to all RLN dissection techniques.

### Conclusion

The findings of our study suggest that among the clinical characteristics of patients undergoing thyroid surgery, a smaller thyroid volume is associated with an increased risk of LOS. This consideration is believed to result in excessive RLN stretching during surgery. Therefore, opting for surgical techniques with minimal traction and utilizing continuous IONM for early damage detection is advisable. This strategy is believed to effectively prevent the development of complete LOS and, consequently, postoperative vocal cord paralysis.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study has been approved by the Ankara University Faculty of Medicine, Human Research Ethics Committee (decision no: İ07-506-23, date: 21.08.2023).

**Informed Consent:** Retrospective study.

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

### Authorship Contributions

Concept: C.K., Design: C.K., Data Collection and Processing: C.K., A.H.E., Analysis or Interpretation: C.K., A.H.E., Literature Search: C.K., Writing: C.K., A.H.E.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** This research received no specific grant from any funding agency or the public, commercial, or not-for-profit sectors.

### References

- Dionigi G, Wu CW, Kim HY, et al. Severity of Recurrent Laryngeal Nerve Injuries in Thyroid Surgery. *World J Surg.* 2016;40:1373-1381.
- Schneider R, Randolph G, Dionigi G, et al. Prediction of Postoperative Vocal Fold Function After Intraoperative Recovery of Loss of Signal. *Laryngoscope.* 2019;129:525-531.
- Chiu KL, Lien CF, Wang CC, et al. Intraoperative EMG recovery patterns and outcomes after RLN traction-related amplitude decrease during monitored thyroidectomy. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:888381.
- Schneider R, Sekulla C, Machens A, et al. Postoperative vocal fold palsy in patients undergoing thyroid surgery with continuous or intermittent nerve monitoring. *Br J Surg.* 2015;102:1380-1387.
- Lian T, Leong D, Ng K, et al. A Prospective Study of Electromyographic Amplitude Changes During Intraoperative Neural Monitoring for Open Thyroidectomy. *World J Surg.* 2023;47:1971-1977.
- Liu N, Chen B, Li L, et al. Mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury near the nerve entry point during thyroid surgery: A retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2020;83:125-130.
- Iscan Y, Aygun N, Sormaz IC, et al. Is craniocaudal dissection of recurrent laryngeal nerve safer than lateral approach: a prospective randomized study comparing both techniques by using continuous intraoperative nerve monitoring. *Ann Surg Treat Res.* 2022;103:205-216.
- Liu MY, Chang CP, Hung CL, et al. Traction Injury of Recurrent Laryngeal Nerve During Thyroidectomy. *World J Surg.* 2020;44:402-407.
- Randolph GW, Dralle H; International Intraoperative Monitoring Study Group, et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope.* 2011;121 Suppl 1:S1-S16.
- Wu CW, Hao M, Tian M, et al. Recurrent laryngeal nerve injury with incomplete loss of electromyography signal during monitored thyroidectomy-evaluation and outcome. *Langenbecks Arch Surg.* 2017;402:691-699.
- Wojtczak B, Marciniak D, Kaliszewski K, et al. Proving the Superiority of Intraoperative Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring over Visualization Alone during Thyroidectomy. *Biomedicine.* 2023;11:880.
- Moreira A, Forrest E, Lee JC, et al. Investigation of recurrent laryngeal palsy rates for potential associations during thyroidectomy. *ANZ J Surg.* 2020;90:1733-1737.
- Mohammad R, Huh G, Cha W, et al. Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis Following Thyroidectomy: Analysis of Factors Affecting Nerve Recovery. *Laryngoscope.* 2022;132:1692-1696.
- Gunn A, Oyekunle T, Stang M, et al. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *J Surg Res.* 2020;255:42-49.
- Aygun N, Kostek M, Unlu MT, et al. Clinical and Anatomical Factors Affecting Recurrent Laryngeal Nerve Paralysis During Thyroidectomy via Intraoperative Nerve Monitorization. *Front Surg.* 2022;9:867948.

16. Mintziras I, Ringelband R, Jähne J, et al. Heavier Weight of Resected Thyroid Specimen Is Associated With Higher Postoperative Morbidity in Benign Goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:e2762-e2769.
17. Schneider R, Sekulla C, Machens A, et al. Dynamics of loss and recovery of the nerve monitoring signal during thyroidectomy predict early postoperative vocal fold function. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E1144-E1151.

# İnsan Fetüslerinde Anogenital Mesafe, Penis ve Klitoris Boyutlarının Morfometrik Olarak İncelenmesi

## Morphometric Examination of Anogenital Distance, Penis and Clitoris Dimensions in Human Fetuses

© Caner İsbir<sup>1</sup>, © Özlem Elvan<sup>2</sup>, © Şener Çolak<sup>1</sup>, © Alev Bobuş Örs<sup>3</sup>, © Ali Naycı<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup>Mersin Üniversitesi, İçel Sağlık Yüksek Okulu, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Çalışmada kız ve erkek fetüslerde anogenital mesafe, penis ve klitoris boyutlarının morfometrik ölçümleri yapılarak, konu ile ilgili antenatal dönem standartların belirlenmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Formalinle fikse edilmiş 55 fetüs değerlendirildi. Anogenital mesafe kızlarda anüs orta hat-posterior fourchette, erkeklerde anüs orta hat-posterior skrotal raphe arası mesafe olarak ölçüldü. Kız fetüslerde klitoris uzunluğu ve klitoral glansın genişliği ölçüldü. Erkek fetüslerde penis (glans) genişliği ve penis uzunluğu ölçüldü.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen fetüslerin 29'u kız, 26'sı erkek idi. Erkek fetüslerde hem ikinci hem üçüncü trimesterde kızlara göre anogenital mesafe değerlerinin anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edildi ( $p=0,031$ ). Anogenital mesafe ile fallus uzunluk değerleri arasında erkek fetüslerde anlamlı bir ilişki tespit edilirken kız fetüslerde anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p<0,001$ ), ( $p=0,212$ ). İkinci trimesterde fallus uzunluğunun 5,58 mm'den, fallus genişliğinin 4,55 mm'den küçük değerleri kız cinsiyet ile ilişkilendirilirken, üçüncü trimesterde fallus uzunluğunun 4,79 mm'den, fallus genişliğinin 5,08 mm'den küçük değerlerinin kız cinsiyet ile ilişkili olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ), ( $p=0,0003$ ).

**Sonuç:** Çalışmada fallus boyutları ile ilgili tespit edilen referans değerlerin ve bu değerlerin anogenital mesafe ile olan ilişkisinin, antenatal dönemde normalden sapma ve cinsiyet tayini konularına katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Anogenital Mesafe, Penis, Klitoris

### Abstract

**Objectives:** In the study, morphometric measurements of anogenital distance, penis and clitoris dimensions were taken in female and male fetuses. In this way, it is aimed to contribute to the determination of antenatal period standards related to the subject.

**Materials and Methods:** Fifty-five fetuses were included in the study. The anogenital distance was measured as the anus midline-posterior fourchette in girls, and the anus midline-posterior scrotal raphe in boys. Clitoris length and clitoral glans width were measured in female fetuses. Penis (glans) width and penis length were measured in male fetuses.

**Results:** Of the 55 fetuses, 29 were female, 26 were male. Anogenital distance values were found to be significantly higher in male fetuses in both second and third trimesters compared to female fetuses ( $p=0.031$ ). While a significant relationship was found between anogenital distance and phallus length values in male fetuses, no significant relationship was found in female fetuses ( $p<0.001$ ), ( $p=0.212$ ). In the second trimester, values of phallus length less than 5.58 mm and phallus width less than 4.55 mm are associated with female gender. In the third trimester, phallus length less than 4.79 mm and phallus width less than 5.08 mm were found to be associated with female gender ( $p<0.0001$ ), ( $p=0.0003$ ).

**Conclusion:** It is thought that the reference values determined in the study regarding the phallus dimensions and the relationship of these values with the anogenital distance may contribute to the issues of deviation from normal and sex determination in the antenatal period.

**Key Words:** Anogenital Distance, Penis, Clitoris

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Caner İsbir, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

Tel.: +90 324 241 00 00 E-posta: caner.isbir@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0887-9817

Geliş Tarihi/Received: 14.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 10.09.2023



## Giriş

Dış genital organların antenatal dönem morfometrik ölçüm standartlarının oluşturulmasının, normalden sapmaların tespiti ve cinsiyet tayini konularında önemli bir yere sahip olduğu bildirilmektedir (1). Dış genital yapılar ile ilgili olarak klitoris/penis uzunluk/genişlik, anogenital mesafe antenatal değerlendirmede sık kullanılan morfolojik ölçüm parametreleri arasında yer almaktadır (2,3). Anogenital mesafe kızlarda anüs orta hat ile posterior fourchette arası mesafe iken erkeklerde anüs orta hat ile posterior skrotal raphe arasındaki mesafe olarak tanımlanmaktadır (4).

Fetal gelişim sürecinde genital tüberkülden gelişen fallus yapısının, antenatal ilk 50 günde embriyolojik gelişim süreci devam ettiğinden dolayı morfolojik olarak kız ya da erkek lehine net bir ayırım yapılamamaktadır (5). Kız ve erkek fallus yapısının klitoris ve penis olarak gelişiminin antenatal ilk 150 günde tamamlandığı bildirilmektedir (5). Fallus boyutlarındaki seksüel dimorfizmin ise ikinci trimesterde belirginleştiği görülmektedir (6). Bu nedenle erken antenatal dönemde görüntüleme yöntemleri ile yapılan morfolojik değerlendirmede net olarak cinsiyet ayırımı yapılamamaktadır (7). Ayrıca, özellikle erken antenatal dönemde fallus boyut ölçümlerinin cinsiyet ayırımında yetersiz kaldığı durumlarda, anogenital mesafe ölçümünün kullanılabilir bir parametre olabileceği bildirilmektedir (8). Ek olarak, fallus boyutlarındaki ve anogenital mesafedeki anormalliklerin hipospadias, inmemiş testis ve bazı endokrinopatiler ile ilişkilendirildiği de görülmektedir (9,10). Bu nedenlerden dolayı antenatal dönemde penis ve klitoris boyutları, anogenital mesafenin morfometrik ölçümlerinde standartların belirlenmesi özellikli bir konudur. Antenatal dönemde fallus boyutlarının ve anogenital mesafenin, normal değerlerinin ve aralarındaki ilişkinin tespit edilmesinin, hem normalden sapmaların belirlenmesi hem de cinsiyet tayini konularında faydalı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte literatürde anogenital mesafe, penis ve klitoris boyutlarının postnatal dönem demografik farklılıklar gözetilerek yapılan ölçümleri bulunmakla birlikte antenatal dönem morfometrik ölçüm değerlendirme verileri bulunmamaktadır (11).

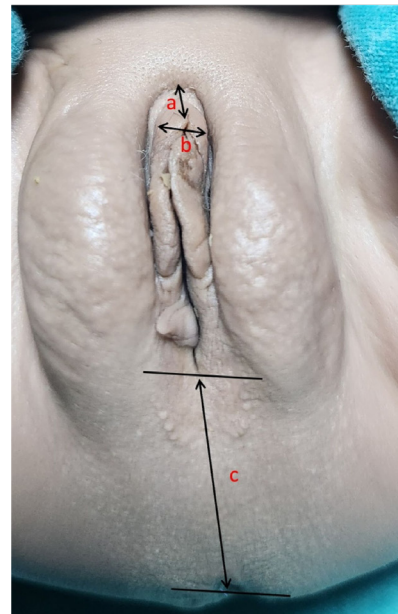
Çalışmada kız ve erkek fetüslerde penis klitoris boyutları ile anogenital mesafenin morfometrik ölçümleri ve aralarındaki ilişki incelenerek antenatal dönemde bu ölçümlerdeki standartların oluşturulmasına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

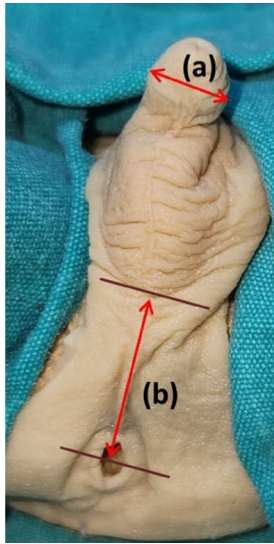
Çalışmanın yapıldığı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı koleksiyonunda bulunan, alt ekstremitelerinde veya genital bölgesinde herhangi bir yapısal bozukluğu olmayan, formalinle fikse edilmiş 55 fetüs değerlendirildi. Çalışmada yer

alan fetüsler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne ailelerinin onamı ile bağışlanmıştır. Çalışma antenatal dönemde farklı nedenler ile gebelik süreci terminasyon ile sonuçlanmış olan fetüsler dahil edilerek yapıldı. Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yapıldı. Araştırmanın yapıldığı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu araştırmayı onayladı (2023/195). Fetüslerin gelişim durumu femur uzunluğu ile belirlenen persentilleri ile değerlendirildi. Femur uzunluğu, büyük trokanter distal ve lateral kondil proksimali arasındaki femur diyafizi ölçülerek belirlendi. Hafta cinsinden gebelik yaşının ayak uzunluğuna göre belirlenmesini takiben, ölçülen femur uzunlukları kullanılarak fetal biometri grafiği ile fetüslerin persentilleri belirlendi (12,13). Fetüsler antenatal gelişim durumlarına göre "0-3", "3-50", "50-97", "97-100" olmak üzere 4 pesentil grubuna ayrıldı. Fetüsler ikinci trimester (14-26 gestasyonel hafta) ve üçüncü trimester (27-40 gestasyonel hafta) olarak iki gestasyonel yaş grubuna ayrıldı (4).

Fetüsler litotomi pozisyonuna alınarak morfometrik ölçümler yapıldı. Anogenital mesafe kızlarda anüs orta hat-posterior fourchette, erkeklerde anüs orta hat-posterior skrotal raphe arası mesafe olarak ölçüldü. Kız fetüslerdeki ölçümler klitoris uzunluğu ve klitoral glansın genişliği ölçülerek yapıldı (Şekil 1). Erkek fetüslerde penis ile ilgili ölçümler prepüsyal deri geri çekilmeden yapıldı. Penis genişliği glans bölgesindeki genişlik olarak değerlendirmeye alındı. Penis uzunluğu ise ahşap yapıya basacağı penis ventral yüzden symphysis pubiste kemik yapıya bastırılarak, ahşap dil basacağı üzerinde yapılan işaretleme ile yapıldı (Şekil 2 ve 3). Morfometrik ölçümler dijital kumpas (0,01 mm hassasiyet) ile kullanılarak yapıldı. Tüm ölçümler iki araştırmacı (C.İ., çocuk cerrahı ve Ö.E., anatomist) tarafından ikişer kez yapılarak tespit edildi.



Şekil 1: Otuz altı gestasyonel haftalık kız fetüste yapılan ölçümler; (a) Klitoris uzunluğu, (b) Klitoris genişliği, (c) Anogenital mesafe



Şekil 2: Otuz gestasyonel haftalık erkek fetüste yapılan ölçümler; (a) Penis genişliği, (b) Anogenital mesafe



Şekil 3: Yirmi yedi gestasyonel haftalık erkek fetüste penis uzunluk ölçümü

### İstatistiksel Analiz

Yapılan tüm morfometrik ölçümlerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Ayrıca, araştırmacıların iki ölçümünü karşılaştırmak için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC) hesaplandı. Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık 0,05 olarak alındı. Klitoris/penis uzunluk/genişlik ve anogenital mesafe değerlerinin persentil gruplarındaki ve trimester olarak belirlenen yaş gruplarındaki dağılımı Spearman correlation testi ile incelendi.

Anogenital mesafe değerlerinin cinsiyetlerdeki dağılımı Independent Student's t-test ile incelendi. Anogenital mesafe ile penis/klitoris uzunluğu arasındaki ilişki Mann-Whitney U test ile incelendi. Kız ve erkek fetüslerdeki fallus uzunluk ve genişlik parametrelerinin ikinci ve üçüncü trimesterdeki kız ve erkek cinsiyetleri ayırt etmedeki başarısı işlem karakteristik eğrisi analizi (receiver operating characteristic curve-ROC) ile incelendi.

### Bulgular

Çalışmaya 55 fetüs (29 kız, 26 erkek) fetüs dahil edildi. Kız fetüslerin yaşları  $26,24 \pm 5,95$  [minimum (min.): 19, maksimum (maks.): 40] gestasyonel hafta iken, erkek fetüslerin yaşları  $23,15 \pm 4,46$  (min.: 17, maks.: 34) gestasyonel hafta idi. Kız fetüslerin 21'i ikinci trimesterde iken 8'i üçüncü trimesterde idi. Erkek fetüslerin 22'si ikinci trimesterde iken 4'ü üçüncü trimesterde idi. Fetüslerin femur boylarına göre hesaplanan persentil değerleri ikisi (%1,8) "0-3" persentilde, biri (%1,8) "3-50" persentil, altısı (%10,9) "50-97" persentil, 46'sı (%83,6) "97-100" persentilde idi.

Kız fetüslerde fallus boyutları ile ilgili yapılan morfometrik ölçümlerde klitoris uzunluğu  $4,38 \pm 0,98$  (min.: 1,99, maks.: 6,87) mm iken klitoris genişliği  $3,99 \pm 1,19$  (min.: 2,04, maks.: 6,68) mm idi. Erkek fetüslerde fallus boyutları ile ilgili yapılan morfometrik ölçümlerde penis uzunluğu  $10,74 \pm 3,78$  (min.: 4,98, maks.: 23,3) mm iken, penis genişliği  $5,8 \pm 2,02$  (min.: 2,98, maks.: 11,62) mm idi. Anogenital mesafe ölçümleri, erkek fetüslerde  $12,24 \pm 4,79$  (min.: 6,68, maks.: 27,3) mm iken, kız fetüslerde  $9,5 \pm 4,38$  (min.: 4,28, maks.: 19,71) mm idi. Fetüslerin yaşlarına ve cinsiyetlerine göre ölçülen anogenital mesafe, penis uzunluk/genişlik, klitoris uzunluk/genişlik değerleri Tablo 1'de gösterildi.

Erkek fetüslerde hem ikinci hem üçüncü trimesterde kızlara göre anogenital mesafe değerlerinin anlamlı şekilde fazla olduğu tespit edildi ( $p=0,031$ ). Anogenital mesafe ile fallus uzunluk değerleri arasında erkek fetüslerde anlamlı bir ilişki tespit edilirken kız fetüslerde anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p<0,001$ ), ( $p=0,212$ ). Kız ve erkek fetüslerde anogenital mesafe ve fallus uzunluk değerleri arasındaki ilişki Plot Diagram ile Şekil 4'te gösterildi. Erkek fetüslerde fallus uzunluk ve genişlik değerleri ile gestasyonel yaş ile anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ( $p=0,011$ ), ( $p<0,001$ ). Kız fetüslerde ise fallus uzunluğu ile gestasyonel yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmaz iken fallus genişliğinin gestasyonel yaş ile anlamlı şekilde arttığı tespit edildi ( $p=0,209$ ), ( $p=0,014$ ).

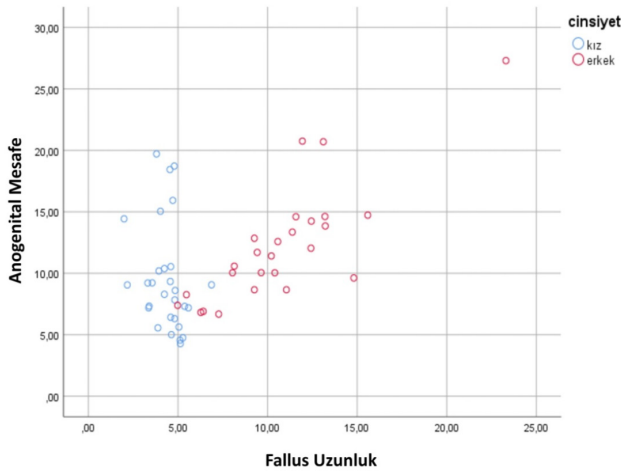
Fallus uzunluk parametresinin ikinci trimesterde kız ve erkekleri ayırt etmedeki başarısına ROC ile bakıldı ve istatistik açıdan anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olduğu bulundu ( $p<0,0001$ ). Eğri altında kalan alan değeri 0.976 bulundu. Kesim değeri 5,58 olarak elde edildi. Fallus uzunluk ölçümü



**Tablo 1: Fetüslerin yaşlarına ve cinsiyetlerine göre ölçülen anogenital mesafe, penis uzunluk/genişlik, klitoris uzunluk/genişlik değerleri**

Cinsiyet		Yaş (trimester)	(n)	Ortalama (mm)	SS (±) (mm)
Kız	Anogenital Mesafe	2.	21	7,57	1,92
		3.	8	14,56	5,08
	Fallus Uzunluk	2.	21	4,53	0,99
		3.	8	4	0,93
	Fallus Genişlik	2.	21	3,87	1,29
		3.	8	4,3	0,91
Erkek	Anogenital Mesafe	2.	22	10,96	3,3
		3.	4	19,31	6,05
	Fallus Uzunluk	2.	22	9,97	2,91
		3.	4	15	5,57
	Fallus Genişlik	2.	22	5,21	1,38
		3.	4	9,06	2,01

SS: Standart sapma

**Şekil 4:** Anogenital mesafe ile fallus uzunluk değişkenleri arasındaki ilişkinin, cinsiyet dikkate alınarak elde edilen dağılım grafiği

5,58'den küçük olanlar kız olarak sınıflandırıldı. Fallus genişlik parametresinin kız ve erkekleri ayırt etmedeki başarısına ROC ile bakıldı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olduğu bulundu ( $p=0,0003$ ). Eğri altında kalan alan değeri 0,766 bulundu. Kesim değeri 4,55 olarak elde edildi. Fallus genişlik ölçümü 4,55'ten küçük olanlar kız olarak sınıflandırıldı.

Fallus uzunluk parametresinin üçüncü trimesterde kız ve erkekleri ayırt etmedeki başarısına ROC ile bakıldı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olduğu bulundu ( $p<0,0001$ ). Eğri altında kalan alan değeri 1,00 bulundu. Kesim değeri 4,79 olarak elde edildi. Fallus uzunluk ölçümü 4,79'dan küçük olanlar kız olarak sınıflandırıldı. Fallus genişlik parametresinin üçüncü trimesterde kız ve erkekleri ayırt etmedeki başarısına ROC ile bakıldı ve istatistiksel açıdan anlamlı bir ayırt ediciliğe sahip olduğu bulundu ( $p<0,0001$ ). Eğri altında kalan alan değeri 1,00 bulundu. Kesim değeri 5,08 olarak elde edildi. Fallus genişlik ölçümü 5,08'den küçük olanlar kız olarak sınıflandırıldı. Fallus uzunluk ve genişlik parametrelerinin ikinci ve üçüncü trimesterde cinsiyet ayırt etmedeki etkisi Tablo 2'de gösterildi. Çalışmada elde edilen morfometrik ölçümler ile persentil grupları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Bağımsız araştırmacılar tarafından yapılan ölçümler, verilerin güvenilirliği açısından anlamlı düzeyde uyumlu olarak tespit edildi ( $ICC=0,985$ ,  $p<0,001$ ).

## Tartışma

Çalışmada erkek fetüslerde anogenital mesafe kız fetüslere göre anlamlı şekilde fazla idi ( $p=0,031$ ). Yapılan ölçümlerde, fallus uzunluğu ile anogenital mesafe arasında erkek fetüslerde anlamlı bir ilişki mevcut iken kız fetüslerde anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ( $p<0,001$ ), ( $p=0,212$ ). Ayrıca, erkek fetüslerde fallus uzunluğu gestasyonel yaş ile anlamlı şekilde artarken, kız fetüslerde fallus uzunluğu ile gestasyonel yaş arasında anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ( $p=0,011$ ), ( $p=0,209$ ). Ek olarak ikinci trimesterde fallus uzunluğunun 5,58 mm'den, fallus genişliğinin 4,55 mm'den küçük değerleri kız cinsiyet ile ilişkilendirilirken, üçüncü trimesterde fallus uzunluğunun 4,79

**Tablo 2. Fallus uzunluk ve genişlik parametrelerinin ikinci ve üçüncü trimesterde cinsiyet ayırt etmedeki etkisinin işlem karakteristik eğrisi analizi ile değerlendirilmesi**

	Parametre	AUC [CI]	p-değeri	Cut-off	Sens [CI]	Spe [CI]
Yaş (2. Trimester)	Fallus uzunluk	0,976 [0,876-0,999]	<0,0001	≤5,58	95,24 [76,2-99,9]	90,91 [70,8-98,9]
	Fallus genişlik	0,766 [0,612-0,882]	0,0003	≤4,55	76,19 [52,8-91,8]	68,18 [45,1-86,1]
Yaş (3. Trimester)	Fallus uzunluk	1,00 [0,735 -1,000]	<0,0001	≤4,79	100 [63,1-100]	100 [39,8-100]
	Fallus genişlik	1,00 [0,735-1,000]	<0,0001	≤5,08	100 [63,1-100]	100 [39,8-100]

Fallus uzunluk parametresinin ikinci trimesterde 5,58 mm'den üçüncü trimesterde 4,79 mm'den küçük değerleri kız cinsiyet ile anlamlı şekilde birlikte idi ( $p<0,0001$ ).

Fallus genişlik parametresinin ikinci trimesterde 4,55'ten, üçüncü trimesterde 5,08'den küçük değerleri kız cinsiyet ile anlamlı şekilde birlikte idi ( $p=0,0003$ ), ( $p<0,0001$ ).

AUC: Eğri altında kalan alan, CI: Güven aralığı

mm'den, fallus genişliğinin 5,08 mm'den küçük değerlerinin kız cinsiyet ile ilişkili olduğu görüldü ( $p<0,0001$ ), ( $p=0,0003$ ).

Anogenital mesafe ölçümü ile ilgili farklı anatomik noktalar kullanılarak ölçümler yapılabilmektedir. Romano-Riquer ve ark. (2) erkeklerde anogenital mesafe ölçümünü anüs orta hat-anterior penil taban arası ölçüm olarak belirtmektedirler. Ayrıca Liu ve ark. (14) kızlarda anogenital mesafe ölçümünü anüs orta hat-anterior klitoral taban arası mesafe olarak tanımlamaktadırlar. Bunlar ile birlikte Salazar-Martinez ve ark. (15) anogenital mesafeyi kızlarda anüs orta hat-posterior fourchette, erkeklerde anüs orta hat-posterior skrotal raphe arası mesafe olarak tanımlamaktadırlar. Çalışmada ölçüm kolaylığı ve standardizasyonu gözetilerek anogenital mesafe ölçümleri kızlarda anüs orta hat-posterior fourchette, erkeklerde anüs orta hat-posterior skrotal raphe arası mesafe olarak yapıldı.

Antenatal dönemde anogenital mesafe ile ilgili anormallikler hipospadias, anorektal malformasyonların yanı sıra konjenital adrenal hiperplazi ve polikistik over sendromu gibi bazı endokrinopatiler ile ilişkilendirilmektedir (2,16). Ayrıca, Bowman ve ark. (17), anogenital mesafe değerlerinin androjen maruziyeti ile bağlantılı olarak arttığını bildirmektedirler. Buna paralel olarak, anogenital mesafenin antenatal dönemde cinsiyet tayinine yardımcı bir parametre olabileceği bildirilmektedir (4). Çalışmada bu fikri destekler şekilde erkek fetüslerde, anogenital mesafenin daha fazla olduğu tespit edildi ( $p=0,031$ ).

Embriyolojik gelişimleri genital tüberkülden gerçekleşen fallusun penis ve klitoris yönünde farklılaşması antenatal dönemde ilk trimester içerisinde gerçekleşirken morfometrik ölçümlerinin cinsiyet ayırımında kullanımı, ikinci trimester içerisinde yapılabilmektedir (5,6). Ek olarak fallus boyutlarındaki normalden sapmalar erkeklerde hipospadias, mikropenis kızlarda androjen maruziyetine neden olan bazı endokrinopatiler ile ilişkilendirilmektedir (9,10). Bu nedenler ile antenatal dönemde fallus boyutlarındaki anormalliklerin belirlenmesinde fallus boyut standartlarının belirlenmesinin yanı sıra fallus boyutları ile anogenital mesafenin ilişkisinin incelenmesi gerektiği düşünülmektedir.

Fallus boyutları antenatal dönemde radyolojik görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilerek, konjenital anomalilerin tespiti yanında cinsiyet tayini yapılmaya çalışılmaktadır (6). Antenatal değerlendirmelerde teknik nedenlerden dolayı fallus uzunluk değeri sık kullanılan parametrelerden biridir (8). Çalışmada fetüslerde fallus uzunluk değerlerinin gestasyonel yaş ile ilişkisi incelendiğinde erkek fetüslerde anlamlı bir artış tespit edilirken kız fetüslerde anlamlı bir artışın olmadığı görüldü ( $p=0,011$ ), ( $p=0,209$ ). Ek olarak fallus genişlik değerlerinin gestasyonel yaş ile ilişkisi incelendiğinde hem kız hem erkek fetüslerde anlamlı bir artışın olduğu tespit edildi ( $p<0,001$ ), ( $p=0,014$ ). Ancak fallus boyutlarını etkileyebilecek anatomik ve endokrinolojik anormallikler nedeni ile fallus boyut standartları

belirlenirken, ek ölçümler ile ilişkilerinin incelenmesi gerektiği düşünülmektedir. Buna paralel olarak, Swan ve ark. (18) postnatal 2-30 ay arasındaki erkek çocuklarda yaptıkları incelemede anogenital mesafe ile penis uzunluğu değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bildirmektedirler. Çalışmada bu durumun antenatal dönemde de devam ettiğini gösterecek şekilde, anogenital mesafe ile fallus uzunluğu arasında erkek fetüslerde anlamlı bir ilişki olduğu görülürken kız fetüslerde anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edildi ( $p<0,001$ ), ( $p=0,212$ ). Bu neden ile antenatal dönemde fallus boyutlarındaki değişim değerlendirilirken anogenital mesafe ile olan ilişkisinin göz önünde bulundurulması gerektiği düşünülmektedir. Bununla birlikte çalışmadaki ölçümlerin fetüslerin gelişiminin göstergesi olan persentil değerleri ile anlamlı bir ilişkisinin olmadığı görüldü. Bu durumun çalışmada yer alan fetüs sayısındaki sınırlılık ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Kutlu ve Akbiyik (19) yenidoğan bebekler üzerinde yaptıkları çalışmada klitoris uzunluğu ile ilgili olarak, 5 mm altındaki değerlerin normal olduğunu, 8 mm üstündeki değerlerin yakın takip edilmesi gerektiğini, 10 mm üstündeki değerlerin ise patolojik olduğunu bildirmektedirler. Çalışmada buna paralel olarak klitoris uzunluğu  $4,38\pm 0,98$  (min.: 1,99, maks.: 6,87) mm tespit edildi. Literatürde penis uzunluk ölçümleri ile ilgili ölçüm tekniği konusunda bir netlik bulunmamaktadır (2). Çalışmada antenatal radyolojik incelemelere katkı sağlayabileceği düşünülerek prepisyum geri çekilmeden penis uzunluk ölçümleri yapılmıştır. Yenidoğan bebeklerde yapılan çalışmalarda demografik farklılıklar dikkate alınarak penis uzunluğunun 27,4 mm'den 35 mm'ye kadar geniş bir aralıkta bildirildiği görülmektedir (20). Çalışmada penis uzunluğu  $10,74\pm 3,78$  (min.: 4,98, maks: 23,3) mm tespit edilmiştir. Çalışmadaki bu sonucun antenatal dönemi ifade ettiği dikkate alınmalıdır. Ayrıca çalışmada fallus uzunlukları ile ilgili olarak yapılan incelemede ikinci trimesterde 5,58 mm üçüncü trimesterde 4,79 mm'den küçük değerler kız cinsiyet ile ilişkilendirildi. Asafo-Agyei ve ark. (21) yenidoğan bebeklerde klitoris morfolojik görüntüsünü belirgin, kısmen örtülü, tamamen örtülü olarak üç gruba ayırmaktadırlar. İsbir ve ark. (3) antenatal dönem ile ilgili fetüsler üzerinde yaptıkları çalışmada belirgin görünümün ikinci trimesterde tamamen kapalı görünümün ise üçüncü trimesterde daha fazla görüldüğünü bildirmektedirler. Çalışmada bu fikri destekler şekilde üçüncü trimesterde daha küçük fallus boyutlarının kız cinsiyet ile ilişkili olduğu görülmektedir.

Klitoris genişliği ile ilgili olarak yenidoğan döneminde 6,2 mm üstü değerlerin kliteromegali ile ilişkilendirildiği görülmektedir (21). Buna paralel olarak çalışmada klitoris genişliği  $3,99\pm 1,19$  mm olarak tespit edildi. Penis genişliği ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmak ile birlikte Romano-Riquer ve ark. (2) yenidoğan bebeklerde yaptıkları çalışmada ortalama 10,5 mm (min.: 6,3, maks.: 15,7) değerini tespit ettiklerini bildirmektedirler (2). Antenatal değerlendirmeyi içeren

çalışmamızda ise penis genişliği  $5,8 \pm 2,02$  (min.: 2,98, maks.: 11,62) mm idi. Ayrıca çalışmada fallus genişlikleri ile ilgili olarak ikinci trimesterde 4,55 mm üçüncü trimesterde 5,08 mm'den küçük değerler kız cinsiyet ile ilişkilendirildi.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmanın sınırlılıkları ile ilgili olarak; Morfometrik çalışmalarda güvenilirliği sınırlayan faktörlerden biri ölçümlerin doğruluğudur. Herhangi bir hafıza önyargısını engellemek için iki farklı deneyimli araştırmacı tarafından iki ölçüm arasında zaman bırakılarak iki farklı ölçüm yapılmıştır. Hem fallus hem anogenital mesafe ölçümleri konularında farklı ölçüm tekniklerinin tanımlanmış olması çalışmanın bir diğer sınırlılığdır. Ayrıca çalışmada dış genital yapıların gelişimini etkileyebilecek olan maternal faktörler, terminasyon öyküsü, sistemik anatomi incelemeleri yapılamamıştır. Bu durum çalışmada elde edilen sonuçların gücünü azaltmaktadır.

### Sonuç

Çalışmada literatür bilgisi oldukça sınırlı olan antenatal dönemde fallus boyutlarına göre cinsiyet ayrımı konusunda referans değerler belirlendi. Ayrıca, antenatal dönemde erkek fetüslerde fallus uzunluğu ile anogenital mesafe arasında anlamlı bir ilişki olduğu bu neden ile fallus uzunluk anormalliklerini saptamada anogenital mesafe ile fallus uzunluğu ilişkisinin dikkate alınması gereken bir durum olduğu tespit edildi.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Araştırmanın yapıldığı Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu araştırmayı onayladı (2023/195).

**Hasta Onayı:** Çalışmada yer alan fetüsler Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne ailelerinin onamı ile bağışlanmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: C.İ., Ö.E., Ş.Ç., A.B.Ö., Konsept: C.İ., Ö.E., A.N., Dizayn: C.İ., Ö.E., Veri Toplama veya İşleme: C.İ., Ö.E., Ş.Ç., A.B.Ö., Analiz veya Yorumlama: C.İ., Ö.E., A.B.Ö., A.N., Literatür Arama: C.İ., Ö.E., Yazan: C.İ., Ö.E., A.N.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı.

### Kaynaklar

- Odeh M, Ophir E, Bornstein J. Hypospadias mimicking female genitalia on early second trimester sonographic examination. *J Clin Ultrasound*. 2008;36:581-583.
- Romano-Riquer SP, Hernández-Avila M, Gladen BC, et al. Reliability and determinants of anogenital distance and penis dimensions in male newborns from Chiapas, Mexico. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007;21:219-228.
- İsbir C, Elvan Ö, Taşkınlar H, et al. Assessment of clitoral anatomy in human fetuses. *Surg Radiol Anat*. 2020;42:453-459.
- Taşkınlar H, Elvan Ö, İsbir C, et al. Anogenital distance and anal position index in cadaveric human fetuses. *Anat Sci Int*. 2023;98:155-163.
- Leihy MW, Shaw G, Wilson JD, et al. Development of the penile urethra in the tamarin wallaby. *Sex Dev*. 2011;5:241-249.
- Butler CM, Shaw G, Renfree MB. Development of the penis and clitoris in the tamarin wallaby, *Macropus eugenii*. *Anat Embryol (Berl)*. 1999;199:451-457.
- Zimmer EZ, Blazer S, Blumenfeld Z, et al. Fetal transient clitoromegaly and transient hypertrophy of the labia minora in early and mid pregnancy. *J Ultrasound Med*. 2012;31:409-415.
- Efrat Z, Akinfenwa OO, Nicolaides KH. First-trimester determination of fetal gender by ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1999;13:305-307.
- Thankamony A, Pasterski V, Ong KK, et al. Anogenital distance as a marker of androgen exposure in humans. *Andrology*. 2016;4:616-625.
- Hernández-Peñalver AI, Sánchez-Ferrer ML, Mendiola J, et al. Assessment of anogenital distance as a diagnostic tool in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2018;37:741-749.
- Aydın E, Holt R, Chaplin D, et al. Fetal anogenital distance using ultrasound. *Prenat Diagn*. 2019;39:527-535.
- Vocel J, Marková H. Význam vrásnění plosky a délky nohy pro upřesnění gestačního věku novorozence [Significance of sole dermatoglyphics and of foot length in the accurate determination of gestational age in newborn infants]. *Cesk Pediatr*. 1978;33:618-620.
- Chitty LS, Altman DG, Henderson A, et al. Charts of fetal size: 4. Femur length. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:132-135.
- Liu C, Xu X, Huo X. Anogenital distance and its application in environmental health research. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014;21:5457-5764.
- Salazar-Martinez E, Romano-Riquer P, Yanez-Marquez E, et al. Anogenital distance in human male and female newborns: a descriptive, cross-sectional study. *Environ Health*. 2004;3:8.
- Suryana Y, Makhmudi A. Assessment of the normal anal position index (API) of Indonesian neonates. *J Med Sci*. 2018;50:431-435.
- Bowman CJ, Barlow NJ, Turner KJ, et al. Effects of in utero exposure to finasteride on androgen-dependent reproductive development in the male rat. *Toxicol Sci*. 2003;74:393-406.
- Swan SH, Main KM, Liu F, et al. Decrease in anogenital distance among male infants with prenatal phthalate exposure. *Environ Health Perspect*. 2005;113:1056-1061.
- Kutlu A, Akbiyik F. Clitoral length in female newborns: a new approach to the assessment of clitoromegaly. *Turk J Med Sci*. 2011;41:495-499.
- Cheng PK, Chanoine JP. Should the definition of micropenis vary according to ethnicity? *Horm Res*. 2001;55:278-281.
- Asafo-Agyei SB, Ameyaw E, Chanoine JP, et al. Clitoral size in term newborns in Kumasi, Ghana. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017:6.

# Spinal Anestezide, Kullanılan İki Farklı Morfin Dozunun Etkinlik Değerlendirmesi

## Efficacy Evaluation of Two Different Doses of Morphine used in Spinal Anesthesia

© Volkan Baytaş, © Sanem Çakar Turhan, © Güngör Enver Özgencil, © Hanife Asuman Uysalel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Spinal anestezi sezaryen operasyonlarında en sık kullanılan anestezi tekniğidir. Spinal anestezi ile gerçekleştirilen sezaryen operasyonlarından sonra ağrı kontrolü için sıklıkla intratekal opioidler kullanılmaktadır. İntratekal morfin, postoperatif dönemde etkin ve uzun süreli bir ağrı kontrolü sağlamaktadır. Çalışmamızın amacı sezaryen operasyonu geçiren gebelerde iki farklı dozda uygulanan intratekal morfin dozunu etkinlik, ek analjezik ihtiyaç, hasta memnuniyeti ve yan etkiler açısından karşılaştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde elektif sezaryen operasyonuna alınacak American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II toplam 165 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak tasarlandı. Gebeler intratekal 50 mikrogram ( $\mu\text{g}$ ) (Grup II), 100  $\mu\text{g}$  (Grup III) morfin uygulanan ve morfin uygulanmayan kontrol grubu (Grup I) olarak randomize edildi. Tüm gruplara 10 mg hyperbaric bupivacaine intratekal olarak uygulandı. Hastaların postoperatif 24 saat görsel analog skalası (VAS) ile ağrı düzeyleri saptandı, ek analjezik ihtiyaçları belirlendi. Morfine bağlı bulantı-kusma, kaşıntı ve solunum depresyonu gibi yan etkiler değerlendirildi.

**Bulgular:** Postoperatif dönemde morfin uygulanan gruplarda VAS skorları ve ek analjezik ihtiyaçları kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Grup II ve III arasında bu parametreler açısından anlamlı fark saptanmadı. Kaşıntı ve bulantı-kusma Grup III'te Grup II'ye oranla anlamlı olarak yüksek saptandı.

**Sonuç:** Sezaryen operasyonları için intratekal 50  $\mu\text{g}$  morfin dozunun 100  $\mu\text{g}$  dozla aynı analjezik etkinlikte olduğunu saptadık. Postoperatif yan etki sıklığının daha az olması nedeniyle 50  $\mu\text{g}$  intratekal morfin dozunun sezaryen sonrası ağrı kontrolünde etkin analjezik doz olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Sezaryen, İntratekal Morfin, Postoperatif Analjezi

### Abstract

**Objectives:** Spinal anesthesia is the most commonly used anesthesia technique in cesarean sections and intrathecal opioids are frequently used for pain control. Intrathecal morphine provides effective and long-term pain control in the postoperative period. The aim of our study was to compare the intrathecal two different morphine doses in terms of additional analgesic need, patient satisfaction, and side effects.

**Materials and Methods:** A total of 165 American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II patients who will undergo elective cesarean section at Ankara University Faculty of Medicine, Gynecology and Obstetrics Hospital were included in the study. The study was designed as prospective, randomized and double-blind. The pregnant women were randomly allocated into three groups to receive either 50 or 100  $\mu\text{g}$  intrathecal morphine and the control group. All patients were anesthetized with 10 mg hyperbaric bupivacaine. Pain levels of the patients were determined by visual analogue scale (VAS) at 24 hours postoperatively and additional analgesic needs were determined. Morphine-related side effects such as nausea-vomiting, pruritus and respiratory depression were evaluated.

**Results:** In the postoperative period, VAS scores and additional analgesic needs were found to be significantly lower in the morphine-administered groups compared to the control group. There was no significant difference between Groups II and III in terms of these parameters. Itching and nausea-vomiting were found to be significantly higher in Group III compared to Group II.

\*Makale tez çalışması olup, 23-26 Nisan 2014 tarihinde Priştine-Kosova'da gerçekleşen "Balkan Ülkeleri Anestezi Günleri Pediatrik Anestezi ve Yoğun Bakım" Kongresi'nde sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Volkan Baytaş, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 595 72 06 E-posta: volkanbaytas@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2143-5823

Geliş Tarihi/Received: 06.09.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2023



## Abstract

**Conclusion:** We found that intrathecal 50 µg morphine dose had the same analgesic efficacy as the 100 µg dose for cesarean section operations. We think that 50 µg intrathecal morphine dose is an effective analgesic dose for pain control after cesarean section, due to the lower incidence of postoperative side effects.

**Key Words:** Caesarean, Intrathecal Morphine, Postoperative Analgesia

## Giriş

Spinal anestezi, sezaryen operasyonlarında en sık kullanılan anestezi tekniğidir. Spinal anestezi ile gerçekleştirilen sezaryen operasyonlarından sonra ağrı kontrolü için sıklıkla intratekal opioidler kullanılmaktadır (1). Postoperatif ağrı kontrolü açısından opioidlerin kullanıldığı spinal anestezi tekniği popülerlik kazanmıştır (2). Multimodal analjezi bileşenleri arasında intratekal morfin uygulaması, sezaryen sonrası ağrı kontrolünde en etkili olanıdır ve düşük maliyetli olması, iyi analjezik kalitesi ve 24 saate varan uzun süreli etkisi nedeniyle önerilmektedir (3). Bununla birlikte morfinin bulantı, kusma, kaşıntı, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etkileri bulunmaktadır (4). Çalışmamızın amacı sezaryen operasyonu geçiren gebelerde iki farklı dozda uygulanan intratekal morfin dozunu etkinlik, ek analjezik ihtiyaç, hasta memnuniyeti ve yan etkiler açısından karşılaştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde elektif sezaryen operasyonuna alınacak American Society of Anesthesiologists (ASA) I-II toplam 165 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak tasarlandı. Rejyonel anesteziyi kabul etmeyen, enjeksiyon bölgesinde enfeksiyon, koagülopati, ciddi hipovolemi, kafa içi basıncında artış, ciddi aort darlığı, ciddi mitral darlık gibi spinal anestezinin kontrendike olduğu sorunlara sahip gebeler, çalışma protokolünde yer alan herhangi bir ilaca karşı allerji öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Uygulamayı kabul edip çalışmaya dahil edilen gebeler işlem öncesi protokol hakkında bilgilendirilip sözlü ve yazılı onayları alındı.

Preoperatif gebelere 20 G intraket ile damaryolu açılarak %0,9'luk NaCl 500 cc işlem öncesi infüze edildi. Tüm gebelerin non-invaziv kan basıncı, kardiyak ritmi, periferik oksijen saturasyonu monitörize edildi (Trismed Co, Vitapia 7000K, Korea). İşlem öncesi gebelerin demografik verileri kaydedildi. İşlem öncesi bazal sistolik ve diastolik kan basınçları, kalp atım hızları, periferik oksijen saturasyonları, Wilson sedasyon skorları ölçülerek kaydedildi.

İşlem için hastalara sol yan lateral dekübit pozisyonu verildi. İşlem L4-5 veya L3-4 intervertebral aralıklarından 22 G spinal iğne (braun spinocan) ile uygulandı. Grup I'e (n=55) 10 mg

hyperbaric bupivacaine (Marcaine® Spinal Heavy %0,5, Sanofi İlaç, Türkiye), Grup II'ye (n=55) 10 mg hyperbaric bupivacaine + 50 mikrogram (µg) morfin (Morfin Hidroklorür 0,01 g, Osel İlaç, Türkiye), Grup III'e (n=55) 10 mg hyperbaric bupivacain + 100 µg morfin verildi. Gebeler işlem sonrası hemen supin pozisyona alındı ve vena kava inferior basısına engel olmak için sağ kalça altına bir yastık konularak hafif sol yan pozisyon verildi.

Sistolik, diastolik ve ortalama kan basıncı, kalp atım hızı, periferik oksijen saturasyon ölçümleri, işlem sonrası 1, 3, 5, 10. dk ve sonrasında cerrahi bitimine kadar her 2 dakikada bir yapıldı.

Duyusal bloğun T10 ve T5 düzeyine gelmesi için geçen süre ve yine motor bloğun Bromage skalasına (5) göre 3 derece olması için geçen süre kayıt edildi.

Spinal anestezi uygulaması sonrasında işlem öncesi hidrasyona rağmen kan basıncında düşüş (ortalama arteriyel basınç <60 mmHg) olması durumunda hastalara efedrin (Efedrin Hidroklorür, 0,05 g/mL, Osel İlaç, Türkiye) uygulandı. Bradikardi durumunda (kalp atım hızı <60 atm/dk) atropin (Atropin Sülfat, 0,5 mg/mL, Onfarma İlaç, Türkiye) uygulandı.

İşlem sonrası dönemde bulantı, kusma, solunum depresyonu (solunum sayısının <20/dk) kaydedildi.

Duyusal blok seviyesi T5 seviyesine geldiği zaman cerrahi başlatıldı. Deri kesiminin başlamasından deri süturunun tamamlanmasına kadar geçen süre cerrahi süre olarak kabul edilip kaydedildi. Subaraknoid bölgeye lokal anestezik enjeksiyonundan hastanın operasyon masasından alınmasına kadarki süre anestezi süresi olarak değerlendirildi ve kayıt edildi. Bebek pediatri ekibi tarafından değerlendirilip 1. ve 5. dk Apgar skorları saptandı. 1. ve 5. dakika Apgar skorları (6) çalışmamızda kullanılmak üzere kaydedildi.

Cerrahi bitiminden sonra hastalar derlenme odasına alınıp 1 saat takip edildiler. Operasyon sonrası hastaların motor blok seviyelerinin Bromage 3 skor seviyesinden Bromage 0 skor seviyesine gerilemesi için geçen süre tespit edilip kaydedildi. Bromage skorunun 0 olduğu zaman motor blok kalkışı zamanı olarak kabul edildi.

Hastaların operasyon sonrası dönemde 24 saat boyunca bulantı-kusma, kaşıntı, solunum depresyonu, sedasyon skoru, baş ağrısı, cerrahi bölge ağrısı açısından değerlendirmeleri yapıldı. Değerlendirmeler postoperatif 0, 1, 2, 4, 6, 12 ve 24. saatlerde

yapıldı. Ağrı değerlendirmesi görsel analog skalası (VAS) ağrı skalası (7) ile (0-10 arası skala), sedasyon değerlendirmesi Wilson sedasyon skorlaması (8) ile yapıldı. Bulantı-kusma, kaşıntı ve baş ağrısı var/yok olarak değerlendirildi. Solunum sayısının 10'un altında olması solunum depresyonu olarak değerlendirildi.

Operasyon sonrası dönemde hastalara 75 mg diklofenak sodyum (Dikloron 75 mg ampül, Deva İlaç, Türkiye) rutin olarak 2x1 olarak uygulandı. VAS ağrı skorunun 5 ve üstünde olan hastalara petidin hidroklorür (Aldolan 100 mg ampül, G.L Pharma, Avusturya) her seferinde 50 mg olmak üzere total günlük doz 200 mg geçmemek şartıyla intramusküler olarak uygulandı. Doz aralıkları minimum 6 saat olarak belirlendi. Postoperatif çalışma bitiminde doktor ve hasta memnuniyeti değerlendirildi.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi için SPSS programı kullanıldı. Gruplar arasında ortalamalar karşılaştırılırken dağılım normal olmadığında Kruskal-Wallis testi (Bonferoni düzeltmeli) kullanıldı. Zamanlar arasında karşılaştırma yapılırken dağılım normal olmadığı için Friedman testi (Bonferoni düzeltmeli)

kullanıldı. Gruplar arasında yüzde (%) değerler karşılaştırılırken ki-kare testi kullanıldı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait yaş, boy, kilo, gebelik haftası, gravite ve parite değerleri Tablo 1'de verilmiş olup gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İntraoperatif gelişen bulantı-kusma, hipotansiyon ve sedasyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 2).

Operasyon sonrası motor blok tam kalkış zamanı (Bromage 0) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ) (Tablo 3).

Operasyon sonrası dönemde VAS değerlerini karşılaştırırken p-değeri için Bonferroni düzeltmesi yapıldı ( $p=0,05/7=0,007$ ) ve  $p<0,007$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Postoperatif istirahat ve hareket durumundaki VAS, 24 saatlik dönemde morfin uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha az saptandı ( $p<0,007$ ). VAS değeri operasyon sonrası dönemde 50 µg morfin uygulanan Grup II'de,

**Tablo 1: Grupların demografik verileri**

	Grup I (n=55)	Grup II (n=55)	Grup III (n=55)	p-değeri
Yaş	28,65±6,45	29,491±4,92	30,44±4,81	<b>0,318</b>
Boy (cm)	161,6±7,47	162,82±6,31	163,89±5,49	0,198
Kilo (kg)	76,38±9,68	79,13±11,84	78,11±9,05	0,299
Gravite	2,44±1,33	2,14±1,32	2,11±1,27	0,177
Parite	0,98±0,97	0,73±0,89	0,65±0,75	0,177
Gebelik haftası	38,1±1,01	38,13±1,33	38,16±1,21	0,665

Gruplar arasında duyuşal bloğun T5 ve T10 dermatom seviyesine geliş ( $p>0,05$ ) ve cerrahi süreler bakımından ( $p>0,05$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

**Tablo 2: Operasyon esnasında bulantı-kusma, hipotansiyon, sedasyon ihtiyacı olan hasta sayıları ve yüzdelerinin gruplara göre dağılımı**

	Grup	Grup			Toplam	p-değeri
		I	II	III		
Bulantı-kusma	Yok	27 (%30,33)	33 (%37,08)	29 (%32,58)	89 (%53,9)	0,505
	Var	28 (%36,84)	22 (%28,95)	26 (%34,21)	76 (%46,1)	
Ortalama arteriyel basınç <60 mmHg	Yok	34 (%61,8)	32 (%58,2)	38 (%69,1)	104 (%63)	0,483
	Var	21 (%38,2)	23 (%41,8)	17 (%30,9)	61 (%37)	
Sedasyon ihtiyacı	Yok	38 (%69,1)	44 (%80)	41 (%74,5)	123 (%74,5)	0,422
	Var	17 (%30,9)	11 (%20)	14 (%25,5)	42 (%25,5)	

**Tablo 3: Gruplara göre operasyon sonrası motor blok tam kalkış zamanı (Bromage 0)**

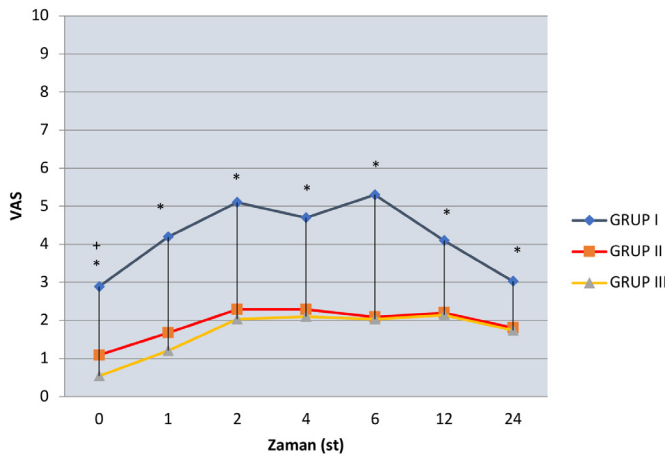
Grup	Operasyon sonrası motor blok tam kalkış zamanı (Bromage 0) (dk)
I	91,00±22,53
II	95,36±27,89
III	89,45±26,97
p-değeri	0,517

Veriler Ort. ± SS olarak belirtilmiştir  
Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma

100 µg morfin kullanılan Grup III'e göre yüksek saptandı. Bu fark sadece postoperatif 0. saatteki istirahat VAS değerlendirmesinde istatistiksel olarak anlamlı saptandı, diğer kontrol saatlerinde istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 1, 2).

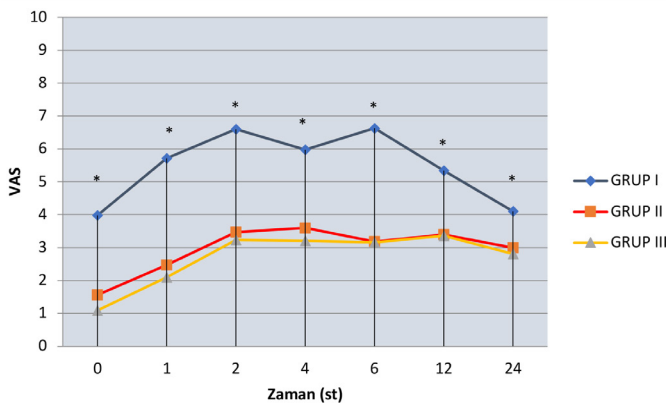
Operasyon sonrası ilk ek analjezik istem zamanı karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Grup I'deki ilk ek analjezik istem zamanı Grup II ve Grup III'ten istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha kısa saptandı ( $p<0,05$ ). Grup II'deki ilk analjezik istem zamanı Grup III'ten daha kısa saptandı fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Şekil 3).

Operasyon sonrası ek analjezik toplam dozları karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Grup I'deki ek analjezik toplam dozu Grup II ve Grup III'ten istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p<0,05$ ). Grup II'deki ek analjezik toplam dozu Grup III'ten daha az saptandı fakat bu fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (Şekil 4).



Şekil 1: İstirahatteki VAS değerlerinin zamana göre değişimi

\*:  $p<0,007$  Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark, \*:  $p<0,007$  Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark, +:  $p<0,007$  Grup II ve III arasında anlamlı fark, VAS: Görsel analog skala

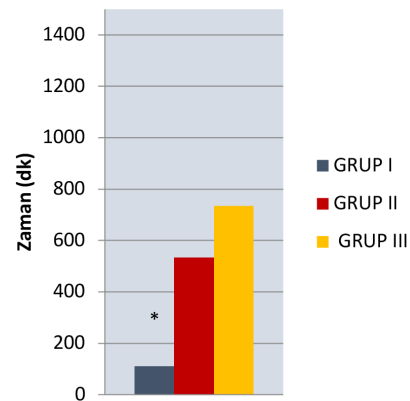


Şekil 2: Hareketteki VAS değerlerinin zamana göre değişimi

\*:  $p<0,007$  Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark, \*:  $p<0,007$  Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark

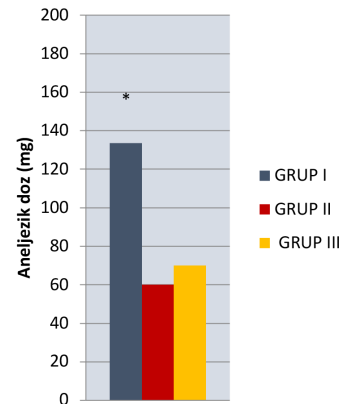
Postoperatif dönemde 24 saatlik takipteki değişik zamanlarda kaşıntı açısından yapılan değerlendirmede; Grup I'deki hastaların %3,6'sında (55 hastanın 2'sinde) kaşıntı görüldü. Bu 2 hastanın kaşıntıları çok hafif derecede ve kısa süreli olup cerrahi alan temizliği için kullanılan povidon iyodürün kalıntılarına bağlı olabileceği düşünüldü. Alanın bu solüsyondan tamamen arındırılması sonrası kaşıntı şikayetleri geçti. Grup II'deki hastaların %21,8'inde, Grup III'de hastaların %40'ında kaşıntı görüldü. Grup I'de kaşıntı görülen hasta sayısı Grup II ve III'de görülenden istatistiksel açıdan anlamlı olarak az saptandı ( $p<0,05$ ). Grup II'de kaşıntı görülen hasta sayısı Grup III'de görülenden istatistiksel açıdan anlamlı olarak az saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 5).

Postoperatif dönemde 24 saatlik takipteki değişik zamanlarda bulantı-kusma açısından yapılan değerlendirmede, Grup II'de bulantı-kusma görülen hasta sayısı Grup III'te görülenden istatistiksel açıdan anlamlı olarak az saptandı ( $p<0,05$ ) (Şekil 6).



Şekil 3: Operasyon sonrası ilk ek analjezik istem zamanının gruplara göre dağılımı

\*:  $p<0,05$  Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark, \*:  $p<0,05$  Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark



Şekil 4: Operasyon sonrası ek analjezik toplam dozunun gruplara göre dağılımı

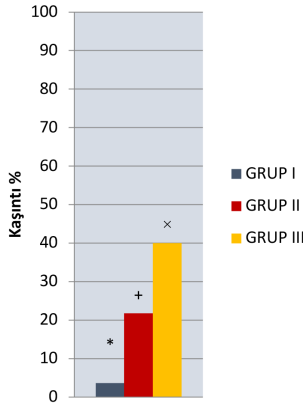
\*:  $p<0,05$  Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark, \*:  $p<0,05$  Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark

Çalışmaya alınan gebelerin hiçbirinde postoperatif dönemde solunum depresyonu saptanmamıştır.

Gruplar arasında hasta memnuniyeti açısından karşılaştırmasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Grup II ve Grup III'teki çok memnun olduğunu ifade eden hasta sayısı Grup I'den istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı ( $p<0,05$ ). Grup II ve III arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (Şekil 7).

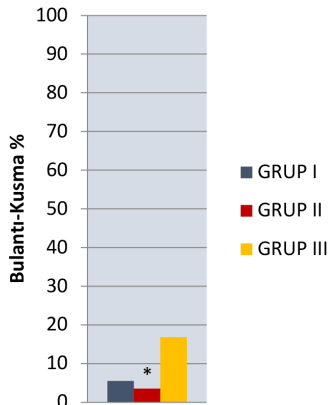
## Tartışma

Çalışmamızda sezaryen operasyonlarında operasyon sonrası dönemde analjeziyi sağlamak amaçlı intratekal olarak morfinin 2 farklı dozunu kontrol grubuyla beraber kullandık ve morfin uygulamasının etkin bir postoperatif analjezi sağladığını, 50 ve 100 µg doz uygulaması arasında analjezik etkinlik açısından istatistiksel fark olmadığını bulduk. Aynı zamanda morfinin yan etkileri olan bulantı-kusma ve kaşıntının 100 µg uygulanan grupta, 50 µg uyguladığımız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla olduğunu saptadık.



Şekil 5: Kaşıntı gelişen hastaların gruplara göre

\*:  $p<0,05$  Grup I ve Grup II arasında anlamlı fark, \*:  $p<0,05$  Grup I ve Grup III arasında anlamlı fark, +:  $p<0,05$  Grup II ve I arasında anlamlı fark, +:  $p<0,05$  Grup II ve III arasında anlamlı fark, x:  $p<0,05$  Grup III ve Grup I arasında anlamlı fark, x:  $p<0,05$  Grup III ve Grup II arasında anlamlı fark



Şekil 6: Bulantı-kusma gelişen hastaların gruplara göre dağılımı

\*:  $p<0,05$  Grup II ve III arasında anlamlı fark

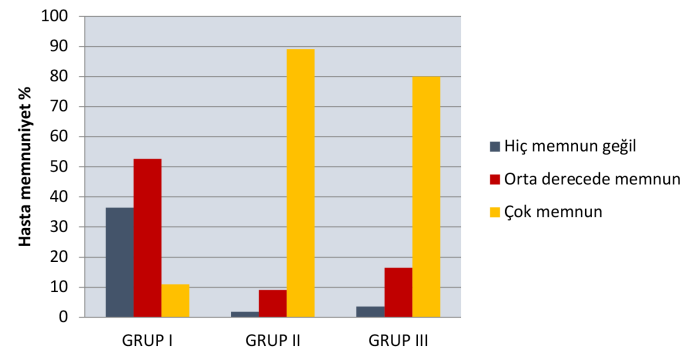
Yapılmış birçok çalışmada sezaryen operasyonu sonrası ağrı kontrolünde intratekal morfinin etkinliği gösterilmiştir. Abouleish ve ark. (9) sezaryenlerde 200 µg intratekal morfin kullanmışlar ve morfin kullanmadıkları gruba göre operasyon sonrası dönemde daha etkin analjezi sağlandığını saptamışlar. Girgin ve ark. (10) sezaryende yaptıkları çalışmada 0,1-0,2-0,3-0,4 mg dozlarda intratekal morfin uygulamışlar ve 4. ve 24. saat VAS değerleri, total ek analjezik ihtiyaç dozu açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlar. 0,1 mg dozdan fazla morfinin analjezi kalitesini artırmadığı gibi kaşıntı insidansının artırdığını belirtmişlerdir. Milner ve ark. (11) sezaryenlerde intratekal 0,1 ve 0,2 mg morfin dozlarını kullanmışlar ve postoperatif VAS skorları, ilk ek analjezik kullanım zamanı açısından iki doz arasında anlamlı bir fark olmadığını, 0,1 mg grubunda daha az bulantı-kusma görüldüğünü saptamışlardır. Uchiyama ve ark. (12) sezaryenlerde 0,05, 0,1 ve 0,2 mg morfin intratekal olarak kullanmışlar ve 0,1 ve 0,2 mg morfin kullanılan grupta morfin kullanılmayan kontrol grubuna göre ağrı kontrolünün daha iyi olduğunu saptamışlar. 0,2 mg'lik grupta yan etki insidansı daha fazla olduğundan sezaryenlerde operasyon sonrası ağrı kontrolünde 0,1 mg dozun en uygun olabileceği kanısına varmışlardır.

Palmer ve ark. (13) 0,025, 0,05, 0,075, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 mg intratekal morfin uyguladıkları sezaryenlerde 0,025 mg üstündeki dozlarda 24 saatte kullanılan ek analjezik morfinin total dozlarında gruplar arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır.

Ganem ve ark. (14) ve Carvalho ve Tenório (4) yaptıkları çalışmalarda intratekal 50 ve 100 µg morfin uyguladıkları gruplar arasında benzer analjezik etkinlik saptamışlardır.

Yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde morfin doz artışıyla analjezik etkinliğin anlamlı şekilde artmadığı görülmektedir. Biz de yaptığımız çalışmada benzer olarak doz artırımının VAS skorlarına, ek analjezik tüketimine anlamlı katkı sağlamadığını saptadık.

Morfin kullanımına bağlı en rahatsız edici yan etki kaşıntıdır. Bu istenmeyen etki uygulamadan kısa bir süre sonra başlayıp, uygulama sonrası 3-9 saat arası en yüksek görülme oranına ulaşır.



Şekil 7: Hasta memnuniyetinin gruplara göre dağılımı



Etki mekanizması net olmamakla birlikte santral sinir sistemindeki kaşıntı merkezinin varlığı, medüller dorsal boynuz aktivasyonu, 5-HT<sub>3</sub> reseptör stimülasyonu ve serotonerjik yollar öne sürülen mekanizmalardır. İntratekal opioidlerin bu kaşıntı merkezine doğru yayılımı özellikle yüz ve boyun bölgesine lokalize kaşıntıya neden olabilmektedir (15). Aly ve ark. (15) intratekal 100 ve 200 µg dozlarda uyguladıkları morfin dozlarında kaşıntı sıklığını sırasıyla %55 ve %75 oranında bulmuşlardır. Bu çalışmada serum serotonin düzeyleri ile kaşıntı arasındaki ilişki araştırılmış ve serum serotonin düzeylerinin postoperatif dönemde bazal düzeye göre artış gösterdiği ve bu artışın 200 µg morfin uygulanan grupta 100 µg uygulanan gruba göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Serum serotonin düzeyi ile kaşıntı şiddet skoru arasında pozitif korelasyon saptamışlar. Mikuni ve ark. (16) sezaryen operasyonlarında intratekal 50 ve 100 µg uyguladıkları morfin dozlarında kaşıntı insidansını, iki grup arasında anlamlı bir fark olmamakla birlikte, sırasıyla %40, %64 bulmuşlardır. Palmer ve ark. (13) 0,025-0,5 mg doz aralığında morfin uyguladıkları gruplarda doz artımıyla kaşıntı şiddetinin anlamlı olarak arttığını saptamışlardır. Girgin ve ark. (10) artan morfin dozuyla (0-400 µg) kaşıntı şiddet ve sıklığının arttığını göstermişlerdir. Carvalho ve Tenório (4) bizim çalışmamızla benzer olarak 50-100 µg morfin uyguladıkları gruplarda 9-11. saatler arasında sırasıyla %67-83, 22-24. saatlerde sırasıyla %17-30 oranında kaşıntı saptamışlardır. Biz de çalışmamızda 50 µg dozda %21,8, 100 µg dozda %40 sıklığında olmak üzere morfin dozunun artımıyla kaşıntı insidansının anlamlı olarak arttığını gösterdik.

Bir diğer istenmeyen etki olan bulantı kusmanın morfin doz artımıyla anlamlı olarak arttığını saptadık. Cardoso ve ark. (17) artan morfin dozlarıyla bulantı kusma insidansının, anlamlı olmamakla birlikte, artışına bir eğilim olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızın aksine Ganem ve ark. (14) 50-100 µg uyguladıkları iki grupta doz artımıyla bulantı-kusma insidansının artmadığını göstermişlerdir. Ayrıca Palmer ve ark. (13), Girgin ve ark. (10) da artan morfin dozlarıyla bulantı-kusma insidans ve şiddetinin değişmediğini saptamışlardır.

Morfin kullanımına bağlı görülebilecek ve korkulan bir diğer yan etki solunum depresyonudur. Solunum depresyonu için standart bir tanım olmaması nedeniyle bu yan etkinin insidansı net olarak bilinmemektedir. Solunum depresyonunun klinik ölçümü için bradipne kullanılması durumunda bu sıklık %0-1,3 arasında değişmektedir. Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği'nin görüş birliği intratekal düşük doz morfin (0,05-0,15 mg) uygulanan düşük riskli gebelerde postoperatif 12 saat boyunca 2 saate bir sedasyon ölçümü ve solunum hız takibi ile solunum monitörizasyonu yapılması yönündedir. Sağlıklı gebelerde 0,15 mg üstünde morfin uygulamalarında nöroaksiyel opioid ilişkili solunum depresyonu izleme, önleme ve yönetimi için American Society of Anesthesiologists/American Society of Regional Anesthesiologists kılavuzlarına

dayalı monitörizasyonu önermektedirler (18). Kato ve ark. (19) 0,15 mg intratekal morfin uygulanan 1915 sezaryen olgusunda yaptıkları retrospektif çalışmada hastaların 5'inde morfine bağlı bradipne (solunum sayısı <10/dk) saptamışlar. Morfin ilişkili bradipne insidansını %0,26 olarak belirlemişlerdir. Biz çalışmamızda tüm gruplarda bu istenmeyen etkiyi saptamadık.

Çalışmamızda Apgar skorlarının 1. ve 5. dakika ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığını, morfinin intratekal kullanımının Apgar skorları üzerine etkisinin olmadığı saptadık. Benzer olarak, Mikuni ve ark. (16) yaptıkları çalışmada morfin kullanılmayan kontrol grubu, 0,05 ve 0,1 mg'lik gruplar arasında 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı fark bildirmemişlerdir. Terajima ve ark. (20) çalışmasında 0,2 mg intratekal morfin kullanılan grupta kullanılmayan gruba göre 1. ve 5. dakika Apgar skorları açısından anlamlı fark görülmemiştir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda hastalarımızın postoperatif dönemde ağrı skorları sadece ilk 24 saatte değerlendirilmiştir. Bu bir kısıtlılık olup, 24 saatten sonraki dönemde ağrı skorları hakkında verimiz bulunmamaktadır. İkinci 24 saatlik zaman dilimindeki ağrı skorlarının saptanıp bu dönemde gruplar arasındaki farkın ortaya konması için ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### Sonuç

Sezaryen operasyonlarında intratekal olarak kullanılan morfin postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağlamaktadır. Morfinin intratekal olarak 50 µg dozunun 100 µg dozla aynı analjezik etkinliği sağladığı görülmektedir. Kaşıntı, bulantı-kusma gibi morfine bağlı yan etkiler 50 µg grupta daha az saptanmıştır. Yapılan diğer çalışmalara bakıldığında 100 µg üstündeki dozlarda analjezi etkinliğinin anlamlı olarak artmadığı da göz önüne alındığında sezaryen operasyonları için intratekal 50 µg morfin dozunun postoperatif dönemde daha az yan etki sıklığı avantajıyla birlikte etkin analjezik doz olduğunu düşünmekteyiz.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma 2010 yılı öncesi yapıldığı için etik kurul onayı alınmasına gerek olmamıştır.

**Hasta Onayı:** Uygulamayı kabul edip çalışmaya dahil edilen gebeler işlem öncesi protokol hakkında bilgilendirilip sözlü ve yazılı onayları alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: V.B., S.Ç.T., G.E.Ö., H.A.U., Dizayn: V.B., S.Ç.T., G.E.Ö., H.A.U., Veri Toplama veya İşleme: V.B., S.Ç.T., G.E.Ö., H.A.U., Analiz

veya Yorumlama: V.B., S.Ç.T., G.E.Ö., H.A.U., Literatür Arama: V.B., S.Ç.T., G.E.Ö., H.A.U., Yazan: V.B., S.Ç.T., G.E.Ö., H.A.U.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

## Kaynaklar

- Sharpe EE, Molitor RJ, Arendt KW, et al. Intrathecal Morphine versus Intrathecal Hydromorphone for Analgesia after Cesarean Delivery: A Randomized Clinical Trial. *Anesthesiology*. 2020;132:1382-1391.
- Tamura T, Yokota S, Ando M, et al. A triple-blinded randomized trial comparing spinal morphine with posterior quadratus lumborum block after cesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 2019;40:32-38.
- Yonekura H, Mazda Y, Noguchi S, et al. Trend in neuraxial morphine use and postoperative analgesia after cesarean delivery in Japan from 2005 to 2020. *Sci Rep*. 2022;12:17234.
- Carvalho FA, Tenório SB. Comparative study between doses of intrathecal morphine for analgesia after cesarean. *Braz J Anesthesiol*. 2013;63:492-499.
- Axelsson K, Widman GB. A comparison of bupivacaine and tetracaine in spinal anaesthesia with special reference to motor block. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1985;29:79-86.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The Apgar Score. *Pediatrics*. 2015;136:819-822.
- Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, et al. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-S252.
- Şanlı M, Gülhaş N, Bilen BT, et al. The effect of addition of ketamine to lidocaine on postoperative pain in rhinoplasties. *Turk J Med Sci*. 2016;46:789-794.
- Abouleish E, Rawal N, Fallon K, et al. Combined intrathecal morphine and bupivacaine for cesarean section. *Anesth Analg*. 1988;67:370-374.
- Girgin NK, Gurbet A, Turker G, et al. Intrathecal morphine in anesthesia for cesarean delivery: dose-response relationship for combinations of low-dose intrathecal morphine and spinal bupivacaine. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2008;20:180-185.
- Milner AR, Bogod DG, Harwood RJ. Intrathecal administration of morphine for elective Caesarean section. A comparison between 0.1 mg and 0.2 mg. *Anaesthesia*. 1996;51:871-873.
- Uchiyama A, Nakano S, Ueyama H, et al. Low dose intrathecal morphine and pain relief following caesarean section. *Int J Obstet Anesth*. 1994;3:87-91.
- Palmer CM, Emerson S, Volgoropolous D, et al. Dose-response relationship of intrathecal morphine for postcesarean analgesia. *Anesthesiology*. 1999;90:437-444.
- Ganem EM, Módolo NS, Ferrari F, et al. Efeitos da associação entre pequenas doses subaracnóideas de morfina e cetoprofeno venoso e oral em pacientes submetidas à cesariana [Effects of low spinal morphine doses associated to intravenous and oral ketoprofen in patients submitted to cesarean sections]. *Rev Bras Anesthesiol*. 2003;53:431-439.
- Aly M, Ibrahim A, Farrag W, et al. Pruritus after intrathecal morphine for cesarean delivery: incidence, severity and its relation to serum serotonin level. *Int J Obstet Anesth*. 2018;35:52-56.
- Mikuni I, Hirai H, Toyama Y, et al. Efficacy of intrathecal morphine with epidural ropivacaine infusion for postcesarean analgesia. *J Clin Anesth*. 2010;22:268-273.
- Cardoso MM, Carvalho JC, Amaro AR, et al. Small doses of intrathecal morphine combined with systemic diclofenac for postoperative pain control after cesarean delivery. *Anesth Analg*. 1998;86:538-541.
- Bauchat JR, Weiniger CF, Sultan P, et al. Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology Consensus Statement: Monitoring Recommendations for Prevention and Detection of Respiratory Depression Associated With Administration of Neuraxial Morphine for Cesarean Delivery Analgesia. *Anesth Analg*. 2019;129:458-474.
- Kato R, Shimamoto H, Terui K, et al. Delayed respiratory depression associated with 0.15 mg intrathecal morphine for cesarean section: a review of 1915 cases. *J Anesth*. 2008;22:112-116.
- Terajima K, Onodera H, Kobayashi M, et al. Efficacy of intrathecal morphine for analgesia following elective cesarean section: comparison with previous delivery. *J Nippon Med Sch*. 2003;70:327-333.

# Early Postoperative Thrombocytopenia Following Cardiac Surgery

## Kardiyak Cerrahi Sonrası Erken Postoperatif Trombositopeni

© Gülen Sezer Alptekin<sup>1</sup>, © Orkut Güçlü<sup>2</sup>, © Serhat Hüseyin<sup>2</sup>, © Volkan Yüksel<sup>2</sup>, © Suat Canbaz<sup>2</sup>, © Turan Ege<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Kütahya University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kütahya, Türkiye

<sup>2</sup>Trakya University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Edirne, Türkiye

<sup>3</sup>Kırklareli Medikent Hospital, Clinic of Cardiovascular Surgery, Kırklareli, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** There are various risk factors which make the cardiac surgery patients prone to thrombocytopenia such as the effects of cardiopulmonary bypass procedure, anticoagulant administration, bleeding diathesis, blood product transfusions and hypothermia. However the clinical and prognostic value of early thrombocytopenia soon after cardiac surgery is less studied previously and is the objective of our study.

**Materials and Methods:** In this cross-sectional study we evaluated cardiac surgery patients who were operated within 6 months period in our hospital electively. Thrombocytopenia was defined as a platelet count under 150,000/ $\mu$ L. The peroperative variables, prognostic scores according to the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), length of stay, mortality and adverse events during hospital stay were investigated.

**Results:** Thrombocytopenia was observed in 33.05% of all patients. The mean cross-clamping time was prolonged and the total mediastinal drainage volume was excessive in thrombocytopenia group. All-cause infection, pulmonary and renal dysfunction rates were higher, SOFA scores were increasing at 24<sup>th</sup> and 48<sup>th</sup> hours, and length of stay in hospital and intensive care unit were prolonged in this group.

**Conclusion:** Thrombocytopenia may be associated with multiple organ dysfunction and further infections; and may be regarded as a remarkable finding of poor prognosis and prolonged length of stay after cardiac surgery in early period. Hemorrhage and prolonged cross clamping time are the significant risk factors associated with thrombocytopenia in our study. Therefore an appropriate hemostatic approach and brief cross clamping time may be considered as preventive strategies to reduce thrombocytopenia following cardiac surgery.

**Key Words:** Thrombocytopenia, Coronary Artery Bypass, Postoperative Thrombocytopenia, Postoperative Prognosis

### Öz

**Amaç:** Kardiyopulmoner baypas prosedürünün etkileri, antikoagülan uygulanması, kanama diyatezi, kan ürünü transfüzyonu ve hipotermi gibi çeşitli risk faktörleri kalp cerrahisi hastalarını trombositopeniye yatkın hale getirmektedir. Kalp cerrahisi sonrası erken trombositopeninin klinik ve prognostik önemi ise önceki çalışmalarda daha az incelenmiştir ve çalışmamızın temel konusunu oluşturmaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu kesitsel çalışmada 6 ay içerisinde hastanemizde elektif olarak kalp cerrahisi uygulanan hastalar incelendi. Trombosit sayısının 150.000/ $\mu$ L altında olması trombositopeni olarak kabul edildi. Peroperatif değişkenler, Ardışık Organ Yetmezliği Değerlendirmesi'ne (SOFA) göre prognostik skorlar, yatış süresi, hastane yatışı sırasındaki mortalite ve ek olaylar incelendi.

**Bulgular:** Hastaların %33,05'inde trombositopeni görüldü. Trombositopeni grubunda ortalama kros klemp süresi uzamış ve toplam mediastinal drenaj miktarı artmıştı. Bu grupta tüm nedenlere bağlı enfeksiyonlar, pulmoner ve renal disfonksiyon oranları fazla, SOFA skorları 24. ve 48. saatlerde yüksek, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri daha uzun olmuştu.

**Sonuç:** Kalp cerrahisi sonrası erken dönemde trombositopeninin, multiorgan yetmezliği, gelişebilecek enfeksiyonlar, kötü prognoz ve uzamış yatış süresiyle ilişkili olabileceği gözlenmiştir. Çalışmamızda kanama ve uzamış kros klemp süresinin trombositopeniyle ilişkili anlamlı risk faktörleri olduğu saptanmıştır. Bu nedenle uygun hemostatik yaklaşım ve kros klemp süresinin kısa tutulmasının kalp cerrahisi sonrası trombositopeniyi azaltabilecek önlemler olabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Trombositopeni, Koroner Baypas, Postoperatif Trombositopeni, Postoperatif Prognoz

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gülen Sezer Alptekin, Kütahya University Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, Kütahya, Türkiye

Tel.: +90 536 718 60 05 E-posta: gsezeralptekin@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-2838-7828

Geliş Tarihi/Received: 22.09.2022 Kabul Tarihi/Accepted: 20.09.2023



## Introduction

Platelets are strongly affected by cardiopulmonary bypass (CPB) using a pumpoxygenator (1). Hypothermia, anticoagulant administration and hemorrhage are many of the other risk factors for thrombocytopenia (TP) after cardiac surgery (2). Even among patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery, evidence of platelet dysfunction or lower platelet counts after surgical intervention were also noted (3). The incidence of TP is about 35% among high-risk surgical patients and it reaches to 65% among cardiac surgery patients (4). Herein we aimed to investigate the clinical and prognostic value of early TP after cardiac surgery.

## Materials and Methods

### Design of the Study

The patients who underwent cardiac surgery electively in six-months period between February and August 2013, in our institute were enrolled to this cross sectional study. The blood samples were obtained from the patients at 12<sup>th</sup>, 36<sup>th</sup> and 60<sup>th</sup> hours postoperatively according to our daily practice. The patients who had platelet count under 150,000/ $\mu$ L were enrolled to TP group. The control group were selected randomly as the same number of patients with TP group among the patients with normal platelet count. The complete blood cell analyses were performed with the same machine for all samples. The variables were compared between the TP and control groups. Exclusion criteria were preoperative TP, any disease which may lead to TP such as malignancy, age under 18 and urgent operations. The antiplatelet therapy was discontinued five days before surgery.

The study was approved by the local Ethics Committee (TUTF-GOKAEK 2013/21).

### Surgical Technique

All patients were operated via a median sternotomy incision under general anesthesia and underwent CPB procedure. In routine, the left internal thoracic artery was preferred for revascularization of the left anterior descending artery, double clamp technique was used for proximal anastomosis and normothermic cardiac arrest was applied among the coronary artery bypass graft (CABG) surgery patients whereas mild hypothermic (32-34 °C) and moderate hypothermic (28-32 °C) cardiac arrest was applied in valve replacement and aortic procedures respectively. Mechanical prosthesis were used for valve replacement.

### Postoperative Evaluation

TP was defined as a platelet count <150,000/ $\mu$ L and was classified as mild (i.e. 100,000/ $\mu$ L to 149,000 / $\mu$ L), moderate

(i.e. 50,000/ $\mu$ L to 99,999/ $\mu$ L) and severe (i.e. <50,000/ $\mu$ L) (4-8). The patients were evaluated postoperatively according to the Sequential Organ Failure Assesment (SOFA) as a prognostic scoring system (9). 4Ts scoring test was performed to evaluate heparin induced TP (HIT) (4,10). The platelet replacement was administered postoperatively to the patients with excessive drainage and TP with platelet count under 100,000/ $\mu$ L (2). Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

### Statistical Analysis

Statistical analysis was performed by using a Statistical Package For Social Sciences (SPSS) version 21. Once tested for the normality of distribution of continuous variables by one sample Kolmogorov-Smirnov test, a t-test was applied following normal distribution and Mann-Whitney U test was done for comparing the data with no specific distribution. Categorical variables were analyzed through Pearson  $\chi^2$  test, Fisher's exact  $\chi^2$  test and Kolmogorov-Smirnov two sample test. Descriptive data were defined as median (minimum-maximum) and arithmetic mean  $\pm$  standard deviation. For all statistical tests p-values <0.05 were considered to be significant.

## Results

Of 118 patients who were operated electively between February 2013 and August 2013 in our department, 39 developed TP (33.05%). Among the rest of the patients, 39 were randomly selected for control group. A total of 78 patients were enrolled to this study. Of 78 patients included in the study, 62.8% (n=49) were male and 37.2% (n=29) were female. The mean age was 61.82 (26-80). The mean platelet count was 115,580/ $\mu$ L (38,000-140,000/ $\mu$ L) among TP group. When the TP group was classified, 30 patients had mild (i.e. 100,000/ $\mu$ L to 149,000/ $\mu$ L), 7 patients had moderate (i.e. 50,000/ $\mu$ L to 99,999/ $\mu$ L), and 2 patients had severe (i.e. <50,000/ $\mu$ L) TP. None of the patients had score above low probability according to the 4Ts score.

The operations performed are reported on Table 1.

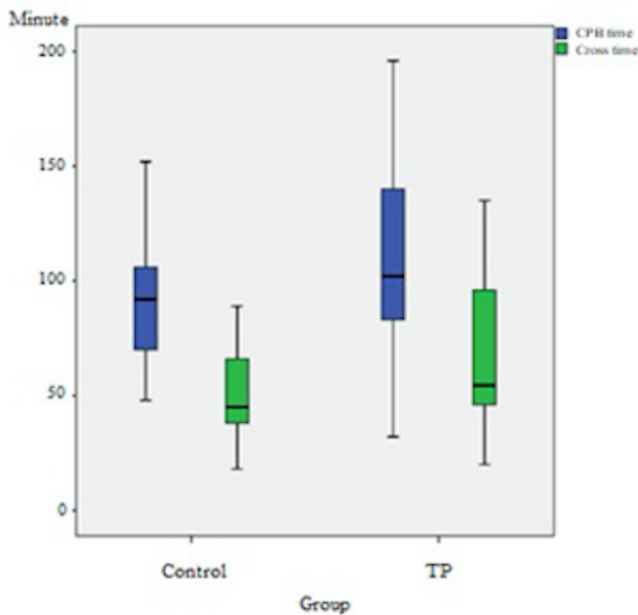
The preoperative and demographic data were not significantly different between the two groups.

The duration of CPB time was 112.58 $\pm$ 43.39 minutes and 92.46 $\pm$ 26.48 minutes (p=0.052) whereas the aortic cross-clamping time was 66.08 $\pm$ 31.29 minutes and 50.59 $\pm$ 19.37 minutes in TP and control groups respectively (p=0.034) (Figure 1). There was no significant difference between the two groups when we compared the hypothermia level, the volume of cardioplegic solution and the amount of heparine and protamine doses administered. The mediastinal drainage was increased in TP group (p=0.002) (Table 2). The unit of replaced fresh frozen plasma was significantly higher in TP group (p=0.001) (Figure 2).

**Table 1: Operations performed**

	Control (n%)	TP (n%)	Total (n%)
Isolated CABG	29 (74.4)	26 (66.7)	55 (70.5)
AVR	4 (10.3)	1 (2.6)	5 (6.4)
CABG + AVR	2 (5.1)	2 (5.1)	4 (5.1)
CABG + MVR	2 (5.1)	4 (10.3)	6 (7.7)
MVR + Tricuspid annuloplasty	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)
CABG + CEA	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.3)
Bentall procedure	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (2.6)
Replacement of ascending aorta+ AVR + CABG	0 (0.0)	2 (5.1)	2 (2.6)
Mixoma resection + Mitral valve repair	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.3)
CABG + VSR Repair	0 (0.0)	1 (2.6)	1 (1.3)

CABG: Coronary artery bypass graft, AVR: Aortic valve replacement, MVR: Mitral valve replacement, VSR: Ventricular septal rupture, CEA: Carotid endarterectomy, TP: Thrombocytopenia



**Figure 1:** Cardiopulmonary bypass and aortic cross clamping times of TP and the control group

CPB: Cardiopulmonary bypass, TP: Thrombocytopenia

**Table 2: The mediastinal drainage volumes in control and thrombocytopenia group**

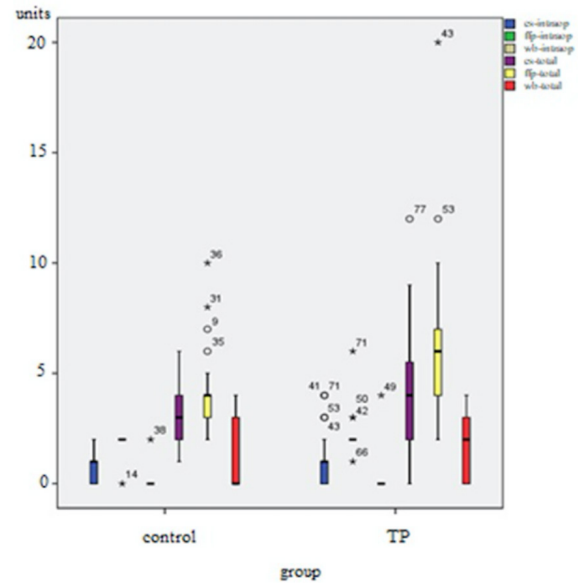
	Control (n=39)	TP (n=39)	p-value
A. Mean ± SD	744.87±319.65	1216.03±843.03	0.002*
Mean (Min.-Max.)	725 (300-1825)	975 (375-3925)	

\*: Mann-Whitney U test

TP: Thrombocytopenia, SD: Standard deviation, Min.-Max.: Minimum-maximum

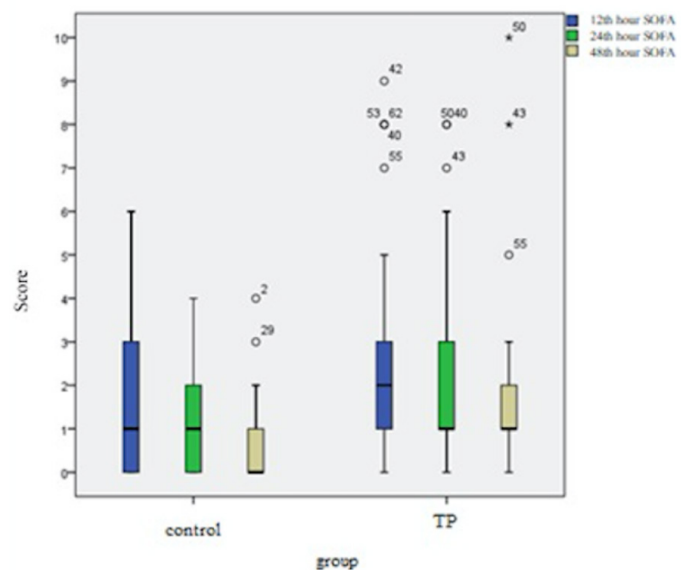
SOFA scores were not significantly different between the groups at 12<sup>th</sup> hour whereas the 24<sup>th</sup> and the 48<sup>th</sup> hour scores were higher in TP group (p=0.137; p=0.001; p=0.001 respectively) (Figure 3).

The infection rates were increased in TP group (p=0.005) non-referred to the origin. The pulmonary (paO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub><200) and renal (creatinin >1.8 mg/dL or urine output <1000 mL/day) dysfunction rates were higher in TP group (p=0.006, p=0.038 respectively).



**Figure 2:** The distribution of the transfused blood products in both groups intraoperatively and in total.

TP: Thrombocytopenia, es: erythrocyte suspension, ffp: fresh frozen plasma, wb: whole blood



**Figure 3:** The distribution of the SOFA scores of the groups at the 12<sup>th</sup>, 24<sup>th</sup>, 48<sup>th</sup> hours

TP: Thrombocytopenia, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment

Reexploration for hemorrhage was 2.6% in control group and 10.3% in TP group ( $p=0.358$ ). The length of stay for hospital and intensive care unit were increased in TP group (respectively  $p=0.006$ ;  $p=0.030$ ) (Figure 4). All in hospital mortality rate was 2.6% in control group whereas it was 12.8% in TP group ( $p=0.200$ ).

## Discussion

TP after CPB was reported to be associated with increased postoperative mortality, infection, stroke rates and prolonged intensive care unit and hospital length of stay (8). Herein we investigated that the infection rates were increased in TP group, non-referred to the origin ( $p=0.005$ ). Beside of an important role in hemostasis, platelets also play a relevant function in inflammation acting as proinflammatory cells (11). TP occurs in over 50% of patients with septic shock (12). Platelet mitochondrial membrane depolarization reflects disease severity in patients with sepsis and correlates with clinical outcome (13). Serial platelet monitoring may help identify patients at higher risk of postoperative complications such as infections.

In our findings pulmonary dysfunction was more often in TP group ( $p=0.006$ ). TP is associated with an increased risk of acute respiratory distress syndrome (ARDS) and platelet count in combination with ARDS had a high predictive value for patient mortality (14). The pulmonary vasculature likely offers ideal shear and turbulence to promote individual platelet shedding from megakaryocytes and proplatelets (15). Accordingly the high TP incidence may be considered as related with respiratory failure in our study. The renal dysfunction rate was also higher in TP group ( $p=0.038$ ) in our study. Platelet activation and

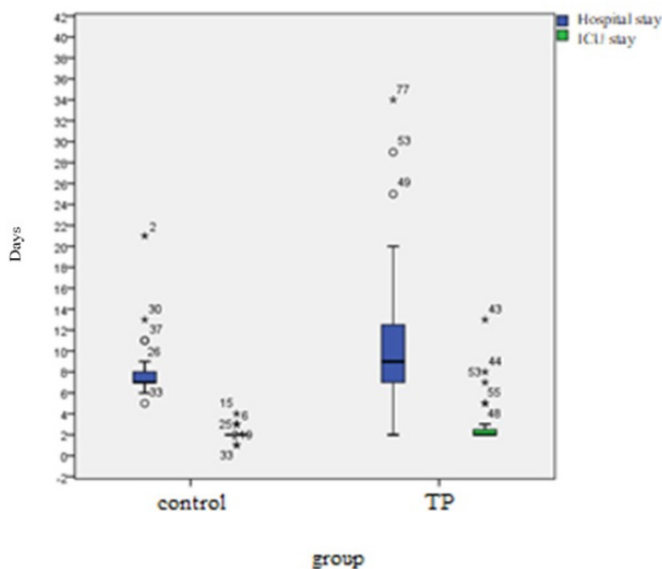
leukocyte inflammatory responses are important mediators of vascular microthrombosis and ischemic injury (16). The hemostatic balance during and after surgery may shift toward a hypercoagulable state and contribute to acute organ failure. The multiorgan failure concomitant with TP may be associated with the underappreciated microthrombosis after cardiac surgery (16). The limited use of perioperative antiplatelet therapy because of a culture of fear of bleeding, may be considered to be responsible for the issue (16).

TP is reported to reflect a physiologic imbalance and is accepted as an independent risk factor for poor outcome in patients who were supported with extracorporeal membrane oxygenation after cardiac surgery (17). Zhong et al. (18) developed a promising software model to realize and improve prognosis in ICU after open heart surgery. Patients who underwent coronary artery bypass surgery, aortic valve replacement, or other heart-related surgeries between 2001 and 2012 were analyzed and platelet count appeared to be an important predictor for outcomes (18). Early predicting comorbidities for critically ill patients after cardiac surgery is vital for patients' prognosis and doctors' decision making (18).

In our findings the mediastinal drainage ( $p=0.002$ ) and the unit of replaced fresh frozen plasma ( $p=0.001$ ) was higher in TP group. For its content of coagulant factors, fresh frozen plasma is often preferred to provide hemostasis in our daily practice. However the blood product transfusion is an independent risk factor of high mortality (2). The reexploration on time to prevent massive blood transfusion is important. The surgical hemostasis is vital as well as the hemostatic procedures administered in ICU so are (2).

Among our peroperative findings, the aortic cross-clamping time was longer in TP group ( $p=0.034$ ) which also involves patients who were operated for more complicated surgeries such as aortic surgery. In recent data, combined cardiac surgeries were associated with higher requirement of platelet transfusion postoperatively (19). Further studies investigating strategies to reduce postoperative TP including reducing CPB time are recommended (8). Additionally cross-clamping time is significantly related with TP in our study.

Cardiovascular dysfunction is better related to outcome with the SOFA score than with the MODS (20). Using the cardiovascular components, outcome prediction was better for the SOFA score at all time intervals in our study. SOFA scores were not significant between the groups at 12<sup>th</sup> hour whereas the scores were significantly higher in TP group at 24<sup>th</sup> and 48<sup>th</sup> hours (respectively  $p=0.137$ ;  $p=0.001$ ;  $p=0.001$ ). Herein, platelet count, which is also a parameter of SOFA score, was also



**Figure 4:** The length of stay in hospital and ICU in both group TP: Thrombocytopenia, ICU: Intensive care unit

accomplished alone to predict poor outcome following cardiac surgery.

Although TP was not confirmed to be related significantly with mortality in our study, a higher number of patients who died in hospital were involved in TP group. A total of 30% decline in platelet count is related to mortality in many studies even if it is not under 150,000/ $\mu$ L (21-24).

Concomitant surgical procedures, red blood cell transfusion of >3 units were reported to be associated with prolonged hospital length of stay (25). TP is associated with prolonged length of stay both in hospital and intensive care unit following cardiac surgery (respectively  $p=0.030$ ;  $p=0.006$ ).

Hemorrhage and prolonged cross clamping time are the significant risk factors associated with TP in our study. Appropriate hemostatic approach begins preoperatively and lasts during intraoperative and postoperative processes (26,27). Principally it should be noted here that an optimal intraoperative surgical hemostasis even during exploration is substantial. To our opinion, an adequate side branch and leakage control, minimizing the tissue damage during the whole operation and spending enough time for bleeding control are considered to be the basic principles.

Optimal temperature, acidity level and appropriate heparin monitoring are some other hemostatic approaches which are called as coagulation-friendly environment, although these were not significant variables in our study as were managed in optimal levels in our surgical routine (26).

Minimally invasive extracorporeal circulation, autologous priming, ultrafiltration, cell salvage are some of the technical modifications and supportive methods for blood management (26).

As it is aforementioned, longer CPB time decrease postoperative platelet count and function (27). Particularly, longer cross clamping time is associated with TP in our study. It was demonstrated that higher cross clamping leads to higher cardioplegia which may result in hemodilution and also platelet dysfunction (26). There are many options to avoid excessive cross-clamping time. On-pump beating heart and off-pump procedures may be beneficial to avoid unfavorable effects of cross-clamping on blood contents (26). Performing proximal anastomosis under side clamping, as double aortic clamping, may be considered as another procedural technique for reducing cross-clamping time (28).

### Study Limitations

It was demonstrated that there are safe time limits of aortic cross clamping and CPB time in adult cardiac surgery (28). Consequently a complete or an incomplete revascularization

for non-main branches in coronary bypass grafting, is a recent debate. Clinical features would rather influence the choice of a complete or an incomplete revascularization strategy in selected patient categories (29). Although it seems assertive, an incomplete revascularization that skips the non-main branches may be an option particularly when it has to be performed concomitantly with other complicated cardiac procedures and in selected patients to avoid excessive cross clampig time.

## Conclusion

In conclusion, early TP may be associated with multiple organ dysfunction and infection; and may be regarded as a remarkable finding of poor prognosis and prolonged length of stay after cardiac surgery. We consider that daily platelet count evaluation in early period following cardiac surgery is an easy and applicable method for assessment of prognosis. Therefore an appropriate hemostatic approach and cross clamping time may be considered as preventive strategies to reduce TP and avoid its causations and consequences, following cardiac surgery.

### Acknowledgement

The authors would like to thank F. Nesrin TURAN for her assistance in statistical analysis.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the local Ethics Committee (TUTF-GOKAEK 2013/21).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

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

### Authorship Contributions

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

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** This research received no specific grant from any funding agency or the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Kirklin/Barrett-Boyes Cardiac Surgery. Hypothermia, Circulatory Arrest, and Cardiopulmonary Bypass. 4th ed. 2013. p. 90.
2. Bojar RM. Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery. 5th ed. Wiley Blackwell: 2011;345-383.

3. Ballotta A, Saleh HZ, El Baghdady HW, et al. Comparison of early platelet activation in patients undergoing on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;134:132-138.
4. Rezende E, Morais G, Silva Junior JM, et al. Thrombocytopenia in cardiac surgery: diagnostic and prognostic importance. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26:47-53.
5. Erkurt MA, Kaya E, Berbera I, et al. Thrombocytopenia in Adults: Review Article. *J Hematol.* 2012;1:44-53.
6. Marco-Schulke CM, Sánchez-Casado M, Hortigüela-Martin VA, et al. Trombocitopenia grave al ingreso en una unidad de cuidados intensivos en pacientes con disfunción multiorgánica [Severe thrombocytopenia on admission to the intensive care unit in patients with multiple organ failure]. *Med Intensiva.* 2012;36:185-192.
7. Jiménez-Zarazúa O, González-Carrillo PL, Vélez-Ramírez LN, et al. Survival in septic shock associated with thrombocytopenia. *Heart Lung.* 2021;50:268-276.
8. Griffin BR, Bronsert M, Reece TB, et al. Thrombocytopenia After Cardiopulmonary Bypass Is Associated With Increased Morbidity and Mortality. *Ann Thorac Surg.* 2020;110:50-57.
9. Ceriani R, Mazzoni M, Bortone F, et al. Application of the sequential organ failure assessment score to cardiac surgical patients. *Chest.* 2003;123:1229-1239.
10. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia in the ICU: a transatlantic perspective. *Chest.* 2012;142:815-816.
11. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22:49-62.
12. Wang HL, Aguilera C, Knopf KB, et al. Thrombocytopenia in the intensive care unit. *J Intensive Care Med.* 2013;28:268-280.
13. Gründler K, Angstwurm M, Hilge R, et al. Platelet mitochondrial membrane depolarization reflects disease severity in patients with sepsis and correlates with clinical outcome. *Crit Care.* 2014;18:R31.
14. Wang T, Liu Z, Wang Z, et al. Thrombocytopenia is associated with acute respiratory distress syndrome mortality: an international study. *PLoS One.* 2014;9:e94124.
15. Lefrançois E, Looney MR. Platelet Biogenesis in the Lung Circulation. *Physiology (Bethesda).* 2019;34:392-401.
16. Raso Vasquez AO, Kertai MD, Fontes ML. Postoperative thrombocytopenia: why you should consider antiplatelet therapy? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2018;31:61-66.
17. Opfermann P, Bevilacqua M, Felli A, et al. Prognostic Impact of Persistent Thrombocytopenia During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Retrospective Analysis of Prospectively Collected Data From a Cohort of Patients With Left Ventricular Dysfunction After Cardiac Surgery. *Crit Care Med.* 2016;44:e1208-e1218.
18. Zhong Z, Yuan X, Liu S, et al. Machine learning prediction models for prognosis of critically ill patients after open-heart surgery. *Sci Rep.* 2021;11:3384.
19. Yanagawa B, Ribeiro R, Lee J, et al. Platelet Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021;111:607-614.
20. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. *Intensive Care Med.* 2002;28:1619-1624.
21. Selleng S, Malowsky B, Strobel U, et al. Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost.* 2010;8:30-36.
22. Moreau D, Timsit JF, Vesin A, et al. Platelet count decline: an early prognostic marker in critically ill patients with prolonged ICU stays. *Chest.* 2007;131:1735-1741.
23. Olmez I, Zafar M, Shahid M, et al. Analysis of significant decrease in platelet count and thrombocytopenia, graded according to NCI-CTC, as prognostic risk markers for mortality and morbidity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33:585-588.
24. Vanderschueren S, De Weerd A, Malbrain M, et al. Thrombocytopenia and prognosis in intensive care. *Crit Care Med.* 2000;28:1871-1876.
25. Galas FR, Almeida JP, Fukushima JT, et al. Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:54.
26. Task Force on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology (EACTA); Boer C, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32:88-120.
27. Faggian G, Bernabei A, Tropea I, et al. Hemostasis during cardiopulmonary bypass. In: Kirali K, Coselli JS, Kalangos A editors. *Cardiopulmonary Bypass.* Academic Press; 2023. p. 295-309.
28. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, et al. Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion.* 2009;24:297-305.
29. Zimarino M, Calafiore AM, De Caterina R. Complete myocardial revascularization: between myth and reality. *Eur Heart J.* 2005;26:1824-1830.



# Laparoskopik Kolorektal Cerrahide PVI ile Hedefe Yönelik Sıvı Tedavisinin Akut Böbrek Hasarı Üzerine Etkisi

## The Effect of Targeted Fluid Therapy with PVI on Acute Kidney Injury in Laparoscopic Colorectal Surgery

Sevcan Büyük<sup>1</sup>, Süheyla Karadağ Erkoç<sup>1</sup>, Cihangir Akyol<sup>2</sup>, Ali Abbas Yılmaz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Kolorektal cerrahilerde, laparoskopik uygulamalar, literatürde kanıtlanmış birçok avantajı olması nedeniyle tercih edilmektedir. Ancak intraabdominal basınç artışı ve hipo/hipervolemi doku perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada, Pleth değişkenlik indeksi (Pleth variability index-PVI) monitörizasyonu ile hedefe yönelik sıvı tedavisi yaparak hem postoperatif sonuçları iyileştirmeyi hem de nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalini (NGAL) kullanarak bu yaklaşımın böbrekler üzerindeki etkisini göstermeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma tıp fakültemizin genel cerrahi ameliyathanelerinde, prospektif randomize kontrollü, tek merkezli olarak gerçekleştirildi. Elektif laparoskopik kolorektal cerrahi geçirmiş, 29 hasta dahil edildi. Hastalar, Grup 1 (n=15) PVI ile hedefe yönelik sıvı tedavisi alanlar ve Grup 2 (n=14), konvansiyonel sıvı tedavisi alanlar şeklinde randomize edildi. Genel anestezi induksiyonu sonrası PVI grubuna 500 mL kristaloid bolusu ve 2 mL/kg/saat idame sıvı uygulandı. PVI>%14 olduğunda 250 mL kristaloid bolusu verildi. Standart sıvı tedavisi alan grupta ise 4-2-1 kuralına göre konvansiyonel sıvı tedavisi yapıldı. Bütün hastalarda plazma NGAL örnekleri insuflasyon öncesi (T0), insuflasyon sonrası 6. (T1) ve 12. (T2) saatlerde alındı.

**Bulgular:** Gruplar arasındaki verilen sıvılar karşılaştırıldığında Grup 1'de verilen sıvı volümü anlamlı olarak daha az bulundu (p<0,001). NGAL değerlerindeki artış her iki grupta benzerdi. Bazal NGAL ile 6. saat NGAL arasındaki artış ve bazal NGAL ile 12. saat NGAL arasındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Grup 1'de postoperatif hiç komplikasyon izlenmezken Grup 2'de 2 hastada solunumsal komplikasyonlar, 1 hastada yara yeri enfeksiyonu görüldü.

**Sonuç:** PVI ile hedefe yönelik sıvı tedavisinin, NGAL ile gösterilebilen akut böbrek hasarı üzerine, belirgin etkisi olmadı. Bununla birlikte bu hastalarda postoperatif komplikasyon görülmeydi. Laparoskopik kolorektal cerrahilerde PVI monitörizasyonu ile sıvı tedavisinin, sıvı yükünün getirdiği komplikasyonlardan kaçınmak amacı ile kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Laparoskopik Kolorektal Cerrahi, Akut Böbrek Hasarı, PVI, NGAL

### Abstract

**Objectives:** Laparoscopic approaches are preferred for colorectal surgeries because they have proven advantages in the literature. However, increased intra-abdominal pressure and hypo/hypervolemia adversely affect tissue perfusion. In this study, we aimed to improve postoperative outcomes with targeted fluid therapy using Pleth variability index (PVI) and to demonstrate its effect on kidneys using neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL).

**Materials and Methods:** This study was a prospective randomized control, single-centred study. Twenty-nine patients who underwent elective laparoscopic colorectal surgery were included. Patients were randomized into 2 groups, as Group-1 receiving targeted fluid therapy with PVI (n=15) and Group 2 receiving conventional fluid therapy (n=14). 500 mL of crystalloid bolus and 2 mL/kg/hour of maintenance fluid were applied to the PVI group. When the PVI>14%, a 250 mL of crystalloid bolus was administered. In the group receiving conventional fluid therapy "4-2-1 rule" was used. Plasma NGAL samples were received at pre-insufflation (T0), post-insufflation 6<sup>th</sup> (T1) and 12<sup>th</sup> (T2) hours.

\*Bu çalışma 2016 yılında 448787 no ile uzmanlık tezi olarak YÖK tez merkezi sayfasında yer almaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sevcan Büyük, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 555 701 21 41 E-posta: sevcanbuyuk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-7925-1309

Geliş Tarihi/Received: 03.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 28.09.2023



## Abstract

**Results:** When the given fluids were compared between the groups, we detected significantly diminished results for Group 1 ( $p<0.001$ ). The increase between basal NGAL and 6<sup>th</sup> hour, 12<sup>th</sup> hour NGAL were statistically significant in both groups ( $p<0.05$ ). While there were no postoperative complications in Group 1, respiratory complications were seen in 2 patients and wound infection in 1 patient in Group 2.

**Conclusion:** Targeted fluid therapy with PVI had no significant effect on NGAL associated acute kidney injury. Nevertheless, there were no postoperative complications in these patients. We think that fluid therapy with PVI can be used in laparoscopic colorectal surgeries to avoid complications caused by fluid load.

**Key Words:** Laparoscopic Colorectal Surgery, Acute Kidney Injury, PVI, NGAL

## Giriş

Laparoskopik girişimler, literatürde birçok avantajı nedeni ile günümüzde sıklıkla tercih edilse de intraabdominal basınç artışına bağlı olumsuz sistemik etkileri bulunmaktadır (1). İntraabdominal basınç artışı sonucu sistemik vasküler direnç (SVR) ve ortalama arter basıncı (OAB) artar, inferior vena kavada basıya bağlı venöz dönüşte azalma olur ve kardiyak output azalır (2). İntraoperatif dönemdeki karbondioksit (CO<sub>2</sub>) pnömoperitoniyumu uzun süreli devam ederse renal kan akımı azalır dolayısıyla glomerüler filtrasyon oranında (GFR) ve idrar çıkışında azalma olur (2).

Akut böbrek hasarı (ABH), KDIGO kriterlerine göre 48 saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dL'lik bir artış, veya idrar miktarında azalma (6 saatten uzun süreli olarak saatte <0,5 mL/kg) veya kreatinin düzeylerinde 7 gün içinde 1,5 kat artış görülmesi olarak tanımlanır (3). ABH tanısını erken evrede koyabilmek mortalite ve morbiditeyi önemli ölçüde azaltır. Klinik rutinde kullanılan kreatinin ABH ile ilgili erken dönemde bilgi vermede yetersizdir. ABH'nin daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak yeni biyomarkerlar vardır ve bunlar arasında en spesifik olan plazma nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalindir (NGAL) (4). NGAL böbrekte iskemik hasar sonrası düzeyi en fazla artan proteinlerdendir. NGAL proteininin hayvan modellerinde iskemik ve nefrotoksik ABH'de böbrek tübül hücrelerinde de arttığı hem plazmada hem de idrarda düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (5).

Perioperatif dönemde hastanın sıvı durumunun dengede tutulması postoperatif morbidite ve mortalite açısından kritik önem taşımaktadır. Postoperatif dönemde sonuçları iyileştirmede temel anahtarlardan biri de "hedefe yönelik sıvı yönetimidir". Perioperatif hedefe yönelik sıvı tedavisi teknolojilerinin kullanımı anestezi hastayı yakından monitörize etmesine ve yarar ile risk arasındaki hassas dengeyi kurmasına yardımcı olur (6). Bu amaçla non-invaziv, dinamik hemodinamik ölçümlerden biri olan Pleth değişkenlik indeksi (Pleth variability index-PVI) parametresi tercih edilen yöntemlerden birisidir.

Çalışmamızın hipotezi, laparoskopik kolorektal cerrahilerde PVI ile sıvı tedavisi optimizasyonu yapılan hastalarda doku perfüzyonu ve kardiyak output daha stabil seyredeceği

için konvansiyonel yöntemle sıvı tedavisi yapılan hastalara göre daha az sıvı verilmesine rağmen daha az renal hasar görüleceğidir. Aynı zamanda PVI monitorizasyonu ile sıvı tedavisinin optimizasyonu sağlanarak fazla sıvı yükünün getirdiği postoperatif komplikasyonlardan da kaçınılacaktır. Olası akut renal hasarı saptayabilmek için pNGAL düzeyi kullanıldı.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Ameliyathaneleri'nde yapılmış prospektif, randomize, tek merkezli, kontrollü bir çalışmadır. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (karar no: 15-823-16, tarih: 10.10.2016) ve gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alınan, elektif laparoskopik kolorektal cerrahi uygulanan, ASA 1-2, cerrahi süresi en az 2 saat olan, 18-75 yaş arasında toplam 29 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, kooperasyon kurulamayan, demans ve kognitif disfonksiyonu olan, öncesinde bilinen böbrek yetmezliği olan, kas hastalığı, santral sinir sistemi hastalığı, bilinen aritmisi olan ya da intraoperatif aritmi gelişen hastalar, konjestif kalp yetmezliği olan hastalar, diabetes mellitus tanısı olan ve kullanılacak ilaçlara alerjisi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar bilgisayar programı ile randomize edildikten sonra, Grup 1 (PVI monitörizasyonu ile sıvı tedavisi alan n=15) ve Grup 2 (konvansiyonel yöntemle sıvı tedavisi alan n=14) olarak 2 gruba ayrıldı. Tüm hastalara intramüsküler 0,5 mg atropin + 25 mg aldolan ile premedikasyon uygulandı. Hastalar operasyon odasına alındığında elektrokardiyografi, non-invaziv kan basıncı, periferik oksijen satürasyonu (SpO<sub>2</sub>), bispektral indeks (BIS) ve vücut sıcaklığı monitörizasyonları yapıldıktan sonra 0,03 mg/kg midazolam i.v. uygulandı. Tüm hastalara induksiyonda 5-7 mg/kg sodyum pentotal, 0,6-1 mg/kg rokuronyum ve ardından 0,5 mcg/kg remifentanil uygulandı. Hasta uygun boyutta endotrakeal tüple entübe edildikten sonra anestezi idamesi BIS düzeyi 40-60 olacak şekilde %50 O<sub>2</sub> + %50 N<sub>2</sub>O ve sevofluran ile sağlandı. Hasta mekanik ventilatöre bağlandıktan sonra yakın hemodinamik takip için invaziv arteriyel kan basıncı monitörizasyonu yapıldı. PVI ile hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulanacak hasta grubuna pulse oksimetre (MassimoTM Irvine, California, USA) de bu aşamada takıldı ve değerler takip edildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda cerrahinin başlangıcından sonuna dek OAB  $\geq 65$  mmHg tutuldu ve arteriyel kan gazı takibi ile hastaların hipoksemik, hiperkarbik olmasının önüne geçildi. Tüm hastalara akciğer koruyucu mekanik ventilasyon kurallarına uygun olarak 4-6 L/kg olacak şekilde tidal volüm ve 6-10 mm H<sub>2</sub>O olacak şekilde PEEP uygulanarak basınç kontrollü volüm garantili ventilasyon modunda mekanik ventilatör desteği sağlandı. Tüm hastaların idrar çıkışı saatlik takip edildi. Bütün hastalara intraabdominal basınç 14-15 mmHg olacak şekilde CO<sub>2</sub> insuflasyonu uygulandı.

Hastalar aldıkları sıvı tedavisine göre 2 gruba ayrıldı:

-PVI ile hedefe yönelik sıvı tedavisi alanlar:

Bu gruptaki hastalara Cannesson ve ark. (7) yaptığı çalışma baz alınarak indüksiyondan cerrahi başlangıcına kadar 500 mL kristaloid infüzyonu yapıldı. Sonrasında 2 mL/kg/h ile idame kristaloid verildi. Özefageal doppler ile stroke volüm ölçen çalışmalarda kullanılan standart algoritmaya göre intraoperatif 5 dk boyunca PVI  $> \%14$  olursa 250 mL kristaloid iv bolus verildi (8). Bolus infüzyonunda 5 dk sonra PVI  $> \%14$  tekrarlırsa 250 mL kristaloid i.v. bolus tekrar verildi. PVI değişiklikleri ve sıvı boluslarına olan yanıtlar kaydedildi. Tekrar eden boluslara rağmen PVI cevabı yoksa ve MAP  $< 65$  mmHg ise vazokonstriktör ilaç başlandı.

-Konvansiyonel sıvı tedavisi alanlar:

Bu gruptaki hastalara 4-2-1 kuralına göre konvansiyonel sıvı tedavisi uygulandı. İdame 4-6 mL/kg/h kristaloid verildi. Kan kaybı  $> 50$  mL, MAP  $< 65$  mmHg olduğunda 250 mL kristaloid bolus yapıldı. Hastada oligüri olduğunda 250 mL kristaloid bolus yapıldı.

ABH tespit etmek için tüm hastalardan pneumoperitonyum öncesi (T0), pneumoperitonyum sonrası 6. saat (T1) ve 12. saatte (T2) NGAL seviyesi için örnek alındı. NGAL için alınan örnekler 3000 rpm'de 10 dk santrifüj edildikten sonra  $-80$  °C'de saklandı. Plazma NGAL örnekleri BioVendor'un Human

Lipocalin-2/NGAL ELISA kitleri (Brno. Czech Republic) ile Automatic Micro ELISA Reader ELX 808 kullanılarak çalışıldı (BIO-Tek® Instruments Inc., Winooski, VT, USA). Bazal NGAL değerlerine göre 6. ve 12. saatte NGAL değerlerindeki artışlar değerlendirildi.

Ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 24. ve 48. saat kreatinin düzeyi, intraoperatif toplam aldığı sıvı miktarı, intraoperatif ve postoperatif saatlik idrar çıkışı, anestezi, cerrahi ve pnömoperitonyum, yoğun bakım ve hastanede kalış süresine bakıldı. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda indüksiyon sonrası bazal arter kan gazı alındıktan sonra pnömoperitonyumun 30. dakikasında 60. dakikasında ve sonra takip eden her 60 dakikada bir arter kan gazı takibi yapıldı ve laktat değerleri kaydedildi. Hastalar postoperatif 30 gün boyunca komplikasyon açısından takip edildi. Postoperatif ağrı kontrolü 100 mg tramadol ve 1000 mg parasetamol i.v. infüzyon sonrasında i.v. tramadol PCA ile sağlandı.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel çalışma Statistical Package for the Social Sciences 15.0 (SPSS 15.0, SPSS Inc, Chicago, IL) yazılımı kullanılarak yapıldı. Veriler "ortalama  $\pm$  standart sapma" şeklinde ifade edildi. Non-parametrik veriler yüzde olarak ifade edildi ve gerektiğinde karşılaştırma amacıyla ki-kare testi kullanıldı. İki grup karşılaştırmaları için "independent samples t-test" kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson korelasyon testi ile yapıldı. Güvenlik aralığı  $\%95$  olarak belirlendi ve p değerinin ( $p < 0,05$ ) küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Final analize 29 hastanın dahil olduğu çalışmamızda, toplam olarak bütün hastaların ortalama yaşının  $55,41 \pm 13,77$  yıl ve vücut kitle indeksini (VKİ) de  $27,06 \pm 3,42$  olarak saptadık. Demografik verilerin gruplar arası karşılaştırmalı verilerinin dağılımı Tablo 1'de görülmektedir.

**Tablo 1: Demografik verilerin karşılaştırılması**

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=14)	p-değeri
<b>Cinsiyet</b>			
Kadın	7 (%46,7)	5 (%35,7)	p=0,55
Erkek	8 (%53,3)	9 (%58,6)	
<b>VKİ</b>	25,9 $\pm$ 3,37	28,2 $\pm$ 3,2	p=0,08
<b>ASA</b>			
I	11	6	p=0,13
II	4	8	
<b>Anestezi Süresi (dk) (Min.-Maks.)</b>	311 $\pm$ 70 (185-400)	349 $\pm$ 95 (205-510)	p=0,23
<b>Cerrahi Süresi (dk) (Min.-Maks.)</b>	271 $\pm$ 69 (145-396)	298 $\pm$ 87 (175-450)	p=0,374
<b>Pnömoperitonyum Süresi (dk) (Min.-Maks.)</b>	189 $\pm$ 56 (100-310)	180 $\pm$ 62 (120-290)	p=0,69

Ort.  $\pm$  SS: Ortalama  $\pm$  Standart sapma

p $< 0,05$ = İstatistiksel olarak anlamlı

Min.-Maks.: Minimum-maximum, VKİ: Vücut kitle indeksi, ASA: American Society of Anesthesiologist

Her iki gruptaki hastaların plazma NGAL değerlerine ve bu değerlerin gruplar arasındaki farkına bakıldı (Tablo 2). T0, T1 ve T2'de grupların NGAL değerleri arasında istatistiki bir fark saptanmadı ( $p<0,05$ ).

Şekil 1'de görüldüğü üzere, her iki gruptaki NGAL'nin zaman içinde artış trendi ve bu trendin gruplar arasındaki farkına bakıldı. NGAL'in T0, T1 ve T2 zamanlarında elde edilen sonuçlar karşılaştırıldığında T0-T1 ve T0-T2 arasındaki artış farkının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). T1-T2 arasında ise anlamlı fark bulunmadı. Gruplar karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,256$ ) (Şekil 1).

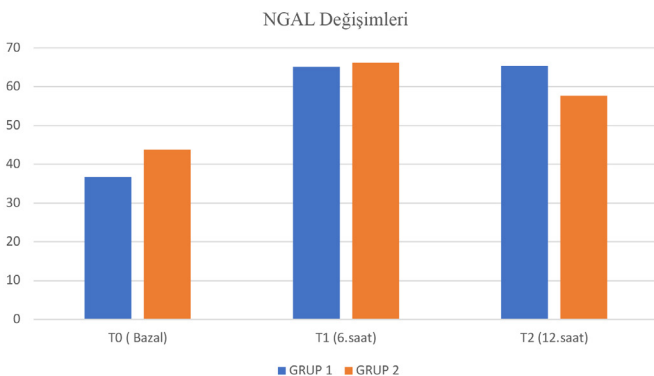
NGAL değerleri ile anestezi, cerrahi ve pnömoperitonyum süreleri arasında korelasyona bakıldığında bu sürelerin NGAL değerlerini etkilemediği; ancak pnömoperitonyum süresi ile NGAL değerlerinin artışının sınırdan anlamsız olduğu dikkat çekti ( $p>0,05$ ).

Grupların aldıkları sıvı miktarı ve idrar outputları karşılaştırıldı. Grup 1'de intraoperatif alınan ortalama sıvı miktarı  $1829\pm757$  mL iken Grup 2'de bu miktar  $3714\pm1172$  mL idi. Gruplar arasındaki karşılaştırmada aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Grup 1'de intraoperatif idrar outputu ortalama  $595\pm392$  mL iken Grup 2'de  $775\pm524$  mL idi. Gruplar arasındaki bu fark karşılaştırıldığında aradaki

**Tablo 2: Grupların zamana göre NGAL değeri**

Zaman-Grup	Plazma NGAL	p-değeri
<b>T0</b>		
Grup 1	$36,75\pm14,79$ ng/mL	0,426
Grup 2	$43,74\pm35,19$ ng/mL	
<b>T1</b>		
Grup 1	$65,08\pm23,69$ ng/mL	0,970
Grup 2	$66,17\pm22,45$ ng/mL	
<b>T2</b>		
Grup 1	$65,39\pm24,70$ ng/mL	0,420
Grup 2	$57,67\pm25,72$ ng/mL	

pneumoperitonyum öncesi (T0), pneumoperitonyum sonrası 6. saat (T1) ve 12. saatte (T2)  
Ort.  $\pm$  SS: Ortalama  $\pm$  Standart sapma  
 $p<0,05$ = İstatistiksel olarak anlamlı  
NGAL: Nörofil jelatinaz ilişkili lipokalın



**Şekil 1:** NGAL değerinin zaman içinde değişiminin gruplar arası farkı  
NGAL: Nörofil jelatinaz ilişkili lipokalın

farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ( $p=0,301$ ) (Tablo 3).

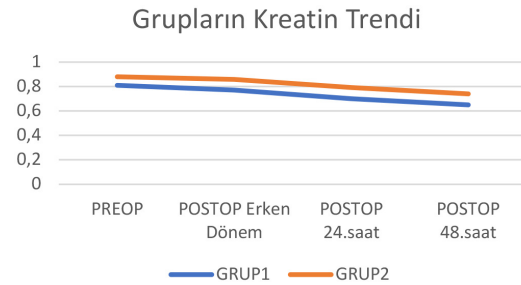
Grupların preoperatif ve postoperatif erken dönem, 24. saat ve 48. saat kreatin değerleri benzerdi. Kreatin değerleri postoperatif düşüş gösterdi ve bu düşüş her iki grupta benzerdi (Şekil 2). Kreatin değerlerinin zaman içindeki değişimi kendi arasında karşılaştırıldı ve bazal kreatin değerinden erken dönem kreatine değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken, bazal-24. saat, bazal-48. saat ve 24. saat-48. saat arasındaki ortalama kreatin değeri azalışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

Grupların GFR değerleri kısa MDRD formülü kullanılarak hesaplandı. Buna göre GFR değerleri preop ve postop 48. saat benzerdi ve GFR'deki postoperatif artış her iki grupta benzerdi ( $p>0,05$ ) (Şekil 3).

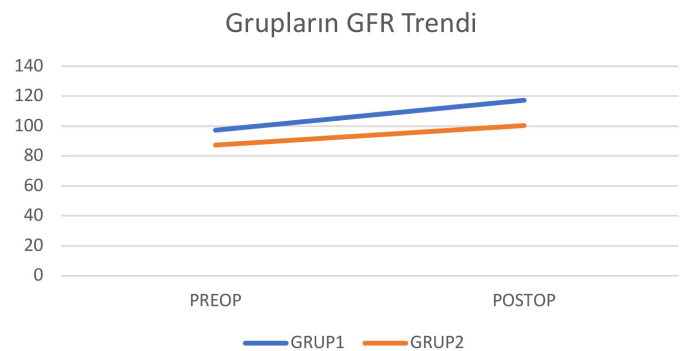
**Tablo 3: Grupların alınan sıvı ve idrar outputu açısından karşılaştırılması**

Grup	İntraoperatif Alınan Sıvı (MI) (Min.-Maks.)	İntraoperatif İdrar Outputu (MI) (Min.-Maks.)
Grup 1	$1829\pm757$ mL (930-3480 mL)	$595\pm392$ mL (200-1600 mL)
Grup 2	$3714\pm1172$ mL (1500-6000 mL)	$775\pm524$ mL (120-1700 mL)
p-değeri	$<0,001$	0,301

Ort.  $\pm$  SS: Ortalama  $\pm$  Standart sapma



**Şekil 2:** Grupların preop ve postop kreatin değerleri



**Şekil 3:** Grupların preop ve postop GFR trendi  
GFR: Glomerüler filtrasyon oranı

Yapılan takiplere göre laktat Grup 1'de ortalama  $0,57 \pm 0,11$ 'den  $0,7 \pm 0,97$ 'ye yükselirken Grup 2'de ortalama  $0,85 \pm 0,12$ 'den  $0,93 \pm 0,1$ 'e yükseldi. Laktatın zaman içinde artışı istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,02$ ). Laktat değerleri her iki grupta karşılaştırıldığında Grup 1'de laktatın daha düşük olduğu görüldü ve gruplar arası fark anlamlı bulundu ( $p=0,045$ ).

Bazal NGAL (T0) ve 6. saatteki NGAL pik değeri (T1) arasındaki anlamlı olan artış farkı intraoperatif laktat artış farkı ile yüzde değer hesaplanarak karşılaştırıldı. Bu iki parametre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmadı ( $p=0,732$ ).

Her iki grupta hastaların operasyon sonrası yoğun bakım ünitesinde ve serviste yatış süreleri kaydedildi. Postoperatif komplikasyon açısından her iki gruptaki hastalar takip edildi (Tablo 4). Bu süreler bakıldığında Grup 2'de üç ölçümün de daha uzun olduğu görüldü; ancak süreler karşılaştırıldığında gruplar arasında yoğun bakımda yatış süresi, serviste yatış süresi ve hastanede toplam yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Her iki gruptaki hastalar da postoperatif komplikasyon görülme sıklığı açısından takip edildi. Yapılan takiplerde Grup 1'deki hastalarda postoperatif komplikasyon görülmezken, Grup 2'de 2 hastada postoperatif komplikasyonlar olduğunu saptadık. Bir hastada hem yara yeri enfeksiyonu hem non-invaziv solunum desteği gerektiren plevral efüzyon görülürken; bir başka hastada ise atelektazi ve plevral efüzyona rastlandı. Grup 2'de komplikasyon görülme oranı %23,1 olarak hesaplandı; ancak iki grup komplikasyon açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,087$ ).

## Tartışma

Bu çalışmada laparoskopik kolorektal cerrahilerde PVI monitorizasyonu ile hedefe yönelik sıvı tedavisi ve konvansiyonel sıvı tedavisi rejimlerinin ABH'ye etkisi araştırıldı. Böbrek hasarını göstermede renal iskemik hasar biyomarkerlarından NGAL kullanıldı. Bazal değer ile 6. ve 12. saat arasında artış farkı her

**Tablo 4: Her iki grupta hastaların yoğun bakım ünitesinde, serviste ve hastanede yatış süreleri**

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=14)	p-değeri
Yoğun bakım yatış (gün) (Min.-Maks.)	$2,20 \pm 0,414$ (2-3)	$2,50 \pm 0,65$ (2-4)	$p>0,05$
Serviste yatış (gün) (Min.-Maks.)	$5,8 \pm 2,305$ (3-9)	$7,07 \pm 4,779$ (3-20)	$p>0,05$
Hastanede yatış (gün) (Min.-Maks.)	$8 \pm 2,36$ (5-11)	$9,50 \pm 4,816$ (5-22)	$p>0,05$

Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma  
 $p<0,05$ = İstatistiksel olarak anlamlı  
 Min.-Maks.: Minimum-maximum

iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı idi ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Grup1'de intraoperatif verilen sıvı miktarı farkı istatistiksel olarak anlamlı derecede az olarak bulundu. Bu çalışmada hastalara, PVI ile hedefe yönelik sıvı tedavisi uygulandığında konvansiyonel yöntemle göre daha az sıvı verilmiştir ve böbrek hasarı üzerine etkiler benzer bulunmuştur.

Laparoskopik kolorektal cerrahinin intraoperatif yönetimi gerek sıvı replasmanının optimizasyonu gerekse uzun süreli trendelenburg pozisyonu ve intraabdominal basınç artışı altında mekanik ventilatör desteğinin optimizasyonunun sağlanması nedeni ile anestezi uzmanları için önem taşımaktadır. Laparoskopik girişimler sırasında intraabdominal basınç artışı sonucu SVR ve OAB artar, inferior vena kavada basıya bağlı venöz dönüş ve kardiyak output azalır. İntraoperatif CO<sub>2</sub> pnömoperitonyumu uzun süreli devam ederse renal kan akımı azalır GFR ve idrar çıkışında azalma olur (2). İntraabdominal basınç artışına bağlı böbrek kan akımında meydana gelen azalma sonucu erken dönemde renal hasar meydana gelebilir (2,9).

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan kreatinin hastanın yaşına, cinsiyetine, kas kitlesine göre değişir ve renal fonksiyonlarda yaklaşık %50 azalma olmadan yükselmeyebilir (10,11). Bu nedenle ABH'nin daha erken dönemde tanınmasını sağlayacak yeni biyomarkerlar geliştirilmiştir. Bunlar arasında en spesifik olan plazma NGAL'dir (4). ABH gelişiminden sonraki 2 saat gibi kısa süre içinde hem serumda hem de idrarda saptandığından böbreğin tropoini diye de adlandırılmaktadır (12).

Ameliyat Sonrası Gelişmiş İyileşme (Enhanced Recovery After Surgery-ERAS) çalışma grubu elektif kolon ameliyatlarından sonra iyileşmenin hızlandırılması için bir protokol geliştirmiştir (13). Bu protokole cerrahi ve anestezide kanıta dayalı yeni yaklaşımlar önerilmektedir. Bu yeni protokolün uygulanması ile postoperatif dönemde oral gıda alımını kolaylaştırdığı, hızlandırdığı ve hastanede kalış süresini belirgin olarak kısalttığı görülmüştür (13). Övolemiyi korumak için çok kısıtlayıcı ya da liberal sıvı rejimlerinden kaçınılmalı, perioperatif dönemde kişiye özel sıvı tedavinin kolay takibi ve optimal oksijen transportunun sağlanması için gelişmiş hemodinamik monitorizasyonun uygulanması önerilmektedir (13).

Mishra ve ark. (5) tarafından 71 pediatrik hasta ile yapılmış, bir çalışmada hastalarda serum ve idrarda NGAL ölçümleri yapılmış, ve kreatininde bazale göre %50 artış, ABH olarak değerlendirilmiştir. Kardiyopulmoner by-pass ile ilişkili ABH'de serum kreatinini 24-48 saat içinde yükselmeye başlarken, serum ve idrarda NGAL düzeylerinin 2 saat içinde yükselmeye başladığı görülmüştür (5). Operasyon sonrası 2. saatteki idrar NGAL düzeyleri ABH için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

Armaly ve Abassi (14) derlemesinde artmış, intraabdominal basıncın birçok organı etkilediği ve en çok etkilenen organın ise böbrek olduğu belirtilmiştir. CO<sub>2</sub> pnömoperitonyumu, intraabdominal basınç artışı sonucu renal fonksiyonları da etkilemektedir. İdrar çıkışı, renal plazma akımı, glomerüler filtrasyon hızında azalma görülür. Artmış intraabdominal basıncın renal parankim üzerine lokal direkt etkisi olabileceği gibi, renal arter ve ven üzerinde de kompresyon etkisi olabilir. Vena kava kompresyonu da anüri etiolojisinde rol oynar. Bu bilgilerden yola çıkarak pnömoperitonyum süresi ile NGAL artışı arasında pozitif yönde bir ilişki olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamızda her iki grupta NGAL değişimi cerrahi ve anestezi süresi ile ilişkili bulunmazken, pnömoperitonyum süresi ile olan ilişkisi sınırdan anlamsız bulunmuştur. Bulduğumuz sonucun sınırdan anlamsız olmasında örneklem kümesinin küçük olması bir faktör olabilir.

Bizim çalışmamızda her iki gruptaki tüm hastalarda NGAL 6. saatte bazale göre anlamlı olarak yükselmiş olsa da her iki grupta da postoperatif kreatin değerlerinin preoperatif kreatin değerine göre azalmış olduğu görülmüştür. GFR değerleri de buna paralel olarak artış göstermiştir. Mekanik ventilatör ayarlarının hipoksemiye izin vermeyecek şekilde düzenlenmesi ve hem konvansiyonel yöntemle hemde PVI takibi ile yapılan sıvı replasman tedavisinin başarısı ile ilişkilendirilmiştir.

Çalışmamızda NGAL değerleri her iki grupta da benzer değişim trendi gösterdi. Zamanlar arasındaki fark tek tek karşılaştırıldığında T0'dan T1'e ve T0'dan T2'ye artışın anlamlı olduğu görüldü. Bu artışın ilk olarak görüldüğü dönem hastalarda pnömoperitonyum başlangıcından sonraki 6. saatti. Türkmen ve ark. (15) tarafından yoğun bakım ünitesinde yatan 40 hastada yapılan bir çalışmada, hastaların bazal ve radyokontrast madde aldıktan 6 saat sonra serum NGAL değerlerine bakılmıştır. Bu çalışmada radyokontrast madde ilişkili nefropati gelişen hastalarda 6. saat serum NGAL artışı ve bu artışın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Aynı hasta grubunda kreatin yükselişi ise 24-48 saat arasında görülmüştür (15). Bu çalışmadan elde edilen sonuçla bizim çalışmamızdaki 6. saat NGAL değişiminin benzer olduğu görüldü.

Forget ve ark. (16) yaptığı 82 hastanın dahil olduğu çalışmada PVI ile sıvı replasmanı yapılan gastrointestinal ve hepatobiliyer cerrahi geçiren hastalarda preoperatif değerlere kıyasla intraoperatif ve postoperatif 48. saat laktat düzeyleri PVI grubunda daha az sıvı replasmanı yapılmasına rağmen anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Bizim çalışmamızda intraoperatif dönemde Grup 1'e dahil olan hastalarımızda intraoperatif laktat daha düşük değer olduğu görüldü.

Gruplar postoperatif komplikasyonlar ve hastanede yatış süreleri açısından da karşılaştırıldığında hastanede ve yoğun bakım ünitesinde yatış süreleri benzerdi. Konvansiyonel grupta 4 hastada postoperatif komplikasyon geliştiği gözlemlendi.

Bu hastaların üçünde ortak komplikasyon olarak atelektazi görülürken birinde yoğun bakım ünitesinde non-invaziv solunum desteğine ihtiyaç duyulmuştur. Atelektazi görülen iki hastada plevral efüzyonda saptanmıştır. Bu hastaların verileri incelendiğinde risk faktörü olarak iki hastada yüksek VKİ ve bir hastada uzun pnömoperitonyum süresi görülmüştür. He ve ark. (17) 43 çalışmayı kapsayan ve obez hastalarla non-obez hastaların laparoskopik kolorektal cerrahi sonuçlarını da içeren derlemelerinde yüksek VKİ ile postoperatif komplikasyon görülme sıklığının arttığı bulunmuştur. Bu derlemede obez hastalarda yara yeri enfeksiyonu, anastomoz kaçağı, hemoraji, ileus, pulmoner komplikasyonlar, renal hasarda artış olduğu belirtilmiştir (17). Muñoz ve ark. (18) laparoskopik sleeve gastrektomi yapılmış 115 obez hastada yaptıkları bir çalışmada hastalar Flo-Trac aracılığı ile SV ölçülerek hedefe yönelik sıvı tedavisi yapılanlar ve konvansiyonel yöntemle sıvı tedavisi yapılanlar olarak 2 gruba ayrılmış. Hedefe yönelik sıvı tedavisi alan hastalarda postoperatif bulantı-kusma oranı ve hastanede yatış süresi daha az bulunmuştur. Bu bilgilere dayanarak obez hastalarda laparoskopik cerrahi uygulanırken hedefe yönelik sıvı tedavisi postoperatif komplikasyonları önleme açısından daha yararlı olabilir.

Bizim çalışmamıza benzer şekilde literatürde komplikasyon sonuçları arasında anlamlı farklılık tespit edemeyen çalışmalar da mevcuttur (16). Lopes ve ark.'nın (19) gastrointestinal ve ürolojik cerrahi geçirecek American Society of Anesthesiologist (ASA) 2, 3, 4 olan 33 hastada yaptığı bir çalışmada; PPV ile hedefe yönelik sıvı tedavisi alan ve konvansiyonel yöntemle sıvı tedavisi alan hastalar karşılaştırılmış ve hedefe yönelik sıvı tedavisi alan hastalarda postoperatif komplikasyon anlamlı olarak daha az bulunmuştur. Aynı zamanda bu hastaların hastanede yatış süresi, mortalite-morbidite oranları ve yoğun bakımda yatış oranları da konvansiyonel yöntemle sıvı tedavisi alan hastalara oranla az bulunmuştur. Colquhoun ve ark. (20) yaptığı daha geniş çaplı bir çalışmada PVI kullanılarak ERAS protokolü uygulanmış ve hastanede kalış süresi, barsak fonksiyonlarının geri dönmesi, PVI kullanılan grupta konvansiyonel gruba oranla daha kısa sürmüştür.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın limitasyonu, hasta sayımızın azlığı ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Daha yüksek örneklem sayılı ve çok merkezli çalışmaların bulgularımızı destekleyebileceği kanaatindeyiz.

### Sonuç

Günümüzde özellikle kolorektal cerrahilerde ERAS protokolünün gündeme gelmesi ile intraoperatif sıvı yönetiminin optimizasyonu anestezi uzmanları için önemli hale gelmiştir. Kolorektal cerrahilerde postoperatif komplikasyonları,

hastanede kalış süresini ve maliyeti azaltmada kısıtlı sıvı tedavisinin önemi birçok çalışmada vurgulanmıştır. Burda önemli olan doku perfüzyonunu ve hemodinamiyi bozmadan sıvı kısıtlaması yapabilmektir. PVI hem non invaziv oluşu hem de ucuz oluşu nedeni ile bu yöntemler arasında ön plana çıkmış ve sıvı optimizasyonunu invaziv monitörler kadar sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu nedenle günlük klinik pratiğimizde kullanabileceğimiz güvenilir bir yöntem olduğu kanaatini taşıyoruz. Laparoskopik kolorektal cerrahilerde PVI ile sıvı tedavisinin ABH üzerine etkisi konvansiyonel sıvı tedavisi ile benzerdi. Her iki sıvı yönetiminde de laparoskopik cerrahinin renal hasar yarattığı; fakat bunun klinik olarak önemli olmadığı görüldü. Aşırı volüm yükünün neden olduğu postoperatif komplikasyonlar hedefe yönelik sıvı tedavisi yaklaşımı ile önlenabilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay (karar no: 15-823-16, tarih: 10.10.2016) alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Hastalardan gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışından olan kişiler tarafından değerlendirildi.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: S.B., S.K.E., C.A., A.A.Y., Dizayn: S.B., S.K.E., C.A., A.A.Y., Veri Toplama veya İşleme: S.B., S.K.E., C.A., A.A.Y., Analiz veya Yorumlama: S.B., S.K.E., C.A., A.A.Y., Literatür Arama: S.B., S.K.E., C.A., A.A.Y., Yazan: S.B., S.K.E., C.A., A.A.Y.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

### Kaynaklar

- Joris JL: Anesthesia for laparoscopic surgery. In Miller RD (ed): Anesthesia, Churchill Livingstone, 5 th ed. Philadelphia, 2000. p. 2003-2023
- Diebel LN, Wilson RF, Dulchavsky SA, et al. Effect of increased intra-abdominal pressure on hepatic arterial, portal venous, and hepatic microcirculatory blood flow. J Trauma. 1992;33:279-282.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8:R204-R212.
- Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. Br J Anaesth. 2015;115 Suppl 2:ii3-ii14.
- Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. Lancet. 2005;365:1231-1238.
- Bellamy MC. Wet, dry or something else? Br J Anaesth. 2006;97:755-757.
- Cannesson M, Desebbe O, Rosamel P, et al. Pleth variability index to monitor the respiratory variations in the pulse oximeter plethysmographic waveform amplitude and predict fluid responsiveness in the operating theatre. Br J Anaesth. 2008;101:200-206.
- Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, et al. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. Br J Surg. 2006;93:1069-1076.
- Hashikura Y, Kawasaki S, Munakata Y, et al. Effects of peritoneal insufflation on hepatic and renal blood flow. Surg Endosc. 1994;8:759-761.
- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care. 2004;8:R204-R212.
- Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:1314-1319.
- Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a promising biomarker for human acute kidney injury. Biomark Med. 2010;4:265-280.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. Clin Nutr. 2012;31:783-800.
- Armaly Z, Abassi Z. Deleterious Effects of Increased Intra-Abdominal Pressure on Kidney Function, Advances in Nephrology. 2014;731657:1-15.
- Türkmen F, Berber İ, Işıtmangil G, et al. The Predictive Value of NGAL in Radiocontrast-Induced Nephropathy. Turkish Nephrology Dialysis and Transplantation Journal, 2013;22:163-166.
- Forget P, Lois F, de Kock M. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management. Anesth Analg. 2010;111:910-914.
- He Y, Wang J, Bian H, et al. BMI as a Predictor for Perioperative Outcome of Laparoscopic Colorectal Surgery: a Pooled Analysis of Comparative Studies. Dis Colon Rectum. 2017;60:433-445.
- Muñoz JL, Gabaldón T, Miranda E, et al. Goal-Directed Fluid Therapy on Laparoscopic Sleeve Gastrectomy in Morbidly Obese Patients. Obes Surg. 2016;26:2648-2653.
- Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, et al. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. Crit Care. 2007;11:R100.
- Colquhoun D, Turrentine F, Rea K, et al. Implementing a Health System Wide Enhanced Recovery Program for Patients Undergoing Colorectal Surgery. The Anesthesiologists American Society of Anesthesiologists. 2014;A2010.

# Outcomes of Secondary Fistulotomy Performed After Primary Fistulotomy or Loose Seton According to Operating Room and Outpatient Conditions

## Gevşek Seton Tekniği ile Perianal Fistülün Kısmi İyileşmesinden Sonra Yapılan Fistülotomi Sonuçları

© Hakan Demir<sup>1</sup>, © Emre Gönüllü<sup>1</sup>, © Merve Yiğit<sup>1</sup>, © Gözde Çakırsoy Çakar<sup>2</sup>, © Recayi Çapoğlu<sup>1</sup>, © Kerem Karaman<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Türkiye

<sup>2</sup>Sakarya University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Sakarya, Türkiye

### Abstract

**Objectives:** Perianal fistula has a significant impact on the patient's quality of life, causing many problems ranging from pain and hygienic problems to sepsis. The primary aim of the present study is to compare the results of primary fistulotomy with fistulotomy following the loose seton technique. The secondary aim is to determine whether these surgical methods are affected by the operating room or polyclinic conditions in terms of disease course and complication rates.

**Materials and Methods:** A total of 382 patients who underwent surgery were retrospectively analyzed. Uncomplicated low intersphincteric and transsphincteric fistulas are included and high complex fistulas were excluded.

**Results:** Two hundred and twenty-eight patients underwent only fistulotomy, whereas 154 underwent fistulotomy following the partial healing process after loose seton. The recurrence significantly increases in horseshoes shaped fistulas ( $p=0.01$ ). In univariate Cox proportional hazard regression analysis, length of fistula tract is proportional with the recurrence rate ( $p=0.005$ ). In multivariate Cox proportional hazard regression models, transsphincteric fistula is an independent risk factor for recurrence ( $p=0.006$ ). The recurrence rate was significantly higher in transsphincteric fistulas than in intersphincteric fistulas among patients who underwent fistulotomy ( $p<0.001$ ). It was determined that neither the type of surgical technique nor the operation performed in the operating room or outpatient clinic conditions made a significant difference in terms of disease course and complication rates ( $p>0.05$ ).

**Conclusion:** Transsphincteric fistula is a risk factor for recurrence independent of the surgical technique. However, after a certain period of time following loose seton, secondary fistulotomy into the fistula channel reduces the recurrence rate. In addition, no significant difference was observed in terms of the course of the disease and recurrence after secondary fistulotomy whether it is performed in operating room or outpatient clinic conditions.

**Key Words:** Perianal Fistula, Seton Technique, Fistulotomy

### Öz

**Amaç:** Perianal fistül, hastanın yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Ağrıdan hijyenik sorunlara ve sepsise kadar birçok soruna neden olur. Bu çalışmanın birincil amacı primer fistülotomi ile gevşek seton tekniğini takiben yapılan fistülotomi sonuçlarını karşılaştırmaktır. İkincil amaç ise bu cerrahi yöntemlerin ameliyathane veya poliklinik koşullarından hastalık seyri ve komplikasyon oranları açısından etkilenip etkilenmediğini belirlemektir.

**Gereç ve Yöntem:** Cerrahi uygulanan toplam 382 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Komplike olmayan düşük intersfinkterik ve transsfinkterik fistüller dahil edildi ve yüksek kompleks fistüller hariç tutuldu.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hakan Demir, Sakarya University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Sakarya, Türkiye

Tel.: +90 532 464 19 54 E-posta: hakan-demir06@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5973-4605

Geliş Tarihi/Received: 31.08.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 14.09.2023



Copyright© 2023 The Author. Published by Galenos Publishing House on behalf of Ankara University Faculty of Medicine. This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License. Copyright© 2023 Yazar. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Bu eser, Creative Commons Non-Commercial 4.0 Uluslararası Lisansı altında lisanslanmıştır.



## Öz

**Bulgular:** İki yüz yirmi sekiz hastaya sadece fistülotomi uygulanırken, 154 hastaya gevşek seton sonrası kısmi iyileşme sürecini takiben fistülotomi uygulandı. At nalı şeklindeki fistüllerde rekürrens anlamlı olarak artmakta olduğu saptandı ( $p=0,01$ ). Tek değişkenli Cox orantılı hazard regresyon analizinde, fistül traktının uzunluğunun nüks oranını artırdığı saptandı ( $p=0,005$ ). Çok değişkenli Cox orantılı tehlike regresyon modellerinde, transsfinkterik fistül nüks için bağımsız bir risk faktörüdür ( $p=0,006$ ). Fistülotomi yapılan hastalarda nüks oranı transsfinkterik fistüllerde intersfinkterik fistüllere göre anlamlı olarak daha yüksektir ( $p<0,001$ ). Cerrahi tekniğin tipinin ve ameliyatın ameliyathane veya poliklinik şartlarında yapılmasının hastalık seyri ve komplikasyon oranları açısından anlamlı bir fark yaratmadığı belirlendi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Transsfinkterik fistül, cerrahi teknikten bağımsız olarak nüks için bağımsız bir risk faktörüdür. Ancak, gevşek seton tekniği sonrası kısmi iyileşme dönemini takiben sekonder fistülotomi yapıldığında nüks oranı azalmaktadır. Ameliyathane veya poliklinik şartlarında uygulanan fistülotomi veya seton tekniklerine bağlı olarak hastalığın seyri ve komplikasyon gelişimi açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Perianal Fistül, Seton Tekniği, Fistülotomi

## Introduction

Perianal fistula is an inflammatory pathway caused by an abscess in the intersphincteric space, most commonly between the perianal skin or perineum, due to cryptogenic infection of the anal canal. The incidence of anal fistula developing from anal abscess varies from 15 to 38% in various studies (1).

Perianal fistula has a significant impact on the patient's quality of life, causing many problems ranging from pain and hygienic problems to sepsis. The three-part external sphincter has led to the classification of fistula types explained by Parks for the first time. Simple fistulas contain uncomplicated low intersphincteric and transsphincteric fistulas. On the other hand, fistulotomy should not be attempted in complex fistulas such as suprasphincteric, extrasphincteric and high transsphincteric fistulas (2).

The management of perianal fistula remains one of the most challenging and controversial issues in colorectal surgery. Basic principles of the technique are evacuating the local infection, destroying the fistula tract, and preventing recurrence while preserving the natural sphincter function (3).

Traditionally, treatment of simple anal fistula involves opening the fistula tract by dividing all or part of the anal sphincter complex, depending on the anatomy of the fistula tract. However, although it is stated in guidelines that up to 30% of the external sphincter muscle can be cut without sacrificing fecal continence, most surgeons are reluctant to divide the external anal sphincter (4,5).

While success rates are around 90% in fistulotomy series, there is a difference between incontinence rates (0-53%). While this rate approaches nearly 0% in simple fistulas (mean 12%), it rises to 50% in high and complicated fistulas (mean 32%) (6).

Although sphincter-preserving methods have been tried to be applied in recent years, the gap between the recovery rates of the case results indicated in different articles and guide lines

shows that it cannot replace fistulotomy, which has recently been accepted as the gold standard (7,8).

Due to the density of the operating rooms and the large number of cases, it seems possible that a certain part of proctological diseases can be treated on an outpatient basis (9,10).

The primary aim of this retrospective study is to compare primary fistulotomy with fistulotomy performed after the closure of the secondary canals, that is, the formation of epidermis cells in the fistula canal, in patients with loose seton application. The secondary aim is to determine whether these surgical methods are affected by the operating room or polyclinic conditions in terms of disease course and complication rates.

## Materials and Methods

After approval from the Sakarya University Non-invasive Ethics Committee (protocol number: E-71522473-050.01.04-155064-207) patients who were operated for perianal fistula between August 2016 and June 2022 were retrospectively analyzed. Study patients were operated by a single surgeon. In the digital examination by using surgical instruments (e.g. stylets and forceps) performed under local anesthesia in the general surgery outpatient clinic; depending on the fibrosis status of the anal canal sphincters, it was decided to apply primary fistulotomy or loose seton. Fistulotomy was applied to those with a fistula tract under 2 cm with fibrosis. On the other hand, loose seton was preferred for patients whose fistula length extended to 4 cm without developing fibrosis.

Fistula type was determined by pelvic magnetic resonance imaging and endo-rectal ultrasound.

During the outpatient clinic examination; primary fistulotomy was performed in the outpatient clinic in patients with linear features, internal orifice, and fistula length of less than 2 cm with digital or surgical instruments. On the other hand, patients whose internal mouth could not be detected with

local anesthesia or whose external orifice and internal orifice curved towards 12 o'clock according to the jack-knife position (horseshoe-shaped fistula) were considered to have complicated anal fistula. First, imaging was performed with endoanal ultrasonography and magnetic Resonance Imaging, and then it was evaluated under general operating room conditions.

Simple intersphincteric and transsphincteric fistulas with a distance of less than 4 cm from the anus in both the outpatient clinic and the operating room were included in the study. According to the lithotomy position, anterior and especially anterior fistulas of female patients and complicated fistulas were excluded from the study.

As a seton, a perforated section of the 2.67 mm (0.8) CH minivac drain was used. Minivac drain was preferred to better close the secondary channels and to ensure easy placement of the laser tip if laser closure is required in patients at risk of developing incontinence due to secondary fistulotomy. In order to understand how long the loose seton should be kept for a minimum in fistula healing, patients who underwent secondary fistulotomy at 1, 2 and 3 months were examined in 3 different groups. Depending on the fibrotic healing process of the fistula canal, secondary fistulotomy was performed in the 1<sup>st</sup>, 2<sup>nd</sup> and 3<sup>rd</sup> months and the data were recorded. In patients who underwent both primary and secondary fistulotomy, those who passed the third month were called for 6-month follow-ups. At the same time, those who spent the third month without complications were considered to have fully recovered.

### Statistical Analysis

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, US). Kolmogorov-Smirnov test was used to investigate whether the normal distribution assumption was met. Categorical data were

expressed as numbers (n) and percentage (%) while quantitative data were given as mean  $\pm$  standard deviation and median (minimum-maximum). While the mean differences between groups were compared by Student's t-test, otherwise, Mann-Whitney U test was applied for comparisons of the not normally distributed data. Qualitative data were analyzed by  $\chi^2$  or Fisher's exact test, where appropriate. Recurrence-free survival (RFS) was computed by the method of Kaplan-Meier survival analyses and categorical variables were compared by the log-rank test. Crude survival (success) ratios and mean expected duration of life with 95% confidence intervals (CIs) for each sub-group were also calculated. Whether the associations between patients' demographic and clinical characteristics with RFS were statistically significant or not was examined by Univariate Cox's Proportional Hazard Regression models. Multiple Cox's proportional hazard regression models were generated in order to determine the best independent predictors which mostly affected on RFS after adjustment for clinically important factors. Hazard ratios (HR), 95% CIs and Wald statistics were also calculated for each independent variable. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

## Results

There was no significant difference between the groups in terms of age, gender, duration of disease, fistula shape, position, fecal contamination, location of fistula according to Goodsall's rule, compliance with Goodsall's rule, recurrence and follow-up time ( $p>0.05$ ). However, the mean fistula length was significantly higher in the loose seton technique group ( $p=0.004$ ). In addition, loose seton technique was significantly more performed in transsphincteric fistulas than the intersphincteric fistulas ( $p=0.002$ ), (Table 1).

**Table 1: Demographic and clinical characteristics of the cases according to the groups with and without loose seton**

<b>Age (year)</b>	42.6 $\pm$ 12.6	42.5 $\pm$ 12.7	42.9 $\pm$ 12.5	<b>0.729</b>
<b>Gender</b>				0.553
Male	279 (73.0%)	164 (71.9%)	115 (74.7%)	
Female	103 (27.0%)	64 (28.1%)	39 (25.3%)	
<b>Disease duration (months)</b>	12 (1-360)	12 (2-360)	24 (1-360)	0.192
<b>Length of fistula</b>	3.1 $\pm$ 1.2	2.9 $\pm$ 1.1	3.4 $\pm$ 1.4	<b>0.004</b>
<b>Type of fistula</b>				<b>0.002</b>
Intersphincteric	183 (47.9%)	124 (54.4%)	59 (38.3%)	
Transsphincteric	199 (52.1%)	104 (45.6%)	95 (61.7%)	
<b>Shape of fistula</b>				0.362
Horseshoe	11 (2.9%)	5 (2.2%)	6 (3.9%)	
Linear	371 (97.1%)	223 (97.8%)	148 (96.1%)	
<b>Position</b>				0.786
Jack knife	305 (79.8%)	181 (79.4%)	124 (80.5%)	
Litotomy	77 (20.2%)	47 (20.6%)	30 (19.5%)	

Table 1: Continued				
<b>Fecal soiling</b>	2 (0.5%)	1 (0.4%)	1 (0.6%)	>0.999
<b>Operation site</b>				0.601
Operating room	82 (21.5%)	51 (22.4%)	31 (20.1%)	
Policlinic	300 (78.5%)	177 (77.6%)	123 (79.9%)	
<b>Location of fistula according to Goodsall</b>				0.777
1	34 (8.9%)	20 (8.8%)	14 (9.1%)	
2	27 (7.1%)	18 (7.9%)	9 (5.8%)	
3	25 (6.5%)	13 (5.7%)	12 (7.8%)	
4	21 (5.5%)	16 (7.0%)	5 (3.2%)	
5	27 (7.1%)	18 (7.9%)	9 (5.8%)	
6	81 (21.2%)	47 (20.6%)	34 (22.1%)	
7	28 (7.3%)	14 (6.1%)	14 (9.1%)	
8	37 (9.7%)	22 (9.6%)	15 (9.7%)	
9	34 (8.9%)	23 (10.1%)	11 (7.1%)	
10	20 (5.2%)	10 (4.4%)	10 (6.5%)	
11	31 (8.1%)	17 (7.5%)	14 (9.1%)	
12	17 (4.5%)	10 (4.4%)	7 (4.5%)	
<b>Goodsall eligibility</b>				0.649
Yes	198 (51.8%)	116 (50.9%)	82 (53.2%)	
No	184 (48.2%)	112 (49.1%)	72 (46.8%)	
<b>Recurrence</b>	29 (7.6%)	18 (7.9%)	11 (7.1%)	0.940
<b>Follow-up time (months)</b>	32 (2-82)	32.5 (2-82)	30.5 (2-75)	0.111

In Table 2, the effects of demographic and clinical characteristics of the cases on RFS were analyzed by Kaplan-Meier survival analysis. Among all cases, 29 relapses developed, and the disease free survival (clinical success) rate was 92.4%. The mean RFS time of the cases was 75.8 (95% CI= 73.6-78.0) months. The Figure 1 shows the Kaplan-Meier curve for RFS in all cases. On the other hand, there was no statistically significant

difference in RFS according to gender, position, operation site, fistula according to Goodsall's rule, and compliance with Goodsall's rule ( $p>0.05$ ). There was a significant difference in the rate of recurrence according to fistula type ( $p<0.001$ ), and the rate of recurrence was higher in transsphincteric fistulas than in intersphincteric fistulas.

**Table 2: Effects of demographic and clinical characteristics of cases on recurrence-free survival - Kaplan-Meier survival analysis results**

	N	Recurrence (n)	Overall survival (%)	Recurrence free survival (month)*	Log-Rank	p-value
<b>Gender</b>					0.547	0.460
Male	279	23	91.8	75.2 (72.6-77.9)		
Female	103	6	94.2	73.6 (70.1-77.0)		
<b>Type of fistula</b>					14.163	<0.001
Intersphincteric	183	4	97.8	80.2 (78.5-81.9)		
Transsphincteric	199	25	87.4	69.2 (65.6-72.8)		
<b>Shape of fistula</b>					6.636	0.010
Horseshoe	11	3	72.7	52.6 (32.1-73.1)		
Linear	371	26	93.0	76.3 (74.1-78.4)		
<b>Position</b>					0.006	0.940
Jack knife	305	23	92.5	69.4 (67.2-71.6)		
Lithotomy	77	6	92.2	75.4 (70.4-80.5)		
<b>Operation site</b>					0.134	0.714
Operating room	82	7	91.5	74.9 (69.8-79.9)		
Policlinic	300	22	92.7	69.6 (67.4-71.8)		

Table 2: Continued

	N	Recurrence (n)	Overall survival (%)	Recurrence free survival (month)*	Log-Rank	p-value
<b>Location of fistula according to Goodsall</b>					16.221	0.133
1	34	2	94.1	34.0 (31.4-36.7)		
2	27	0	100.0	N/A		
3	25	1	96.0	60.6 (56.1-65.2)		
4	21	0	100.0	N/A		
5	27	2	92.6	63.2 (56.9-69.6)		
6	81	5	93.8	72.8 (68.3-77.2)		
7	28	3	89.3	68.8 (60.1-77.5)		
8	37	3	91.9	72.5 (65.4-79.5)		
9	34	2	94.1	70.7 (64.9-76.5)		
10	20	4	80.0	46.9 (37.1-56.6)		
11	31	6	80.6	52.2 (43.8-60.8)		
12	17	1	94.1	61.5 (54.9-68.1)		
<b>Goodsall eligibility</b>					2.264	0.132
Yes	198	19	90.4	74.3 (71.0-77.6)		
No	184	10	94.6	74.6 (72.0-77.3)		
<b>Type of operation</b>					0.071	0.790
Fistulotomy	228	18	92.1	75.6 (72.7-78.4)		
Loose seton	154	11	92.9	69.6 (66.6-72.7)		
<b>Duration of seton</b>					1.405	0.704
One month	102	9	91.2	67.9 (64.1-71.7)		
Two months	30	1	96.7	40.7 (38.4-43.1)		
Three months	27	1	96.3	32.5 (26.1-38.9)		
More than 3 months	7	0	100.0	N/A		
<b>Total</b>	<b>382</b>	<b>29</b>	<b>92.4</b>	<b>75.8 (73.6-78.0)</b>	-	-

\*Period of time without relapse

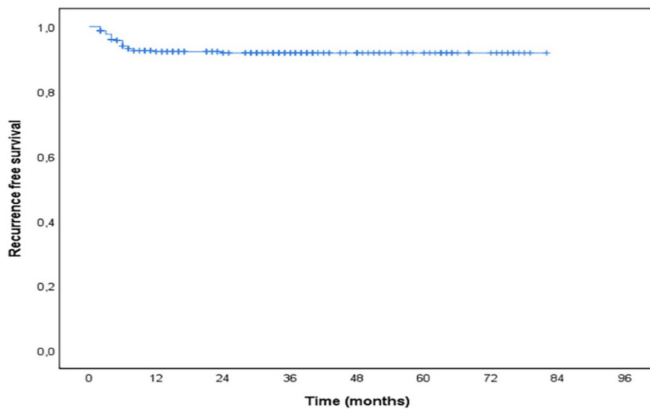


Figure 1: Kaplan-Meier curve for overall recurrence-free survival

Biopsies were taken from the base of the fistula of the patients who underwent secondary fistulotomy in the first, second and third months, and as a result of pathological examinations where the cuboid epithelium transformed into stratified squamous epithelium (Figure 2). It was observed that the epidermis was formed in the groups at the first month,

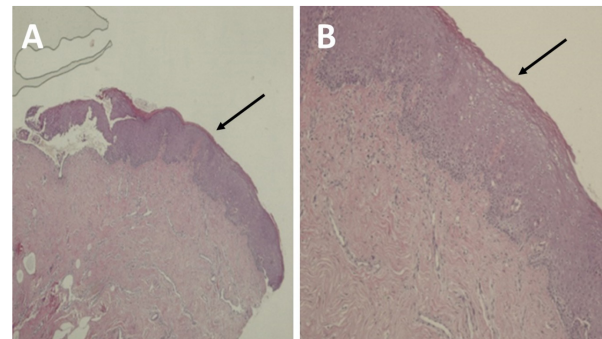
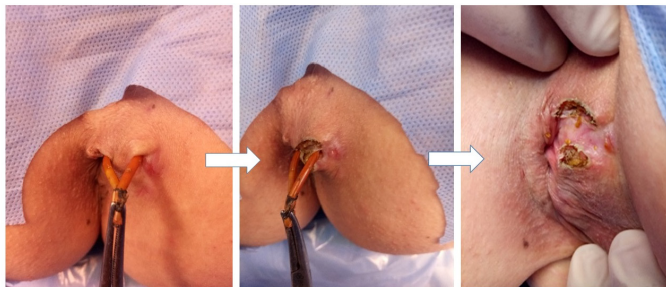


Figure 2: **A)** In the staining of the specimen sent in the first month with hematoxylin-eosin, inflammatory cell infiltration was observed, with a large amount of epithelialization on the surface of the tissue at 1/40 magnification, mononuclear cells predominantly observed in the tissue stroma. **B)** In the play sent in the third month; Staining with hematoxylin-eosin at 1/400 magnification showed stratified squamous epithelium on the surface, and mild mononuclear cells and inflammatory infiltration in the stroma

and the stromal infiltration was more. On the other hand, pathological examination of the canal biopsy of the patients who underwent fistulotomy in the third month showed a thicker epithelial layer with reduced stromal infiltration (Figure 3).

There was no significant difference between the fistulotomy group and the loose seton technique group in terms of RFS ( $p=0.790$ ), (Figure 4). Similarly, while no significant change was observed in the recurrence rate depending on the seton time ( $p=0.704$ ). It can be said that the clinical success rate increases in patients whose seton duration is more than 3 months, that is, the longer the seton is left in the patient (Table 2).

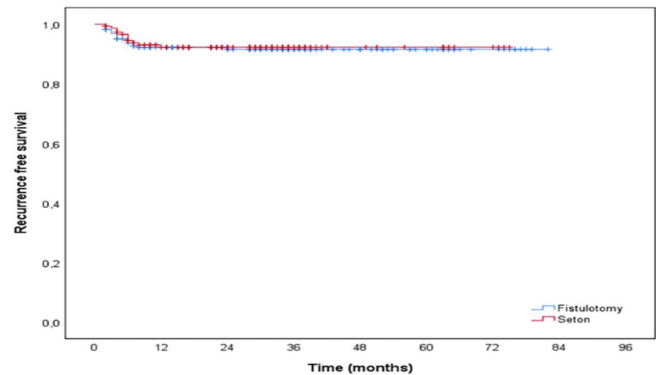
In Table 3; the effects of age, disease duration, and fistula size on RFS were analyzed by univariate Cox's proportional



**Figure 3:** Fistulotomy was performed 3 months after the loose seton was applied. A stratified squamous epithelium is observed at the end of the base of healed fistula

hazard regression analysis. While no statistically significant change was observed in the recurrence rate according to age and disease duration ( $p>0.05$ ), the recurrence rate increased statistically as the fistula length increased (HR=1.316, 95% CI= 1.088-1.592,  $p=0.005$ ).

In Table 4, there are proportional hazard regression models of the multivariate Cox, in which the combined effects of all possible factors that are thought to be effective on RFS are examined. According to model 1, transsphincteric fistula type was an independent risk factor for the development of recurrence independent of other factors (HR=5.298, 95%



**Figure 4:** Comparison of the fistulotomy and fistulotomy after loose seton groups according to recurrence free survival

**Table 3: Effects of age, disease duration, and fistula size on recurrence-free survival – results of univariate Cox proportional hazard regression analysis**

	Hazard ratio	95% Confidence interval	Wald	p-value
Age	0.997	0.969-1.026	0.037	0.847
Disease duration	0.995	0.984-1.005	0.993	0.319
Length of fistula	1.316	1.088-1.592	7.969	<b>0.005</b>

**Table 4: Examination of the combined effects of all possible factors thought to have an impact on recurrence-free survival – multivariate Cox proportional hazard regression models**

	Hazard ratio	95% Confidence interval	Wald	p-value
<b>Model 1</b>				
Age	0.994	0.965-1.024	0.151	0.697
Male	1.246	0.504-3.083	0.226	0.634
Transsphincteric	5.298	1.607-17.463	7.506	<b>0.006</b>
Length of fistula	1.060	0.753-1.493	0.112	0.738
Horseshoe fistula	2.522	0.719-8.850	2.086	0.149
Goodsall eligibility	1.160	0.521-2.585	0.132	0.716
Loose seton application	0.679	0.317-1.455	0.991	0.319
<b>Model 2</b>				
Transsphincteric	5.166	1.591-16.776	7.466	<b>0.006</b>
Length of fistula	1.075	0.773-1.496	0.186	0.666
Horseshoe fistula	2.605	0.750-9.048	2.273	0.132
Goodsall eligibility	1.166	0.523-2.601	0.141	0.707
Loose seton application	0.668	0.313-1.427	1.084	0.298

CI= 1.607-17.463,  $p=0.006$ ). Although loose seton technique had a protective effect on the development of recurrence when adjusted for other factors, this finding was not statistically significant (HR=0.679, 95% CI=0.317-1.455,  $p=0.319$ ).

Compared to model 2 (unlike model 1, age and gender were excluded from the model), it was seen that the fistula type being transsphincteric was an independent risk factor for the development of recurrence independent of other factors (HR=5.166, 95% CI=1.591-16.776,  $p=0.006$ ). Although loose seton technique had a protective effect on the development of recurrence when adjusted for other factors, this finding was not statistically significant (HR=0.668, 95% CI=0.313-1.427,  $p=0.298$ ).

In Table 5, the effect of loose seton application in each fistula type and the fistula type in each surgical approach on RFS

were examined. Among the cases with intersphincteric fistula, there was no significant difference in terms of RFS between the fistulotomy group and the loose seton group ( $p=0.781$ ). Likewise, among the patients with transsphincteric fistula, there was no statistically significant difference in RFS between the fistulotomy group and the loose seton group ( $p=0.345$ ). The recurrence rate was significantly higher in transsphincteric fistulas than in intersphincteric fistulas among patients who underwent fistulotomy ( $p<0.001$ ). On the other hand, there was no significant difference in RFS among the cases in which loose seton was applied according to the fistula type ( $p=0.054$ ).

Table 6 shows multiple comparisons of RFS within various subgroups. There was no significant difference in terms of RFS between the group that underwent fistulotomy in the operating room and the group that underwent loose seton ( $p=0.830$ ).

**Table 5: The effect of seton application within each fistula type and fistula type on recurrence-free survival within each surgical approach**

	N	Number of relapsed cases	Overall survival (%)	Disease free survival (month)*	Log-Rank	p-value
<b>Intersphincteric</b>					0.077	0.781
Fistulotomy	124	3	97.6	80.0 (77.9-82.2)		
Loose seton	59	1	98.3	70.8 (68.5-73.1)		
<b>Transsphincteric</b>					0.893	0.345
Fistulotomy	104	15	85.6	67.6 (62.3-72.9)		
Loose seton	95	10	89.5	67.3 (62.9-71.8)		
<b>Fistulotomy</b>					11.448	<0.001
Intersphincteric	124	3	97.6	80.0 (77.9-82.2)		
Transsphincteric	104	15	85.6	67.6 (62.3-72.9)		
<b>Loose seton</b>					3.726	0.054
Intersphincteric	59	1	98.3	70.8 (68.5-73.1)		
Transsphincteric	95	10	89.5	67.3 (62.9-71.8)		

\*Disease-free survival time

**Table 6: Multiple comparisons of recurrence-free survival across various subgroups**

	N	Number of relapsed cases	Overall survival (%)	Disease free survival (month)*	Log-Rank	p-value
<b>Operating room</b>					0.046	0.830
Fistulotomy	51	4	92.2	75.4 (69.3-81.6)		
Loose seton	31	3	90.3	67.9 (60.4-75.5)		
<b>Policlinic</b>					0.179	0.673
Fistulotomy	177	14	92.1	69.2 (66.3-72.1)		
Loose seton	123	8	93.5	59.0 (56.2-61.7)		
<b>Fistulotomy</b>					0.001	0.972
Operating room	51	4	92.2	75.4 (69.3-81.6)		
Policlinic	177	14	92.1	69.2 (66.3-72.1)		
<b>Loose seton</b>					0.274	0.601
Operating room	31	3	90.3	67.9 (60.4-75.5)		
Policlinic	123	8	93.5	59.0 (56.2-61.7)		

\*Disease-free survival time

There was no statistically significant difference in terms of RFS between the fistulotomy group and the loose seton group in the outpatient clinic ( $p=0.673$ ). Among the patients who underwent fistulotomy, there was no statistically significant difference in terms of RFS between the group treated in the operating room and the group treated in the outpatient clinic ( $p=0.972$ ). Among the cases in which loose seton was applied, there was no statistically significant difference in terms of RFS between the group treated in the operating room and the group treated in the outpatient clinic ( $p=0.601$ ).

## Discussion

Fistulotomy is the most common applied procedure for simple anal fistulas. It is easy to perform and has a high success rate, but the risk of incontinence is increased in high complex fistulas (11). The main goal in the treatment of fistula is based on the complete destruction of the fistula canal and its mucosal structure with connective tissue (12).

In complicated fistulas, resection of the fistula canal and simplification of the fistula are usually required, whereas in simple fistulas, canal resection is often not required. Secondary fistulotomy may be required sometimes after primary fistulotomy or seton application within a certain period of time. After loose seton application, cuboidal mucosal cells in the primary canal are replaced by stratified squamous epithelium, healing is achieved and anal continence is preserved (13). In the study by Jimenez and Mandava (13) and several other articles, it was stated that fistulas matured after seton application. It is understood that the existing channel is cut only in the cutting seton technique, and in the loose seton techniques, the seton is removed and followed after a certain period of time. However, Zheng et al. (14) mentioned that seton may cause persistence of the fistula by continuously stimulating fibrosis and may lead to low cure rates. In addition, fistulotomy was not applied to the fibrous canal.

In the present study; simple fistulas involving the internal and 1/3 part of the proximal external sphincter, the principle of elimination of the canal after the epidermis cells cover the entire canal fistulotomy was performed.

Theerapol et al. (15) reported recurrence rates ranging from 8-22%, depending on the type of seton used. In a study in which the loose and cutting seton technique were applied together in the same patients, 78% reported that the fistula was completely healed, the average healing time was nine weeks, and none of the patients developed fecal incontinence.

To understand the duration of epithelial lining of the fistula canal, loose seton was kept for 4-12 weeks. A biopsy was taken from the fistula canal to confirm whether the canal was healed or not. According to the biopsy results; Although the epidermis

was formed after 4-5 weeks, it was confirmed that the epidermis thickening began to fully mature after the 12 weeks. Therefore, it was noticed that patients with loose seton could recover after the 3<sup>rd</sup> month at the earliest and if fistulotomy was to be applied, these times should be followed. Cariati (16) reported that recovery times ranged from 1 to 6 months in 97% of patients treated with setons. At the same time, Gamelas et al. (17) reported 2.7% recurrence and 2.7% incontinence in patients who underwent fistulotomy and fistulotomy after loose seton. Moreover; Vogel et al. (5), in a multicenter, retrospective study of 537 patients with "low perineal fistula" (including less than one-third of the sphincter complex) undergoing fistulotomy, 28% of patients developed fecal incontinence.

In the present study; none of the patients mentioned gas and fecal contamination at the sixth month follow-up both in patient's groups with primary fistulotomy and secondary fistulotomy after the loose seton application. Therefore, they were not sent for anal manometry. In the literature short-term recovery rates after loose seton applied without secondary fistulotomy varies between 44% and 83% (17). In contrast, cutting setons have been used to slowly divide sphincters, allow fibrosis to occur, and limit muscle ring disruption, with recurrence rates ranging from 22 to 39% (18).

In the present study; when the effect of seton application in each fistula type and fistula type in each surgical approach on healing and recurrence was examined, no statistically significant difference was found ( $p=781$ ).

In the present study, the recurrence rate was significantly higher in transsphincteric fistulas than in intersphincteric fistulas in patients who underwent fistulotomy ( $p<0.001$ ). It has been observed that transsphincteric fistula type is an independent risk factor for the development of recurrence (HR=5.166, 95% CI=1.591-16.776,  $p=0.006$ ). As the fistula length increased, the rate of recurrence increased significantly (HR=1.316, 95% CI=1.088-1.592,  $p=0.005$ ).

In the study by Litta et al. (19), they applied a sphincter cut procedure, predominantly fistulotomy, to a total of 4883 patients with simple anal fistula, and reported an average recovery rate of 93.7% and a postoperative incontinence in 12.7% of the patients. In our study, 29 patients developed recurrence among all cases, and disease-free survival success rate was 92.4%. The mean RFS time of the cases was 75.8 (95% CI=73.6-78.0) months.

We could not find a multicenter study comparing general operating room and outpatient clinic conditions in the literature. The fact that there was no difference in terms of recurrence and recovery time after seton or fistulotomy application in both the operating room and the outpatient clinic increased our tendency to perform these procedures on an outpatient basis.

## Study Limitations

Anal sphincter pressures were not measured with an anal manometer during follow-up visits after secondary fistulotomy. Also gas and fecal incontinence were evaluated subjectively.

## Conclusion

When we interpreted our study in the light of the literature, the recurrence rate of low transsphincteric fistulas was higher than that of intersphincteric fistulas. In low transsphincteric fistulas, less recurrence is seen in those who underwent secondary fistulotomy after loose seton application instead of primary fistulotomy. There was no significant difference between the operations performed in the operating room and the outpatient clinic, regardless of the type of surgery. This showed that patients with simple fistulas can be operated in outpatient clinic. Although the seton time was not significant, it was observed that the recurrence rate decreased as the time increased. It was determined that the use of secondary fistulotomy after seton in low transsphincteric fistulas had positive effects on healing and with reduced recurrence.

## Ethics

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the Sakarya University Non-invasive Ethics Committee (protocol number: E-71522473-050.01.04-155064-207).

**Informed Consent:** Retrospective study.

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

## Authorship Contributions

Concept: H.D., K.K., Design: H.D., K.K., Data Collection and Processing: E.G., M.Y., G.Ç.Ç., Analysis or Interpretation: E.G., K.K., Literature Search: H.D., R.Ç., Writing: H.D., E.G., M.Y., G.Ç.Ç., R.Ç., K.K.

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** This research received no specific grant from any funding agency or the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Ramanujam PS, Prasad ML, Abcarian H, Tan AB. Perianal abscesses and fistulas. A study of 1023 patients. *Dis Colon Rectum*. 1984;27:593-597.
2. Garg P. Comparing existing classifications of fistula-in-ano in 440 operated patients: Is it time for a new classification? A Retrospective Cohort Study. *Int J Surg*. 2017;42:34-40.
3. Abcarian H. Anorectal infection: abscess-fistula. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011;24:14-21.
4. Fung AK, Card GV, Ross NP, et al. Operative strategy for fistula-in-ano without division of the anal sphincter. *Ann R Coll Surg Engl*. 2013;95:461-467.
5. Vogel JD, Johnson EK, Morris AM, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Anorectal Abscess, Fistula-in-Ano, and Rectovaginal Fistula. *Dis Colon Rectum*. 2016;59:1117-1133.
6. Ritchie RD, Sackier JM, Hodde JP. Incontinence rates after cutting seton treatment for anal fistula. *Colorectal Dis*. 2009;11:564-571.
7. Williams JG, Farrands PA, Williams AB, et al. The treatment of anal fistula: ACPGBI position statement. *Colorectal Dis*. 2007;9:18-50.
8. Williams G, Williams A, Tozer P, et al. The treatment of anal fistula: second ACPGBI Position Statement - 2018. *Colorectal Dis*. 2018;20:5-31.
9. Medwell SJ, Friend WG. Outpatient anorectal surgery. *Dis Colon Rectum*. 1979;22:480-482.
10. Shaw D, Ternert CA. Perioperative Management of the Ambulatory Anorectal Surgery Patient. *Clin Colon Rectal Surg*. 2016;29:7-13.
11. Göttgens KW, Janssen PT, Heemskerk J, et al. Long-term outcome of low perianal fistulas treated by fistulotomy: a multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:213-219.
12. Shawki S, Wexner SD. Idiopathic fistula-in-ano. *World J Gastroenterol*. 2011;17:3277-3285.
13. Jimenez M, Mandava N. Anorectal Fistula. 2022 Jan 25. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560657/>
14. Zheng L, Shi Y, Zhi C, et al. Loose combined cutting seton for patients with high intersphincteric fistula: a retrospective study. *Ann Transl Med*. 2020;8:1236.
15. Theerapol A, So BY, Ngoi SS. Routine use of setons for the treatment of anal fistulae. *Singapore Med J*. 2002;43:305-307.
16. Cariati A. Fistulotomy or seton in anal fistula: a decisional algorithm. *Updates Surg*. 2013;65:201-205.
17. Gamelas V, Simões G, Santos S, et al. Ambulatory seton placement followed by fistulotomy: efficacy and safety for perianal fistula treatment. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33:956-960.
18. Limura E, Giordano P. Modern management of anal fistula. *World J Gastroenterol*. 2015;21:12-20.
19. Litta F, Parello A, Ferri L, et al. Simple fistula-in-ano: is it all simple? A systematic review. *Tech Coloproctol*. 2021;25:385-399.



# A Case of Late-Presenting Methylmalonic Acidemia from a Country Without Extended Newborn Screening

## Genişletilmiş Yenidoğan Programı Olmayan Bir Ülkede Geç Başlangıçlı Metilmalonik Asidemi Olgusu

© Gökcan Öztürk<sup>1</sup>, © Pelin Altınbezer<sup>2</sup>, © Merve Koç Yekedüz<sup>3</sup>, © Engin Köse<sup>3</sup>, © Tanıl Kendirli<sup>4</sup>, © Fatma Tuba Eminoğlu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>University of Health Sciences Türkiye, Dr. Behçet Uz Pediatric Diseases and Surgery Training and Research Hospital, Clinic of Child Health and Diseases İzmir, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Metabolism, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Intensive Care Unit, Ankara, Türkiye

### Abstract

Methylmalonic acidemia (MMA) is an autosomal recessive disorder that may be caused by a complete (mut<sup>0</sup>) or partial (mut<sup>-</sup>) deficiency of the methylmalonyl-CoA mutase, by defects in the synthesis or transport of the co-factor, or by a deficiency in methylmalonyl-CoA epimerase. Most patients with MMA present with such signs and symptoms as lethargy, feeding problems, tachypnea and hypotonia after breastfeeding within the first few days or weeks of life. In untreated cases, life-threatening acidosis, hyperammonemic encephalopathy, coma and death can occur. In the present study we emphasize the importance of the early suspicion of inherited metabolic disorders in the differential diagnosis and treatment of an MMA case who applied to the emergency department with atypical clinical findings after the age of 1, and who rapidly developed coma findings. Although MMA frequently presents itself during the first days of life, it should be kept in mind in the differential diagnosis of metabolic acidosis, especially in older patients with a high risk of inherited metabolic disorders and with atypical clinical and laboratory findings.

**Key Words:** Methylmalonic Acidemia, Organic Acidemia, Ketoacidosis

### Öz

Metilmalonik asidemi (MMA), metilmalonil-CoA mutazının tam (mut<sup>0</sup>) veya kısmi (mut<sup>-</sup>) eksikliğinden, kofaktörün sentezindeki veya taşınmasındaki kusurlardan veya metilmalonil-CoA epimeraz eksikliği nedeniyle ortaya çıkan otozomal resesif geçişli metabolik bir hastalıktır. MMA'lı hastaların çoğu, yaşamın ilk birkaç günü veya haftasında emzirmeden sonra uyuşukluk, beslenme sorunları, taşipne ve hipotoni gibi belirti ve semptomlar gösterir. Tedavi edilmeyen olgularda hayatı tehdit eden asidoz, hiperamonyemik ensefalopati, koma ve ölüm görülebilir. Bu çalışmada acil servise 1 yaşından sonra atipik klinik bulgularla başvuran ve hızla koma bulguları gelişen bir MMA olgusunun ayırıcı tanı ve tedavisinde kalıtsal metabolik hastalıklardan erken şüphelenilmesinin önemi vurgulanmıştır. Metilmalonik asidemi sıklıkla yaşamın ilk günlerinde ortaya çıksa da, özellikle kalıtsal metabolik bozukluk riski yüksek, atipik klinik ve laboratuvar bulguları olan yaşı daha büyük hastalarda metabolik asidoz ayırıcı tanısında akılda tutulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Metilmalonik Asidemi, Organik Asidemi, Ketoasidoz

### Introduction

Isolated methylmalonic acidemia (MMA) is an autosomal recessive disorder that can be caused by a complete (mut<sup>0</sup>) or partial (mut<sup>-</sup>) deficiency of the methylmalonyl-CoA mutase, by

defects in the synthesis or transport of the co-factor, or by a deficiency in methylmalonyl-CoA epimerase (1). Genetically, methylmalonyl-CoA mutase is encoded by *MUT*; cobalamin A, B or D deficiency as caused by a disorder associated with 5-deoxyadenosylcobalamin is encoded by *MMAA*, *MMAB*, and

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gökcan Öztürk, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 535 852 62 50 E-posta: gokcan\_ozturk@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-8958-7968

Geliş Tarihi/Received: 24.03.2023 Kabul Tarihi/Accepted: 10.10.2023



*MMADHC*; and the deficiency of methylmalonyl-CoA epimerase is encoded by *MCEE* (2). The rate of isolated MMA is nearly <1 per 100,000 newborns (3). Most patients with MMA present such signs and symptoms as lethargy, feeding problems, tachypnea and hypotonia after breastfeeding within the first few days or weeks of life. The main treatments are a lifelong low-protein diet and medication. In untreated cases, life-threatening acidosis, hyperammonemic encephalopathy, coma and death can occur (4). Intracellular cobalamin metabolism and associated defects are shown in Figure 1.

In the present study we emphasize the importance of the early suspicion of inherited metabolic disorders in the differential diagnosis and treatment process of an MMA case who presented to the emergency department with atypical clinical findings after the age of 1 and who rapidly developed coma findings.

A 13-month-old male patient was admitted to the pediatric emergency with fever and tachypnea after several vomiting episodes.

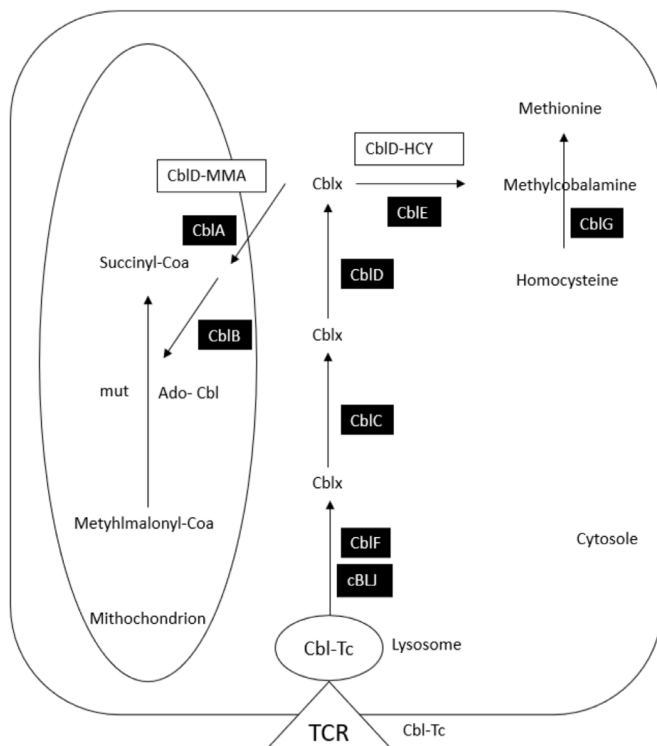
The patient was born at full term, weighing 3800 grams after an uneventful pregnancy within a non-consanguineous marriage. He was hospitalized with early neonatal sepsis. His vaccines were administered on time, and no complications developed. The patient's neurodevelopmental milestone history was normal.

At the time of admission, his Glasgow coma scale (GCS) was 15, body temperature was 38.8 °C, pulse rate was 170/minute, respiratory rate was 60/minute, oxygen saturation was 96% and blood pressure was 110/60 mmHg. Peripheral pulse values were normal and the capillary filling time was shorter than 2 seconds. The liver was 2 cm palpable below the ribs, and other system examinations were unremarkable.

Laboratory test results revealed metabolic acidosis (pH: 7.03,  $PCO_2$ : 11.6 mmHg  $HCO_3^-$ : 2.9 mmol/L, lactate: 2.0 mmol/L, anion gap: -21). Blood biochemistry was normal: C-reactive protein: 14.6 mg/L, procalcitonin: 0.15 ng/mL, erythrocyte sedimentation rate: 5 mm/h; hemogram hemoglobin: 11.6 gr/dL platelet count: 394,000/mm<sup>3</sup>, WBC: 15,000/mm<sup>3</sup> and absolute neutrophil count: 10,000/mm<sup>3</sup>. Ammonium levels could not be measured at the hospital to which the patient was first admitted due to the lack of the necessary technical facilities. Ketones were +++ detected in urinalysis. As the patient had metabolic acidosis with increased anion gap and ketonemia, inherited metabolic disorders such as organic acidemias and ketolysis defects were first considered.

As the patient had dehydration, 20 cc/kg saline was twice loaded on the patient at admission. Ceftriaxone was started empirically as sepsis could not be excluded. The glucose infusion rate was 6 mg/kg/min with sodium 3 mEq/kg and sodium bicarbonate 2 mEq/kg administered as a fluid mixture. Despite administering repetitive doses of bicarbonate infusions, the acidosis persisted in the blood gases (pH: 7.15  $pCO_2$ : 26 mmHg  $HCO_3^-$ : 8.7 mmol/L) The patient was intubated and followed up on mechanical ventilator in the intensive care unit due to regression in GCS. As the central nervous system pathologies associated with infections could not be excluded in the patient, vancomycin and acyclovir were added to the treatment regimen, and bicarbonate treatment was continued. The patient was in need of pediatric intensive care and department of pediatric metabolism support, leading to a referral to a tertiary-level healthcare institution on the second day of admission.

Upon admission to the tertiary level healthcare center, the plasma ammonia level was 175 (umol/L) and blood ketones: 0.9 mmol/L. Intravenous carnitine 100 mg/kg/day, oral biotin supplementation 2x5 mg and intramuscular hydroxocobalamin 1000 mcg were administered with high glucose fluid infusion. In tandem MS, upon observing C3 propionyl carnitine elevation with 5.14 (umol/L) (RR: 0.28-2.9) and excretions of methylmalonic acid in urine organic acids (methylmalonic acid 16.7 times higher than the internal standard), MMA was considered as a differential diagnosis. Cranial imaging with CT and MRI revealed findings in correlation with MMA and with bilateral globus pallidus involvement. A genetic test was then ordered due to a pre-diagnosis of cobalamin A/B defect. After obtaining a detailed family history, we learned that the patient's



**Figure 1:** Intracellular cobalamin metabolism and associated defects

cousin (the child of his mother's sister) was being followed up with a diagnosis of MMA. A *MUT* gene analysis of the patient's cousin revealed a homozygous p.L674F (c.2020C>T) mutation, and the same homozygous p.L674F (c.2020C>T) mutation was identified in our patient in a molecular genetic analysis.

Afterwards, the patient could tolerate oral food, and oral intake was increased incrementally with a content of 1.5 gr/kg/g protein (75% natural foods + 25% medical formula). The treatment continued with hydroxocobalamin (1000 mcg/dose; oral 2 days a week, intramuscularly 1 day a week), and carnitine treatment was given as 100 mg/kg/day orally on an outpatient basis.

The patient was discharged to be followed-up by the pediatric metabolic diseases outpatient clinic. Upon re-evaluation 6 months after discharge, there had been no metabolic decompensation and neurodevelopmental findings were normal.

We present this case of methylmalonic acidemia diagnosed after 1 year of age. Although the disease usually presents in the neonatal period, in some cases it may present late. It is difficult to diagnose before the emergence of symptoms, especially in countries where newborn screening is unavailable. In the present study we wanted to emphasize the importance of awareness of organic acidemia in cases presenting with atypical findings, especially in regions where no newborn screening is performed.

Methylmalonic acidemia typically presents during the first week or first month of life as an organic acidemia resulting from a defect in the branched chain amino acid metabolism (1). The disease manifests with infections, recurrent vomiting triggered by excessive protein intake and other stress factors, poor feeding, respiratory distress, hypotonia, encephalopathy and neurologic deficits that can progress into a coma. Less frequently, hematologic abnormalities and renal findings may be identified (5). In our case, after the patient experienced vomiting and respiratory problems, there was a rapid evolution into encephalopathy and coma, but no accompanying hematological abnormalities or renal damage. These findings are non-specific in pediatric patients, and diagnosis may be difficult if the clinician does not consider inborn metabolism errors in the differential diagnosis.

In a metanalysis by Almási et al. (1) in 2019, the incidence of MMA was below 2:100 000; however, in regions where consanguineous marriages are common, the incidence was found to be higher. As consanguineous marriages are common in our country, metabolic diseases can be seen more frequently. According to the data of the Turkish Statistical Institute, the rate of consanguineous marriages among registered marriages in our country is around 21-24% (6), and so the possibility of inherited metabolic disorders should be kept in mind in cases with clinical and laboratory correlations. Our patient had no

history of consanguineous marriage, although a family member had previously been diagnosed with MMA, although this information was lacking at the time of the initial application. Since family history is a factor that increases the inherited metabolic disorders suspicion index, if the family could have presented us with this information at the time of the first application, a positive outcome could have been achieved in the diagnosis-treatment process (7).

In tests performed for MMA, metabolic acidosis, ketonemia, hyperammonemia and cytopenia have been identified (8). MMA diagnosed patients have low levels of free carnitine in their blood and high levels of methylmalonyl carnitine esters. In a urine analysis, methylmalonic acid excretion is shown to have increased. While a diffuse cerebral edema is detected in the hyperammonemic acute process, at follow-up, signal intensity abnormality (predominantly diffuse T2-hyperintensity) and diffusion restriction in cerebral white matter, volume loss in the cortex, delay in myelin maturation, focal necrosis of the basal ganglia, especially in globi pallid, and basal ganglia calcification in old age are detected (9). In the case presented here, ketoacidosis, high levels of urinary excretion for methylmalonic acid among urine organic acids and elevated C3 level in Tandem MS analysis were detected. Moreover, cranial imaging findings supported MMA with bilateral globus pallidus involvement.

MMA frequently appears as an early onset condition, while the late onset form is less common and frequently has a milder clinical course (10). In a study by Şeker Yılmaz et al. (11) of 37 patients with MMA, 51% of the sample were diagnosed during the first month of life and 16% (6 patients) after 12 months. The latest diagnosis was in a male aged 29 months who was identified to have a mutation of the *MUT* gene. In a study by Heringer et al. (12) that analysed the data sets of 567 organic aciduria diagnosed patients from the European registry and network for intoxication type metabolic diseases registry, the age of diagnosis was 6-8 days for early onset MMA and 210-348 days for late onset MMA. In a study by Saini et al. (13) presenting two cases, the MMA patients were asymptomatic at birth, but presented with septic shock and a diabetic ketoacidosis-like picture at 8 and 12 months. Our patient was diagnosed at 13 months, and was admitted with vomiting, coma and metabolic acidosis with anion gap. The reason for the late diagnosis of these patients in literature may be due to the fact that methylmalonic acidemia is not included in newborn screening programs, as in our country. All of these case presentations suggest that mild forms of MMA can be symptomatic in the older age group. *MUT*-type MMA patients were found to have more widespread metabolic crises than patients with other isolated MMA types (cblA and cblB defects) (5). Furthermore, different mutations of the *MUT* gene have been shown to be associated with the efficacy of vitamin B12 treatment, as stated in other studies (14,15). In our patient, the analysis of the *MUT*

gene revealed homozygous p.L674F (c.2020C>T). According to the American College of Medical Genetics criteria, this variant (chr6-49403273G>A, c.2020C>T, p.Leu674Phe, rs1164271240) is classified as "pathogenic" for MMA. The frequency of this variant is reported as a "very rare variant" (0.0004%) according to gnomAD data (16). This variant was previously described homozygously in a 1.5-month-old female Turkish MMA patient. The authors shared that the patient is 4.5 years old, still alive, and under follow-up (17). The patient responded to a low protein diet, hydroxocobalamin and carnitine replacement (18-20).

Patients can develop such complications as developmental delay, hypotonia, epilepsy, psychological behavioral abnormalities, anemia, kidney function abnormalities and pulmonary hypertension in the long term (8), and so the early recognition of acute episodes and appropriate treatment are thought to prevent long term sequelae. Our patient, like other late-onset MMA cases, had a mild clinical course, as was expected (10). When the patient was re-evaluated 6 months after discharge, his neurodevelopmental findings were normal and there were no complications in other systems.

Although methylmalonic acidemia frequently presents during the first days of life, it should be kept in mind in the differential diagnosis of metabolic acidosis in older age patients. It is important to raise awareness of congenital metabolic diseases among clinicians, especially in regions such as our country where consanguineous marriages are common and there is no newborn screening program.

## Ethics

**Informed Consent:** Written consent was obtained from the patient and family members for photos.

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

## Authorship Contributions

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

**Conflict of Interest:** The authors declared that there was no conflict of interest during the preparation and publication of this article.

**Financial Disclosure:** The authors declared that they did not receive any financial support during the research and authoring of this article.

## References

- Almási T, Guey LT, Lukacs C, et al. Systematic literature review and meta-analysis on the epidemiology of methylmalonic acidemia (MMA) with a focus on MMA caused by methylmalonyl-CoA mutase (mut) deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:1-10.
- Hajjes HA, Jans JJM, Tas SY, et al. Pathophysiology of propionic and methylmalonic acidemias. Part 1: Complications. *J Inherit Metab Dis.* 2019;42:730-744.
- Held PK, Singh E, Schworer JS. Screening for Methylmalonic and Propionic Acidemia: Clinical Outcomes and Follow-Up Recommendations. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8:13.
- Fraser JL, Venditti CP. Methylmalonic and propionic acidemias: Clinical management update. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28:682-693.
- Kang L, Liu Y, Shen M, et al. A study on a cohort of 301 Chinese patients with isolated methylmalonic acidemia. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43:409-423.
- Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, Bölüm 4: Evlilik sf:47, 2019, Ankara.
- Eminoglu FT, Yekeduz Koc M, Dogulu N, et al. Inherited metabolic disorders in the neonatal intensive care unit: Red flags to look out for. *Pediatr Int.* 2022;64:e14953.
- Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:1-36.
- Reddy N, Calloni SF, Vernon HJ. Neuroimaging Findings of Organic Acidemias and Aminoacidopathies. *Radiographics.* 2018;38:912-931.
- Zhang C, Wang X, Hao S, et al. Mutation analysis, treatment and prenatal diagnosis of Chinese cases of methylmalonic acidemia. *Sci Rep.* 2020;10:1-7.
- Şeker Yılmaz B, Kor D, Bulut FD, et al. Clinical and molecular findings in 37 Turkish patients with isolated methylmalonic acidemia. *Turkish J Med Sci.* 2021;51:1220-1228.
- Heringer J, Valayannopoulos V, Lund AM, et al. Impact of age at onset and newborn screening on outcome in organic acidurias. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39:341-353.
- Saini N, Malhotra A, Chhabra S, et al. Methylmalonic acidemia mimicking diabetic ketoacidosis and septic shock in infants. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19:183-185.
- Yu Y, Shuai R, Liang L, et al. Different mutations in the MMUT gene are associated with the effect of vitamin B12 in a cohort of 266 Chinese patients with mut-type methylmalonic acidemia: A retrospective study. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9:1-19.
- Hörster F, Tuncel AT, Gleich F, et al. Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut. *J Inherit Metab Dis.* 2020;44:1-22.
- <https://franklin.genoox.com/clinical-db/variant/snp/chr6-49403273-G-A>
- Dündar H, Özgül RK, Güzel-Ozantürk A, et al. Microarray based mutational analysis of patients with methylmalonic acidemia: identification of 10 novel mutations. *Mol Genet Metab.* 2012;106:419-423. Epub 2012 Jun 1. PMID: 22727635.
- Spada M, Calvo PL, Brunati A, et al. Early liver transplantation for neonatal-onset methylmalonic acidemia. *Pediatrics.* 2015;136:e252-e256.
- An D, Schneller JL, Frassetto A, et al. Systemic Messenger RNA Therapy as a Treatment for Methylmalonic Acidemia. *Cell Rep.* 2017;21:3548-3558.
- An D, Frassetto A, Jacquinet E, et al. Long-term efficacy and safety of mRNA therapy in two murine models of methylmalonic acidemia. *EBioMedicine.* 2019;45:519-528.