



# Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi mecmuası

Cilt-Volume: 73 Sayı-Issue: 1 Nisan-April 2020

## Davetli Derleme / Invited Paper

- Adli Tıp Açısından Ani Bebek Ölümü Sendromu: Derleme

## Özgün Makaleler / Research Articles

- Tüylü Hücreli Lösemide Tedavi Yaklaşımımız
- Accuracy and Reliability of YouTube Videos as an Information Source for Osteoporosis
- Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve Bakteriyel Pnömoni'nin Ayırıcı Tanısında Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi
- Romatoid Artritli Hastalarda Tofasitinib: Tek Merkez Deneyimi Romatoid Artrit ve Tofasitinib
- Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarında Kırılabilirliğin ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi
- Serebral Palsili Çocuklarda Ayak-Ayak Bileği Ortez Memnuniyeti; Ailesinin Bakış Açısından
- Toplumdan Kazanılmış Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Ampirik Antibiyotik Tedavilerinin Değerlendirilmesi
- Neuroprotective Effect of Paeonol in the Rat Model of Traumatic Brain Injury
- Are NLR Rate and MPV Values Useful in Predicting Malignancy in Follicular Neoplasia, Atypia of Undetermined Significance and Suspicious Cytology?
- Beyin Cerrahi Servisinde Spinal Travma Tanısı ile Yatan Hastalarda Anksiyete Düzeyleri ve Hasta İyileşmesi Üzerine Etkileri
- How the Outcome of Infants with Low and Moderate Risks of Vesicoureteral Reflux Differs When They are Managed Conservatively or Operated?
- Thoracoscopic Lobectomy and Segmentectomy in Children
- Has Minimal Invasive Surgery Caused Alterations in Open Surgical Techniques?
- A New Trick for Percutaneous Tracheostomy in Children
- Cerrahi Yolla Tedavi Edilen Myelomeningoselli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

## Olgu Sunumları / Case Reports

- Bacillus Cereus'un Etken Olduğu Travma İlişkili Yara Enfeksiyonu Çocuklarda Nadir Görülen Bir Durum: Dış Aspirasyonu
- Intraventricular Cavernoma
- Thoracic Intradural Extramedullary Epidermoid Tumor: Two Rare Cases
- İmperfore Himene Bağlı Karın Ağrısının Over Torsiyonuyla Karıştığı Bir Olguda Fizik İncelemenin Önemi



**Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adına İmtiyaz Sahibi ve Sorumlu Müdür**  
**Owner President - On behalf of Journal of Ankara University Faculty of Medicine**

**Prof. Dr. Gülfem Elif Çelik**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı, Ankara, Türkiye

**Yazı İşleri Müdürü/Editorial Manager**

**Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Baş Editör/Editor in Chief**

**Prof. Dr. K. Osman Memikoğlu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-7206-3552](https://orcid.org/0000-0001-7206-3552)

**Yardımcı Editörler/Associate Editors**

**Prof. Dr. Zeynep Ceren Karahan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-7727-3363](https://orcid.org/0000-0001-7727-3363)

**Prof. Dr. Elif İnce**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-6846-6048](https://orcid.org/0000-0002-6846-6048)

**Prof. Dr. Ayhan Cömert**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ORCID ID: [orcid.org/0000-0002-9309-838X](https://orcid.org/0000-0002-9309-838X)

**Prof. Dr. Volkan Genç**

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

ORCID ID: [orcid.org/0000-0003-3883-4791](https://orcid.org/0000-0003-3883-4791)

**Önceki Editörler/Previous Editors**

**Prof. Dr. Yücel Kanpolat**

**Prof. Dr. Çetin Erol**

**Prof. Dr. Aydın Yağmurlu**

## Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

**George Feigl**

Gottfried Schatz Araştırma Merkezi, Makroskopik ve Klinik Anatomi Anabilim Dalı, Graz, Austria

**David Kachlik**

2<sup>nd</sup> Medical School, Charles University, Prague, Czech Republic

**Mustafa Sargon**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Belma Turan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Derya Gökmen**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Deniz Billur**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Sinan Özkavukçu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ali Dursun Doğan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Aydın Karaaslan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gülşay Aral Akarsu**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Parazitoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Erdinç Devrim**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Meral Demirören**

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Berna Arda**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıp Eğitimi ve Bilişimi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Gürol Cantürk**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Onur Polat**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ayşe Gülsen Ceyhan Peker**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ergin Çiftçi**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Filiz Şimşek Orhon**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Önder Ergönül**

Koç Üniversitesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

**Şebnem Ataman**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Birkan Sonel Tur**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Zeynep Pınar Önen**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Ömür Aydın**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünojenetik ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

**Deniz Çalıışkan**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

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.



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

Genel Yayın Koordinatörü/Publication  
Coordinator  
Burak Sever

Web Koordinatörleri/Web Coordinators  
Fuat Hocalar  
Turgay Akpınar

Grafik Departmanı/Graphics Department  
Ayda Alaca  
Çiğdem Birinci  
Gülşah Özgül

Finans Koordinatörü/Finance Coordinator  
Sevinç Çakmak

Proje Koordinatörleri/Project Coordinators  
Hatice Sever  
Gamze Aksoy  
Saliha Tuğçe Evin  
Melike Eren  
Duygu Yıldırım  
Pınar Akpınar

Proje Asistanı/Project Assistant  
Gülşay Akın  
Özlem Çelik

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

Yayınevi İletişim/Publisher Contact  
Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1  
34093 İstanbul, Türkiye  
Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27  
E-posta/E-mail: [info@galenos.com.tr](mailto:info@galenos.com.tr)/[yayin@galenos.com.tr](mailto:yayin@galenos.com.tr)  
Yayıncı Sertifika No: 14521  
Web: [www.galenos.com.tr](http://www.galenos.com.tr)  
Yayın Tarihi/Publishing Date: Nisan 2020 / April 2020  
ISSN: 0365-8104 E-ISSN: 1307-5608  
Üç ayda bir yayımlanan süreli yayındır.  
International scientific journal published quarterly.



## Danışma Kurulu/Scientific Advisory Board

### Mustafa Şahin

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

### Özgür Demir

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

### Betül Hatipoğlu

Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Cleveland Clinic Main Campus Cleveland, USA

### Nuray Yazihan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Fiziopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Mehmet Bektaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Murat Varlı

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Geriatri Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Meltem Yüksel

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Göksal Keskin

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Mark E. Rosenberg

American Society of Nephrology, Washington, USA

### Şule Şengül

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

### Aşkın Ateş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Hakan Akbulut

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

### N. Defne Altıntaş

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Cansın Tulunay Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Çağdaş Özdöl

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Serdar Aksöyek

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Mine Hayriye Sorgun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Çağlar Uzun

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Evren Üstüner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Ebru Düşünceli Atman

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Nurdan Çay

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Serap Akyürek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Vesile Şentürk Cankorur

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Ayşe Boyvat

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Seray Çakmak

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

### Rüştü Güner

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Kemal Sayar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Nüket Kutlay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Menekşe Özçelik

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Taylan Akkaya

Dişkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

### Gökmen Kahiloğulları

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Necmettin Tanrıöver

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Gölnur Göllü Bahadır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Eren Berber

Center for Endocrine Surgery Cleveland Clinic Main Campus, Cleveland, USA

### Ayhan Kuzu

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

### Cüneyt Köksoy

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Damar Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Ayten Kayı Cangır

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### F. Nilüfer Yalçındağ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Şevki Çelen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

### Süha Beton

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun ve Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Ela Cömert

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Kırıkkale, Türkiye

### Gökhan Çakmak

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Bülent Özkurt

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Mehmet Armangil

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, El Cerrahisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Burak Kaya

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Aylin Okçu Heper

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Koray Ceyhan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, Sitopatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Evren Süer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Ömer Gülpınar

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Berk Burgu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

## HAKKIMIZDA

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin resmi yayınıdır. Bağımsız, çift-kör hakemli ve açık erişimli bir dergidir. Yılda 3 sayı olmak üzere Nisan, Ağustos ve Aralık aylarından 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.

Dergi makale başvuru, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Tübitak/Ulakbim, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline ve Türkiye Atıf Dizini tarafından indekslenir.

### Açık Erişim

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative (BOAI) kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabılır, basılabilir, taranabilir, tam

metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

### İzinler

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır, ticari amaçlı kullanım için izin gerekmektedir. İzinler için, İzin Talep Formu'nu kullanın.

### Telif Hakları

Yazar(lar) Telif Hakkı Devir Formu'nu imzalayıp belirtilen hususları kabul etmeli, başvuru sırasında diğer dosyalar ile birlikte sisteme yüklemelidirler. Kabul edilen makalelerin telif hakkı Galenos Yayınevi'ne aittir.

### Yazışma Adresi

Prof. Dr. K. Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

E-mail: [tipdergi@medicine.ankara.edu.tr](mailto:tipdergi@medicine.ankara.edu.tr)



## ABOUT US

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 three times a year (April, August, 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.

The journal does not charge any fees for submission, processing or publication of articles.

The editorial policies are based on the "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors rules.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

Journal of Ankara University Faculty of Medicine is indexed in Tübitak/Ulakbim TR Dizin, Ebsco, DOAJ, ROOT INDEXING, Idealonline, J-GATE, Türk Medline and Türkiye Atıf Dizini.

### Open Access Policy

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

Open Access Policy is based on the rules of the 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.

### Permissions

All published content is under CC BY-NC-ND license and is required permission for any commercial use of articles. For permissions, please use Permission Request Form.

### Copyright

All author(s) must accept stated terms and sign Copyright Transfer Form and upload it to the system with other documents during submission. Copyrights of accepted articles belong to Galenos Publishing House.

### Editorial Office

Prof. Dr. K.Osman MEMİKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yayın Komisyonu Başkanlığı, 06100 Sıhhiye, Ankara

Phone: +90 312 595 82 07

Fax: +90 312 310 63 70

E-mail: [tipdergi@medicine.ankara.edu.tr](mailto:tipdergi@medicine.ankara.edu.tr)

## YAZARLARA BİLGİ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından dört ayda bir (Nisan, Ağustos, Aralık) olarak yayınlanır. Temel, Dahili, ve Cerrahi Tıp Bilimleri konusunda yapılmış Araştırma, Davetli Derleme ve Olgu Sunumları yayınlamayı amaçlar.

**Derginin kısa adı:** J Ankara Univ Fac Med'dir.

Dergi; makale başvurusu, işlem veya yayınlama ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara, telif hakkı ise Galenos Yayınevi'ne aittir.

Yazıların içeriğinden ve kaynakların doğruluğundan yazarlar sorumludur. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu) yazıları ile birlikte göndermelidirler.

Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Daha önce kongrelerde sunulmuş bildiriler, sunulan yerin ve tarihin belirtilmesi koşuluyla, değerlendirme için gönderilebilir.

Yayın politikaları "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) temel alınarak hazırlanmıştır.

### Hakem Değerlendirmesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası bağımsız, önyargısız ve çift-kör hakemlik ilkeleri çerçevesinde yayın yapan süreli bir yayın organıdır. Makale baş editöre ulaşınca 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 alıntı kontrolü Crossref Similarity Check powered by "iThenticate" programı kullanılarak yapılmaktadır. İntihal raporuna göre makale yazara geri gönderilebilir ya da reddedilebilir.

### Etik

Dergiye yayınlanmak amacıyla gönderilen ve etik kurul onayı alınması zorunluluğu olan deneysel, klinik ve ilaç araştırmaları için uluslararası anlaşmalara ve Helsinki Bildirisi'ne 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.

Araştırma makalelerinin hazırlığı, sistematik derleme, meta-analizleri ve sunumu ise uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır:

Randomize çalışmalar için; CONSORT

Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlamaları için; PRISMA

Tanısal değerli çalışmalar için; STARD

Gözlemsel çalışmalar için; STROBE

Meta-analizleri ve gözlemsel çalışmaların sistematik derlemeleri için; MOOSE

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 (<http://journalagent.com/atfm/>) 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 özeti sonunda yer almalıdır. İngilizce anahtar kelimeler "Medical Subject Headings'e (MESH)" uygun olarak verilmelidir. Türkçe anahtar kelimeler ise MESH terimlerinin aynen çevirisi olmalıdır.



## YAZARLARA BİLGİ

### 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.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma planı verilmeli, randomize olup olmadığı, retrospektif veya prospektif olduğu, denek sayısı, özellikleri, çalışmaya dahil edilme ve dışlama 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 göre kısaltılmalıdır.

**Kaynak yazılımı için örnekler:** Dergi: Vargün R, Özkan-Ulu H. Nörolojik problemler 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 ekleminde 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 (Yayınlanmamış 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 anlaşılabilirliği 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. Mikroskobik resimlerde büyütme oranı ve kullanılan boyama tekniği belirtilmelidir.

Tablolar yazının sonuna eklenebilir veya bütünüyle 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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, Ankara

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

Tel: +90 312 595 82 07

Faks: +90 312 310 63 70

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

The Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published quarterly (April, August, 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.

The scientific and ethical liability of the manuscripts belongs to the authors and the copyright of the manuscripts belongs to the Galenos Publishing House. Authors are responsible for the contents of the manuscript and 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 Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (ICMJE Recommendations) by the International Committee of Medical Journal Editors.

### Peer-Review

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 returned or rejected.

### Ethic

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.

Preparation of research articles, systematic reviews and meta-analyses must comply with study design guidelines:

CONSORT statement for randomized controlled trials

PRISMA statement of preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses

STARD checklist for the reporting of studies of diagnostic accuracy

STROBE statement, a checklist of items that should be included in reports of observational studies

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies  
Authors must provide disclosure/acknowledgment 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 (<http://journalagent.com/atfm/>) 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 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 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 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. Abstract should not exceed 250 words. References should not be cited in the abstract. 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.

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





## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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 Turkey 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 signaling. *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. Berkeley: 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 separate page of main document. Each figure must be submitted as 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 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 separate page.

### 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 Turkey, 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

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Yayın Komisyonluğu Başkanlığı

06100 Sıhhiye, ANKARA

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

Phone: + 90 312 595 82 07

Fax: + 90 312 310 63 70



## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

### Davetli Derleme / Invited Paper

#### 1 Adli Tıp Açısından Ani Bebek Ölümü Sendromu

*Sudden Infant Death Syndrome in Terms of Forensic Medicine*

Ebru Yolaçan, Yaşar Bilge; Ankara, Türkiye

### Özgün Makaleler / Research Articles

#### 5 Tüylü Hücreli Lösemide Tedavi Yaklaşımımız

*Our Treatment Approach to Hairy Cell Leukemia*

Pınar Ataca Atilla, Erden Atilla, Ekin Kırçalı, Pervin Topçuoğlu, Taner Demirel, Önder Arslan, Muhit Özcan, Osman İlhan, Hamdi Akan, Meral Bektaş, Günhan Gürman, Selami Koçak Toprak; Ankara, Türkiye

#### 9 Accuracy and Reliability of YouTube Videos as an Information Source for Osteoporosis

*Youtube Videolarının Osteoporoz için Bilgi Kaynağı Olarak Doğruluğu ve Güvenilirliği*

Ali Çağdaş Yörükoğlu, Süleyman Utku Uzun; Denizli, Ankara, Turkey

#### 14 Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve Bakteriyel Pnömoni'nin Ayrıcı Tanısında Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

*Serum Procalcitonin as a Marker for Differential Diagnosis Between Bacterial Pneumonia and Scleroderma-related Lung Disease*

Murat Torgutalp, Sami Kınıklı, Müçteba Enes Yayla, İlyas Ercan Okatan, Gülay Kınıklı; Ankara, Türkiye

#### 20 Romatoid Artritli Hastalarda Tofasitinib: Tek Merkez Deneyimi Romatoid Artrit ve Tofasitinib

*Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: Single-center Experience Rheumatoid Arthritis and Tofacitinib*

Müçteba Enes Yayla, Didem Şahin, Murat Torgutalp, Serdar Sezer, Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, Mehmet Levent Yüksel, Aşkın Ateş, Tahsin Murat Turgay, Gülay Kınıklı; Ankara, Türkiye

#### 26 Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarında Kırılganlığın ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

*Determination of Frailty and Risk Factors in Elderly Hemodialysis Patients*

Zeynep Kendi Çelebi, Şiyar Erdoğmuş, Didem Turgut; Ankara, Türkiye

#### 31 Serebral Palsili Çocuklarda Ayak-Ayak Bileği Ortez Memnuniyeti; Ailesinin Bakış Açısından

*The satisfaction of Foot and Ankle Orthosis in Children with Cerebral Palsy; From the Family's Perspective*

Nihal Tezel, Damla Cengiz, Ece Unlu, Müfit Akçöz; Ankara, Türkiye

#### 36 Toplumdan Kazanılmış Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Ampirik Antibiyotik Tedavilerinin Değerlendirilmesi

*Determination of Empiric Antibiotic Therapy in Community-acquired Complicated Urinary Tract Infection*

Zehra Karacaer, Mine Filiz, Aysun Yalçın, Cumhuriyet Artuk, İsmail Yaşar Avcı; Ankara, Türkiye

#### 42 Neuroprotective Effect of Paeonol in the Rat Model of Traumatic Brain Injury

*Rat Travmatik Beyin Hasarı Modelinde Paeonol'ün Nöroprotektif Etkisi*

Emine Arık, Habibullah Dolgun, Pınar Kuru Bektaşoğlu, Julide Ergil, Banu Coşkun Yılmaz, Çağhan Töngel, Özden Çağlar Öztürk, Levent Gürses, Bora Güreç; Ankara, İstanbul, Mersin, Türkiye

#### 47 Are NLR Rate and MPV Values Useful in Predicting Malignancy in Follicular Neoplasia, Atypia of Undetermined Significance and Suspicious Cytology?

*NLR Oranı ve MPV Değeri Foliküler Neoplazi, Önemi Belirsiz Atipi ve Kuşku Sitolojide Maligniteyi Öngörmeye Yararlı mıdır?*

Murat Doğan, Aykut Soyder; Aydın, Turkey

#### 53 Beyin Cerrahi Servisinde Spinal Travma Tanısı ile Yatan Hastalarda Anksiyete Düzeyleri ve Hasta İyileşmesi Üzerine Etkileri

*Anxiety Levels and Effects on Patient Healing in Patients with Spinal Trauma Diagnosis in Clinic of Neurosurgery*

Erdal Reşit Yılmaz, Levent Gürses; Ankara, Türkiye

## İÇİNDEKİLER / CONTENTS

- 60** **How the Outcome of Infants with Low and Moderate Risks of Vesicoureteral Reflux Differs when They are Managed Conservatively or Operated?**  
*Düşük ve Orta Riskli Vezikoüreteral Reflüsü Olan Çocukların Takip veya Opere Edildiğindeki Sonuçları Nasıldır?*  
Burak Çıtamak, Serkan Doğan, Taner Ceylan, Hakan Bahadır Haberal, Meylis Artykov, Berk Hazır, Serdar Tektül; Ankara, Turkey
- 65** **Thoracoscopic Lobectomy and Segmentectomy in Children**  
*Çocuklarda Torakoskopik Lobektomi ve Segmentektomi*  
Ufuk Ateş, Nil Yaşam Taştekin, Ergun Ergün, Kutay Bahadır, Gülnur Göllü, Meltem Bingöl-Koloğlu, Tanju Aktuğ, Hüseyin Dindar, Aydın Yağmurlu; Ankara, Turkey
- 71** **Has Minimal Invasive Surgery Caused Alterations in Open Surgical Techniques?**  
*Minimal İnvaziv Cerrahi Açık Cerrahi Tekniklerde Değişikliğe Neden Oldu Mu?*  
Gülnur Göllü, Gönül Küçük, Fırat Kocaay, Onur Telli, Ahmet Murat Çakmak; Ankara, Lefkoşa, İstanbul, Turkey
- 76** **A New Trick for Percutaneous Tracheostomy in Children**  
*Çocuklarda Perkütan Trakeostomi Tekniği için Yeni Püf Nokta*  
Ergun Ergün, Ufuk Ateş, Özlem Selvi Can, Kutay Bahadır, Gülnur Göllü, Fırat Serttürk, Aydın Yağmurlu, Ahmet Murat Çakmak, Hüseyin Dindar, Meltem Bingöl-Koloğlu; Ankara, Turkey
- 79** **Cerrahi Yolla Tedavi Edilen Myelomeningoselli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi**  
*Retrospective Evaluation of Surgically Treated Patients with Myelomeningocele*  
Yavuz Selim Erkoç, Yavuz Erdem, Mehmet Akif Bayar; Ankara, Türkiye
- Olgu Sunumları / Case Reports**
- 84** **Bacillus Cereus'un Etken Olduğu Travma İlişkili Yara Enfeksiyonu**  
*Traumatic Wound Infection Caused By Bacillus Cereus*  
Elif Oğuzman, Hikmet Çetin, Mahmut Kalem, Zeynep Ceren Karahan, Ebru Evren, EBRU Us; Ankara, Turkey
- 89** **Çocuklarda Nadir Görülen Bir Durum: Diş Aspirasyonu**  
*A Rare Condition in Children: Tooth aspiration*  
Gizem Özcan, Anar Gurbanov, Gülnur Göllü, Özlem Selvi Can, Nazan Çobanoğlu; Ankara, Türkiye
- 92** **Intraventricular Cavernoma**  
*İntraventriküler Kavernom*  
Meltem Özdemir, Alper Dilli, Rasime Pelin Kavak, Tuba Akdağ, Esra Soyer Gülüdoğan; Ankara, Turkey
- 95** **Thoracic Intradural Extramedullary Epidermoid Tumor: Two Rare Cases**  
*Torakal İntradural Ekstramedüller Epidermoid Tümör: Nadir İki Olgu*  
Serdar Solmaz, Ümit Eroglu, Onur Özgür, İhsan Doğan, Orkhan Mammadkhanlı, Ayhan Attar; Ankara, Turkey
- 99** **İmperfore Himene Bağlı Karın Ağrısının Over Torsiyonuyla Karıştığı Bir Olguda Fizik İncelemenin Önemi**  
*The Importance of Clinical Examination in a Case of Imperforate Hymen Case Mimicking Ovarian Torsion*  
Merve Duman Küçükkuray, Özlem Balcı, Beytullah Yağız, Ergun Ergün; Ankara, Türkiye

# Adli Tıp Açısından Ani Bebek Ölümü Sendromu: Derleme

## Sudden Infant Death Syndrome in Terms of Forensic Medicine: Review

© Ebru Yolaçan, © Yaşar Bilge

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Bu çalışmadaki amacımız, ani bebek ölümü sendromunda (ABÖS) yapılan son güncel çalışmaları sunmak ve bu konuya adli tıp bakımından bakış açısı kazandırmaktır. Çözüm için yol gösteren kılavuz oluşturulması ve bilgilendirme gerekmektedir. Derlememizde bu amaçla ABÖS için bilgilendirmenin niteliği açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Ani Bebek Ölüm Sendromu, Fetisid, Adli Tıp

### Abstract

The aim of this paper was to present recent studies on sudden infant death syndrome (SIDS) and to give point of view on this subject in terms of forensic medicine. It is necessary to establish information and guidelines indicating the way for a solution. To that end, the quality of information for SIDS is explained in this review.

**Key Words:** Sudden Infant Death Syndrome, Feticide, Forensic Medicine

### Giriş

Yeterli tıbbi ve sosyal anamnez alınarak, derinlemesine olay yeri incelemesi yapılarak, uygulanan ayrıntılı otopsiye rağmen, sebebi açıklanamayan, 1 yaş altı sağlıklı bir görünüme sahip olan bebeklerin ölümleri, Ani Bebek Ölümü Sendromu (ABÖS) olarak adlandırılır (1), bu durum bir patoloji değil, diğer nedenlerin ekarte edilmesiyle belirsiz ölüm halinin tanımlanması için ortaya konan bir terimdir. Bu terim ilk olarak 1969 yılında benzer klinik özelliklere sahip bebeklerin beklenmedik bir şekilde meydana gelen ölümlerine dikkat çekmek için ortaya konmuştur (2). Tanımımız her ne kadar 1 yaşına kadar olan bebekleri içerse de aslında ölümlerin çoğu 2-4 ay arasındaki bebeklerde yüksek görülmele beraber ilk 6 aylık süreçte meydana gelir.

#### Risk Faktörleri ve Tarihçesi

Bu sendromun son yıllarda daha fazla görüldüğü şeklinde bir yönlendirme olsa da aslında yüzyıllardır var olan bir durumdur. Bu sebeple geçmiş yüzyıllarda bilim insanları ABÖS'nin risk

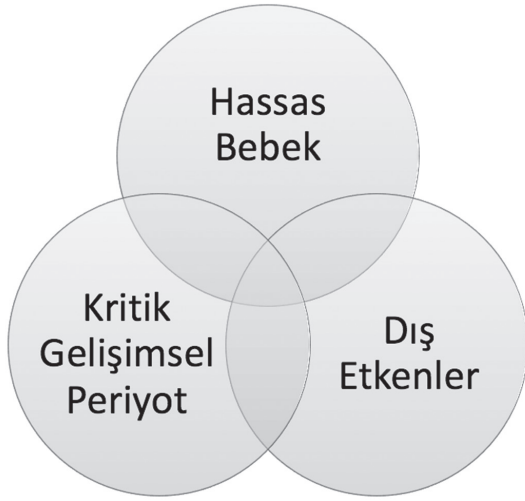
faktörleriyle ilgili teoriler ortaya koymuştur. 1830 yılında bazı bebeklerde Timus genişlemesi sebebiyle trakeal tıkanmaya bağlı meydana geldiği ileri sürülen Kopp'un "timik astımı" hipotezi iddia edilmiştir (3). Bu konudaki iddiaların artması 1980'li yıllardan sonra olmuştur. 1988 yılında akut hipoksinin belirlenmesini sağlayan biyokimyasal markerlardan biri olan hipoksantin, ABÖS olgularının vitreus sıvılarında gösterilmiştir (4). 1990 sonrası ilerleyen genetik çalışmalarla birlikte kardiyak patolojilere yönelme sağlanmış olup, postmortem moleküler analizlerde kardiyak sodyum kanal geninde mutasyon (SCN5A) olması bazı ani bebek ölümü olgularında ortaya çıkan ölümcül aritminin uzamış Q-T'ye bağlı olabileceğini düşündürmüştür (5). Kimberly ve ark.'nın (6) 51 ABÖS bebeği üzerinde yaptığı çalışmada BOS'de hipoksik süreçte salgılanan Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü'nün bu olgularda değerleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte bugün en çok kabul edilen hipotez 1994 yılında Filliano ve Kinney (7) tarafından ortaya konmuştur. Bu hipotez üçlü risk modelini içerir (Şekil 1). Buna göre ABÖS açısından riskli dönemde yer alan predispoze bebekte yani yaşamının ilk

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ebru Yolaçan,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adli Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: eyolacan@ankara.edu.tr ORCID: orcid.org/0000-0001-8157-904X

Geliş/Received: 25.07.2019 Kabul/Accepted: 12.03.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.





**Şekil 1:** ABÖS'de üçlü risk hipotezi

ABÖS: Ani bebek ölümü sendromu

yılında, erken doğmuş veya annenin sigara içmesine bağlı pasif olarak dumana maruz kalmış bebeğin havada karbonmonoksit artışı, oksijen azlığı gibi ekzojen bir faktörle maruziyetiyle ölümü kolaylaştırmaktadır. Bu üç faktörün bir arada bulunmasıyla bebek ani ve beklenmedik bir şekilde ölür (7). Günümüzde bile ABÖS nedenleri hakkında değişik teoriler ortaya sunulsa da mekanizma tam olarak belirlenememiştir. Ancak önlem alındığında ölüm insidansını düşüren risk faktörleri tespit edilmiştir. Bunlar arasında; erkek cinsiyet, prematürite, düşük doğum ağırlığı, 2-4 aylık bebek, genetik polimorfizmler, kış mevsimi (soğuk iklim), yan ve yüzükoyun yatma, bekar ya da genç anne olma yaşı (<20 yaş), ebeveynlerle ya da çocuk bakıcısıyla aynı yatağı paylaşmak, annenin sigara, alkol, uyuşturucu gibi bağımlılık yapan madde kullanımı ya da bebeğin sigara içilen ortamda bulunması, infantın hipotermik ya da hipertermik durumda olması, sosyoekonomik gelişmişlik düzeyinin düşük oluşu, aile öyküsü (ABÖS'den ölmüş kardeş varlığı) ve enfeksiyon hastalıkları şeklinde sıralanabilir (8,9). Son güncel araştırmalara göre; U biçimindeki yastıkların bebek ölümünde rol oynadığı görülmüştür (10). Koruyucu faktörler ise; emzirme, emzik kullanımı ve bebeğin yatağının ebeveynlerin odasında, ebeveynin yatağına yakın ancak ayrı bir yatakta yatması olarak sayılabilir. ABÖS sıklığının erkek bebeklerde kızlara göre daha yüksek görüldüğüne dair kanıtlar mevcuttur. Bu durumu serotonin (5-HT) reseptörleri anomalilerine bağlayan hipotezler de bulunur. Erkek infantlarda ve matürasyon tamamlanmadığı için prematürelde serotonin reseptör sayılarının daha az olmasından ötürü kontrol gruplarıyla karşılaştırılan ABÖS bebeklerinde serotonin düzeyleri düşük bulunmuştur (11,12). Gebeliğin ikinci trimesterinde artmış maternal serum alfa-fetoprotein ve insan koryonik gonadotropini (HCG) seviyesi, trizomiler ve fetal anomaliler için kullanılan biyokimyasal belirleyicilerdendir. Ancak yapılan çalışmalar ikinci trimesterde artmış alfa-fetoprotein düzeyinin

ABÖS riskini arttırdığını gösterirken, HCG serum düzeyleriyle ani bebek ölümü riski arasında anlamlı bir ilişki gözlenmediği bulunmuştur (13,14). Hamilelik sırasında anne sigara içimi ABÖS için değiştirilebilir en büyük risk faktörüdür. Son araştırmalarda artmış maternal sigara kullanımının ABÖS riskini nasıl arttırdığına dair mekanizmalar anlaşılacakla beraber sigarada bulunan nikotinin plasenta aracılığıyla fetüs dolaşımına geçmesiyle fetal beyinde bulunan asetilkolin reseptörlerine bağlanarak uygun olmayan şekilde uyarılmaya sebep olur. Bu süreçte bebeğin tekrarlayan hipopne epizodları, buna bağlı gelişen apne ve bradikardi atakları, kalbin parasempatik kontrolünde, hücrelerin sağkalımı ve sinaps oluşumunda değişiklikler olur. Aynı zamanda nikotinin fetüsün akciğer kapasitesinin azalmasına bağlı doğumdan sonra kronik hipoksiye yol açtığı, bebekte hassasiyeti artırarak solunum yolu enfeksiyonu riskini çoğalttığı öne sürülmüştür (15-17). Nikotin maruziyetine bağlı ani bebek ölüm sendromu riski mevcut olduğundan hamilelik sırasında elektronik sigara kullanımından da kesinlikle kaçınılmalıdır (18). Gebelikte maternal madde kullanımı, fetüsün düşük doğum ağırlığı ve erken doğum riskini artırır (19,20). Yüzükoyun uykuya atfedilen ölüm mekanizması genellikle asfiksi ve hipoksi olmakla birlikte tüm ölüm mekanizmalarını kapsamaz. Bu nedenle bebek yüzükoyun pozisyondayken ölüme katkıda bulunan faktörler bulunur. Bunlardan birkaçı hipoksiye yol açan oksijen yoksunluğu, hiperkarbiye yol açan karbondioksitin yeniden solunması, kardiyovasküler kapasitenin değişmesi, azalmış serebral oksijenasyon, aspirasyon riski ve hipertermidir (21).

Bebekler araba koltuklarında, bebek arabalarında, salıncaklarda uyuyakaldıklarında hava yollarını desteklemek için yeterli boyun kontrolüne sahip değillerse ABÖS riski artmaktadır. Ek olarak bu bebek araç gereçlerinin kullanımıyla artmış gastroözefageal reflüye bağlı aspirasyonların da gelişebileceği unutulmamalıdır (8). Bebeklerde gastroözefageal reflü ilk aylarda fizyolojik bir sorun olarak görülse de yapılan son çalışmalar; gastroözefageal reflüden muzdarip infantlarda sırt üstü uyku pozisyonunda yatmaya bağlı boğulma ve aspirasyon riskini arttırmadığını göstermiştir (12).

### Nörotransmitter Anormallikleri

ABÖS bebeklerinde değişen Nörotransmitter seviyeleri ve reseptör sistemlerindeki değişiklikler üzerine yapılmış beyin sapı bölgelerine odaklanan çok sayıda çalışma vardır. Bunlar kolinerjik, serotonerjik, glutamaterjik, asetilkolinerjik, GABAerjik gibi nöronal sistemler, nöropeptitler ve sitokinler gibi büyüme faktörleri değişikliklerini içerir (22). Medullada Dopamin-β-hidroksilaz ve Feniletanolamin-N-metiltransferazda düşüş bildiren çalışmalar olduğu gibi (23), medullada dopamin düzeylerinde fark bulunmayan ancak P maddesi seviyelerinde artış gösteren çalışmalar da vardır (24). Bununla birlikte ABÖS olgularında ve kontrol gruplarında nörotransmitter ve reseptör düzeylerinde farklılıklar gözlenmiş olup bunun gebelik

sırasında maternal sigara içiminden etkilendiği görüşü hakimdir. Bugüne kadar yapılan çalışmalar beyin sapına odaklanırken güncel çalışmalarda beyin sapı dışındaki beyin bölgelerinde de değişiklikler olduğunu bildirmiştir. Oreksin uyku düzeninde, uyanıklık aşamasında kilit rol oynayan aynı zamanda da beslenme regülasyonu ve enerji homestazında da görevli olan nöropeptittir. Hunt ve ark. (25) yaptığı çalışmada hipotalamus bölgelerinde oreksin nöronlarının immünoreaktivitesinde bir azalma olduğunu göstermiştir.

### Otopsi Bulguları

Beklenmeyen bebek ve erken çocukluk dönemi ölümlerinin patolojik değerlendirilmesinde son yıllarda yaşanan en yararlı gelişmelerden biri otopsi protokollerinin geliştirilmesi ve benimsenmesi olmuştur. Protokolün amacı otopsi uygulamalarını standardize etmek ve tanı doğruluğunu arttırmak, klinik öykü ve ölüm olayları incelemesinden elde edilen bilgileri desteklemek için ek bilgi sağlamak, bebek ölüm oranlarını azaltmak için fırsatları geliştirmek, beklenmedik bebek ölümü üzerine yapılan araştırmanın niteliğini arttırmaktır.

### Dış Muayene

Dış muayene öncelikle bebeğin boy uzunluğu ve ağırlığının tespiti ile başlar. Bu esnada yenidoğanlara özgü; vücudunu kaplayan verniks caseosa ve lanugo gibi değişiklikler gözlenir. Çocuğun miyadı hakkında bilgi edinebilmek için kafa çevresi, omuz genişliği, ayak tabanı uzunluğu, el ve ayak tırnaklarının uzunluğu, göbek kordonunun ve anogenital bölgenin dikkatli incelenmesi ve fotoğraflanması gerekir (26). Bebeğin vücut yüzeyleri, ağız ve burun boşlukları dikkatle incelenmeli, ciltte, konjunktiva ve mukozada travma sonrası ortaya çıkan yaralanmaları veya lezyonları kontrol etmeli, peteşiler varsa kaydedilmelidir.

İlk dış muayene tamamlandıktan sonra vücuttaki kemik yaralanmalarını dışlamak için vücudun radyografisi çekilmelidir. ABÖS'den ölen bebekler genellikle dışsal anormalliklere sahip değildir. Yani dış görünümü ile bakımlı bir süt çocuğu izlenimi verir. Dudaklar ve burun kanatlarındaki siyanoz, ağız-burun çevresinde genellikle köpüklü, bazen kanlı mukus bulunması önemli bulgulardandır. Ölü muayene bulguları tümü ile negatiftir. Travmaya dair hiçbir işarete rastlanmaz.

### İç Muayene

Saçlı deri yetişkinde olduğu gibi kaldırılarak alttaki dokuların travma yönünden dikkatlice incelenmesi gerekir. Ön ve arka fontaneler ölçülerek kaydedilir. Sonrasında kafatası açılır, beyin, beyincik ve beyin sapı çıkartılır. Boyun açıldığında yabancı cisim aspirasyonu ve travma yönünden dikkatle incelenir. Özefagus ve solunum yolları açılarak yabancı cisim, anomali, fistül vb. yönünden değerlendirilir. Göğüs içerisinde en dikkat çekici bulgu, timus bezi ve visseral yüzeylerde sayısız peteşilerin gözlenmesidir. Nonspesifik asfiksiye özgü bulguların

yanı sıra tüm organlarda belirgin hiperemi görülür. Akciğerlerde makroskopik ve histolojik olarak hiperemi ve hafif ödem vardır. Toraks organlarında gözlenen peteşiyal kanamalar ABÖS'de gözlenen makroskopik bulgulardandır. Diyafragmanın plevral yüzünde daha çok, akciğerlerin yüzeylerinde daha az görülen bu tür peteşiyal kanamaların nedenleri terminal dönemdeki negatif intratorasik basınç artışıyla açıklanır (27,28). Bir diğer taraftan santral sinir sistemi bulgularında ise; otonomik disfonksiyona neden olan beyin sapı değişiklikleri bildirilmiş olup, astrogliozis, myelinizasyonda ve dendritik uzantılarda azalma, beyaz madde tutulumu ile giden ensefalomalazi, arkuat nükleustaki hipoplazi veya agenezidir. Yapılan bir çalışmada olguların %21-50'sinde arkuat nükleus hipoplazisi saptanırken bir olguda da arkuat nükleus agenezisi saptanmıştır. Arkuat nükleusta CO2 duyarlı kemosenitif reseptörler bulunur. Bu bölgenin hipoplazik oluşu uyku sırasında oluşan hiperkapniye cevap oluşturmayı engellemektedir (1,4).

Mikroskopik incelemede karaciğerde ekstramedüller hematopoez odakları, larinks mukozasında lenfosit infiltrasyonu, akciğerlerde ödem, bazen intraalveoler kanama, interstisyel lenfosit varlığı, fokal akut ya da subakut bronşiyal iltihap izlenir (29).

### Adli Tıp Açısından Değerlendirilmesi

Adli tıp açısından ise çoğu zaman negatif otopsi ile sonuçlanan ani bebek ölümlerinin sebebini göstermek oldukça zordur. Bu yüzden ani bebek ölümlerinde, olay yeri incelemesinde kolluk kuvvetlerinin ve sağlık personelinin multidisipliner yaklaşımıyla en azından, uyku ortamının belgelenmesi, bebeğin uykudaki pozisyonu doğru bir şekilde belgelenmeli ve "Minnesota Otopsi Protokolü" uygulanarak otopsi tamamlanmalıdır. 5271 sayılı Ceza Muhakemesi Kanunu Madde 88'de "Yeni doğanın cesedi üzerinde adli muayene veya otopside, doğum sırasında veya doğumdan sonra yaşam bulgularının varlığı ve olağan süresinde doğup doğmadığı ve biyolojik olarak yaşamını rahim dışında sürdürebilecek kadar olgunlaşmış olup olmadığı veya yaşama yeteneği bulunup bulunmadığı saptanır." ifadesi yer almaktadır (30). En nihayetinde perinatal otopsilerde bebeğin matürasyon derecesinin, canlı doğup doğmadığının, yaşama yeteneğinin bulunup bulunmadığının saptanması önem taşımakla beraber otopsi bulgularını tamamlamak için bebeğin tıbbi geçmişinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

Yapılan otopsi sonucunda, bebeğin kasıtlı bir şekilde öldürülmesi söz konusuysa 5237 sayılı TCK'nun 82/1-d-e, 21/2 ve 53 Maddeleri uyarınca işlem yapılması gerekir (31). Neticede, kendini koruyamayan infantın ölümünde devlet tarafından bebeğin haklarının korunması ve geliştirilmesinde adli olgu olarak otopsi sürecinin usulüne uygun yapılmaya gereği kanaatine varılır.

## Sonuç

Bebek ölümü toplumlarda gelişmişlik düzeyini gösterirken, infantın ölümü sonrası aile bireylerinin yaşadığı travmalar oldukça büyüktür. Aileler; yaşadığı bu acı dolu tecrübeden dolayı ister istemez bu durumdan kendilerini ya da hekimini suçlayabilirler. Bu süreçte, kriz yönetimi iyi planlanmalı, hekimler olarak iyi bir anamnez alınmalı, ayrıntılı otopsi, olay yeri incelemesi yapılmalıdır. Bu durum adli tıp açısından en zor alanlardan birisidir. Standart bir uygulama olmayışı ve multidisipliner bir yaklaşım eksikliğinin bulunması sebebiyle ülkemizde yapılan çalışmalar oldukça sınırlıdır. Diğer bir taraftan da ABÖS'nin ayırıcı tanısı oldukça güçtür. Otopside santral sinir sistemi, oftalmolojik, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem örneklenmesi ve bulgularına dikkat ederek gerekli mikrobiyoloji, biyokimya, toksikoloji, metabolik genetik incelemeler, radyolojik görüntüleme gibi multidisipliner yaklaşımlar esas alınmalıdır.

## Etik

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

## Yazarlık Katkıları

Konsept: E.Y., Y.B., Dizayn: E.Y., Y.B., Veri Toplama veya İşleme: E.Y., Y.B., Analiz veya Yorumlama: E.Y., Y.B., Literatür Arama: E.Y., Y.B., Yazan: E.Y., Y.B.

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

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

## Kaynaklar

1. Pakiç I. Ani Beklenmedik Bebek Ölümünde Adli Boyut ve Ayırıcı Tanı Yöntemleri. Türkiye Klinikleri J Foren Med. 2009;6:23-31.
2. Beckwith JB, Editor. Discussion of terminology and definition of the sudden infant death syndrome. In: Sudden infant death syndrome: Proceeding of the second international conference on the causes of sudden death in infants. Seattle: University of Washington Press; 1970.
3. Krous HF. The pathology of sudden infant death syndrome: An overview. In: Sudden infant death syndrome: Medical aspects and psychological management. In: Culbertson JL, Krous HF, Bendell RD, editors. London: Edward Arnold; 1989. p. 18-47.
4. Koç S, Can M. Birinci Basamakta Adli Tıp. 2. Baskı. İstanbul Tabip Odası; 2011.
5. Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Segantini A, et al. Prolongation of the QT interval and the SIDS. N Eng J Med. 1998;338:1709-1714.
6. Jones KL, Krous HF, Nadeau J, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in the Cerebrospinal Fluid of Infants Who Died of Sudden Infant Death Syndrome: Evidence for Antecedent Hypoxia. Pediatrics. 2003;111:358-363.
7. Filiano JJ, Kinney HC. A perspective on neuropathologic findings in victims of the sudden infant death syndrome: The triple-risk model. Biol Neonate. 1994;65:194-197.
8. Duncan JR, Byard RW. SIDS Sudden Infant and Early Childhood Death The Past, the Present and the Future. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2018 May. ISBN-13: 978-1-925261-67-7 ISBN-13: 978-1-925261-68-4.
9. Ahn YM, Yang K, Ha HI, et al. Risk Factors for Sudden Infant Death Syndrome and

Sleeping Practices in Korea. Child Health Nurs Res 2020;26: 82-89.

10. Cottengim C, Parks SE, Erck Lambert AB, et al. U-Shaped Pillows and Sleep-Related Infant Deaths, United States, 2004-2015. Matern Child Health J. 2020;24:222-228.
11. Duncan JR, Peterson DS, Hoffman JM, et al. Brainstem serotonergic deficiency in sudden infant death syndrome. JAMA. 2010;303:430-437.
12. Moon RY; SIDS and Other Sleep-Related Infant Deaths: Evidence Base for 2016 Updated Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. Pediatrics. 2016:138.
13. Smith GC, Wood AM, Pell JP, et al. Second-Trimester Maternal Serum Levels of Alpha-Fetoprotein and the Subsequent Risk of Sudden Infant Death Syndrome. N Engl J Med. 2004;351:978-986.
14. Goldstein RD. Sudden Unexplained Infant Deaths and Day of Life 0. Pediatrics. 2020:145.
15. Sawani H, Jackson T, Murphy T, et al. The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:733-738.
16. Duncan JR, Garland M, Myers MM, et al. Prenatal nicotine-exposure alters fetal autonomic activity and medullary neurotransmitter receptors: Implications for sudden infant death syndrome. J Appl Physiol (1985). 2009;107:1579-1590.
17. Lavista Ferres JM, Anderson TM, Johnston R, et al. Distinct Populations of Sudden Unexpected Infant Death Based on Age. Pediatrics. 2020;145:e20191637.
18. Rajan R, Jarallah MA, Dashti R. E-Cigarettes Related Health Hazards-A 2020 Update. Int J Integr Cardiol. 2020;1:105.
19. Bada HS, Das A, Bauer CR, et al. Low birth weight and preterm births: Etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. J Perinatol. 2005;25:631-637.
20. Kopel E, Hill W. The effect of abused substances on antenatal and intrapartum fetal testing and well-being. Clin Obstet Gynecol. 2013;56:154-165.
21. Galland BC, Taylor BJ, Bolton DP. Prone versus supine sleep position: A review of the physiological studies in SIDS research. J Paediatr Child Health. 2002;38:332-338.
22. Machaalani R, Waters KA. Neurochemical abnormalities in the brainstem of the sudden infant death syndrome (SIDS). Paediatr Respir Rev. 2014;15:293-300.
23. Denoroy L, Gay N, Gilly R, et al. Catecholamine synthesizing enzyme activity in brainstem areas from victims of sudden infant death syndrome. Neuropediatrics. 1987;18:187-190.
24. Bergström L, Lagercrantz H, Terenius L. Post-mortem analyses of neuropeptides in brains from sudden infant death victims. Brain Res. 1984;323:279-285.
25. Hunt NJ, Waters KA, Rodriguez ML, et al. Decreased orexin (hypocretin) immunoreactivity in the hypothalamus and pontine nuclei in sudden infant death syndrome. Acta Neuropathol. 2015;130:185-198.
26. Acar K. Otopsi Tekniği Atlası. MN Medikal Et Nobel; 2006.
27. Byard RW, Moore L. Can thymic petechiae be used to separate SIDS infants from controls? Pathology. 1993;25(Suppl 1):7.
28. Goldwater PN. Intrathoracic Petechial Hemorrhages in Sudden Infant Death Syndrome and other Infant Deaths: Time for Re-Examination? SAGE J. 2008;11:450-455.
29. İnanıcı MA, Yorulmaz C, Cantürk N. Bir Olgu Nedeniyle Ani Bebek Ölümü Sendromu. Adli Tıp Bülteni. 2001;6:130-133.
30. <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5271.pdf> (Erişim Tarihi: 27.01.2019, Saat: 14:25).
31. <http://www.mevzuat.gov.tr/MevzuatMetin/1.5.5237.pdf> (Erişim Tarihi: 27.01.2019, Saat: 16:00).

# Tüylü Hücreli Lösemide Tedavi Yaklaşımımız

## Our Treatment Approach to Hairy Cell Leukemia

® Pınar Ataca Atilla, ® Erden Atilla, ® Ekin Kırçalı, ® Pervin Topçuoğlu, ® Taner Demirer, ® Önder Arslan, ® Muhit Özcan,  
® Osman İlhan, ® Hamdi Akan, ® Meral Beksaç, ® Günhan Gürman, ® Selami Koçak Toprak

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

### Öz

**Amaç:** Tüylü hücreli lösemi (THL), olgun B hücrelerinden kaynaklanan, nadir görülen bir kronik lenfoid malignitedir. Tüm lösemiler içindeki sıklığı %2 olup, hastalar çoğunlukla orta yaşlarda tanı almaktadır. Pürin analogları hastalık tedavisinde kullanılır. Bu çalışmada amacımız THL hastalarımızın demografik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve tedaviye cevaplarını sunmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 1984-2019 yılları arasında merkezimizde teşhis ve tedavi edilen 38 THL hastası geriye dönük olarak incelenmiştir. Karşılaştırmalarda ki-kare testi ve student t testi kullanılmıştır.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Hastaların ortanca yaşı 50 (31-79) idi. Ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit, laktat dehidrojenaz (LDH) düzeyleri ve tanıdaki dalak büyüklüğü şu şekilde idi:  $5,1 \times 10^9/L$  (aralık=1,5-20), 12,4 g/dL (aralık=9-17,5),  $118 \times 10^9/L$  (aralık=15-300), 179 IU (aralık=107-394), 155 mm (aralık=110-290). Kemoterapi öncesi sekiz hastaya (%21) splenektomi yapılmıştır. Tüm hastalara birinci basamak tedavi olarak kladribin (0,1 mg/kg, 7 gün) verilmiştir; sekiz hastada (%21) tam yanıt için iki kür tedavi verilmiştir. Yedi hastada (%18) nüks görülmüştür ve bir hastaya pentostatin (4 mg/m<sup>2</sup>, her 2 haftada bir, 6 ayda bir doz) verilmiştir. Hastaların ortanca takip süresi 95 aydır. Nüks olan hastalarda lökosit, hemoglobin, trombosit seviyeleri düşük, LDH seviyeleri yüksek ve dalak boyutu artmıştır ancak nüks olmayanlarla arada istatistiksel olarak fark bulunamamıştır.

**Sonuç:** Serimizde %18 oranında nüks tespit edilmiştir ve tüm hastalar ikinci sıra pürin analogu tedavisinden sonra tam yanıtla izlenmiştir. Genel olarak THL iyi prognoza sahip kronik bir hastalıktır.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik Lösemi, Tüylü Hücreli Lösemi, Pürin Analogları, Splenektomi

### Abstract

**Objectives:** Hairy cell leukemia (HCL) is a rare chronic lymphoid malignancy which develops from mature B cells. The frequency is 2% of all leukemias and diagnosed mostly in middle ages. Patients respond to treatment with purine analogues. In this study, our aim is to present our HCL patients, their demographic features, treatment modalities and response to therapy.

**Materials and Methods:** Thirty-eight HCL patients who were diagnosed and treated at our center between 1984 and 2019 were retrospectively evaluated. Ki-square test and student t-test were used in comparison.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** Median age of patients were 50 (range=31-79). The average leucocyte, hemoglobin, platelet, lactate dehydrogenase (LDH) levels and the spleen size at diagnosis were as follows:  $5.1 \times 10^9/L$  (range=1.5-20), 12.4 g/dL (range=9-17.5),  $118 \times 10^9/L$  (range=15-300), 179 IU (range=107-394), 155 mm (range=110-290). Eight patients (21%) underwent splenectomy prior to chemotherapy. All patients received cladribine (0.1 mg/kg, 7 days) as a first line treatment; eight patients (21%) had two courses for remission. Seven patients (18%) had a relapse and one patient received pentostatin (4 mg/m<sup>2</sup>, 1 dose every 2 weeks, 6 months). The median follow-up time was 95 months. Leucocyte, hemoglobin, platelet levels were lower, LDH levels were higher and spleen size was increased in patients with relapse however no statistical difference were detected.

**Conclusion:** We detected 18% relapse rate in our series and all patients were followed in remission after second line purine analogue treatment. Generally, HCL is a chronic disease with a favorable prognosis.

**Key Words:** Chronic Leukemia, Hairy Cell Leukemia, Purine Analogs, Splenectomy

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Pınar Ataca Atilla,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +1 (617) 3831635 E-posta: drpinarataca@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4407-5461

Geliş Tarihi/Received: 05.07.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 25.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.





## Giriş

Tüylü hücreli lösemi (THL), B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar arasında kemik iliği ve periferik kanda bulunan çevresel sitoplazmik uzantılı tipik hücrelerin varlığı ile karakterizedir (1). Nadir bir hastalık olan THL yetişkin lösemilerinin %2'sini oluşturmakta ve erkeklerde kadınlara oranla daha sık gözlenmektedir (2). Hastalar sıklıkla halsizlik, splenomegaliden kaynaklanan sol üst kadran ağrısı ve/veya enfeksiyonlarla başvururlar (3,4). THL'de periferik kan veya kemik iliğinden alınan örneklerin immünofenotiplendirmesinde CD19, CD20 (parlak), CD22 (parlak), CD11c (parlak), CD25, CD103 ve CD123 ekspresyonu görülür. Kemik iliğindeki retikülün fibrosis artışı kemik iliği aspirasyonunda "dry tap" görünümüne neden olur (5). Kemik iliği biyopsisinde CD20, tartarat-resistan asit fosfataz (TRAP), annexin 1A ve DBA44 immünohistokimyasal boyaları tanıda yardımcıdır (1).

Purin analoglarından pentostatin veya kladribin ilk sıra tedavide etkilidir. Diğer lösemi tiplerinden farklı olarak genellikle ilk sıra tedavi sonrası %70-90 tam remisyona ulaşılır ve remisyon süresi 10 yıldan uzundur (6). Biz bu çalışmada, merkezimizde tanı konan ve tedavi edilen THL hastalarımızın karakteristik özelliklerini, aldıkları tedavileri ve tedavi yanıtlarını inceledik.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmada 1984-2019 tarihleri arasında merkezimizde tanı alan ve sonrasında takipleri yapılan 38 THL hastası geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Hastaların tanısı periferik kan ve/veya kemik iliği örneklerinin morfolojik, akım sitometrik ve immünohistokimyasal olarak değerlendirilmesiyle konmuştur. Tüm hastaların hastalık özelliklerine, tedavi ve tedavi yanıtlarına elektronik bilgisayar sistemi üzerinden ve hasta dosyalarından ulaşılmıştır. Çalışmaya THL varyantı olan olgular dahil edilmemiştir. Hastaların tedaviye yanıtları 1987 yılında belirlenen konsensus kriterlerine göre belirlenmiştir (7). Buna göre tam yanıt immünolojik olmayan boyalarla kemik iliği ve periferik kanda tipik hücrelerin tespit edilmemesi, organomegalinin olmaması, nötrofil sayısı  $>1,5$  nL, hemoglobin  $>12$ g/dL ve trombosit sayısının  $>100$ /nL olması; parsiyel yanıt ise hepatosplenomegalinin ve en büyük lenf nodları büyüklüğünün  $\geq\%50$ 'den fazla azalması, kemik iliği infiltrasyonunun  $\%50$ 'den fazla azalması aynı zamanda nötrofil, hemoglobin ve trombosit sayılarının  $\%50$ 'den fazla yükselmesi olarak tanımlanır.

## İstatistiksel Analiz

Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak ki-kare testi ve student t testi; sağkalım değerlendirmesinde Kaplan-Meier eğrilerinden yararlanılmıştır.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların ortanca yaşı 50 (aralık=31-79) iken, 38 hastanın 29'u (%76) erkektir. Başvuru sırasında 20 (%53) hastada halsizlik, 12 (%32) hastada ise sol üst kadran ağrısı mevcutken geri kalan altı (%15) hasta asemptomatiktir. Hastaların tanı anındaki ortalama lökosit, hemoglobin, trombosit, laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ve dalak boyutları şöyledir:  $5,1 \times 10^9/L$  (aralık=1,5-20), 12,4 g/dL (aralık=9-17,5),  $118 \times 10^9/L$  (aralık=15-300), 179 IU (aralık=107-394) (normal değer  $<247$  IU) 155 mm (aralık=110-290). Splenomegali 24 (%63), hepatomegali 18 (%47) ve lenfadenopati 12 (%32) hastada saptanmıştır. BRAF mutasyonu bir hastada analiz edilmiş ve pozitif olarak saptanmıştır.

Tüm hastalara ilk sıra tedavi olarak kladribin (0,1 mg/kg, 7 gün) uygulanmıştır. Otuz hasta (%79) ilk sıra tedavi ile tam remisyona girerken sekiz hastada (%21) parsiyel yanıt nedeniyle kladribin iki kür uygulanmış ve tam remisyon sağlanmıştır. Tedavi ile ilişkili febril nötropeni 11 hastada görülürken (%30), iki hastada geçici deri döküntüsü saptanmıştır. Splenektomi, ciddi sol üst kadran ağrısı, splenomegalisi ve eşlik eden trombositopenisi olan sekiz hastaya (%21) purin analogu tedavisi sonrası uygulanmıştır. Splenektomi sonrasında hiçbir hastada komplikasyon saptanmamıştır. Yedi hastada (18%) nüks saptanırken bu hastalar arasında sadece bir tanesinin ilk sıra tedavide iki kür kladribin aldığı görülmüştür. Nüks eden yedi hastadan altısı ilk sıra tedavinin tekrarıyla (kladribin 0,1 mg/kg, 7 gün) bir hasta ise pentostatin ( $4 \text{ mg/m}^2$ , iki haftada bir 1 doz, 6 ay) ile tam remisyona girmiştir. Ortanca takip süresi 95 ay (aralık=6-329 ay), ve bu süre içinde toplam sağkalım %100 olarak saptanmıştır. Nüks olmaksızın sağkalım 53 ay (aralık, 6-241 ay) olarak gözlenmiştir. Nüks olan hastalarda lökosit, hemoglobin, trombosit düzeyleri düşük; LDH düzeyi ve dalak boyutu artmış olarak tespit edilirken istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (Tablo 1).

## Tartışma

THL, pansitopeni ile karakterize yaygın olmayan kronik B hücreli lösemi alt tipidir. 2008 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün sınıflamasına göre klasik THL ile farklı klinik seyir ve tedavi yanıtının alındığı THL-varyant alt tipi bulunmaktadır (8). Çalışmamıza dahil olan hastaların tümü immünofenotipik profile göre değerlendirildiğinde klasik THL tanısı almışlardır. Klasik THL'de BRAF mutasyonunun varlığı hematopoietik kök hücrelerin kendini yenileme potansiyelini, morfolojiyi ve hastalığın karakterini belirlemektedir (9). Bazı olgularda BRAF mutasyonunun saptanması tedaviye yanıtsızlık ve nüks ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10). Bir hastamızda BRAF mutasyonu bakılabilmiş ve pozitif saptanmıştır. Daha önce literatürde

**Tablo 1: THL'de nüksü etkileyen faktörlerin incelenmesi**

	Nüks + ortanca (aralık)	Nüks – ortanca (aralık)	p
Lökosit sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	5,0 (1,5-9,7)	5,7 (4,1-20)	0,609
Hemoglobin düzeyi (g/dL)	11,0 (9-15,8)	12,8 (8,9-17,5)	0,156
Trombosit sayısı (x10 <sup>9</sup> /L)	100 (49-154)	121 (15-300)	0,507
LDH düzeyi (IU)	220 (129-278)	173 (107-394)	0,343
Dalak boyutu (mm)	160 (110-290)	131 (120-150)	0,137

THL: Tüylü hücreli lösemi, LDH: Laktat dehidrojenaz

belirtildiğinin aksine hasta ilk sıra tedavi sonrasında tam remisyonda takip edilmektedir. Çalışmamızda, THL tanısı konulan olguların ortanca yaşı ve erkeklerde sık görülmesi literatür ile paralellik göstermektedir (11).

THL'de tedavi endikasyonları hastalık ile ilişkili semptomların olması veya kemik iliği yetmezliğini gösteren hemoglobin <11 g/dL, trombosit sayısı <100.000/uL ve/veya mutlak nötrofil sayısı <1000/uL olmasıdır (12). Tedavide pürin analoglarından özellikle kladribin ve pentostatinin kullanımıyla birlikte %70'in üzerinde tam yanıt oranlarına ulaşılmıştır (12). Çalışmaya katılan tüm hastalara kladribin tedavisi verilmiştir. Hastaların %79'u tek kür 7 günlük tedavi sonrası tam remisyona girmiştir. Pürin analoglarının en sık bilinen yan etkileri uzamış nötropeni, nötropenik ateş ve T hücre depleksiyonuyla ilişkili enfeksiyonlardır (4,13). Literatür ile uyumlu olarak %30 hastada tedavi ile ilişkili febril nötropeni saptanmıştır (4). Daha önce yapılan çalışmalarda hastalara verilen dozların farklı olması yanıt oranlarını, nüks olmaksızın sağkalımı ve 3.-4. derece enfeksiyon sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir (14). Tarihsel bir tedavi yaklaşımı olsa da splenektomi günümüzde seçilmiş olgularda özellikle ciddi splenomegali nedeniyle gelişen travmatik olmayan rüptürde, hipersplenizm bulgularının eşlik ettiği dirençli hastalıkta, gebelerde tercih edilebilir (15-17). Çalışmamızda, semptomatik splenomegalisi olan ve hipersplenizm bulgularının eşlik ettiği sekiz olguda splenektomi uygulanmıştır.

Pürin analoglarıyla sağkalımda anlamlı uzama saptansa da hastaların %30'u nüks etmektedir. THL'de kötü prognostik kriterler ciddi anemi (hemoglobin <10g/dL), splenomegali, atipik immünofenotipik profil, p53 mutasyonu, IGHV4-34+ rearanjmanı ve BRAF mutasyonu olarak görülmektedir. Bu çalışmada muhtemelen hasta sayısının az olması nedeniyle nüks ile ilişkili parametreler arasında istatistiksel anlamlılık saptanamamıştır. Nüksteki tedavi kriterleri yeni tanı alan hastalarla benzerlik göstermektedir. Nüks tedavisinde birinci basamak tedavide verilen pürin analoglarıyla %80 oranında tam yanıt oranına ulaşılabilir (18). Erken nüks gelişen hastalarda alternatif pürin analoglarıyla tedavi düşünülebilir (6). Çalışmamızda pentostatin, kladribin sonrası nüks eden bir hastada tam remisyona sağlamıştır. Diğer hastalar tekrarlanan kladribin ile remisyona girmişlerdir. Günümüzde, tedaviye dirençli olgularda pürin analogları ile kombinasyon olarak

rituksimab, BRAF inhibitörü vemurafenib/dabrafenib, bruton tirozin kinaz inhibitörü ibrutinib, bendamustin, immünotoksin konjugatı moksetumomab pasudotoks kullanılabilir (6).

## Sonuç

THL'de tedavi endikasyonu konulan hastalarımızda kladribin ile büyük oranda tam remisyona elde edilmiştir. Tedaviyle ilişkili yan etkilerden en önemlisi sitopeniyle ilişkili enfeksiyonlardır. Nüks hastalıkta pürin analoglarının tekrar uygulanması ile başarılı sonuçlar alınmıştır. THL selim seyirli, kronik bir B hücre hastalığıdır. Tedavi gereksinimi olan hastalarda tedavi ile uzun süreli remisyona mümkündür. Bu nedenle pansitopeni ve splenomegali ile gelen olgularda ayırıcı tanıda THL akla gelmesi gereken bir hastalıktır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma geriye dönük analiz olduğundan etik kurulu onayı alınmamıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: P.A.A., E.A., E.K., P.T., Ö.A., M.Ö., O.İ., T.D., H.A., M.B., G.G., S.K.T., Konsept: P.A.A., E.A., S.K.T., Dizayn: P.A.A., E.A., S.K.T., Veri Toplama veya İşleme: P.A.A., E.A., E.K., Analiz veya Yorumlama: P.A.A., E.A., Literatür Arama: P.A.A., E.A., Yazan: P.A.A., E.A.

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

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

## Kaynaklar

- Shao H, Calvo KR, Grönberg M, et al. Distinguishing hairy cell leukemia variant from hairy cell leukemia: Development and validation of diagnostic criteria. *Leuk Res* 2013;37:401-409.
- Zakarija A, Peterson LC, Tallman MS. Hairy Cell Leukemia. In: Hoffman R, editor. *Hematology, Basic Principles and Practice*. Churchill-Livingstone-Elsevier; 2009.

3. Frassoldati A, Lamparelli T, Federico M, et al. Hairy cell leukemia: a clinical review based on 725 cases of the Italian Cooperative Group (ICGHCL). Italian Cooperative Group for Hairy Cell Leukemia. *Leuk Lymphoma* 1994;13:307-316.
4. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):50-52.
5. Foucar K, Falini B, Catovsky D, et al. Hairy cell leukaemia. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietics and Lymphoid Tissues. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al editors. IARC Press, Lyon; 2008. p. 180-190.
6. Grever MR, Abdel-Wahab O, Andritsos LA, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of patients with classic hairy cell leukemia. *Blood*. 2017;129:553-560.
7. Rai K. Consensus resolution: Proposed criteria for evaluation of response to treatment in hairy cell leukemia. *Leukemia*. 1987;1:405.
8. Piris MA, Foucar K, Mollejo M, et al. Splenic B-cell lymphoma/leukaemia, unclassifiable. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al, editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon, France: IARC; 2008. p. 191-193.
9. Pettrossi V, Santi A, Imperi E, et al. BRAF inhibitors reverse the unique molecular signature and phenotype of hairy cell leukemia and exert potent antileukemic activity. *Blood*. 2015;125:1207-1216.
10. Andrulis M, Penzel R, Weichert W, et al. Application of a BRAF V600E mutation-specific antibody for the diagnosis of hairy cell leukemia. *Am J Surg Pathol*. 2012;36:1796-1800.
11. Cannon T, Mobarek D, Wegge J, et al. Hairy cell leukemia: current concepts. *Cancer Invest*. 2008;26:860-865.
12. Cornet E, Delmer A, Feugier P, et al. French Society of Haematology. Recommendations of the SFH (French Society of Haematology) for the diagnosis, treatment and follow-up of hairy cell leukaemia. *Ann Hematol*. 2014;93:1977-1983.
13. Seymour JF, Kurzrock R, Freireich EJ, et al. 2-chlorodeoxyadenosine induces durable remissions and prolonged suppression of CD4+ lymphocyte counts in patients with hairy cell leukemia. *Blood*. 1994;83:2906-2911.
14. Robak T, Jamrozik K, Gora-Tybor J, et al. Cladribine in a weekly versus daily schedule for untreated active hairy cell leukemia: final report from the Polish Adult Leukemia Group (PALG) of a prospective, randomized, multicenter trial. *Blood*. 2007;109:3672-3675.
15. Gedik E, Girgin S, Aldemir M, et al. Non-traumatic splenic rupture: report of seven cases and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2008;14:6711-6716.
16. Habermann TM, Rai K. Historical treatments of hairy cell leukemia, splenectomy and interferon: past and current uses. *Leuk Lymphoma*. 2011;52(Suppl 2):18-20.
17. Daver N, Nazha A, Kantarjian HM, et al. Treatment of hairy cell leukemia during pregnancy: are purine analogues and rituximab viable therapeutic options. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2013;13:86-89.
18. Maloisel F, Benboubker L, Gardembas M, et al. Long-term outcome with pentostatin treatment in hairy cell leukemia patients. A French retrospective study of 238 patients. *Leukemia*. 2003;17:45-51.

# Accuracy and Reliability of YouTube Videos as an Information Source for Osteoporosis

## Youtube Videolarının Osteoporoz için Bilgi Kaynağı Olarak Doğruluğu ve Güvenilirliği

Ali Çağdaş Yörükoğlu<sup>1</sup>, Süleyman Utku Uzun<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale University Faculty of Medicine, Department of Orthopedics and Traumatology, Denizli, Turkey

<sup>2</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Division of Epidemiology, Ankara, Turkey

### Abstract

**Objectives:** There is a little data available in the literature investigating videos related to osteoporosis in the internet media. The present study investigates the characteristics and scientific accuracy of the videos related to osteoporosis, which have been uploaded and broadcast on the YouTube website.

**Materials and Methods:** The key word "osteoporosis" was searched in February 2016 on the YouTube browser without any filters. The contents of the recruited videos were assigned to three groups, including general information, preventing the disease, and treatment; while their usefulness was classified as useful, moderately useful and not useful.

**Results:** Two hundred and thirty-seven (47.4%) videos formed the study group. Sixty-four point one percent of these videos contained definitive and diagnostic information about the disease, and 87% included preventative suggestions. It was noted that 56.9% of the videos had content related to treatment. Regardless of uploaders, the videos about osteoporosis were found to be low scores but when the videos were grouped according to uploaders; the videos, which were uploaded by the governmental and official institutions or associations had the highest diagnostic, preventing and treatment scores.

**Conclusion:** It cannot be proclaimed that the videos, which are related to osteoporosis, inform people accurately enough. It seems crucial that videos giving information about health on such websites as YouTube, should be controlled beforehand or that more public viewing of videos uploaded by the governmental and official institutions should be ensured. Considering the large volume of information gathering from this type of internet source, by arranging the necessary regulations, video sharing websites may become more useful in public education.

**Key Words:** Osteoporosis, YouTube, Video, Internet, Quality

### Öz

**Amaç:** Literatürde internet ortamındaki osteoporoz ile ilgili videoları araştıran çok az veri bulunmaktadır. Bu çalışma, YouTube web sitesine yüklenen ve yayınlanan osteoporoz ile ilgili videoların özelliklerini ve bilimsel doğruluğunu araştırmayı amaçlamaktadır.

**Gereç ve Yöntem:** "Osteoporoz" anahtar kelimesi Şubat 2016'da herhangi bir filtre kullanılmadan YouTube tarayıcısında aranmıştır. Değerlendirmeye alınan videolar, genel bilgi veren, hastalığı önleyici ve tedavi bilgilendirmesi olmak üzere üç kategoriye ayrılmış; kaliteleri ise yararlı, orta derecede yararlı ve yararlı değil olarak sınıflandırılmıştır.

**Bulgular:** İki yüz otuz yedi video (%47,4) çalışma grubuna dahil edilmiştir. Bu videoların %64'ü hastalık için tanımlayıcı ve tanısal bilgiler içermekteydi ve %87 oranında video ise koruyucu öneriler içermekte idi. Videoların %56,9'unun tedaviyle ilgili içerik barındırdığı saptanmıştır. Yükleyicilerden bağımsız olarak, osteoporoz ile ilgili videoların genel olarak düşük kaliteli olduğu görülmüştür; ancak videolar, yükleyicilere göre gruplandırıldığında; devlet ve resmi kurumlar veya dernekler tarafından yüklenen videoların en yüksek tanı, önleme ve tedavi bilgilendirme puanlarına sahip olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Youtubedaki osteoporoz ile ilgili videoların, kullanıcıları doğru bir şekilde bilgilendirdiği söylenemez. YouTube gibi web sitelerinde sağlık hakkında bilgi veren videoların içeriklerinin kontrol edilmesi veya devlet kuruluşları ve resmi kurumlar tarafından yüklenen videoların daha fazla kişi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Süleyman Utku,  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Public Health, Division of Epidemiology, Ankara, Turkey  
E-mail: utkuuzun402@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-8876-2848  
Received/Geliş Tarihi: 04.01.2019 Accepted/Kabul Tarihi: 17.03.2020



tarafından izlenmesinin sağlanması gerekli gözükmektedir. Bu tür internet kaynaklarından büyük miktarda bilgi edinildiği düşünüldüğünde, gerekli düzenlemelerin yapılması, video paylaşım web sitelerini halk eğitiminde daha faydalı hale getirebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz, Youtube, Video, İnternet, Kalite

## Introduction

Osteoporosis is a disease characterized by low bone mass and micro architectural deterioration of bone tissue (1). Osteoporosis is estimated to affect 200 million women worldwide, which is approximately one-tenth of women aged 60 and one-fifth of women aged 70 (2). It is a silent disease until complicated by fracture. Osteoporosis accounts for more than 8.9 million fractures annually, resulting in an osteoporotic fracture every 3 seconds (3). Because of the morbid results of osteoporosis, protection from this disease and related fractures in the elderly population is considered necessary to sustain the quality of life (4). Today, with the increasing usage of the internet, more people can easily gain access to information about their health. The internet surpasses all other traditional health information resources (the social environment, TV, radio, magazines, encyclopedias, medical books, medical providers, etc.) and it is considered to be the preferred alternative source for health information (3,5). The internet and websites are of importance in terms of providing a physician-patient relationship, indirectly. It is claimed that eight out of ten American adults have sought medical information on the internet (6). YouTube has more than one billion users and continues to be one of the three most commonly used internet video sites. Besides this, the absence of the editorial evaluation of videos uploaded to such sites also continues to be the subject of discussion in the literature about their qualification to inform the public (7). Due to its prevalence worldwide, osteoporosis is considered to be a serious public health concern, and however, in the literature there is no assessing study about osteoporosis on YouTube (8). The aim of this study was to evaluate the adequacy of the videos on YouTube about osteoporosis according to the "Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis".

## Materials and Methods

In this cross sectional study, the term "osteoporosis" was searched for in February 2016 with the standard YouTube search setting "relevance", without any filtering. Five hundred videos in the first 25 pages (20 in each page) were viewed and evaluated for the study.

A total of 500 videos were evaluated regarding the exclusion criteria, which yielded 237 eligible ones. The characteristics of the videos, including the uploading date, duration, like/dislike numbers, number of visualizations, identity of loaders, content (general information, preventing information, treatment

information) and presence of animations were recorded and evaluated.

### Usefulness of the Videos Uploaded

To evaluate the usefulness of the video and, at the same time, to achieve an objective assessment, a scoring chart was obtained by summarizing the main headings of the "National Osteoporosis Foundation's Osteoporosis Guideline" published in 2014 (Table 1).

The contents of the videos were assigned into three groups: diagnostic information, prevention recommendations and treatment information. The usefulness of the videos was evaluated by giving one point to each item in the video for these three categories. The diagnostic videos were evaluated and given a mark on a scale of 0 to 5. Videos with 0-1 scores were considered not to be useful, videos with the score of 2-3 were considered as moderately useful, and those with scores of 4-5 were considered to be useful. The videos, including preventing recommendations, were evaluated and given a mark

**Table 1: The scoring criteria used for assesment of video qualities\***

#### Diagnostic information quality assessment checklist

- What is osteoporosis?
- Information about bone mineral density test?
- Information about vertebral imaging should be performed whom?
- Secondary causes of osteoporosis
- Biochemical markers of bone turnover

#### General recommendation / Preventing information quality assessment checklist

- Counsel on the risk of osteoporosis and related fractures.
- Advise on a diet that includes adequate amounts of total calcium intake
- Advise on vitamin D intake
- Recommend regular weight-bearing and muscle-strengthening exercise to improve agility, strength, posture and balance; maintain or improve bone strength; and reduce the risk of falls and fractures
- Assess risk factors for falls and offer appropriate modifications (e.g. home safety assessment, balance training exercises
- Advise on cessation of tobacco smoking and avoidance of excessive alcohol intake

#### Treatment information quality assessment checklist\*\*

- Pharmacologic treatment recommendations
- Physical medicine and rehabilitation
- Information about vertebral imaging should be performed whom?
- Secondary causes of osteoporosis

\*Based on 2014 national osteoporosis foundation clinicians guide to prevention and treatment of osteoporosis

\*\*includes information about one of them: Bisphosphonates, calcitonin, Estrogen/ Hormone Therapy (ET/HT) Estrogen Agonist/Antagonist (formerly known as SERMs): Raloxifene

on a scale of 0 to 6. Scores 0 to 1 indicated that they were not useful, scores of 2-3 were moderately useful, and scores of 4-5-6 were considered to be useful. For treatment videos, a 0 score was considered to be not useful, 1 score was moderately useful, 2 scores, which included both medical and physical therapy modalities, were considered to be useful. As the medical treatment information was evaluated, videos mentioning any of the following treatments received 1 point: bisphosphonates, hormone therapy and estrogen agonist treatment. During physical assessment, weight-bearing exercises to increase muscle strength, and exercises to decrease the risk of falls like postural imbalance exercises were taken into account.

### Statistical Analysis

All statistical analyses were conducted using Statistical Package for the Social Sciences version 10.0. Descriptive statistics (frequencies, percentages, median, first and third quartiles (Q25, Q75), minimum and maximum values) were performed. For the comparison of variables, the Shapiro-Wilk test was used first to assess the normal distribution of data. Kruskal-Wallis test with post-hoc Mann-Whitney U tests with the Bonferroni correction was performed for to determine statistical significance between groups.  $P < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

Two hundred and sixty-three (52.6%) of the 500 videos screened by the researchers were excluded from the study for various reasons (Figure 1). Two hundred and thirty-seven (47.4%) videos formed the study group and the identifying information of these videos and scores they received are presented in Tables 2 and 3.

Of these Youtube videos, 31.65% were uploaded by the health-care professionals, while 29.96% of them were uploaded by the website. When evaluated in terms of content, it was found

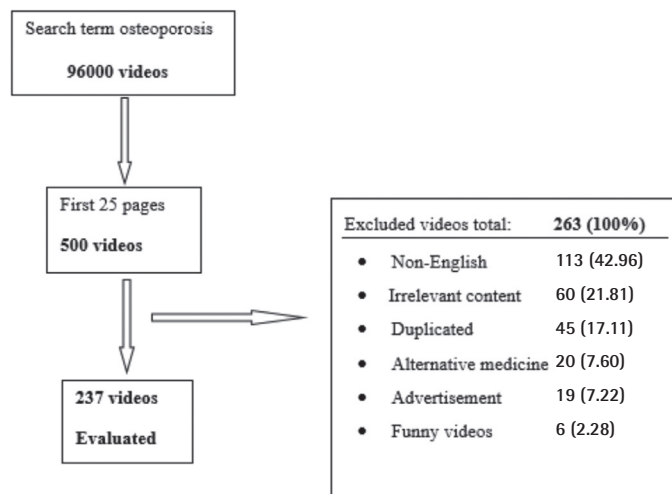


Figure 1: Flow chart of determination of videos included in the study

that 64.1% of the videos contained definitive and diagnostic information about the disease, 87.3% included preventative suggestions and 56.9% of the videos had content related to treatment (Table 2).

The most viewed videos were Internet videos, while videos from official government institutions were the least viewed. It was seen that the videos uploaded by health-care professionals were the second most viewed videos. Regardless of uploaders, the videos about osteoporosis were found to be low information quality scores (Table 3).

When the durations of the videos were compared, videos uploaded by the official government institutions were statistically significantly longer than those uploaded by other sources ( $p < 0.001$ ). Videos uploaded by health professionals and internet websites received the most likes and dislikes, while videos receiving the least likes were uploaded by the government/official institutions. According to uploaders the videos, which were uploaded by the governmental and

Table 2: Characteristics of the videos included in the analysis

	n	%
<b>Date (year) uploaded</b>		
2013 and earlier	145	61.18
2014	39	16.46
2015-2016 (first 2 months)	53	22.36
<b>Individual or institution uploaded the item</b>		
Healthcare professional(s) (physician, nurse etc.) and hospital	75	31.65
Lay people	46	19.41
Governmental/official institution/associations	34	14.35
Television	11	4.64
Internet websites	71	29.96
Animation videos	35	14.77
<b>The content of the videos</b>		
Provides diagnostic information about disease	152	64.14
Provides preventing recommendations	207	87.34
Provides information on the treatment	135	56.96

Table 3: Descriptive statistics of videos uploaded

	Median (Q25-Q75)	Min-max
View	1455 (353-6482)	0-583398
Online day	950.8 (365-1460)	5-3285
Duration (sec)	227 (129-562.5)	30-5636
Like	5 (1-25.5)	0-481
Dislike	0 (0-2)	0-35
Diagnostic score	1 (0-3)	0-5
Preventing score	2 (1-4)	0-6
Treatment score	1 (0-1)	0-2

official institutions or associations had the highest diagnostic, preventing and treatment scores ( $p < 0.001$ ). It was observed that videos uploaded by lay people were the poorest quality in terms of diagnostic, preventing and treatment information. Viewing rates of the videos according to uploaders, comparisons of likes, dislikes, durations and content scoring are shown in Table 4.

## Discussion

In this study, videos about osteoporosis on YouTube were evaluated separately according to diagnosis, preventing and treatment information, and were found to be rather insufficient in terms of public enlightenment. Regardless of uploaders, total information quality scores of the videos were found to be low. Our literature screening revealed that there was no similar previous study about osteoporosis. The information scores of the government/official institute videos were found to be rather high. It is worth noticing that similar results were obtained in studies where videos about other orthopedic diseases (FAI, lumbar discectomy, scoliosis) were evaluated (9,10). Because of the rather high number of videos entitled with specific headings, such as "What is Osteoporosis?", "Preventing Osteoporosis" or "Osteoporosis Treatment" on websites like YouTube, the videos were assessed under the headings of diagnosis, prevention and treatment in the present study.

When the videos were analyzed according to uploaders, the information scores of the government/official institute videos were found to be rather high. However, unfortunately, the viewing frequencies of these videos were found to be lower compared to other videos. Numerous similar studies reported that videos uploaded on YouTube by official institutions/universities contained accurate and reliable information. Although there was a difference between the information levels of the videos, the like/dislike rates of these videos did not differ. We found that the videos, which were uploaded by

websites, were the videos that were most commonly watched or clicked on by YouTube users. It can be suggested that these videos were watched more frequently because they have more animation and visual effects. In a study of videos about scoliosis, Staunton et al. (11) found that videos of lower quality had a higher viewing rates than those of higher quality. These authors suggested that presenting high-quality information is more challenging, and this, in turn, directly influences the viewing ratings. Furthermore, video uploaders can receive financial gains based on the number of the viewing ratings of the videos on YouTube. It can be assumed that commercial video uploaders (such as TV shows, websites, the internet and lay people, etc.) upload attractive, animated videos with short durations to increase viewing frequencies, without paying too much attention to giving accurate information. A study reported that non commercial sources on health information tend to be more reliable and qualified than commercial ones (12). Contrary to expectations, some studies, in which medical videos on websites were investigated, reported that the videos, which had been uploaded by health professionals were of lower quality (11).

Studies also reported that most internet users do not check the fundamental issues, such as the validity of the information sources or publishing date (13-15) and in addition, most of them perceive the health information on the Internet as having "good" or "perfect" quality (5,16). Regarding this false and or lack of information, it has been reported that the education of the people obtaining knowledge from the internet and online content producers can help to reduce the spread of low-quality information on the internet (17). It can be assumed that criteria should be established in order to evaluate the health information, which is available on the internet, and professional supervision should be conducted. In addition, efforts must be made to ensure that patients receive the information from reliable sources.

**Table 4: Comparison of the download rates, like and dislike, duration and information quality score of the videos according to uploaders**

	Healthcare professional Median (Q25 -Q75)	Lay People Median (Q25-Q75)	Governmental/ official institution Median (Q25-Q75)	Television Median (Q25-Q75)	Internet Median (Q25-Q75)	p
Download rates	1319 (436-5506)	2120 (340-4303)	666 (186-6703)	633 (162-2751)	20120 (470-9562)	0.217
Online day	720 (330-1095)	970 (365-1825)	725 (333-1125)	1400 (715-1460)	730 (365-1310)	0.065
Duration(sec)	287 (162-662)	196 (106-339)	1159 (234-3558)	187 (134-236)	196 (93-324)	<0.001*
Like	5 (1-57)	7 (1-22)	3.5 (1-11)	5 (0-10)	3 (1-26)	0.565
Dislike	0 (0-3)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-2)	0.330
Diagnostic score (0-5)	1 (0-2)	0 (0-1)	4 (2-4)	1 (0-2)	1 (1-2)	<0.001*
Preventing score (0-6)	2 (1-4)	1 (1-2)	5 (4-6)	1 (0-2)	1 (1-2)	<0.001*
Treatment score (0-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	1 (1-2)	1 (0-1)	0 (0-1)	<0.001*

Q25: first quartile, Q75: third quartile

\*The post-hoc analysis revealed that "governmental/official institution/associations" are significantly different from others

### Study Limitations

It must be kept in mind that the content of data concerning YouTube is constantly changing according to the screening date and time. Furthermore, screening was performed in the first 25 pages of the website using the key word "osteoporosis", so that all videos about osteoporosis could not be examined on YouTube.

### Conclusion

It can not be proclaimed that the videos, which are related to osteoporosis, inform people accurately enough. It seems crucial that videos giving information about health on such websites as YouTube should be controlled beforehand or that more public viewing of videos uploaded by academicians or health institutions should be ensured. Considering the large volume of information gathering from this type of internet source, by arranging the necessary regulations, video sharing websites may become more useful in public education.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Ethical approval was obtained from Pamukkale University, Faculty of Medicine Noninvasive Ethics Committee (approval number: 23 and date: 29.12.2015)

**Informed Consent:** In this study, videos on Youtube was evaluated and informed consent was not obtained because there is no patient.

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

### Authorship Contributions

Concept: A.Ç.Y., Design: A.Ç.Y., Data Collection or Processing: A.Ç.Y., S.U.U., Analysis or Interpretation: A.Ç.Y., S.U.U., Literature Search: A.Ç.Y., S.U.U., Writing: A.Ç.Y., S.U.U.

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

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

### References

- Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, et al. Osteoporosis in the European Union: Medical management, epidemiology and economic burden: A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos*. 2013;8:136.
- World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Technical report of a WHO Scientific Group 2007. [http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO\\_Technical\\_Report.pdf](http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf) (Access Date: 15.03.2016).
- Cotten SR, Gupta SS. Characteristics of online and offline health information seekers and factors that discriminate between them. *Soc Sci Med*. 2004;59:1795-1806.
- World Health Organization. WHO scientific group on the assessment of osteoporosis at primary health care level. Summary Meeting Report. <https://www.who.int/chp/topics/Osteoporosis.pdf> (Access Date: 15.03.2016).
- Diaz JA, Griffith RA, Ng JJ, et al. Patients' use of the internet for medical information. *J Gen Intern Med*. 2002;17:180-185.
- Fox S, Rainie L, Horrigan J, et al. The online health care revolution: how the web helps Americans take better care of themselves. Pew Internet & American Life Project. 2000. <http://www.pewinternet.org/reports/toc.asp?Report=26>. (Access Date: 15.03.2016).
- Silberg, WM, Lundberg GD, Musacchio RA. Assessing, controlling, and assuring the quality of medical information on the internet: caveat lector et viewer—let the reader and viewer beware. *JAMA*. 1997;277:1244-1245.
- Cosman F, De Beur SJ, LeBoff MS, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014;25:2359-2381.
- MacLeod MG, Hoppe DJ, Simunovic N, et al. YouTube as an information source for femoroacetabular impingement: A systematic review of video content. *Arthroscopy*. 2015;31:136-142.
- Brooks FM, Lawrence H, Jones A, et al. YouTube™ as a source of patient information for lumbar discectomy. *Ann R Coll Surg Engl*. 2014;96:144-146.
- Staunton PF, Baker JF, Green J, et al. Online curves: a quality analysis of scoliosis videos on YouTube. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015;40:1857-1861.
- Loos A. Cyberchondria: too much information for the health anxious patient? *J. Consum Health Internet*. 2013;17:439-445.
- Kunst H, Groot D, Latthe PM. Accuracy of information on apparently credible websites: survey of five common health topics. *BMJ*. 2002;324:581-582.
- Eysenbach G, Diepgen TL. Towards quality management of medical information on the internet: evaluation, labelling, and filtering of information. *BMJ*. 1998;317:1496-1500.
- Morahan-Martin JM. How internet users find, evaluate, and use online health information: a cross-cultural review. *Cyberpsychol Behav*. 2004;7:497-510.
- Murray E, Lo B, Pollack L, et al. The impact of health information on the internet on health care and the physician-patient relationship: National U.S. survey among 1.050 U.S. physicians. *J Med Internet Res*. 2003;5:17.
- Purcell GP, Wilson P, Delamothe T. The quality of health information on the internet. *BMJ*. 2002;324:557-558.



# Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı ve Bakteriyel Pnömoni'nin Ayırıcı Tanısında Prokalsitonin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

## Serum Procalcitonin as a Marker for Differential Diagnosis Between Bacterial Pneumonia and Scleroderma-related Lung Disease

© Murat Torgutalp<sup>1</sup>, © Sami Kınıklı<sup>2</sup>, © Müçteba Enes Yayla<sup>1</sup>, © İlyas Ercan Okatan<sup>1</sup>, © Gülay Kınıklı<sup>1</sup>

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

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

### Öz

**Amaç:** Skleroderma/Sistemik skleroz (SSk), fibrozis ile karakterize olan otoimmün bir bağ doku hastalığıdır. SSk ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden birisidir. Prokalsitonin (PCT) bakteriyel enfeksiyonlar ve sepsisin tanısında ve takibinde kullanılan bir belirteçdir. Bakteriyel pnömoni akciğer hastalıklarının ayırıcı tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Bu çalışmada SSk-İAH ve bakteriyel pnömoni hastalarının ayırıcı tanısında serum PCT düzeylerinin tanısız değerini araştırmak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** SSk tanısı ile kliniğimizde takipli olan 151 hasta retrospektif olarak değerlendirildi, bu hastalar içerisinde PCT bakılmış 27 SSk-İAH hastası ve 18 bakteriyel pnömoni tanısı almış olan hasta çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** SSk-İAH grubunda yaş ortalaması 49,3±13,5, ortalama hastalık süresi 9,9±5,9 (aralık; 2,5-25) olan 27 (23 kadın, dört erkek) hasta değerlendirildi. Pnömoni grubunda yaş ortalaması 75,2±14,6 olan 17 (iki kadın, 15 erkek) hasta bulunmaktaydı. Pnömoni grubunda PCT düzeyi SSk-İAH grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (sırasıyla; 8,1±15 ve 0,1±0,4, p<0,001). SSk-İAH hastalarının dördünde (%14,8) pnömoni hastalarının ise 15'inde (%88,2) PCT düzeyi 0,12 ng/mL'den yüksekti (p<0,001). Benzer şekilde SSk-İAH grubunda bir hastada (%3,7) PCT 0,5 ng/mL'den yüksek iken, pnömoni grubunda dokuz hastada (%52,9) yüksekti (p<0,001). Alıcı işletim karakteristik eğrisi analizleri, SSk-İAH ve pnömoni arasında ayrımı öngörmek için PCT için en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile en iyi sınır değer 0,16 ng/mL olduğunu gösterdi (eğri altındaki alan=0,96, %95 Güven aralığı: 0,91-1,0, p<0,001).

**Sonuç:** Bu çalışma yüksek serum PCT düzeylerinin SSk-İAH hastalarının pnömoni ile ayırıcı tanısında hastalık aktivasyonunu değil enfeksiyonu telkin ettiğini göstermiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik Skleroz, Skleroderma, İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Akut Faz Belirteçleri, Prokalsitonin

### Abstract

**Objectives:** Scleroderma/Systemic Sclerosis (SSc) is characterized by progressive fibrosis. SSc related interstitial lung disease (SSc-ILD) is a major cause of mortality and morbidity among SSc patients. Procalcitonin (PCT) is used for diagnosis and follow up bacterial infections and sepsis. Bacterial pneumonia is an important situation that should be considered in the differential diagnosis of lung diseases. In this study, we aimed to investigate the diagnostic value of serum PCT between in patients with SSc-ILD and bacterial pneumonia.

**Materials and Methods:** One-hundred and fifty-one SSc patients were retrospectively evaluated. Of these, 27 patients with SSc-ILD whose PCT levels checked, and 18 patients diagnosed with bacterial pneumonia were included to the study.

**Results:** Twenty-seven (23 female, four male) patients with a mean age of 49.3±13.5 and a mean duration of disease 9.9±5.9 years were evaluated in the SSK-ILD group. There were 17 (two female, 15 male) patients with a mean age of 75.2±14.6 in pneumonia group. PCT level was higher in pneumonia group than in SSK-ILD group (8.1±15 and 0.1±0.4, p<0.001, respectively). PCT level was higher than 0.12 ng/mL in four of SSK-ILD (14.8%) and 15 of pneumonia patients (88.2%) (p<0.001). Similarly, one patient (3.7%) in SSK-İAH group had a PCT level that was higher than

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Murat Torgutalp,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: 03125082234 E-posta: mtorgutalp@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-4600-9484

Geliş/Received: 08.09.2019 Kabul/Accepted: 13.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



0.5 ng/mL, whereas nine patients (52.9%) in pneumonia group ( $p<0.001$ ). Receiver operating characteristic analyses showed good sensitivity and specificity with a 0.16 ng/mL PCT level to predict discrimination between SSc-ILD and pneumonia (AUC=0.96, 95% Confidence interval=0.91-1.0,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** This study showed that high serum PCT levels induce infection rather than SSc-ILD and it could be used in differential diagnosis of SSc-ILD and pneumonia.

**Key Words:** Systemic Sclerosis, Scleroderma, Interstitial Lung Disease, Acute Phase Reactants, Procalcitonin

## Giriş

Skleroderma/Sistemik skleroz (SSk), deri ve iç organların ilerleyen fibrozisi ile karakterize kronik bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Hastalığın patogenezi vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrosis triadından oluşmaktadır. SSk nispeten iyi huylu bir durumdan yüksek mortaliteye sahip, hızla ilerleyen bir hastalığa kadar çeşitli klinik özellikler gösterebilmektedir. Gelişen fibrosis ve mikrovasküler patolojiye bağlı olarak deri, kalp, akciğer, gastrointestinal sistem ve böbrekler başta olmak üzere birçok doku ve organ etkilenebilmektedir (1,2). SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) bu hastalığın seyirindeki önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden başında gelmektedir (3). İAH'de en sık görülen semptomlar, aynı zamanda başlangıç semptomları da olan öksürük ve nefes darlığıdır (4-6).

Prokalsitonin (PCT), 116 aminoasitten oluşan bir protein olup, tiroit bezinde bulunan C hücrelerinde sentezlenen kalsitoninin prohormonu olarak da kabul edilmektedir (7). Yapılan çalışmalarda PCT üretiminin özellikle bakteriyel enfeksiyon sırasında diğer organlarda da ortaya çıktığı gösterilmiş olup PCT'nin enfeksiyonların seyirinde, sepsiste ve akut pankreatitte kullanılabilecek bir akut faz reaktanı olarak işlev görebileceği bildirilmiştir (8-12). Yakın tarihte yayınlanan bir meta-analize göre; akut solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda antibiyotik tedavisine rehberlik etmek için PCT kullanımının antibiyotik maruziyetini ve yan etkileri azaltacağı ve sağkalımı arttıracığı gösterilmiştir (13). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, otoimmün hastalıklarda bakteriyel enfeksiyon ve hastalık alevlenmeleri arasındaki ayırıcı tanıda PCT'nin rolünü araştırılmıştır (14-18).

Bu çalışmanın amacı SSk-İAH ve bakteriyel pnömoni hastalarının ayırıcı tanısında serum PCT düzeylerinin tanısai değerini araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

Haziran 2011 ve Haziran 2016 tarihleri arasında, üniversitemiz klinik ve/veya polikliniğinde değerlendirilmiş olan ve Amerikan Romatizma Derneği'nin 1980'de tanımladığı tanı kriterlerine göre SSk tanısı alan 151 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Yapılan dosya incelemesi ve bilgisayar tabanlı verilerin değerlendirilmesi sonrasında bu hastalarının 51 tanesinin izole SSk-İAH tanısı olduğu tespit edildi, bunların içerisinde

PCT bakılmış olan ve herhangi bir enfeksiyon odağı veya PCT düzeylerini etkileyebilecek herhangi bir (böbrek yetmezliği gibi) sistemik tutulumu olmayan 27 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların takiplerindeki kontrole de PCT düzeyi bakılmamıştı. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon hastalıkları Klinik ve Polikliniği'ne başvuran, herhangi bir enflamatuvar romatolojik hastalığı olmayan ve fizik muayene, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme ve balgam ve/veya kan kültürlerindeki üreme sonuçlarına göre bakteriyel pnömoni tanısı almış olan 17 hasta da karşılaştırma grubu olarak çalışmaya dahil edildi. SSk hastalarındaki akciğer tutulumunun değerlendirilmesi için rutin tetkikler olan ön-arka akciğer grafisi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (BT) ve solunum fonksiyon testleri kullanılmıştı. SSk hastalarının hikaye ve fizik muayenelerinde başka bir enfeksiyon odağını düşündüren bulgu yoktu. Pnömoni hastalarının değerlendirilmesi sırasında akut faz belirteçleri, PCT, ön-arka akciğer grafisi ve gerektiği durumlarda BT kullanılmıştı. Viral pnömoni, bakteriyel pnömoni hasta grubunda kültür ve görüntüleme yöntemlerine dayanarak, SSk-İAH hastalarında ise klinik, fizik muayene ve görüntüleme yöntemine dayanılarak dışlandı. Hastaların değerlendirmeleri sırasında bakılmış olan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve PCT düzeyleri kayıt edildi.

PCT testi etilen diammin tetra asetikli tüplere alınan tam kandan AQT 90 Flex immunassay cihazında sandwich immün flurometrik metoduyla çalışıldı ve sonuçlar ng/mL olarak rapor edildi. PCT için belirlenmiş laboratuvar referans sınır değerleri olan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL değerlerine göre hastalar gruplara ayrıldı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay alındı (onay no: 17-1110-18). Çalışma retrospektif özellikte olduğu için hastalardan aydınlatılmış onam alınması gerekli değildi.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21 yazılımı kullanılarak yapıldı. Çalışma gruplarına alınacak olan hasta sayıları hesaplanırken G-Power 3.1.9.2 yazılımı kullanılarak yapılan güç analizinde, Gao ve ark. (18) yapmış oldukları çalışma referans olarak kullanıldı ve 0,05 tip-1 hata, 0,80 güç ve 1 etki boyutu göz önüne alınarak her gruba en az 17 hasta alınması planlandı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal

dağılan sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma kullanılarak, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılarak verildi. Yaş sayısal değişkeni normal dağılım gösterdiği için gruplar Student t-testi kullanılarak, ESH, CRP ve PCT normal dağılım göstermediği için gruplar Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Cinsiyet ile PCT için laboratuvar tarafından sıklıkla kullanılan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL sınır değerlerine göre belirlenen gruplar arasındaki oranları karşılaştırmak için çapraz tablolar kullanıldı ve gruplar arasında sıklıklar bakımından fark bulunup bulunmadığı ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Serum PCT düzeyinin pnömoni ve SSk-İAH ayırımı öngörmedeki tanısız karar verdirci özellikleri alıcı işletim karakteristik eğrisi (ROC) analizi ile incelendi. Anlamlı sınır değerlerinin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerleri hesaplandı. Yapılan karşılaştırmalarda p değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

## Bulgular

Çalışmamızda SSk-İAH tanısı olup, yaş ortalaması  $49,3 \pm 13,5$  olan 27 (23 kadın, dört erkek) hasta değerlendirildi. Ortalama hastalık süresi  $9,9 \pm 5,9$  (aralık: 2,5-25) yıl olup, hastaların 14'ü (%51,9) immünsupresif (siklofosamid, mikofenolat mofetil veya azatiopürin), sekizi (%29,6) steroid, 15'i (%55,6) kalsiyum kanal blokörü, sekizi (%29,6) bosentan ve iki (%7,4) tanesi de sildenafil kullanılmaktaydı.

Çalışmaya enfeksiyon hastalıkları kliniği ve polikliniğine başvuran yaş ortalaması  $75,2 \pm 14,6$  olan 17 (Beş kadın, 12 erkek) bakteriyel pnömoni tanısı almış olan hastalar karşılaştırma grubu olarak dahil edildi. Pnömoni grubunun yaş ortalaması SSk-İAH grubuna göre daha yüksek olup ( $p < 0,001$ ), bu gruptaki kadın cinsiyet oranı SSk-İAH grubuna göre daha düşüktü (sırasıyla %29,4 ve %85,2,  $p < 0,001$ ).

PCT için tetkik yapıldığı sırada SSc-İAH hastalarının 15'i (%55,6) kalsiyum kanal blokörü, sekizi (%29,6) bosentan, sekizi (%29,6) steroid, 14'ü (%51,9) immünsupresif ilaç, ikisi (%7,4) fofodiesteraz 5 inhibitörü ve ikisi (%7,4) iloprost kullanılmaktaydı.

Pnömoni grubunda PCT düzeyi SSk-İAH grubuna göre belirgin olarak yüksek saptandı (sırasıyla;  $8,1 \pm 15$  ve  $0,1 \pm 0,4$ ,  $p < 0,001$ ). PCT için yaygın olarak kullanılan 0,12 ve 0,5 sınır değerlerine göre iki grup arasındaki oranlar karşılaştırıldığında; 27 SSk-İAH hastasının dört tanesinde (%14,8) PCT düzeyleri 0,12 ng/mL'den yüksek iken, pnömoni grubunda ise hastaların 15'inde (%88,2) yüksekti ( $p < 0,001$ ), benzer şekilde SSk-İAH grubunda bir hastada (%3,7) PCT 0,5 ng/mL'den yüksek iken, pnömoni grubunda dokuz hastada (%52,9) yüksekti ( $p < 0,001$ ). İki grubun ESH ve CRP değerleri karşılaştırıldığında SSc-İAH hastalarında ESH  $27,1 \pm 19,7$  iken pnömoni grubunda  $48,7 \pm 32,3$

olarak saptandı ( $p < 0,001$ ), SSk-İAH grubunda CRP  $11,0 \pm 13,8$  iken pnömoni grubunda  $12,2 \pm 9,1$  olarak saptandı ( $p = 0,141$ ). Hastaların klinik ve demografik özellikleri, akut faz reaktanları ve PCT seviyelerinin karşılaştırması Tablo 1 ve Şekil 1'de gösterilmektedir.

ROC eğrisi analizleri, SSk-İAH ve pnömoni arasında ayırıcı öngörme için PCT için en yüksek duyarlılık ve özgüllük ile en iyi sınır değer  $0,16$  ng/mL olduğunu gösterdi (duyarlılık: 88,2, özgüllük: 92,6, pozitif prediktif değer (PPD): 88,2, negatif prediktif değer (NPD): 92,6; Eğri altındaki alan: 0,96; %95 Güven Aralığı (0,91-1,0),  $p < 0,001$ ). Bu sınır değer ve daha önce belirlenmiş olan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL sınır değerlerinin pnömoni tanısı için kullanılabilir duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD'leri Tablo 2 ve Şekil 2'de sunulmuştur.

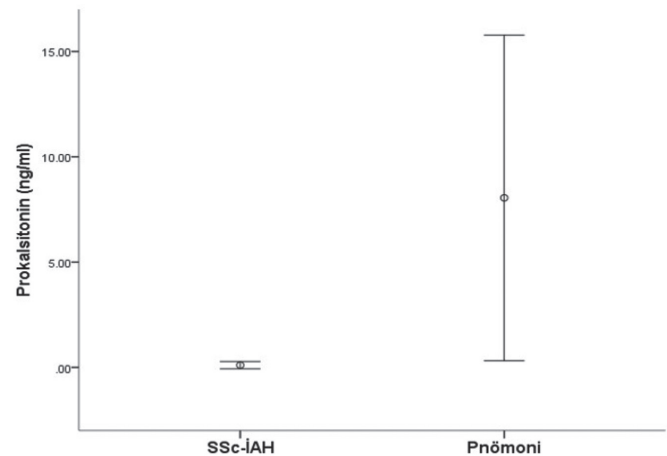
## Tartışma

Tablo 1: İnterstitial akciğer hastalığı olan sistemik skleroz ve pnömoni hastalarının genel özellikleri

	SSk-İAH hastaları (n=27)	Pnömoni hastaları (n=17)	p
Yaş, yıl $\pm$ SS	49,3 $\pm$ 13,5	75,2 $\pm$ 14,6	<0,001
Cinsiyet, Kadın (%)	23 (85,2)	5 (29,4)	<0,001
ESH, mm/saat $\pm$ SS ortalama (min-maks)	27,1 $\pm$ 19,7 24 (5-76)	48,7 $\pm$ 32,3 39 (20-120)	0,014*
CRP, mg/L $\pm$ SS ortalama (min-maks)	11,0 $\pm$ 13,8 3,5 (0-43)	12,2 $\pm$ 9,1 11,1 (1,1-28,5)	0,141*
Prokalsitonin, ng/mL $\pm$ SS ortalama (min-maks)	0,1 $\pm$ 0,4 0 (0-2,3)	8,1 $\pm$ 15,0 0,5 (0,1-51,5)	<0,001*
Prokalsitonin $\geq 0,12$ , n (%)	4 (14,8)	15 (88,2)	<0,001
Prokalsitonin $\geq 0,5$ , n (%)	1 (3,7)	9 (52,9)	<0,001

SSk-İAH: SSk ile ilişkili interstitial akciğer hastalığı, CRP: C-reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, min: Minimum, maks: Maksimum değerler, SS: Standart sapma

\*Karşılaştırmalar Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır

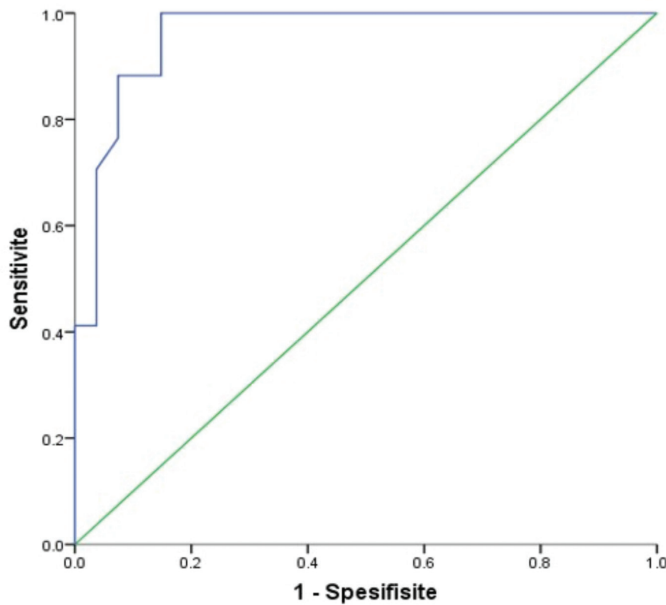


Şekil 1: SSk-İAH ve pnömoni hastalarının prokalsitonin değerleri  
SSk-İAH: SSk ile ilişkili interstitial akciğer hastalığı

**Tablo 2: Sınır değerlerin tanısıl öngördürücü özellikleri**

Sınır değer	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)
0,12 ng/mL	88,2	88,9	78,9	92
0,16 ng/mL	88,2	92,6	88,2	92,6
0,5 ng/mL	52,9	96,3	90	76,5

AUC: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı, NPD: Negatif prediktif değer, PPD: Pozitif prediktif değer, SH: Standart hata

**Şekil 2:** Pnömoni varlığını öngörmeye prokalsitonin için ROC eğrisi

ROC: Alıcı işletim karakteristik eğrisi

Bu çalışmada, SSk-İAH hastalarında serum PCT düzeylerini, artmış olup olmadığını ve pnömoni tanısı olan hastalar ile ayırıcı tanıda kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirdik. Mevcut bilgilerimiz doğrultusunda, bu çalışma SSk-İAH hastalarının ayırıcı tanısında serum PCT düzeylerinin kullanımını gösteren ilk çalışmadır.

SSk hastalarında akciğer tutulumu hastalığın tanısının konulduğu dönemde ya da hastalığın seyri sırasında gelişebilen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Gerek pnömoni gerekse SSk-İAH olan hastalar öksürük, nefes darlığı gibi ortak semptomlarla seyredebilmektedir. SSk hastalarının akciğer tutulumları ile ilgili tanısıl değerlendirme yapılırken bu hastalarda pnömoni olup olmadığı ayırıcı tanıda önem arz etmektedir çünkü bu iki durumun yönetimi birbirinden tamamen farklıdır. SSk'ye bağlı İAH olan hastalarda ana tedavi immünespresif tedavi vermek iken, pnömoni tanısı olan bir hastaya immünespresif tedavi vermek ciddi yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı bu iki klinik durumun birbirinden ayrılması tedavi şeklini belirlemek için önem arz etmektedir.

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre, PCT'nin SSk-İAH ile bakteriyel pnömoni arasında ayırıcı tanıda kullanılabileceğini

söylemek mümkündür. Pnömoni tanısı olan hastalarda serum PCT değerleri SSk-İAH grubuna göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur. Buna ek olarak pnömoni tanısının konulması olasılığı arttığında, PCT değerlerinin daha yüksek pozitif bir öngörme, duyarlılık ve özgüllük gösterme eğilimi gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamız, 0,16 ng/mL'lik bir sınır değer için çok yüksek pozitif ve negatif ön gördürücü özelliğe sahip olduğunu göstermiştir.

Sağlıklı bireylerde normal serum PCT seviyeleri genellikle 0,05 ng/mL'nin altındadır veya saptanamaz düzeydedir (19). Bununla birlikte, başta bakteriyel enfeksiyonlar ve bunlara bağlı olarak gelişebilecek sepsis veya septik şok durumları olmak üzere, sistemik enflamasyonla giden durumlarda PCT'nin üretimi, doğrudan mikrobik endotoksinler veya bunların tetiklediği interlökin (IL)-1 $\beta$ , tümör nekroz faktörü (TNF)- $\alpha$  ve IL-6 gibi birçok proenflamatuvar sitokin tarafından uyarılabilir (20,21). Bakteriyel enfeksiyon ve diğer enflamatuvar durumlar arasında ayırım yapmak için belirlenecek olan PCT değerleri hastalık tipine bağlı olup daha önceki yapılan çalışmalarda 0,10 ng/mL ve 5,79 ng/mL arasında değiştiği görülmektedir (9). Schuetz ve ark. (22) yaptıkları sistematik bir derlemede, solunum yolu enfeksiyonu olan hastalarda ayaktan antibiyotik tedavi ihtiyacını belirlemede 0,1 ng/mL ve 0,25 ng/mL arasında bir PCT sınır değerlerinin kullanılmasının yol gösterici olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda, pnömoni ve SSk-İAH arasında ayırım yapılabilmesi için sınır olarak 0,16 ng/dL değerinin kullanılmasının %88,2 duyarlılık ve %92,6 özgüllüğe sahip olduğu gösterilmiştir.

SSk hastalarında akut faz yanıtının değerlendirildiği çalışmalarda yüksek serum amiloid A, IL-6 ve CRP düzeylerinin pulmoner tutulum ve buna bağlı kötü prognoz ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (23,24). Literatüre bakıldığında SSk-İAH ile bakteriyel pnömoni arasında akut faz yanıtını değerlendiren karşılaştırmalı bir çalışma olmadığı görülmektedir. Bizim çalışmamızın sonucunda; ESH değerleri pnömoni hastalarında SSk-İAH'ya daha yüksek olarak saptanmıştır ( $p=0,014$ ), ancak ilginç olarak iki grubun CRP değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p=0,141$ ). PCT değerleri arasında gruplar arasında fark varken, CRP değerleri açısından herhangi bir fark bulunmamış olması bu iki tetkik edildikleri tarihin ve yarı ömürlerinin farklı olması ile açıklanabilir. Ancak, çalışmamız retrospektif bir karakterde olduğu için bu durumun düzeltilmesi için ek bir şey yapılamadı. İki grup arasındaki PCT değerleri arasındaki fark gerek sayısal olarak yapılan karşılaştırmada gerekse sınır değerler 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL olarak belirlendikten sonra oransal olarak yapılan karşılaştırmalarda pnömoni grubunda SSk-İAH grubuna göre belirgin şekilde anlamlı bulunmuştur (üç karşılaştırma için de  $p<0,001$ ), burada yapılan kategorik karşılaştırmalardaki PCT sınır değerleri olan 0,12 ng/mL ve 0,5 ng/mL, lokal laboratuvardaki referans aralıkları gözeticilerle belirlenmiş olup, 0,12 lokal enfeksiyon riski, 0,5 ise

sepsis riski olarak tanımlanmaktadır.

Literatüre bakıldığında SSk ile PCT arasındaki ilişkiyi inceleyen başka çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak diğer romatolojik hastalıklar olan Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Ailesel Akdeniz Ateşi (AAA), gut ve Miyeloperoksidaz-Anti nötrofilik sitoplazmik antikor (MPO-ANCA) ilişkili vaskülit hastaları ile yapılmış olan ve aktif hastalık ile enfeksiyon ayırımını karşılaştıran çalışmalar bulunmaktadır. Yu ve ark. (17) 2014 yılında SLE hastalarında yaptıkları çalışmada serum PCT düzeylerinin bakteriyel enfeksiyonu olan grupta daha yüksek olduğu ve aktif hastalıktan ayırt etmede CRP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ülkemizde yapılan, AAA'ya bağlı karın ağrısı atağı ile akut apandisit ayırıcı tanısında PCT düzeyleri değerlendiren bir çalışmada, apandisit grubunda PCT'nin belirgin olarak daha yüksek olduğu ve 0,12'lik bir PCT düzeyinin enfeksiyonu öngördürmede önemli olduğu gösterilmiştir (14). Choi ve ark. (15) gut atağı ile enfeksiyonu olan hastaları karşılaştırdığı çalışmada, gut atağı sırasında bakılan serum PCT değerlerinin bakteriyel enfeksiyonu olanlardan belirgin şekilde daha düşük olduğu saptanmıştır. Komatsuda ve ark. (16) MPO-ANCA ile ilişkili glomerulonefritli hastalar ile yapmış oldukları bir diğer çalışmada 0,5 ng/mL'lik bir PCT sınır değerinin bakteriyel ve fungal enfeksiyonları öngörüleceğini göstermişlerdir. Gao ve ark. (18) yapmış oldukları çalışmada ise aktif, inaktif ve bakteriyel akciğer enfeksiyonu olan SLE hastalarında serum PCT ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış ve bakteriyel akciğer enfeksiyonu olan aktif SLE hastalarında serum PCT ve CRP seviyeleri anlamlı derecede yüksek olarak bulunmuştur. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki yüksek PCT seviyeleri sistemik otoimmün hastalıkları olan hastalarda yüksek düzeyde duyarlılık ve özgüllük ile sistemik bir enfeksiyonun göstergesi olarak kullanılabilir (25). Bizim çalışmamızda da göstermiş olduğumuz gibi, yüksek serum PCT düzeyleri SSk-İAH hastalarının pnömoni ile ayırıcı tanısında hastalık aktivasyonunu değil enfeksiyonu telkin etmektedir.

SSc-İAH hastalarının bakteriyel pnömoni ile yapılan ayırıcı tanısında gerek fizik muayene gerekse laboratuvar ve görüntüleme bulguları kullanıldığı için bu grupta tanısız algoritmada kan ve balgam kültürleri kullanılmamıştır ancak ayırıcı tanıda ek olarak PCT kullanılmasının tanısız doğruluğunu arttıracığı öngörülmektedir.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Sunulan bu çalışmanın bazı kısıtlı yönleri mevcuttu. Bunlardan ilki, çalışmanın retrospektif karakterde olması nedeniyle hastaların verilerine kayıtlı dosya ve lokal veri tabanından ulaşılmıştı, bu nedenle hastalık aktivitesi ve PCT düzeyleri arasında sağlıklı bir değerlendirmenin yapılamamıştır. İkincisi, retrospektif bir çalışma olması nedeni ile iki gruptaki hastaların yaş ve cinsiyet dağılımlarının farklı olmasıydı. Ancak literatüre bakıldığında serum PCT değerlerinin yaş ve cinsiyete bağlı olarak

değişebildiğine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır (15). Üçüncüsü, SSk-İAH hastalarında enfeksiyon varlığının ekarte edilmesi için klinik, laboratuvar ve görüntüleme tetkiklerine ek olarak kan ve balgam kültürlerinin alınmamış olmasıydı. Son olarak, çalışmanın retrospektif olması nedeni ile kontrol grubu olarak sağlıklı gönüllülerin ve SSk-İAH dışı hastaların dahil edilememiş olmasıydı.

## Sonuç

Bu çalışma PCT'nin SSk-İAH ile pnömoni ayırıcı tanısında faydalı bir laboratuvar testi olarak kullanılabilceğini gösteren ilk çalışmadır. PCT için kullanılacak 0,16 ng/mL değerinin yüksek PPD'ye ve NPD'ye sahip olduğu bu nedenle SSk-İAH hastalarında gereksiz tetkik yapılmasının önlenileceği ve erken antibiyotik tedavisinin başlanabileceği gösterilmiştir. Bu konunun aydınlatılması için daha geniş hasta serileri ve sağlıklı kontrolleri içeren yeni çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay no: 17-1110-18).

**Hasta Onayı:** Çalışma retrospektif olduğu için hasta onayı alınmamıştır.

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

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.T., G.K., İ.E.O., Konsept: M.T., M.E.Y., Dizayn: M.T., S.K., G.K., Veri Toplama veya İşleme: M.T., M.E.Y., S.K., Analiz veya Yorumlama: M.T., M.E.Y., Literatür Arama: M.T., İ.E.O., Yazan: M.T.

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

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

## Kaynaklar

1. Varga J. Systemic sclerosis: an update. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2008;66:198-202.
2. Şendur N, Şendur ÜG. Skleroderma. Türkiye Klinikleri. 2018;15-20.
3. Goh NS, Desai SR, Veeraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008;177:1248-1254.
4. Mathai SC, Danoff SK. Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. BMJ. 2016;352:h6819.
5. Türktaş H. İnterstiyel Akciğer Hastalıkları ve Patologlara Notlar. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics. 2018;3:183-188.
6. Demirdağ F. Fibrozisli Karakterize İnterstiyel Akciğer Hastalıklarında Ayırıcı Tanı. Türkiye Klinikleri J Med Pathol-Special Topics. 2018;3:167-176.
7. Mehanic S, Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis

- and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed.* 2013;25:277-281.
8. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996-2003.
  9. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426-435.
  10. Bilgili B, Haliloğlu M, Aslan MS, et al. Diagnostic Accuracy of Procalcitonin for Differentiating Bacteraemic Gram-Negative Sepsis from Gram-Positive Sepsis. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2018;46:38-43.
  11. Duman S, Periprostetik Eklem Enfeksiyonu Tanısında C-Reaktif ve Procalcitonin Sensitivite ve Spesifiteleri. *Kocaeli Tıp Dergisi.* 2019;8:210-214.
  12. Karakaya Z, Akyol PY, Topal F, et al. Akut pankreatitte prokalsitonin düzeyinin mortalite üzerine etkisi, *Cukurova Medical Journal.* 2018;43:617-623.
  13. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
  14. Kisacik B, Kalyoncu U, Erol MF, et al. Accurate diagnosis of acute abdomen in FMF and acute appendicitis patients: how can we use procalcitonin? *Clin Rheumatol.* 2007;26:2059-2062.
  15. Choi ST, Song JS. Serum Procalcitonin as a Useful Serologic Marker for Differential Diagnosis between Acute Gouty Attack and Bacterial Infection. *Yonsei Med J.* 2016;57:1139-1144.
  16. Komatsuda A, Omokawa A, Fujiwara T, et al. Serum procalcitonin levels in patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibodies-associated glomerulonephritis. *Am J Med Sci.* 2012;343:136-140.
  17. Yu J, Xu B, Huang Y, et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein for differentiating bacterial infection from disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2014;24:457-463.
  18. Gao J, Zhang L, Zhang X, et al., Levels of serum procalcitonin and C-reactive protein for evaluating pulmonary bacterial infection in patients with lupus erythematosus, *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical sciences = Hua zhong ke ji da xue xue bao. Yi xue Ying De wen ban = Huazhong keji daxue xuebao. Yixue Yingdewen ban* 36, 2016, 653-658.
  19. Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases. *Korean J Intern Med.* 2013;28:285-291.
  20. Chan T, Gu F. Early diagnosis of sepsis using serum biomarkers. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:487-496.
  21. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J.* 2007;30:556-573.
  22. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171:1322-1331.
  23. Lis-Zwiłty A, Widuchowska M, Brzezińska-Wcisło L, et al. High acute phase protein levels correlate with pulmonary and skin involvement in patients with diffuse systemic sclerosis. *J Int Med Res.* 2018;46:1634-1639.
  24. Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):122-134.
  25. Buhaescu I, Yood RA, Izzedine H. Serum procalcitonin in systemic autoimmune diseases--where are we now? *Semin Arthritis Rheum.* 2010;40:176-183.

# Romatoid Artritli Hastalarda Tofasitinib: Tek Merkez Deneyimi

## Romatoid Artrit ve Tofasitinib

Tofacitinib in Patients with Rheumatoid Arthritis: Single-center Experience Rheumatoid Arthritis and Tofacitinib

© Müçteba Enes Yayla, © Didem Şahin, © Murat Torgutalp, © Serdar Sezer, © Ayşe Bahar Keleşoğlu Dinçer, © Emine Gözde Aydemir Gülöksüz, © Mehmet Levent Yüksel, © Aşkın Ateş, © Tahsin Murat Turgay, © Gülay Kınıklı

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

### Öz

**Amaç:** Çalışmamızda romatoid artrit (RA) nedeni ile tofasitinib kullanan hastaların klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini belirlemek ve ilaçta kalım oranlarını saptamak amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Mayıs 2016-Temmuz 2019 tarihleri arasında tofasitinib reçete edilmiş 78 RA hastası retrospektif olarak incelenerek çalışmaya dahil edildi. Hastaların klinik, laboratuvar ve demografik verileri kaydedildi. İlaçta kalım hızları Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak incelendi.  $P<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** Tüm hastaların 62'si (%79,4) kadın olup, ortalama yaşları  $58,6\pm 11,3$  yılıdır. Tofasitinib öncesi biyolojik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç (kHMEİ) kullanımı olan hasta sayısı 36 (%46,1) idi. Yirmi sekiz (%35,9) hastanın takiplerinde tedavisi sonlandırılmıştı. Tofasitinib kullanımı devam edenler ile ilaç kullanımı sonlandırılmış olan hastaların özellikleri karşılaştırıldığında tofasitinib kesilen grupta başlangıç SDAI skorunun istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p=0,028$ ). Diğer özellikler gruplar arasında benzerdi. Takiplerinde monoterapi olarak tofasitinib kullanan hastalarda ilaçta kalımın anlamlı fazla olduğu saptandı ( $p=0,012$ ).

**Sonuç:** RA tedavisinde kHMEİ ile remisyona giremeyen hastalarda, tofasitinib etkili bir tedavi ajanı olarak düşünülebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Romatoid Artrit, Tofasitinib, İlaçta Kalım

### Abstract

**Objectives:** In this study, we aimed to determine the clinical, laboratory and demographic characteristics of patients with rheumatoid arthritis (RA) using tofacitinib, and the drug survival rates.

**Materials and Methods:** A total of 78 RA patients who were prescribed tofacitinib between May 2016 and July 2019 were retrospectively evaluated and included in the study. The clinical, laboratory and demographic features of the patients were recorded. Drug survival rates were analyzed using Kaplan-Meier survival analysis.  $P<0.05$  was considered statistically significant.

**Results:** The mean age of all patients was  $58.6\pm 11.3$  years and 62 (79.4%) were female. Thirty-six (46.1%) of the patients had used biological disease modifying drug (DMARD) prior to the use of tofacitinib. In 28 (35.9%) patients, tofacitinib treatment was discontinued. When the characteristics of the patients were compared according to the continuation of tofacitinib, the initial SDAI score was significantly higher in the group in which tofacitinib was discontinued ( $p=0.028$ ). Other features were similar between the groups. Drug survival was significantly higher in patients who underwent tofacitinib monotherapy at follow-up ( $p=0.012$ ).

**Conclusion:** Tofacitinib may be considered as an effective treatment agent in patients who cannot undergo remission with conventional DMARDs in the treatment of RA.

**Key Words:** Rheumatoid Arthritis, Tofacitinib, Drug Survival

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Müçteba Enes Yayla,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +905074883228 E-posta: enesyayla@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-5998-6703  
Geliş/Received: 22.10.2019 Kabul/Accepted: 10.12.2019



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

## Giriş

Romatoid artrit (RA) sinovyal hipertrofi ve enflamasyon ile birlikte, ilerleyici eklem ve kıkırdak hasarına sebep olabilen kronik sistemik otoimmün bir hastalıktır (1). RA tedavisinde temel amaç eklemdaki enflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Tedavide birinci basamakta, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar (kHMEİ) olarak tanımlanan, metotreksat (MTX), leflunomid (LEF) ve sulfasalazin (SLZ) gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Erken ve etkili tedavi RA'da eklem harabiyetini önleyebilmektedir. Bundan dolayı tedavide düşük hastalık aktivitesi ya da remisyona ulaşma hedeflenmektedir (2). MTX, LEF ve SLZ bu amaçla tekli ya da kombine tedavi olarak kullanılabilen, fakat bazı durumlarda istenilen tedavi yanıtı elde edilememektedir. Bu aşamada hedefe yönelik sentetik tedavi ajanları ya da biyolojik tedavi ajanları devreye girmektedir (2).

Tofasitinib bir janus kinaz inhibitörüdür. Orta ya da şiddetli RA hastalarında, günde iki kez 5 mg dozunda, biyolojik konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç (kHMEİ) ile birlikte ya da tekli olarak kullanıldığında etkili ve güvenli olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Ülkemizde Mayıs 2015 tarihinden itibaren RA tedavisinde endikasyon almış olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada merkezimizde en az bir kez tofasitinib reçete edilmiş RA hastalarının klinik ve laboratuvar özelliklerini, tedavi yanıtlarını ve tedavide kalım oranlarını ortaya koymayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

### Hastaların Seçimi

Çalışmamıza; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde Mayıs 2015-Temmuz 2019 tarihleri arasında RA tanısı ile başvurmuş ve en az bir kez tofasitinib 2x5 mg reçete edilmiş 78 hasta dahil edildi ve verileri geriye dönük olarak incelendi. Tüm RA hastaları 2010 RA sınıflandırma kriterlerine (5) uygun olarak seçildi. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (karar no: İ3-84-19).

### Klinik ve Laboratuvar Bulguların Değerlendirilmesi

Geriye dönük olarak hasta kayıtları incelendi. Hastalık başlangıç yaşı RA'ya bağlı ilk semptom ortaya çıkış tarihi olarak tanımlandı. Tofasitinib başlangıcı tarihi hastanın ilacın reçete edildiği tarih olarak belirlendi. Hastaların, tofasitinib kullanıma başlangıç anından son izlem anına kadar, altı aylık dönemlerdeki kontrollerinde kaydedilmiş hasta global değerlendirme, doktor global değerlendirme, hassas eklem ve şiş eklem sayısı, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri incelendi. Bu veriler ile hastaların 28 eklem hastalık aktivite

skoru-CRP (DAS28-CRP) ve basit hastalık aktivite skorları (SDAI) hesaplandı (6,7). Tofasitinib başlangıç anındaki ve takiplerindeki kullandığı biyolojik tedavi ajanları ve kHMEİ kayıt altına alındı. Hastaların laboratuvar kayıtlarından romatoid faktör ve anti siklik sitrülüne peptit (CCP) değerleri araştırıldı ve seropozitiflik varlığı kaydedildi. Takiplerinde tofasitinib tedavisini sonlandıran hastaların tedavi kesilme tarihi ve nedenleri kayıt altına alındı. Tedavi etkisizliği DAS28-CRP skoru ile orta ve yüksek aktivite varlığı olarak tanımlandı.

### İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS versiyon 21 (SPSS, Chicago, ABD) yazılımı kullanılarak yapıldı. Kategorik veriler sıklık ve yüzde olarak verildi. Kantitatif veriler eğer normal dağılım gösteriyorlarsa ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmıyorlarsa ortanca ve çeyrekler arası aralık (ÇAA) olarak ifade edildi.

İlaçta kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi kullanılarak incelendi. Ayrı bir log rank analizi kullanılarak tofasitinib ile beraber kHMEİ kullanımı, önceki biyolojik HMEİ kullanımı, sigara kullanımı, cinsiyet, tofasitinib başlanma yaşı, hastalık süresi, seropozitif olmanın ve SDAI değerinin ilaç kesilmesi üzerine etkisi hesaplandı.

Hastalar; tofasitinib tedavisi devam eden ve tofasitinib tedavisi sonlandırılmış olarak iki gruba ayrıldı ve iki grup karşılaştırıldı. Kategorik veriler karşılaştırılırken ki-kare ya da Fisher's exact testten uygun olanı seçildi. Kantitatif veriler karşılaştırılırken Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

## Bulgular

Tüm hastaların 62'si (%79,4) kadın olup, ortalama yaşları  $58,6 \pm 11,3$  yıldır. Ortanca izlem süresi 150 [ÇAA 160,5] gündür. Altmış üç (%80,7) hasta seropozitif RA tanılıydı. Tofasitinib öncesi biyolojik kHMEİ kullanımı olan hasta sayısı 36 (%46,2) idi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de özetlendi. Takiplerinde tofasitinibi tekli tedavi olarak kullanan hasta sayısı 28 (%35,9) idi. Yirmi sekiz (%35,9) hastanın takiplerinde tedavisi sonlandırılmıştı.

İstenmeyen olay/yan etki nedeniyle sekiz (%10,2), etkisizlik nedeniyle sekiz (%10,2), kendi isteğiyle iki (%2,6), ilaç kullanım uyumsuzluğu nedeniyle bir (%1,3) ve takiplerine gelmemesi nedeniyle dokuz (%11,5) hastanın tedavisi sona erdirilmişti (Tablo 2). Ortanca ilaç kesilme süresi 6 [ÇAA 12,75] aydır. İzlem süresince hiperlipidemi tedavi ihtiyacı olan beş (%6,4) hasta oldu. Tofasitinib kullanan hastaların 36 aylık izlemdeki ortalama DAS28-CRP, SDAI, ESH ve CRP değerleri Şekil 1'de gösterildi.

Tofasitinib kullanımı devam edenler ile ilaç kullanımı sonlandırılmış olan hastaların özellikleri karşılaştırıldı. Tofasitinib kesilen grupta başlangıç SDAI skorunun istatistiksel



olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü ( $p=0,028$ ). Diğer özellikler gruplar arasında benzerdi (Tablo 3).

İlaçta kalım hızları Kaplan-Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Tofasitinib ile beraber kHMEİ kullanımı, önceki biyolojik kullanımı, sigara kullanımı, cinsiyet, tofasitinib başlanma yaşı, hastalık süresi, seropozitiflik ve SDAI seviyesinin ilaç kesilmesi üzerine etkisi hesaplandı, sadece monoterapi olarak tofasitinib kullananlarda ilaçta kalımın istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu saptandı ( $p=0,012$ ) (Şekil 2).

## Tartışma

RA tedavisinde MTX, LEF, SLZ ve hidroklorokin başlıca kHMEİ grubunu oluşturmaktadır. Ülkemiz sağlıkta uygulamalar

**Tablo 1: Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri**

	n=78
Cinsiyet, kadın (%)	62 (79,4)
Yaş, yıl $\pm$ SS	58,6 $\pm$ 11,3
RA hastalık süresi, yıl*	12,5 (13,2)
Tofasitinib başlangıç yaşı, yıl $\pm$ SS	55 $\pm$ 11,4
İzlem süresi, gün*	150 (160,5)
Seropozitiflik (%)	63 (80,8)
RF pozitifliği (%)	57 (73,1)
Anti-CCP pozitifliği (%)	57 (73,1)
Sigara kullanım öyküsü (%)	17 (21,8)
<b>Tofasitinib başlangıç anındaki klinik ve laboratuvar bulguları</b>	
Hassas eklem sayısı*	8 (4)
Şiş eklem sayısı*	3 (3)
Hasta global değerlendirme*	7 (2)
Doktor global değerlendirme*	5 (1)
CRP, mg/L*	16,1 (24)
ESH, mm/saat*	30 (31)
DAS28-CRP	5,28 (0,37)
SDAI	26,3 (6,5)
<b>kHMEİ kullanımı, n (%)</b>	
Metilprednizolon/prednizolon	60 (76,9)
Metotreksat	28 (35,9)
Leflunomid	31 (39,7)
Sulfasalazin	19 (24,4)
Hidroklorokin	27 (34,6)
<b>Tofasitinib öncesi biyolojik HMEİ kullanımı, n (%)</b>	
1 biyolojik HMEİ kullanımı	20 (25,6)
2 biyolojik HMEİ kullanımı	9 (11,5)
3 biyolojik HMEİ kullanımı	2 (2,6)
4 biyolojik HMEİ kullanımı	5 (6,4)

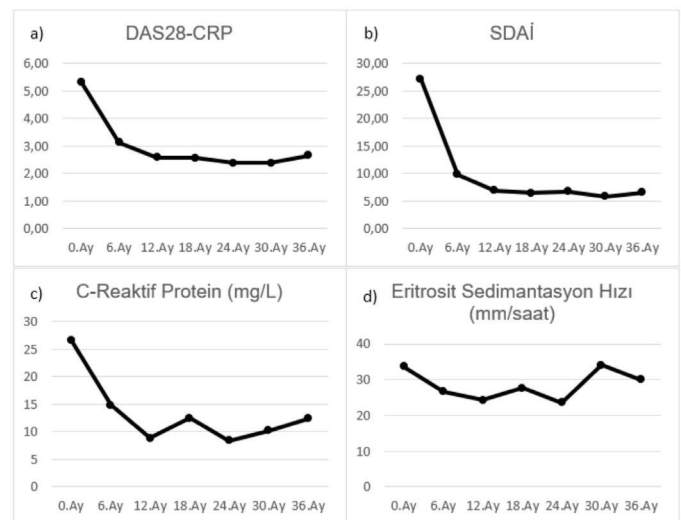
CCP: Siklik sitriline peptid, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, kHMEİ: Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, RA: Romatoid artrit, SS: Standart sapma, RF: Romatoid faktör, SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite skoru, n: Hasta sayısı

\*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi

tebliğine göre, hastalarda biri MTX olmak üzere en az üç farklı kHMEİ, en az üçer ay kullanılmış olmasına rağmen hastalık aktivitesi kontrol altına alınamıyorsa, bu hastalara hedefe yönelik sentetik HMEİ (tofasitinib) ya da biyolojik HMEİ (adalimumab, etanercept, sertolizumab, golimumab, infliksimab, ritüksimab, abatacept) kullanılmasına izin verilmektedir. Tofasitinib bir janus kinaz inhibitörüdür ve yüksek aktiviteye sahip RA hastalarında tedavide kullanılmaktadır (3). Biz bu çalışmada kendi merkezimizde tofasitinib tedavisi vermiş olduğumuz hastaların genel özelliklerini, tedavide kalım oranlarını, tedavide kalımlarını etkileyen faktörleri belirlemeyi amaçlamıştık.

Hastalarımızın genel özelliklerine baktığımızda %46,2 hastanın daha önceden biyolojik HMEİ tedavisi aldığını gördük. Bu oranın yüksekliğinin başlıca nedeni RA tedavisinde günümüzün gelişmiş ilaç teknolojilerine rağmen remisyona oranlarının düşük olmasıdır (8). Daha önce gelişmiş tedaviler alıp remisyona girmemiş hastalarda alternatif bir tedavi seçeneği olarak tofasitinib kullanılması bu oranın yüksekliğini açıklayabilir.

Biyolojik tedavi sonrası remisyona girmeyen hastalarda tedavi stratejisinin belirlenmesi önemli bir konuyu oluşturmaktadır. Hem anti-tümör nekroz faktör (TNF) hem de anti-TNF olmayan biyolojik HMEİ tedavisi alan hastalarda tofasitinibin etkin olduğu randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (9,10). Elde ettiğimiz verilerde gördük ki; tofasitinib tedavisi devam edilmemiş olan hastalar ile tedavisi devam eden hastaları kıyasladığımızda önceden biyolojik tedavi alma oranları benzerdi. Ayrıca tofasitinib tedavisinde sağ kalım oranlarını istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde daha önceden biyolojik



**Şekil 1:** Tofasitinib kullanıma devam eden hastaların 36 aylık izlemindeki hastalık aktivasyon göstergeleri a) ortalama DAS28-CRP, b) ortalama SDAI, c) ortalama C-reaktif protein değeri, d) ortalama eritrosit sedimentasyon hızı

DAS28-CRP: DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, SDAI: SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

tedavi alınmasının ilaçta kalım üzerine anlamlı etkisi olmadığını gördük.

ORAL Solo klinik çalışmasında tofasitinib monoterapisinin en az bir kHMEİ tedavisine dirençli hastalarda semptomları düzeltmede ve fiziksel fonksiyonu iyileştirmede etkin olduğu gösterilmiştir (11). Ayrıca ORAL Strategy çalışmasında MTX tedavisine dirençli hastalarda, tofasitinib monoterapisi, tofasitinib + MTX ve MTX + adalimumab kombine tedavileri ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada, tofasitinib + MTX tedavisinin adalimumab + MTX tedavisinden istatistiksel olarak etkinlikte aşağı kalır olmadığı gösterilmiş, aynı sonuç tofasitinib monoterapisi için ortaya konamamıştır, fakat remisyona giren hastaların sayısal değerlerine bakıldığında monoterapinin de etkin olduğu görülmüştür (3). Bizim çalışmamızda tofasitinib

başlanan hastaların izlemde 28'inin (%35,9) tofasitinib monoterapisi ile takip edildiğini gördük. Kaplan-Meier analizinde de monoterapi tofasitinib kullanan hastaların ilaçta kalımının daha fazla olduğunu tespit ettik ( $p=0.012$ ) (Şekil 2). kHMEİ ve biyolojik/hedefe yönelik sentetik ilaçları kombine kullanan ve izlemde sürekli remisyon sağlanabilen hastalarda, hastaların ilaçlarını azaltmak klinik pratikte uygulanan bir yöntemdir. İlaç azaltılmasında, genellikle önce biyolojik ya da hedefe yönelik sentetik ilaçlarının azaltılması ya da kullanım aralıklarının açılması tavsiye edilmektedir (2). Fakat kHMEİ tedavisi altındaki hastalar bu ilaçlara bağlı istenmeyen etkiler nedeniyle ilaçları bırakma eğiliminde olabilmekteler. Bu yüzden klinik pratikte kHMEİ'nin daha önce sonlandırılması sık görülebilmektedir. Bizim hastalarımızda da izlemde kombine tedavi altında remisyonda

**Tablo 2: Tofasitinib tedavisi sonlandırılan hastaların özellikleri**

Yaş, cinsiyet	Hastalık süresi (yıl)	Önceden biyolojik HMEİ kullanımı	Monoterapi ya da kHMEİ kullanımı	İlk DAS28-CRP	İlk CRP (mg/L)	İlk ESH (mm/saat)	Seroloji	İlaç kesim süresi	İlaç kesilme nedeni
67, K	35	Var (2)	kHMEİ ile	5,48	12	42	RF (+), CCP (-)	19 ay	Yeni gelişimli AC nodülü
53, K	14	Var (1)	kHMEİ ile	6,12	65,9	88	RF (+), CCP (-)	3 ay	Etkisizlik
43, K	2,3	Var (3)	Monoterapi	6,11	131,7	101	RF (+), CCP (-)	3 ay	Etkisizlik
21, K	4	Var (4)	kHMEİ ile	5,23	30,2	13	RF (+), CCP (+)	3 ay	Etkisizlik
60, K	11	Var (1)	kHMEİ ile	5,55	202	29	RF (+), CCP (+)	3 ay	Etkisizlik
59, E	12	Var (4)	kHMEİ ile	5,29	10	20	RF (+), CCP (+)	6 ay	Etkisizlik
66, K	20	Yok	Monoterapi	5,47	27,7	35	RF (+), CCP (+)	6 ay	Etkisizlik
56, E	2	Yok	kHMEİ ile	5,11	3,5	6	RF (+), CCP (+)	11 ay	Etkisizlik
61, K	3	Var (1)	kHMEİ ile	5,18	10,7	28	RF (+), CCP (+)	3 ay	Etkisizlik
59, K	22	Var (2)	kHMEİ ile	5,46	47,8	54	RF (+), CCP (+)	3 ay	Takibi bıraktı
32, K	6	Yok	kHMEİ ile	5,48	3,1	18	RF (-), CCP (-)	7 ay	Takibi bıraktı
66, K	12	Yok	Monoterapi	5,59	13,7	22	RF (+), CCP (+)	11 ay	Takibi bıraktı
36, K	2	Yok	kHMEİ ile	5,22	8,2	51	RF (+), CCP (+)	3 ay	Takibi bıraktı
46, K	11	Yok	kHMEİ ile	5,24	12,2	31	RF (+), CCP (+)	3 ay	Takibi bıraktı
59, K	34	Yok	Monoterapi	5,24	11,2	23	RF (+), CCP (+)	20 ay	Takibi bıraktı
47, K	9	Yok	Monoterapi	5,59	6,4	19	RF (+), CCP (+)	10 ay	Takibi bıraktı
65, E	7	Var (1)	Monoterapi	5,43	5,8	18	RF (+), CCP (+)	24 ay	Takibi bıraktı
70, K	7	Yok	kHMEİ ile	5,23	40	17	RF (-), CCP (-)	3 ay	Takibi bıraktı
56, K	24	Yok	kHMEİ ile	5,27	23,6	29	RF (-), CCP (+)	6 ay	Sık farenjit
71, K	23	Yok	kHMEİ ile	5,39	0,7	16	RF (+), CCP (+)	23 ay	Tiroit Papiller CA
66, K	17	Yok	kHMEİ ile	5,37	7,1	16	RF (+), CCP (+)	3 ay	Lenfopeni
57, K	7	Yok	kHMEİ ile	5,28	5,4	23	RF (-), CCP (-)	23 ay	Kendi isteği
53, K	9	Yok	kHMEİ ile	6,14	13	36	RF (+), CCP (+)	5 ay	İlaç uyumsuzluğu
76, E	2	Yok	kHMEİ ile	5,25	5,5	13	RF (-), CCP (-)	12 ay	Hepatotoksosite
40, K	13	Yok	kHMEİ ile	5,2	-	-	RF (-), CCP (-)	26 ay	Kendi isteği
68, E	4	Yok	kHMEİ ile	6,57	7,1	36	RF (+), CCP (+)	1 ay	Bulantı, diyare
47, E	4	Yok	kHMEİ ile	5,2	56,3	17	RF (+), CCP (+)	7 ay	Bulantı
50, K	8	Var (2)	Monoterapi	5,57	15,1	30	RF (-), CCP (-)	17 ay	Baş ağrısı

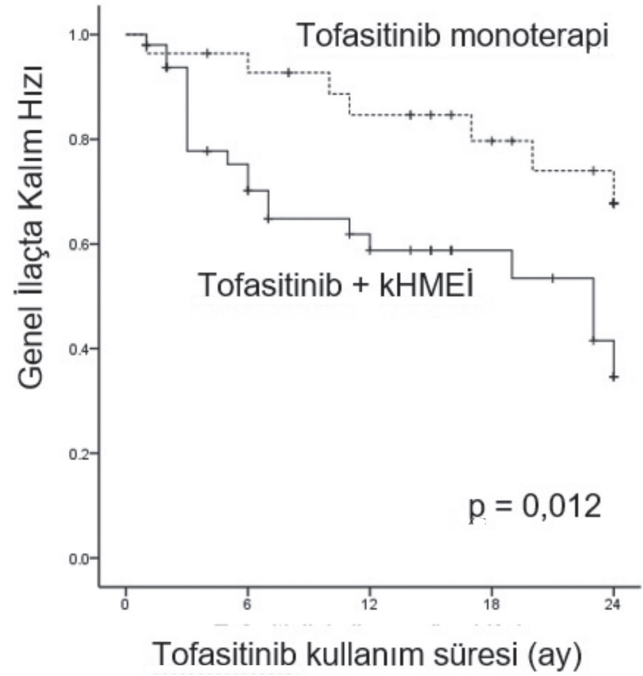
CCP: Anti siklik sitrülüne peptid, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, kHMEİ; Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, RF: Romatoid faktör, AC: Akciğer nodülü

olan hastalarda öncelikle kHMEİ' nin sonlandırıldığını gördük. Tedaviye iyi yanıt alınan hastalarda kHMEİ kesilerek tofasitinib monoterapisiyle devam edilmesi, Kaplan-Meier analizinde monoterapi alan hastaların ilaçta kalım oranlarının daha fazla olmasını açıklamaktadır.

Tofasitinib tedavisinin etkinliği, yan etki sıklığı ve hastaların toleransı birçok uzun dönem çalışmasında araştırılmıştır. Biyolojik HMEİ ile karşılaştırıldığında tofasitinib kullanan hastaların ilaca karşı toleranslarının benzer olduğu görülmüştür (12,13). Uzun dönem takiplerde nazofarınjit (%19,1), üst solunum yolu enfeksiyonları (%17,9), bronşit (%12,6) ve üriner sistem enfeksiyonları (%12,5) sıklıkla ortaya çıkabilen enfeksiyonlardır (12). Daha az sıklıkla ortaya çıkan ciddi olmayan yan etkiler arasında baş ağrısı (%4,5), diyare (%2,6) ve bulantı (%2,8) yer almaktadır (14). Bizim çalışmamızda hastaların tedavisi sırasında ortaya çıkan yan etkiler irdelenmemiştir. Fakat tedaviyi sonlandırma nedenleri ortaya konmaya çalışılmıştır. Tofasitinib tedavisi sonlandırma nedenlerinin araştırıldığı bir uzun dönem izlem çalışmasında; 2 yıl sonunda ilaçta kalım %75, 7,5 yıl sonunda %49,4 olarak tespit edilmiştir. Hastaların %47,2'sinde yan etkiler ve %7,1'inde etkinlik kaybı nedeniyle ilaçların kesilmiş olduğu ortaya konmuştur. Yan etkiye bağlı ilaç bırakma nedenleri başlıca; %39,9 enfeksiyonlar, %19,1 laboratuvar anormallikleri, %15,4 benign ya da malign neoplaziler, %10,1 çalışmaya devam etmek istemeyen hastalar oluşturmaktadır (15). Bu çalışmada etkinlik kaybı oranı %7,1 olarak saptanmıştır, biyolojik HMEİ kullanan RA hastalarında tedavi yanıtı %8-23 arasında olabilmektedir (16-19). Bizim hasta serimizde 28 (%35,9) hastanın tedavisi sonlandırılmıştı (Tablo 2). Takipten çıkma nedeniyle %11,5, yan etkiler nedeniyle %10,2, etkinlik

kayı nedeniyle %10,2 ve hastanın kendi isteğiyle %2,6 hastada tedavi sonlandırıldı. Bizim verilerimizde %10,2 olan etkinlik kaybı oranı biyolojik HMEİ tedavisi alan RA hastalarında beklenen değerler arasındaydı.

RA hastalarında biyolojik HMEİ kullanımının sonlandırılmasını öngördüren durumlar arasında kHMEİ kullanımı eksikliği, kadın cinsiyet, uzun hastalık süresi, birlikte glukokortikoid kullanımı



**Şekil 2:** Monoterapi olarak tofasitinib kullanan ve kHMEİ ile birlikte tofasitinib kullanan hastaların ilaçta kalım hızları  
kHMEİ: kHMEİ; Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar

**Tablo 3: Tofasitinib kullanımı devam eden hastalar ile tofasitinib kullanımı sonlandırılan hastaların karşılaştırılması**

	Tofasitinib kullanımı devam eden hastalar (n=50)	Tofasitinib kullanımı sonlandırılmış hastalar (n=28)	p
Yaş, yıl*	58,4 (16,9)	57,8 (19,1)	0,755
Cinsiyet, kadın	39 (78)	22 (78,6)	0,953
Hastalık süresi, yıl	14,5 (14)	10 (11)	0,203
Tanı yaşı, yıl	42,6 (18,7)	43,7 (16,3)	0,913
Önceden biyolojik kullanımı varlığı	26 (52)	10 (35,7)	0,166
Monoterapi kullanım	21 (42)	7 (25)	0,133
RF pozitifliği	36 (72)	21 (75)	0,774
Anti CCP pozitifliği	28 (76)	19 (67,9)	0,437
Sigara kullanımı	8 (18,2)	9 (32,1)	0,174
Başlangıç DAS28-CRP*	5,26 (0,5)	5,38 (0,33)	0,127
Başlangıç SDAI*	26 (6,7)	28,6 (7,9)	0,028
Başlangıç CRP*	18,1 (23,9)	12 (23,8)	0,130
Başlangıç ESH*	32,5 (35)	23 (19)	0,310

CCP: Anti siklik sitrüline peptit, CRP: C-reaktif protein, DAS28: Hastalık aktivite skoru-28, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, kHMEİ; Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlar, RF: Romatoid faktör, SDAI: Basitleştirilmiş hastalık aktivite indeksi

\*Değerler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verilmiştir

olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir (20). Tofasitinibte ilaçta kalımın araştırıldığı bir çalışmada, RF negatifliği, CCP negatifliği, TNF inhibitör tedavisine direnç, hipertansiyon ve diabetes mellitus varlığı gibi etmenler tofasitinib tedavisinin sonlandırılması ile ilişkili nedenler arasında yer almıştır (15). Çalışmamızda, tedavisi sonlandırılmış hastalar ile tedavisi devam eden hastaları karşılaştırdığımızda hastalık süresi, önceden biyolojik HMEİ kullanımı, RF pozitifliği, CCP pozitifliği, sigara kullanımı, bazal CRP ya da ESH gibi etmenlerin iki grup arasında benzer olduğunu gördük. Sadece başlangıç SDAI değerlerinin tedavi devam eden grupta istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğunu saptadık ( $p=0,028$ ) (Tablo 3). Tofasitinib tedavisi uzun dönem verilerinin artması, ilaçta sağ kalımı etkileyen faktörlerin belirlenebilmesine ışık tutacaktır.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın retrospektif bir olgu seri çalışması olması, hasta sayısının göreceli olarak az olması, izlem süresinin kısa olması gibi kısıtlayıcı yönleri bulunmakla beraber, Türkiye’de RA hastalarında tofasitinib deneyimine ait verileri göstermesi gibi güçlü bir yönü de mevcuttur.

## Sonuç

Sonuç olarak RA tedavisinde kHMEİ ile remisyona giremeyen hastalarda, kHMEİ ile birlikte ya da monoterapi olarak tofasitinib etkili bir tedavi ajanı olarak düşünülebilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışmamız için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alınmıştır (Karar No: İ3-84-19).

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma olduğu için hasta onamı ihtiyacı olmamıştır.

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

### Yazarlık Katkıları

Konsept: A.A., G.K., T.M.T., Dizayn: M.E.Y., D.Ş.E., M.T., Veri Toplama veya İşleme: M.E.Y., D.Ş.E., S.S., A.B.K.D., Analiz veya Yorumlama: M.E.Y., M.T., Literatür Arama: M.E.Y., E.G.A.G., M.L.Y., Yazan: M.E.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. Strand V, Khanna D. The impact of rheumatoid arthritis and treatment on patients' lives. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(3 Suppl 59):S32-40.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al. EULAR recommendations for the

management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:960-977.

3. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:457-468.
4. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1031-1041.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2569-2581.
6. van Gestel AM, Haagsma CJ, van Riel PL. Validation of rheumatoid arthritis improvement criteria that include simplified joint counts. *Arthritis Rheum*. 1998;41:1845-1850.
7. Smolen JS, Breedveld FC, Schiff MH, et al. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. *Rheumatology*. 2003;42:244-257.
8. Nurmohamed MT, Dijkman BA. Are biologics more effective than classical disease-modifying antirheumatic drugs? *Arthritis Res Ther*. 2008;10:118.
9. Burmester GR, Blanco R, Charles-Schoeman C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381:451-460.
10. Kremer J, Li Z-G, Hall S, et al. Tofacitinib in Combination With Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs in Patients With Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:253-261.
11. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495-507.
12. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee EB, et al. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, longterm extension studies. *J Rheumatol*. 2014;41:837-852.
13. Cohen SB, Tanaka Y, Mariette X, et al. Long-term safety of tofacitinib for the treatment of rheumatoid arthritis up to 8.5 years: integrated analysis of data from the global clinical trials. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1253-1262.
14. European Medicines Agency. Xeljanz (tofacitinib): assessment report. 2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004214/WC500224913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004214/WC500224913.pdf). Accessed 31 Oct 2017.
15. Pope JE, Keystone E, Jamal S, et al. Persistence of Tofacitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Open-Label, Long-Term Extension Studies up to 9.5 Years. *ACR Open Rheumatol*. 2019;1:73-82.
16. Smolen JS, Kay J, Doyle MK, et al. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *Lancet*. 2009;374:210-221.
17. Klareskog L, Gaubitz M, Rodriguez-Valverde V, et al ; Etanercept Study 301 Investigators. Assessment of long-term safety and efficacy of etanercept in a 5-year extension study in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29:238-247.
18. Weinblatt ME, Keystone E, Furst DE, et al. Long term efficacy and safety of adalimumab plus methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: ARMADA 4 year extended study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:753-759.
19. Westhovens R, Kremer JM, Emery P, et al. Long-term safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: a 7-year extended study. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:553-562.
20. Souto A, Maneiro JR, Gomez-Reino JJ. Rate of discontinuation and drug survival of biologic therapies in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of drug registries and health care databases. *Rheumatology*. 2015;55:523-534.

# Yaşlı Hemodiyaliz Hastalarında Kırılğanlığın ve Risk Faktörlerinin Belirlenmesi

## Determination of Frailty and Risk Factors in Elderly Hemodialysis Patients

© Zeynep Kendi Çelebi, © Şiyar Erdoğan, © Didem Turgut

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Hemodiyaliz hastalarında yaşlanmayla beraber yeni mortalite ve morbidite ilişkili risk faktörleri de oluşmaya başlamaktadır. Kırılğanlık bu risk faktörlerinden biridir. Normal yaşlı popülasyonunda mortalite artışının önemli bir sebebi olan kırılğanlığın hemodiyaliz hasta grubunu nasıl etkilediği net değildir. Bu çalışmada yaşlı hemodiyaliz hastalarında kırılğanlıkla ilişkili faktörlerin araştırılması planlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Altmış beş yaş ve üstü, hemodiyaliz tedavisi alan 120 hasta, Edmonton Kırılğanlık ölçeği ile değerlendirildi ve hastalar kırılğan olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, son 6 aydaki biyokimyasal parametrelerin ortalaması, kullanılan ilaçlar, hipotansiyon sıklığı değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların %40'inde kırılğanlık saptandı. Kırılğanlığın kadınlarda daha sık olduğu ve yaş arttıkça artış gösterdiği saptandı. Hemodiyaliz parametreleri ile kırılğanlık değerlendirildiğinde kan üre azotu, kreatinin, albumin, idrar miktarı ve diyaliz çıkış potasyumunun kırılğan olan hastalarda daha düşük olduğu izlendi. Hipoalbuminemi, el-kas kuvvet azlığı ve idrar miktarının azlığı kırılğanlık için bağımsız risk faktörü olarak bulundu ( $p=0,035$ ,  $p=0,005$ ,  $p=0,009$ ).

**Sonuç:** Hemodiyaliz popülasyonunda olduğu gibi yaşlı diyaliz hasta grubunda da rezidüel böbrek fonksiyonunun korunması ve hipoalbuminemi gibi malnutriyon parametrelerinin düzeltilmesi önemlidir. Böylece kırılğanlık ve yol açtığı fonksiyonel kayıp ve mortalitenin azaltılmasında faydalı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Hemodiyaliz, Hipoalbuminemi, Kas Kuvveti, Kırılğanlık, Yaşlılık

### Abstract

**Objectives:** In aging hemodialysis patient population new mortality and morbidity risk factors may develop. Frailty is one of these rising risk factors. Frailty is associated with higher prevalence of mortality in elderly population while we do not yet have a consensus at identification of frailty and risk factors in hemodialysis patients. Our aim was to estimate frailty prevalence in elderly hemodialysis population and its influence on outcomes.

**Materials and Methods:** A study of 120 hemodialysis patients aged 65 and older was designed. Frailty was estimated through the Edmonton Frail scale and patients were grouped as frail patients and non-frail ones. Demographic and clinical data, laboratory parameters in last six months, medications and hypotension attacks during dialysis sessions were recorded.

**Results:** Forty-nine patients (40.8%) of 120 were frail in study population. Frailty was more often in women and with increasing age. In laboratory parameters serum creatinine, blood urea nitrogen, serum albumin, urine volume and serum potassium level after dialysis were lower in frail patients. Hypoalbuminemia, low handgrip strength test and low urine volume were found as risk factors related to frailty ( $p=0.035$ ,  $p=0.005$ ,  $p=0.009$ ).

**Conclusion:** Hemodialysis patients present higher frailty prevalence compared to normal elderly population. Preserving residual renal function and correction of malnutrition parameters such as hypoalbuminemia is important to prevent frailty. In this way its poor outcomes and higher rates of mortality would be undercontrol.

**Key Words:** Elderly, Frailty, Hemodialysis, Hypoalbuminemia, Muscle Strength

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Zeynep Kendi Çelebi  
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Tel.: +903122030325 E-posta: zeynepkendi@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0003-3279-9796  
Geliş/Received: 12.12.2019 Kabul/Accepted: 24.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



## Giriş

Türkiye nüfusunun 2018 yılı itibari ile 65 yaş ve üstü olan kişi sayısı 7,1 milyon kişidir ve nüfusun %8,8'ini oluşturmaktadır. Nüfus piramidi öngörülerini ülkemiz yaşlı nüfusunun da giderek artacağı yönündedir (1). Ülkemizde 2018 yılı Türk Nefroloji Derneği Kayıtları'na göre hemodiyaliz tedavisi alan 65 yaş üzeri hasta oranı ise %46,17'dir (2). Nüfusun yaşlanmasıyla birlikte hemodiyaliz tedavisi alan yaşlı popülasyonda da artış gözlenmektedir. Ancak bu hasta grubunu etkileyen hemodiyaliz ilişkili risk faktörleri ya da hemodiyaliz yönetimini etkileyecek durumlar ile ilgili veriler hala kısıtlıdır.

Kırılgnlık, ilerleyen yaşla birlikte fizyolojik rezervlerin azalmasına bağlı oluşan, stres intoleransı, yavaşlık, güçsüzlük, düşük fiziksel aktivite, tükenmişlik ve beden kütle endeksinde azalma gibi olumsuz sağlık sonuçlarının tamamını tanımlayan ve ölümlerle sonuçlanabilen geriatrik bir sendromdur (3). Edmonton Kırılgnlık ölçeği (EKÖ) ilk olarak 2006'da Rolfson ve ark. (4) tarafından geliştirilmiştir ve 2018 yılında Aygör ve ark. (5) tarafından Türkçe geçerliliği gösterilmiştir. EKÖ skorunun 7 ve üzerinde olduğu durumlar kırılgnlık olarak tanımlanmıştır ve bu grup yaşlı hastalarda cerrahi girişimler sonrası hastanede yatış süresinin uzadığı, mortalitenin arttığı, hemodiyaliz hastalarında ise hastaneye yatışın, acil servise başvuru sayısının ve mortalitenin arttığı gösterilmiştir (6-8). Ancak mortalitenin artışına sebep olan faktörlerin hemodiyaliz ya da kırılgnlık ile ilişkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada 65 yaş üstü hemodiyaliz tedavisi alan hastalarda kırılgnlık durumunun incelenmesi, yaşlılık dışında hemodiyaliz ilişkili faktörlerin kırılgnlık durumuna etkisinin araştırılması hedeflenmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA19/179) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmaya Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'ne bağlı hemodiyaliz merkezlerinde takipli 65 yaş ve üzeri 120 hasta (40 kadın, 80 erkek) alındı. Çalışma kesitsel araştırma olarak tasarlandı. Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 6 aydan uzun süreli hemodiyaliz tedavisi alıyor olmak, aktif malignitesi ve/veya enfeksiyonu bulunmamak, doğumsal/kazanılmış yürüme engeli olmamak, sorulara anlamlı düzeyde cevap vermeye engel demansı olmamak şeklindeydi.

Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, böbrek yetmezliği etiyojileri, ilaç kullanımları, hemodiyaliz süresi ve sıklığı, hemodiyaliz giriş yolu, son 6 aydaki interdiyalitik kilo alımı, intradiyalitik hipotansiyon gelişme sıklığı ve biyokimyasal parametrelerin ortalamaları, son 6 ayda kullanılan toplam eritropoetin dozu, D vitamini analogu kullanımı, fosfor bağlayıcı

kullanımı, bikarbonat kullanımı ve günlük idrar miktarları kaydedildi.

Intradiyalitik hipotansiyon, hastanın diyaliz sırasında, diyaliz öncesi ölçümüne göre sistolik kan basıncında 20 mmhg ve üzeri düşüş ya da ortalama arteryel basınçta 10 mmhg ve üzeri düşüş ya da salin infüzyonu gerektirecek semptomatik hipotansiyon olarak belirlendi (9). Seansların %30'undan fazlasında hipotansiyon gelişen hastalar intradiyalitik hipotansif grupta sınıflandı.

Darbopoetin kullanan hastaların kullandığı darbopoetin dozu 200 ile çarpılarak eritropoetine denk gelen dozlar hesaplandı. Haftalık eritropoetin ve kilogram başına eritropoetin dozları hesaplandı.

Hastalara Türkçe geçerliliği gösterilmiş EKÖ uygulandı (5). Sorular aynı kişi tarafından soruldu ve yürüme zamanı da ölçülerek test skoru hesaplandı. EKÖ skoru 0-4 arası olanlar kırılgn olmayan, 5-6 olanlar görünüşte incinebilir, 7-8 olanlar hafif kırılgn, 9-10 orta kırılgn, 11-12 şiddetli kırılgn olarak sınıflandı. EKÖ skoru 7 ve üzeri olan hastalar kırılgn olarak kabul edildi. Eş zamanlı olarak hastanın dizi ile bacağı arasındaki açı 90 dereceye getirilip hastanın ayak tabanının tam olarak basması sağlandıktan sonra en geniş yeri tespit edilerek gastroknemius kası çapı ölçüldü. Elektronik bir el dinamometresi ile (Trailite, Almanya) hastaların dominant elinde el sıkma gücü ölçüldü. Hastalara üç kere dinamometreye güç uygulandı ve kilogram cinsinden en yüksek değer el sıkma gücü olarak kaydedildi.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışma projesi için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (onay tarih ve no: 03/07/2019 ve 19/73).

## İstatistiksel Analiz

Hastalar kırılgnlık skorlarına göre gruplandırıldıktan sonra iki grup arası farklılıklar için 2-sample t test, Mann-Whitney testleriyle analiz edilmesi, ikiden fazla grup karşılaştırmasında ANOVA ve Dunnett T3 testi kullanıldı. Kırılgnlık skoru ile komorbiditelerin ya da ilaç kullanımının korelasyonu için dağılımlarına göre Spearman ya da Pearson korelasyon testlerinin kullanıldı. İşlemler için SPSS 22.0 programı kullanıldı. Risk faktörlerini belirlemek için regresyon analizli yapıldı. P<0,05 olan sonuçlar istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya üniversitemizde hemodiyaliz tedavisi görmekte olan 467 hasta içerisinde 65 yaş üstü 126 hasta olduğu saptandı. Görme engeli nedeniyle iki hasta, ileri demans nedeniyle üç hasta ve bacak amputasyonu nedeniyle bir hasta çalışmaya dahil edilmedi ve 40 kadın 80 erkek, toplamda 120 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %40,8'inde kırılgnlık saptandı (n=49).

Ortalama yaş 74±6 yıl, vücut kütle indeksi ortalama 25,6±5,2 kg/m<sup>2</sup>, hemodiyaliz süresi 53±45 ay olarak gözlemlendi. Ellidört hastada eşlik eden Diabetes Mellitus, 72 hastada hipertansiyon, 66 hastada aterosklerotik kalp hastalığı, 15 hastada konjestif kalp yetmezliği, 17 hastada geçirilmiş serebrovasküler hastalık, 26 hastada ritm bozukluğu saptandı. Son dönem böbrek yetmezliği etiolojisinde en sık Diabetes Mellitus (n=24, %28,9) ve hipertansiyon (n=20, %24,1) saptandı. Median EKÖ skoru 6 saptandı (min=0, maks=12).

### Kırılğanlık

EKÖ sonuçlarına göre kırılğanlık olan ve olmayan hastaların özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

İlaç kullanım durumlarına bakıldığında IV demir replasmanı almayan hastalara göre alan hastalarda (p=0,029), heparinizasyon için standart heparin kullanan hastalarda düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalara göre (p=0,001), damar erişim yolu olarak arteriovenöz fistülü olan hastalarda kalıcı tünelli kateteri olan hastalara göre (p=0,012) ve rezidüel böbrek fonksiyonu korunan hastalarda (p=0,033) kırılğanlık daha nadir izlendi. Hastaların aylık geliri ile kırılğanlık arasında bir ilişki saptanmadı (p>0,05).

### Edmonton Kırılğanlık Ölçeği Skoru

Yaş (p=0,015, r=0,222), Diabetes Mellitus varlığı (p=0,047, r=0,182) ve kilograma göre eritropoetin dozu (p=0,03, r=0,226) ile EKÖ skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Hastaların eğitim düzeyi (p=0,002, r=-0,285), el sıkma kuvveti (p<0,001, r=-0,416), idrar miktarı (p=0,001, r=-0,296) ve kuru ağırlığı (p=0,033, r=-0,197) arttıkça EKÖ skorunun düştüğü gözlemlendi.

EKÖ skoru ile biyokimyasal parametrelerin ilişkisi Tablo 2'de verilmiştir.

EKÖ skoru yüksek olan hastalarda IV demir, oral bikarbonat ve oral fosfor bağlayıcı ihtiyacının daha az olduğu saptandı (p<sub>demir</sub>=0,019, p<sub>bikarbonat</sub>=0,041, p<sub>fosfor</sub>=0,015).

Hastalar 65-74 yaş arası ve 75 yaş ve üzeri olarak gruplandırıldığında; 75 yaş üzeri grupta EKÖ skorunun daha yüksek olduğu (p=0,01), hemodiyaliz süresinin daha kısa olduğu (p=0,045), kalsimimetik (p=0,022), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin/ACEI ya da angiotensin reseptör blokerleri/ARB kullanımının daha az olduğu (p=0,038), depresif hislerin daha az (p=0,038), inkontinansın daha sık olduğu (p=0,043) ve yürüme testi süresinin uzadığı (p=0,003) gözlemlendi.

Yürüme süresi, el sıkma kuvveti daha yüksek (p=0,001), bacak çapı daha düşük (p=0,023), ve yaşı daha ileri olan hastalarda (p=0,001) daha kısa izlendi.

### Hipotansiyon

Hastaların %46,7'sinde intradiyalitik hipotansiyon saptandı. Hastalarda toplam seans sayısının ortalama %32'sinde hipotansif

atak geliştiği izlendi. İnterdiyalitik kilo alımı fazla olan hastalarda hipotansif atak sıklığının arttığı (p=0,011, r=0,234), hipotansif atak sıklığı arttıkça EKÖ skorunun düştüğü (p=0,04, r=-0,261) görüldü. Antihipertansif kullanımı ya da diyabet varlığı ile hipotansiyon arasında bir ilişki gözlemlenmedi.

**Tablo 1: Kırılğanlık durumlarına göre hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri**

Parametreler	Kırılğanlık var (n=49)	Kırılğanlık yok (n=71)	p
Yaş (yıl, ort ± SS)	75±6	73±4	0,121
Cinsiyet (n, K/E)	24/25	16/55	0,003
Diyabetes Mellitus (n, +/-)	25/24	29/42	0,351
Hipertansiyon (n,+/-)	29/20	43/28	1,000
ASKH (n, +/-)	30/19	36/35	0,270
KKY (n, +/-)	10/39	5/66	0,047
SVO (n, +/-)	9/40	8/63	0,297
Ritm bozukluğu (n, +/-)	16/33	10/61	0,023
Periferik arter hastalığı (n,+/-)	7/142	4/67	0,121
VKİ (kg/m <sup>2</sup> , ort ± SS)	25,3±5,3	25,8±4,7	0,601
El sıkma kuvveti (dominant kol, kg, ort ± SS)	16,8±10,3	24,7±12,1	<0,001
El sıkma kuvveti (non-dominant kol, kg, Ort ± SS)	14,7±8,4	20,3±9,7	0,001
Bacak çapı (sağ, cm, ort ± SS)	33,1±4,7	34±3,8	0,121
Bacak çapı (sol, cm, ort ± SS)	33,2±5	34,2±3,7	0,207
Hemodiyaliz süresi (ay, ort ± SS)	64±55	45±42	0,05
Hemodiyaliz giriş SKB (mmhg, ort ± SS)	120±12	124±13	0,092
Hemodiyaliz giriş DKB >(mmhg, ort ± SS)	73±6	75±8	0,164
İdrar miktarı (mL, ort ± SS)	274±225	572±492	0,003
BUN giriş (mg/dL, ort ± SS)	60±14	65±4	0,053
Kreatinin giriş (mg/dL, ort ± SS)	6,7±8	7,5±2	0,019
Albümin (g/dL, ort ± SS)	3,6±0,3	3,8±0,2	0,001
Kalsiyum (mg/dL, ort ± SS)	8,7±0,5	8,6±0,6	0,686
Fosfor (mg/dL, ort ± SS)	4,96±1	4,89±0,8	0,675
Parathormon (ng/L, ort ± SS)	455±311	412±215	0,378
Ferritin (µg/L, ort ± SS)	614±357	544±284	0,258
CRP (mg/L, ort ± SS)	20±16	17±15	0,365
Hemoglobin (g/dL, ort ± SS)	11±1,2	11,4±0,9	0,096
Kt/V (ort ± SS)	1,5±0,2	1,4±0,2	0,094
Hipotansiyon (% , ort ± SS)	26±17	36±22	0,009

Önemli p değerleri kalın yazılarak gösterilmiştir.

ASKH: Aterosklerotik kalp hastalığı, KKY: Konjestif kalp yetmezliği, SVO: Serebrovasküler olay, VKİ: Vücut kütle indeksi, CRP: C-reaktif protein, BUN: Kan üre azotu, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, n: Sayı

Altmış beş yaş üzeri kırılğanlık olan hastalarda risk faktörleri incelendiğinde, dominant koldaki el sıkma kuvvetinin düşüklüğü, idrar miktarının azlığı ve kan albumin seviyesinin düşüklüğü bağımsız risk faktörü olarak saptandı. Kırılğanlığı etkileyen bağımsız değişkenler Tablo 3'te verilmiştir.

**Tablo 2. EKÖ skoru ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi**

Parametre	p	r
Glukoz (mg/dL, ort ± SS)	0,015	0,221
BUN giriş (mg/dL, ort ± SS)	0,013	-0,227
Kreatinin (mg/dL, ort ± SS)	0,004	-0,259
Potasyum çıkış (mEq/L, ort ± SS)	0,018	-0,216
Albumin (g/dL, ort ± SS)	<0,001	-0,337
Hemoglobin (g/dL, ort ± SS)	0,003	-0,271

Önemli p değerleri kalın yazılarak gösterilmiştir.  
Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, K: Kadın, E: Erkek, n: Sayı

**Tablo 3. Kırılğanlığı etkileyen bağımsız değişkenler**

Parametre	B	p	OR	GA (%95)
El sıkma kuvveti	-0,047	0,035	0,954	0,913-0,997
İdrar miktarı	-0,002	0,005	0,998	0,997-0,999
Albumin	-2,177	0,009	0,113	0,022-0,580
Hipotansiyon	-0,026	0,160	0,974	0,939-1,010

Önemli p değerleri kalın yazılarak gösterilmiştir.  
B: xxxxx, OR: Odds oranı, GA: Güven aralığı

## Tartışma

Yapılan çalışmada, yaşlı hemodiyaliz hastalarında kırılğanlık oranının normal popülasyona göre yüksek olduğu, kalp yetmezliği ve ritm bozukluğu olan hastalarda kırılğanlığın daha sık gözleendiği, kırılğan hastalarda kas kuvvet kaybının daha fazla ve hemodiyaliz süresinin daha uzun olduğu, yaş arttıkça ve diyabet varlığında EKÖ skorunun yüksek olduğu, EKÖ skoru yüksek olan hastalarda hipotansiyonun daha nadir olduğu ve hipoalbuminemi, kas kuvvet azlığı ve idrar miktarının düşüklüğünün kırılğanlık için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

Normal popülasyonda kırılğanlık sıklığı %7 ile %32 arasında değişmektedir, yatan hastalarda bu oran %48,8 e kadar çıkmaktadır (10,11). Bizim çalışmamızda kırılğanlık sıklığı normal popülasyona göre dört kat yüksek saptanmıştır. Kırılğanlık ile ilişkili faktörler incelendiğinde, literatürdeki diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi kadınların daha kırılğan olduğu ve kalp yetmezliğinin kırılğanlığı artırdığı saptanmıştır (8,12).

Hemodiyaliz ilişkili parametrelere bakıldığında hemodiyaliz süresinin uzunluğunun kırılğanlığı artırdığı gösterilmiştir. Bu durum uzayan diyaliz süresi ile iskelet-kas sisteminde ortaya çıkan hastalıklarla açıklanabilir. Bu hastalarda özellikle osteoartrit ve kırık riski artmıştır (13). Çalışmada parathormon, kalsiyum

ya da fosfor seviyesi ile ilişki gösterilememiş olmakla birlikte, yürüme süresinin el-kas kuvveti ve bacak çapı daha düşük olan hastalarda daha uzun olması bu bulguyu destekleyebilir.

Hemodiyaliz ilişkili faktörler değerlendirildiğinde, hemodiyaliz hastalarında mortaliteyi artıran hipoalbuminemi ve idrar miktarının azlığının kırılğanlığı da artırdığı görülmüştür. Yaşlanma ile ortaya çıkan azalmış beslenme, diş kaybı, çoklu ilaç kullanımı ve sarkopeni, malnütrisyon-enflamasyon sendromuna yol açmaktadır. Diyaliz ilişkili olarak, üremik toksinler ve kronik enflamasyon varlığı da kırılğanlığı artırmaktadır. Bu durum hipoalbuminemi olan hastalarda kırılğanlık artışını açıklayabilir. Diyaliz hastalarında yapılmış kırılğanlık çalışmalarında hipoalbumineminin mortalite ile ilişkili faktörlerden olduğu gösterilmiştir (14-16). Kırılğan hastalarda fosfor bağlayıcı ve bikarbonat tedavisi ihtiyacının daha az olması beslenme yetersizliğinin bir göstergesi olabilir. Bu hastalarda demir tedavisi ihtiyacı olmayışı da ferritin değerinin akut faz reaktanı olarak yüksek olmasından kaynaklanabilir.

Protein enerji kaybı (PEK), diyaliz hastalarında sık görülür ve bir çok mekanizma PEK gelişiminden sorumlu tutulmaktadır (16-18). Diyaliz hastalarında, enflamatuvar mediatörlerin artışına bağlı olarak %30 civarında anoreksi görülmektedir. Hastaların diyaliz tedavisi sırasında uymaları gereken, potasyum ve fosfordan kısıtlı bir diyet programı bulunmaktadır ve bunun sonucunda günlük mikro ve makro besinlerin alımı kısıtlanmaktadır (19). Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle hastalarda asidoz ve hiperparatiroidi sıklıkla görülmektedir. Diyaliz tedavisine bağlı olarak ise diyalizatla olan protein ve mikro besinlerin kaybı, diyaliz ilişkili enflamasyon ve katabolik süreç uzun dönemde bu hastalarda PEK gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda EKÖ skoru BUN, kreatinin, potasyum, albumin ve hemoglobin seviyeleri düştükçe artmaktadır. Bu değerlerdeki düşme, yetersiz beslenme ve PEK ile açıklanabilir. Kırılğanlık olan hastalarda iştah ve oral alımın yetersiz olduğunun indirek başka bir göstergesi de bu hastalarda hipotansiyon sıklığının daha az olmasıdır. Bizim çalışma grubumuzda da kırılğan yaşlılarda hipotansiyon sıklığı daha az izlendi. Hipotansiyon, genellikle diyet uyumu iyi olmayan, gıda ve sıvı alımını kontrol etmeyen, interdiyalitik kilo artışı fazla olan ya da ultrafiltrasyon hızının yüksek olduğu hastalarda gözlenmektedir (20,21). Oral alımı yeterli olan, malnütrisyon bulguları olmayan hastalarda interdiyalitik sıvı alımının fazla olmasına bağlı olarak intradiyalitik hipotansiyonun daha sık geliştiği düşünülmektedir. Biyokimyasal parametreler de bu bulguyu desteklemektedir.

Çalışmanın kesitsel dizaynı, kırılğanlık ile ilişkili faktörler arasında sebep-sonuç ilişkisini göstermek için yetersiz kalmaktadır ve mortaliteye etkisi bilinmemektedir. Yaşlı popülasyon için mortalite ile ilişkisi gösterilmiş düşme ve kırık gelişimi, kognitif bozukluklar çalışmamızda değerlendirilmemiştir.



## Sonuç

Sonuç olarak, çalışmamızda tespit edilen yaşlı hemodiyaliz hastalarında kırılganlığı arttıran risk faktörleri idrar miktarının azlığı, el-kas kuvvetinin düşüklüğü ve hipoalbuminemi şeklindedir. Tüm diyaliz hastalarında olduğu gibi rezidüel böbrek fonksiyonunun korunması ve hipoalbumineminin düzeltilmesi bu grup hastada kırılganlık ve sebep olduğu ek fonksiyonel kayıp ya da mortalite oranlarının azaltılmasında faydalı olabilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (onay tarih ve no: 03/07/2019 ve 19/73).

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

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

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Z.K.Ç., Ş.E., D.T., Konsept: Z.K.Ç., Ş.E., D.T., Dizayn: Z.K.Ç., Ş.E., D.T., Veri Toplama veya İşleme: Z.K.Ç., Analiz veya Yorumlama: Z.K.Ç., Ş.E., D.T., Literatür Arama: Z.K.Ç., Ş.E., D.T., Yazan: Z.K.Ç., Ş.E., D.T.

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

**Finansal Destek:** Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

## Kaynaklar

- Genel Nüfus Sayımı sonuçları, 1935-2000 ve Adrese Dayalı Nüfus Kayıt Sistemi sonuçları, 2007-2018. <http://www.tuik.gov.tr/UstMenu.do?metod=temelist#>.
- Süleymanlar G, Ateş K, Seyahi N. TÜRKİYE ' DE NEFROLOJİ , DİYALİZ ve TRANSPLANTASYON REGISTRY; 2018.
- Xue QL. The Frailty Syndrome: Definition and Natural History. *Clin Geriatr Med.* 2011;27:1-15.
- Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, et al. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing.* 2006;35:523-526.
- Aygör HE, Fadıloğlu Ç, Şahin S, et al. Validation of Edmonton Frail Scale Into Elderly Turkish Population. *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;76:133-137.
- Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *Eur J Intern Med.* 2016;31:3-10.
- Garcia-Canton C, Rodenas A, Lopez-Aperador C, et al. Frailty in hemodialysis and prediction of poor short-term outcome: mortality, hospitalization and visits to hospital emergency services. *Ren Fail* 2019;41:567-575.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:146-156.
- Gul A, Miskulin D, Harford A, Zager P. Intradialytic hypotension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016;25:545-550.
- Lally F, Crome P. Understanding frailty. *Postgrad Med J.* 2007;83:16-20.
- Richards SJG, D'Souza J, Pascoe R, et al. Prevalence of frailty in a tertiary hospital: A point prevalence observational study. *PLoS One.* 2019;14:0219083.
- Farias-Antúnez S, Fassa AG. Frailty prevalence and associated factors in the elderly in Southern Brazil, 2014. *Epidemiol Serv Saude.* 2019;28:e2017405.
- Hage S, Hage V, El-Khoury N, et al. Musculoskeletal disorders in hemodialysis patients: different disease clustering according to age and dialysis vintage. *Clin Rheumatol.* 2020;39:533-539.
- Chao CT, Hsu YH, Chang PY, et al. Simple self-report FRAIL scale might be more closely associated with dialysis complications than other frailty screening instruments in rural chronic dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2015;20:321-328.
- Kim JC, Kalantar-Zadeh K, Kopple JD. Frailty and protein-energy wasting in elderly patients with end stage kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:337-351.
- Kutner NG, Zhang R, Huang Y, et al. Risk factors for frailty in a large prevalent cohort of hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 2014;348:277-282.
- Lamarca F, Carrero JJ, Rodrigues JC, et al. Prevalence of sarcopenia in elderly maintenance hemodialysis patients: The impact of different diagnostic criteria. *J Nutr Health Aging.* 2014;18:710-717.
- Carrero JJ, Stenvinkel P, Cuppari L, et al. Etiology of the Protein-Energy Wasting Syndrome in Chronic Kidney Disease: A Consensus Statement From the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013;23:77-90.
- Çapar E, Çapar A. Yaşlı Diyaliz Hastalarında Geriatrik Sorunlar. *Geriatric Bilimler Dergisi.* 2018;1:119-125.
- Van Buren PN, Inrig JK. Special situations: Intradialytic hypertension/chronic hypertension and intradialytic hypotension. *Semin Dial.* 2017;30:545-552.
- Kuipers J, Verboom LM, Ipema KJR, et al. The Prevalence of Intradialytic Hypotension in Patients on Conventional Hemodialysis: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Am J Nephrol.* 2019;49:497-506.

# Serebral Palsili Çocuklarda Ayak-ayak Bileği Ortez Memnuniyeti; Ailesinin Bakış Açısından

The satisfaction of Foot and Ankle Orthosis in Children with Cerebral Palsy; From the Family's Perspective

© Nihal Tezel<sup>1</sup>, © Damla Cankurtaran<sup>1</sup>, © Ece Ünlü Akyüz<sup>1</sup>, © Müfit Akyüz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara, Türkiye

## Öz

**Amaç:** Çalışmanın amacı, ayak-ayak bileği ortezinin serebral palsili (SP) hastalarda uyumunu ve uyumu etkileyen faktörleri değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Hastaların demografik verileri ve ebeveynlerin eğitim durumu kaydedildi. Hastaların ortez kullanım alışkanlıklarının olup olmadığı, günde kaç saat kullandığı, ortez uyumu, ortez kullanmama nedenleri ve haftada kaç gün fizyoterapi aldıkları sorgulandı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastalardan 72'si (%49,7) verilen ortezi kullanmaktaydı. Ortez kullanmama nedenleri içerisinde sıklıkla ortezi çirkin bulma, kullanılmasının zor olması yer alıyordu. Cihaz kullanım özelliklerine bakıldığında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Ebeveynlerin eğitim düzeyi ile ortez memnuniyeti ve fizyoterapi alma süresi arasında pozitif bir korelasyon saptandı. Kaba Motor Fonksiyonel Klasifikasyon Sistemi evresi ile ortez kullanma süresi arasında negatif, fizyoterapi alma süresi arasında pozitif korelasyon saptandı.

**Sonuç:** Orteze uyumu arttırmak için ortez kullanan birey ile birlikte hekim, fizyoterapist, ortez teknikeri ve ailenin de iş birliği içerisinde olması gerekmektedir. Multidisipliner ekip içerisinde ortak hedef, ortez kullanımına uyumu yüksek SP'li bireyler oluşturmaya çalışmak olmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Ortez, Serebral Palsi, Uyum

## Abstract

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the compliance of ankle-foot orthosis in patients with cerebral palsy (CP) and the factors affecting compliance.

**Materials and Methods:** The demographic data of the patients and the educational status of the parents were recorded. It was questioned whether patients had orthosis usage habits, how many hours a day they used, compliance with orthosis, reasons for not using orthoses and how many days they received physiotherapy per week.

**Results:** Seventy-two (49.7%) of the patients included in the study were using the given orthosis. The reasons for not using the orthosis were frequently finding the orthosis ugly and being difficult to use. No significant difference was found between genders in terms of orthotic compliance ( $p>0.05$ ). A positive correlation was found between the educational level of the parents and the satisfaction of the orthosis and the duration of physiotherapy. There was a negative correlation between Gross Motor Functional Classification System stage and duration of orthotic use and a positive correlation between physiotherapy time.

**Conclusion:** The physician, physiotherapist, orthosis technician and the family should cooperate with the individual using the orthosis to increase the compliance. The common goal within the multidisciplinary team should be to try to create individuals with CP that are highly compliant with the use of orthoses.

**Key Words:** Orthosis, Cerebral Palsy, Compliance

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Nihal Tezel,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara Türkiye

Tel.: +90 312 596 29 93 E-posta: nihaltezel@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7623-7827

Geliş/Received: 11.11.2019 Kabul/Accepted: 13.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



## Giriş

Serebral palsy (SP), gelişimini sürdürmekte olan beyin dokusunda oluşan kalıcı hasar sonucu ortaya çıkan anormal kas tonusu, hareket ve postür bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır (1). Hastalık sürecinde deformiteleri ve kas kısılmasını önlemek, stabilizasyonu sağlamak, fonksiyonları arttırmak amacıyla çeşitli ortezler kullanılmaktadır (2). En çok kullanılan alt ekstremite ortezi ayak-ayak bileği ortezidir (AFO). Ortez kullanım süresi, SP'li çocuklarda tedavi etkinliğinde çok önemli bir belirleyicidir. Ortez takibinin son derece önemli olduğu SP'li bireylerde, sadece ortezin doğru reçete edilmesi yeterli değildir, tedavinin tamamlayıcı unsuru olarak takibi de çok önemlidir. Ortez kullanmadıkları zaman günlük aktiviteleri ve sosyal katılımı engellenmesine rağmen, birçok hastanın cihazlarını kullanmamayı seçmesi dikkat çekicidir (3). Bu noktada, çocuğun bakımında birincil görev alan kişilerin ortez kullanımı ile ilgili geri bildirimlerde bulunmaları yaşanabilecek problemlerle ilgili önlem alınması ya da düzeltilmesi açısından çok önemlidir. Çalışmamızın amacı kliniğimizde takip edilen SP'li hastalarda AFO uyumunun ve uyuma etki eden faktörlerin aile gözüyle değerlendirilmesi hedeflenmektedir.

## Gereç ve Yöntem

Ocak 2019 - Haziran 2019 tarihleri arasında hastanemiz Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği pediatri izlem polikliniğine başvuran yaşları 2-18 yıl arasında değişen, SP tanılı AFO kullanan hastalarımız ve hastalarımızın ebeveynleri çalışmaya dâhil edildi. Hastalarımızın cinsiyet, Kaba Motor Fonksiyonel Klasifikasyon seviyesi (KMFSS), SP tipi ve ebeveynlerin eğitim durumu kaydedildi. Hastaların ortez kullanım alışkanlıklarının olup olmadığı, günde kaç saat kullandığı, ortez uyumu, ortez kullanmama nedenleri ve haftada kaç gün fizyoterapi ve rehabilitasyon aldıkları sorgulandı.

Hastalarımızın fonksiyonel durumu KMFSS evrelerine göre belirlendi. KMFSS, 0-18 yaş arası SP'li çocuklar için geliştirilen, yerine getirebildikleri fonksiyonların tanımlanan yaş grubu içerisinde incelenmesi sonrası fonksiyonel seviyelerine göre bir ila beş arasında sınıflandırılan bir ölçektir. Evre 1'deki hastaların bağımlılık düzeyi en az, evre 5'teki hastaların bağımlılık düzeyi en fazladır (4). Ortez memnuniyeti daha önce Yakut ve ark.'nın (5) kullandığı memnuniyet değerlendirme anketi kullanılarak yapılmıştır. Bu anket ortezi kabullenme, memnuniyet gibi soruları içeren Likert skalasına göre düzenlenmiş bir ankettir. Çalışma öncesinde Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'undan onay alınmıştır (onay tarihi: 7.01.2019, karar no: 58/10). Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensiplerine uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

## İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 2.0 yazılımı kullanılarak

yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık, normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, ordinal değişkenler frekans tabloları kullanılarak verildi. Cinsler arasında ve farklı mental durumdaki bireyler arasındaki fark Mann-Whitney U testi kullanılarak verildi. Ortez kullanım özellikleri ve yaş, KMFSS evreleri, SP tipi, veli eğitim durumu arası ilişkiler için korelasyon anlamlılıklar Sperman testi ile hesaplanıp değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya toplam 145 SP tanılı hasta dahil edildi. Hastaların 66'sı (%45,5) kız, 79'u (%54,5) erkekti. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması  $8,17 \pm 3,72$  idi. 43'ü (%29,7) hemiplejik, 59'u (%40,7) diplejik, 22'si (%15,7) kuadruplejik, 8'i (%5,5) diskinetikti. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 72'si (%50,3) verilen ortezi kullanmaktaydı. Yetmiş hasta yakını (%49,7) verilen ortezi SP'li hastamızın kullanmadığını belirtti. Hastalarımız ortez kullanımı günde ortalama 5 saattir. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Ortez kullanmama nedenleri içerisinde sıklıkla ortezi çirkin bulma, uygun ayakkabı bulamama nedeniyle kullanılmasının zor olması yer alıyordu. Ortez kullanmama nedenleri Tablo 2'de gösterilmektedir. Cihaz kullanım özelliklerine bakıldığında cinsiyetler arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Ebeveynlerin eğitim düzeyi ile ortez memnuniyeti ve fizyoterapi ve rehabilitasyon süresi arasında pozitif bir korelasyon saptandı. KMFSS evresi ile ortez kullanma süresi arasında negatif, fizyoterapi ve rehabilitasyon süresi arasında pozitif korelasyon saptandı. Ortez memnuniyet ve fizyoterapi ve rehabilitasyon sayısı ile yaş, KMFSS evreleri, ortez tipi, SP tipi, veli eğitim durumu arasındaki ilişki Tablo 3'te gösterilmiştir. Ortez kullanımında çocuk ve adolesan yaş

**Tablo 1: Demografik veriler**

	Mean $\pm$ SS, n (%)
Yaş	8,17 $\pm$ 3,72
Cinsiyet	Kadın: 66 (%45,5) Erkek: 79 (%54,5)
SP tipi	Hemiplejik 43'ü (%29,7) Diplejik 59 (%40,7) Kuadruplejik 22 (%15,7) Diskinetik 8 (%5,5)
Ortez kullanma durumu	Kullanan 72 (%50,3) Kullanmayan 70 (%49,7)
Ortez kullanma saati	5.02 $\pm$ 3.39
Rehabilitasyon gün	2.54 $\pm$ 1.34

SS: Standart sapma, SP: Serebral palsy, n: Sayı

gruplarında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4) ( $p>0,72$ ). Fakat çocuk ve adölesan grupta ortez uyumuna bakıldığında ortezi kullanma isteği, genel ortez memnuniyeti ve ortezin görünümü arasında iki grupta anlamlı fark saptandı, memnuniyet adölesan grupta anlamlı düzeyde düşüktü ( $p<0,01$ ,  $0,02$ ,  $0,02$  sırasıyla)

**Tablo 2: Ortez kullanmama nedenleri sıklığı**

	n (%)
Çirkin bulma	14 (%20)
Ağrı	3 (%4,28)
Uyku problemi	2 (%2,85)
Utanma	1 (%1,42)
Kullanma zorluğu (uygun ayakkabı bulmada zorluk)	4 (%5,71)
Çirkin bulma + utanma	10 (%14,28)
Ağrı + kullanma zorluğu (uygun ayakkabı bulmada zorluk)	14 (%20)
Utanma + kullanma zorluğu (uygun ayakkabı bulmada zorluk) + ağrı	7 (%10)
Çirkin + ağrı + kullanma zorluğu (uygun ayakkabı bulmada zorluk)	6 (%8,57)
Çirkin + ağrı + utanma + kullanma zorluğu (uygun ayakkabı bulmada zorluk)	7 (%10)
Çirkin + utanma	2 (%2,85)

**Tablo 3: Ortez memnuniyet ve haftalık fizyoterapi sayısı ile yaş, KMFSS evreleri, ortez tipi, SP tipi, veli eğitim durumu arasındaki ilişkinin incelenmesi**

	Yaş p (r)	KMFSS p (r)	Ortez tipi p (r)	SP tipi p (r)	Veli eğitim düzeyi p (r)
Ortez kullanma saati	0,67 (0,04)	0,05 (-0,18)	0,28 (-0,09)	0,05 (0,18)	0,18 (0,14)
Ortezi kabullenme	0,18 (-0,12)	0,27 (0,09)	0,22 (-0,11)	0,99 (-0,01)	0,01 (0,28)
Ortezin rahatlığı	0,15 (-0,13)	0,07 (0,17)	0,37 (-0,08)	0,47 (0,07)	0,01 (0,28)
Ortezin görünümü	0,03 (-0,19)	0,21 (0,12)	0,41 (-0,08)	0,58 (0,05)	0,01 (0,35)
Genel ortez memnuniyet	0,06 (-0,17)	0,11 (0,15)	0,32 (-0,09)	0,63 (0,05)	0,01 (0,33)
Kullanma isteği	0,08 (-0,16)	0,23 (0,11)	0,67 (-0,04)	0,50 (0,07)	0,01 (0,31)
Faydası olduğunu düşünme	0,72 (-0,04)	0,09 (0,15)	0,86 (0,02)	0,46 (0,07)	0,02 (0,24)
Giyime kolaylığı	0,27 (-0,10)	0,08 (0,16)	0,38 (-0,08)	0,15 (0,13)	0,01 (0,38)
Fiyat	0,33 (-0,09)	0,39 (0,07)	0,40 (0,08)	0,45 (0,07)	0,27 (0,12)
Rehabilitasyon gün	0,09 (-0,16)	0,01 (0,25)	0,19 (0,12)	0,15 (0,14)	0,05 (0,21)

KMFSS: Kaba Motor Fonksiyonel Sınıflandırma Sistemi, SP: serebral palsi Spearman korelasyon testi kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir

(Tablo 5). SP tipi ile ortez kullanımı arasındaki ilişkiye bakıldığında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ( $p>0,07$ ) (Tablo 6).

## Tartışma

SP tedavisi multidisiplinerdir. Ortez gibi asistif teknolojiler, SP tanılı çocukların rehabilitasyonunda tamamlayıcı olarak kullanılmaktadır. Tedavide başarı sağlayabilmek için tedavi uyumu çok önemlidir. SP'nin her tipinde ve her evrede ortezleme yapılmaktadır. Çalışmalarda, SP'li çocuklarda farklı tipte ortezlerin kullanılmasıyla çeşitli faydalar gösterilmiştir. (6,7) SP'li çocuklar alt ekstremite ortezi kullanımıyla daha düşük enerji harcayarak daha güvenli ve bağımsız yürüebilir. Ortezler, spastisitenin kontrolü ve kontraktürlerin önlenmesi

**Tablo 4: Çocuk ve adölesan hastalarda ortez kullanım oranının incelenmesi**

	Çocuk n (%)	Adölesan n (%)	p
Ortezi Kullanan	49 (%52,1)	22 (%48,9)	0,72
Ortezi kullanmayan	45 (47,9)	23 (%53,1)	

Ki-kare testi kullanılmıştır,  $p<0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir.

**Tablo 5: Ortez kullanım özelliklerinin adölesan olan ve olmayan hastalar arasındaki farkın incelenmesi**

	Çocuk (n=95) Median (min-maks)	Adölesan (n=36) Median (min-maks)	p
Ortez kullanma saati	6 (0-10)	5,5 (0-10)	0,93
Ortezi kabullenme	3 (1-4)	2,5 (1-4)	0,14
Ortezin rahatlığı	3 (1-4)	3 (1-4)	0,13
Ortezin görünümü	3 (1-4)	2 (1-4)	0,01
Genel ortez memnuniyet	3 (1-4)	2 (1-4)	0,02
Kullanma memnuniyeti	3 (1-4)	2 (1-4)	0,02
Faydası olduğunu düşünme	3 (1-4)	3 (1-4)	0,42
Giyime kolaylığı	3 (1-4)	2 (1-4)	0,16
Fiyat	2 (1-4)	2 (1-4)	0,08

Min-maks: minimum-maksimum

Mann-Withney U testi kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir ve koyu olarak gösterilmiştir

**Tablo 6: Serebral palsi tipleri arasında ortezi kullanımının karşılaştırılması**

SP tipi	Ortezi Kullanan n (%)	Ortezi kullanmayan n (%)	p
Hemiplejik	19 (%44,2)	24 (%55,8)	
Diplejik	34 (%58,6)	24 (%41,37)	0,07
Kuadruplejik	12 (%54,5)	10 (%45,5)	
Diskinetik	1 (%12,5)	7 (%87,5)	

SP:Serebral palsi

Ki-kare testi kullanılmıştır.  $P<0,05$  anlamlı olarak kabul edilmiştir

gibi fiziksel etkilerinin yanı sıra günlük yaşam aktivitelerini kolaylaştırarak yaşam kalitesini de arttırmaktadır. (8) Bu sebeple ortez reçetelemek kadar hastanın orteze uyumunu takip etmek, uyum göstermeyen hastalarda problemin nereden kaynaklı olduğunu tespit etmek önemlidir. Bu konuda çok az sayıda çalışma olması sebebiyle bizde çalışmamızda SP'li çocukların ortez kullanım süresini ve memnuniyetini ailesinin bakış açısıyla araştırmayı planladık. Yapılan bir çalışmada alt ekstremitede çocuk dostu (desenli ortez) ortezlemede uyumun arttığı gözlemlenmiş. Çocuklarda uyumu arttırdığı için bu grupta çocuk dostu ortez kullanılması önerilmiştir (5). Bizim çalışmamızda da hastalarımızın yaklaşık yarısı ortezini kullanmamaktaydı. Ortez kullanmama sebepleri sorgulandığında en sık hastaların ortezin görüntüsünü beğenmeme, ortez kullanımı sırasında ağrı yapması ve uygun ayakkabı bulamamaktan dolayı kullanım zorluğu olduğu bildirildi.

Ortez tedavisinde ortez kullanma süresi tedavi başarısını etkileyen en önemli faktörlerden biridir (9). Ortez giyme süreleri halen tartışmalıdır. Çalışmalarda ortez kullanma süresi günde en az 6 saat olarak önerilmektedir. (10,11). Bizde kliniğimizde hastalarımıza literatürlerde önerildiği gibi günde altı ila sekiz saat ortez kullanmasını önermekteyiz. Kliniğimizde ortez giyme süresi günde ortalama 5 saat olarak bulundu.

Ailelerin ortez kullanımı ile fonksiyonlardaki iyileşmeyi fark ettiklerinde, çocuklar üzerinde ortez kullanımı ile ilgili etkilerinin daha fazla olduğu görülmüş. Çalışmalarda ortezlerin periyodik olarak değerlendirilmesinin ortez kompliyansını arttırdığı belirtilmiştir (8).

Ortez kullanımı sırasında kullanıcıların görüşünün alınmasının motive edici olduğu belirtilmektedir (12). Tedavi sürecine ailelerin katılması, ailelerin duygu ve düşüncelerinin dikkate alınması ortez kompliyansını arttırmaktadır. Yapılan bir çalışmada ortez kullanımının bırakılmasının önemli bir sebebi olarak kullanıcının fikrinin tedavi öncesi süreçte alınmaması olarak bildirilmiş (13).

Çalışmamızda ebeveynlerin eğitim düzeyleri arttıkça ortezi kullanma süresi, ortez memnuniyeti ve fizyoterapi ve rehabilitasyon sürelerinin arttığı görüldü. Burada eğitim seviyesi arttıkça hastalık ve tedavi ile ilgili farkındalığın arttığını düşünüyoruz.

Dilek ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada AFO' ların kullanım sürelerini etkileyen faktörler SP tipi ve ebeveynin rehabilitasyon hakkındaki bilgi seviyesi olarak saptanmış. Quadriparetik tip SP'lerde ortez kullanma süresi bizim çalışmamıza benzer şekilde düşük bulunmuş. Ortez kullanma sürelerindeki düşüklüğün, aile beklentilerinin daha az olmasına bağlanmış. Bu literatürden farklı olarak bu grupta uyumun azalmasının kullanılan ortez tipiyle ilişkili olduğunu düşünüyoruz. KMFS seviyesi arttıkça gece istirahat ortezleri gibi ortezler de tedaviye eklenmektedir.

Gece ortezleri kompliyansın düşük olduğu ortez grubundadır. Bu ortezler uyku düzenini bozarak çocuğun gün içerisindeki rehabilitasyon programına da etki edebilir.

Ortez uyumunu etkileyen bir başka faktörde hastanın yaşıdır. Adolesan SP'lerde davranışsal ve uyum problemlerinin benzer yaş grubu sağlıklı grupla karşılaştırıldığında daha fazla olduğu bildirilmektedir (15). Adolesan SP'li çocuklarda bir çalışmada AFO kullanımının hastanın ve çevresinin beklentilerinden etkilendiği ayrıca yaş, cinsiyet gibi kişisel özelliklerin de önemli bir rol oynadığı vurgulanmış (3). Bizim çalışmamızda buradan farklı olarak cinsiyet ile AFO kullanım süreleri arasında bir fark görülmedi. Çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da adolesan grupta ortezin görüntüsünden rahatsız oldukları, çirkin buldukları için ortezi kullanmak istemedikleri görüldü. Başka bir çalışmada adolesan SP'li çocuklara deneyimleri sorulmuş. Yeterli sağlık hizmeti alamadıklarını özellikle de uygun ortopedik ayakkabı bulmakta zorlandıklarını bildirmişler (16).

Bazı çalışmalarda ortez kullanım süreleri ortezlere takılan ısı sensörleriyle objektif olarak değerlendirilmiş (17). Maas ve ark. (18) SP' li çocuklarda diz ayak-ayak bileği ortezi KAFO giyme sürelerini aile beyanı ve ısı sensörlü ortezler ile karşılaştırmış. Ebeveyn tarafından bildirilen kullanım süresi ile sıcaklık sensörleri kullanılarak objektif olarak ölçülen kullanım süresi büyük ölçüde farklı saptanmış. Bu sebeple ortezlerin aile tarafından bildirilen kullanım süresi çok dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır. Ortez kullanım süresinin yetersiz olması ortotik tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir ve yanlış bildirilen bu süreler tedavide etkinlik sonuçlarını etkileyebilir.

Bulley ve ark. (19) yaptığı çalışmada AFO ile uygun ayakkabı bulmakta yaşanan zorluklar sebebiyle uyumun azaldığını belirtmiş. Bir çalışmada meningomyeloselli çocuklarda ortez memnuniyeti hem hasta hemde ortez teknisyenleri gözüyle değerlendirilmiş. En çok ayakkabı seçeneğindeki azlık ve cilt irritasyonu nedeniyle ortez kompliyansında azalma olduğu görülmüş (20). Bizim çalışmamızda da hastalarımız orteze uygun ayakkabı bulmada zorluk sebebiyle kullanım zorluğu olduğunu bildirmiştir.

Ortez planlanmasında hedefleri çok iyi belirlemek gerekir. Gerçekçi olmayan hedefler hasta kompliyansını azaltır, tedavi başarısız olur. Verilen ortez kişiye özel ölçü ile yapılmalıdır. Hasta gün içerisinde ortezi kullanırken rahat etmelidir. Ortez kullanırken ağrısı olan bir hastada uyum beklemek çok da gerçekçi olmaz. SP'li hastaların ağrısı ifade etmesindeki güçlükleri göz önüne alırsak bu konuda aile ayrıca eğitilmelidir.

#### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın kısıtlılığı hasta sayımızın az olması, ortez kullanım süresinde objektif bir ölçüm yöntemi kullanılamamasıdır.

İleride yapılacak geniş çaplı çalışmalarda bu ölçümlerin validasyonu yapılmış skalalar ve objektif yöntemlerle yapılması daha anlamlı sonuçlar doğuracaktır.

## Sonuç

Çalışmamızda ortez kullanmama nedenleri içerisinde sıklıkla ortezi çirkin bulma, uygun ayakkabı bulamama nedeniyle kullanılmasının zor olması yer alıyordu. Ebeveynlerin eğitim düzeyi arttıkça ortez memnuniyeti ve fizyoterapi ve rehabilitasyon süresinin arttığı görüldü. Cihaz kullanımda cinsiyet, SP tipleri ve yaş gruplarında anlamlı fark saptanmadı. Ortez memnuniyetinin adolesan grupta düşük olduğu görüldü.

Sonuçta, ortotik kompliyansında en büyük görev ebeveynlere düşmektedir. Ebeveynin yanı sıra çocuğun kendine has özellik ve davranışları da göz önünde bulundurulmalıdır. Takip eden hekimler olarak ebeveynlere reçete edilen ortezlerin önemi ve gerekliliği vurgulanmalıdır.

Orteze uyumu arttırmak için ortez kullanan birey ile birlikte hekim, fizyoterapist, ortez teknikeri ve ailenin de iş birliği içerisinde olması gerekmektedir. Multidisipliner ekip içerisinde ortak hedef, ortez kullanımına uyumu yüksek SP'li bireyler oluşturmaya çalışmak olmalıdır.

Ebeveynlerin tedavi sürecinde deneyimleri ve görüşleri hakkında bilgi edinmek ve bunları ortez kullanımında SP'li hastalarımız için olumlu hale getirebilmenin ortez ve tedaviye uyumu arttıracığı görüşündeyiz.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (onay tarihi: 07.01.2019 onay numarası: 58/10).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

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

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.T., E.Ü., Konsept: N.T., Dizayn: N.T., Veri Toplama veya İşleme: N.T., E.Ü., Analiz veya Yorumlama: D.C., M.A., Literatür Arama: N.T., Yazan: N.T.

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

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

## Kaynaklar

1. Wimalasundera N, Stevenson VL. Cerebral palsy. *Pract Neurol*. 2016;16:184-194.
2. Bilgili F, Temelli Y, Akalın NE. Serebral palside cihazlama ve ortez kullanımı. *TOTBİD Dergisi*. 2018;17:437-445.

3. Holtkamp FC, Wouters EJM, Van Hoof J, et al. Use of and Satisfaction with Ankle Foot Orthoses. *Clin Res Foot Ankle*. 2015;16.
4. Palisano RJ, Rosenbaum P, Bartlett D, et al. Content validity of the expanded and revised Gross Motor Function Classification System. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50:744-750.
5. Erel S, Şimşek İE, Bek N, ve ark. Çocuk hastalarda plastik ayak-ayak bileği ortez görünümünün memnuniyet ve ortezi kabullenme üzerine etkisi. *Fizyoterapi Rehabilitasyon*. 2007;18:195-200.
6. Cury VCR, Mancini MC, Melo AP, et al. Efeitos do uso de órtese na mobilidade funcional de crianças com paralisia cerebral. *Revista Brasileira de Fisioterapia*. 2006;10:67-74.
7. Mattacola CG, Dwyer MK, Miller AK, et al. Effect of orthoses on postural stability in asymptomatic subjects with rearfoot malalignment during a 6-week acclimation period. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:653-660.
8. Ireño JM, Chen N, Zafani MD, et al. O uso de órteses em crianças com paralisia cerebral: percepção dos cuidadores. *Cad Bras Ter Ocup*. 2019;27:35-44.
9. Maas JC, Dallmeijer AJ, Oudshoorn BY, et al. Measuring wearing time of knee-ankle-foot orthoses in children with cerebral palsy: comparison of parent-report and objective measurement. *Disabil Rehabil*. 2018;40:398-403.
10. Wesdock KA, Edge AM. Effects of wedged shoes and ankle-foot orthoses on standing balance and knee extension in children with cerebral palsy who crouch. *Pediatr Phys Ther*. 2003;15:221-231.
11. Tardieu C, Lespagnet A, Tabary C, et al. For how long must the soleus muscle be stretched each day to prevent contracture? *Dev Med Child Neurol*. 1988;30:3-10.
12. Garros DS, Gagliardi RJ, Guzzo RA. Evaluation of performance and personal satisfaction of the patient with spastic hand after using a volar dorsal orthosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:385-389.
13. Verza R, Carvalho ML, Battaglia MA, et al. An interdisciplinary approach to evaluating the need for assistive technology reduces equipment abandonment. *Mult Scler*. 2006;12:88-93.
14. Dilek B, Gür G, Yakut Y. Serebral palsili çocuklarda ayak-ayak bileği ortezi kullanım süresini etkileyen faktörlerin incelenmesi: Pilot çalışma. *Journal of Exercise Therapy and Rehabilitation*. 2015;2:47-52.
15. Brossard-Racine M, Hall N, Majnemer A, et al. Behavioural problems in school age children with cerebral palsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:35-41.
16. Wintels SC, Smits DW, Van Wesel F, et al. How do adolescents with cerebral palsy participate? Learning from their personal experiences. *Heal Expect*. 2018;21:1024-1034.
17. Havey R, Gavin T, Patwardhan A, et al. A reliable and accurate method for measuring orthosis wearing time. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27:211-214.
18. Maas JC, Dallmeijer AJ, Oudshoorn BY, et al. Measuring wearing time of knee-ankle-foot orthoses in children with cerebral palsy: comparison of parent-report and objective measurement. *Disabil Rehabil*. 2018;40:398-403.
19. Bulley C, Shiels J, Wilkie K, et al. User experiences, preferences and choices relating to functional electrical stimulation and ankle foot orthoses for foot-drop after stroke. *Physiotherapy*. 2001;9:226-233.
20. Polliack AA, Elliot S, Caves C, et al. Lower extremity orthoses for children with myelomeningocele: User and orthotist perspectives. *J Prosthet Orthot*. 2001;13:123-129.

# Toplumdan Kazanılmış Komplike Üriner Sistem Enfeksiyonlarında Ampirik Antibiyotik Tedavilerinin Değerlendirilmesi

## Determination of Empiric Antibiotic Therapy in Community-acquired Complicated Urinary Tract Infection

© Zehra Karacaer, © Mine Filiz, © Aysun Yalçı, © Cumhuri Artuk, © İsmail Yaşar Avcı

Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Komplike üriner sistem enfeksiyonu (ÜSE) etkenleri arasında gram negatif bakteriler, bunlar arasında da *Escherichia coli* başı çekmektedir. Sık görülen etkenlerin antibiyotik direnç oranlarındaki artış ampirik tedavi seçeneklerini daraltmaktadır. Bu çalışmada kliniğimizde son iki yılda yatarak takip edilen komplike ÜSE hastalarında kullanılan ampirik antibiyotik tedavilerinin uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışma 01.01.2017-01.01.2019 arasını kapsayan tanımlayıcı tipte retrospektif araştırma olarak dizayn edilmiştir. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri dosya ve/veya otomasyon sisteminden taranarak elde edilmiştir. Ampirik antibiyotiğin idrar kültüründen izole edilen etken ve etkenin direnç profiline uyması "tedavi uygunluğu" olarak kabul edilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmamızda 102 hasta dosyası incelenmiş, 74'ü çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda 19 erkek (%67,9) olmak üzere 28 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların yaş ortalaması 58,18±19,98 saptanmıştır. Çalışmadan en sık *E. coli* ile karşılaşmıştır. Ampirik tedavi olarak çoğunlukla karbapenemler ve sefalosporinlerin tercih edilmiştir. Tüm antibiyotikler birlikte değerlendirildiğinde ampirik tedavilerin %53,6'sının kültür sonucu ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. En sık kullanılan antibiyotikler olan karbapenemler ve sefalosporinler için idrar kültürüne uygunluk oranlarının sırasıyla %46,7 ve %60 olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** Bu çalışmanın sonuçlarına göre komplike ÜSE tedavisinde ampirik tedavi seçimlerimiz etkindir. Ancak merkezimizde benzer durumlarda sefalosporinlere öncelik verilmesi akılcı bir yaklaşım olabilir

**Anahtar Kelimeler:** Üriner Sistem Enfeksiyonu, Ampirik Antibiyotik Tedavisi, Uygunluk

### Abstract

**Objectives:** Complicated urinary tract infection (UTI) is caused by gram negative bacteria; among them, *Escherichia coli* is the most common. The increase in antibiotic resistance rates of common agents decreases the empirical treatment options. The aim of this study was to investigate the concordance of empirical antibiotic treatment in complicated UTI patients who were followed up in our clinic in the last two years

**Materials and Methods:** This study was conducted as a descriptive retrospective study between 01.01.2017 and 01.01.2019. Demographic, laboratory and clinical data of the patients were obtained by scanning files or automation systems. If the microorganism was sensitive to empirical antibiotic treatment the situation was defined as concordance of treatment.

**Results:** In our study, 102 patient files were examined and 74 were excluded from the study. Of the 28 patients, 19 (67.9%) were male. The mean age of the patients was 58.18±19.98 years. *E. coli* was the most frequently isolated agent. As empirical treatment cephalosporins and carbapenems were mostly preferred. When all antibiotics are evaluated together, it is seen that 53.6% of the empirical antibiotic treatments are concordance with culture results. The suitability rates for carbapenems and cephalosporins, which are the most commonly used antibiotics, were 46.7% and 60%, respectively.

**Conclusion:** According to the results of this study, our empirical treatment choices are suitable in the treatment of complicated UTI. However, it may be a rational approach to prioritize cephalosporins in similar situations in our center.

**Key Words:** Urinary Tract Infection, Empirical Antibiotic Treatments, Concordance

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Doç. Dr. Zehra Karacaer,  
Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Tel.: +90 312 304 43 05 E-posta: zehrakaracaer@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0002-2658-4679  
Geliş/Received: 16.01.2020 Kabul/Accepted: 06.03.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

## Giriş

Çağımızda anti-mikrobiyal direncin giderek artması nedeniyle üriner sistem enfeksiyonlarının (ÜSE) yönetimi sistematik bir yaklaşım gerektirmektedir. Klinisyen antibiyotik rejimi için en uygun dozu, veriliş yolunu ve tedavi süresini belirlemelidir. Şüpheli bir ÜSE olan hastaya yaklaşırken bazı temel unsurları göz önünde bulundurmalıdır. Hastada gerçekten ÜSE mevcut mu öncelikle değerlendirmeli, sonrasında hastanın ampirik tedavisini belirlemeden önce; toplum kaynaklı mı hastane kaynaklı mı, komplike mi komplike olmayan ÜSE mi, hastanın kliniğinin ciddiyeti nedir, anti-mikrobiyal tedaviye dirençli mikroorganizmalar açısından risk var mıdır, görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç var mıdır gibi sorular klinisyen tarafından yanıtlanmalıdır (1). Hastanın tüm yönleriyle değerlendirilmesi sonrasında en uygun ampirik tedaviye karar verilmelidir.

Ampirik anti-mikrobiyal tedavi ideal olarak idrarda üreyen mikroorganizmaya güvenilir aktivite sağlamalıdır (2). Etkili ampirik tedavi seçiminin ÜSE'de relapsları ve mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (3-5). Başarılı sonuçlar için olası patojenler ve bu patojenlerin antimikrobiyal duyarlılık paternleri düşünülerek muhtemel tedavi belirlenmelidir. Bu bağlamda güncel epidemiyolojik verilerin önemi artmaktadır.

Toplum kaynaklı ÜSE etkenleri arasında Enterobacteriaceae'ler, bunlar arasında da %70-80 görülme sıklığı ile *Escherichia coli* ilk sırada yer almaktadır (6-8). Toplum kaynaklı ÜSE'lerde, beta-laktam grubu antibiyotiklerin ve geniş spektrumlu sefalosporinlerin uygunsuz kullanımının artması nedeniyle genişlemiş spektrumlu beta laktamaz (GSBL) pozitif *E. coli* suşları sadece hastane kaynaklı değil, son on yılda toplum kaynaklı ÜSE'lerde de önemli etkenler arasında yer almaya başlamıştır (9). Çok ilaca dirençli etkenlerin artışına paralel olarak karbapenemlerin tüketimi de artmaktadır. Sadyrbaeva-Dolgova ve ark.'nın (10) yaptığı bir çalışmada ÜSE tedavisinde karbapenem kullanılan hastaların %57,7'sinde karbapenem grubu ilaçların birinci basamak ampirik tedavi olarak kullanıldığı, kalan %42,3'ünde tedavi başarısızlığı sonrasında karbapenem tedavisine geçildiği gösterilmiştir.

Epidemiyolojik verilerin ışığında ampirik tedavilerde geniş spektrumlu antibiyotiklere kliniğimizde de daha sık yer verilmektedir. Ancak bu tedavinin hedefe ne kadar ulaştığı bilinmemektedir. Kliniğimizde daha önce toplum kaynaklı komplike ÜSE tedavisinde kullanılan ampirik antibiyotiklerin değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır. Geriye dönük olarak ampirik tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesinin yeni tedavi yaklaşımlarına yön verebileceğini düşünmekteyiz. Bu nedenle kliniğimizde son iki yılda yatarak takip edilen komplike ÜSE hastalarında kullanılan ampirik tedavilerin uygunluğunun araştırılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışma 01.01.2017-01.01.2019 arası kapsayan tanımlayıcı tipte retrospektif araştırma olarak dizayn edilmiştir. Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik verileri dosya ve/veya otomasyon sisteminden taranarak elde edilmiştir.

Hastaların demografik özellikleri, ÜSE türü, kadın hastalarda gebelik durumu, komorbidite varlığı, üriner sistemin fonksiyonel anomalilerinin varlığı, üriner sistemin yapısal anomalilerinin varlığı, üriner sistemde obstrüksiyon varlığı, üriner sistemde yabancı cisim varlığı (üretral, suprapubik kateter, nefrostomi vb.), böbrek transplantasyonu varlığı, son üç ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanma öyküsü, immüno-supresif durum varlığı (hastalık veya tedaviye sekonder), ürolojik girişim, ampirik antibiyotik, değişen antibiyotik ve nedeni, ampirik tedavinin süresi ve toplam tedavi süresi kaydedilmiştir. Hastanın tedavi öncesine ait semptom ve bulguları ile birlikte lökosit, C-Reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), prokalsitonin, üre, kreatinin düzeyi, tam idrar analizi bulguları, kültür sonuçları kaydedilmiştir.

Ampirik antibiyotiklerde seçim kararı hastayı takip eden hekimin iradesine bağlı olarak verilmiştir. Seçim için belirlenmiş kriterler bulunmamaktadır. İdrar kültüründen izole edilen etkenin *in vitro* olarak kullanılan antibiyotiğe duyarlı bulunması "tedavi uygunluğu" olarak kabul edilmiştir.

ÜSE tanımları aşağıdaki gibi yapılmıştır (1,11):

**Komplike ÜSE:** Erkek hastalar, gebeler, kontrolsüz Diabetes Mellitus, immüno-supresyon, hastane kaynaklı ÜSE, üriner sistemin fonksiyonel anomalileri (veziköüretal reflü, spinal kord hasarı, nörojenik mesane), üriner sistemin yapısal anomalileri (amfizematöz pyelonefrit, polikistik böbrek hastalığı), yabancı cisim varlığı (üretral/üreteral/suprapubik kateter, nefrostomi vb), üriner sistemde obstrüksiyon (taş, tümör vb.), böbrek nakli, ileri yaş, azotemi varlığında ağır ve uzun süreli semptomların görüldüğü ÜSE.

**Komplike olmayan ÜSE:** Yukarıda belirtilen komplike edici bir faktörün eşlik etmediği akut sistit.

**Akut pyelonefrit:** Kadın hastalarda, komplike edici bir faktörün eşlik etmediği, ateş, bel ağrısı, kostovertebral hassasiyet, bulantı, kusma, pollaküri, dizüri, hematüri gözlenen ÜSE.

**Reenfeksiyon:** İlk altı ay içerisinde ve başka bir etkenle oluşan ÜSE.

**Relaps:** İki haftadan önce aynı etkenle oluşan ÜSE.

**Rekürren ÜSE:** Son bir yılda üç veya daha fazla sayıda gelişen ÜSE.

**Asemptomatik bakteriüri:** ÜSE ait semptom veya bulgusu olmayan hastada 24 saat ara ile alınan iki idrar kültüründe aynı bakterinin 10<sup>5</sup> cfu/mL üretilmesi.



### Çalışmaya Alınma/Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde yatan, 18 yaş üstü, toplum kaynaklı komplike ÜSE ve akut pyelonefrit (AP) tanılı hastalar, reenfeksiyon tanımına uyan hastalar, relaps tanımına uyan hastaların ilk yatışları, toplamda en az yedi gün süre antibiyotik tedavisi kullanan hastalar olarak belirlenmiştir. Çalışmanın dışlama kriterleri ise hastanın tedaviyi sonlandırmadan veya kültür sonucu raporlanmadan taburcu, nakil veya eksitus olması, hastane kaynaklı ÜSE olması, komplike olmayan ÜSE ve asemptomatik bakteriüri tanılı hastalar, relaps ÜSE olan hastalarda ikinci ve sonraki yatışları, tedavinin ampirik olarak başlamaması, kültürde üreme olmaması, ampirik tedavinin kültür sonucu dışındaki sebeplerle değiştirilmiş olması, verilere tam ulaşılabilmesidir.

### Etik Konular

Çalışmaya hastaların dahil edilmesi ve verilerin toplanması/analizi/raporlanması süreçlerinin tümünde kişilerin mahremiyet ve bireysel hakların korunmasına azami özen gösterilmiş; Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzları'na sadık kalınmıştır. Çalışma için Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel etik Kurulu'ndan etik onayı 12.02.2019 tarih ve 19/22 sayılı kararları ile alınmıştır.

### İstatistiksel Analiz

Araştırmanın verileri SPSS IBM 22,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) istatistik programına aktarılarak veri kontrolü ve analizler bu programda yapılmıştır. Sayımla belirtilen verilerin tanımlayıcı bulguları frekans dağılımı ve yüzdeler olarak gösterilmiştir. Ölçümle belirlenen verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilerek, normal dağılıma uyan veriler ortalama + SS, normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edilmiştir.

### Bulgular

Çalışmamızda 102 hasta dosyası incelenmiş, 74'ü çalışma dışı bırakılmıştır (tedavinin ampirik olmaması: 38, idrar kültüründe üreme olmaması: 25, kültür sonucu raporlanmadan başka kliniğe nakil veya kendi isteği ile taburcu: 7, ampirik tedavinin kültür sonucu dışındaki sebeplerle değiştirilmiş olması: 4). Çalışmaya alınan 28 hastanın özellikleri Tablo 1'de yer almaktadır. Hastaların çoğunluğu 60 yaşından küçük ve erkek olup, tekrarlayan ÜSE tanıları ile daha sık karşılaşmıştır. Dosya taraması esnasında ön tanı ve kesin tanı arasında AP'ye rastlanmamıştır.

ÜSE açısından risk faktörleri değerlendirildiğinde hastalardan 21'inde (%75) bir veya daha fazla komorbite saptanmış olup iki (%7,1) hastada immüno-supresif tedavi kullanımı gözlenmiştir. Hastaların 13'ünde (%46,4) üriner fonksiyonel anomali, 12'sinde (%42,9) üriner sistemde devamlı kateter, üçünde (%10,7)

üriner obstrüksiyon, üçünde (%10,7) daha önceden ürolojik girişim geçirme öyküsü tespit edilmiştir. Son üç ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanan hasta sayısı 16 (%57,1) olup, bu tedavilerin ortalama kullanım süresi 5,5 gün (1-12 gün) olarak hesaplanmıştır. Hastalarda gebelik, üriner yapısal anomali ve böbrek tümörü saptanmamıştır.

Tedavi öncesinde hastaların 22'sinde (%78,6) yüksek ateş, 17'sinde (%60,7) dizüri, altısında (%21,4) kusma, beşinde bulantı (%17,9), ikisinde (%7,1) pollaküri, ikisinde (%7,1) inkontinans, ikisinde (%7,1) yan ağrısı, birinde (%3,6) suprapubik ağrı şikayeti, fizik muayenede 19 hastada (%67,9) ateş saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde kostovertebral açığı hassasiyeti tespit edilmemiştir.

Laboratuvar bulgularına bakıldığında ortalama değerleri beyaz küre  $12687 \pm 7580 \mu\text{L}/\text{mL}$ , ESH  $64,67 \pm 28,9 \text{ mm}/\text{h}$ , CRP  $119,5 \pm 83,75 \text{ mg}/\text{L}$  olarak saptanmıştır. Diğer parametreler ise prokalsitonin  $0,70 (0,03-53) \text{ ng}/\text{mL}$ , üre  $45,5 \text{ mg}/\text{dL}$  (16-150), kreatinin  $1,36 \text{ mg}/\text{dL}$  (0,58-3,06) olarak saptanmıştır. Tam idrar tetkiklerinde 23'ünde (%82,1) piyüri, 17'sinde (%60,7) hematüri, beşinde (%17,9) nitrit pozitifliği, birinde (%3,6) bakteri tespit edilmiştir.

Hastaların 11'ine (%39,3) ampirik olarak ertapenem, dokuzuna (%32,1) seftriakson, üçüne (%10,7) meropenem, ikisinde (%7,1) ampisilin-sulbaktam, birine (%3,6) seftazidim, birine (%3,6) piperasilin-tazobaktam, birine (%3,6) imipenem tedavileri başlanmıştır.

İdrar kültürlerinden 17'sinde (%60,7) *E. coli* [yedisi genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) içeren izolat], dördünde (%14,3) *Pseudomonas aeruginosa*, üçünde (%10,7) *Klebsiella pneumoniae*, birinde (%3,7) *Enterococcus faecium*,

**Tablo 1: Hastaların demografik ve tıbbi özellikleri**

<b>Cinsiyet</b>	
Erkek (n/%)	19/%67,9
Kadın (n/%)	9/%32,1
<b>Yaş (ortalama ± SS)</b>	58,18±19,98
<b>Komorbite</b>	
Hipertansiyon (n/%)	16/%57,1
Diyabetes Mellitus (n/%)	11/%39,3
Kronik böbrek yetmezliği (n/%)	8/%28,6
Konjestif kalp yetmezliği (n/%)	3/%10,7
Malignte (n/%)	4/%14,3
<b>Tanı</b>	
Komplike ÜSE (n/%)	13/%46,4
Rekürren ÜSE (n/%)	9/%32,1
Reenfeksiyon (n/%)	4/%14,3
Relaps (n/%)	1/%3,6
ÜSE: Üriner sistem enfeksiyonu, SS: Standart sapma, n: Sayı	

birinde (%3,7) *Enterococcus faecalis*, birinde (%3,7) *E. coli* ve *Enterococcus faecalis*, birinde (%3,7) *Enterococcus faecium* ve *Proteus mirabilis*, birinde (%3,7) *Stenotrophomonas maltophilia* ve *Staphylococcus aureus* izole edilmiştir.

Hastalardan dördünde ÜSE kaynaklı bakteriyemi geliştiği gözlenmiştir. *E. coli* izole edilen bir hastada seftriakson tedavisine devam edilirken, GSBL (+) *E. coli* saptanan iki hastadan birinde seftriaksondan ertapeneme, diğerinde ise ertapenemden meropeneme geçilmesi gerekmiştir. *Pseudomonas aeruginosa* üreyen bir hastada ise ertapenem tedavisi seftazidim ile değiştirilmiştir.

Tüm antibiyotikler birlikte değerlendirildiğinde ampirik tedavilerin %53,6'sının kültür sonucu ile uyumlu olduğu anlaşılmaktadır. Etkenin ampirik tedavilere duyarlılık durumu Tablo 2'de değerlendirilmiştir. En sık kullanılan antibiyotikler olan karbapenemler ve sefalosporinler için tedavi uygunluk oranlarının sırasıyla %46,7 ve %60 olduğu tespit edilmiştir.

## Tartışma

Bu çalışmada yer alan hastaların çoğunlukla ateş ve enfeksiyon ile ilişkili laboratuvar parametrelerinde yükseklikle başvurduğu, en sık *E. coli* ile karşılaşıldığı, genel olarak tercih

**Tablo 2: Etkenlerin ampirik antibiyotiklere duyarlılık ve tedavi değişimlerinin değerlendirilmesi**

Ampirik antibiyotik (n)	Etken (n)	Duyarlılık (n)	Değişim yapılan antibiyotik
Ertapenem (11)	<i>E. coli</i> (3)	3	-
	<i>E. coli</i> GSBL (+) (2)	1	Meropenem
	<i>P. aeruginosa</i> (3)	0	Seftazidim, Meropenem, Pip-Taz
	<i>K. pneumoniae</i> (1)	1	-
	<i>S. maltophilia</i> (1)	0	TMP-SMX
	<i>E. faecium</i> (1)	0	Vankomisın
Seftriakson (9)	<i>E. coli</i> (5)	5	-
	<i>E. coli</i> GSBL (+) (4)	0	Ertapenem
Meropenem (3)	<i>E. coli</i> (1)	0	Seftriakson
	<i>K. pneumoniae</i> (1)	1	-
	<i>P. mirabilis</i> (1)	0	Ampisilin-sulbaktam
Amp-sulb (2)	<i>E. faecalis</i> (1)	1	-
	<i>E. coli</i> GSBL (+) (1)	0	Ertapenem
Seftazidim (1)	<i>P. aeruginosa</i> (1)	1	-
Pip-Taz (1)	<i>E. coli</i> (1)	1	-
İmipenem (1)	<i>K. pneumoniae</i> (1)	1	-

Amp-sulb: Ampisilin-sulbaktam, Pip-Taz: Piperasilin-tazobaktam, TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta laktamaz

edilen antibiyotiklerin yarısından fazlasının doğru seçim olduğu, ampirik tedavide ikinci sırada yer almasına rağmen sefalosporinlerin daha uygun olduğu görülmüştür.

Azap ve ark.'nın (12) yaptığı bir çalışmada *E. coli* izolatlarında toplum kaynaklı komplike olmayan ÜSE'lerde %6,3, komplike ÜSE'lerde %17,4 GSBL pozitifliği saptanmıştır ve önceki çalışmalarına kıyasla GSBL pozitiflik sıklığının arttığı vurgulanmıştır. Sağlık bakımı ile ilişkili ÜSE'lerde ise bu oran daha da artmaktadır. Yaşlı bakım evinden gelen hastalarda ÜSE etkenleri arasında GSBL oranı %30 iken evden gelen hastalarda %16,3 saptanmıştır (13). Bizim çalışmamızda ise GSBL pozitifliği %25 olarak hesaplanmıştır ve GSBL pozitifliğinin yalnızca *E. coli* izolatlarında olduğu görülmektedir. Yang ve ark.'nın (14) yaptığı çalışmada da GSBL pozitifliği *E. coli* izolatlarında %59,1 ile daha sık saptanırken, *K. pneumoniae* izolatlarında %49,2 ve *P. mirabilis* izolatlarında ise %26,1 oranında olduğu görülmüştür. Çok ilaca dirençli *Enterococci* izolatlarının değerlendirildiği bir araştırmada direnç oranı %22,18 saptanırken (15), bizim çalışmamızda çok ilaca dirençli *E. faecalis* ve *E. faecium* izolatları saptanmamıştır.

Araştırmamızda sefalosporin grubu antibiyotiklerin ampirik tedavide daha uygun olduğu gözlenmiştir. Adhi Kristianto Sugianli ve ark. (16), *E. coli* ve *K. pneumoniae* izolatlarında fosfomisin direnç oranını <%20 saptadıkları için araştırmalarında ampirik tedavi seçeneği olarak fosfomisini önermişlerdir (16). Bir başka çalışmada ise Haroon Ahmed ve ark. (17), ampirik tedavide nitrofurantoin yerine sefalekssin, siprofloksasin, amoksisilin klavulonat gibi antibiyotiklerin tercih edildiği hastalarda daha düşük tedavi başarısızlık oranları olduğunu göstermişlerdir. Çocuklarda yapılan bir değerlendirmede ise bunun aksine, sefalekssin ve sefotaksime düşük, imipenem, siprofloksasin ve nitrofurantoin daha yüksek duyarlılık oranı gösterilmişlerdir. Ancak bu çalışmada rekürren ÜSE epizod atakları ve nozokomiyal enfeksiyonu olanlar analize dahil edilmiştir (18).

Hastalarımız arasında ÜSE kaynaklı bakteriyemi nadir saptanmıştır. Olgu sayısı az olmakla birlikte bakteriyemik hastaların ampirik tedavisinin uygun olmadığı görülmektedir. Daha geniş serilerden birinde Momoko Mawatari ve ark. (19), 339 ÜSE kaynaklı bakteriyemik hastayı incelemişlerdir. Bu hastaların yalnızca 32'sinde (%9,4) GSBL pozitifliği saptayıp, 12'sini karbapenem grubu antibiyotikle tedavi etmişlerdir. Tedavide karbapenem grubu kullanılan ve kullanılmayan grup arasında mikrobiyal kür açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Dökmetaş ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada da ağır sepsis ve septik şok bulguları olmayan ve bakteriyeminin eşlik ettiği ÜSE'nin ampirik antibiyotik tedavisinde seftriaksonun hala uygun bir seçenek olabileceği vurgulanmıştır.

Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda etken sıklığı ve direnç profillerindeki değişim kliniğimizdeki ampirik tedavi seçimlerini etkilemiş olabilir. Tekrarlayan ÜSE atakları ve hastanın yakın

zamandaki antibiyotik kullanımı anti-mikrobiyal direnç profillerinde bağımsız risk faktörü olarak bilinmektedir (3). Araştırmamızda yer alan hastaların 15'inde birden fazla ÜSE geçmişi, 18'inde bir veya daha fazla ürolojik anomali veya girişim, çoğunda bir veya daha fazla komorbidite, yarısından fazlasında son üç ayda geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı mevcuttur. Kliniğimizdeki ampirik tedavi seçiminde karbapenemlerin ağırlıklı olmasında epidemiyolojik bilgilerin yanı sıra klinik ve laboratuvar bulgularla birlikte bu risk faktörlerinin de etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Toplum kaynaklı komplike ÜSE tanılı hastalarda ampirik tedavi uygunluğunu değerlendiren çalışmalar ülkemizde nadir bulunmaktadır. Bu nedenle sonuçlarımızın hem bizim hem de benzer özellikte olan diğer merkezlerin gelecekteki ampirik tedavi seçimlerine katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

### Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının azlığıdır. Hastaların çoğunlukla kültür sonucuna göre parenteral antibiyotik tedavisi gerektiği için yatırıldığı gözlenmiştir. Dolayısı ile çalışma süresi boyunca ampirik tedavi uygulanan hasta sayısı azdır.

### Sonuç

Bu çalışmanın sonuçlarına göre toplum kaynaklı komplike ÜSE tedavisinde ampirik tedavi seçimlerimiz uygundur. Ancak merkezimizde sefalosporinlere öncelik verilmesi akılcı bir yaklaşım olacaktır. Benzer bir çalışmanın daha uzun süreçte tekrarlanması tedavi kararını ve sonuçları etkileyen değişkenlerin belirlenmesini mümkün kılabilir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel etik Kurulu'ndan 12.02.2019 tarih ve 19/22 no'lu etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma olduğundan hasta onayına gerek yoktur.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Konsept: Z.K., M.F., Dizayn: Z.K., M.F., Veri Toplama veya İşleme: Z.K., M.F., Analiz veya Yorumlama: Z.K., M.F., A.Y., C.A., İ.Y.A., Literatür Arama: Z.K., M.F., Yazan: Z.K., M.F., A.Y., C.A., İ.Y.A.

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

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

### Kaynaklar

1. Bader MS, Loeb M, Brooks AA. An uptodate on the management of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance. *Postgrad Med.* 2017;129: 242-58.
2. Gupta K, Hooton TM, Naber KG, et al. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis.* 2011;52:103-120.
3. Bosch-Nicolau P, Falcó V, Viñado B, et al. A Cohort Study of Risk Factors That Influence Empirical Treatment of Patients with Acute Pyelonephritis. *Antimicrob Agents and Chemother.* 2017;61.
4. Greenhouse I, Babushkin F, Finn T, et al. Long-term outcomes of inappropriate antibiotic therapy for upper urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: a retrospective cohort study. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017;89:222-229.
5. Benítez-Sala R, Medina-Polo J, Justo-Quintas J, et al. Infections related to healthcare in patients hospitalized in a Urology service: resistance patterns and adequacy of empirical antibiotic treatment as a prognostic factor. *Actas Urol Esp.* 2019;43:151-157.
6. Auer S, Wojna A, Hell M. Oral treatment options for ambulatory patients with urinary tract infections caused by extended-spectrum-β-lactamase producing *Escherichia coli*. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* 2010: 4006-4008.
7. Coskun O, Erdem H, Avci A. Management of community acquired acute bacterial cystitis in Turkey. *Turk J Med Sci.* 2011; 41:149-157.
8. Pullukcu H, Aydemir S, Isikgoz-Tasbakan M, et al. Susceptibility of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* urine isolates to fosfomicin, ciprofloxacin, amikacin and trimethoprim-sulfamethoxazole. *Turk J Med Sci.* 2008;38:175-180.
9. Arman D, Agalar C, Dizbay M, et al. Community acquired lower urinary tract infections in primary care: causative agents and antimicrobial susceptibility. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob.* 2012;1:1-8.
10. Dolgova SS, Padiyal PP, Morales AJ, et al. Pharmacist recommendations for carbapenem de-escalation in urinary tract infection within an antimicrobial stewardship program. *J Infect Public Health.* 2019:1195.
11. Özşüt H. Üriner sistem enfeksiyonları. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Akılcı Antibiyotik Kullanımı ve Erişkinde Toplumdan Edinilmiş Enfeksiyonlar Sempozyum Dizisi No: 31, Kasım 2002; s. 225-232.
12. Azap OK, Arslan H, Serefhanoglu K, et al. Risk factors for extended-spectrum beta-lactamase positivity in uropathogenic *Escherichia coli* isolated from community-acquired urinary tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16:147-151.
13. Gómez Belda AB, De la Fuente J, Diez LF, et al. Inadequate empirical antimicrobial treatment in older people with bacteremic urinary tract infection who reside in nursing homes: A multicenter prospective observational study. *Geriatr Gerontol Int.* 2019;19:1112-1117.
14. Yang Q, Zhang H, Wang Y, et al. Antimicrobial susceptibilities of aerobic and facultative gram-negative bacilli isolated from Chinese patients with urinary tract infections between 2010 and 2014. *BMC Infect Dis.* 2017;17:192.
15. Das A, Banerjee T, Anupurba S. Susceptibility of Nitrofurantoin and Fosfomicin Against Outpatient Urinary Isolates of Multidrug-Resistant Enterococci over a Period of 10 Years from India. *Microb Drug Resist.* 2019.
16. Sugianli AK, Ginting F, Kusumawati RL, et al. Antimicrobial resistance in uropathogens and appropriateness of empirical treatment: a population-based surveillance study in Indonesia. *J Antimicrob Chemother.* 2017;72:1469-1477.

17. Ahmed H, Farewell D, Francis NA, et al. Choice of Empirical Antibiotic Therapy and Adverse Outcomes in Older Adults With Suspected Urinary Tract Infection: Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2019;6:39.
18. Karimian M, Kermani R, Khaleghi M, et al. Antibiotic susceptibility patterns of isolates from children with urinary tract infection in Isfahan, Iran: Impact on empirical treatment. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017;9:3-7.
19. Mawatari M, Hayakawa K, Fujiya Y, et al. Bacteraemic urinary tract infections in a tertiary hospital in Japan: the epidemiology of community-acquired infections and the role of non-carbapenem therapy. *BMC Res Notes.* 2017;10:336.
20. Dökmetaş İ, Hamidi AA, Bulut ME, et al. Clinical effect of discordance in empirical treatment of cases with urinary tract infection accompanied by bacteremia. *Turk J Urol.* 2017; 43:543-548.

# Neuroprotective Effect of Paeonol in the Rat Model of Traumatic Brain Injury

## Rat Travmatik Beyin Hasarı Modelinde Paeonol'ün Nöroprotektif Etkisi

© Emine Arık<sup>1</sup>, © Habibullah Dolgun<sup>2</sup>, © Pınar Kuru Bektaşoğlu<sup>3</sup>, © Julide Ergil<sup>1</sup>, © Banu Coşkun Yılmaz<sup>4</sup>, © Çağhan Töngel<sup>2</sup>, © Özden Çağlar Öztürk<sup>3</sup>, © Levent Gürses<sup>2</sup>, © Bora Gürer<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Education and Research Hospital, Clinic of Anaesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Education and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, Ankara, Turkey.

<sup>3</sup>University of Health Sciences Turkey, Fatih Sultan Mehmet Education and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

<sup>4</sup>Mersin University School of Medicine, Department of Histology and Embryology, Mersin, Turkey

### Abstract

**Objectives:** Traumatic brain injury (TBI) is a major cause of disability and mortality that induces oxidative stress and apoptosis causing cellular damage. Several animal models have shown paeonol to be a powerful antioxidant, antiapoptotic, and neuroprotective substance. This study aimed to investigate possible neuroprotective effects of paeonol in a rat TBI model.

**Materials and Methods:** Thirty-two male rats were divided into four groups: control, trauma, vehicle, and paeonol groups. Trauma, vehicle, and paeonol groups were subjected to closed-head, contusive weight-drop injuries. The vehicle (saline) or paeonol (50 mg/kg) was orally administered as premedication for 15 days. Brain samples were obtained 24 hours after trauma. Histomorphological evaluation of the cerebral cortex was performed using electron and light microscopy.

**Results:** Histopathological examination revealed that the TBI-induced cerebral cortex damage was less in the paeonol group.

**Conclusion:** Paeonol exhibited neuroprotective and anti-edematous effects against TBI.

**Key Words:** Anti-edema, Neuroprotection, Paeonol, Traumatic Brain Injury

### Öz

**Amaç:** Travmatik beyin hasarı (TBH), oksidatif stres ve hücresel hasara neden olan apoptozu indükleyen temel bir sakatlık ve ölüm nedenidir. Bazı hayvan modelleri paeonolün güçlü bir antioksidan, antiapoptotik ve nöroprotektif madde olduğunu göstermiştir. Bu çalışma, paeonolün rat TBI modelinde olası nöroprotektif etkilerini araştırmayı amaçlamıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Otuz iki erkek rat dört gruba ayrıldı: kontrol, travma, taşıyıcı ve paeonol. Travma, taşıyıcı ve paeonol gruplarında kapalı kafa travması ağırlık düşürülerek uygulandı. Taşıyıcı (serum fizyolojik) veya paeonol (50 mg/kg) 15 gün boyunca premedikasyon olarak oral yoldan uygulandı. Beyin örnekleri travmadan 24 saat sonra alındı. Serebral korteksin histomorfolojik değerlendirilmesi elektron ve ışık mikroskopisi kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** Histopatolojik incelemede, paeonol grubunda TBH kaynaklı serebral korteks hasarının daha az olduğu görüldü.

**Sonuç:** Paeonol, TBI'ya karşı nöroprotektif ve antiödematöz etkiler sergilemiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Antiödem, Nöroproteksiyon, Paeonol, Travmatik Beyin Hasarı

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Pınar Kuru Bektaşoğlu, University of Health Sciences Turkey, Fatih Sultan Mehmet Education and Research Hospital, Clinic of Neurosurgery, İstanbul, Turkey

E-mail: pnr.kuru@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9889-9955

Received/Geliş: 10.01.2020 Accepted/Kabul: 06.05.2020



## Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is responsible for approximately one-third of injury-related mortality and is the leading cause of disability (1). The primary injury occurring during the trauma causes direct mechanical damage to the neuronal and surrounding supportive cells and vascular structures. The secondary injury occurs within minutes after trauma, resulting in further cell death because of several signaling cascades, such as oxidative stress, apoptosis, inflammation, ischemia, mitochondrial dysfunction, and neurotransmitter excitotoxicity (2,3). Secondary injuries are preventable, although the cause of functional disability may require hours or years to resolve (4). The last decade witnessed research regarding several potential neuroprotective agents; however, none of these agents were approved for clinical use, except for amantadine sulfate (3,5-9). After TBI, the reactive oxygen species and pro-inflammatory cytokines are considered to play crucial roles (7,10). Oxidative stress also induces apoptosis through increased caspase-3 activity (9,11).

Paeonol (2'-hydroxy-4'-methoxyacetophenone) is a major phenolic component of the Chinese herbal medicines; Moutan Cortex of *Paeonia suffruticosa* Andrews and the root of *Paeonia lactiflora* Pall. Paeonol has been shown to exhibit antipyresis, antiapoptotic, anti-inflammatory, antiallergic, antimicrobial, antitumor, antidepressant, analgesic, and sedative properties (12,13). In addition to the above-mentioned activities, paeonol has also been suggested to have properties of scavenging free radicals, antioxidation, and anti-platelet aggregation. Paeonol is proved to have activity in decreasing  $Ca^{2+}$  influx by blocking L-type  $Ca^{2+}$  channels (13). It prevents microglial activation and inhibits the activation of several inflammatory signaling pathways (14,15). Furthermore, chronic treatment with paeonol inhibits endoplasmic reticulum stress-mediated oxidative stress (16).

Despite earlier studies on the neuroprotective activity of paeonol in animal models, its activity in TBI remains unexplored. The present study investigates the neuroprotective activity of paeonol in a rat model of TBI for the first time.

## Materials and Methods

### Experimental Groups

Animal care and all experiments were conducted according to the European Parliament and Council directive 2010/63/EU of September 22, 2010 with regard to the protection of animals for experimental use. Animal ethics committee permission is obtained from The Saki Yenilli Animal Care and Use Committee (0001.01.02). They reviewed and approved all experimental procedures used in this study. Thirty-two adult male Wistar

albino rats weighing 350-450 g were used. Animals were housed in an air-conditioned room with 12 h light and dark cycles with constant temperature ( $22\pm 2$  °C) and relative humidity (65-70%). Rats were fed standard laboratory chow and had free access to water.

The rats were randomly assigned to the following four groups:

1. Control group (n=8): Rats underwent only a skin incision. Non-traumatized brain samples were obtained 24 h after surgery. The brain divided into 1-mm<sup>3</sup> pieces and stored in glutaraldehyde for electron and light microscopic examination.

2. Trauma group (n=8): Rats underwent TBI as described below. Brain samples were obtained 24 h after surgery and were used for histopathological analysis.

3. Vehicle group (n=8): Rats underwent TBI as described below and received a 15-day oral dose of the vehicle (0.9% NaCl, 0.1 mL/100 g). Brain samples were removed 24 h after injury and were used for histopathological analysis.

4. Paeonol group (n=8): Rats received a 15-day oral dose of paeonol (50 mg/kg; Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) as premedication before TBI. The chosen dose of paeonol was based on previous studies (13,17). Brain samples were removed 24 h after TBI and were used for histopathological analysis.

### Anesthesia and Induction of TBI

The animals were anesthetized using an intraperitoneal injection of 10-mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, Turkey) and 50-mg/kg ketamine (Ketalar, Parke-Davis, Turkey) combination and allowed to breathe spontaneously. The moderate brain injury model described by Marmarou et al. (18) and modified by Ucar et al. (19) was applied for head trauma. The rats were placed in a prone position on the table and were supported on a 10-cm foam bed to provide deceleration after the impact. A midline incision was created on the head, and the coronal and lambdoid sutures were identified. A metallic disk of 10-mm diameter and 3-mm thickness was fixed to the cranium using bone wax between the two sutures in the midline. Trauma was applied at the point where the disk was placed on the midline. A lead object weighing 300 g was allowed to fall freely from a height of 1 m through a copper tube on to the metal disk over the skull of the rat. After the induction of injury, the metallic disk was removed, the surgical area was cleaned, and the skin was sutured. All the animals were decapitated 24 hours after trauma, and the brains were carefully removed.

### Sample Preparation for Electron and Light Microscopy

For transmission electron microscopic evaluation, the brain tissue samples were fixed with 2.5% glutaraldehyde, postfixed with 1% osmium tetroxide, dehydrated in a graded alcohol

series, cleared with propylene oxide, and embedded in Epon (EMS, Cat No: 13940).

Semi-thin sections (2000 nm) were cut using an ultramicrotome (Leica EM UC7, Leica Microsystems GmbH, Vienna, Austria) and stained with toluidine blue. These sections were examined using a light microscope (Olympus BX50) and photographed (Olympus LC30).

Thin sections (70 nm) were cut using an ultramicrotome and contrasted with uranyl acetate and lead citrate. These sections were examined and photographed using a transmission electron microscope (JEOL JEM-1011, Jeol Ltd., Tokyo, Japan).

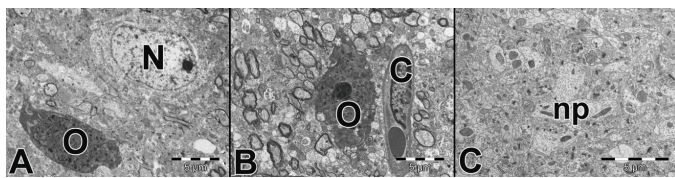
## Results

### Electron Microscopic Findings

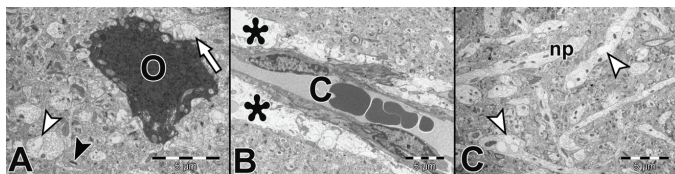
The control group revealed normal morphological features of neuron and glial cells, myelin sheath, axon, and neuronal processes (Figure 1). On examination, the trauma group revealed significant perivascular edema, with remarkable intracellular edema and vacuoles observed in the neuronal processes adjacent to the oligodendrocytes. The axons and myelin sheath showed degenerative changes (Figure 2). Furthermore, the vehicle group revealed perivascular edema, with intracellular edema and vacuoles in neuronal processes (Figure 3). Myelin damage was observed in the paeonol group, although reduced perivascular edema was observed in the paeonol group compared with that in the trauma group. In addition, intracellular edema and vacuoles in the neuronal processes were decreased (Figure 4).

### Light Microscopic Evaluation

Semi-thin sections belonging to study groups were examined and reduced perivascular edema was observed in the paeonol-

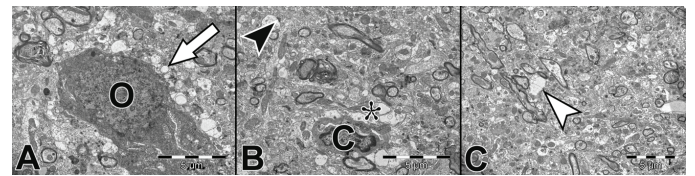


**Figure 1:** Electron microscopic image of control group. Normal morphological appearance of Neuron (N), Oligodendrocyte (O), Capillary (C), Neuronal processes (np). A and B X5000, C X7500

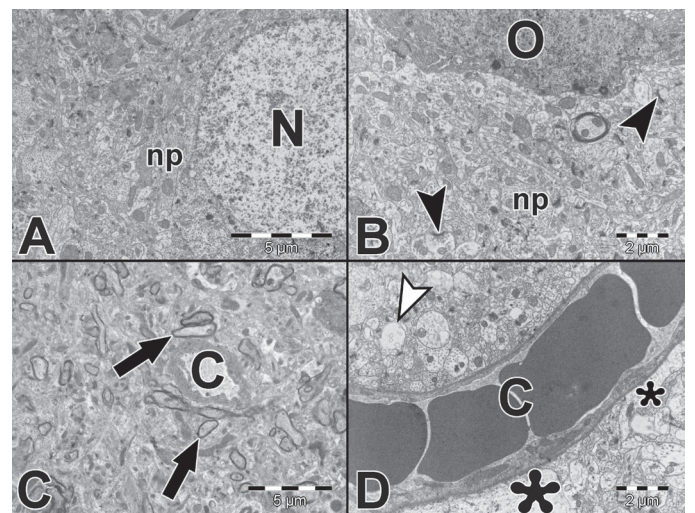


**Figure 2:** Electron microscopic image of trauma group. Capillary (C), intracellular vacuole in the neuronal processes (np) (white arrow head), intracellular edema and vacuoles in the adjacent to the oligodendrocyte (O) (white arrow), perivascular edema (asterisk), synapse (black arrow head). A X7500, B X4000, C X5000

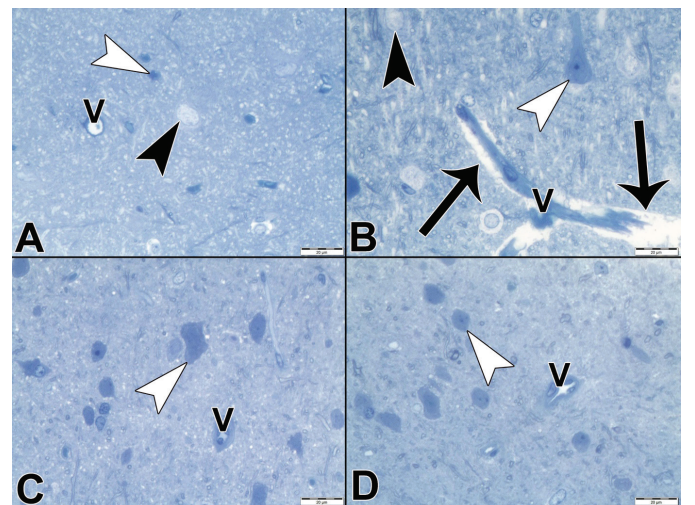
treated group compared with that in the trauma and vehicle groups (Figure 5).



**Figure 3:** Electron microscopic image of vehicle group. Capillary (C), intracellular vacuole in the neuronal processes (white arrow head), intracellular edema and vacuoles in the adjacent to the oligodendrocyte (O) (white arrow), perivascular edema (asterisk), and synapse (black arrow head). A X7500, B X7500, C X5000



**Figure 4:** Electron microscopic image of paeonol group. Neuron (N), Oligodendrocyte (O), Capillary (C), intracellular vacuole in the neuronal processes (np) (white arrow head), myelin sheath (black arrow) and synapse (black arrow head), perivascular edema (asterisk). A X7500, B X10000, C X6000, D X10000



**Figure 5:** Light microscopic image, semithin sections. (A) Control group, (B) Trauma group, (C) Vehicle group, (D) Paeonol group. Neuron (black arrow head), glial cells (white arrow head), perivascular edema (black arrow), vessels (v). Toluidine blue, X400

## Discussion

TBI is one of the most significant causes of disability and mortality in young people worldwide (20). Secondary injury, after the initial mechanical injury during the incident, is triggered by oxidative stress, apoptosis, inflammation, excitotoxicity, ischemic processes, and mitochondrial pathways, resulting in neuronal loss (3). The last decade has witnessed decreased mortality rates and increased functional survival rates after TBI because of enhanced knowledge of TBI pathophysiology, improvement of intensive care services, technological developments in monitoring, and follow-up of patients (9). However, despite extensive research regarding neuroprotective agents, no clinically effective pharmacological treatment has been developed for TBI (3,6,7,9,11). Consequently, TBI treatment has garnered interest and extensive research is underway to develop a possible therapeutic agent.

Paeonol is a major phenolic component of Moutan bark, the root bark of *Paeoniasuffruticosa* Andrews (*Paeoniaceae*) that is a traditional Chinese herbal medicine (21). It is known for its broad range of therapeutic properties probably because of its free radical scavenging and anti-inflammatory properties, including antiproliferative, antiplatelet aggregation, and neuroprotective activities (22,23). It can cross the blood-brain barrier because of its small molecular weight (24).

In the current study, the histopathological assessment of the brain tissues was performed at both light microscopic and ultrastructural levels. The brain morphology was normal in the control group, where as significant perivascular edema was observed in the trauma and vehicle groups. Intracellular edema is the first sign of cellular injury. Swelling, vacuolar changes, and lysis of some organelles are significant signs of acute cellular injury. In this study, the results of electron microscopic analysis also confirmed TBI related injury at cellular level. Furthermore, the intracellular edema and vacuoles that observed in the trauma and vehicle groups were observed to be decreased in the paeonol group.

Wu et al. (12) showed that paeonol could protect oxygen-glucose-deprived hippocampal neurons by preventing excitotoxicity through NMDA receptors in cell culture. Zhong et al. (24) indicated that the neuroprotective effect of paeonol could be because of its free radical scavenging and antioxidant properties. It could additionally protect  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase activity and preserve energy metabolism (24). Recent studies conducted in cerebral ischemia animal models reported that paeonol pretreatment decreased cerebral edema and infarct volume besides preserving the blood-brain barrier and inhibiting microglial activation (23,25). Zhao et al. (26) investigated the effects of paeonol treatment after cerebral ischemia and

reported that paeonol suppresses microglial activation and astrocyte proliferation and exhibits a neuroprotective effect. In addition, Liao et al. (27) showed neuroprotective and anti-inflammatory activities of paeonol in a cerebral ischemia and reperfusion model.

This study had some limitations. First, the use of paeonol as a pretreatment could decrease its practical application, particularly in emergency trauma situations. If results for inflammatory and other biochemical biomarkers, quantitative light and electron microscopy, and functional outcome scores had been obtained, the effects of paeonol could have been interpreted more mechanistically. Future studies using TBI animal models with an increased number of animals per group and different dosage regimens at different time periods can be conducted to understand the effectiveness of paeonol better. Furthermore, other TBI animal models (i.e., repetitive TBI models) can be studied.

## Conclusion

This study is the first to evaluate the neuroprotective properties of paeonol in TBI. Paeonol has been shown to be effective in preventing neural damage secondary to TBI. After further experimental and clinical studies, paeonol may be approved for the TBI treatment.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Animal care and all experiments were conducted according to the European Parliament and Council directive 2010/63/EU of September 22, 2010 with regard to the protection of animals for experimental use. Animal ethics committee permission is obtained from The Saki Yenilli Animal Care and Use Committee (0001.01.02). They reviewed and approved all experimental procedures used in this study.

**Informed Consent:** Due to the fact that this study is an experiment study, informed consent was not obtained.

**Peer-review:** Internally and externally peer-reviewed.

### Authorship Contributions

Concept: E.A., H.D., P.K.B., J.E., B.C.Y., Ç.T., Ç.Ö.Ö., L.G., B.G., Design: E.A., H.D., P.K.B., J.E., B.C.Y., Ç.T., Ç.Ö.Ö., L.G., B.G., Data Collection or Processing: E.A., H.D., P.K.B., J.E., B.C.Y., Ç.T., Ç.Ö.Ö., L.G., B.G., Analysis or Interpretation: E.A., H.D., P.K.B., J.E., B.C.Y., Ç.T., Ç.Ö.Ö., L.G., B.G., Literature Search: E.A., H.D., P.K.B., J.E., B.C.Y., Ç.T., Ç.Ö.Ö., L.G., B.G., Writing: P.K.B.

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

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



## References

- Acosta SA, Tajiri N, Shinozuka K, et al. Long-term upregulation of inflammation and suppression of cell proliferation in the brain of adult rats exposed to traumatic brain injury using the controlled cortical impact model. *PLoS One*. 2013;8:e53376.
- Lozano D, Gonzales-Portillo GS, Acosta S, et al. Neuroinflammatory responses to traumatic brain injury: etiology, clinical consequences, and therapeutic opportunities. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:97-106.
- Salehi A, Zhang JH, Obenaus A. Response of the cerebral vasculature following traumatic brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37:2320-2339.
- Pop V, Badaut J. A neurovascular perspective for long-term changes after brain trauma. *Transl Stroke Res*. 2011;2:533-545.
- Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*. 2012;366:819-826.
- Kertmen H, Güler B, Yılmaz ER, et al. Antioxidant and antiapoptotic effects of darbepoetin- $\alpha$  against traumatic brain injury in rats. *Arch Med Sci*. 2015;11:1119-1128.
- Özay R, Türkoğlu E, Güler B, et al. Does Decorin Protect Neuronal Tissue via Its Antioxidant and Antiinflammatory Activity from Traumatic Brain Injury: An Experimental Study. *World Neurosurg*. 2017;97:407-415.
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med*. 1967;70:158-169.
- Yılmaz ER, Kertmen H, Güler B, et al. The protective effect of 2-mercaptoethane sulfonate (MESNA) against traumatic brain injury in rats. *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:141-149; discussion 149.
- Perez-Polo JR, Rea HC, Johnson KM, et al. Inflammatory consequences in a rodent model of mild traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2013;30:727-740.
- Özay R, Türkoğlu ME, Güler B, et al. The Protective Effect of Omeprazole Against Traumatic Brain Injury: An Experimental Study. *World Neurosurg*. 2017;104:634-643.
- Wu JB, Song NN, Wei XB, et al. Protective effects of paeonol on cultured rat hippocampal neurons against oxygen-glucose deprivation-induced injury. *J Neurol Sci*. 2008;264:50-55.
- Zhong SZ, Ge QH, Qu R, et al. Paeonol attenuates neurotoxicity and ameliorates cognitive impairment induced by d-galactose in ICR mice. *J Neurol Sci*. 2009; 277:58-64.
- Jin H, Wang M, Wang J, et al. Paeonol attenuates isoflurane anesthesia-induced hippocampal neurotoxicity via modulation of JNK/ERK/P38MAPK pathway and regulates histone acetylation in neonatal rat. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;29:1-11.
- Liu MH, Lin AH, Lee HF, et al. Paeonol attenuates cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting ROS-sensitive inflammatory signaling. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:651890.
- Choy KW, Lau YS, Murugan D, et al. Chronic treatment with paeonol improves endothelial function in mice through inhibition of endoplasmic reticulum stress-mediated oxidative stress. *PLoS One*. 2017;12:e0178365.
- Ding Y, Li Q, Xu Y, et al. Attenuating Oxidative Stress by Paeonol Protected against Acetaminophen-Induced Hepatotoxicity in Mice. *PLoS One*. 2016;11:e0154375.
- Marmarou A, Foda MA, van den Brink W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: Pathophysiology and biomechanics. *J Neurosurg*. 1994;80:291-300.
- Ucar T, Tanriover G, Gurer I, et al. Modified experimental mild traumatic brain injury model. *J Trauma*. 2006;60:558-565.
- Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *Lancet Neurol*. 2017; 16:987-1048.
- Yasuda T, Kon R, Nakazawa T, et al. Metabolism of paeonol in rats. *J Nat Prod*. 1999; 62:1142-1144.
- Ma LY, Xu XD, Zhang Q, et al. Paeonol pharmacokinetics in the rat following i.m. administration. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;33:133-136.
- Zhao Y, Fu B, Zhang X, et al. Paeonol pretreatment attenuates cerebral ischemic injury via upregulating expression of pAkt, Nrf2, HO-1 and ameliorating BBB permeability in mice. *Brain Res Bull*. 2014; 109:61-67.
- Zhong SZ, Ge QH, Qu R, et al. Paeonol attenuates neurotoxicity and ameliorates cognitive impairment induced by d-galactose in ICR mice. *J Neurol Sci*. 2009; 277:58-64.
- Hsieh CL, Cheng CY, Tsai TH, et al. Paeonol reduced cerebral infarction involving the superoxide anion and microglia activation in ischemia-reperfusion injured rats. *J Ethnopharmacol*. 2006;106:208-215.
- Zhao B, Shi QJ, Zhang ZZ, et al. Protective effects of paeonol on subacute/chronic brain injury during cerebral ischemia in rats. *Exp Ther Med*. 2018;15:3836-3846.
- Liao WY, Tsai TH, Ho TY, et al. Neuroprotective Effect of Paeonol Mediates Anti-Inflammation via Suppressing Toll-Like Receptor 2 and Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathways in Cerebral Ischemia-Reperfusion Injured Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016:3704647.

# Are NLR Rate and MPV Values Useful in Predicting Malignancy in Follicular Neoplasia, Atypia of Undetermined Significance and Suspicious Cytology?

NLR Oranı ve MPV Değeri Foliküler Neoplazi, Önemi Belirsiz Atipi ve Kuşkulu Sitolojide Maligniteyi Öngörmede Yararlı mıdır?

© Murat Doğan<sup>1</sup>, © Aykut Soyder<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adnan Mendres University, Department of Otorhinolaryngology, Aydın, Turkey

<sup>2</sup>Adnan Mendres University, Department of General Surgery, Aydın, Turkey

## Abstract

**Objectives:** Neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), an indicator of systemic inflammation, and mean platelet volume (MPV) have been found to be associated with carcinogenesis in many studies. The aim of this study was to investigate the predictive values of these two parameters in detecting thyroid malignancy.

**Materials and Methods:** Patients who were reported to have atypia of undetermined significance, follicular neoplasia and suspected cytology as a result of thyroid fine needle aspiration biopsy (FNAB) in a tertiary health care facility between January 2010 and December 2017 and who had undergone total thyroidectomy or hemithyroidectomy due to this were evaluated. The data of 225 patients were retrospectively reviewed, and 144 patients (29 females/115 males) were included in the study.

**Results:** When patients found to be malignant and benign as a result of the pathology results were compared, preoperative NLR values were detected to be statistically significant in malignant patients ( $p=0.002$ ). Preoperative MPV values were found to be statistically insignificant. When compared in terms of FNAB groups, we found a significance only in suspicious cytology ( $p=0.001$ ) but found no significance in the other groups.

**Conclusion:** NLR may be useful in the differentiation of benign and malignant diseases but still cannot provide clear data for predicting malignancy between FNAB groups.

**Key Words:** Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, Thyroid Surgery, Mean Platelet Volume

## Öz

**Amaç:** Sistemik enflamasyonun bir göstergesi olan nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve ortalama trombosit hacmi (MPV) birçok çalışmada karsinogenez ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amaç bu iki parametrenin tiroit malignitesini saptamadaki prediktif değerlerini araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Üçüncü basamak bir sağlık kuruluşunda Ocak 2010 ile Aralık 2017 tarihleri arasında tiroit ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu önemi belirsiz atipi, foliküler neoplazi, kuşkulu sitoloji raporlanan ve bu nedenle total tiroidektomi ya da hemitiroidektomi uygulanan hastaların incelendi. 225 hastanın verileri retrospektif olarak tarandı ve 144 hasta (29 kadın/115 erkek) çalışmaya dahil edildi.

**Bulgular:** Preoperatif NLR değerleri kesin patoloji sonucu malign gelen hastalar ile benign gelenler arasında kıyas yapıldığında malign olanlarda istatistiksel olarak anlamlı saptandı ( $p=0,002$ ). Preoperatif MPV değerleri ise istatistiksel olarak anlamsız bulundu. İİAB guruplarına göre kıyas yapıldığında ise sadece kuşkulu sitolojide anlamlılık saptadık ( $p=0,001$ ), diğer guruplarda anlamlılık saptamadık.

**Sonuç:** NLR benign ve malign hastalık ayırımında faydalı olabilmektedir fakat İİAB gurupları arasında maligniteyi öngörmede bize hala net bir veri sunamamaktadır

**Anahtar Kelimeler:** Nötrofil Lenfosit Oranı, Tiroit Cerrahisi, Ortalama Trombosit Hacmi

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Dr. Lctr. Murat Doğan  
Adnan Mendres University, Department of Otorhinolaryngology, Aydın, Turkey  
E-mail: mudogan40@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7551-778X  
Received/Geliş: 22.07.2019 Accepted/Kabul: 11.03.2020



©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine  
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.  
All content are under CC BY-NC-ND license.

## Introduction

Thyroid cancers are the most common endocrine malignancies and present with thyroid nodules (1). Thyroid gland nodules are common lesions detected in at least 50% of patients undergoing neck ultrasonography (2). Since thyroid nodules can be a precursor of malignancy, it is important to define their nature correctly (3). There are studies reporting that thyroid cancer is closely associated with inflammation and thyroid cancer is more common in patients with thyroiditis (4,5).

Inflammatory processes and immune system dysfunctions are known to be predisposing factors in the development of malignancy. Inflammation plays a role in many complex events such as cancer development, tumor progression, angiogenesis and metastasis (6). In many cancers, hematological parameters, especially neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), have been shown to have a prognostic value as an answer to systemic inflammation (7). Among the many histopathological and immunochemical markers used in predicting malignancy, the use of NLR is increasing as it is fast, cheap, easy to detect and is frequently used in daily practice. As a result of these studies, it has been reported that it may be used to identify patients at risk in terms of cancer development (8).

Seretis et al. (9) and Han et al. (10) stated that preoperative measured NLR was increased in patients with papillary cancer. Liu et al. (2) found a significant relationship between tumor diameter and NLR but did not find a significant relationship between NLR and nodules' malign characteristics.

Platelets play a versatile role in cancer pathogenesis and inflammatory processes (11). There is positive correlation between increased platelet size and increased enzymatic and metabolic activities of platelets (12). It has been shown in previous studies that mean platelet volume (MPV) increases in cancer patients (13-15). Baldane et al. (16) showed in their study that MPV value was significantly higher in papillary thyroid cancer patients compared to the benign diseases and control groups.

Performing fine needle aspiration biopsy (FNAB) in thyroid nodules is one of the gold standard tests in the evaluation of thyroid nodules. However, FNAB may still fall short in detecting malignancy (17,18). Therefore, unnecessary thyroidectomy can be performed on benign diseases. There is still a need for easy and fast methods for predicting thyroid malignancies to prevent morbidities related to surgeries.

The aim of our study was to answer the question of whether preoperative NLR and MPV values could be used as biomarkers in predicting thyroid malignancy. For this purpose, the preoperative FNAB histologic evaluations and preoperative NLR and MPV values of patients diagnosed with thyroid malignancy

by thyroidectomy (atypia of undetermined significance, follicular neoplasia/Hurthle cell neoplasia, suspicious cytology) were examined.

## Materials and Methods

Adnan Menderes University Ethical Committee and Institutional Review Board approved the study design (decision number: 2018/1355). The data of 225 patients who had undergone total thyroidectomy or hemithyroidectomy in otorhinolaryngology and general surgery clinics between January 2010 and December 2017 due to atypia of undetermined significance, follicular neoplasia and suspicious cytology as a result of thyroid FNAB retrospectively evaluated. Patients who were under 18 years of age, who had any hematological disease, chronic inflammatory disease, liver/renal failure, autoimmune disease, history of malignancy undergone myocardial infarction within the last six months, abnormal thyroid stimulating hormone levels and who have used steroid within the last three months were not included in the study. Eighty-one patients who did not meet the aforementioned criteria were excluded. The data of 144 patients in total were evaluated and presented in this study. The demographic data (age, gender, body mass index (BMI) and comorbidities), laboratory results (neutrophil, platelet, lymphocyte, MPV). Histopathological evaluation reports of FNAB of nodule and postoperative final pathology diagnoses of each patient were documented. Thyroid nodule size which fine needle aspiration biopsy taken was noted. The patients were divided into two groups as benign and malignant according to postoperative final pathologic diagnosis. Automatic hematologic analyzer (Mindray BC6800, China) was used in determining preoperative NLR and MPV values.

### Statistical Analysis

The Kolmogorov-Smirnov test was used to assess the normality of numeric variables. For numeric variables with normal distribution, comparison between two groups was made by the independent sample t-test, and descriptive statistics are presented as mean  $\pm$  standard deviation. For numeric variables without normal distribution, comparison between two groups was made by the Mann-Whitney U test, and descriptive statistics are presented as median (25-75 percentiles). To analyze the categorical data, a chi-squared test was used, and descriptive statistics are presented as frequency.  $p < 0.05$  was considered statistically significant.

## Results

There was no significant difference between the groups in terms of mean age and intragroup gender distribution (Table

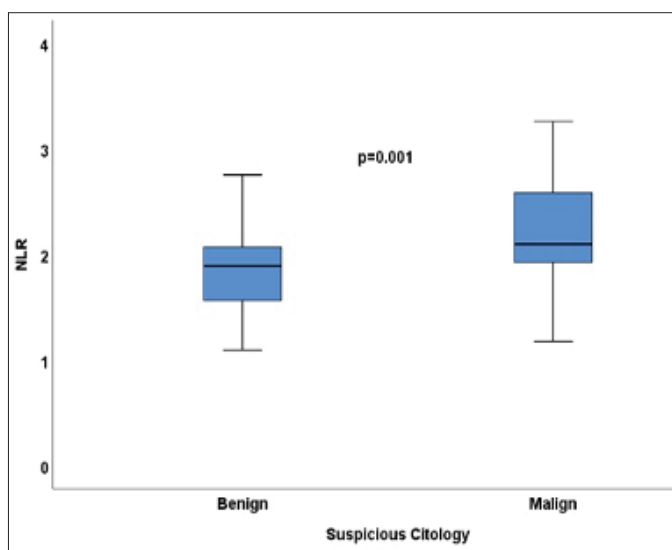
1). No significant difference was detected between the final pathologic diagnosis (benign and malign) and MPV values, but a significant difference was detected in terms of NLR values ( $p=0.002$ ) (Table 1). The BMI values were not significantly different between benign and malign groups (Table 1). The mean size of all biopsied thyroid nodules was  $19.2\pm 11.1$  mm. There were no significant differences was found in nodule size between malign ( $19.7\pm 12.1$  mm) and benign ( $19.1\pm 11.3$  mm) nodules ( $p=0.452$ ). The patients were divided into three groups according to the FNAB reports (AUS, FN and SC), and these three groups were compared in terms of NLR values. There was no statistically significant difference between these sub-groups' NLR values except for suspicious cytology group (Figure 1). NLR was statistically significantly higher in patients with suspicious FNAB cytology report. ( $p=0.001$ ) (Table 2).

In the analysis of MPV values, there was no significant difference between the groups reported as benign and malignant as a result of the final pathology. When the patients were divided into three groups according to their FNAB results (AUS, FN and SC) and the groups were compared in terms of MPV values, there was no statistically significant difference between the three groups (Table 2).

**Table 1: Demographic Characteristics of Patients**

	Benign (n=83)	Malignant (n=61)	p
Age	$54.32\pm 11.25$	$50.3\pm 16.06$	0.096
Gender (F/M)	19/64	10/51	0.453
NLR	1.86 (1.46-2.22)	2.1 (1.75-2.7)	0.002
MPV	$10.2\pm 1.16$	$10.1\pm 1.17$	0.645
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$25.7\pm 3.9$	$26.1\pm 4.3$	0.741

F: female, M: male, NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio, MPV: Mean Platelet Volume, BMI: Body mass index, n: Number



**Figure 1: Suspicious cytology NLR (insignificant difference  $p=0.001$ ).**

NLR: neutrophil-to-lymphocyte ratio

**Table 2: NLR and MPV of patients according to FNAB groups**

	Variables	Benign <sup>α</sup>	Malignant <sup>α</sup>	p
AUS <sup>β</sup>	MPV	$10.1\pm 0.99$	$10.25\pm 1.36$	0.704
	NLR	1.86 (1.55-2.42)	1.93 (1.23-3.23)	0.787
FN <sup>β</sup>	MPV	$9.77\pm 0.99$	$9.9\pm 1.04$	0.705
	NLR	1.56 (1.37-2.16)	2.02 (1.5-2.63)	0.196
SC <sup>β</sup>	MPV	$10.52\pm 1.31$	$10.13\pm 1.18$	0.207
	NLR	1.89 (1.6 - 2.08)	2.1 (1.92-2.71)	<b>0.001</b>

Significant p values are written in bold.

AUS: Atypia of undetermined significance, FN: Follicular neoplasia, SC: Suspicious cytology

β: Preoperative FNAB results, α: Postoperative final pathology result

## Discussion

As a result of our study, MPV and NLR values were not found predictively valuable for the for malignancy in patients whose thyroid nodule FNAB reported as AUS, FN, SC. However, it was found that NLR value could be useful in predicting malignancy in those with suspicious cytology results in FNAB ( $p=0.001$ ).

The common use of ultrasonography in daily clinical practice has led to more frequent detection of thyroid nodules. Thus, thyroid cancers are detected more frequently, and the prevalence of interventions increases (19). FNAB is the standard method for evaluating the cellular properties of thyroid nodules (20,21). Clinical, ultrasonographic and cytological evaluations are performed to predict malignancy as a whole; however, despite all these evaluations, they may still fall short in presenting malignancy clearly. According to the American Thyroid Association criteria, although properties that increase the suspicion of malignancy such as solidity, hypoechoicity, microcalcification, border irregularity and length/width ratio have been reported to increase in ultrasonographic evaluation of nodules, these parameters are not always clear in clinical practice. There is a need for other parameters that can be applied easily and inexpensively in daily practice and that may provide additional contribution to the detection of malignancy in thyroid nodules. For this purpose, we planned our study by assuming that NLR and MPV values may be used as predictive values in the determination of malignancy. Similar to study of Salmaslioglu et al. (22) in our study no significant relationship was determined between nodule size and malign pathological diagnosis.

In their study, Kocer et al. (23) compared patients with papillary thyroid cancer, patients with papillary thyroid cancer accompanied by lymphocytic thyroiditis and those with benign multinodular goiter and detected NLR to be significantly higher. In the study of Seretis et al. (9), NLR was detected to be significantly higher in patients with papillary microcarcinoma compared to those with benign goiter. Liu et al. (2) found that

tumor diameter and NLR in recurrences were significantly high. In their study, Lang et al. (24) found that increased NLR was significantly correlated with tumor diameter and stage. In the study of Kim et al. (25), preoperative NLR was found to be statistically significant for patients with a tumor diameter above 1 cm and those with lymphovascular invasion. In their study, Manatakis et al. (26) found that high NLR was associated with aggressive tumors (extrathyroidal invasion, lymph node metastasis, bilaterality, multifocality) and poor histopathological type, but no significant relationship was found in terms of tumor diameter and stage. Gong et al. (27) found preoperative high NLR to be positively correlated with tumor diameter, lymph node metastasis and multifocality. Seretis et al. (9) detected a statistically significant difference between benign goiter and papillary microcarcinoma and papillary carcinoma in terms of preoperative NLR and also a significant difference between the control group and the papillary cancer and papillary microcarcinoma groups. In a meta-analysis of Templeton et al. (28) on over 40000 patients with many solid tumors, they showed that high NLR was associated with poor survival, in correlation with these studies. We found in our study that preoperative NLR was statistically significantly higher in malignant patients compared to those who had benign results in the final pathology, similar to these studies. In addition, when preoperative NLR was compared between the FNAB groups, it was found to be statistically significant in suspicious cytology. As seen in all these studies, high NLR has been associated with many factors (tumor size, lymph node metastasis, multifocality, lymphovascular invasion, tumor stage, etc.). Again, in many studies, it has been found significant in the differentiation of benign and malignant diseases, similar to our study. While NLR values are found to be associated with prognosis and survival in many tumors, they also contribute to predicting malignancy. It contributed to this in our study, and it may also contribute to the prediction of malignancy in cases where a clear malignancy picture such as suspicious cytology cannot be drawn, on the contrary to the other studies.

In studies on patients with papillary thyroid cancer, NLR was found to be significantly high, while there is no determined cut-off value. In their studies, Liu (29) found it as 1.94, Seretis (9) as 2.5, Kim (25) as 1.74, Lang (24) as 2.68, Kocer (23) as 2.57, Yaylacı as 1.99, Manatakis (26) as 2.44 and Gong (27) as 2. As can be seen, the values found to be significant in the studies are all different from each other. The difference in these rates shows us the difficulty, inadequacy and limitation of use in finding and evaluating the baseline value.

In a meta-analysis by Liu et al. (29) no significant difference was detected between differentiated thyroid cancer and benign goiter in terms of NLR. Soyder et al. (30) found no statistically significant difference in NLR when they compared postoperative

pathologies in patients with follicular neoplasia results in FNAB. Liu et al. (2) detected no significant difference between follicular adenoma and papillary cancer, and they could not find a significant difference between tumor stage and NLR, either. In the study of Cho et al. (31) on 3870 benign and malignant patients, no significant difference was found between malignant tumor types or between benign and malignant tumors.

Considering all these studies, we could find those that do or do not support our study. This shows that there is still no clear result on the topic. When thyroid malignant tumors are evaluated, NLR can be significant in terms of tumor malignancy, diameter, lymphovascular invasion and lymph node involvement. As can be seen, NLR may be categorized based on certain factors between patients with malignant diagnosis, but it may be insufficient in predicting the previous stage of final pathology, malignancy. In our study, the significant result we found in suspicious cytology could help us at this point. While we could detect a significant difference in differentiating benign and malignant diseases, it still could not present us a certain cut-off value.

In the pathogenesis of platelet cancer, inflammatory cytokines play an important role in angiogenesis, metastasis, progression and proliferation through vascular endothelial growth factor and other growth factors (32,33). MPV shows the reflex activity of thrombocyte. In the study of Tuncel et al. (34) on 148 patients with colorectal cancer, MPV values were found to be significantly higher in patients with metastatic colorectal cancer compared to those who did not develop metastasis. Mutlu et al. (35) administered the anti-angiogenic agent bevacizumab to patients with metastatic colon cancer and determined that the MPV levels of the patients decreased significantly. In the study of Krajewska and Jarzab (36) on patients with advanced thyroid cancer based on this study, anti-angiogenic drug activity was investigated. Lian et al. (37) found MPV levels to be decreased after chemotherapy in unresectable gastric cancers and reported that MPV could be used in treatment response and follow-up. Kemal et al. (14) found MPV to be significantly higher in patients with ovarian cancer compared to the control group; Kılınçalp et al. (38) in patients with gastric cancer and Gu et al. (39) in patients with breast cancer. In addition, these studies showed that postoperative MPV values decreased significantly compared to preoperative values.

Eryilmaz et al. (40) found that MPV was significantly higher in patients with head and neck cancers compared to the control group. Baldane et al. (16) found that preoperative MPV was significantly higher in patients with papillary thyroid cancer compared to those with benign diseases and that MPV level decreased after the operation, but no significant difference was detected between the benign diseases and control groups.

On the contrary to these studies, there are studies where preoperative MPV value was detected to be low. Kumagai et al. (41) found that MPV values were significantly lower in patients with lung cancer compared to the control group; Aksoy et al. (42) obtained similar results in patients with solid tumors with bone metastasis and Oncel et al. (43) in patients with lung cancer. Dincel et al. (44) could not find any significance between nodular goiter and papillary thyroid carcinoma in terms of MPV. In our study, there was no significant difference between the patients with malignant and benign pathologies in terms of MPV, and there was no significant difference between the FNAB groups when they were evaluated separately. While studies have suggested that MPV may be useful in predicting malignancy or in showing response to treatment, we did not obtain such results in our study, and it could not predict malignancy.

### Study Limitations

Our study had several limitations. The retrospective study design and the small sample size could be considered among these. Another limitation was that we could not offer any certain cut-off value. More accurate information can be obtained with multicenter studies including all FNAB groups prospectively. When the literature is examined, there is no consensus on whether NLR and MPV values show significant differences in thyroid malignancies. Therefore, for a clearer understanding of the topic, prospective clinical studies with higher numbers of patients are needed. MPV and NLR may be affected many factors such as blood sugar and body mass index. Since the blood glucose levels of the patients during the preoperative evaluation were measured as both fasting and postprandial. The blood glucose level could not be included in the study because it was not obtained as standardized. The BMI values were gathered and analysed. However, there was not significantly different between benign and malign groups in terms of BMI values.

Our study is the first study to investigate the predictive value of preoperative MPV value on malignancy between FNAB groups (AUS, FN, SC) in patients with malignant diagnoses in final pathology. Similarly, it is also the first study to investigate the predictive value of preoperative NLR on suspicious cytology and atypia of undetermined significance between FNAB groups.

### Conclusion

There is a need for increased markers that could be used in predicting thyroid malignancies, making better follow-up or surgery decisions, preventing unnecessary surgeries and selecting the appropriate types of surgeries. When we evaluated the results of our study, we found that MPV values were not yet useful for this purpose. NLR values, however, are significant in differentiating benign and malignant patient groups. In addition, while NLR was found to be significant in suspicious

cytology, it was not found to be useful in the other groups. We believe that further studies on the topic are needed.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Adnan Menderes University Ethical Board approved this study (2018/1355).

**Informed Consent:** Retrospective study.

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

### Authorship Contributions

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

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

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

### References

1. Liu CL, Lee JJ, Liu TP, et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio correlates with tumor size in patients with differentiated thyroid cancer. *J Surg Oncol.* 2013;107:493-497.
2. Luo J, McManus C, Chen H, et al. Are there predictors of malignancy in patients with multinodular goiter? *J Surg Res.* 2012;174:207-210.
3. Zhou GJ, Xiao M, Zhao LN, et al. MicroRNAs as novel biomarkers for the differentiation of malignant versus benign thyroid lesions: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2015;14:7279-7289.
4. Guarino V, Castellone MD, Avilla E, et al. Thyroid cancer and inflammation. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;321:94-102.
5. Larson SD, Jackson LN, Riall TS, et al. Increased incidence of well-differentiated thyroid cancer associated with Hashimoto thyroiditis and the role of the PI3k/Akt pathway. *J Am Coll Surg.* 2007;204:764-773.
6. Moore MM, Chua W, Charles KA, et al. Inflammation and cancer: causes and consequences. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;87:504-508.
7. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer.* 2012;107:695-699.
8. Clarke SJ, Chua W, Moore M, et al. Use of inflammatory markers to guide cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;90:475-478.
9. Seretis C, Gourgiotis S, Gemenetzi G, et al. The significance of neutrophil/lymphocyte ratio as a possible marker of underlying papillary microcarcinomas in thyroidal goiters: a pilot study. *Am J Surg.* 2013;205:691-696.
10. Han SW, Kang SY, Kim SK, et al. Clinical significance of blood neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with papillary thyroid carcinoma. *Korean J Endocr Surg.* 2014;14:184-189.
11. Kemal Y, Yucel I, Ekiz K, et al. Elevated serum neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios could be useful in lung cancer diagnosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15:2651-2654.
12. Mangalpally KK, Siqueiros-Garcia A, Vaduganathan M, et al. Platelet activation patterns in platelet size sub-populations: differential responses to aspirin in vitro. *J Thrombosis Thrombolysis.* 2010;30:251-262.
13. Cho SY, Yang JJ, You E, et al. Mean platelet volume/platelet count ratio in hepatocellular carcinoma. *Platelets.* 2013;24:375-377.
14. Kemal Y, Demirağ G, Ekiz K, et al. Mean platelet volume could be a useful biomarker for monitoring epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2014;34:515-518.

15. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25:592-594.
16. Baldane S, Ipekci SH, Sozen M, et al. Mean platelet volume could be a possible biomarker for papillary thyroid carcinomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:2671-2674.
17. Hamberger B, Gharib H, Melton LJ 3rd, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. Impact on thyroid practice and cost of care. *Am J Med*. 1982;73:381-384.
18. Yassa L, Cibas ES, Benson CB, et al. Long-term assessment of a multidisciplinary approach to thyroid nodule diagnostic evaluation. *Cancer*. 2007;111:508-516.
19. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the american thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
20. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, et al. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg*. 2002;235:656-662.
21. Ersöz C, Firat P, Uguz A, et al. Fine-needle aspiration cytology of solitary thyroid nodules: how far can we go in rendering differential cytologic diagnoses? *Cancer*. 2004;102:302-307.
22. Salmaslıoğlu A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg*. 2008;32:1948-1954.
23. Kocer D, Karakukcu C, Karaman H, et al. May the neutrophil/lymphocyte ratio be a predictor in the differentiation of different thyroid disorders? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:3875-3879.
24. Lang BH, Ng CP, Au KB, et al. Does preoperative neutrophil lymphocyte ratio predict risk of recurrence and occult central nodal metastasis in papillary thyroid carcinoma? *World J Surg*. 2014;38:2605-2612.
25. Kim SM, Kim EH, Kim BH, et al. Association of the Preoperative Neutrophil-to-lymphocyte Count Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Count Ratio with Clinicopathological Characteristics in Patients with Papillary Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2015;30:494-501.
26. Manatakis DK, Tseleni-Balafouta S, Balalis D, et al. Association of Baseline Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio with Clinicopathological Characteristics of Papillary Thyroid Carcinoma. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8471235.
27. Gong W, Yang S, Yang X, et al. Blood preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is correlated with TNM stage in patients with papillary thyroid cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71:311-314.
28. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106:124.
29. Liu JF, Ba L, Lv H, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:38551.
30. Soyder A, Ünübol M, Şen O, Özbaş S, et al. The predictive value of the clinical features of malignancy in cases of preoperative follicular thyroid neoplasia. *Minerva Chir*. 2012;67:475-480.
31. Cho JS, Park MH, Ryu YJ, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio can discriminate anaplastic thyroid cancer against poorly or well differentiated cancer. *Ann Surg Treat Res*. 2015;88:187-192.
32. Kisucka J, Butterfield CE, Duda DG, et al. Platelets and platelet adhesion support angiogenesis while preventing excessive hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:855-860.
33. Sierko E, Wojtukiewicz MZ. Platelets and angiogenesis in malignancy. *Semin Thromb Hemost*. 2004;30:95-108.
34. Tuncel T, Ozgun A, Emirzeoglu L, et al. Mean platelet volume as a prognostic marker in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-combined chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:6421-3.
35. Mutlu H, Berk V, Karaca H, et al. Treatment regimen with bevacizumab decreases mean platelet volume in patients with metastatic colon cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2012;18:546-68.
36. Krajewska J, Jarzab B. Novel therapies for thyroid cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:2641-52.
37. Lian L, Xia YY, Zhou C, et al. Mean platelet volume predicts chemotherapy response and prognosis in patients with unresectable gastric cancer. *Oncol Lett*. 2015;10:3419-3424.
38. Kılınçalp S, Ekiz F, Başar O, et al. Mean platelet volume could be possible biomarker in early diagnosis and monitoring of gastric cancer. *Platelets*. 2014;25:592-594.
39. Gu M, Zhai Z, Huang L, et al. Pre-treatment mean platelet volume associates with worse clinicopathologic features and prognosis of patients with invasive breast cancer. *Breast Cancer*. 2016;23:752-760.
40. Eryılmaz A, Basal Y, Omurlu IK. Can Head and Neck Cancers Be Detected with Mean Platelet Volume? *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:7045-7047.
41. Kumagai S, Tokuno J, Ueda Y, et al. Prognostic significance of preoperative mean platelet volume in resected non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*. 2015;3:197-201.
42. Aksoy S, Kilickap S, Hayran M, et al. Platelet size has diagnostic predictive value for bone marrow metastasis in patients with solid tumors. *Int J Lab Hematol*. 2008;30:214-219.
43. Oncel M, Kiyici A, Oncel M, et al. Evaluation of Platelet Indices in Lung Cancer Patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16:7599-7602.
44. Dincel O, Bayraktar C. Evaluation of platelet indices as a useful marker in papillary thyroid carcinoma. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118:153-155.

# Beyin Cerrahi Servisinde Spinal Travma Tanısı ile Yatan Hastalarda Anksiyete Düzeyleri ve Hasta İyileşmesi Üzerine Etkileri

## Anxiety Levels and Effects on Patient Healing in Patients with Spinal Trauma Diagnosis in Clinic of Neurosurgery

Levent Gürses, Erdal Reşit Yılmaz

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Normal ve sağlıklı yaşam sürerken, yaşam sürecinde ani gelişen ve cerrahi tedavi gerektiren hastalıklarda bozulan fizyolojik dengeyle beraber psikolojik sorunlarda sıklıkla gelişmektedir. Bu sorunlar hastanın tedavi sürecine uyumunu, yaşam kalitesini, erken dönemde aktif yaşama dönmelerini ve tedavi maliyetlerini olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmada spinal travma nedeni ile acil cerrahi planlanan hastalarda, anksiyete düzeyinin saptanması ve anksiyete saptanan hastalara verilen destek tedavileri ile cerrahi tedavi sürecindeki değişimin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Ocak 2017 - Ocak 2019 tarihleri arasında spinal travma nedeniyle acil cerrahi planlanan ve uygulanan 50 hasta dahil edilmiştir. Hastalar cerrahi öncesi Beck Anksiyete ölçeği ile değerlendirilmiş, cerrahi sonrası bir aylık dönem içerisinde değerlendirme tekrarlanmıştır. Sosyodemografik bilgi formu, her hasta için doldurulmuştur. 50 adet benzer sosyodemografik özelliklerde gönüllü birey, karşılaştırma grubu olarak alınmıştır. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen hastalarda, anksiyete oranları, normal popülasyonuna göre yüksek bulunmuştur. Hastaların eğitim durumu ve ekonomik durumu ile anksiyete oranları özellikle bağlantılı bulunmuştur.

**Sonuç:** Yaşam da beklenmeyen kaza sonrası spinal travma tanısı alan hastalarda en sık görülen psikiyatrik bozukluk anksiyetedir. Anksiyetenin zamanında tespit edilerek önlemlerinin alınması bu hastalığın ilerlemesini durdurmakta ve fiziki iyileşme üzerindeki olumsuz etkilerini azaltmaktadır. Bu çalışmada anksiyete gelişen spinal travma hastalarına erken dönemde destek tedavileri verilerek hastalığın hasta üzerindeki olumsuz etkileri azaltılmış, hastanın yaşam kalitesi artırılmış ve tedaviye uyum süreci hızlandırılmış, iyileşme süresi ve ekonomiye olan negatif katkısı azaltılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Travma, Anksiyete, Eğitim, Yaşam Kalitesi

### Abstract

**Objectives:** In diseases that develop suddenly in the course of normal life, require surgical treatment, psychological problems frequently develop right along with physiological balance disorders. These problems negatively affect the patient's adaptation to the treatment process, quality of life, early return to active life and treatment costs. In this study, it was aimed to determine the level of anxiety in patients scheduled for surgery by the reason of emergency spinal trauma, to evaluate the change in surgical treatment process, treatment costs as a result of support treatments given to patients with anxiety.

**Materials and Methods:** Fifty patients who underwent surgery due to spinal trauma between January 2017 and January 2019 were included in this study. The patients were evaluated with Beck Anxiety scale before surgery; this scale was repeated within one month of surgery. The sociodemographic information form was filled out based on the patient file for each patient. Fifty volunteers with similar sociodemographic characteristics were taken as comparison group. The data obtained were evaluated statistically.

**Results:** Anxiety rates were higher in patients included in the study than in the normal population. Anxiety rates were particularly linked with the educational status, economic status of patients.

**Conclusion:** The most common mood disorder in patients diagnosed with trauma after an unexpected accident in life is anxiety. Prevention of anxiety by detecting in time stops the progression of this disease and reduces its negative effects on physical healing. In this study, supportive therapies were given to spinal trauma patients who developed anxiety. In this way, the negative effects of the disease on the patient are reduced,

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Ög. Gör. Levent Gürses,

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Beyin Cerrahi Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 312 596 24 36 E-posta: leventgurses@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0003-3513-9478

Geliş/Received: 25.11.2019 Kabul/Accepted: 25.02.2020



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



the quality of life of the patient has been improved and the process of adaptation to treatment has been accelerated. While the life expectancies of the patient were affected in a positive way, labor losses were prevented in economic terms.

**Key Words:** Spinal Trauma, Anxiety, Education, Quality of Life

## Giriş

Hasta olmak, tıbbi açıdan fizyolojik denge durumunun bozulmasını kapsayan biyolojik, psikolojik, sosyal ve ekonomik boyutları olan birden çok faktörü etkileyen bir yaşam krizi olarak değerlendirilmektedir (1,2). Kaza sonucu ani gelişen durumlarda bireylerin olumsuz yönde etkilenmesi çok etkenli bir durumdur (3). Herhangi bir sağlık sorunu olmadan yaşamını sürdüren insanların ani gelişen, beklenmeyen bedensel travma durumu ile karşılaşması ile birey, birdenbire, beklenmedik bir şekilde hasta rolünü üstlenmektedir. Bu ani gelişen yeni durum hastanın fizyolojik ve psikolojik dengesini bozmaktadır. Sonuçta hastalar fizyolojik olarak iyileşse bile bozulan psikolojik durum hastaların bütün yaşamının etkilenmesine neden olmaktadır (4-6). Bu psikolojik bozukluk, başkasına bağımlı olma korkusu, ölüm korkusu, bedenin bir kısmının sakat kalacağı korkusu ve ekonomik ihtiyaçların karşılanamaması gibi negatif durumları içermektedir (7-9). Bu negatif etkiler, hastalarda acil gelişen spinal travmanın kalıcı fizyolojik hasarına göre değişmekle birlikte ekonomik olarak yaşamın etkilenmesi, çaresizlik ve çevreye bağımlı kalma korkuları gibi duygu durum bozuklukları geliştirmektedir. Bu da hastaların kalan yaşamında negatif etkili olan bir durumdur. Eğer bu duygu durum bozukluklarına engel olunmaz ise ilerlemesi de muhakkaktır. Spinal travma sonucu gelişen duygu durum bozuklukları arasında en sık görülen ise anksiyetedir (8-10). Hastalarda beklenmedik, ani gelişen fiziksel hastalığın kendisi zaten başlı başına bir sorundur. Bunun dışında fiziksel hastalığa bağlı olarak ağrının ve hareket kısıtlılığının da gelişmesi, yeni gelişen anksiyete belirtilerini daha da şiddetlendirmekte, hastanın tedaviye uyumunu da oldukça zorlaştırmaktadır (11). Klasik tıp bilgisi olarak, gündelik yaşamda gerçekleştirilen etkinlikleri ilgi ve istekle yapmak ve bunlardan hoşnut olmanın yerini üzüntü, keder, mutlu olamama, umutsuzluk duygu durumunun alması ve bunun gündelik yaşamı olumsuz etkilemesi anksiyete olarak tanımlanmaktadır. Bu problem bütün toplumlardaki normal bireyler arasında aynı şekilde görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, anksiyete oranının genel popülasyonda %5-8 arasında olduğu tespit edilmiştir (12). Ancak bedensel bir rahatsızlığı olanlarda daha sık ortaya çıktığı ve yaşam kalitesini etkilediğide gösterilmiştir (13,14).

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Ocak 2017 - Ocak 2019 tarihleri arasında beyin cerrahi servisinde spinal travma tanısı ile yatan ve acil

cerrahi tedavi planlanan 50 hasta dahil edilmiştir. Daha önce herhangi bir nedenle psikiyatrik tedavi görenler ve çalışmaya gönüllü olmayanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.09.2013 tarih ve 10/35 numara ile etik kurul onayı alınmıştır. Hastalara ait sosyodemografik bilgiler anamnez formlarından derlenmiştir (Şekil 1). Ruhsal durumlarını değerlendirmek için BECK Anksiyete ölçeği cerrahi tedavi öncesi düzenlenmiş ve değerlendirilmiştir (Şekil 2). Hastaların tedavilerinin sonuçlanmasından ve taburcu edilmelerinden yaklaşık bir ay sonra, kontrol muayenesine geldiklerinde fiziki muayenelerini takiben Beck anksiyete skalası ile de anksiyete düzeyleri tekrar değerlendirilmiştir. Yatan hastaların anksiyete durumlarının normal popülasyon ile karşılaştırılması için sosyodemografik durumu benzer olan 50 gönüllü birey bu çalışmaya dahil edilmiştir. Elde edilen sonuçlar hasta olan ve olmayan Gurup arasında sosyoekonomik ve demografik özellikler ele alınarak değerlendirilmiştir.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri cinsiyet, yaş eğitim, meslek, ekonomik durumları ve medeni

### Sosyodemografik değerlendirme formu:

Yaşı:

Cinsiyeti:

Eğitim durumu: Okur-yazar değil:

Okur-yazar:

İlköğretim:

Yüksekokul:

Meslek: Çalışmıyor:

Ev hanımı:

Masa başı işçi:

Ağır işçi:

Ekonomik durum: (Asgari ücret)

Düşük:

Orta:

Yüksek:

Medeni Durum: Evli:

Bekar:

Boşanmış:

**Şekil 1:** Spinal travma tanısı ile yatan ve acil tedavi planlanan hastalar için düzenlenen sosyodemografik değerlendirme formu

## Beck Anksiyete Ölçeği

Hastanın Soyadı, Adı:.....

Tarih:.....

Aşağıda insanların kaygılı ya da endişeli oldukları zamanlarda yaşadıkları bazı belirtiler verilmiştir. Lütfen her maddeyi dikkatle okuyunuz. Daha sonra, her maddedeki belirtinin **BUGÜN DAHİL SON BİR (1) HAFTADIR** sizi ne kadar rahatsız ettiğini yandakine uygun yere (x) işareti koyarak belirleyiniz.

	Hiç	Hafif düzeyde Beni pek etkilemedi	Orta düzeyde Hoş değildi ama katlanabildim	Ciddi düzeyde Dayanmakta çok zorlandım
1. Bedeninizin herhangi bir yerinde uyuşma veya karıncalanma				
2. Sıcak/ ateş basmaları				
3. Bacaklarda halsizlik, titreme				
4. Gevşeyememe				
5. Çok kötü şeyler olacak korkusu				
6. Baş dönmesi veya sersemlik				
7. Kalp çarpıntısı				
8. Dengeyi kaybetme duygusu				
9. Dehşete kapılma				
10. Sinirlilik				
11. Boğuluyormuş gibi olma duygusu				
12. Ellerde titreme				
13. Titreklilik				
14. Kontrolü kaybetme korkusu				
15. Nefes almada güçlük				
16. Ölüm korkusu				
17. Korkuya kapılma				
18. Midede hazımsızlık ya da rahatsızlık hissi				
19. Baygınlık				
20. Yüzün kızarması				
21. Terleme (sıcaklığa bağlı olmayan)				

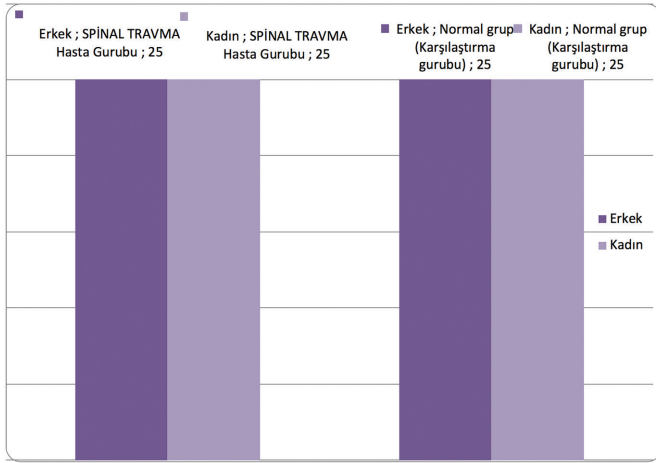
**Toplam BECK-A skoru:.....**

designed by Emrah SONGUR M.D.

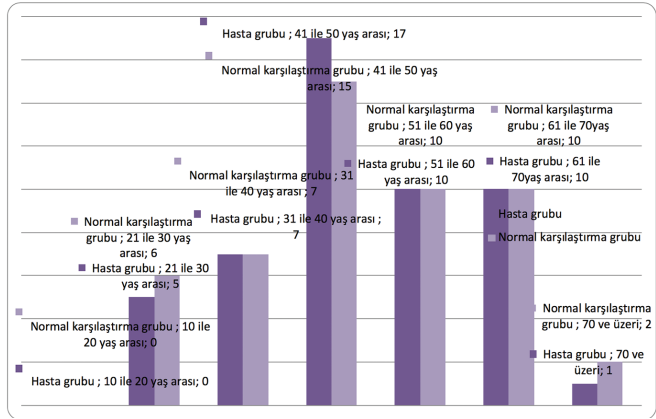
**Şekil 2:** Spinal travma tanısıyla yatan ve acil tedavi planlanan hastalarda Anksiyete durumunun değerlendirilmesi için kullanılan Beck Anksiyete Ölçeği Formu

durumlarına göre değerlendirilmiştir (Şekil 1a, b, c, d, e, f). Beck anksiyete ölçeğine göre, hastalardaki anksiyete düzeyi cerrahi öncesi %90 oranda pozitif olarak değerlendirilmiş ve bu pozitif

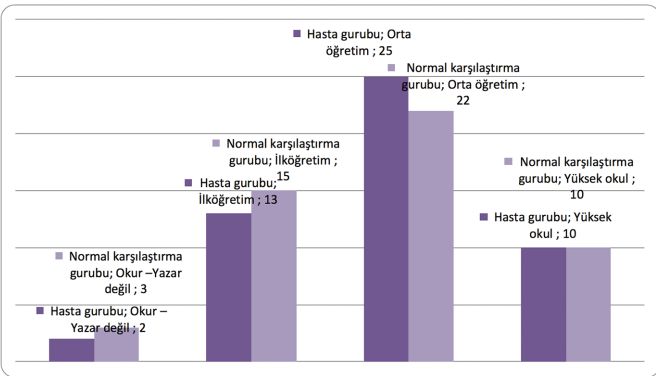
gurubun %40'ında destekleyici tedaviler başlanılmıştır. Kalan %10 hasta gurubunda herhangi bir anksiyete durumu tespit edilmemiştir. Cerrahi tedavi sonrası birinci ayda yapılan kontrol



Şekil 1 a: Hasta gurubu ve normal karşılaştırma gurubunun cinsiyet dağılımı

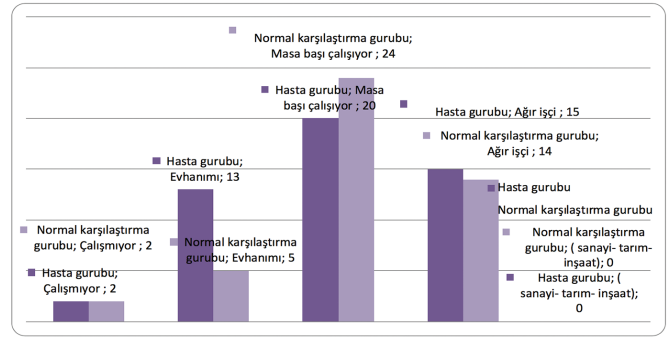


Şekil 1 b: Hasta ve kontrol gurubu yaş dağılımı

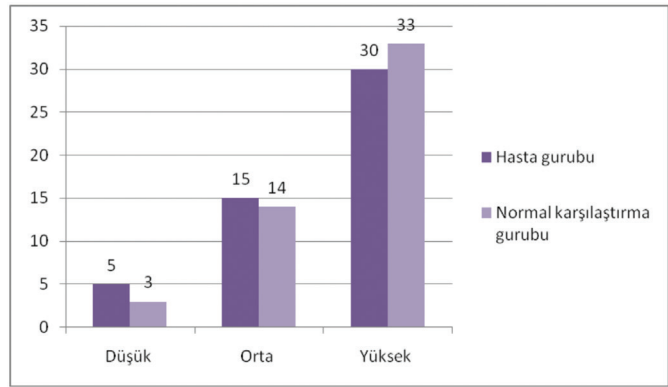


Şekil 1 c: Hasta ve normal karşılaştırma gurubunun eğitim durumu

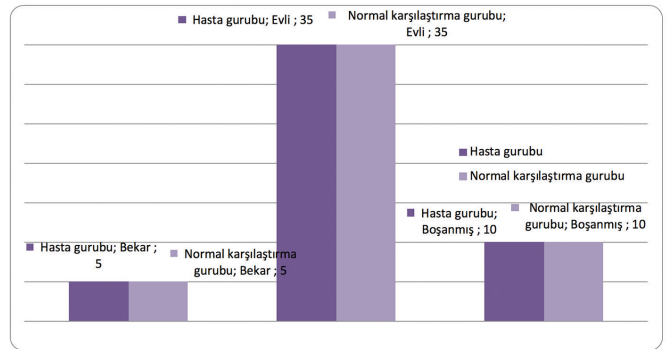
değerlendirilmesinde anksiyete bulguları olan grubun %95'inde destekleyici tedavi sonucunun başarılı olduğu gözlenmiş ve ek tedaviye gerek duyulmamıştır. Kalan %5'lik hasta grubunda ek tedavi ihtiyacı nedeni ile psikiyatri polikliniğine yönlendirilmiştir (Şekil 2).



Şekil 1 d: Hasta ve kontrol gurubu mesleki durum



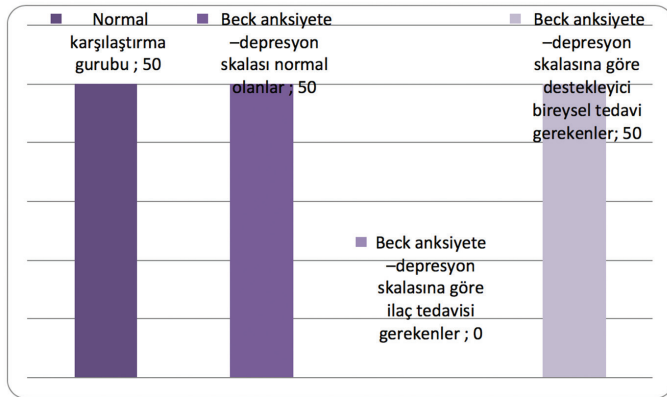
Şekil 1 e: Hasta ve kontrol gurubu ekonomik durum (kişi başı asgari ücret temel alınarak hesaplanmıştır)



Şekil 1 f: Hasta ve kontrol gurubu medeni durum

## Tartışma

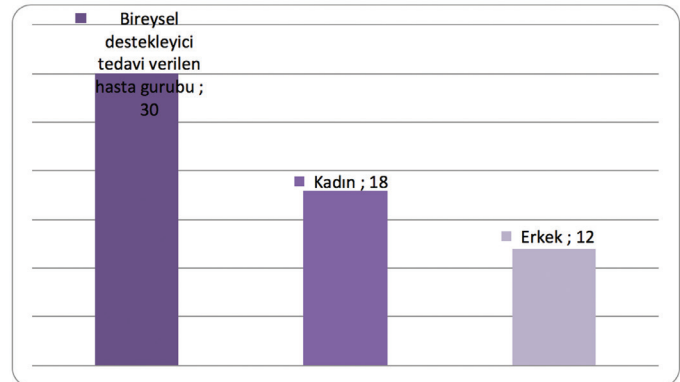
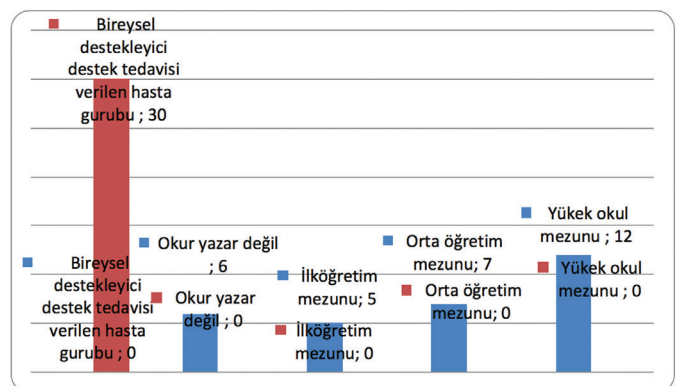
Bedensel hastalığı olanlarda, anksiyetenin sık görüldüğü, yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (15). Anksiyete ve depresyonun birlikte bulunma oranları %9-40 oranındadır (10). Cerrahi tedavi öncesi dönemde anksiyete düzeyi yapılan çalışmalarda %60-80 düzeyinde bulunmuştur (16,17). Yapılacak cerrahi tedavinin riskleri de bu oranı etkilemektedir (18). Bu nedenle cerrahi tedavinin risklerine göre bu çalışmaların yapılması daha aydınlatıcı olacaktır. Beyin cerrahisi pratiğinde lomber disk hernisi nedeni ile gelişen ağrı ile anksiyete sık

**Grafik 1 a, b, c, d, e, f:** Spinal travma tanısı ile yatan ve acil tedavi planlanan hasta ve kontrol gurubu sosyodemografik verilerinin karşılaştırılması**Şekil 2:** Beck anksiyete ölçeği sonuçlarına göre spinal travma nedeni ile acil tedavi planlanan hasta ve kontrol gurubunun değerlendirilmesi

bir ilişki içerisindedir (19-21). Aslan ve ark. (22) çalışmasında hastanede yatan hastalarda anksiyete oranı %9,6-44,6 oranında tespit edilmiştir. Benzer çalışmalarda da bu oran %19-60 oranında bildirilmiştir (10). Kansere hastalarında %58,3, diyabet hastalarında %24, inme sonrası nörolojik hastalığı olanlarda %50 olarak bulunmuştur (23). Günümüzde cerrahi tedavi, gelişen teknik ve bilgi birikimi sonucunda başarı oranları gün geçtikçe yükselen tedavi seçeneklerindedir. Başarı oranları yükselmekte, morbidite ve mortalite oranları da azalmaktadır. Bütün bu iyi yönde gelişmelere rağmen cerrahi girişimler hastayı fiziksel olduğu gibi ruhsal olarak da etkilemektedir. Sosyoekonomik durum ve coğrafya fark etmeden bütün insanların hastalığa karşı gösterdikleri tepki, endişe ve korkudur.

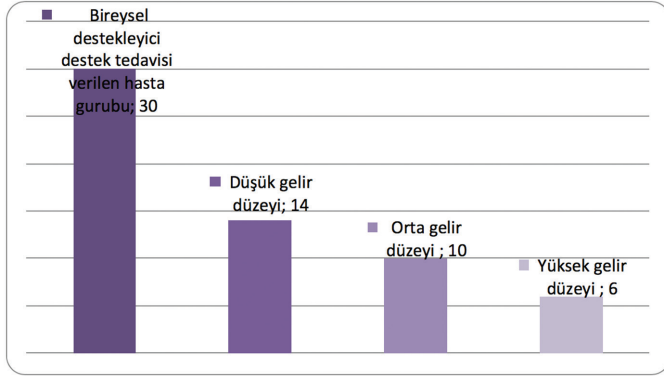
Hastaların kültürel düzeylerine, aldıkları açıklayıcı bilgiler ve tedavi eden ekibe duydukları güvene bağlı olmakla birlikte bu endişe ve korkular, bazen ilerlemekte ve iyileşme, tedavi süresini etkileyebilmektedir (24). Fiziksel rahatsızlığa bağlı gelişen ruhsal travmanın en sık yansıması anksiyetedir (25,26). Cerrahi öncesi hastanın anksiyete düzeyi yapılacak işlemler hakkında yeterli bilgi sahibi olmaması, hastanın sosyoekonomik ve kültürel özelliklerine göre değişmektedir. Genel olarak hastada anksiyete gelişimine neden olan durumlar; bilinmeyen korkusu, hissedilen ağrı, organ ve doku kaybı riski, ölüm ve anestezi riski, işini kaybetme riski, sevdiği çevre ve etkinliklerden uzak kalma korkusu olarak belirtilmiştir (25,26). Fritz ve ark. (27), ağrının derecesiyle, korku-kaçınma tutumu arasında, George ve ark. (28) ise lomber ağrısı olan hastalarda ağrının şiddetiyle korku-kaçınma arasında ciddi ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Crombez ve ark. (29) ise, fiziksel ve işsel korku-kaçınma ve yeti yitimi arasında ciddi bir korelasyonun olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Sions ve Hicks (30) ise, İspanyol hastaları üzerinde yaptıkları çalışmalara göre, korku-kaçınma tutumu ve yeti yitimi arasında, önemli bir ilişki bulamamışlardır. Cai ve ark. (31), hastalardaki ağrının fiziksel hastalık dışında kısmen korku-kaçınma tutumu

ve yeti yitimi ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bunun dışında etnik karakterlerin, ağrı şiddetindeki rolünü araştıran çalışmalara ihtiyaç duyulduğunu belirtmiştir. Hicks ve ark. (32), korku ve kaçınma davranışının yeti yitimi için oldukça etkili olduğunu, George ve ark. (28) ise kronik ağrısı olan hastalarda korku-kaçınma davranışının yeti yitiminin tek belirteci olduğunu öne sürmüştür. Ayrıca, yeti yitiminin belirteçlerini tanımlamak için regresyon modeli kullanılmış ve sadece anksiyetenin seviyesi ve ağrının şiddetinin yeti yitimi üzerinde ciddi etkilerinin olduğu bulunmuştur. Waddell ve ark. (33) çalışmalarında, ağrı şiddeti ve korku-kaçınma tutumunun, yeti yitiminin bulguları olduğunu belirtmişlerdir. Hocaoglu ve ark. (34) yaptığı bir çalışmada değişken nedenlerle fiziksel rahatsızlığı olanların %30-60'ında psikiyatrik destek gerektirecek düzeyde anksiyete tablosu bulunduğu ancak yatarak tedavi görenlerin sadece %1-5'inde psikiyatri konsültasyonu istendiği bildirilmiştir. Kayahan ve ark. (35) çalışmasında ise hastaların sadece %16,2'sinde psikiyatri konsültasyonu istendiği bildirilmiştir. Yapılan benzer çalışmalarda hastaların demografik verileri incelendiğinde kadınlarda daha sık anksiyete bulgularının geliştiği bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da kadın gurubunda bu risk yüksek bulunmuştur (Şekil 3 a). Bu çalışmada eğitim düzeyleri değerlendirildiğinde eğitim düzeyi yüksek olanlarda daha sık anksiyetenin ortaya çıktığı görülmüştür (Şekil 3 b). Caumo ve

**Şekil 3 a:** Anksiyete riski yüksek hasta gurubunun cinsiyet dağılımı**Şekil 3 b:** Anksiyete riski yüksek hasta gurubunun eğitime göre dağılımı

ark. (36) çalışması bu sonucu desteklemektedir. Eğitim düzeyi arttıkça hastaların riskleri daha iyi değerlendirildiği, hastalıklarının daha çok araştırdığı ve bununda anksiyete düzeyini artırdığı düşünülmektedir.

Bizim çalışmamızda ekonomik düzeyi düşük - orta olan guruptaki hastalarda anksiyete gelişmesi - eğer çalışmaz ise geçinemeyeceği gibi nedenler ile - yüksek bulunmuştur (Şekil 3c).



Şekil 3 c: Anksiyete riski yüksek hasta gurubunun ekonomik duruma göre dağılımı

Yapılan çalışmalarda bel ağrısı olan hastalarda, ağrıya bağlı korku, iş gücü kaybına neden olur ve yeti yitimini artırır (37,38). Özellikle aktif yaşamı olan hastalarda, korku-kaçınma tutumu, bel ağrısına bağlı iş kaybıyla direkt olarak ilişkilidir. Swinkels ve ark. (39), aktif iş yaşamı olmayan hasta grubunda, korku-kaçınma tutumu ve ağrı şiddeti arasında ilişki olmadığını rapor etmiştir. Kovacs ve ark. (40) çalışmasında, ağrının şiddeti, yeti yitiminin seviyesi ve yaşam kalitesi arasında ilişki olduğunu rapor etmiştir. Şengül (41) de çalışmasında, ağrı şiddeti ve yaşam kalitesi arasında ilişki bulmuştur ve negatif düşüncelerin, hastaların yaşam kalitesini düşürdüğü bildirilmiştir. Ağrısı olan hastalarda yaşam kalitesi, anksiyete, ve negatif düşünceler gibi duygusal faktörlerin varlığına göre değişik derecelerde etkilenmekte ve yaşam kalitesinde kötüleşmeler görülmektedir (42).

Bizim çalışmamızda cerrahi öncesi anksiyete bulguları olan gurubun sadece destek tedavileri alması sonucu (herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmamıştır) cerrahi sonrası birinci ayda yapılan değerlendirmede bu bulguların tamamının düzeldiği gözlenmiştir (Şekil 2). Bilişsel davranışçı tedavi yöntemleriyle, ağrı ilişkili korkuyu azaltmanın, aktivite dayanıklılığını ve fonksiyonel kapasiteyi artırdığı gösterilmiştir (43).

## Sonuç

Spinal travma nedeni ile acil olarak yatan ve cerrahi tedavi planlanan hastalarda, hastaların sosyoekonomik durumları ve demografik özelliklerine bağlı olarak değişmekle birlikte anksiyete gelişmesi normal popülasyondan daha fazladır. Bu

ruhsal rahatsızlık, hastanın yaşamdan beklentilerini olumsuz etkileyerek hastanın tedaviye uyumunu ve iyileşme sürecini olumsuz etkilemektedir. Sağlık çalışanlarının, başta hasta ile ilgilenen doktorlar ve yardımcı personel olmak üzere, hastaları sadece fiziksel hastalıkları açısından değerlendirmemesi, hastalığın, hastanın kendisinde ve yakın çevresiyle olan ilişkilerinde, toplumsal yaşantısında ve işlevselliğinde yaptığı değişiklikleri dikkate alarak, "biyo-psiko-sosyal" insan olarak değerlendirilmesi hasta ve çevresi açısından daha uygun olacaktır. Bu nedenle; hem hastanın tedaviye uyumunu sağlamlaştırmak ve yaşam kalitesini arttırmak, hem de daha kısa sürede aktif yaşama dönerek tedavi maliyetlerini azaltmak için acil olarak yatırılan hastaların cerrahi öncesi basit anksiyete testleri ile değerlendirilmesi ve bütün bu hasta gurubuna, sağlık çalışanları tarafından bilgi verilmesi esas olmalıdır. Değerlendirme sonucunda anksiyete tablosu bulunanlarda yaşam kalitesinin artırılması amacı ile gerek kendi doktorları gerekse hizmet veren yardımcı personel tarafından hasta değerlendirilmeli ve gerekli destek tedavileri uygulanmalıdır. Bu amaçla hastanelerde hizmet içi eğitim hizmetleri güçlendirilerek olası psikiyatrik bozuklukların önlenmesine, tedavi süre ve maliyetlerinin azaltılmasına çalışılmalıdır.

Beyin cerrahi servisinde spinal travma nedeni ile yatan hastalar anksiyete açısından değerlendirilerek gerekli durumlarda hastalara destek tedavileri uygulanarak hastaların yaşam kalitesi artırılmış ve tedaviye uyumları teşvik edilerek tedavi süreleri kısaltılmış ve tedavi maliyetleri de bu etkenlere bağlı olarak azaltılmıştır.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.09.2013 tarih ve 10/35 onay numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

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

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: L.G., E.R.Y., Konsept: L.G., E.R.Y., Dizayn: L.G., E.R.Y., Veri Toplama veya İşleme: L.G., E.R.Y., Analiz veya Yorumlama: L.G., E.R.Y., Literatür Arama: L.G., E.R.Y., Yazan: L.G.

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

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

## Kaynaklar

- Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R, et al. Comorbid painful physical symptoms and depression: prevalence, work loss, and help seeking. *J Affect Disorders*. 2006;92:185-193.
- Hart RP, Martelli MF, Zaslavsky ND. Chronic Pain and Neuropsychological Functioning. *Neuropsychology Rev*. 2000;10:131-149.
- Kıran S, Şemin S, Ergör A. Kazalar ve toplum sağlığı yönünden önemi. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*. 2001.
- Kelleci M. Bedensel Hastalıkla Birlikte Depresyonu Olan Hastalara Hemşirelerin Yaklaşımlarının İncelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi, Cumhuriyet Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Programı. Sivas:1998.
- Özmen E. Genel tıpta depresyon. Genel Tıpta Psikiyatrik Sendromlar, Ankara: Hekimler Yayın Birliği, 1997.s.16-117.
- Blumenfeld M, Tiamson M. Consultation Liaison Psychiatry. A Practical Guide. Lippincott. 2003.
- Özkan S. Konsültasyon-liyezon psikiyatrisi: Tarihçesi, tanımı, kavramları, işlevleri ve ilkeleri. *Psikiyatrik Tıp: Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi*, İstanbul: 1994.s.1-25.
- Sezgin A, Alkan S. Yetişkin hastalarda yalnızlık. *Cumhuriyet Üniversitesi Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi*. 1998;2:43-46.
- Özkan S. Konsültasyon Liyezon Psikiyatrisi. İçinde: Güleç C, Köroğlu E, editörler. *Psikiyatri Temel Kitabı*. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1998.s.789-799.
- 10.Beausang P, Syeed R. Screening for anxiety and depression in adult general medical in-patients in a Scottish District General Hospital. *Scott Med J*. 1998;43:177-180.
- Doksat MK. Ağrı ve Psikiyatri. Bursa: Psikiyatri ve Sanat Yayın Evi; 2003.s.121-36.
- Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 2003;289:3095-3105.
- Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain: a diathesis-stress framework. *Psychol Bull*. 1996;119:95-110.
- Altındağ Ö, Altındağ A, Soran N. Kronik ağrılı hastalarda depresyon düzeyinin ağrı şiddeti ve süresi ile ilişkisinin araştırılması.Yeni Symposium. 2006;44:178-181.
- Badner NH, Nielson WR, Munk S, et al. Preoperative anxiety detection and contributing factors. *Can J Anesth*. 1990;37:444-447.
- Kindler CH, Harms C, Amsler F, et al. The visual analog scale allows effective measurement of preoperative anxiety and detection of patients anesthetic concerns. *Anesth Analg*. 2000;90:706-712.
- Mackenzie JW. Daycase anaesthesia and anxiety. A study of anxiety profiles amongst patients attending a day bed unit. *Anaesthesia*. 1991;44:437-440.
- Boker A, Brownell L, Donen N. The Amsterdam preoperative anxiety and information scale provides a simple and reliable measure of preoperative anxiety. *Can J Anaesth*. 2002;49:792-798.
- Cherkin DC, Deyo RA, Street JH, et al. Predicting poor outcomes for back pain seen in primary care using patients' own criteria. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1996;21:2900-2907.
- Jensen MP, Strom SE, Turner JA, et al. Validity of the Sickness Impact Profile Roland Scale as a measure of dysfunction in chronic pain patients. *Pain*. 1992;50: 157-162.
- Mannion AF, Junge A, Taimela S, et al. Active therapy for chronic low back pain. Part 3. Factors influencing self-rated disability and its change following therapy. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2001;26:920-929.
- Aslan S, Candansayar S, Coşar B, et al. Bir üniversite hastanesinde bir yıl süresince gerçekleştirilen psikiyatri konsültasyon hizmetlerinin değerlendirilmesi. *Yeni Symposium Dergisi*. 2003;41:31-38.
- Ateşçi FÇ, Karadağ F, Karagöz N, et al. Bir üniversite hastanesi yatan hastalarında psikiyatrik bozuklukların dağılımı. 9. Anadolu Psikiyatri Günleri (13-17 Haziran 2000, Edirne) Kongre Kitabı, Edirne: 2000.s.748.
- Carr EC, Nicky Thomas V, Wilson-Barnet J. Patient experiences of anxiety, depression and acute pain after surgery: a longitudinal perspective. *Int J Nurs Stud*. 2005;42:521-530.
- Aslan F, Olgun N, Candan S. Efektif cerrahi işlem geçirmekte olan hastaların aile bireylerinin anksiyete düzeylerinin belirlenmesi. *Hemşire Dergisi*. 1997;47:18-21.
- Alçalar N. Organ kaybının psikiyatrik ve psikososyal yönleri. IV. Ulusal Konsültasyon-Liyezon Psikiyatrisi Kongresi (30 Ekim-1 Kasım 1996, İstanbul) Tam Metin Kitabı, İstanbul: 1996.
- Fritz JM, George SZ. Identifying psychosocial variables in patients with acute work related low back pain. : The importance of fear- avoidance beliefs. *Phys Ther*. 2002;82:973-983.
- George SZ, Fritz JM, Childs JD. Investigation of elevated fear avoidance beliefs for patients with low back pain:A secondary analysis involving patients enrolled in physical therapy clinical trials. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2008;38:50-58.
- Crombez G, Vlaeyen JW, Heuts PH, et al. Pain related fear is more disabling than pain itself: Evidence on the role of pain related fear in chronic back pain disability. *Pain*. 1999;80:329-339.
- Sions JM, Hicks GE. Fear avoidance beliefs are associated with disability in older American adults with low back pain. *Phys Ther*. 2011;91:525-534.
- Cai C, Pua YH, Lim KC. Correlates of self reported disability in patients with low back pain: The role of fear avoidance beliefs. *Ann Acad Med Singapore*. 2007;36:1013-1020.
- Hicks GE, Fritz JM, Delitto A, et al. Preliminary development of a clinical prediction rule for determining which patients with low back pain will respond to a stabilization exercise program. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:1753-1762.
- Waddell G, Newton M, Henderson I, et al. A fear-avoidance beliefs questionnaire (FABQ) and the role of fear- avoidance beliefs in chronic low back pain and disability. *Pain*. 1993;52:157-168.
- Hocaoğlu Ç, Kavakcı Ö, Ülgen M, ve ark. Bir Eğitim Hastanesindeki psikiyatri konsültasyonu sonuçlarının değerlendirilmesi. 37. Ulusal Psikiyatri Kongresi (02- 06 Ekim 2001) Tam Metin Kitabı, İstanbul: 2001.s.100.
- Kayahan M, Sertbaş G. Dahili ve cerrahi kliniklerde yatan hastalarda anksiyete- depresyon düzeyleri ile stresle başa çıkma tarzları arasındaki ilişki. *Anadolu Psikiyatri Derg*. 2007;8:52-61.
- Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:298-307.
- Van Den Hout JHC, Vlaeyen JWS, Heuts PHTG, et al. Functional disability in nonspecific low back pain: The role of pain-related fear and problem-solving skills. *Int J Behav Med*. 2001;8:134-138.
- Asmundson GJ, Norton PJ, Vlaeyen JW: Fear- avoidance models of chronic pain: An overview. Asmundson GJ, Vlaeyen JW, Crombez G(eds), *Understanding and Treating fear of Pain*, New York : Oxford University Press, 2004: 3-24.
- Swinkels- Meewisse IE, Roelofs J, Verbeek AL, Oostendorp RA, Vlaeyen JW: Fear – avoidance beliefs , disability and participation in workers and nonworkers with acute low back pain.*Clin J Pain* 22:45-54,2006.
- Kovacs FM, Abraira V, Zamora J, Fernandez C: The transition from acute to subacute and chronic low back pain: A study based on determinants of quality of life and prediction of chronic disability. *Spine* 30: 1786-1792, 2005.
- Sengul Y, Kara B, Arda MN: The relationship between health locus of control and quality of life in patients with chronic low back pain. *Turkish Neurosurgery* 20 : 180-185, 2010.
- Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA: An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *J Consult Clin Psychol* 56: 893- 897, 1988.
- Vlaeyen JW, De Jong JR, Onghena P, et al. Can pain related fear be reduced? The application of cognitive behavioural exposure in vivo. *Pain Res Manag*. 2002;7:144-153.

# How the Outcome of Infants with Low and Moderate Risks of Vesicoureteral Reflux Differs when They are Managed Conservatively or Operated?

Düşük ve Orta Riskli Vezikoüreteral Reflüsü Olan Çocukların Takip veya Opere Edildiğindeki Sonuçları Nasıldır?

© Burak Çıtamak, © Hasan Serkan Doğan, © Taner Ceylan, © Hakan Bahadır Haberal, © Meylis Artykov, © Berk Hazır, © Serdar Tekgül  
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara, Turkey

## Abstract

**Objectives:** To compare the resolution of reflux after surgery and follow-up and to determine what the appropriate treatment is in patients with vesicoureteral reflux (VUR) who were diagnosed less than 2 years of age.

**Materials and Methods:** Data from 250 patients who were diagnosed with VUR below 2 years of age between 2000 and 2016 were examined retrospectively. Patients with low risk and moderate risks according to the EAU/ESPU guidelines were evaluated. Patients who underwent surgery and followed up were compared regarding the age at diagnosis, VCUG findings, gender, presence of scar in DMSA, BTI, postoperative UTI, follow-up period and resolution rates.

**Results:** Of the patients, 207 patients underwent surgery while 43 did not. Mean age was 9.62 (0-24) months. Follow-up patients were followed up for an average of 55.4 months. Of the followed-up patients, 60.5% (26) had complete resolution of VUR at the average of 25.8 months (6-64). When we compared the data of surgically treated and followed-up patients, we detected that frequency of male gender, renal scar, high-grade reflux and moderate risk were significantly more, the resolution rate was higher and follow-up period was shorter in operated group.

**Conclusion:** Spontaneous resolution rate of VUR less than 2 years of age is high and it is important to determine which patients should undergo early surgery in this patient group in terms of preventing complications. Surgical options with satisfactory success rates should be discussed with the family. Besides, the possible costs and comorbidities should also be regarded.

**Key Words:** Vesico-ureteral Reflux, Ureteroneocystostomy, Subureteric Injection, Urinary Tract Infections

## Öz

**Amaç:** İki yaş altı tanı konan vezikoüreteral reflü (VUR) hastalarında cerrahi ve takip hastalarının başarılarını karşılaştırarak, bu hasta grubunda uygun tedavinin ne olduğunu ortaya koymaktır.

**Gereç ve Yöntem:** 2000-2016 tarihleri arasında 2 yaş altında VUR tanısı olan, EAU/ESPU kılavuzlarına göre düşük ve orta riskli olan ve tüm datasına ulaşılan 250 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaşları, VCUG verileri, cinsiyeti, DMSA bulgularında skar olup olmadığı, araya giren enfeksiyon, postoperatif idrar yolu enfeksiyonu, takip süreleri ve başarıları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların 43'ü cerrahi işlem olmadan takip edilmiş, 207'si ise cerrahi işlem geçirmiştir. Hastaların ortalama yaşı 9,62 (0-24) ay bulundu. Takip hastaları ortalama 55,4 ay takip edildi. Takipteki hastaların %60,5'inde (26) VUR ortalama 25,8 ayda (6-64) tam rezolüsyona uğradı. Cerrahi olarak tedavi edilen ve takip edilen hastaların verilerini karşılaştırıldığında, opere edilen grupta, erkek cinsiyet, böbrek skarı, yüksek dereceli reflü ve orta risk varlığının anlamlı derecede daha fazla olduğu, reflünün çözünme oranının yüksek olduğu ve takip süresinin daha kısa olduğu tespit edildi.

**Sonuç:** İki yaş altında VUR tanısı alan hastaların spontan rezolüsyon oranı yüksek olup, bu hasta grubunda hangi hastanın erken dönemde cerrahi girişim yapılması gerektiği komplikasyonları önleme açısından önemlidir. Cerrahi seçenek ise tatmin edici başarı oranları ile mutlaka aile ile tartışılmalı ancak olası maliyet ve komorbiditeleri de unutulmamalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Vezikoüreteral Reflü, Üreteroneocistostomi, Subüreterik Enjeksiyon, İdrar Yolu Enfeksiyonu

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Burak Çıtamak,  
Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Urology, Ankara, Turkey  
E-mail: burakcitamak@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7341-8753  
Received/Geliş: 02.12.2019 Accepted/Kabul: 21.02.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine  
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.  
All content are under CC BY-NC-ND license.



## Introduction

Vesicoureteral reflux (VUR) is an important disease that can lead to serious health problems such as nephropathy, hypertension and renal failure. However, the morbidity of reflux has decreased significantly due to modern understanding of the pathophysiology and natural course of the disease, the rational application of different anti-reflux procedures and continuous antibiotic prophylaxis (CAP) (1). Due to the fact that VUR is more likely to have spontaneous resolution under 2 years of age, primary option is to follow these patients without surgery (2). Considering these factors, the European Association of Urology (EAU)/ European Society for Paediatric Urology (ESPU) risk classification was established to determine the candidates for follow-up and surgery (3). The aim of this study is to compare the outcome of surgery and follow-up in terms of resolution of reflux; and to analyze factors for the selection of the appropriate treatment in our patient cohort with VUR who were diagnosed below 2 years of age.

## Materials and Methods

Data from 250 patients who were diagnosed with VUR below 2 years of age between 2000 and 2016 were examined retrospectively. Patients with neurogenic bladder, double collecting system, mega-ureter and irregular follow-up were excluded. Voiding cystourethrographies (VCUG) were graded according to the International Reflux Study Committee as "low grade" for grades 1, 2 and 3 and "high grade" for grades 4 and 5 (4). Renal scarring was evaluated by dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy. Then, the patients were separated into two groups as those with low risk and those with moderate risk according to the EAU/ESPU guidelines. The reflux of patients who did not undergo surgical intervention was re-evaluated by repeated VCUGs. During follow-up, VCUG was performed according to the patients' clinical courses.

Our initial management policy for VUR that is diagnosed in infant period is to start the CAP. Febrile urinary tract infection (UTI), worsening VUR state or new onset renal scars on DMSA under CAP were indications for surgical intervention.

The decision of type of the surgery was given intraoperatively. The appearance of ureteric orifice was the main indicator of the type of the surgery. The significantly incompetent orifice (golf hole orifice) appearance directed us to open ureteral reimplantation whereas endoscopic subureteric injection (STING) was the preferred technique in cases with relatively more competent orifices. For the patients with failed previous STING procedure, we observed the cystoscopic appearance of the orifice. A repeat STING was performed if the injected material seems to be migrated. On the other hand, open surgery was the

method of choice if reflux was persisting despite the preserved mound appearance under the orifice that means endoscopic method has been ineffective.

Indications for the surgery were recorded for surgically treated patients. Surgical procedures were as ureteroneocystostomy (UNC) and STING. For evaluation of surgical outcome, VCUG or clinical improvement (if control VCUG was not performed) was taken into consideration. Patients continued to receive prophylaxis for 3 months after surgery.

This study was approved by the Hacettepe University Local Ethical Committee (GO-17/106). Of the patients, age at diagnosis, VCUG findings, gender, presence of scar in DMSA scintigraphy, breakthrough infection (BTI), postoperative UTI, follow-up period and resolution rates were compared. Mann-Whitney, chi-square, t-test and Kaplan-Meier survival analysis in SPSS 17.0 package program were used for statistical analysis.

## Results

Of the 250 patients, 207 patients underwent surgery while 43 did not. Mean age at diagnosis was 9.62 (0-24) months and mean follow-up period was 34.09 (6-182) months. Male/female ratio was 128/122 and VUR was bilateral in 143 patients while unilateral in 107. Renal scar was present in 133 patients (53.2%) and 63 patients (25.2%) were in EAU-low risk group (low grade reflux without cortical abnormalities) while 187 patients (74.8%) were in EAU-moderate risk group (symptomatic or asymptomatic patients with high grade reflux with or without cortical abnormalities; low grade reflux with renal cortical abnormalities) (3). Low grade and high grade VUR were present in 99 (39.6%) and 151 (60.4%) patients, respectively. Patients characteristics are shown in Table 1.

Of the surgically-treated patients, STING and UNC were performed in 141 (68.1%) and 66 (31.9%) with the resolution rates of 69.7% and 91.5%, respectively. The overall resolution rate of surgical interventions was 83.2%. Previous STING history was present 16.4% (34/207) in surgically treated patients. Of these 34 patients two underwent UNC and three underwent repeat STING procedure. In the surgical group, success was associated with grade of VUR (low vs high grade VUR, 77.1% vs 88.3%,  $p=0.036$ ) and surgical method (UNC vs STING,  $p=0.001$ ) in univariate analysis and multivariate analysis revealed the single predictor factor was the surgical method. Mean time interval between diagnosis and surgery was 16.2 (0-79) months. Factors affecting reflux resolution rate after UNC were presence of high-grade VUR (low vs high grade VUR, 80.8% vs 93.9%, chi-square test,  $p=0.030$ ) and moderate-risk according (low risk vs moderate risk 72.7% vs 93.8%, chi-square test,  $p=0.020$ ) to the EAU risk classification. No affecting factor was detected for reflux resolution after STING procedure. Although being



statistically insignificant, resolution rates after STING procedure had a tendency to be different between patients with low and moderate risk and those with low and high-grade VUR (low vs moderate risk, 80% vs 61%,  $p=0.096$  and low vs high grade VUR, 75% vs 59.1%,  $p=0.185$ ). In surgically-treated patients, indications for surgery were multiple BTIs, family choice and high-grade VUR and/or scars in 11.6% (24), 15% (31) and 73.4%, respectively. The risk group was not found to have an effect on surgical success rates.

In follow-up patients, mean number of VCUg was 2.35 (2-7) and mean follow-up period was 55.4 months. In follow-up group, VUR have reduced in grade or completely regressed in 33 (76.7%). Complete spontaneous resolution of VUR was detected in 26 (60.5%) of the follow-up patients at an average of 25.8 (6-64) months (Figure 1). Patients with spontaneous resolution had a longer follow-up period (30.8 vs 62.8 months,  $p=0.016$ ). In follow-up group, the single predictor for spontaneous resolution was the reflux grade (grade 1-2 vs grade 3 vs grade 4-5, 92.9% vs

42.9% vs 46.7%,  $p=0.009$ ). Spontaneous resolution rate of low and moderate risk patients were 63.6% and 57.1% respectively ( $p=0.663$ ).

When the data of surgical and follow-up patients were compared, there were statistically significant differences between resolution rate, gender, presence of scar in DMSA, presence of high-grade VUR, EAU risk classifications and follow-up periods (Table 2).

## Discussion

The standard treatment for reflux that was diagnosed in early infancy is CAP as spontaneous resolution of VUR is possible because anatomic abnormalities or the functional problems may improve as the child grows. In a study of Estrada et al. (5), spontaneous resolution has been shown to depend on the age at the onset, gender, grade of reflux, laterality, clinical

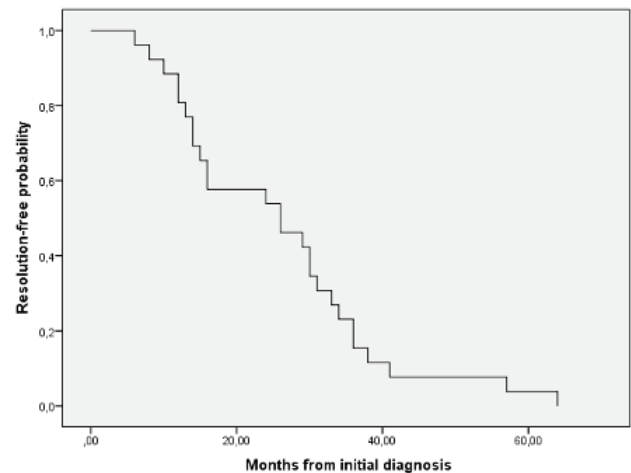


Figure 1: Resolution of VUR in follow-up patients

VUR: Vesicoureteral reflux

Table 1: Patient characteristics

	Patients
Resolution rate	80.4% (201)
Mean age (months) $\pm$ standard deviation	9.62 $\pm$ 6.41 (0-24)
Gender (F/M)	122/128 (48.8%/51.2%)
Bilateral VUR	57.2% (143)
Presence of scar in DMSA	53.2% (133)
High-grade VUR	60.8% (152)
EAU risk, Low / moderate risk	25.2% (63)/74.8% (187)
Mean follow-up (months) $\pm$ standard deviation	34.09 $\pm$ 38.5 (6-182)

F: Female, M: male, VUR: Vesicoureteral reflux, DMSA: Dimercaptosuccinic acid, EAU: European Association of Urology

Table 2: Comparison of the variables of follow-up and surgically-treated patients

Parameters	Follow-up group	Surgery group	p*	p**
Resolution rate	26 (60.5%)	UNC 175 (84.5%) 129 (91.5%) STING 46 (69.7%)	<0.001 <0.001 0.320	0.175
Mean age (months) $\pm$ standard deviation	9.91 $\pm$ 6.1	9.41 $\pm$ 6.5	0.708	-
Gender (F/M) (F%)	27/16 (62.8%)	95/112 (45.9%)	0.044	0.481
Bilateral VUR (%)	19 (44.2%)	124 (59.9%)	0.059	-
Presence of scar in DMSA	11 (25.6%)	122 (58.9%)	<0.001	0.033
High-grade VUR (%)	15 (34.9%)	137 (66.2%)	<0.001	0.001
EAU risk, Low/moderate (moderate risk %)	23/21 (48.8%)	41/166 (80.2%)	<0.001	0.381
BTI/Postop. UTI	12 (27.9%)	45 (21.7%)	0.380	-
Mean follow-up period (months) $\pm$ standard deviation	55.4 $\pm$ 38.3	28.9 $\pm$ 36.8	<0.001	<0.001

F: Female, M: Male, STING: Endoscopic subureteric injection, UNC: Ureteroneocystostomy, VUR: Vesicoureteral reflux, DMSA: Dimercaptosuccinic acid scintigraphy, BTI: Breakthrough infection, UTI: Urinary tract infection, Postop: Postoperative

\*univariate analyse, \*\*multivariate analyse

presentation and ureteral anatomy. Besides, Knudson et al. (6) found that grade of reflux, presence of prenatal hydronephrosis and bladder capacity at the onset were effective on spontaneous resolution in patients who were diagnosed with VUR below 2 years of age. In our study, lower grade of VUR was found to be the most favorable factor in spontaneous resolution. Similarly, this patient group may have a different clinical course than the others due to voiding dysfunction and unimproved voiding habits.

Surgical correction of VUR is an effective method with success rates of over 90% and over 70% for open and endoscopic techniques, respectively (7-9). Today, the contemporary approach in this young age group is conservative follow-up however patients with lesser resolution rates and those who failed in conservative follow-up are directed to the surgical options. The choice of surgical method usually depends on the orifice configuration, previous surgical history, presence of bladder pathologies and parental preference.

Because of the considerable spontaneous resolution chance, risk of anesthesia and technical issues particularly in very young children, surgery is not the primary treatment option for every reflux patient. Despite the fact that spontaneous resolution is high there will be a group of patients who would require anti-reflux surgery because of multiple BTIs, family choice and high grade of VUR and/or presence of scar (11.6%, 15% and 73.4% respectively in our patient group). Generally, surgically-treated patients have high-grade of VUR and/or scarred kidneys and they are less likely to have spontaneous resolution (10). In these patients, the risk for renal scarring is high during the long follow-up period. Additionally, because of the possibly long follow-up period needed for spontaneous resolution and higher rate of success that the surgical treatment promises within a short period of time, families frequently favor surgery.

For 5 year of follow-up, spontaneous resolution rate of VUR is 80% for grade 1-2 reflux while 30-50% for grade 3-5 reflux and is lower for bilateral reflux (2). In our series, resolution rate for the follow-up patients was 60.5%. The resolution rate in the surgical patients was higher than those who are followed-up. Another feature of the follow-up and surgical patients was the presence of more male patients in the surgical group. It may be due to the higher frequency of urinary tract infections and higher grade of reflux in male patients in this age (<2 years) group (11,12).

In some studies, it was reported that spontaneous resolution of VUR is higher in younger patients (10,13,14). Similarly, the rate of resolution was found to be higher in patients diagnosed before 2 years old than those after 2 years old (6). Our main reason of including patients especially who were diagnosed before 2 years old is to determine the difference between spontaneous resolution and surgical success and to find out

which patients should be followed-up. We detected that high grade VUR is an unfavorable factor for spontaneous resolution. Besides, presence of scar and high-grade VUR was more frequent in surgically treated group.

The EAU/ESPU guidelines help us to determine which of the two main treatment options (conservative follow-up and surgery) is appropriate for which patient in order to avoid the potential complications and morbidity of VUR (3). In this guideline, patients were separated into three groups as low, moderate and high risk according to presentation, laterality, presentational age, grade of VUR, gender, anatomical abnormalities and presence of scarring and voiding dysfunction. The guidelines recommend more aggressive follow-up and state that possibility of intervention is more likely in high-risk patients (15), in our study, we included low and moderate risk groups to provide more homogenous groups and aimed to understand the course of the disease in these grey zone patients. In the moderate-risk group, surgery can be planned according to clinical course and deterioration during follow-up. In our study, 48.8% of the follow-up patients were in moderate-risk group while the rate was 80.2% for the surgical patients. Moderate-risk patients who were diagnosed under 2 years of age have a lower spontaneous resolution rate and the rate of surgery is higher.

Follow-up duration was shorter in the surgery group ( $55.4 \pm 38.3$  vs  $28.9 \pm 36.8$  months). It is an expectable finding to have a longer follow-up period in non-surgical group. Many patients may drop out from the follow-up after a successful surgery despite the fact that they are advised for routine follow-up.

### Study Limitations

The limitations of our study were the retrospective nature and non-randomized patient selection. As the nature of retrospective studies, we were not able to access the complete data of all the patients due to the discordance of some patients to the follow-up protocol. The discordance between the numbers of patients in two groups may be attributed as a limitation. As we are surgical department, the number of patients those were referred for surgery was higher as anticipated. The family choice for surgery can especially affect patient distribution. Because of the missing data for longer follow up and DMSA findings, our outcome analysis is based on resolution of reflux.

### Conclusion

Spontaneous resolution rate of VUR in patients under 2 years of age is high and it is important to determine which patients should undergo early surgical intervention in this patient group in terms of preventing complications. When we compared follow-up and surgically treated groups, we detected that male gender, presence of scar, high grade VUR and moderate risk was

significantly more frequent in operated group in univariate analysis where presence of renal scar and high grade VUR were the most significant factor for surgery in multivariate analysis. Most of the infants with VUR are managed by conservative approach and our findings give clues to predict the patient groups who are under risk of having surgery.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** This study is approved by Hacettepe University Ethics Committee (GO-17/106).

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from all the patients are including to this study.

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

### Authorship Contributions

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

**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

- Hoberman, A., R.W. Chesney and R.T. Investigators, Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 2014. 371: p. 1072-1073.
- Elder, J.S., C.A. Peters, B.S. Arant, Jr., et al., Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol*, 1997. 157: p. 1846-1851.
- Tekgul, S., H. Riedmiller, P. Hoebeke, et al., EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol*, 2012. 62: p. 534-542.
- Lebowitz, R.L., H. Olbing, K.V. Parkkulainen, et al., International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. *International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol*, 1985. 15: p. 105-109.
- Estrada, C.R., Jr., C.C. Passerotti, D.A. Graham, et al., Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux: results from 2,462 children. *J Urol*, 2009. 182: p. 1535-1541.
- Knudson, M.J., J.C. Austin, Z.M. McMillan, et al., Predictive factors of early spontaneous resolution in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2007. 178(4 Pt 2): p. 1684-1688.
- Elder, J.S., M. Diaz, A.A. Caldamone, et al., Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux: a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J Urol*, 2006. 175: p. 716-722.
- Routh, J.C., B.A. Inman and Y. Reinberg, Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics*, 2010. 125: p. 1010-1019.
- Duckett, J.W., R.D. Walker and R. Weiss, Surgical results: International Reflux Study in Children--United States branch. *J Urol*, 1992. 148(5 Pt 2): p. 1674-1675.
- Sjostrom, S., U. Sillen, U. Jodal, et al., Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants: results of univariate and multivariate analyses. *J Urol*, 2010. 183: p. 1177-1184.
- Sjostrom, S., U. Sillen, M. Bachelard, et al., Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol*, 2004. 172: p. 694-8; discussion 699.
- Hansson, S., I. Bollgren, E. Esbjorner, et al., Urinary tract infections in children below two years of age: a quality assurance project in Sweden. The Swedish Pediatric Nephrology Association. *Acta Paediatr*, 1999. 88: p. 270-274.
- Papachristou, F., N. Printza, D. Kavaki, et al., The characteristics and outcome of primary vesicoureteric reflux diagnosed in the first year of life. *Int J Clin Pract*, 2006. 60: p. 829-834.
- Schwab, C.W., Jr., H.Y. Wu, H. Selman, et al., Spontaneous resolution of vesicoureteral reflux: a 15-year perspective. *J Urol*, 2002. 168: p. 2594-2599.

# Has Minimal Invasive Surgery Caused Alterations in Open Surgical Techniques?

## Minimal İnvaziv Cerrahi Açık Cerrahi Tekniklerde Değişikliğe Neden Oldu Mu?

© Gülnur Göllü<sup>1</sup>, © Gönül Küçük<sup>2</sup>, © Fırat Kocaay<sup>3</sup>, © Onur Telli<sup>4</sup>, © Ahmet Murat Çakmak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara Turkey

<sup>2</sup>Dr. Burhan Nalbantoğlu Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Lefkoşa, Cyprus

<sup>3</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Ankara, Turkey

<sup>4</sup>Dr. Lütfi Kırdar Kartal Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Urology, İstanbul, Turkey

### Abstract

**Objectives:** Some of the methods, which were routinely used in traditional open surgical techniques, have vanished nowadays as a result of technical and technological improvements. The aim of this study is to interrogate the responses of the surgeons who have different specialties but work on similar areas of the body to these technical alterations, and the feasibility of these methods in open surgery.

**Materials and Methods:** The study included 90 pediatric surgeons, urologists and general surgeons. A questionnaire was developed asking about the changes that the surgeons faced since first performing endoscopic surgery.

**Results:** The pediatric surgeons changed the accustomed surgical principles in six procedures (73%). Alterations of the urologists were in three pathologies (61%) and four pathologies (72%) in general surgeons. Eighty-six percent of pediatric surgeons, 27% of urologists and 40% of general surgeons were using these alterations of endoscopic techniques in open surgery as well.

**Conclusion:** In this study minimal invasive surgery (MIS) techniques have changed some of the accustomed surgical principles of open surgery. MIS were misevaluated as being close techniques to open surgeries, yet they are in fact a separate branch of surgery, which have many unique technical features. This approach may cause additional changes in open techniques by developing supportive and innovative aspects of MIS.

**Key Words:** Laparoscopy, Child, Surgery, Urology, General Surgery

### Öz

**Amaç:** Geleneksel açık cerrahi tekniklerde rutin olarak kullanılan yöntemlerden bazıları, teknik ve teknolojik gelişmelerin bir sonucu olarak günümüzde ortadan kalkmıştır. Bu çalışmanın amacı, farklı uzmanlıklara sahip olan ancak vücudun benzer alanlarında çalışan cerrahların bu teknik değişikliklere verdikleri yanıtları ve bu yöntemlerin açık cerrahide uygulanabilirliğini sorgulamaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 90 çocuk cerrahi, ürolog ve genel cerrah dahil edildi. Cerrahların ilk endoskopik ameliyatı yaptıklarından bu yana karşılaştığı değişiklikleri sorgulayan bir anket geliştirildi.

**Bulgular:** Çocuk cerrahları, alışılmış cerrahi prensipleri altı girişimde (%73) değiştirdi. Ürologların üç (%61), genel cerrahlarda dört patolojide (%72) değişiklik yapıldığını belirtti. Sorgulandığında, çocuk cerrahlarının % 86'sı, ürologların %27'si ve genel cerrahların %40'ı artık açık cerrahide de bu endoskopik tekniklerdeki kullandıkları yöntemleri kullandığını söyledi.

**Sonuç:** Bu çalışmada minimal invaziv cerrahi (MIC) teknikleri açık cerrahinin alışılmış bazı cerrahi prensiplerini değiştirmiştir. MIC, açık tekniğin kapalı hali olarak değerlendirilmesi yanlış olacaktır. MIC açık cerrahiden farklı olan kendine özgü teknik özellikleri olan ayrı bir ameliyat tekniğidir. MIC, destekleyici ve yenilikçi yönlerini geliştirerek açık tekniklerde ek değişikliklere neden olabileceği görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Laparoskopi, Çocuk, Cerrahi, Üroloji, Genel Cerrahi

This study was presented in IPEG's 24<sup>th</sup> Annual Congress for Endosurgery in Children, 14-18 April 2015, Nashville, Tennessee, USA.

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Assoc. Prof. Dr. Gülnur Göllü,  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara Turkey  
Phone: +90 505 502 56 97 E-mail: drggollu@yahoo.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8163-226  
Received/Geliş: 04.10.2019 Accepted/Kabul: 25.10.2019



## Introduction

Surgery was founded on basic principles, and some operation techniques have not changed since they were first described. These methods have continued to be passed from master to apprentice for years. Bozzoni began modern endoscopy in 1805 with a reflective mirror, a double-lumen ventral cannula and a candle that was developed at the time and called a "Lichtleiter". In 1910 Jacobaeus entered the abdominal cavity and the term laparoscopy was used for the first time (1). After the Second World War the progression in laparoscopy was rapid, and minimal invasive surgery (MIS) began to be used in the abdominal, thoracic, and retroperitoneal areas (1,2). After 1960, a significant improvement was seen in MIS, and in the 90's it was popular with cholecystectomy, appendectomy and splenectomy operations. Afterwards, it became the gold standard, especially in cholecystectomy, splenectomy and fundoplication. Experienced surgeons in the course of time confirmed the benefits of endoscopic surgery, and it was adopted rapidly by a new-generation young surgeons. After widespread medical meetings and courses, general surgeons, urologists, gynecologists and pediatric surgeons who are predisposed to endoscopic procedures started to perform endoscopic operations in universities and research-training hospitals. In the present study we aimed to evaluate the alterations of accustomed surgical principles after clinic practice of endoscopic surgery procedures that was applied most frequently in pediatric surgery, general surgery and urology and also usage of these procedures in open surgery as well.

## Materials and Methods

We initiated an observational study by sending a questionnaire to 90 surgeons who were with at least 5 years experience in MIS as applied to pediatric surgery, urology and general surgery. Each group consisted of 30 surgeons who answered questions regarding the change of the accustomed surgical principles after performing endoscopic surgeries in daily practice. Additionally, the survey was intended to obtain demographic data and ascertain which were the most frequently performed procedures in each branch.

## Results

In pediatric surgery a group was assembled from eighteen centers, the median age was 47 (28-62 years) and 76% (23/30) of participants were male. The mean length of time in practice was 16 years, with 9.6 years in endoscopic surgery. Seventy five percent (6/8) of the practitioners in pediatric surgery changed the accustomed surgical principles (Table 1).

Regarding undescended testicles, 100% (23/23) of practitioners were repairing inguinal canal in open surgery whereas 26% (6/26) of them were repairing in laparoscopic surgery. Twelve out of thirty pediatric surgeons (40%) were burying the remaining end of the appendix in open appendectomy, whereas none of them were burying in laparoscopic appendectomy. Seventeen of the surgeons (56%) were tie up the remaining end twice in laparotomy, on the other hand three of those reported using a single knot in laparoscopy. Only one of the eighteen surgeons were doing intestinal reduction from proximal to distal in open surgery whereas the others were performing to distal to proximal. Twenty-one surgeons out of one (95%) in laparotomy and eight (36%) in laparoscopic splenectomy reported separate dissection of splenic vessels. Nine of them performed artery and vein dissection primarily in laparotomy and 16 surgeons isolate vessels at the end of the laparoscopic operation. Nineteen of the surgeons out of one who perform varicocelelectomy declared vein ligation after isolation of artery and veins (95%) and nine of them were doing the same (47%) in laparoscopy. Laparoscopic meso-intestinal operations were performed by eleven of surgeons and only one of them was ligating the mesocolon, and the others (91%) were using unipolar and bipolar cauterization. Four (36%) of the surgeons who were isolating mesentery with other techniques in laparoscopy reported dissection with ligation in laparotomy.

In the urology group taken from eighteen centers, the median age was 36 (21-51 years), and 96% (29/30) of participants were male. The mean length of time in practices and endoscopic surgery were 7.2 years. Sixty one percent of

**Table 1: Changed the accustomed surgical principles in pediatric surgery**

Pediatric surgery		Accustomed surgical principles
<b>Laparoscopic hernia repair</b>	Hernia sac excision	No
<b>Nonpalpable testis</b>	Inguinal canal repair	Yes
<b>Laparoscopic appendectomy</b>	Burying stump	Yes
	Mesoplasty/omentoplasty	No
	Number of stump ligation	Yes
<b>Laparoscopic intussusception reduction</b>	Pulling the intestines proximally and distally	Yes
<b>Laparoscopic splenectomy</b>	End-bloc ligation	Yes
	Priority of vascular hilus	Yes
<b>Laparoscopic nephrectomy</b>	End-bloc ligation	No
	Priority of vascular hilus	No
<b>Laparoscopic varicocele ligation</b>	End-bloc ligation	Yes
<b>Laparoscopic anastomosis</b>	Manual control of intestinal passage	No
	Devices other than ligation for mesenteric dissection	Yes

the practitioners of urology changed the accustomed surgical principles in three of the five operations (Table 2). One of the five different techniques that were asked about to urologists in the questionnaire was the laparoscopic hernia operation. Five out of the eight (62%) who perform laparoscopic hernioplasty reported hernia sac resection in open surgery, and only one (20%) of them doing the same in laparoscopy. Three of the 19 urologists (15%) who performed laparoscopic orchidopexy reported inguinal canal repair in laparoscopic procedures. The laparoscopic meso-intestinal operations were performed by 14 surgeons and they reported ligation in laparotomy and unipolar, bipolar cauterization in laparoscopy.

In the general surgeon group, the median age was 38 (30-56 years) and 93% (28/30) of participants were male from sixteen centers. The mean length of time in practice was 9.1 years and

**Table 2: Changed the accustomed surgical principles in urology**

Urology		Accustomed surgical principles
Laparoscopic hernia repair	Hernia sac excision	Yes
Nonpalpable testis	Inguinal canal repair	Yes
Laparoscopic nephrectomy	End-bloc ligation	No
	Priority of vascular hilus	No
Laparoscopic varicocele ligation	End-bloc ligation	No
Laparoscopic anastomosis	Manual control of intestinal passage	No
	Devices other than ligation for mesointestine	Yes

**Table 3: Changed the accustomed surgical principles in general surgery**

General surgery		Accustomed surgical principles
Laparoscopic hernia repair	Hernia sac excision	Yes
	Anterior or posterior approach	Yes
Laparoscopic appendectomy	Burying stump	Yes
	Mesoplasty/ omentoplasty	No
	Number of stump ligation	Yes
Laparoscopic splenectomy	End-bloc ligation	No
	Priority of vascular hilus	No
Laparoscopic anastomosis	Manual control of intestinal passage	No
	Devices other than ligation for mesenteric dissection	Yes
Laparoscopic colon resection	Approaching order (Medial to lateral)	Yes

4.2 years in endoscopic surgery. Seventy two percent of the practitioners changed the accustomed surgical principles in four of five operations in general surgery (Table 3).

Nine out of 21 (43%) surgeons who perform laparoscopic hernioplasty reported hernia sac resection in open surgery. Five out of 21 (24%) surgeons were resecting the sac in laparoscopy. Only three surgeons preferred approach in laparoscopic surgery where as open surgery. Eighteen (70%) of the 26 surgeons who were performing laparoscopic appendectomy burying the remaining end of appendix in laparotomy, and three (12%) did so in laparoscopy. Six of the 12 surgeons performing laparoscopic meso-intestinal operations reported ligation in laparotomy, and five of these were using unipolar or bipolar cauterization in laparoscopy. In laparotomy, 12 surgeons changed from lateral-medial dissection technique to medial-lateral as the necessity of laparoscopy when performing cancer surgery on the colon.

The usages of the endoscopic surgery techniques in open surgery were queried. Eighty six percent of pediatric surgeons, 27% of urologists and 40% of general surgeons reported that the technique was applied even when the operation was performed as open surgery. The mean change in accustomed principles of surgery was half as much as was expected, showing a level of 51%. Forty-nine percent of the participants were queried concerning the reasons why endoscopic surgery technique was changed and not applied when the operation was open surgery. The reasons given for not applying the procedures in open surgery were rituals of habit (74%), safety (10%), easiness (10%), to be fast in open surgery (2%), experienced in open procedure (2%), not feasible in endoscopic surgery (2%).

## Discussion

In the current study, the change of some accustomed surgical principles of open surgery by endoscopic surgeons was demonstrated. Eighty- six percent of pediatric surgeons, 27% of urologists and 40% of general surgeons reported that the principle of the surgical technique, which was changed by endoscopic surgery, has also been performed in open surgery as well. It was observed that accustomed surgical principles were changed in all branches at different rates (51%). However, this ratio may vary according to the number, age and experience of the surgeons, and in different centers and countries. The reason for these differences between the branches may be the result of training differences during residency. In a recent study it was reported that the vast majority of residents (74%) have access to conventional urologic laparoscopy in their departments whereas this rate in USA is about 100% (3). Although urologic laparoscopy is available in almost every training center, most of them consider their laparoscopic experience to be low. In the same study only 23% of the residents rated their laparoscopic

experience as at least 'satisfactory' (3). In a broad literature survey we couldn't find a study evaluating these rates thoroughly in Turkey. The current study evaluated three branches of surgery in three groups with equal participants and from approximately similar training centers. However, it is not clear whether or not endoscopic surgeons have enough and sufficient uniform training.

Furriel et al. (3) reported that general surgery training includes basic laparoscopic procedures with a sufficient number of cases; however advanced laparoscopy experiences may be limited. On the other hand, urology residents have different learning curves due to the lack of basic surgical procedures. De Win et al. (4) reported that 47.9% of urology respondents, 66.7% of general surgery respondents, and 69.2% of gynecology respondents had a surgical skills lab training that included laparoscopy within their training hospital or university. Although the study was from a different country, their results resemble ours and this may be the reason why urologists are more inclined towards conservative management.

While general surgeons mostly deal with abdominal surgery and urologist's mostly deal with urinary system, pediatric surgeons deal with more systems such as the thorax, abdomen and genitourinary. It may be as a result of dealing with different systems that surgeons must be aware of the different disciplines. It is also reported that pediatric surgery has common dominant procedures to build upon MIS such as appendectomy, pyloric stenosis and fundoplication (5).

It is not easy every time to explain the reasons for not changing the accustomed surgical principles. Previous training programmes and adult learning difficulties might be some other reasons why 49% of the surgeons reported were resistant to applying the procedures. The reasons given for not applying the procedures in open surgery were rituals of habit (74%), safety (10%), easiness (10%), to be fast in open surgery (2%), experienced in open procedure (2%), not feasible in endoscopic surgery (2%).

Older age can be a reason for prejudice and resistant to learning (5). Additionally one other reason might be a factor; although experienced surgeons have training in laparoscopy, they might not be capable enough to apply laparoscopy. Moreover, they may think themselves sufficiently experienced in open surgery, and this may prevent them from learning new knowledge. By this time, minds may be tempted to shut out new ideas and different ways of thinking. Mental habits, accustomed description and presuppositions could develop in this way (6). Most of the time; adults want to get positive feedback. There may be also personnel concerns, a need to be in safe zone to protect their self-reliance. On the other hand, the variation seen in the study (51%) can be explained by the presence of surgeons

who have enthusiasm or more prone to the developing science of medicine.

Adults learn differently from young people. They have special needs as learners and these needs should be taken into consideration when planning teaching for adults. In 1970, the "andragogy" term was reported by Malcolm Knowles, a term describing the differences between children and adult learners (7). Andragogy focuses on the special needs of adult learners with six assumptions about adult learning: need to know, self-concept, prior experience, readiness to learn, learning orientation and motivation to learn (7). In this study most of the differences in learning and appliament of the knowledge may be explained by the andragogic approach.

Until the 1990's laparotomy was the usual approach to abdominal pathologies, and this was nearly replaced by laparoscopy in 1990's (8). This minimal invasive technique offers many benefits to patients in terms of cosmetic, less postoperative pain, short hospital-stay, and quick return to daily activities (4). However, endoscopic procedures require different surgical competencies and skills from open surgery (2,3,9,10). The development of expertise in surgical technique (psychomotor skills) must parallel the acquisition of knowledge (cognition) and professional attitudes and ethics (personality) (11).

Surgeon training and resistance to change (Middle age syndrome), lack of patient awareness, lack of incentives for surgeons, lack of doctor awareness and referral patterns, complications, stress factors, cost factors, the health insurance sector which is still not fully evolved in third world and the learning curve are the main factors that prevent improvements in MIS (8). Additionally those same challenges may affect new era surgical procedures of single incision laparoscopic surgery and robotic surgery.

Although MIS has not had enough history and publications like open surgery, it provides shorter operations and hospital stays, better cosmetic results and fewer complications than open surgery, and the changing of the accustomed surgical principles will increase by the time when the literature expands.

Higher percentage in pediatric surgery, some accustomed principles of open surgery observed to be left. Young surgeons are inclined to learn more quickly, older ones are eager to update their experience demonstrating that surgeons are ready to for innovations and addicted to previous routines.

## Conclusion

In this study MIS techniques have changed some of the accustomed surgical principles of open surgery. MIS were misevaluated as being close techniques to open surgeries, yet

they are in fact a separate branch of surgery, which have many unique technical features. This approach may cause additional changes in open surgical techniques by developing supportive and innovative aspects of MIS.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** No patients were used in the study. It is a survey. Therefore, there is no need to get approval from the ethics committee.

**Informed Consent:** No patients were used in the study. Since, informed consent form were not obtained.

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

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: G.G., G.K., Concept: M.Ç., Design: M.Ç., Data Collection or Processing: G.K., O.T., F.K., Analysis or Interpretation: G.G., G.K., O.T., F.K., M.Ç., Literature Search: O.T., F.K., Writing: G.G., G.K.

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

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

## References

1. Morgental CB, Richards WO, Dunkin BJ, et al. The role of the surgeon in the evolution of flexible endoscopy. *Surgical Endoscopy*. 2007;21:838-853.
2. Robert KE, Bell RL, Duffy AJ. Evolution of surgical skills training. *World J Gastroenterol*. 2006;12:3219-3224.
3. Furriel FT, Laguna MP, Figueiredo AJ, et al. Training of European urology residents in laparoscopy: results of a pan-European survey. *BJU Int*. 2013;112:1223-1228.
4. De Win G, Everaerts W, De Ridder D, et al. Laparoscopy training in Belgium: results from a nationwide survey, in urology, gynecology, and general surgery residents. *Adv Med Educ Pract*. 2015;6:55-63.
5. Cohen RC, Ostlie DJ. 25(th) Anniversary state-of-the-art expert discussion with Ralph C. Cohen, MBBS, BMedSci, MS, FRACS, on the advances of surgical practice in pediatric urology. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2015;25:455-459.
6. Merriam, Sharan B; Learning in Adulthood. In: Rosemary S. Caffarella, Lisa M. Baumgartner, Editors. *A Comprehensive Guide*. San Francisco: Jossey-Bass; 2007. p423-424.
7. Ota C, DiCarlo CF, Burts DC, et al. Training and the needs of adult learners. *The Journal of Extension*. 2006;44:tt5.
8. Parray FQ. Minimal access maximal success; a myth or a reality. *Int J Surg*. 2012;10:178-181.
9. Chan B, Martel G, Poulin EC, et al. Resident training in minimally invasive surgery: a survey of Canadian department and division chairs. *Surg Endosc*. 2010;24:499-503.
10. Ramsay CR, Grant AM, Wallace SA, et al. Statistical assessment of the learning curves of health technologies. *Health Technol Assess*. 2001;5:1-79.
11. Najmaldin A. Skills training in pediatric minimal access surgery. *J Pediatr Surg*. 2007;42:284-289.



# A New Trick for Percutaneous Tracheostomy in Children

## Çocuklarda Perkütan Trakeostomi Tekniği için Yeni Püf Nokta

İ Ergun Ergün<sup>1</sup>, İ Ufuk Ateş<sup>2</sup>, İ Özlem Selvi Can<sup>3</sup>, İ Kutay Bahadır<sup>2</sup>, İ Gülnur Göllü<sup>2</sup>, İ Fırat Serttürk<sup>2</sup>, İ Aydın Yağmurlu<sup>2</sup>, İ Ahmet Murat Çakmak<sup>2</sup>, İ Hüseyin Dindar<sup>2</sup>, İ Meltem Bingöl Koloğlu<sup>2</sup>

<sup>1</sup> University of Health Sciences, Sami Ulus Obstetrics and Gynecology, Children's Health and Disease Training and Research Hospital, Clinic of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

<sup>2</sup> Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey

<sup>3</sup> Ankara University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, Ankara, Turkey

### Abstract

**Objectives:** Pediatric tracheostomy has undergone notable changes and percutaneous tracheostomy (PT) has taken place of surgical tracheostomy. The aim of this study is to show a facilitation in a previously described technique.

**Materials and Methods:** A retrospective review of 35 patients who underwent PT was performed. Demographic data of the children and outcomes of the procedures were analyzed.

**Results:** Among total of 35 children, there were 14 girls and 21 boys. Mean age was 54.8 months (2-207) and mean weight was 15.8 kg (3-42). The mean follow up time was 11.4 (1-22 months). There were no complications intraoperatively or in early postoperative period (1 week).

**Conclusion:** Cannula placement through a frozen feeding tube is a new and facilitating method in rigid bronchoscopy guided tracheostomy cannula placement in children.

**Key Words:** Bronchoscopy, Children, Feeding, Minimal Invasive, Tracheostomy

### Öz

**Amaç:** Pediyatrik trakeostomi geçmişten günümüze göze çarpar değişikliklere uğramıştır ve perkütan trakeostomi (PT), cerrahi trakeostominin yerini almıştır. Bu çalışmanın amacı daha önce tarif edilen teknikte kolaylaştırma göstermektir.

**Gereç ve Yöntem:** PT kanülü takılan 35 hasta retrospektif olarak tarandı. Hastaların demografik bilgileri ve prosedürün sonuçları analiz edildi.

**Bulgular:** Toplam 35 çocuk arasında 14 kız 21 erkek çocuk vardı. Ortalama yaş 54,8 ay (2-207) ve ortalama ağırlık 15,8 kg (3-42) idi. Ortalama takip süresi 11,4 (1-22 ay) idi. Ameliyat sırasında veya ameliyat sonrası erken dönemde (1 hafta) komplikasyon görülmedi.

**Sonuç:** Dondurulmuş feeding üzerinden kanül yerleştirme, çocuklarda rijit bronkoskopi ile guide üzerinden trakeostomi kanülü takılmasında yeni ve kolaylaştırıcı bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Bronkoskopi, Beslenme Tüpü, Çocuk, Minimal İnvaziv, Trakeostomi

### Introduction

Tracheostomy is a common procedure among intensive care unit patients (1). Even though it is more common in adult population, children also need tracheostomy due to reasons as; neurological issues, acute or chronic airway obstructions, to avoid airway stenosis in long term intubations, infectious

reasons etc. (2-4). Percutaneous tracheostomy (PT) has taken place of surgical tracheostomy and we have published our results of PT under rigid bronchoscopy recently (2). The challenge we encountered in this procedure was that the guide was not strong enough to carry the cannula and even though the space you created in the trachea was large enough, it was difficult to place the cannula. To make this step easier; we inserted a sterilized feeding tube over the guide and place the cannula through

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Assoc. Prof. Dr. Ufuk Ateş,  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Surgery, Ankara, Turkey  
Phone: +90 312 595 62 02 E-mail: drufukates@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-6591-7168  
Received/Geliş: 28.08.2019 Accepted/Kabul: 25.10.2019

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine  
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.  
All content are under CC BY-NC-ND license.



that. The aim of this study is to present our development in the step which we struggled most of this technique.

## Materials and Methods

Ethics Committee Approval was not obtained because the study is retrospective. Children who underwent PT under rigid bronchoscopy between 2017-2019 were included to study. Demographic data of the children and outcomes of the procedures were recorded.

### Technique

A night before the procedure, feeding tubes of each size (8-10 and 12 Fr) are put into the freezer in their sterile coverage and let the tubes stay for at least 6 hours. They are removed from the freezer just before the procedure in order not to lose their hardness.

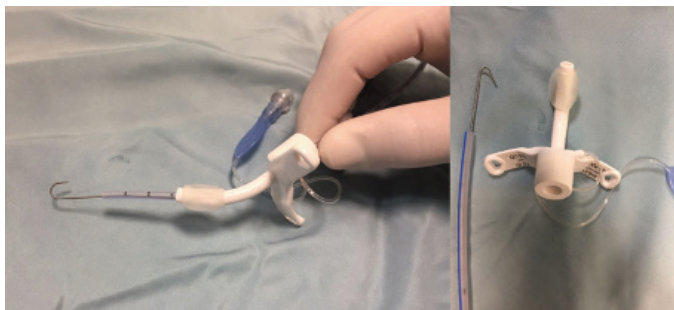
All procedures were under rigid bronchoscopy guidance. After puncturing, insertion of introducer needle and guide wire and separation of the tissue with the special separating forceps, 8,10 or 12 Fr feeding tube was inserted through the guide wire as the changed step and the cannula was placed through this tube. (Figure 1) After ensuring proper ventilation, the procedure was completed.

## Results

Among total of 35 children, there were 14 girls and 21 boys. Mean age was 54.8 months (2-207) and mean weight was 15.8 kg (3-42). The indications of tracheostomy were presented in Table 1. There were no complications intraoperatively or in early postoperative period (1 week). The mean follow-up time was 11.4 (1-22 months).

## Discussion

PT techniques have been evolved and become a more common procedure in pediatric age group recently (1,5). Since its first introduction to medical history in 100 BC by Asclepiades and the first known successful tracheotomy in 16<sup>th</sup> century



**Figure 1:** Feeding tube was inserted through the guide wire as the changed step and the cannula was placed through this tube

by Paul'Engine, tracheostomy procedure had been thought to be the last choice for desperate cases (6). But nowadays, tracheostomy may be performed to improve life quality of children and the parents. Among the indications as neurological disorders, infectious diseases, muscle diseases, etc. the most common indication in our study was necessity of long-term intubation (2,4).

PT under rigid bronchoscopy is a safe method in especially infants because of the esophageal injury and dislocation risks and that is the reason the authors prefer this method. The authors have published a case series with big number of patients in the past (2). In these procedures, one of the biggest struggle authors encountered was placing the cannula over through the guide wire. Even though the opening of trachea was adequate, the guide was sometimes not sufficient to carry the cannula. Thinking about this difficulty led us to place frozen feeding tubes through the guide wires before placing the cannulas. Under tracheostomy guidance, the risk of perforation of the posterior tracheal wall is low. Since the opening is dilated enough with the special separating forceps, the feeding is not used for dilatation but only for guidance. Afterwards placing the cannula is much easier because of having a stronger guide.

The complication rate of the procedure in the literature is 10-58% (4). The complications may be classified as major and minor and also intraoperative-early postoperative (first seven days) and late postoperative. As intraoperative complications, bleeding, tracheal or esophageal perforation may be counted (4,6). Among 16 cases in this study the authors did not encounter any intraoperative major or minor complications or

**Table 1: Indications of tracheostomy**

Indications	n
Chronic lung disease	13
Spinal muscular atrophy	3
Medullablastoma	3
Krabbe disease	1
Neuroenteric cysts	1
Congenital myasthenic syndrome	1
Falot tetralogy	1
Posterior fossa tumors	4
Spina bifida	1
Hypertrophic cardiomyopathy	1
Pulmoner hypertension	1
Mitochondrial myopathy	1
Walker walburg	1
Epilepsy	2
Congenital myopahty	1
Asphyxiation	1
n: Number of the patients	

early postoperative complications. Since the follow up period of the study is only 11.4 months (1-22 months) it is too early to comment on postoperative late complications even though there were not any for now. One of the mostly encountered postoperative complications of percutaneous tracheostomy method is accidental decannulation (7). The difficulty of placing the cannula may push the surgeon to perform unnecessary dilatation of tracheostomy site. Placing a more appropriate guide as feeding tube may also decrease this risk and the risk of accidental decannulation postoperatively.

### Study Limitations

The study has some limitations. It is a retrospective study with small number of patients.

## Conclusion

PT under rigid bronchoscopy is safe and feasible under experienced hands. Cannula placement through a frozen feeding tube is a new and facilitating method.

### Ethics

**Ethics Committee Approval:** Ethics Committee Approval was not obtained due to the study is retrospective.

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from the patients with regards they could be used in the scientific study before the operation.

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

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: E.E., U.A., K.B., G.G., F.S., A.Y., A.M.Ç., H.D., Concept: Ö.S.C., M.B.K., Design: A.Y., A.M.Ç., H.D., Data Collection or Processing: K.B., F.S., Analysis or Interpretation: Ö.S.C., Literature Search: E.E., U.A., G.G., Writing: E.E., U.A., K.B., M.B.K.

**Conflict of Interest:** The authors report no proprietary or commercial interest in any product mentioned or concept discussed in this article.

**Financial Disclosure:** No financial assistance was received to support this study.

## References

1. Majid A, Cheng GZ, Kent MS, et al. Evaluation of rigid bronchoscopy-guided percutaneous dilational tracheostomy a pilot study. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:789-794.
2. Gollu G, Ates U, Can OS, et al. Percutaneous tracheostomy by Griggs technique under rigid bronchoscopic guidance is safe and feasible in children. *J Pediatr Surg*. 2016;51:1635-1639.
3. Yaneza MMC, James HP, Davies P, et al. Changing indications for paediatric tracheostomy and the role of a multidisciplinary tracheostomy clinic. *J Laryngol Otol*. 2015;129:882-886.
4. Campisi P, Forte V. Pediatric tracheostomy. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25:191-195.
5. Wood D, McShane P, Davis P. Tracheostomy in children admitted to paediatric intensive care. *Arch Dis Child*. 2012;97:866-869.
6. De Trey L, Niedermann E, Ghelfi D, Gerber A, Gysin C. Pediatric tracheotomy: A 30-year experience. *J Pediatr Surg*. 2013;48:1470-1475.
7. Ogilvie LN, Kozak JK, Chiu S, Adderley RJ, Kozak FK. Changes in pediatric tracheostomy 1982-2011: A Canadian tertiary children's hospital review. *J Pediatr Surg*. 2014;49:1549-1553.

# Cerrahi Yolla Tedavi Edilen Myelomeningoselli Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of Surgically Treated Patients with Myelomeningocele

© Yavuz Selim Erkoç<sup>1</sup>, © Yavuz Erdem<sup>2</sup>, © Mehmet Akif Bayar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye

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

### Öz

**Amaç:** Nöral tüp defektleri santral sinir sisteminin en sık görülen konjenital malformasyonudur. Spinal malformasyonların saptanması, sınıflandırılması ve tedavilerinin planlanması nörolojik fonksiyonların prognozu açısından önemlidir. Bu çalışmada kliniğimizde myelomeningosel tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan 54 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, eşlik eden anomaliler, cerrahi zamanı, komplikasyon oranları, hastanede yatış süreleri kayıt edildi.

**Bulgular:** Çalışmamıza dahil edilen 54 hastanın 27'si (%50) kız, 27'si (%50) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 3,5 (1-22) gün bulundu. Yirmi bir (%38,9) ebeveyn arasında akrabalık vardı. Hastaların en sık lumbosakral bölgede (%50) myelomeningosel kesesi vardı. Kliniğimize kabul edilen 54 hastadan 15'i (%27,7) hastaneye doğumdan 72 saat sonra getirildiği için geç dönemde cerrahi uygulanmıştı. İlk 48 saatten sonra cerrahi onarım yapılan yenidoğanların hastanede yatış süresi daha uzundu ve komplikasyon oranları daha yüksekti. Hastaneye kabul edildiğinde, 10 (%18,5) hastada myelomeningosel kese bütünlüğü bozuktu. Kırk bir (%76) hastada hidrosefali vardı.

**Sonuç:** Myelomeningoselli hastaların erken dönemde tedavi edileceği bir merkeze yönlendirilmeleri, erken cerrahi tedavinin sağkalım ve yaşam kalitesi üzerine etkileri dikkate alındığında oldukça önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Myelomeningosel, Cerrahi Zamanı, Prognoz, Komplikasyonlar

### Abstract

**Objectives:** Neural tube defects are the most common congenital malformation of the central nervous system. Identification, classification and treatment of spinal malformations are important in terms of prognosis of the neural functions. In this study, the data of 54 patients who underwent surgical treatment for myelomeningocele in our clinic were evaluated retrospectively.

**Materials and Methods:** Demographic data, clinical characteristics, accompanying anomalies, timing of surgery, rates of complications, and length of hospital stay were recorded.

**Results:** Of the 54 patients included in our study, 27 (50%) were female and 27 (50%) were male. The mean age of the patients was 3.5 (1-22) days. There were consanguinity between 21 (38.9%) parents. The patients had myelomeningocele sac in the lumbosacral region (50%) at most. Since 15 (27.7%) out of the 54 patients that accepted to the clinic, were brought to the hospital 72 hours after birth, the late surgery was applied. Newborns who underwent surgical repair after the first 48 hours had longer length of hospital stay and higher complication rates. Ten (18.5%) patients had rupture of myelomeningocele sac on admission to hospital. Forty-one (%76) patients had hydrocephalus.

**Conclusion:** It is very important to refer patients with myelomeningocele to an appropriate medical center, where they will be treated in the early period, considering the effects of early surgical treatment on survival and quality of life.

**Key Words:** Myelomeningocele, Surgical Time, Prognosis, Complications

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Yavuz Selim Erkoç,  
Keçiören Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, Ankara, Türkiye  
Telefon: +90 505 801 35 39 E-posta: yavuzselimerkoc@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-5311-4525  
Geliş/Received: 13.10.2019 Kabul/Accepted: 16.10.2019



## Giriş

Canlı doğan bebeklerin yaklaşık olarak yüzde ikisinde önemli konjenital anomaliler saptanmakta ve bunun %60'ını santral sinir sistemine ait anomaliler oluşturmaktadır (1). Yenidoğan dönemi boyunca karşılaşılan en önemli nöral tüp defekti (NTD) myelomeningoseldir (MMC). NTD'de etyolojisinde genetik, çevresel ve anneye ait etyolojik faktörler suçlanmakla birlikte, sebep olan asıl faktör bilinmemektedir. Folik asit eksikliği, çinko eksikliği ve fetal alkol sendromu NTD gelişiminde bilinen risk faktörleridir. Ailenin çocuklarından birinde MMC varsa, doğacak olan her çocuk için risk artar.

MMC spinal kordun hafif olarak etkilenmesinden, çok şiddetli şekilde zarar görmesine kadar değişkenlik gösterebilir ve lezyon seviyesinin altındaki nörolojik defisitler çok değişik şekillerde ortaya çıkabilir (2). Çoğu zaman yaşam boyu kalıcı deformitelere yol açar. Defektin kapatılması için genel yöntem, nöral dokunun korunması, omuriliğin spinal kanal içine yerleştirilmesi ve defektin beş tabaka halinde kapatılmasıdır.

Bu çalışmada kliniğimize MMC nedeniyle yatırılan ve cerrahi tedavi uygulanan hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik verileri, nörolojik durumu, kese lokalizasyonu, yapılan cerrahi girişim, eşlik eden ek anomaliler, hastanede kalış süresi ve gelişen cerrahi komplikasyonlar kaydedildi.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroşirürji Kliniğinde, MMC tanısı nedeni ile cerrahi tedavi yapılan 54 yenidoğan incelenmiştir. Diastematomiyeli, miyelosel, lipomiyelosel ve lipomiyelomeningosel vakaları bu çalışmaya dahil edilmemiştir.

Olguların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların kranial bilgisayarlı tomografi (BT) ve spinal manyetik rezonans (MRG) tetkiklerine ait görüntülerde spinal kanal, spinal kord, vertebralar, çevre dokular, eşlik eden anomaliler ve/veya patolojiler değerlendirildi.

Hastaların hastaneye yatış zamanları, perinatal bilgileri (cinsiyet, doğum şekli, gestasyon haftası), anne ve baba yaşı, anne ve baba arasında akrabalık varlığı, kesenin özellikleri (yeri, rüptüre olup olmadığı), kese lokalizasyonu ve nörolojik durum, cerrahi zamanı, ventrikülo-peritoneal (V/P) şant uygulama zamanı ve gerekliliği, hastanede yatış süresi, eşlik eden ek anomaliler (hidrosefali, skolyoz, Pes ekinovarus, Chiari Malformasyonu, Korpus kollozum disgenezisi, siringomyeli) kayıt edildi.

### İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada elde edilen veriler SPSS 11.5 paket programı

ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için frekans (%), sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde, değişkenler normal dağıldığında Pearson korelasyon katsayısı, normal dağılmadığında ise Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.  $p < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

### Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların hastaneye başvurdıkları yaş dağılımının 1 ve 22 gün arasında olduğu görüldü. Geç başvurular cerrahinin gecikmesine neden olarak hasta sonuçlarını olumsuz etkilediği için başvuru zamanlaması dağılımı, gün aralıklarına göre yapıldı. 0-1 gün arasında 27 kişi (%50), 1-3 gün arası 12 kişi (%22,2), 3-7 gün arası 10 kişi (%18,5), 7-10 gün arası iki kişi (%3,7), 10-20 gün arası 2 kişi (%3,7), 20-30 gün arası 1 kişi (%1,8) hastaneye kabul edilmişti.

Başvuru anındaki kese lokalizasyonları Tablo 2'de verilmiştir. Hastalarda en çok (%50) lumbosakral bölgede MMC kesesi saptandı. MMC kese lokalizasyonlarına göre hastaların nörolojik durumları Tablo 3'de verilmiştir. Cerrahi müdahale sonrasında hiçbir hastanın mevcut nörolojik durumunda gerileme olmamıştı. Hastalarda görülen ek konjenital anomaliler Tablo 4'de verilmiştir. MMC ile birlikte en sık hidrosefali (41 hasta, %76) görülmüştür.

Kliniğimize yatan 13 hastanın (%24) ilk 48 saat içinde (erken cerrahi) opere edildiği, ortalama yatış süresinin 22,6 gün olduğu

**Tablo 1: Demografik veriler**

Cinsiyet	(n, %)	
Erkek	27 (%50)	
Kız	27 (%50)	
Doğum şekli (n, %)		
Sezeryan	30 (%55,6)	
Vajinal doğum	24 (%44,4)	
Preterm doğum (n, %)	12 (%22,2)	
Hastaneye başvuru yaşı (gün)	3,5 (1-22)	
Anne yaşı (yıl)	27,4 (16-44)	
Baba yaşı (yıl)	31,6 (20-45)	
Gebelik takibi olan hasta sayısı (n, %)	31 (%57,4)	
Anne baba arasında akrabalık varlığı (n, %)	21 (%38,9)	
Hastanede yatış süresi (gün)	30,7 (8-121)	
Nörolojik defisit	Parapleji	32 (%59,3)
	Parezi	9 (%16,7)
	Kuvvet kaybı yok	13 (%24)

Veriler ortalama (min-max) olarak verilmiştir

görüldü. Kırk bir hastanın 48 saatten sonra (geç cerrahi) opere edildiği ve ortalama yatış süresinin 33,3 gün olduğu görüldü. İlk 48 saatte opere edilen bir hastada (%7,6) yara yeri nekrozu gelişti. İki (%15,3) hastaya duraplasti + lomber drenaj takılmıştı. İlk 48 saatten sonra opere edilen hastalardan; iki hastaya (%4,8) duraplasti + lomber drenaj takıldı ve bir hastaya (%2,4) V/P shunt disfonksiyonu nedeniyle reoperasyon yapılmıştı. Sekiz hastada (%19,5) yara yeri nekrozu ve iki hastada (%4,8) subdural efüzyon gelişmişti.

Hastaların 18'ine (%33,3) sadece MMC kese eksizyonu yapılmıştı. On yedi hastaya (%31) aynı seansta MMC kese eksizyonu + V/P shunt takılması, 16 hastaya (%29,6) MMC kese eksizyonu farklı seansta V/P shunt takılması, üç hastaya (%5,5) V/P shunt takılması farklı seansta MMC eksizyonu operasyonları yapılmıştı. Hastaların 10'unda (%18,5) başvuru anında kese bütünlüğü bozuk, BOS akıntısı mevcuttu. Hastaların 11'inde (%20,3) yapılan cerrahi MMC kese eksizyonu sonrasında oluşan defekt tamiri için rekonstruktif cerrahi uygulandığı görüldü.

## Tartışma

Nöral tüp defekti vertebral sütunun açık kaldığı, sıklıkla omurilik tutulumlu doğumsal bir defektir. Klinik olarak en önemli olanı, spinal nöral tüpün embriyonik gelişim sırasında kapanmadığı MMC'dir. Açığa çıkan nöral doku dejenerer olur ve lezyon seviyesine göre değişen derecede nörolojik defisit gelişir. Dünya genelinde NTD prevalansının 10.000 canlı doğumda 18,6 (15,3-23,0) olduğu tahmin edilmektedir. Olguların yaklaşık %50'si fetal anomaliler nedeni ile elektif olarak sonlandırılmaktadır veya ölü doğmaktadır (3). NTD prevalansında, bölgenin demografik özelliklerden etkilendiği için önemli farklılıklar görülebilir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada NTD sıklığının 1000 canlı doğumda üç olduğu belirtilmiştir (4). Başka bir çalışmaya göre ise NTD sıklığı Kuzey (4,32/1000) ve Doğu Anadolu'da (4,54/1000) en yüksek iken Batı Anadolu'da (2,17/1000) en düşük bulunmuştur. Annenin eğitimine göre değerlendirildiğinde eğitimsiz anneler arasında 1000 canlı

doğumda 9,1'e kadar yükselmektedir (5). Çalışmamızdaki yenidoğanların önemli kısmına (%57,4) prenatal dönemde düzenli bir doktor kontrolü yapılmıştır. Bununla birlikte MMC saptandığında gebelik sonlandırılması yapılmamıştır. Bunun nedeni bazı gebeliklerde anomalinin geç dönemde açıklanması veya çoğunlukla sosyo-kültürel nedenlerden dolayı ebeveynlerin gebeliği sonlandırmak istenmemesi olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda MMC kesesinin lokalizasyonunun en sık lomber ve lumbosakral bölgede olduğu belirlendi ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü. Hastalarda MMC lokalizasyonuna bağlı olarak farklı derecelerde güçsüzlük ve paralizisi, motor ve duyu bozukluk ve cerrahi sonrası değişiklikler görülebilir. Nörolojik fonksiyonları stabilize edilmiş opere bir çocukta nörolojik fonksiyonların yeniden bozulması spinal kordun yeniden gergin hale gelmesi, disontogenetik kitleler ve hidromiyeli nedeni ile olabilir. Skar dokusu gelişmesi sonucu kordun tekrar gerginleşmesinin MRG ile demonstrasyonu zordur ve genellikle

**Tablo 4: MMC ile birlikte görülen konjenital anomaliler**

Hidrocefali	41 (%76)
Pes ekinovarus	16 (%29,6)
Chiari Malformasyonu	14 (%25,9)
Korpus kallozum disgenезisi	13 (%24)
Siringomyeli	7 (%12,9)
Hipotiroidi	4 (%7,4)
İnmemiş testis	3 (%5,5)
İnguinal herni	3 (%5,5)
Nörojenik mesane	2 (%3,7)
Skolyoz	2 (%3,7)
Hidronefroz	1 (%1,8)
Patent foramen ovale	1 (%1,8)
Bronkopulmoner displazi	1 (%1,8)
Pilor stenozu	1 (%1,8)
Strabismus	1 (%1,8)
Konjenital dakriostenoz	1 (%1,8)

MMC: Myelomeningosel

**Tablo 2: Kese lokalizasyonu**

Lokalizasyon	Servikal	Torakolomber	Lomber	Lumbosakral	Sakral
Hasta sayısı	1	8	14	27	4
Yüzde	%1,8	%14,8	%25,9	%50	%7,4

**Tablo 3: MMC kese lokalizasyonuna göre nörolojik durum**

	Servikal	Torakolomber	Lomber	Lumbosakral	Sakral
Paraplejik	-	8	6	18	-
Paratik	-	-	2	7	-
Kuvvet kaybı yok	1	-	6	2	4

MMC: Myelomeningosel

diğer tanıları dışlamak için uygulanır.

Myelomeningosel gelişiminde azalmış folat alımı, maternal antikonvulsan tedavi, maternal hipertermi, Diabetes Mellitus ve obezite gibi risk faktörleri bulunur. MMC etiolojisinde çevresel ve anneye ait faktörlerin yanında genetik faktörlerinde rol oynadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda ebeveynler arasında akrabalık ilişkisi, eksitus olan kardeş ve/veya preterm doğum öyküsü vardı. MMC'de birkaç tane gen tanımlanmasına rağmen, genetik bileşenin %60-70 olduğu tahmin edilmektedir (6).

Genel durumu iyi olan ve meningeal enfeksiyon belirtileri olmayan yenidoğanlarda, doğumdan hemen sonra MMC onarımı yapılmalıdır. Operasyon genellikle yaşamın ilk 48 saati içinde gerçekleştirilir. Cerrahinin 72 saatten daha sonraya ertelenmemesi önerilir (7-9). Cerrahi onarımdaki gecikme, şant malpozisyonu, SSS enfeksiyonu riskinde artış (10-12) ve daha kötü nörojenik mesane prognozu (13) ile ilişkilidir. İlk 5 gün içinde MMC onarımı yapılan yenidoğanlarda komplikasyon oranlarının daha düşük olduğu, hastanede yatış ve antibiyotik tedavi sürelerinin daha kısa olduğu görülmüştür. Bu nedenle perinatal dönemde MMC tanısı konulan hastalarda en kısa sürede cerrahi onarım önerilmektedir (14). Prenatal MMC onarımı postnatal MMC onarımı ile karşılaştırıldığında şant ihtiyacının azalması ve daha iyi motor fonksiyonlarla sonuçlanır. Bununla birlikte prenatal cerrahi oligohidramnios, korioamniyotik ayrılma, plasental abrupsiyon ve spontan membran rüptürüne neden olarak preterm doğum ve maternal morbidite riskini artırır (15). Çalışmamızda ilk 48 saatten sonra cerrahi onarım yapılan hastaların hastanede yatış süresi daha uzundu ve komplikasyon oranları daha yüksekti. Bu sonuçlar dikkate alındığında menenjit ve ventrikülit yönünden ciddi riskler taşıyan hastalarda erken dönemde cerrahi tedavi uygulanması hasta sonuçlarını iyileştirebilir.

MMC'si olan hastaların çoğunda yaşamın ilk yılında şant yerleştirilmesi gerekir ve şant oranı %42,6 ile %95,5 arasında değişmektedir (16). Çalışmamıza dahil edilen hastaların %66,6'sına V/P şant takılmıştı ve bu hastaların da %31'ine aynı seansta MMC onarımı yapılmıştı. V/P şant takılırken birlikte MMC onarımının yapılması veya zamanlama ile ilgili genel bir fikir birliği yoktur. Hastaların çoğunluğunda hidrosefali tedavisi MMC onarımını takiben genellikle daha sonraya ertelenir. Her iki prosedürün birlikte uygulanması ile intrakraniyal hipertansiyonunun azaltılması ve yara iyileşmesinin hızlandırılması amaçlanır.

Hidrosefali doğumda var olabilmekle birlikte, çoğunlukla cerrahiden 2-3 gün sonra ortaya çıkar ve %85-90'e ulaşan yüksek oranlarda MMC ile ilişkilidir. Akuaduktus serebri stenozu, dördüncü ventrikül çıkış tıkanıklığı, posterior fossada subaraknoid boşlukların obliterasyonu veya tentorial çentikteki ostrüksiyonlar gibi birçok faktör hidrosefali oluşumuna katkıda bulunabilir. Hidrosefali tedavisi için şu anda mevcut olan cerrahi

yöntemler arasında, ventrikülo-peritoneal (V/P) şant, en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Standart V/P şant intrakraniyal hipertansiyonun azalmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda cerrahi onarım bölgesinde serebrospinal sıvı sızıntısını ve birikimini önleyerek yara iyileşmesine de katkıda bulunur (7,8). Çalışmaya dahil edilen hastalarda %76 oranında hidrosefali saptanmasına rağmen V/P şant yerleştirilen hasta oranı %66 idi. Aradaki bu fark MMC eksizyonu yapıldıktan sonra mevcut hidrosefalisinin klinik takibi yapılan hastalar nedeniyle görüldü. Bu hastaların takiplerinde kafa içi basınç artışı sendromu bulguları, baş çevresi ölçümünde hızlı bir büyüme, ön fontanelde kabarıklık ve gerginlik ve BT'de ventriküler indeks değişikliği görülmemişti. Bu hastalarda yakın klinik takip yapılarak V/P şant ihtiyacının azaltılabileceğini ve ilişkili komplikasyonların önlenebileceğini düşünmekteyiz.

## Sonuç

Günümüzde MMC görülme sıklığı intrauterin dönemde tanı konulması, erken dönemde gebeliğin sonlandırılması ve gebelikte folik asit kullanımı ile azalmıştır. MMC'nin prenatal onarımının hasta sonuçlarını iyileştirdiği gösterilsede, tedavide rutin bir uygulama haline gelememiştir ve NTD'nin gebelik sırasında tanısı her zaman mümkün olmayabilir. Bu nedenle yenidoğan döneminde MMC tanısı alan hastaların eşlik eden konjenital anomaliler açısından değerlendirilmesi ve erken dönemde tedavi edilmesi nörolojik fonksiyonları ve yaşam kalitesini iyileştirebilir.

## Etik

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma için Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alınmıştır (onay no: 3550).

**Hasta Onayı:** Çalışmamıza dahil edilen tüm hastaların verilerinin retrospektif değerlendirilmesi için Başhekimlik Onam Formu alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışındaki kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

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

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

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

## Kaynaklar

1. Baker S. Neural tube defects. In: Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery, 3rd ed. Florida: Greenberg Graphics Inc. 1994;157-168.

2. Shaer CM, Chescheir N, Schulkin J. Myelomeningocele: a review of the epidemiology, genetics, risk factors for conception, prenatal diagnosis, and prognosis for affected individuals. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:471-479.
3. Blencowe H, Kancherla V, Moorthis S, et al. Estimates of global and regional prevalence of neural tube defects for 2015: a systematic analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1414:31-46.
4. Tomatir AG, Kiray Vural B, Acikbas I, et al. Registries of cases with neural tube defects in Denizli, Turkey, 2004-2010. *Genet Mol Res.* 2014;20:13:8537-8543.
5. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığı ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* 2004;47:79-84
6. Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, et al. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;30:1:15007.
7. Park T. Myelomeningocele. In: Albright L, Pollack I, Adelson D (eds) *Principles and practice of pediatric neurosurgery.* Thieme: New York.;1999. pp 291-232.
8. Cohen AR, Robinson S. Early management of myelomeningocele. In: McLone DG (ed) *Pediatric neurosurgery.* Saunders: Philadelphia.;2001. pp 241-258.
9. Charney EB, Weller SC, Sutton LN, et al. Management of the newborn with myelomeningocele: time for a decision-making process. *Pediatrics.*1985;75:58-64.
10. Talamonti G, D'Aliberti G, Colice M. Myelomeningocele: longterm neurosurgical treatment and follow-up in 202 patients. *J Neurosurg.* 2007;107(5 Suppl):368-386.
11. Mirzai H, Ersahin Y, Mutluer S, et al. Outcome of patients with myelomeningocele: the Ege University experience. *Childs Nerv Syst.* 1998;14:120-123.
12. Bowman RM, McLone DG. Neurosurgical management of spina bifida: research issues. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16:82-87.
13. Tarcan T, Onol FF, Ilker Y. The timing of primary neurosurgical repair significantly affects neurogenic bladder prognosis in children with myelomeningocele. *J Urol.* 2006;176:1161-1165.
14. Oncel MY, Ozdemir R, Kahilogullari G, et al. The Effect of Surgery Time on Prognosis in Newborns with Meningomyelocele. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012;51:359-362.
15. Adzick NS, Thom EA, Spong CY, et al. A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *N Engl J Med.* 2011;364:993-1004.
16. Marreiros H, Loff C, Calado E. Who needs surgery for pediatric myelomeningocele? A retrospective study and literature review. *J Spinal Cord Med.* 2015;38:626-640.



# ***Bacillus Cereus*'un Etken Olduğu Travma İlişkili Yara Enfeksiyonu**

## Traumatic Wound Infection Caused By *Bacillus Cereus*

Elif Oğuzman<sup>1</sup>, Hikmet Çetin<sup>2</sup>, Mahmut Kalem<sup>2</sup>, Zeynep Ceren Karahan<sup>1</sup>, Ebru Evren<sup>1</sup>, Ebru Us<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

*Bacillus cereus*, toprak, toz ve çamur, çürüyen organik madde, tatlı ve tuzlu sular, sebzeler ve fomitler de dahil olmak üzere doğada yaygın olarak bulunan, aerobik, endospor oluşturan Gram-pozitif çomaktır. Klinik örneklerden izole edildiğinde genellikle "kontaminant" olarak yorumlanır. Ancak hem gastrointestinal hem de ekstraintestinal enfeksiyonlarda etken olarak da bulunabilmektedir. Bu olgu sunumunda, ateşli silah yaralanması sonucu gelişen tibia ve fibula kırığı nedeniyle opere edilen 35 yaşında diyabetik erkek hastada gelişen ve *B. cereus*'un etken olduğu post-travmatik yara enfeksiyonu sunulmuştur. *B. cereus* laboratuvarında her zaman kontaminant olarak kabul edilmemeli ve post-operatif ve post-travmatik yara enfeksiyonlarında etken olarak akılda bulundurulmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** *Bacillus cereus*, Yara Enfeksiyonu, Travma

### Abstract

*Bacillus cereus* is an aerobic, endospore-forming Gram-positive rod found widely in nature, including soil, dust and mud, rotting organic matter, fresh and salt water, vegetables and fomites. When isolated from clinical specimens it is often interpreted as a "contaminant". However, it may present as an etiological agent in both gastrointestinal and extraintestinal infections. In this case report, we have presented a post-traumatic wound infection due to *B. cereus* in a 35 year-old, diabetic patient who have applied to hospital with gunshot injury and operated due to tibia and fibula fractures. *B. cereus* should not always be considered as a contaminant when cultured in the laboratory and should be kept in mind as a pathogen especially post-operative and post-traumatic wound infections.

**Key Words:** *Bacillus cereus*, Wound Infection, Trauma

### Giriş

*Bacillus cereus*, doğada yaygın olarak bulunan, aerobik, sporlu, Gram-pozitif çomaktır (1). Virülansı genellikle düşüktür ve klinik örneklerden izole edildiğinde genellikle "kontaminant" olarak yorumlanır (2). Ancak, salgıladığı toksinlerle veya doku invazyonu yaparak besin zehirlenmesi yanı sıra, post-travmatik kutanöz ve subkutanöz enfeksiyonlar, nekrotizan fasiit, selülit, miyonekroz, akut ve kronik osteomyelit gibi lokal ve sistemik enfeksiyonlara da neden olmaktadır (1,3).

Bu yazıda *B. cereus*'un sebep olduğu post-travmatik bir yara enfeksiyonu olgusu sunularak konuyla ilgili literatür özetlenecektir.

### Olgu Sunumu

35 yaşında, Diabetes Mellitus'u olan erkek hasta, ateşli silah yaralanması sonrası sol ayak bileğinde tibia ve fibula kırığı nedeniyle acil servise getirildi. Muayenesinde; genel durumu orta, bilinci açık olan hastanın vital bulguları; nabız: 129/dak, solunum: 18/dak, kan basıncı: 83/65 mmHg olarak tespit edildi. Sol ayak bileğinde, geniş doku hasarı ve kemiğin ekspoze olduğu parçalı kırık mevcuttu. Yara distalinde nabızlar zayıf palpe edilmekteydi ve kapiller dolum mevcuttu.

Yara yeri 3000 cc serum fizyolojikle (SF) yıkandıktan sonra kısa bacak atele alınarak hastaya kristalize insülin ve intravenöz hidrasyon başlandı. Ayak/ayak bileği grafisinde sol distal

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Elif Oğuzman,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
E-posta: elifuzcudr@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-9385-8473  
Geliş/Received: 10.12.2019 Kabul/Accepted: 30.12.2019

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



tibia ve fibulada defektif cisim kırığı (Şekil 1, 2); bilgisayarlı tomografisinde sol tibia ve fibulada parçalı kırıklar, kırıklar düzeyinde peroneal arter ve tibialis anteriorda devamsızlık; Doppler ultrasonografisinde sol tibialis posterior arterinde artefakt saptandı.

Acil serviste ortopedi servisi tarafından değerlendirilen hasta Gustilo-Anderson Tip-3C açık tibia kırığı ön tanısıyla ameliyata alındı. Öncelikle sol kruris anterolateral ve medialdeki yaklaşık 10x5 cm boyutundaki yaralar SF'yle yıkanarak her iki yaradaki yabancı cisimler, nekrotik dokular debride edildi. Canlılığını kaybetmiş kas ve kemik dokuları temizlendi. İnstabil olan distal kısım için, skopi kontrolünde "A" frame tübüler eksternal fiksasyon uygulandı. Açıkta kalan yaralara vakum yardımcı kapama (VAC) pansuman uygulanarak yaralar geçici olarak kapatıldı. Kısa bacak atel yapılarak işlem sonlandırıldı. Operasyon sonrasında hastaya üç günde bir yıkama ve VAC pansumanı uygulandı. Pansuman sonrasında yara yeri görüntüsü Şekil 3 ve 4'te verilmiştir.



Şekil 1: Hastanın iki yönlü ayak/ayağ bileği grafisinde görülen sol distal tibia ve fibulada defektif cisim kırığı



Şekil 2: Hastanın iki yönlü ayak/ayağ bileği grafisinde görülen sol distal tibia ve fibulada defektif cisim kırığı

Postoperatif değerlendirmesinde parmaklarda dolaşımı iyi olan hastanın laboratuvar tetkikleri klinikle uyumlu olarak değerlendirildi. (Hb: 8 g/dL, Lökosit: 15.990, Nötrofil: 9.720/mm<sup>3</sup>, Lenfosit: 4.140/mm<sup>3</sup>, Glikolize Hb: %10,6, karaciğer fonksiyon testleri: normal, böbrek fonksiyon testleri: normal). Hastaya clexan, sefazolin ve insülin tedavisi başlandı. Postoperatif 15. günde, sol alt ekstremitte Doppler ultrasonografide dorsalis pedis arterinde ve kruris distalinde tibialis posterior arterinde akım saptanmaması ve laboratuvar tetkiklerinde sedimantasyon hızı:79 mm/saat, CRP: 15 mg/L, lökosit: 10.600/mm<sup>3</sup> olması üzerine, enfeksiyon şüphesiyle hastanın yara yerinden bir adet doku biyopsi kültürü alınarak klinik mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi.

Doku biyopsi örneğinden Gram boyalı preparatlar hazırlandı ve homojenizasyonun ardından kültür işlemleri gerçekleştirildi. Hazırlanan preparatlar, Previ Color Gram (BioMérieux, Fransa)

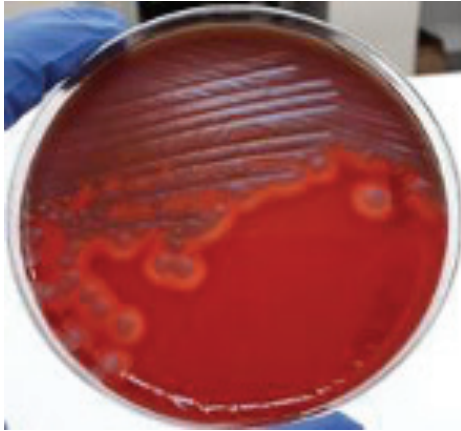


Şekil 3: Pansuman sonrası hastanın yara yeri görüntüsü



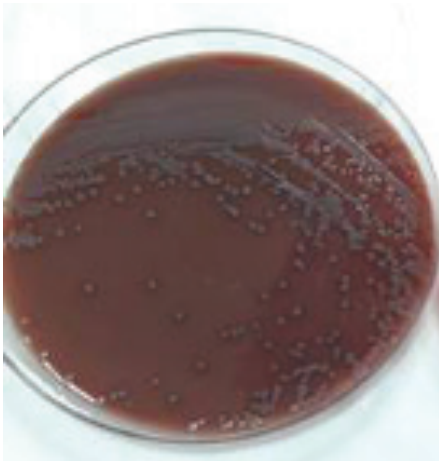
Şekil 4: Pansuman sonrası hastanın yara yeri görüntüsü

boyama cihazında boyanarak incelendi, 100x büyütmeyle her alanda bir-dokuz adet polimorf nüveli lökosit görüldü, epitel hücresi görülmedi (O skoru=3), 1000x büyütmeyle; Gram-pozitif basiller saptandı. Örnek %5 koyun kanlı agar (KKA) ve çikolata agar (ÇA) besiyerlerine ekilerek, KKA plakları 37 °C'de aerobik şartlarda ÇA plakları ise 37 °C'de %5 karbondioksitli ortamda inkübe edildi. Ayrıca örneklerden Brucella kanlı agar plaklarına yapılan ekimler anaerobik şartlarda 72 saat inkübe edildi. Aerobik kültür plaklarının 24 saat sonundaki üreme kontrolünde KKA plaklarında beta hemoliz zonlarıyla çevrili, mat-gri renkli ve düzensiz sınırları olan koloniler (Şekil 5), ÇA plaklarında 3-5 mm çapında, gri renkli koloniler tespit edildi (Şekil 6). Kolonilerden yapılan Gram boyalı preparatlarda Gram-pozitif basiller görüldü (Şekil 7). Yetmiş iki saat sonunda anerobik bakteri üremesi gözlenmedi. Kültür plaklarında üreyen mikroorganizmaların tür düzeyinde tanımlanma işlemi matriksi ile desteklenmiş lazer desorpsiyon/ionizasyon-uçuş zamanı



**Şekil 5:** Klinik örnekten yapılan aerobik kültürlerde *B. cereus* üremesi (KKA)

KKA: Koyun kanlı agar



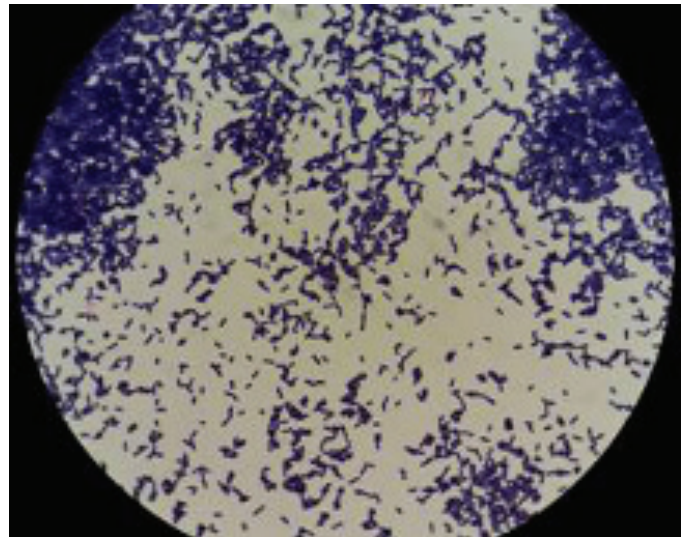
**Şekil 6:** Klinik örnekten yapılan aerobik kültürlerde *B. cereus* üremesi (ÇA)

ÇA: Çikolata agar

kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS, Bruker Daltonics, Bremen, Almanya) ile gerçekleştirilerek üreyen bakteri *B. cereus* olarak tanımlandı.

Hastanın klinik özelliklerinin değerlendirilmesi ve literatür taraması sonucunda *B. cereus*'un ateşli silah yaralanmalarında enfeksiyon etkeni olarak bulunabileceği ve doku yıkımıyla seyreden ağır enfeksiyonlar oluşturabileceğinin ortaya konması üzerine üreyen bakteriye antimikrobiyal duyarlılık testi uygulandı. Avrupa Antimikrobiyal Duyarlılık Testleri Komitesi (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; EUCAST) tarafından yayımlanan 2018 rehberinde (4) *B. cereus* için klinik eşik değerlerinin bulunmaması nedeniyle, *B. cereus* enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antimikrobiyaller literatür verisi ışığında belirlendi ve bunlar arasından laboratuvar da gradyent test şeritleri (GST; ETest, BioMerieux, Fransa) bulunan antimikrobiyaller seçilerek çalışıldı. Değerlendirilen antimikrobiyaller için tespit edilen minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri, EUCAST tarafından klinik eşik değeri bulunmayan izolatlar için kullanımı önerilen farmakokinetik/farmakodinamik (FK/FD) eşik değerler dikkate alınarak yorumlandı. Buna göre, MİK değerleri ampisilin ve penisilin: 32 µg/mL (direncili), sefotaksim: 0,75 µg/mL (duyarlı), imipenem: 0,047 µg/mL (duyarlı), vankomisin: 2 µg/mL (FK/FD eşik değeri bulunmadığından duyarlılık kategorisi bildirilmedi), linezolid: 1 µg/mL (duyarlı), siprofloksasin: 0,75 µg/mL (direncili) ve levofloksasin: 0,25 µg/mL (duyarlı) olarak tespit edilerek raporlandı. Literatürde klinik yararı bildirilmesine rağmen, GST'si bulunmaması nedeniyle klindamisin test edilemedi.

Üreme bildirimine üzerine hastanın sefozolin tedavisi kesilerek, ampirik olarak İV.3x600 mg klindamisin başlandı. Klindamisin tedavisi altında enfeksiyon parametreleri ve genel durumu düzelen hastada, antibiyogram sonuç raporuna göre tedavi



**Şekil 7:** Kolonilerden yapılan Gram boyalı preparatta izlenen gram-pozitif basiller (x1000 büyütme)

değişikliği yapılmadı. Klindamisin tedavisinin 12. gününde yara yerinin yeniden enfekte görünüm alması nedeniyle gönderilen yara kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi saptanması üzerine, tedaviye Tigesiklin 1x150 mg yükleme, 2x750 mg idame olacak şekilde devam edildi. İki hafta sonra tekrar edilen yara yeri kültüründe üreme saptanmadı.

Başvurunun 45. gününde, granülasyon dokusu oluşan lateraldeki yaraya inguinal bölgeden alınan "tam kalınlıkta deri grefti" uygulandı. Medialdeki yara sekonder iyileşmeye bırakıldı, genel durumu iyi olan hasta yatışının 52. gününde taburcu edilerek ayaktan poliklinik kontrollerine çağırıldı. Poliklinik kontrolleri sırasında medialdeki yaranın iyileşmediği görüldü. Bu bölgeye taburculuğunun dördüncü ayında rotasyonel flep uygulaması yapılarak açık yaralar kapatıldı. Flep dokusu olgunlaşınca; tübüler eksternal fiksator çıkarılarak, sirküler eksternal fiksatorle (ilizarov) uzatma operasyonu yapılması planlandı.

## Tartışma

*B. cereus*, doğada yaygın olarak bulunan, sporlu, aerobik-fakültatif anaerobik, Gram-pozitif, hareketli, 3-5 µm uzunluğunda, 1,0-1,2 µm genişliğinde, çomak formunda bakteridir. Santral-subterminal yerleşen *B. cereus* endosporları eliptik formdadır ve bakterinin olumsuz koşullara dayanıklı olmasını sağlamaktadır (5). Enterotoksinler, emetik toksin "cereulide", hemolizinler ve fosfolipaz-C'nin yanı sıra beta-laktamazlar, proteazlar ve kollajenazlar gibi ürettiği enzimler, *B. cereus*'un virülans faktörleri olarak bilinir (1). *B. cereus*'un neden olduğu enfeksiyonlar altı gruba ayrılmaktadır: 1) Lokal enfeksiyonlar; yanık, travma veya cerrahi sonrası gelişen yaralar ve göz enfeksiyonları, 2) Bakteriemi-sepsis, 3) Merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, 4) Respiratuvar enfeksiyonlar, 5) Endokardit-perikardit, 6) Gıda zehirlenmeleri (6).

*B. cereus*'un çevrede yaygın olarak bulunabilmesi, hastanelerde ve kliniklerde kontaminasyonun her zaman meydana gelebileceği anlamına gelir. Dışkı veya kusmuktan başka klinik materyallerden izole edilen *B. cereus* genellikle bir kontaminant olarak göz ardı edilmektedir, ancak literatürde giderek artan bir şekilde "etken" olarak bildirilmesi bu organizmaların patojenik potansiyeli olan bir tür olarak kabul edilmesi gerektiğini göstermektedir. Özellikle ilaç bağımlılarında, immüsupreselerde, yenidoğanlarda, protez implantları bulunanlarda, operasyon geçirenlerde, yanık ve travma sonrası gelişen yara enfeksiyonlarında ekstraintestinal enfeksiyonun nadir ancak ciddi bir nedeni olarak kabul edilmektedir (2).

Sporlarının geniş dağılımı nedeniyle açık yaraların sporlarla kontaminasyonu sonucunda yara enfeksiyonları oluşmaktadır (5). Yara kontaminasyonu, ortamdaki sporlarının mevcudiyetine bağlı olarak ilk travma esnasında olabileceği gibi özellikle silahlı

yaralanmalar, İV ilaç kullanımı, açık kırıklar, savaş yaraları, toprak ve su ile kontamine ilaç ve uyuşturucuların kullanımı, kontamine gazlı bez/hastane çarşafı/alçılar/implantlarla temas veya kontamine klorheksidin/povidon iyodin/alkol uygulamaları sonucunda sekonder olarak da enfeksiyon nedeni olabilmektedir (6). Travma geçiren bireylerde altta yatan hastalıkların varlığı bireyleri (örn. lösemi, orak hücre hastalığı, miyelodisplastik sendrom), nekrotizan fasiit ve miyonekrozu da içeren daha komplike *B. cereus* enfeksiyonlarına ve süperenfeksiyonlarına yatkın hale getirmektedir (3). Bu nedenle *B. cereus*, postoperatif ve posttravmatik yara enfeksiyonlarından üretildiğinde, etken olduğundan şüphelenilmesi gereken önemli bir patojendir. Özellikle yukarıda tanımladığımız olgudakine de benzer bir şekilde, İsviçre'de bir hastanenin ortopedi servisinde 19 aylık bir sürede, 24 hastada postoperatif ve post-travmatik yaralardan izole edildiği bildirilmiştir (7). Krause ve ark. (8) tarafından da yakın mesafe ateşli silah yaralanmaları sonrası *B. cereus* ile enfekte üç olgu rapor edilmiştir. Başvuru sırasında tüm hastalara streptokoksik ve anaerobik enfeksiyonu önlemek için antibiyotik (sefuroksim ve metronidazol) başlanılmasına rağmen hastaların tümünde, başvuruyu takip eden günlerde *B. cereus* ile ciddi doku enfeksiyonu geliştiği belirtilmiştir (8). *B. cereus*'un beta-laktamaz üretiminin penisilinleri ve sefalosporinleri etkisiz kılması nedeniyle, travmatik yaralardan izole edildiği durumlarda, beta-laktam olmayan bir ilacın (örneğin; siprofloksasin) erken uygulanması gerektiği vurgulanmaktadır (8). Başka bir çalışmada, ortopedi servisinde açık kırık nedeniyle yatan 41 hastadan *B. cereus* izole edilmiş ve başvuru sırasında açık kırığı olan hastalarda *B. cereus* için sistemik bir tarama yapılması ve bakteri izole edildiğinde beta-laktam olmayan bir antibiyotik kullanılması gerektiği belirtilmiştir (9). Kosta Rika'da enfekte travmatik yaralar üzerinde yapılan bir araştırmada, kültür sonuçlarında yaralardan *B. cereus*'un yüksek oranda izole edildiği (28/36) ve izolatların çoğunun nekrotik bir ekzotoksin ürettiği görülmüştür (10). Ağaç dalından kaynaklanan delici yumuşak doku yaralanması sonrası *B. cereus*'a bağlı ciddi yumuşak doku enfeksiyonu olguları da bildirilmiştir (11). Bu olgu *B. cereus*'un sebep olduğu yara enfeksiyonunun doku için oldukça tahrip edici olduğunu ve enfeksiyonun yayılımını önlemek için geniş eksizyonel debridman yapılmasını veya etkilenen ekstremitenin amputasyonunu gerektirebileceğini göstermiştir (11). Başka bir çalışmada kaza sonrası kolunda kırık oluşan bir hastanın yara yerinde Gram-pozitif basil görülmesi üzerine klostridyal miyonekroz düşünülen bir hastaya amputasyon yapılarak, penisilin ve hiperbarik oksijen tedavisine başlanılmış ancak kültürde *B. cereus* üremesi üzerine oksijen tedavisi kesilerek antimikrobiyal tedavi değiştirilmiştir (12). Bu raporda klinik, klostridyal gazlı gangrene benzetilmiş ve *B. cereus*'un, fulminan seyirli yumuşak doku enfeksiyonuna yol açabileceği gösterilmiştir (12).

*B. cereus*'un antimikrobiyal duyarlılığına ilişkin çok az çalışma yapılmıştır. Geniş spektrumlu beta-laktamaz üreterek penisilinler, sefalosporinler ve beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarına dirençlidir (13). Aminoglikozidler, klindamisin, vankomisin, kloramfenikol, imipenem, florokinolonlar, eritromisin, rifampin, linezolid ve daptomisin *B. cereus*'a etki edebilmektedir (13). Bizim olgumuz da yapılan çalışmalara paralel olarak, levofloksasin, imipenem ve linezolidde duyarlı olup tüm beta-laktam grubu antibiyotiklere dirençliydi ve vankomisin için MİK değeri 2 µg/mL olarak saptanmıştı. Ampirik olarak başlanan klindamisin tedavisinden klinik olarak fayda görmesi nedeniyle tedavi protokolünde değişiklik yapılmayan hastamızda etken başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmıştı. Bununla birlikte gelişen enfeksiyon nedeniyle hastaneden yatış süresi uzayan hastada *A. baumannii* ile yaranın enfekte olması, yeni ve daha pahalı tedavilerin uygulanmasının gerekmesi ve hastanede yatış süresinin daha da uzaması, bu hastada *B. cereus* enfeksiyonunun yol açtığı komplikasyonlar olarak da değerlendirilebilir.

Bu olgu ile, *B. cereus*'un, laboratuvarında her zaman kontaminant olarak kabul edilmemesi, klinik açıdan uygun örneklerde üretildiğinde, hastanın klinik durumuna göre gerçek bir patojen de olabileceğinin akılda bulundurulması gerekliliği vurgulanmıştır. Beta-laktamaz üretimi nedeniyle beta-laktam grubu antibiyotiklere doğal dirençli olduğundan özellikle postoperatif ve post-travmatik yara enfeksiyonlarında *B. cereus*'dan şüphelenilmesi durumunda tedavi protokolüne duyarlı olduğu antimikrobiyallerin eklenmesinin klinik önemi unutulmamalıdır.

#### Etik

**Hasta Onayı:** Geriye dönük bir çalışma olduğundan dolayı çalışma için onam alınmamıştır.

#### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: H.Ç., M.K., Konsept: E.O., H.Ç., M.K., Z.C.K., E.E., E.U., Dizayn: E.O., H.Ç., M.K., Z.C.K., E.E., E.U., Veri Toplama veya İşleme: E.O., H.Ç., M.K., Z.C.K., E.E., E.U., Analiz veya Yorumlama: E.O., H.Ç., M.K., Z.C.K., E.E., E.U., Literatür Arama: E.O., Z.C.K., Yazan: E.O., H.Ç., M.K., Z.C.K.

**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. Ehling-Schulz M, Koehler TM, Lereclus D. The *Bacillus cereus* group: *Bacillus* species with pathogenic potential. *Microbiology spectrum*. 2019;7.
2. Drobniewski FA. *Bacillus cereus* and related species. *Clinical microbiology reviews*. 1993;6:324-338.
3. Procop GW, Church D, Hall G, Janda W. *Koneman's Color Atlas and Textbook of Diagnostic*: Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
4. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.1, 2018. <http://www.eucast.org>.
5. Kotiranta A, Lounatmaa K, Haapasalo M. Epidemiology and pathogenesis of *Bacillus cereus* infections. *Microbes and infection*. 2000;2:189-198.
6. Bottone EJ. *Bacillus cereus*, a volatile human pathogen. *Clinical microbiology reviews*. 2010;23:382-398.
7. Åkesson A, Hedström SÅ, Ripa T. *Bacillus cereus*: a significant pathogen in postoperative and post-traumatic wounds on orthopaedic wards. *Scandinavian journal of infectious diseases*. 1991;23:71-77.
8. Krause A, Freeman R, Sisson P, Murphy O. Infection with *Bacillus cereus* after close-range gunshot injuries. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 1996;41:546-548.
9. Dubouix A, Bonnet E, Alvarez M, Bensafi H, Archambaud M, Chaminade B, et al. *Bacillus cereus* infections in traumatology-orthopaedics department: retrospective investigation and improvement of healthcare practices. *Journal of infection*. 2005;50:22-30.
10. Dryden M. Pathogenic role of *Bacillus cereus* in wound infections in the tropics. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1987;80:480-481.
11. Darbar A, Harris IA, Gosbell IB. Necrotizing infection due to *Bacillus cereus* mimicking gas gangrene following penetrating trauma. *Journal of orthopaedic trauma*. 2005;19:353-355.
12. Johnson DA, Aulicino P, Newby JG. *Bacillus cereus*-induced myonecrosis. *The Journal of trauma*. 1984;24:267-270.
13. Ikeda M, Yagihara Y, Tatsuno K, Okazaki M, Okugawa S, Moriya K. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Bacillus cereus* blood stream infections. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2015;14:43.

# Çocuklarda Nadir Görülen Bir Durum: Diş Aspirasyonu

## A Rare Condition in Children: Tooth Aspiration

© Gizem Özcan<sup>1</sup>, © Anar Gurbanov<sup>2</sup>, © Gülnur Göllü<sup>2</sup>, © Özlem Selvi Can<sup>3</sup>, © Nazan Çobanoğlu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Yabancı cisim aspirasyonu çocuk ve erişkin yaşta gerçekleşebilir ve asemptomatik olabileceği gibi ciddi solunum yolu komplikasyonlarına hatta ölüme neden olabilir. Diş aspirasyonu yaşlılarda, motormental geriliği olan hastalarda ve nörolojik hastalıkları olanlarda sıklıkla gerçekleşebilirken; tüm yabancı cisim aspirasyonları arasında düşük bir orana sahiptir. Altı hafta önce ateş, balgamlı öksürük ve hırıltı şikayeti başlayan; bu nedenle oral antibiyotik, inhale kortikosteroid ve salbutamol tedavisi uygulanan; ateşi düşen ancak öksürüğü geçmeyen 10 yaşında erkek hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, kalp tepe atımı: 96/dk, solunum sayısı: 16/dk, nabız oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonu %100 saptandı ve solunum sistem muayenesinde sol hemitoraksta arkadan dinlemekle tüm alanlarda ronküs duyuldu. Akciğer grafisinde sol hilus bölgesinde 1x0,5 cm büyüklüğünde radyopak alan görüldü. Yapılan fleksibl bronkoskopi sırasında sol alt lob bronşu girişinde etrafı koyu mukoz sekresyonla kaplı yabancı cisim görüldü. Ardından rijit bronkoskop ile çıkarılan yabancı cisimin bir adet molar diş olduğu görüldü. İşlem sonrası aile ile tekrar görüşüldüğünde hastanın öksürük şikayetinin başlamasından iki hafta önce lokal anestezi ile iki adet diş çekimi yapıldığı, çekim sırasında öğürme ardından ani öksürmesinin olduğu, dişlerden birinin aileye teslim edilmesine rağmen diğer dişin aileye verilmeyeceği öğrenildi. Bronkoskopi sonrası uygun oral antibiyotik tedavisi ile takibe alınan hastanın şikayet ve bulguları tamamen kayboldu. Sağlıklı çocuklarda yabancı cisim aspirasyonları arasında diş aspirasyonunun çok sık olmaması sebebiyle olgumuz sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Yabancı Cisim Aspirasyonu, Çocuklar, Diş

### Abstract

Foreign body aspiration can occur in children and adults and can be asymptomatic or cause serious respiratory complications and even death. Tooth aspiration can occur frequently in the elderly, in patients with motor-mental retardation and in patients with neurological diseases; it has a low ratio between all foreign body aspirations. A 10-year-old male patient presented with fever, wet cough and wheezing six weeks before his admission. He had chronic cough although he was treated with oral antibiotherapy, inhaled corticosteroids and salbutamol. The patient's history and family history were unremarkable. On physical examination, his general condition was good, heart rate: 96/min, respiratory rate: 16/min, oxygen saturation measured by pulse oximeter was 100%, and respiratory system examination revealed rhonchi in all areas of the left hemithorax. Chest X-ray revealed a 1x0.5 cm radiopaque area in the left hilus region. During the flexible bronchoscopy, foreign body covered with thick mucous secretion was observed at the entrance of the left lower lobe bronchus. Subsequently, the foreign body extracted with rigid bronchoscope was found to be a molar tooth. After the procedure, his family was interviewed again and it was learned that the patient had two teeth extractions with local anesthesia two weeks before the onset of the cough. It was learned that there was sudden coughing after retching, one of the teeth was delivered to the family and the other tooth was not given to the family. After bronchoscopy, he was followed up with appropriate oral antibiotherapy and his symptoms disappeared completely. Tooth aspiration is not common among foreign body aspirations in healthy children therefore this case report is presented.

**Key Words:** Foreign Body Aspiration, Children, Tooth

Bu olgu sunumu 4. Çocuk Göğüs Hastalıkları Kongresi'nde (09-11 Ekim 2019, Antalya) elektronik poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Gizem Özcan,  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Telefon: +90 312 595 57 44 E-posta: gizemaltay87@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-9063-4063  
Geliş/Received: 13.11.2019 Kabul/Accepted: 19.12.2019



©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.

## Giriş

Yabancı cisim aspirasyonu çocuk ve erişkin yaşta karşılaşılabilen hayatı tehdit edici acil durumlardan biridir. Asemptomatik olabileceği gibi ciddi solunum yolu komplikasyonlarına hatta ölüme neden olabilir (1). Yabancı cisim aspirasyonu her yaşta oluşabilmesine rağmen sıklıkla 1-3 yaş arası çocuklarda görülmektedir (2). Diş aspirasyonu ise çoğunlukla maksillofasiyal yaralanmalar ya da ağız içi müdahaleler sonucunda gözlenmektedir. Diş aspirasyonu yaşlılarda, motor-mental geriliği olan hastalarda ve nörolojik hastalıkları olanlarda sıklıkla gerçekleşebilirken, tüm yabancı cisim aspirasyonları arasında %0,4 gibi düşük bir orana sahiptir (3).

Bu yazıda, kronik öksürük nedeniyle başyuran ve yabancı cisim aspirasyonu tanısı alan 10 yaşında erkek olgu; öykü alma, fizik muayene ve akciğer grafisinin yabancı cisim aspirasyonu tanısını koymadaki önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

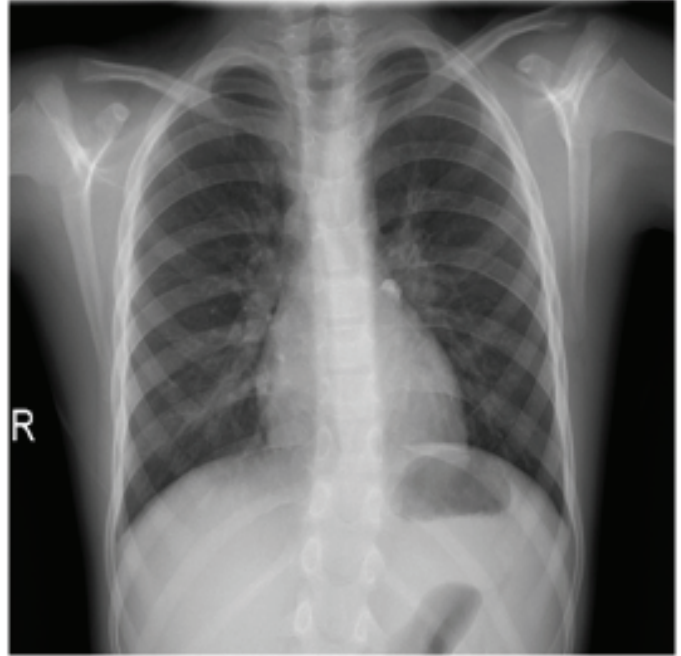
## Olgu Sunumu

Altı hafta önce ateş, balgamlı öksürük ve hırıltı şikâyeti başlayan, bu nedenle iki kez 10 günlük oral antibiyotik ve bir kez de inhale kortikosteroid ve salbutamol tedavisi uygulanan, ateşi düşen ancak öksürüğü geçmeyen 10 yaşında erkek hastanın özgeçmişinden 28 haftalık olarak sezaryen ile ikiz eşi olarak doğduğu bir ay süreyle yenidoğan ünitesinde kuvöz bakımı aldığı, nöromotor gelişiminin yaşlıları ile uyumlu olduğu, kronik bir hastalığının olmadığı öğrenildi. Soy geçmişinde özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, kalp tepe atımı: 96/dk, solunum sayısı: 16/dk, nabız oksimetre ile bakılan oksijen saturasyonu %100 saptandı ve solunum sistem muayenesinde sol hemitoraksta arkadan dinlemekle tüm alanlarda ronküs duyuldu. Akciğer grafisinde sol hilus bölgesinde 1x0,5 cm büyüklüğünde radyopak alan görüldü (Şekil 1). Kalsifiye hiler lenfadenopati olasılığı nedeniyle tüberküloz ayırıcı tanısı için hastaya tüberkülin deri testi yapıldı, anerjik olarak sonuçlandı.

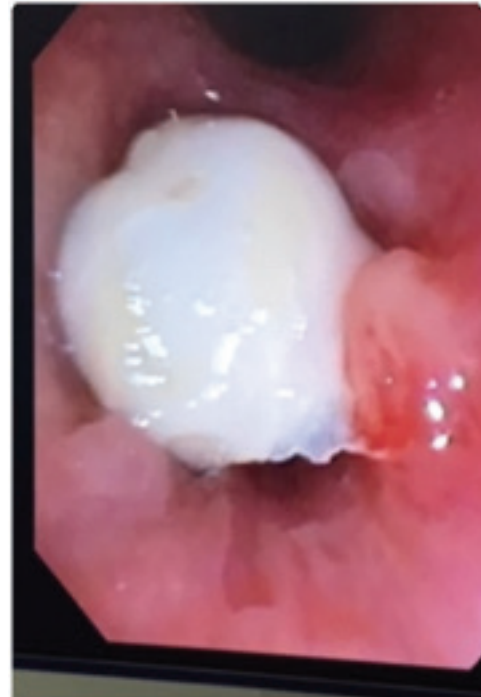
Yapılan fleksibl bronkoskopi sırasında sol alt lob bronşu girişinde etrafı koyu mukoz sekresyonla kaplı yabancı cisim görüldü. Ardından rijit bronkoskop ile çıkarılan yabancı cisimin bir adet molar diş olduğu görüldü (Şekil 2). İşlem sonrası aile ile tekrar görüşüldüğünde hastanın öksürük şikâyetinin başlamasından iki hafta önce lokal anestezi ile iki adet diş çekimi yapıldığı, çekim sırasında öğürme ardından ani öksürmesinin olduğu, dişlerden birinin aileye teslim edilmesine rağmen diğer dişin aileye verilmediği, dişin hasta tarafından yutulmuş olduğu bilgisinin iletildiği öğrenildi. Bronkoskopi sonrası uygun oral antibiyotik tedavisi ile takibe alınan hastanın şikâyet ve bulguları tamamen kayboldu.

## Tartışma

Yabancı cisim aspirasyonu sıklıkla erken çocukluk döneminde görülmektedir. Çocuklar tarafından en sık aspire edilen cisimlerin başında fındık ve bakliyatlar gibi organik yabancı cisimler gelmektedir (2). 1920 yılında Hedblom (4), çekilmiş diş aspirasyonu olan 32 olgulu bir seri yayınlamıştır. Bu olgu



Şekil 1: Sol hilusta opak madde görünümü



Şekil 2: Bronş girişinde diş

serisinden sonra sınırlı sayıda diş aspirasyonu ile ilişkili çalışma literatürde yer almıştır. Zerrella ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada 265 hastanın sadece birinde diş aspirasyonu saptanmıştır. Yabancı cisim aspirasyonu değerlendirilmesi için başvuran 548 çocuk hastanın olduğu serinin bronkoskopik incelemesinde sadece bir olguda diş tespit edilmiştir (6). Çocuklarda yabancı cisim aspirasyonları arasında diş aspirasyonunun çok sık olmaması sebebiyle olgumuz sunulmuştur.

Yabancı cisim aspirasyonu olan çocuk hastalarda en sık başvuru şikayeti öksürük iken %20 kadar hastanın asemptomatik olduğu bildirilmiştir (1,2). Yabancı cisim aspirasyonu sonrası ortaya çıkan belirtiler; aspirasyondan hemen sonra oluşan acil müdahale gerektiren belirtiler ve cismin solunum yolunda uzun süre varlığından kaynaklı kronik belirtiler şeklinde olabilir. En karakteristik acil belirti öksürük ve öksürük ile ilişkili olarak dispne, siyanoz, hırıltılı solunum, göğüste ağrı ve bulantıdır. Geç dönemde yabancı cisim trakeobronşiyal sistemde takılıp kalır ve nonspesifik irritatif semptomlara neden olur. Bu durumda hastada balgamın eşlik ettiği öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı gelişebilir (4). Yabancı cisim aspirasyonu tanısında öykü ve fizik muayene ile tanıdan şüphelenip radyografi ile tanının desteklenmesi önerilmektedir. Gözden kaçırılmış ya da yanlış tanı almış olgular çoğunluktadır (7). Olgumuzun tarafımıza başvurusundan önce üç kere hastane başvurusu sonucunda akut alt solunum yolu enfeksiyonu ve astım olarak değerlendirilerek antibiyotik tedavisi ve inhaler tedavi alma öyküsü mevcuttu. İlk alınan öyküde ailenin diş çekimi bilgisini vermemesine rağmen hastanın tek taraflı patolojik solunum seslerinin olması ve akciğer grafisindeki radyopak cisim görünümü nedeniyle yabancı cisim aspirasyonu ayırıcı tanısı için hastaya bronkoskopi yapıldı ve diş tespit edildikten sonra aile tarafından aspirasyon öyküsü doğrulandı. Aspire edilen dişler ve metal nesnelere radyografilerde açıkça görülebilir. Bununla birlikte; plastik, gıda gibi radyolusen materyalin aspirasyonundan şüphelenildiğinde tanı daha zor olacaktır. Bu durumda anamnez derinleştirilerek şüpheli aspirasyon olayı tekrar sorgulanmalı ve özellikle solunum sistemi muayenesinde sebat eden ve/veya tek taraflı dinleme bulgusu varlığında yabancı cisim aspirasyonundan şüphelenilmelidir.

## Sonuç

Çocuk hastalarda uzun süren öksürük şikayetinde tedavi yanıtınsızlığında yabancı cisim aspirasyonu mutlaka ayırıcı tanıda akla getirilmeli; öykü ya da fizik muayene ile yabancı cisim aspirasyonundan şüphelenilmesi durumunda mutlaka radyografik inceleme yapılmalıdır. Tanın doğrulanması ve yabancı cismin çıkartılması için hastalara gecikmeden bronkoskopi yapılmalıdır.

### Etik

**Hasta Onayı:** Bu olgu raporunda sunulan tüm hastalardan ve hasta yakınlarından yazılı onam alınmıştır.

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

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: N.Ç., G.G., Ö.S.C., A.G., G.Ö., Konsept: G.Ö., Dizayn: G.Ö., Veri Toplama veya İşleme: G.Ö., Analiz veya Yorumlama: G.Ö., Literatür Arama: G.Ö., Yazan: G.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından bu makale ile ilgili bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için herhangi bir finansal destek almadıklarını bildirmişlerdir.

## Kaynaklar

1. Ciftci AO, Bingöl-Koloğlu M, Senocak ME, et al. Bronchoscopy for evaluation of foreign body aspiration in children. *J Pediatr Surg.* 2003;38:1170-1176.
2. Foltran F, Ballali S, Passali FM, et al. Foreign bodies in the airways: A meta-analysis of published papers. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2012;76 Suppl1:S12-19.
3. Wiseman NE. The diagnosis of foreign body aspiration in childhood. *J Pediatr Surg.* 1984;19:531-535.
4. Hedblom CA. Foreign bodies of dental origin in a bronchus pulmonary complication. *Ann Surg.* 1920;71:568-580.
5. Zerrella JT, Dimler M, McGill LC, et al. Foreign body aspiration in children: value of radiography and complications of bronchoscopy. *J Pediatr Surg.* 1998;33:1651-1654.
6. Black RE, Johnson DG, Matlak ME. Bronchoscopy-ic removal of aspirated foreign bodies in children. *J Pediatr Surg.* 1994;29:682-684.
7. Mallick MS. Tracheobronchial foreign body aspiration in children: A continuing diagnostic challenge. *Afr J Paediatr Surg.* 2014;11:225-228.



# Intraventricular Cavernoma

## İntraventriküler Kavernom

© Meltem Özdemir, © Alper Dilli, © Rasime Pelin Kavak, © Tuba Akdağ, © Esra Soyer GÜldoğan

University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey

### Abstract

Cerebral cavernomas are simple vascular malformations that are mostly located in the brain parenchyma and usually remain asymptomatic. With the incidence of 0.5%, they are the most commonly identified cerebral vascular malformations in general population. However, with only 138 reported cases to date, intraventricular cavernomas are exceptionally rare. They may either remain asymptomatic or cause serious clinical conditions depending on their size and location. Sectional imaging methods are essential in their diagnosis. And in symptomatic cases, complete surgical removal is the treatment of choice. Here, we present a 67-year-old lady with an intraventricular cavernoma in the third ventricle of whom the symptoms were mild and ambiguous and therefore we preferred close clinical and radiological follow-up instead of intervening.

**Key Words:** Intraventricular Cavernoma, Third Ventricle, Magnetic Resonance Imaging

### Öz

Serebral kavernomlar, pek çoğu beyin parankiminde yer alan ve sıklıkla asemptomatik kalan basit vasküler malformasyonlardır. Sıklıkları %0,5 olup genel popülasyonda en sık rastlanan serebral vasküler malformasyonlardır. Bununla birlikte, intraventriküler kavernomlar, bugüne dek sadece 138 olgu bildiri ile istisnai derecede nadir lezyonlardır. Asemptomatik olabilecekleri gibi, boyut ve lokalizasyonlarına bağlı olarak ciddi klinik tablolara da yol açabilirler. Tanıda, kesitsel inceleme metotları esastır. Ve semptomatik olgularda tedavi yöntemi, cerrahi olarak çıkarılmalarıdır. Burada, 67 yaşındaki bir bayanda, semptomları hafif ve belirsiz olan ve bu nedenle girişim yapmak yerine yakın klinik ve radyolojik takibi tercih ettiğimiz, üçüncü ventrikül yerleşimli bir intraventriküler kavernom olgusunu sunuyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** İntraventriküler Kavernom, Üçüncü Ventrikül, Manyetik Rezonans Görüntüleme

### Introduction

Cavernomas, also referred to as cavernous malformations, cavernous hemangiomas or cavernous angiomas, are simple vascular malformations consisting of thin-walled, ectatic, elastic fiber-free capillaries. While most of the lesions are considered as congenital, cases of cavernoma developed following brain surgery or radiotherapy have also been reported (1). They are usually small lesions measuring 2 mm to a few centimeters and often remain asymptomatic. However, they are also likely to produce symptoms that vary depending on their localization and size. With the incidence of 0.5%, cavernomas are the most commonly identified cerebral vascular malformations in general population. But, accounting for 2.5-10.8% of all cerebral

cavernomas, intraventricular cavernomas (IVC) are exceptionally rare lesions (2,3). Only 138 cases of IVC have been reported to date (1-5). IVCs may be detected at any age with a slight female predilection. And according to the previously reported cases, the lateral ventricles are the most common location of IVCs, followed by the third and fourth ventricles, respectively (5). Here, we present a 67-year-old lady with an IVC in the third ventricle.

### Case Report

A 67-year-old female patient with a 14-year history of hypertension and hypercholesterolaemia, which were both under good control, presented with the complaints of headache,

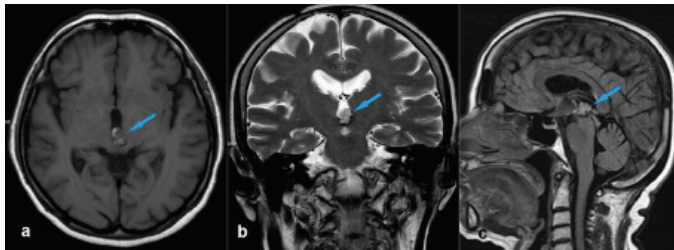
Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Meltem Özdemir,  
University of Health Sciences Turkey, Dışkapı Training and Research Hospital, Clinic of Radiology, Ankara, Turkey  
E-posta: meltemkaan99@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-7388-2871  
Received/Geliş: 17.12.2019 Accepted/Kabul: 22.02.2020

©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine  
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.  
All content are under CC BY-NC-ND license.

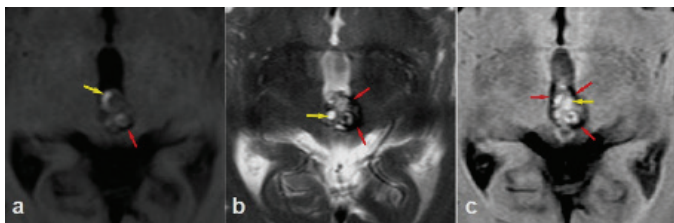


memory impairment and clumsiness over the last few years. Neurological examination findings were unremarkable. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a well-defined lobulated mass in the interpeduncular cistern measuring 15x14x12 mm (AP x TR x CC) which was protruding into the third ventricle (Figure 1). The mass showed heterogeneous low signal intensity in T1-weighted and high signal intensity in T2-weighted and fluid attenuation inversion recovery (FLAIR) sequences. In T1-weighted, T2-weighted, and FLAIR sequences, there were bright hyperintensities within the lesion. And a peripheral hypointense rim surrounding the mass was evident in all three sequences (Figure 2). A mild heterogeneous enhancement of the lesion was noted following intravenous gadolinium administration (Figure 3). Apart from the mass, the patient's MRI showed numerous atrophic and chronic ischemic changes throughout the brain parenchyma.

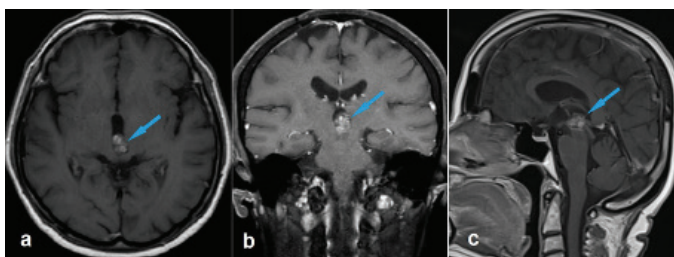
Based on the rather specific imaging findings, the patient was diagnosed as having an IVC. However, her complaints were attributed to the nonspecific atrophic and chronic ischemic



**Figure 1:** Axial T1-weighted (a), coronal T2-weighted (b) and sagittal FLAIR (c) images demonstrating a well-defined lobulated mass in the interpeduncular cistern (arrows). Note the lesion protrudes into the third ventricle (c)



**Figure 2:** Axial T1-weighted (a), T2-weighted (b) and FLAIR (c) images showing a mass with intralesional bright hyperintensities (yellow arrows) and a perilesional hypointense rim (red arrows)



**Figure 3:** Post-contrast axial (a), coronal (b) and sagittal (c) images show that the lesion shows mild heterogeneous enhancement following gadolinium administration (arrows)

changes, not to the IVC. So, no intervention was performed. But the patient was called for a third month MRI follow-up for IVC.

## Discussion

According to the previously reported cases, the mean maximum diameter of IVCs is about 2.6 cm and the larger ones are usually located in the lateral ventricles (5). Shirvani et al. (5) have pointed out that as a result of the absence of surrounding brain tissue as a barrier factor and frequent intralesional bleeding, IVCs grow more quickly compared to their parenchymal counterparts. While small IVCs usually remain asymptomatic, larger ones may cause serious clinical conditions depending on their location. It has been shown that the most common presentation of IVCs is the mass effect on the adjacent brain tissue. And IVCs, most commonly those located in the third ventricle, may cause hydrocephalus. Seizures, hemorrhage and neurological disorders are the other possible presentations of these rare vascular malformations (1-5). We presented a case of a relatively small IVC that was located in the posterior aspect of the third ventricle. The calibration of the ventricular system was within normal limits. The symptoms of the patient were rather mild and ambiguous. So, we attributed these long-standing unclear symptoms to the atrophic and chronic ischemic changes in the brain and therefore we preferred close clinical and radiological follow-up instead of intervening.

Sectional imaging methods are essential in the diagnosis of cerebral cavernomas. The parenchymal and intraventricular cavernomas show similar computed tomography (CT) and MRI characteristics. On CT, they appear as hyperdense masses with possible scattered calcifications. And they typically appear as popcorn-like lesions on MRI. Hyperintense foci which are usually evident on T1-weighted images represent methemoglobin. On T2-weighted images, a hypointense peripheral rim as the result of the paramagnetic effect of hemosiderin is usually present. This paramagnetic effect of hemosiderin can also be demonstrated as a marked low-signal area on T2-weighted gradient echo sequences in equivocal cases. Cavernomas usually show no or mild enhancement following intravenous gadolinium administration (6). Other intraventricular masses such as central neurocytoma, subependymoma, meningioma, subependymal giant cell astrocytoma and metastasis should be taken into consideration as the imaging differentials of IVC. In our case, typical popcorn-like appearance along with the intralesional hyperintense foci and hypointense rim were present. So, we easily established the diagnosis on routine brain imaging sequences.

Complete surgical removal is the treatment of choice in symptomatic cases of IVC (7,8). In recent years, endoscopic surgical approach to these cases has increasingly been used

(1,3,5,7). Endoscopic resection is recommended for IVCs located in the lateral ventricles, the interventricular foramina and to some extent the third ventricle (1). In our case, we preferred to follow the lesion without any intervention. However, the lesion in our case is located in a critical location for hydrocephalus. Considering the possibility of a rapid change in the clinical picture due to the increase in the mass volume due to bleeding in the following period, we planned close monitoring of the patient.

## Conclusion

While cavernomas are the most commonly identified cerebral vascular malformations in general population, their intraventricular forms are extremely rare. IVCs should always be taken into consideration in the imaging differentials of an intraventricular mass.

### Ethics

**Informed Consent:** Informed consent for publication was obtained from the patient.

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

### Authorship Contributions

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

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

**Financial Disclosure:** This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

## References

1. Fehrenbach MK, Kuzman P, Quaeschling U, et al. Endoscopic resection of an intraventricular cavernoma: a case report. *Int Med Case Rep J.* 2019;12:249-252.
2. Kumari S, Kumar S, Kamath MT. Intraventricular Cavernoma. *J Surg Surgical Res.* 2018;4:1-2.
3. Nigri F, Viana JDS, Ferreira Pinto PHDC, et al. Microsurgical Treatment of Intraventricular Cavernoma with Prior Planning Neuroendoscopy. *Case Rep Neurol.* 2018;10:1-6.
4. Beechar VB, Srinivasan VM, Reznik OE, et al. Intraventricular Cavernomas of the Third Ventricle: Report of 2 Cases and a Systematic Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2017;105:935-943.
5. Shirvani M, Hajimirzabeigi A. Intraventricular Cavernous Malformation: Review of the Literature and Report of Three Cases with Neuroendoscopic Resection. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2017;78:269-280.
6. Vandestein L, Drier A, Galanaud D, et al. Imaging findings of intraventricular and ependymal lesions. *J Neuroradiol.* 2013;40:229-244.
7. Faropoulos K, Panagiotopoulos V, Partheni M, et al. Therapeutic management of intraventricular cavernoma: Case series and review of the literature. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg.* 2015;76:233-239.
8. Akers A, Dahlem K, Flemming K, et al. Synopsis of Guidelines for the Clinical Management of Cerebral Cavernous Malformations: Consensus Recommendations Based on Systematic Literature Review by the Angioma Alliance Scientific Advisory Board Clinical Experts Panel. *Neurosurgery.* 2017;80:665-680.

# Thoracic Intradural Extramedullary Epidermoid Tumor: Two Rare Cases

## Torakal İntradural Ekstramedüller Epidermoid Tümör: Nadir İki Olgu

© Serdar Solmaz<sup>1</sup>, © Ümit Eroglu<sup>1</sup>, © Onur Özgür<sup>1</sup>, © İhsan Doğan<sup>1</sup>, © Orkhan Mammadkhanlı<sup>2</sup>, © Ayhan Attar<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey

<sup>2</sup>Medical Park Hospital, Clinic of Neurosurgery, Ankara, Turkey

### Abstract

Intradural epidermoid tumors of the spinal cord are commonly associated with spinal cord dysraphism or invasive procedures. The spinal epidermoid tumor, frequently located intradural extramedullary region, is typically found in the lumbar region, and its placement in the thoracic region is rare. Furthermore, it is rarely observed without underlying spinal dysraphism or invasive intervention.

The first case, a 52-year-old female patient was evaluated for back pain. On the thoracic magnetic resonance imaging (MRI) conducted, a 7-mm diameter intradural extramedullary non-enhancing nodular formation posterior to the T3 vertebra was detected. This lesion was completely excised via surgical intervention because of the increased size and the resultant hypoesthesia below T4 dermatome noted at follow-up.

The second case, a 31-year-old woman presented with new-onset weakness in both legs. Notably, she has a history of a spinal mass lesion in the thoracic region 5 years ago. Thoracic MRI was performed to examine the recurrence, and it revealed a hypointense mass lesion axial plane with intradural extramedullary circumferential enhancement in the left posterior T6 level. This lesion was completely removed. No recurrence was noted at follow-up, and the histopathological diagnosis confirmed an epidermoid tumor.

An isolated epidermoid tumor should be considered in the differential diagnosis of intradural -extramedullary mass lesions of the thoracic region. The tumor was successfully resected in its entirety via surgical intervention without any neurological deficit. Our cases support the fact that surgical resection is a crucial factor in recurrence.

**Key Words:** Epidermoid Cyst, Intradural Extramedullary Tumor, Spinal Cord Tumor, Thoracic Spine

### Öz

Spinal kordun intradural epidermoid tümörleri genellikle spinal kord disrafizmi veya invaziv prosedürlerle ilişkilidir. Sıklıkla intradural ekstramedüller yerleşimli olan spinal tümör genellikle lomber bölge yerleşimli olup torakal yerleşim nadir görülmektedir. Ayrıca, altta yatan spinal disrafizm veya invaziv girişim olmadan görülmesi oldukça nadirdir.

İlk olgu, 52 yaşında kadın hasta sırt ağrısı şikayeti ile tetkik edilmiş. Torakal manyetik rezonans görüntüleme (MRG), T3 vertebra posteriorunda intradural-ekstramedüller yerleşimli 7 mm çaplı, kontrastlanmayan nodüler oluşum saptandı. Takiplerinde boyut artışı olması ve T4 dermatom altı hipostezi gelişmesi üzerine cerrahi girişimle total olarak eksize edildi.

İkinci olgu, 31 yaşında kadın hasta yeni başlangıçlı her iki bacakta güçsüzlük şikayeti ile başvurdu. Hastanın 5 yıl önce torakal bölgeden spinal kitle nedeniyle operasyon öyküsü olması nedeniyle nüks açısından yapılan torakal MRG'sinde T6 seviyesinde spinal kord sol posteriorunda, intradural ekstramedüller çevresi kontrastlanan hipointens aksiyel düzlemde kitle lezyonu saptanmıştır. Hastanın aynı seviyeye yapılan yeni cerrahi girişim ile intradural ekstramedüller yerleşimli morfolojik olarak epidermoid tümör ile uyumlu kitle lezyonu total olarak eksize edildi. Histopatolojik olarak da epidermoid tümör olarak değerlendirilen hastanın ikinci operasyonla total rezeksiyon sonucu 1 yıllık takibinde nüks saptanmadı.

Torakal bölgenin intradural-ekstramedüller yerleşimli kitle lezyonlarının ayırıcı tanısında izole epidermoid tümör akılda tutulmalıdır. Olgularımızda güvenli total tümör rezeksiyonuyla rekürsanz ve nörolojik defisitsiz başarılı cerrahiye ulaşıldı. Olgularımızda da görüldüğü üzere cerrahi rezeksiyonun rekürsanz açısından önemli bir faktör olduğu desteklenmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Epidermoid Kist, İntradural Ekstramedüller Tümör, Spinal Kord Tümör, Torakal Omurga

Address for Correspondence/Yazışma Adresi: Spc. Dr. Serdar Solmaz,  
Ankara University Faculty of Medicine, Department of Neurosurgery, Ankara, Turkey  
E-mail: serdar-solmaz@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-7889-3396  
Received/Geliş: 05.11.2019 Accepted/Kabul: 15.03.2020



©Copyright 2020 Ankara University Faculty of Medicine  
Journal of Ankara University Faculty of Medicine is published by Galenos Publishing House.  
All content are under CC BY-NC-ND license.

## Introduction

Epidermoid tumors are rare benign tumors commonly located in the intracranial region. Spinal epidermoid tumors are sporadic and constitute <1% of the intraspinal tumors (1). Epidermoid tumors may be congenital or acquired (2,3). Notably, epidermoid tumors are associated with spinal dysraphism, such as syringomyelia, dermal sinuses, or spina bifida. However, the most common etiology for acquired epidermoid tumor is recurrent lumbar puncture (3,4).

Epidermoid tumors can be extradural, intradural extramedullary or intramedullary, with intradural extramedullary being the type that is frequently observed (5). Epidermoid tumors are typically located in the lumbosacral spinal region and are rarely noted in the thoracic region (6); these tumors typically exhibit nonspecific symptoms that can vary depending on the location. Notably, symptoms such as paresthesia, paraparesis, motor-sensory complaints, and sphincter issues can cause grave difficulties. Epidermoid tumors become symptomatic over a long period owing to their slow-growing nature (3).

## Case Report

### Case 1

A 52-year-old female patient was admitted with a complaint of recurrent back pain, since 5 years. The patient did not have any history of penetrating trauma, puncture, or surgery in the thoracic region. Physical examination revealed no spinal dysraphism or skin abnormalities in the lumbar/sacral region. The patient had hypoesthesia below T4 dermatome on neurological examination.

However, the T1 and T2 sequences of contrast-enhanced thoracic magnetic resonance imaging (MRI) revealed a non-enhancing lesion with an increased nodular intradural extramedullary size of 7 mm (Figure 1). Finding of hypoesthesia below T4 dermatome on neurological examination prompted surgery.

The intradural mass was completely excised via T2 and T3 midline laminectomy and durotomy accompanied by intraoperative neurophysiological monitoring. Morphologically, the lesion was pearly white and lobulated. The spinal cord membranes and tumor periphery were well demarcated.

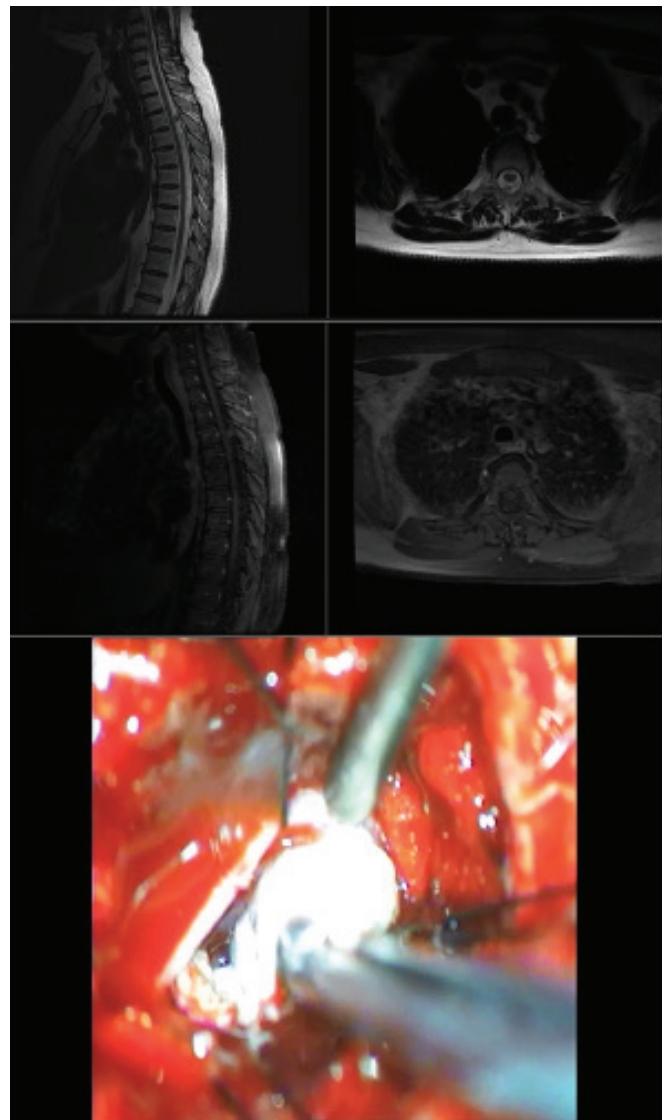
The patient's hypoesthesia improved during the postoperative period, and she was discharged 2 days after surgery. Histopathological evaluation was interpreted as epidermoid tumor. No residual tumor tissue or recurrence was

observed on the control MRI performed at the 2-year follow-up (Figure 2).

### Case 2

A 31-year-old female presented with new-onset weakness in both legs. Notably, she has a history of a spinal mass lesion in the thoracic region 5 years ago. On the examination, it was determined paraparesis, more prominent on the left. Therefore, a thoracic MRI was performed to examine the recurrence, and it revealed a 10x8 mm mass lesion at the widest part of the hypodense axial plane with intradural extramedullary circumferential enhancement in the left posterior T6 level (Figure 3).

The intradural extramedullary mass lesions were compatible with epidermoid tumor and were completely excised. The



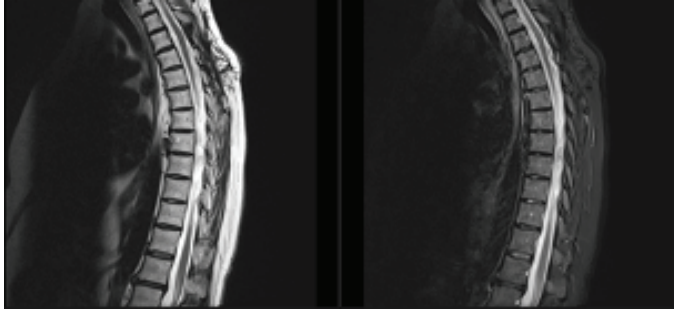
**Figure 1:** Preoperative T1 and T2- weighted MRI and intraoperative images of the first case

MRI: Magnetic resonance imaging

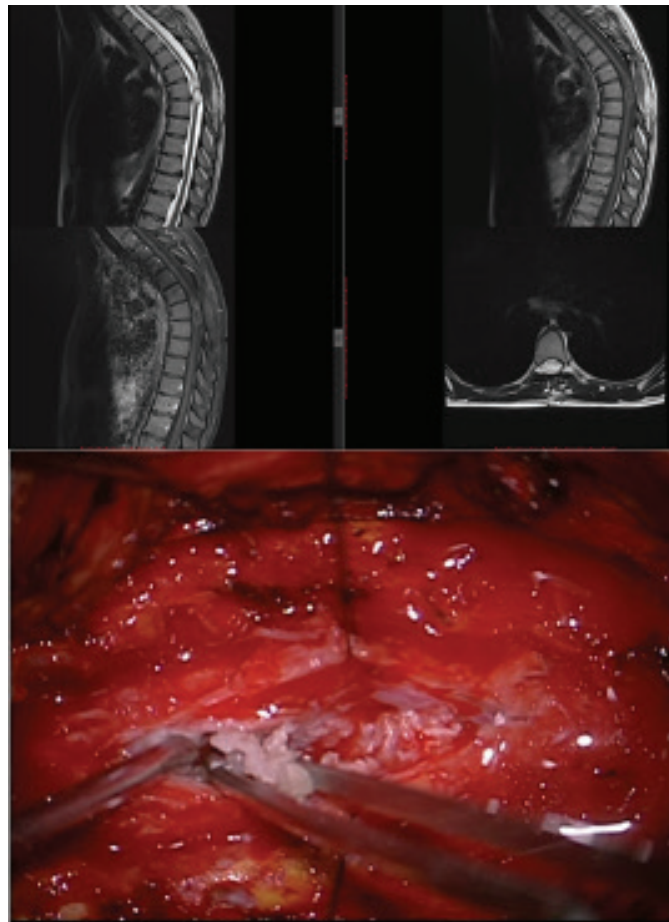
patient's preoperative paraparesis improved postoperatively. The histopathological diagnosis confirmed an epidermoid tumor, and no recurrence was observed at the 1-year follow-up (Figure 4).

## Discussion

Thoracic epidermoid cysts constitute approximately 0.8% of all spinal epidermoid tumors (4). The tumor tissue is typically located in the intradural extramedullary region, and microscopic



**Figure 2:** Follow-up T1 and T2- weighted MRI images of first case  
MRI: Magnetic resonance imaging



**Figure 3:** Preoperative T1 and T2- weighted MRI and intraoperative images of the second case  
MRI: Magnetic resonance imaging

examination shows stratified squamous epithelium and keratin strands (7).

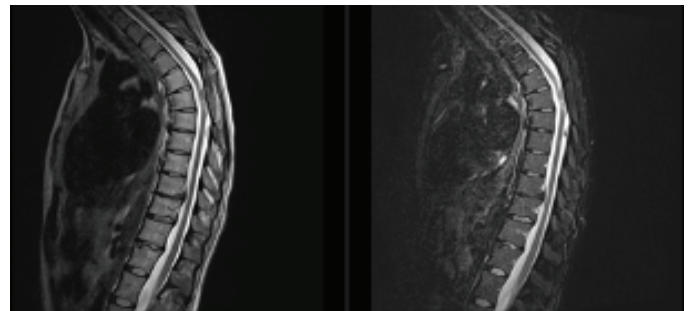
Spinal epidermoid cysts are classified into two types based on the etiology. The first type—congenital and acquired—presumably occurs congenitally as a result of the abnormal implantation of ectodermal cells during the closure of the neural tube between the third and fifth week of embryonic life (3,8), and in approximately 40% of spinal epidermoid cysts, these cysts are reportedly acquired with the replacement of epithelial tissue secondary to a previous lumbar puncture (5,9). The second type is isolated spinal epidermoid tumors that occur without congenital anomaly (dysraphisms), invasive procedures (i.e., lumbar punctures), or trauma. Although the occurrence of most of the epidermoid cysts in the lumbar region is not associated with congenital anomalies, this is not true regarding the cysts of cervical or thoracic regions (10).

A literature review has revealed that only eight cases of isolated spinal intradural extramedullary epidermoid cysts had been reported, six cases of those in thoracic region (1).

Radiologically, MRI is an effective imaging modality for the diagnosis of epidermoid tumors. MRI typically shows epidermoid tumors as isointense or hypointense on T1-weighted images and hyperintense on T2-weighted images (5). Although MRI signal variations can cause diagnostic difficulties in epidermoid tumors, physical examination and anamnesis may provide supportive data for diagnosis. Symptoms and clinical findings are attributable to the spinal cord or nerve root compression.

Moreover, avoidance of cyst content spillage into subarachnoid space is critical to prevent the development of chemical meningitis and arachnoidal adhesions that may develop postoperatively (3).

Although the thoracic or cervical region is an atypical site for epidermoid tumor, it should be considered in the differential diagnosis of MRI for the tumors in this region. However, the possibility of the occurrence of sporadic cases despite the absence of a history of spinal dysraphism and puncture, such as in our case, should be considered. A safe maximum resection should be performed to prevent recurrence. Nonetheless, long-



**Figure 4:** Follow-up T1 and T2-weighted MRI images of second case  
MRI: Magnetic resonance imaging

term follow-up is recommended, particularly in cases where total resection is impossible owing to the risk of potential recurrence of epidermoid tumors.

### Acknowledgements

The authors thank Turkish Neurosurgical Society for supporting partly for publication of this article.

### Ethics

**Informed Consent:** Informed consent was obtained from all the patients are including to the study.

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

### Authorship Contributions

Surgical and Medical Practices: A.A., İ.D., Ü.E., O.Ö., S.S., O.M., Concept: Ü.E., S.S., Design: Ü.E., S.S., Data Collection or Processing: İ.D., Ü.E., S.S., O.M., Analysis or Interpretation: Ü.E., S.S., Literature Search: Ü.E., S.S., Writing: S.S.

**Conflict of Interest:** The authors report no conflict of interest concerning the materials or methods used in this study or the findings specified in this paper.

**Financial Disclosure:** Preparation for publication of this article is partly supported by Turkish Neurosurgical Society.

## References

1. Barbagallo GMV, Maione M, Raudino G, et al. Thoracic Intradural-Extramedullary Epidermoid Tumor: The Relevance for Resection of Classic Subarachnoid Space Microsurgical Anatomy in Modern Spinal Surgery. Technical Note and Review of the Literature. *World Neurosurg.* 2017;108:54-61.
2. Bollar A, Prieto A, Allut AG, et al. Spinal epidermoid cysts without congenital anomalies associated. Report of two cases. *J Neurosurg Sci.* 1994;38:171-175.
3. Roux A, Mercier C, Larbrisseau A, et al. Intramedullary epidermoid cysts of the spinal cord. Case report. *J Neurosurg.* 1992;76:528-533.
4. Lunardi P, Missori P, Gagliardi FM, et al. Long-term results of the surgical treatment of spinal dermoid and epidermoid tumors. *Neurosurgery.* 1989;25:860-864.
5. Scarrow AM, Levy EI, Gerszten PC, et al. Epidermoid cyst of the thoracic spine: case history. *Clin Neurol Neurosurg.* 2001;103:220-222.
6. Penisson-Besnier I, Guy G, Gandon Y. Intramedullary epidermoid cyst evaluated by computed tomographic scan and magnetic resonance imaging: case report. *Neurosurgery.* 1989;25:955-959.
7. Maeda T, Mishima K, Imanishi J, et al. An Epidermoid Cyst of the Thoracic Spine in an Elderly Patient. *World Neurosurg.* 2019;127:113-116.
8. Kukreja K, Manzano G, Ragheb J, Medina LS. Differentiation between pediatric spinal arachnoid and epidermoid-dermoid cysts: is diffusion-weighted MRI useful? *Pediatr Radiol.* 2007;37:556-560.
9. Per H, Kumandaş S, Gümüş H, et al. Iatrogenic epidermoid tumor: late complication of lumbar puncture. *J Child Neurol.* 2007;22:332-336.
10. Gupta S, Gupta RK, Gujral RB, et al. Signal intensity patterns in intraspinal dermoids and epidermoids on MR imaging. *Clin Radiol.* 1993;48:405-413.

# İmperfore Himene Bağlı Karın Ağrısının Over Torsiyonuyla Karıştığı Bir Olguda Fizik İncelemenin Önemi

## The Importance of Clinical Examination in a Case of Imperforate Hymen Case Mimicking Ovarian Torsion

© Merve Duman Küçükuray, © Özlem Balcı, © Beytullah Yağız, © Ergun Ergün

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

### Öz

İmperfore himen yaklaşık olarak 2000 kadında bir görülmekle birlikte sıklıkla sporadiktir. Hemen hemen tüm olgularda tanı adolesan döneminde primer amenore veya pelvik ağrı incelemesi esnasında fizik inceleme ile konmaktadır. On üç yaşındaki kız hasta hastanemize dış merkezden over torsiyonu ön tanısıyla yönlendirildi. Hastanemize başvurduğunda yapılan fizik muayenesinde muayenesinde pelvik bölgeden umbilikusa dek uzanan dolgunluk ve her iki alt kadranda hassasiyeti mevcuttu. Yapılan genital muayenede dış genital organlar normal olmakla birlikte vestibülün izlenmesi gerektiği yerde mavi refle veren (ıkınma olmaksızın) bombeleşme saptandı. İmperfore himen nedeniyle oluşan hematokolpos öntanısı ile acil olarak genel anestezi altında ameliyat edildi. Her ne kadar son yıllarda görüntüleme yöntemleri öne çıksa da fizik inceleme ve anamnez ilk basamak tanı yöntemi olmalıdır. Özellikle imperfore himen gibi özellikli muayene bulgusu ile kolay tanınabilen durumlarda dikkatli fizik muayene gereksiz tetkiklerin önüne geçebilir ve tedavi sürecini hızlandırabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Akut Abdomen, Adolesan, Himen, Pelvik Ağrı

### Abstract

Imperforate hymen has been reported to occur in one in 2000 in females and it is mostly a sporadic event. In almost all cases, patients apply to the hospital with complaints of primary amenorrhea or pelvic pain. The diagnosis is made during physical examination. A 13 years old female patient was referred to our hospital with a preliminary diagnosis of ovarian torsion. Physical examination showed that the external genital organs were normal, but bulging-bombing with blue reflection (without straining) was found where the vestibule should be monitored. She was operated under general anesthesia for hematocolpos due to imperforate hymen. Physical examination may prevent unnecessary procedures and examinations and also accelerate the treatment process especially as in the cases that can be easily diagnosed with a special examination finding such as imperforate hymen.

**Key Words:** Acute Abdomen, Adolescent, Hymen, Pelvic Pain

### Giriş

İmperfore himen (İH) yaklaşık olarak 2000 kadında bir görülmekle birlikte sıklıkla sporadiktir (1,2). Hemen hemen tüm olgularda tanı adolesan dönemde primer amenore veya pelvik ağrı incelemesi esnasında konmaktadır. Pelvik ağrı, menstruasyon döneminde daha fazla olduğu için ataklar halinde gelir ve

hastalar sıklıkla ara dönemlerde göreceli olarak rahatladıkları için tanıda gecikmeler olabilir (3,4). Her ne kadar günümüzde görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda büyük önem taşısa da anamnez ve fizik inceleme hemen tüm hastalarda tanıya gitmede en önemli ve ilk basamak olarak kalmalıdır. Bu olgu sunumunda over torsiyonu ön tanısı ile kliniğimize yönlendirilen ve fizik inceleme sonucunda İH tanısı alan hastanın sunulması amaçlandı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Öğr. Gör. Ergun Ergün,  
Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye  
Tel.: 905380370473 E-mail: drergunergun@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-8806-4022  
Geliş/Received: 02.11.2019 Kabul/Accepted: 05.02.2020

©Telif Hakkı 2020 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.  
Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.





## Olgu Sunumu

On dört yaşında kız hasta 1 gündür olan aralıklı karın ağrısı ve idrarını yapmakta zorluk şikayetleri ile kliniğe başvurdu. Henüz hiç adet görmemiş olan hastanın dış merkezdeki abdominal ultrasonografisinde sol adneksiyal alanı tama yakın dolduran 175x95mm boyutunda, yoğun içerikli, posteriorunda solid komponenti bulunan kistik lezyon izlenmiş ve sol over görüntülenememiş ve uterus sağa deviye olarak görüntülenmişti. Mevcut bulgular ile hasta over torsiyonu ön tanısı ile ameliyat için tarafımıza yönlendirilmişti.

Fizik incelemede umbilikusa dek uzanan dolgunluk ve her iki alt kadranda hassasiyeti mevcuttu. Yapılan genital muayenede dış genital organlar normal olmakla birlikte vestibülün izlenmesi gerektiği yerde mavi refle veren (ıkınma olmaksızın) bombeleşme saptandı. Hastaya çekilen ayakta direkt batın grafisinde özellik yoktu. Yapılan abdominal ultrasonografide her iki adneksiyal loju dolduran endometriyal kavite ile ilintili 17x9x6 cm ölçülen yoğun içerikli hemorajik debris görüldü ve ayırıcı tanıda öncelikle hematometrokolpos düşünüldü. Her iki over normaldi, kanlanmaları doğaldı. Uterus ve vajenin gözlenebilen kısımlarında ek anomali izlenmedi.

İH nedeniyle oluşan hematokolpos öntanısı ile acil olarak genel anestezi altında ameliyata alınan hasta litotomi pozisyonunda iken himen vertikal ve transvers olarak (hitcross-haç işareti şeklinde) insize edildi, içeriden yaklaşık 1100 cc koyu hemorajik mayi drene oldu. Dış genital organlarda ek anomali saptanmadı. Vajene foley sonda yerleştirildi. Ameliyat sonrası erken dönemde vajen sondası çekilen hasta ameliyat sonrası 1. gün taburcu edildi ve 6 aylık takibinde düzenli adet gören hastada herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

## Tartışma

İH'ye klinik rutinde çok sık rastlanmasa da McCann ve ark. (5) yaptığı tanımlayıcı gözlemsel bir çalışmada 10 ay ile 10 yaş arasında incelenen kızlarda görülme sıklığı %1,2 olarak bildirilmiştir. İyi bir anamneze eşlik edecek olan dikkatli bir fizik inceleme ile kolayca tanı konulabilir.

Adölesan dönemdeki kız hastalarda akut pelvik ağrıya sebep olan nedenler jinekolojik, genitoüriner ya da gastroenterolojik kaynaklı olabilir. Pedyatrik jinekolojik nedenler over torsiyonu, hematometrokolpos, adneksiyal kistler, gebelik ilişkili durumlar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, vb iken; apendisit, Meckel divertikülü, mezenterik lenfadenopatiler, enflamatuvar barsak hastalıkları, üreterolitiazis, üriner sistem enfeksiyonları da jinekolojik hastalıklar dışında sık görülen nedenlerdendir (6-8).

Bu hastalıklar arasında ayırıcı tanı yapılırken ayrıntılı bir anamnez ve fizik inceleme büyük oranda başarılı olabilir.

Jinekolojik nedenler gastroenterolojik ve üriner problemlerden hikaye ile ayırt edilebilir ve görüntüleme yöntemleri sadece tanıyı kesinleştirmek ve tedavi zamanlamasını ve yöntemini planlamak için gerekli hale gelir.

İH bu hastalıklar içerisinde belki de anamnez özellikleri ve fizik inceleme bulguları açısından en özellikli olanlardan biridir. Küçük çocuklarda bu olgular genelde asemptomatik seyretse de semptomatik olan adölesanlarda hikayede adet görmeme, pelvik ağrı ve fizik incelemede labiumların hafifçe yanlara çekilerek yapılacak dış genitelya muayenesi tanı koydurur. Sunulan olgu özelinde hastanın hiç adet görmemesi akla İH'yi getirerek dış genitelya muayenesini gerekli kılmaktadır. Genital muayene bilindiği gibi İH'de oldukça özelliklidir ve ayırıcı tanı açısından en önemli basamaktır (2). Pelvik kitle şikayeti ile hastaneye başvuran ve ultrasonografi sonucu ile over torsiyonu ön tanısı alan hastanın fizik incelemesinde dışarı doğru bombeleşmiş himen İH tanısı koydurmuş ve hastanın tedavi sürecini yönlendirmişti.

Özellikle erken dönemde hastaneye başvuran adölesan hastalar veya küçük yaşta asemptomatik kız çocuklarında olduğu gibi fizik incelemenin spesifik olmadığı hasta gruplarında ise ultrasonografi tanıya yardımcı olabilir (9). Ultrasonografinin yeterli olmadığı durumlarda ise iç genital anomalilerin tayini veya karın içi kitle şüphesini ortadan kaldırmak için manyetik rezonans görüntüleme de kullanılabilir (10-12).

Over torsiyonunu dış genitelya muayenesi yapmadan veya ayrıntılı bir anamnez almadan İH nedeni ile oluşan hematokolpostan ayırt etmek oldukça zordur. Her ikisinde de fizik incelemede pelvis ve karın alt kadranslarında hassasiyet görülebilir. Ultrasonografi de benzer bulgular verebilir ve özellikle bu tetkikin subjektifliği göz önüne alındığında hasta over torsiyonu nedeni ile acil olarak ameliyata alınabilir. Ancak klinisyenin yapacağı basit ve hızlı bir dış genitelya muayenesi hastayı gereksiz ve invaziv bir işlemden kurtarabilir. Dış genitelya muayenesi özellikle adölesanlarda akut karın tablosu ile başvuran hastaların rutin muayenesinin bir parçası olmalıdır. Fakat ne yazık ki pratikte bu hastaların ancak 1/3'üne dış genitelya muayenesi rutin olarak yapılmaktadır (2).

Son dönemde hekimler hasta yoğunluğu nedeniyle hastalara daha hızlı ve erken tanı koyabilmek kaygısıyla görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar tetkiklerine öncelik vermektedir. Bu nedenle ön tanı ve ayırıcı tanıda temeli oluşturan ve hekimi doğru tanıya yönlendirecek olan anamnez ve fizik inceleme bölümlerine kısıtlı zaman ayrılmaktadır. Böyle benzer klinik durumlarda hekimlerin gereksiz girişimlerden kaçınmak için hastanın hikayesi ve fizik incelemesini göz önüne alarak ayırıcı tanıda gerçekten yardımcı olacak görüntüleme yöntemini seçmesi çok önemlidir.

## Etik

**Hasta Onayı:** Hastadan ve ebeveynlerin her ikisinden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

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

## Yazarlık Katkıları

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

**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. Parazzini F, Cecchetti G. The frequency of imperforate himen in Northern Italy. *Int J Epidemiol.* 1990;19:763-764.
2. Posner JC, Spandorfer PR. Early detection of imperforate himen prevents morbidity from delays in diagnosis. *Pediatrics.* 2005;115:1008-1012.
3. Hall DJ. An unusual case of urinary retention due to imperforate himen. *J Accid Emerg Med.* 1999;16:232-236.
4. Letts M, Haasbeek J. Hematocolpos as a cause of back pain in premenarchal adolescents. *J Pediatr Orthop.* 1990;10:731-732.
5. McCann J, Wells R, Simon M, et al. Genital findings in prepubertal girls selected for nonabuse: a descriptive study. *Pediatrics.* 1990;86:428-439.
6. Doğan ÖF, Şentürk M, Aslan S, ve ark. Abdominal Kitle ile Başvuran İmperfore Himen Olgusu. *Osmangazi Tıp Dergisi.* 2014;36:1-4.
7. Kafadar S, Kafadar H. Karın Ağrısı Şikâyeti ile Gelen Ergen Kızlarda İmperfore Himene İkincil Hematokolpos. *Adıyaman Üniv Sağlık Bilimleri Derg.* 2017;3:407-417.
8. Banerjee AK, Clarke O, MacDonald LM. Sonographic detection of neonatal hydrometrocolpos. *Br J Radiol.* 1992;65:268-271.
9. Naffaa L, Deshmukh T, Tumu S, et al. Imaging of Acute Pelvic Pain in Girls: OvarianTorsion and Beyond *Curr Probl Diagn Radiol.* 2017;46:317-329.
10. Mayer WR, McCoy MC, Fritz MA. Combined abdominal perineal sonography to assist in diagnosis of transverse vaginal septum. *Obstet Gynecol.* 1995;85:882-888.
11. Paksoy Y, Açıkgozözü S, Yeşeri M, et al. Obstrüktif uterovajinal anomaliler: US ve BT bulguları. *Genel Tıp Derg.* 1997;7:99-101.
12. Ballesio L, Andreoli C, De Cicco ML, et al. Hematocolpos in double vagina associated with uterus didelphus : US and MR findings. *Eur J Radiol.* 2003;45:150-153.
13. Kushnir O, Gadre K, Blankstein J. Rectal sonography for diagnosing hematocolpometra. A case report. *J Reprod Med.* 1997;42:519-520.
14. Cass DL. Ovarian torsion. *Semin Pediatr Surg.* 2005;14:86-92.